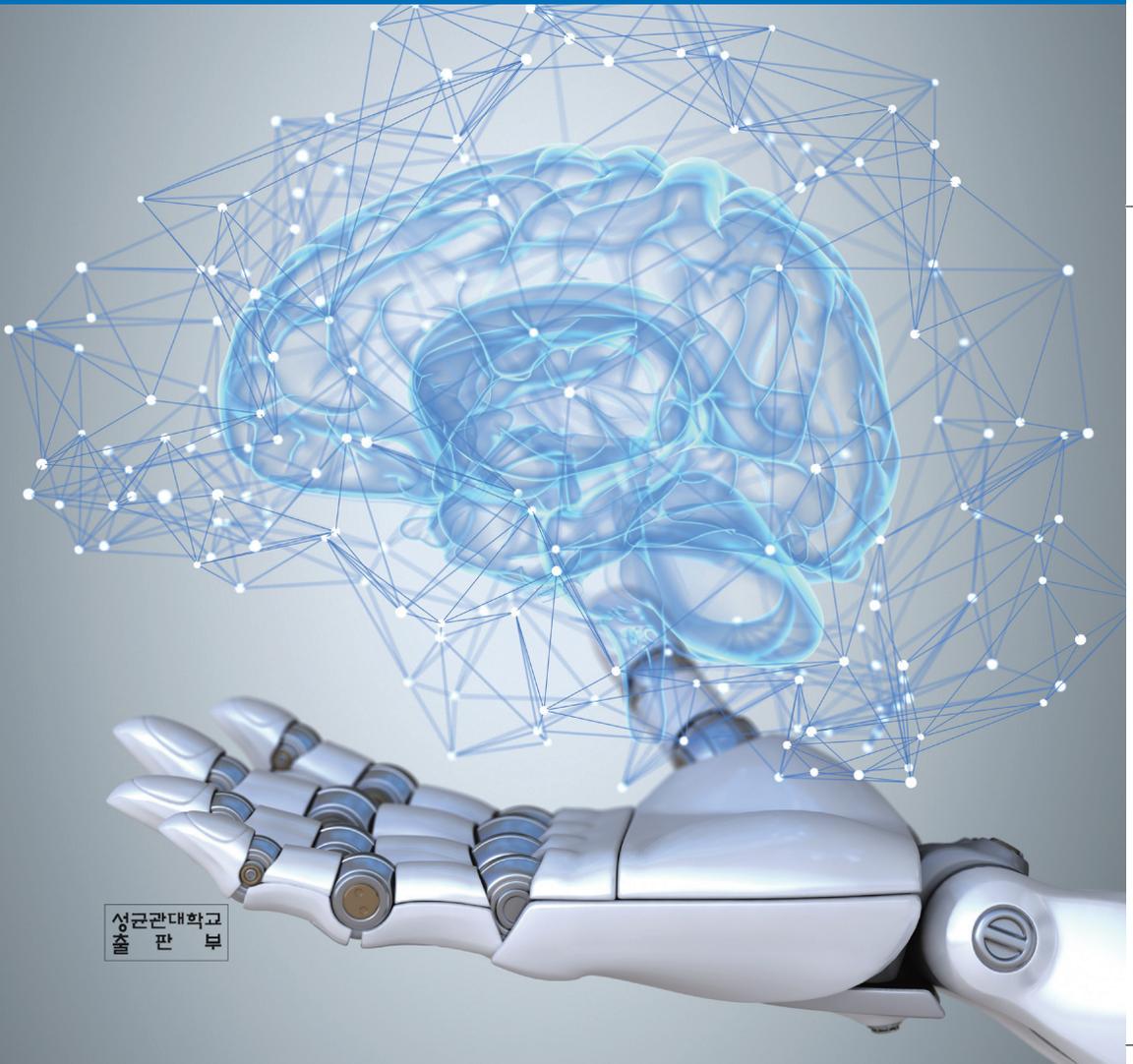


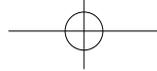


# 지능형 정밀 헬스케어 공학 개론

박재석 | 우충완 | 이승균 외 8명



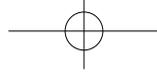
순경관대학교  
출판부



# 목차



<b>제1장</b>	서문   박재석·우충완·이승균 .....	7
<b>제2장</b>	뇌영상 기반 브레인 디코딩과 정밀의료   우충완 .....	13
<b>제3장</b>	뇌영상 기반 인지 기능 예측   심원목 .....	37
<b>제4장</b>	초고해상도 이광자 형광 영상법을 이용한 뇌과학 연구   서민아 .....	57
<b>제5장</b>	고해상도 자기공명영상 시스템   이승균 .....	79
<b>제6장</b>	첨단의료영상기반 폐 질환 진단과 정밀의료   박장연 .....	103
<b>제7장</b>	혈관계 영상 및 정밀의료   박재석 .....	141
<b>제8장</b>	초음파 영상 장치 개요 및 최적화 기술   박진형 .....	163
<b>제9장</b>	의료데이터 활용: 데이터 표준화와 비식별화   신수용 .....	187
<b>제10장</b>	생체재료융합형 면역치료와 정밀의료   박천권 .....	207
<b>제11장</b>	3D 바이오 프린팅과 정밀의료   신미경 .....	231
<b>제12장</b>	인쇄유연전자와 정밀의료   조규진 .....	253



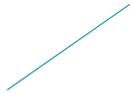
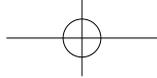
# 제1장

## 서문

/

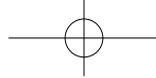
박재석, PhD, 우충완, PhD, 이승균, PhD  
성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과





의료 기술의 발달로 인해 백세 시대라는 말이 나올 정도로 현대 사회는 고령화 사회가 되어 가고 있다. 하지만 이와 동시에 미세먼지와 같은 환경오염, 혼밥/혼술/혼행 등의 개인화된 문화, 과도한 스트레스 등의 유해 생활 환경으로 인해 우리의 정신 신체 건강은 심각하게 위협받고 있다. 질병에 대한 사회 경제적 부담은 점차 커지고 있으며, 고비용 저효율의 헬스케어 시스템을 극복하기 위한 혁신에 대한 필요가 날로 증가하고 있다.

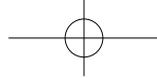
현대 의료 시스템은 환자를 동질 집단으로 여기고 증상의 차이에 초점을 맞추어 표준화, 매뉴얼화된 치료를 처방하는 식의 헬스케어를 추구해 왔다. 하지만 최근에는 개개인의 유전체를 쉽게 판독할 수 있는 시대가 도래하면서, 같은 증상에도 불구하고 개인의 특성에 따라 다른 치료를 처방할 수 있는 학문적 근거가 쌓이고 있다. “정밀의료”(precision medicine)는 바로 환자 개인의 특성을 고려하여 환자를 더 정확하게 분류하고 이를 고려하여 최적의 맞춤형 고효율 헬스케어를 추구하는 접근을 가리킨다. 정밀의료는 의료서비스의 패러다임을 바꿀 미래 성장원동력으로 평



가받고 있으며, 여러 나라들에서 앞다투어 대규모 정밀의료 연구 프로젝트를 시작하고 있다.

현재 가장 발전한 수준의 정밀의료는 인간유전체, 질병 관련 분자적 생체지표, 환경요인 등의 빅데이터 분석에 의존하고 있으며, 암 질환이 주요 질병 타겟이 되어 왔다. 하지만, 암 이외의 심각한 질환들에 대한 정밀의료 기술 개발은 본격적으로 이루어지지 못하고 있다. 예를 들어, 현대 사회에서 급격히 증가하고 있는 우울, 불안, 조현병 등의 정신과적 질환들, 간질 등의 중추신경 계통 난치성 질환, 만성 통증, 치매 등의 신경퇴행성 장애, 자폐 등의 신경발달 장애 등, 이러한 질환들을 목표로 정밀의료적 접근을 개발하기 위해서는 새로운 개념을 제시할 수 있는 학문적 융합이 필요하다. 특히, 다중 척도(multi-scale)로 생체 정보를 수집할 수 있는 데이터 수집 플랫폼, 인공지능과 빅데이터를 이용한 다양한 종류의 정보를 통합하여 분석할 수 있는 기술, 새로운 문제를 정의하고 해결할 수 있는 사회학/심리학적 접근, 생체 내 미세환경을 정밀하게 모사하여 다양한 치료제를 검증할 수 있는 지능형 인공생체 플랫폼 등의 통합적 개발이 필요하며, 이러한 다양한 분야를 이해하고 새로운 각도에서 의학과 의료 서비스의 문제를 해결해 나갈 수 있는 인재 양성이 시급하다.

본 개론서는 정밀의료 관련 분야들을 개괄적으로 소개하려는 목적으로 쓰여졌다. 총 11명의 성균관대학교 소속 해당 분야 전문가들의 기여로 만들어졌으며, 서문 포함 전체 12장으로서 크게는 4개의 파트로 나누어 볼 수 있다. 첫번째는 2~4장에 걸쳐 뇌영상을 이용한 인지기능 및 뇌관련 질환에 대한 정밀의료적 접근을 소개하였다. 2장에서는 우충완 교수가 “뇌영상 기반 브레인 디코딩과 정밀의료”라는 제목으로 뇌바이오마커를 통해 어떻게 뇌기능, 성격, 인지 스타일, 행동습관 등의 인지, 정서, 행동 프로파일 정보를 통합하여 정밀医료를 가능하게 할 것인지

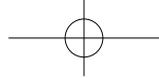


에 대해 논의하였다. 3장에서는 심원목 교수가 “뇌영상 기반 인지 기능 예측”이라는 제목으로 뇌기능 영상을 기반으로 개인의 인지 기능을 예측하는 모델에 대한 연구 동향 및 활용 분야를 소개하였다. 4장에서는 서민아 교수가 “초고해상도 이광자 형광 영상법을 이용한 뇌과학 연구”라는 제목으로 이광자(two-photon) 형광 영상법을 이용한 최근 뇌과학 연구 동향과 이 영상법이 향후 뇌과학 및 뇌질환 치료에 시사하는 점을 논의하였다.

두번째 파트는 5~8장으로 멀티스케일 생체정보 데이터 수집 플랫폼에 대한 내용으로 자기공명영상과 초음파 등의 첨단 고해상도 의료 이미징의 원리와 최신 기술 동향을 소개하였다. 5장에서는 이승균 교수가 “고해상도 자기공명영상 시스템”이라는 제목으로 자기공명영상 기기의 시스템 구성과 고해상도 영상을 얻기 위한 최신기술 동향을 소개하였다. 6장에서는 박장연 교수가 “첨단의료영상 기반 폐질환 진단과 정밀의료”라는 제목으로 폐 영상을 위한 의료영상장비 및 기법들을 개괄하고 의료영상에 기반한 폐 구조 및 기능 평가가 어떻게 이루어지는 살펴보았다. 7장에서는 박재석 교수가 “혈관계 영상 및 정밀의료”라는 제목으로 고해상도 혈관계 영상을 위한 자기공명영상신호 모델링 및 최신 기술 동향을 소개하였다. 8장에서는 박진형 교수가 “초음파 영상장치 개요 및 최적화 기술”의 제목하에 초음파 영상의 원리, 구현 방법에 대해 설명하고 영상 최적화에 대한 구체적인 예를 제시하였다.

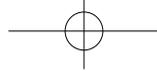
세번째 파트는 디지털 헬스의 기반이 되는 의료 빅데이터에 대한 내용이며, 9장에서 신수용 교수가 “의료데이터 활용: 데이터 표준화와 비식별화”라는 제목으로 의료 데이터 활용을 위해 반드시 필요한 데이터 표준화와 개인 정보 보호를 위한 비식별화의 개념에 대해서 소개하였다.

네번째 파트에서는 지능형 인공생체 플랫폼이 정밀의료에서 가지는



의의가 10~12장에 걸쳐 소개되었다. 10장에서는 박천권 교수가 “생체 재료융합형 면역치료와 정밀의료”라는 제목으로 항암 면역치료의 원리와 그 임상적 응용에 대해 개괄하고, 생체재료와의 융합을 통한 시너지 효과를 최신 연구 사례를 중심으로 논의하였다. 11장에서는 신미경 교수가 “3D 바이오 프린팅과 정밀의료”의 제목하에 인공조직을 제작하기 위한 3D 바이오 프린팅 기술의 개념과 잉크 소재들에 대해서 소개하고, 지능형 정밀의료 산업에서의 역할을 전망해 보았다. 12장 “인쇄유연전자와 정밀의료”에서는 조규진 교수가 정밀의료 구현에 필요한 개인 의료 데이터를 간단, 저렴하게 실시간 제공할 수 있게 하는 인쇄유연전자 기술을 소개하였다.

본 개론서는 생체/영상 정보의 생성에서부터 빅데이터의 효율적인 이용과 지능형 분석에 이르기까지 첨단 정밀医료를 구현하기 위한 다양한 분야의 지식을 비교적 짧은 시간에 학습할 수 있도록 구성되었다. 비록 방대한 의료 공학 기술의 모든 분야를 담지는 못하였지만, 본서를 통하여 많은 학생들이 미래 보건의학의 새로운 물결로 각광받는 맞춤형 정밀 의료 관련 연구에 더욱 관심을 가지고, 관련 기술의 정확한 이해를 바탕으로 새로운 연구를 개척하는 데 도움이 되기를 바란다. 이를 통해 많은 학생들이 건강한 현대사회 구현에 기여하고 미래의학의 신산업을 창출할 수 있는 인재로 자라나는 데 일조할 수 있다면 더 바랄 게 없겠다.



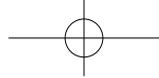
## 제2장

# 뇌영상 기반 브레인 디코딩과 정밀의료

우충완, PhD

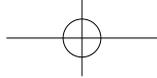
성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과





기능자기공명영상(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)은 지난 30년간 인간의 인지와 감정에 대한 연구를 혁신적으로 변화시켜왔다. 하지만, 시간이 지날수록 fMRI 연구들의 낮은 민감도와 특이도, 재현 실패 등의 심각한 문제가 드러났으며, 아직까지 임상이나 교육 등의 응용 현장에서 사용할 수 있는 fMRI 검사 도구는 전무하다. 최근에 새롭게 등장하고 있는 예측 모델링 기법은 다양한 문제들을 해결할 수 있는 잠재력을 지닌다. 이 새로운 접근법은 기계학습, 빅데이터, 뇌와 인지정서기능 간의 탄탄한 맵핑을 목표로 하는 실험 디자인 등으로 이루어져 있으며, 잘 정의된 뇌기능 바이오마커의 개발을 가능하게 한다. 뇌기능 바이오마커를 통한 브레인 디코딩 기법은 개인의 유전정보, 생체정보 뿐만 아니라, 성격, 인지 스타일, 행동습관 등의 인지, 정서, 행동 프로파일 정보를 사용하여 개인 맞춤형 정밀의료를 가능하게 할 것이며, 심리학, 인지정서신경과학, 기능 뉴로이미징, 계산신경과학, 인공지능 등을 융합하여 신산업을 창출하는 원동력을 제공할 것이다.

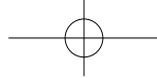
1. 서론
2. 브레인 디코딩을 이용한 인지정서 기능 연구
  - 2.1 기존 fMRI 해석 방법의 문제점
  - 2.2 인지정서기능 뇌바이오마커 개발의 중요성
  - 2.3 기계 학습을 이용한 브레인 디코딩의 필요성
3. 통증 디코딩 연구의 예
  - 3.1 통증 뇌바이오마커 개발
  - 3.2 신체 통증과 정서적 통증의 뇌표상
4. 뇌영상 기반 정밀의료를 향하여
  - 4.1 재현성 위기에 대응하기
  - 4.2 중개 연구를 촉진하기
5. 결론: 뇌인지 기반 정밀의료를 향하여
6. 참고문헌



# 1. 서론

21세기는 뇌과학의 시대라고 해도 과언이 아니다. 유전자를 정복하고자 하는 프로젝트였던 게놈 프로젝트(Human Genome Project)는 막을 내리고, 뇌의 모든 연결 회로와 기능을 알아내고자 하는 커넥톰 프로젝트(Human Connectome Project)가 시작되었다. 미국 정부는 2013년 당시, 버락 오바마 대통령이 직접 브레인 이니셔티브(BRAIN initiative)를 발족하였으며(NIH, 2013), 유럽에서도 2013년 EU의 주도로 휴먼 브레인 프로젝트(Human Brain Project)를 시작하였다(EU, 2013). 중국과 일본 등지에서도 앞다투어 마지막 미답지인 뇌를 탐구하고자 정부 주도로 대규모 연구 프로젝트들을 시작하였다(Cyranoski, 2016, 2017).

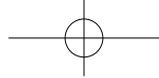
21세기가 뇌과학의 시대가 될 수 있는 중요한 원동력 중 하나는 지난 몇십년간 이루어진 뇌영상 기법의 눈부신 발전이다. 제브라피시나 초파리 유충의 뇌는 이미 단일 세포 수준의 공간해상도와 수 millisecond 수준의 시간해상도로 뇌활성화 패턴을 *in-vivo*로 관찰할 수 있는 시대가 되었다. 쥐와 같은 설치류의 뇌는 일부 뇌영역에 대해서는 단일세포 수준으



로, 뇌표면에 대해서는 전체 뇌 수준에서 신경 세포의 활성화를 직접 관찰할 수 있게 되었다. 그 중에서도 인간과 원숭이와 같은 대동물의 살아있는 뇌의 관찰을 가능케 해준 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)의 발전은 뇌과학 연구를 혁신적으로 변화시켰다.

예를 들어, MRI를 이용하면 인간 뇌의 구조와 기능을 동시에 측정할 수 있으며, 특히 전체 뇌의 활성화 패턴을 2-3초 이내에 스캔할 수 있어, 시스템 수준으로 살아있는 뇌를 연구할 수 있는 새로운 장을 열어주었다. 또한 살아있는 뇌의 활동을 기록할 수 있다는 사실은 인간의 마음, 몸의 변화 등을 뇌와 연관지어 연구할 수 있다는 것을 의미하며, 이전에는 독립적으로 존재해온 심리학, 경제학, 사회학, 면역학, 내분비학, 유전학 등을 신경과학, 뇌과학과 융합할 수 있는 길이 열렸다는 것을 의미한다. 실제로 이에 MRI의 출현 이후, 이전에는 존재하지 않았던 인지신경과학, 정서신경과학, 사회신경과학, 신경경제학, 신경면역학 등의 새로운 융합 학문 분야들이 만들어졌다.

하지만 강력한 기술은 강한 책임감을 요구한다. 사람들은 MRI를 통해 우리가 꿈꾸던 미래, 즉 뇌영상 기술을 이용하여 병을 치료하고, 건강하고 더 나은 삶을 쉽게 이룰 수 있을 것이라 기대했지만, 여전히 병원에서 쓰이는 MRI기술은 구조 뇌 영상에 국한되어 있으며(Woo, Chang, Lindquist, & Wager, 2017), 뇌영상 분석 기법에서 종종 문제가 발견되기도 한다(Eklund, Nichols, & Knutsson, 2016). 어떠한 기술과 접근을 통해 우리는 이러한 한계를 극복하고, 인간을 위해 이 강력한 기술을 지금보다 더 잘 사용할 수 있을까? 본 장에서는 기능자기공명영상(functional MRI, fMRI)과 브레인 디코딩을 중심으로 이 질문을 다뤄보고자 한다.



## 2. 브레인 디코딩을 이용한 인지정서 기능 연구

### 2.1 기존 fMRI 해석 방법의 문제점

기존 fMRI 연구에서 가장 흔하게 찾아볼 수 있는 뇌맵핑의 접근 방법은 다음과 같다. 첫째, 어떤 잘 알려진 인지정서기능을 필요로 하는 A라는 과제를 하는 동안 fMRI 신호를 촬영하여 그 인지정서기능이 뇌의 어떤 영역을 활성화시키는지 알아낸다. 이를 우리는 뇌와 기능 사이의 국재화 맵핑(local mapping of the brain-function relationship)이라고 부를 수 있겠다. 둘째, 우리가 현재는 잘 알지 못하는 인지정서기능을 필요로 하는 B라는 과제를 피험자에게 시키고, 어떤 뇌 영역이 활성화되는지 조사한다. 셋째, B라는 과제가 A와 같은 뇌영역을 활성화시킨다면 A와 B의 기능을 연결할 수 있으며, 이를 우리는 기능과 기능 사이의 맵핑(function-to-function mapping)이라 부를 수 있다(그림 1a)

이러한 접근법을 사용한 논문들은 매우 흔하게 찾아볼 수 있는데, 한 예로 2007년 미국에서 대선이 한창 진행 중이었을 때, Kaplan 등은

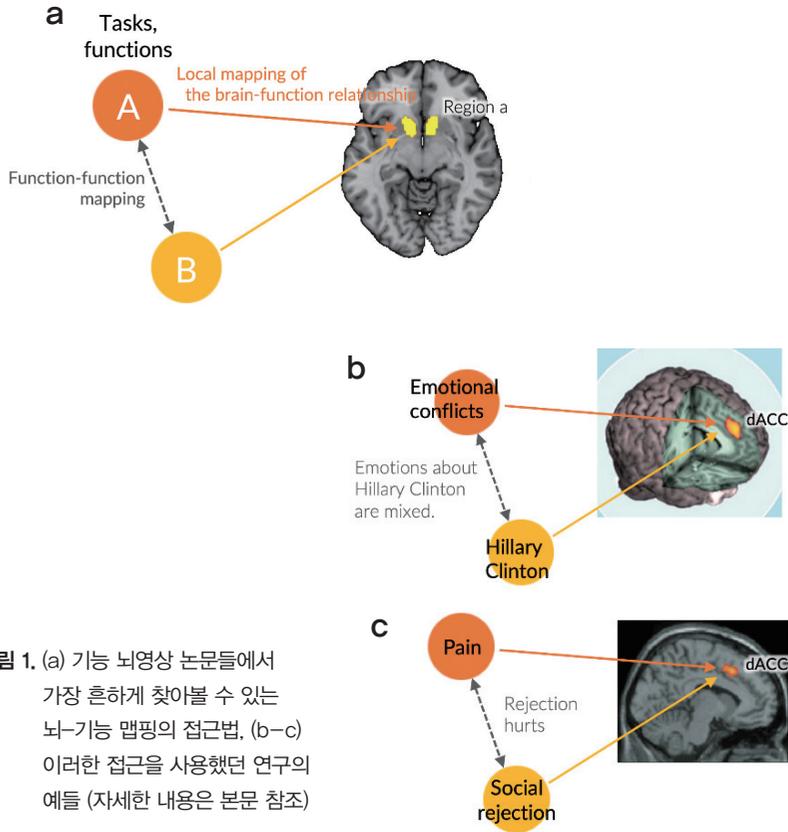
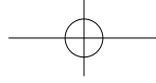
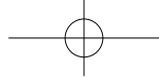


그림 1. (a) 기능 뇌영상 논문들에서 가장 흔하게 찾아볼 수 있는 뇌-기능 맵핑의 접근법, (b-c) 이러한 접근을 사용했던 연구의 예들 (자세한 내용은 본문 참조)

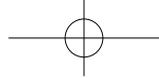
피험자들에게 당시 미대선 주자들의 사진을 보여 주었다. 당시 많은 관심을 받고 있던 등측 전측대상피질(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)은 인지적 혹은 정서적으로 갈등이 있을 때 활성화된다고 알려져 있었다. 실험 결과, 피험자가 다른 대선 주자의 사진을 봤을 때보다 힐러리 클린턴의 사진을 봤을 때 그들의 dACC 영역이 더 크게 활성화된다는 사실을 발견했으며, 연구자들은 이를 “힐러리 클린턴에 대한 사람들의 감정은 여러가지가 섞여 있는 갈등 상황”이라고 해석했다. 이러한 결과는 뉴욕타임즈에도 실린 바 있다(그림 1b) (Iacoboni, Freedman, & Kaplan, 2007; Kaplan,



Freedman, & Iacoboni, 2007).

하지만 문제는 dACC 영역은 갈등을 느낄 때 뿐만 아니라 다른 인지 정서 기능에도 중요하다는 사실이다. 한 예로, dACC 영역은 통증을 느낄 때에도 활성화된다(그림1c). 흥미롭게도, Eisenberger 등은 피험자가 특정 사회적 활동에서 배제되어 외로움을 느낄 때에 이 dACC 영역이 활성화된다는 사실을 보고했고, 이를 근거로 사회적으로 거절당하는 것은 몸이 아픈 것과 유사한 것이라고 해석했다(Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003). 이 예에서 볼 수 있듯이, dACC의 활성화는 여러가지 의미로 해석될 수 있으며, 연구자는 이를 자신의 관심이나 의도에 따라 마음대로 왜곡하여 해석할 수 있다.

무엇이 문제일까? 바로 문제는 그림 1a에서 보여주는 추론 방식에서 가장 중요한 기반이 되는 “뇌와 기능 사이의 국재화 맵핑”의 허술함에서 비롯된다. 즉, 하나의 뇌 영역과 기능 간의 관계는 생각보다 그리 탄탄하지 않다는 것이다. 실제로 뇌와 인지정서기능은 many-to-many의 관계를 가지는데 반해(즉, 많은 영역이 많은 일을 하는), 뇌와 기능 사이의 국재화 맵핑은 하나의 뇌영역이 하나의 일을 하는 one-to-one 관계에 대한 가정에 기반한다. 실제로 한 메타 분석 연구에 따르면, dACC 영역은 피험자가 수행하는 과제나 인지정서기능과 관계 없이 20% 이상의 fMRI 논문들에서 매우 자주 보고되는 영역이라고 한다(Yarkoni, Poldrack, Nichols, Van Essen, & Wager, 2011). 즉, dACC 영역은 한 기능에 대해 매우 낮은 특이성(specificity)을 가지며, 이는 연구자가 만약 dACC 영역의 활성화 수준에만 집중한다면 피험자가 현재 어떤 인지정서기능을 사용하고 있는지에 대해서 판단하기가 매우 어렵다는 의미이다.



## 2.2 인지정서기능 뇌바이오마커 개발의 중요성

이러한 문제들을 해결하기 위해서는 연구자들이 관심 인지정서기능과 fMRI 측정치 혹은 fMRI 측정 모델 사이의 관계를 더 엄밀하게 정의하고 연구할 필요가 있다. 예를 들어, 통증이라는 기능을 뇌에 맵핑한다고 할 때, 우리는 두가지 방향의 관계를 생각해야만 한다. 첫번째는 피험자가 통증을 경험할 때, 관련 fMRI 측정치(예, dACC 활성화)가 반응을 하는지에 대한 방향이며, 두번째는 관련 fMRI 측정치가 반응을 할 때 피험자가 통증을 경험할 확률이 얼마나 되는지에 대한 것이다. 관심 fMRI 측정치를 진단 도구로 생각한다면 첫번째는 진단에 대한 민감도(sensitivity)라고 할 수 있고, 두번째는 특이도(specificity)라고 할 수 있을 것이다. 이 두가지 방향의 관계가 잘 수립되어야만 우리가 특정 fMRI 측정치가 나타남을 관찰했을 때, 피험자가 통증을 경험하고 있다고 높은 확률로 예측할 수 있을 것이다. 이를 통계적 용어로는 양성예측치(positive predictive value)라고 부르며, 최근에는 이를 브레인 디코딩이라고 부르기도 한다. 인지정서기능과 기능적 뇌 측정치와의 관계를 모델링하여 예측 성능이 좋은 브레인 디코딩 모델을 만드는 것은 다른 말로 하면 인지정서기능의 뇌바이오마커(혹은 생체지표)를 개발하는 것이라고 말할 수 있으며, 이는 인지신경과학 분야의 중요한 목표이기도 하다.

## 2.3 기계학습을 이용한 브레인 디코딩의 필요성

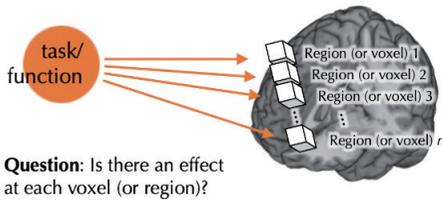
인지정서기능의 뇌바이오마커를 개발할 때 한가지 고려해야 할 점은, 기존 연구들에서 가장 흔히 사용되고 있는 단변량 맵핑 기법으로는 이 목표를 성취하기가 어렵다는 점이다(그림 2a). 단변량(univariate) 맵핑에



서는 보통 fMRI 신호의 가장 기본 단위인 “박셀”(voxel)이나 하나의 뇌영역에 특정 과제의 효과가 국소적으로 나타나는지에 대한 질문을 하게 된다. 즉, 위에서 언급했던 뇌-기능의 국재화 맵핑을 목표로 한다. 하지만 이러한 분석법으로는 뇌 전체에 분산되어 있는 정보나 뇌 영역들 간의 상호작용을 모델링할 수 없으며, 이에 특정 인지정서기능을 설명하기에는 부족한 정보를 사용할 수 밖에 없다.

이러한 문제점들을 극복하기 위해 나온 접근법이 바로 예측 모델링(predictive modeling) 기법이다(그림 2b). 예측 모델링에서는 전체 뇌 영역에 퍼져 있는 정보를 적극적으로 활용하여 특정 인지정서기능을 설명하게

**a** Traditional mapping approaches



**b** Reversing the equation:  
Predictive modeling (mapping) approaches

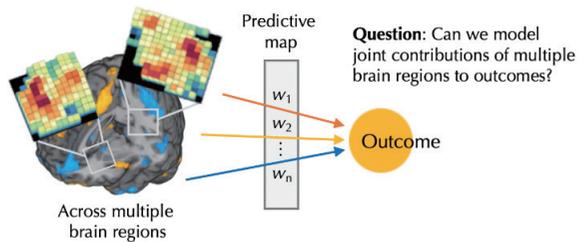
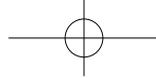


그림 2. (a) 기존의 단변량 맵핑 방식 (b) 새로운 예측 모델링 방식



된다. 이때 어려운 점은 전체 뇌 영역에 분산되어 있는 정보를 사용하게 되므로, 매우 높은 차원의 데이터를(high dimensional data) 모델링해야 하며, 곧 차원의 저주(curse of dimensionality) 문제에 봉착하게 된다. 즉 특정 방식의 해를 풀어야 할 때, 변수보다 관찰 표본의 수가 많아야 하는데, 고차원 데이터를 모델링할 때에는 보통 변수의 수가 관찰 표본의 수보다 훨씬 많은 상황이 흔하게 일어나며, 이때에는 과다적합(overfitting)이나 다수의 해가 존재하는 상황에(degeneracy) 봉착한다.

이러한 문제를 풀기 위해 기계학습(machine learning) 혹은 통계학습(statistical learning) 분야에서는, 오랫동안 여러가지 분석 기법을 개발해 왔으며, 최근에는 뉴로이미징 분야에서도 기계학습 알고리즘을 적극적으로 사용하고 있다. 다음 섹션에서는 기계학습을 이용하여 통증의 뇌바이오마커를 개발했던 연구들의 예를 제시하려고 한다.

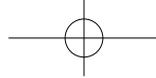


### 3. 통증 디코딩 연구의 예

#### 3.1 통증 뇌바이오마커 개발

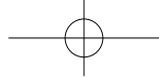
통증은 인간의 신체적, 정신적 건강에 매우 중요한 요소이나, 정의상 주관적인 경험이어서 연구, 진단, 치료 등에 있어서 자기 보고(self-report)에만 의존해왔다. 자기 보고는 다양한 요인에 의해 쉽게 영향을 받을 수 있기 때문에, 자기 보고에만 의존한 효과적인 치료법 개발은 많은 어려움을 겪을 수 밖에 없다. 이를 극복하기 위해 많은 연구자들이 생물학적인 방법으로 통증을 객관적으로 측정하고자 시도해 왔으나, 그리 성공적이지 못했다. 2013년 본 필자를 포함한 Tor Wager 교수 연구팀은 통증 경험이 최종적으로는 뇌에서 만들어진다는 사실에 착안하여 fMRI 신호를 이용하여 통증을 객관적으로 측정하고자 하였으며, 예측 모델링 접근을 사용하여 fMRI 기반 통증 예측 모델을 개발하는 데 성공하였다 (Wager et al., 2013).

Wager 등(2013)의 연구에서는 네 수준의 다른 세기의 열통증 자극을 이용하여 피험자의 통증 경험을 유도하였으며, 피험자가 통증을 느끼는



동안 뇌활성화 패턴을 기록하기 위해 fMRI 신호를 획득하였다. 통증 자극 전달 후 피험자들에게 직접 얼마나 아팠는지 물어봤으며, 이렇게 얻어진 통증 경험의 주관적인 자기 보고(self-rating) 자료를 종속변인으로 삼아, 통증 경험을 하는 동안의 fMRI 신호에 기반한 선형 기계학습 모델을 학습시켰으며, 이를 이용하여 최종 모델을 개발하였다. 이렇게 만들어진 Neurologic Pain Signature(NPS)는 뇌의 fMRI 신호 패턴 맵으로 구성되어 있으며, 새로운 fMRI 데이터가 주어지는 경우, NPS 맵과 새로운 맵 간의 내적값을 구하여 통증 수준을 예측하게 된다. Wager 등(2013)은 NPS를 이용하여 통증 자극을 아프지 않은 따뜻한 열자극으로부터 fMRI 신호만 이용하여 90%이상의 정확도로 구별해 낼 수 있었다. 이후에도 독립적인 여러 데이터셋에 NPS를 테스트해 왔으며, NPS 모델이 상당한 수준의 일반화 능력을 지니고 있다는 사실을 발견했다.

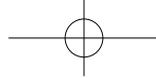
하지만 같은 온도의 열 통증자극에도 사람에 따라, 또한 상황에 따라 통증 수준이 달라질 수 있으며, 이 사실에 주목하여 필자는 2017년에 통증 자극 세기가 아닌 뇌의 현재 상태에 따라 달라질 수 있는 통증 수준의 변화를 예측하는 모델을 개발하였다(Woo, Schmidt, et al., 2017). 흥미롭게도, 이전 연구들에서는 통증을 처리하는 뇌영역이라고 알려지지 않았던 곳들이 내적인 상태 변화에 의해 달라지는 통증 수준을 예측할때에는 중요하다고 나타났다. 이러한 발견은 통증을 뇌가 단순히 외부 자극에 대해 수동적인 반응으로 만들어 지는 것이 아니라, 뇌가 적극적으로 통각 신호를 처리하고 변경하고 필터링하여 통증 경험을 구성(construct)한다는 사실을 말해준다. 즉, 통증 경험을 온전히 이해하기 위해서는 반드시 뇌를 연구해야 하며, 뇌 안에서 일어나는 역동적인 인지정서의 변화를 모델링해야 한다. 특히, 개인마다 다른 통증 반응에 기저하는 규칙을 찾아내어 이를 모델링하는 것이 중요하다.



### 3.2 신체 통증과 정서적 통증의 뇌표상

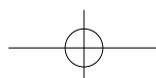
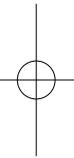
통증을 연구할 때, 혹은 통증에 대해 이야기할 때, 보통은 신체적 통증을 가리키지만, 정서적으로 상처를 입을 때도 우리는 “아픔” 혹은 “고통”이라는 말을 사용한다. 앞서 소개했듯이 2003년 Eisenberger 등은 피험자들이 사회적 관계에서 배제되었을 때, 그들의 dACC 영역이 활성화된다는 발견에 근거하여, 사회적 아픔은 몸이 아픈 것과 유사한 경험이라고 주장하였다(Eisenberger et al., 2003). 하지만, 앞서 기술했듯이, dACC 영역은 인지정서기능에 대한 특이성(specificity)이 매우 낮고, 이에 정서적 아픔이 신체적 통증과 유사하다는 결론은 설부른 것일 가능성이 높다고 판단되었다. 이에 필자는 2014년 신체적 통증과 정서적 통증을 예측 모델링 기법을 이용하여 비교하는 연구를 진행하였다(Woo et al., 2014).

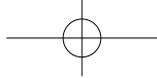
본 연구에서는 최근에 연인에게 차여서 여전히 마음이 아픈 상태에 있는 60명의 피험자를 모집하였으며, 피험자들에게 헤어진 연인의 사진을 보여주면서 그 동안 나타나는 뇌활동의 패턴을 fMRI를 이용해 수집하였다. 또한 신체적 통증을 주기 위하여 아픈 열자극을 전달하였다. 기존의 많은 연구들에서 사용해온 단변량분석법을 통해 데이터를 분석하였을 때는, 이전 연구에서 보였듯이 dACC, S2, dorsal posterior insula, anterior insula 등을 포함한 여러 영역들이 신체적 통증과 정서적 통증 모두에 의해 활성화되었다. 여기에서 분석을 멈추고 논문을 쓴다면 신체적 통증과 정서적 통증이 뇌에서는 유사하게 처리된다고 결론지을 수 있겠지만, 필자는 여기에서 멈추지 않고, 예측 모델링 기법을 이용하여 신체적 통증과 정서적 통증에 특이적인(specific) fMRI 패턴 맵들을 개발하였다. 또한 개발된 패턴 모델들을 이용하여 앞서 언급된 영역들 내에서의 활성화 패턴 유사도를 조사하였으며, 그 결과 신체적 통증과 정서적 통증



은 모든 공통 활성화 뇌영역들에서 서로 다른 활성화 패턴을 보인다는 사실을 발견하였다. 이는 두 종류의 통증 경험이 공통의 뇌영역을 활성화시키지만 결국 서로 다른 패턴으로 뇌에 표상되어 있다는 사실을 알려준다.

이처럼 기계학습, 패턴인식 등의 기법을 사용하여 전체 뇌의 활성화 패턴을 모델링한다면 인지정서기능을 더 정확하게 모델링하고 예측할 수 있다. 이러한 뇌기능 바이오마커를 이용한다면 인간의 인지정서기능을 더 정확히 이해할 수 있으며, 더 쉽게 의료 및 헬스케어 분야에 적용할 수 있을 것이라 기대한다.



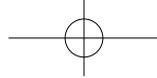


## 4. 뇌영상 기반 정밀의료를 향하여

### 4.1 재현성 위기에 대응하기

fMRI를 의료적인 목적으로 사용하기 위해서는 여러가지 문제들을 극복해야 하는데, 그 중 가장 중요한 것 중 하나는 “재현성 위기” 문제이다. 2016년 네이처지가 1,576명의 과학자들을 대상으로 실시한 설문조사에서 약 90% 이상의 과학자들이 현재 과학 전반에 재현성 위기가 존재한다고 응답했을 정도로 현재 여러 과학 분야에서는 이전에 보고된 연구 결과들이 재현되지 않는 위기를 겪고 있다(Baker, 2016). fMRI 기반의 인지신경과학 분야 또한 예외는 아니다(Szucs & Ioannidis, 2017).

현재 경험하고 있는 재현성 위기에는 다양한 요소들이 기여하고 있는데, 그 중 한가지는 승자의 저주(winner's curse)라고 불리는 현상이다(그림 3). “승자의 저주”를 이해하기 위해서는 통계적 검증력(statistical power)과 연구 결과의 편향(bias) 간의 관계를 이해해야 한다. 그림 3의 그래프에서 x축인 “통계적 검증력”은 영가설이 참이 아닐 때, 이를 정확하게 거절(reject)할 수



있는 확률이다. 통계적 검증력(statistical power)은 1) 표본 크기(sample size)가 클수록, 2) 효과 크기(effect size)가 클수록, 그리고 3) 유의성에 대한 한계치(threshold)가 낮을수록 증가한다. 그림 3의 그래프에서 y축인 “연구 결과의 편향(bias)”은 실제보다 더 강하거나 좋은 결과를 보고하는 정도를 말하는데, “승자의 저주”는 통계적 검증력이 낮은 연구일수록, 그 연구의 결과가 실제보다 좋게 보고될 가능성이 높다는 것을 의미한다. 그렇게 되면 자연스럽게 이후 반복 연구에서는 결과 재현에 실패할 가능성이 높아진다.

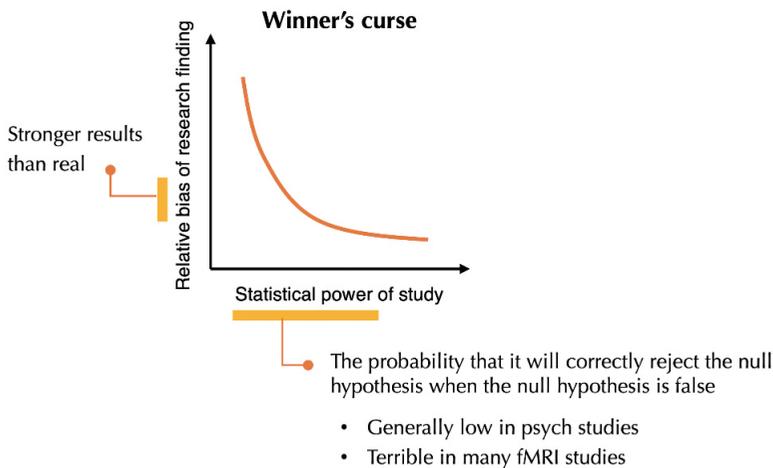
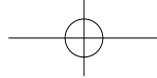


그림 3. 승자의 저주

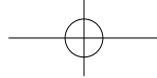
이 승자의 저주가 fMRI 연구의 재현성 위기에 중요한 이유는 fMRI 연구는 대체로 통계적 검증력이 매우 낮기 때문이다. 낮은 통계적 검증력에 기여하는 요소들은 여러가지가 있을 수 있는데, 보통 fMRI 데이터는 수집 비용이 높아 많은 수의 표본을 구하기 어렵다. 이 때문에 fMRI 연구들의 표본 크기는 보통 작은 편이다. 또한 MRI 기계 자체의 측정



오차와 더불어 많은 변수가 인간 행동 측정에 영향을 줄 수 있으므로, fMRI 연구가 다루는 신호는 보통 높은 수준의 노이즈와 함께 측정되기 마련이다. 이로 인해 fMRI의 효과 크기는 매우 낮은 편에 속한다. 마지막으로 기존의 분석 방법인 단변량분석법을 사용하게 되면 각 박셀이나 영역에 통계적 테스트를 실시하는데, 보통 전체 뇌를 측정한 fMRI 이미지는 약 100만개 이상의 박셀로 이루어져 있어, 보통 100만번 이상의 독립된 테스트를 실시하게 된다. 결국 다중검정(multiple testing)에 의해 높아지는 위양성비율(false positive ratio)을 통제하기 위해서는 유의성 수준을 전체적으로 교정해 주어야 하며, 이는 유의성에 대한 한계치(threshold)를 매우 높게 만든다. 결국 높아진 한계치는 통계적 검증력을 낮추는 중요한 원인이 된다. 이렇게 통계적 검증력이 낮아진 fMRI 연구의 결과들은 편향되어 있을 가능성이 높고, 이에 재현에 실패할 가능성 또한 높아지는 것이다.

fMRI 연구의 재현성 위기를 촉진하는 또 다른 요소 중 하나는, 바로 가설을 정의하고 테스트함에 있어 부정확하고 유연한 부분들이 있다는 점이다(Hong et al. 2019). 보통 fMRI 연구들은 가설을 정의할 때 뇌영역의 이름을 기준으로 삼을 때가 많다. 예를 들어, “본 연구의 가설은 편도체의 활성화”와 같은 경우이다. 실제로 편도체는 약 1000개 이상의 박셀로 이루어져 있으며, 이를 결합하는 방법에는 수천수만가지의 방법이 있으므로, “편도체의 활성화”라는 가설 밑에는 실제로는 수천수만개의 숨어있는 가설들이 존재하게 된다. 이는 가설을 검증하는 과정에서 유연성을 가져와 결국에는 위양성을 높이는 결과를 가져오게 된다.

“승자의 저주” 및 “연구 가설의 유연성” 문제를 해결하기 위해서는 예측 모델링 기법을 이용한 패턴 기반의 모델링과 fMRI 기반 바이오마커 개발이 필요하다. 그 이유는, 첫째, 패턴 기반의 뇌바이오마커는 전



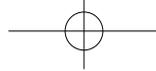
체 뇌에 분산되어 있는 정보를 모두 사용하여 관심 인지정서기능을 모델링하기 때문에 높은 효과 크기를 성취할 수 있다. 둘째, 한 번의 테스트로 인지정서기능을 예측하게 되므로, 다중검정의 문제가 사라지며, fMRI 연구의 통계적 검증력을 향상시킨다. 셋째, 패턴 기반 뇌바이오마커를 일단 개발하고 나면, 바이오마커 모델 자체가 가설이 되어, 가설 검증에 있어 어떤 유연성도 허락하지 않는다. 마지막으로 이미 개발된 뇌바이오마커 모델을 사용시, 쉽게 새로운 데이터에 적용하여 테스트할 수 있으므로, 재현성에 대한 검증을 더 쉽게, 더 많이 할 수 있게 된다.

앞서 설명했던 통증 fMRI 바이오마커 모델인 NPS는 현재까지 약 20개 이상 세계 각지의 연구실에서 모여 데이터에 테스트가 진행되었으며, 때로는 예측에 실패할 때도 있지만, 대체로 좋은 일반화 능력을 보이고 있다. 다만 일반화에 실패할 수 있다는 사실은 모델의 반증가능성(falsifiability)을 보증하며, 이는 누적적인 과학 지식의 발전에 매우 중요한 요소로 작용한다.

## 4.2 중개 연구를 촉진하기

또한 이렇게 개발된 fMRI 기반 뇌바이오마커는 쉽게 임상 장면에서 사용 가능하다는 장점을 가지고 있다. 다만, 임상가가 관심을 가지고 있는 변인을 예측할 수 있는 모델을 개발해야 하는데, 아직까지는 만성 통증과 같이 임상적으로 중요한 통증의 정도를 잘 예측하는 뇌바이오마커 모델은 존재하지 않는다.

한가지 주목해야 할 점은, 2017년 본 필자가 출판했던 리뷰 논문(Woo, Chang, et al., 2017)을 위해 실시했던 문헌 조사 결과, 임상적으로 유용한 뇌바이오마커를 개발하고자 했던 기존 연구들 대부분이 독립적인 새



로운 데이터에 모델을 테스트하는 “독립 검증” 과정을 생략해 왔다는 사실을 발견했다. 이는 단순히 표본 크기의 문제가 아니었는데, 즉, 대규모 데이터를 수집한 다중 지역(multi-site) 공동 연구 혹은 컨소시엄 중심의 연구들조차도 독립적인 테스트 결과를 논문에 보고하지 않았다(그림 4). 이러한 사실은 결국 연구자들이 독립적인 테스트의 중요성을 간과하고 있다는 것을 보여준다. 독립적인 테스트는 새롭게 개발한 모델의 정확한 예측 능력을 평가하는 데 매우 중요하다. 실제로 독립적인 테스트 결과를 보고했던 논문들을 이용해서, 모델을 개발한 트레이닝 데이터에서 보고한 교차검증(cross-validation) 결과와 독립적인 테스트 결과를 비교해 보면, 교차검증 결과는 상당히 편향되어 있다는 사실을 알 수 있다.

모델의 독립적인 테스트를 촉진하기 위해서는 어떻게 해야 할까? 문헌 조사에서 발견한 추가적인 흥미로운 사실은, 여러 번의 독립적인 테스트를 거친, 임상적인 사용에 점점 가까워지고 있는, 뇌영상 바이오마커들은 대부분 이름을 가지고 있다는 것이다. 연구자가 모델에 이름을

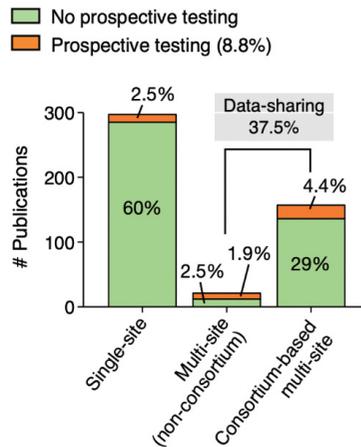
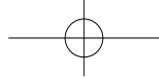
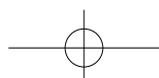
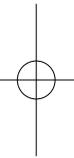
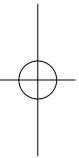


그림 4. 475편의 문헌 조사에서 드러난 독립적인 테스트의 부재



부여한다는 것은 자신이 개발한 뇌영상 모델을 이후에 재사용하겠다는 의지를 내포하는 것이다. 물론 다른 다양한 문제들과 도전들이 있겠지만, 연구자가 자신이 개발한 뇌영상 바이오마커를 반복적이고 지속적으로 테스트하고 검증하겠다는 의지만큼 중요한 것은 없을 것이다.

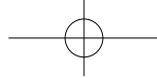




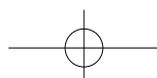
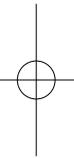
## 5. 결론: 뇌인지 기반 정밀의료를 향하여

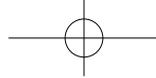
우울, 불안, 스트레스, 자살 등의 정서행동 장애, 조현병 등의 인지행동 장애, 만성 통증 등의 신체정서 장애, 치매, 파킨슨씨 병 등의 신경퇴행성 장애, 주의력결핍장애, 자폐스펙트럼 장애 등의 신경발달 장애, 이 모든 질환 및 장애의 기저에는 뇌“기능”의 문제가 중요하게 자리잡고 있다. 현재까지 뇌를 기반으로 하여 개발되어온 바이오마커들은 대부분 뇌와 관련된 생체 물질들이나 뇌구조와 관련된 변인들이 주 재료가 되어왔다. 하지만 미래에는 뇌의 기능과 뇌 영역들 간의 다이내믹한 상호작용에 대한 모델링, 인지, 정서, 행동에 영향을 미치는 뇌 기능적 변인들을 고려한 뇌바이오마커들이 매우 중요해질 것이다. 인간의 건강한 삶은 인지, 정서, 행동의 변화와 따로 떨어뜨려 생각할 수 없기 때문이다.

정밀의료에 있어 개개인의 특성을 고려한 진단과 치료가 매우 중요한데, 이러한 진단과 치료에는 개개인의 유전정보, 생체 프로파일 정보 뿐만 아니라, 뇌기능, 성격, 인지 스타일, 행동습관 등의 인지, 정서, 행동 프로파일도 매우 중요한 요인이 된다. 이러한 정보가 빠진 정밀의료



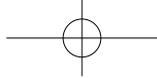
는 반쪽짜리일 수 밖에 없다. 이에 필자를 포함한 많은 인지정서신경과 학자들은 기존의 신경생물학적 접근에 더하여, 인지, 정서, 행동 등, 뇌 인지에 대한 깊은 이해를 바탕으로 한 뇌인지 기반 인공지능 바이오마 커 개발을 목표로 연구하고 있다. 이는 심리학, 인지신경과학, 정서신경 과학, 기능 뉴로이미징, 계산신경과학, 인공지능 등이 융합되지 않고는 불가능한 작업이며, 본 저서를 통해 독창적이고 도전적인 새로운 젊은 연구자들이 해당 분야에 뛰어들기를 바란다.





## 6. 참고문헌

- Baker, M. (2016). 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*, 533(7604), 452-454. doi:10.1038/533452a
- Cyranoski, D. (2016). Monkey kingdom. *Nature*, 532(7599), 300-302. doi:10.1038/532300a
- Cyranoski, D. (2017). China launches brain-imaging factory. *Nature*, 548(7667), 268-269. doi:10.1038/548268a
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292. doi:10.1126/science.1089134
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(28), 7900-7905. doi:10.1073/pnas.1602413113
- EU. (2013). Human Brain Project. Retrieved from <https://www.humanbrainproject.eu/en/>
- Hong, Y.-W., Yoo, Y., Han, J., Wager, T. D., & Woo, C.-W. (2019). False-positive neuroimaging: Undisclosed flexibility in testing spatial hypotheses allows presenting anything as a replicated finding. *NeuroImage*, 195, 384-395.
- Iacoboni, M., Freedman, J., & Kaplan, J. T. (2007). This is you brain on Politics. *The New York Times*. Retrieved from <https://www.nytimes.com/2007/11/11/opinion/11freedman.html>
- Kaplan, J. T., Freedman, J., & Iacoboni, M. (2007). Us versus them: Political attitudes and party affiliation influence neural response to faces of presidential candidates. *Neuropsychologia*, 45(1), 55-64. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.024
- NIH. (2013). BRAIN initiative. Retrieved from <https://braininitiative.nih.gov/>
- Szucs, D., & Ioannidis, J. P. (2017). Empirical assessment of published effect sizes and power in the recent cognitive neuroscience and psychology literature. *PLoS Biol*, 15(3), e2000797. doi:10.1371/journal.pbio.2000797
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*, 368(15), 1388-1397. doi:10.1056/NEJMoa1204471
- Woo, C. W., Chang, L. J., Lindquist, M. A., & Wager, T. D. (2017). Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci*, 20(3), 365-377. doi:10.1038/nn.4478
- Woo, C. W., Koban, L., Kross, E., Lindquist, M. A., Banich, M. T., Ruzic, L., . . . Wager, T. D. (2014). Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nat Commun*, 5, 5380. doi:10.1038/ncomms6380
- Woo, C. W., Schmidt, L., Krishnan, A., Jepma, M., Roy, M., Lindquist, M. A., . . . Wager, T. D. (2017). Quantifying cerebral contributions to pain beyond nociception. *Nat Commun*, 8, 14211. doi:10.1038/ncomms14211
- Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods*, 8(8), 665-670. doi:10.1038/nmeth.1635



## 지능형 정밀 헬스케어 공학 개론

초판 1쇄 인쇄 2019년 12월 26일

초판 1쇄 발행 2019년 12월 31일

지은이 박장연, 박재석, 박진형, 박천권,  
서민아, 신미경, 신수용, 심원목,  
우충완, 이승균, 조규진  
펴낸이 신동렬  
책임편집 신철호  
편집 현상철·구남희  
마케팅 박정수·김지현

펴낸곳 성균관대학교 출판부  
등록 1975년 5월 21일 제1975-9호  
주소 03063 서울특별시 종로구 성균관로 25-2  
대표전화 (02)760-1253~4  
팩시밀리 (02)762-7452  
홈페이지 press.skku.edu

© 2019, 박장연, 박재석, 박진형, 박천권,  
서민아, 신미경, 신수용, 심원목,  
우충완, 이승균, 조규진

ISBN 979-11-5550-384-3 93550

비매품