

2012 년 2 월

석사 학위 논문

체외 고강도 집속 초음파를 이용한
CTO 용해에 관한 연구

조선대학교 대학원

기계 공 학 과

이 경 곤

체외 고강도 집속 초음파를 이용한
CTO 용해에 관한 연구

A Study on the melting of CTO(Chronic Total Occlusion) using
in vitro high-intensity focused ultrasound transducer

2012 年 2 月 24 日

조선대학교대학원

기계공학과

이 경 곤

체외 고강도 집속 초음파를 이용한
CTO 용해에 관한 연구

지도교수 정 상 화

이 논문을 공학석사학위신청 논문으로 제출함.

2011 年 11 月

조 선 대 학 교 대 학 원

기 계 공 학 과

이 경 곤

이경곤의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 이 규 태 印

위 원 조선대학교 교수 장 완 식 印

위 원 조선대학교 교수 정 상 화 印

2011 年 11 月

조선대학교 대학원

목 차

LIST OF TABLE	IV
LIST OF FIGURES	V
ABSTRACT	VIII
제 1 장 서 론	1
제1절 연구배경 및 목적	1
제2절 고강도 집속 초음파의 연구 동향	3
제3 절 연구 내용 및 방법	5
제 2 장 집속 초음파 시스템의 구성	6
제1절 실험 장치의 구성	6
제2절 Transducer	8
1. 압전 효과	10
2. 압전 진동자	11

제 3 장	집속 초음파 이론적 해석	12
제1절	초음파 전파 특성	13
1.	음향 속도	13
2.	음향 임피던스	15
3.	경계면에서의 반사 및 굴절	16
제2절	COMSOL Multiphysics 시뮬레이션	19
1.	COMSOL Multiphysics	19
2.	주파수에 따른 음압 분포 시뮬레이션	21
가.	1.0MHz Simulation	22
나.	3.0MHz Simulation	24
다.	5.4MHz Simulation	26
라.	7.0MHz Simulation	28
마.	시뮬레이션 결과	30
3.	CaCO ₃ Deformation Simulation	31
가.	1.0MHz Simulation	32
나.	3.0MHz Simulation	33
다.	5.4MHz Simulation	34

라. 7.0MHz Simulation	35
마. 시뮬레이션 결과	36
제3절 CTO모사물질(CaCO_3) 용해 실험	38
제 4 장 결 론	43
1. 연구 결과	43
가. 고강도 집속 초음파 시스템 구성	43
나. COMSOL Multiphysics을 이용한 시뮬레이션	43
다. 만성완전협착(CTO)모사 물질 용해 실험	44
참 고 문 헌	45

LIST OF TABLES

Table 2-1 Transducer specification	9
Table 3-1 Ultrasonic velocity in non-biological substrate	14
Table 3-2 Ultrasonic velocity in human tissue	14
Table 3-3 Acoustic impedance in tissue	15
Table 3-4 Amplitude reflection coefficient in tissue	17
Table 3-5 Maximum and minimum acoustic pressure	30
Table 3-6 Maximum and minimum surface pressure	36
Table 3-7 Maximum and minimum surface deformation	37
Table 3-8 Average value of depth after melting	42

LIST OF FIGURES

Fig. 1-1 Ultrasonic focused system	5
Fig. 2-1 Schematic diagram of experiment system	7
Fig. 2-2 Transducer structure	8
Fig. 2-3 Photo of the transducer	9
Fig. 2-4 Piezoelectric effect	10
Fig. 3-1 Ultrasound applications	12
Fig. 3-2 Reflection and transmission when ultrasound is vertical incidence	16
Fig. 3-3 Boundary reflection and refraction	18
Fig. 3-4 Modeling geometry	21
Fig. 3-5 Acoustic pressure of 1.0MHz	22
Fig. 3-6 Acoustic pressure distribution of 1.0MHz	22
Fig. 3-7 Simulation graph of 1.0MHz	23
Fig. 3-8 Acoustic pressure of 3.0MHz	24
Fig. 3-9 Acoustic pressure distribution of 3.0MHz	24
Fig. 3-10 Simulation graph of 3.0MHz	25
Fig. 3-11 Acoustic pressure of 3.0MHz	26
Fig. 3-12 Acoustic pressure distribution of 5.4MHz	26
Fig. 3-13 Simulation graph of 5.4MHz	27
Fig. 3-14 Acoustic pressure of 7.0MHz	28
Fig. 3-15 Acoustic pressure distribution of 7.0MHz	28
Fig. 3-16 Simulation graph of 7.0MHz	29

Fig. 3-17 Modeling geometry	31
Fig. 3-18 Surface deformation and pressure of 1.0MHz	32
Fig. 3-19 Surface deformation and pressure of 3.0MHz	33
Fig. 3-20 Surface deformation and pressure of 5.4MHz	34
Fig. 3-21 Surface deformation and pressure of 7.0MHz	35
Fig. 3-22 System configuration for melting test	39
Fig. 3-23 Surface tension	39
Fig. 3-24 Photograph of CaCO ₃ before and after melting	40
Fig. 3-25 Melting depth	41

ABSTRACT

A Study on Analysis of Dynamic Characteristics for Ultrasonic Transport System

By Lee Kyeong Kon

Advisor : Prof. Jeong, Sang-Hwa, Ph.D.

Department of Mechanical Engineering,

Graduate School of Chosun University

The coronary artery diseases such as angina and myocardial infarction are increasing as the diet become carnivorous. Those cardiovascular disorder are mainly caused by occlusion. The atherosclerosis can make thrombus which is the final product of the blood coagulation step in hemostasis, and it can be stacked developed in relatively narrow and winding coronary artery. As the thrombus become bigger, that plaque like material may occlude the coronary artery completely, which is defined as CTO(Chronic Total Occlusion).

The surgical operations such as coronary artery bypass graft(CABG) and percutaneous coronary intervention(PCI) are usually performed to treat CTO. However, CABG has limitation, risk of significant surgical mortality rate, expense, and long recovery period. Comparing the CABG, the PCI is simpler than CABG, in this reason PCI is widely operated in Asia countries such as Japan and Korea. In the PCI the guide wire technique of surgeon is the key operation for finding true lumen through the totally occluded artery. The operation success rate is totally depending on surgeon's skill, sense and decision

from the X-ray angiography. Especially, the treatment of the CTO in winding coronary artery region is very difficult takes a lot of operation time.

In this paper, The basic research was carried out to melt the CTO by high-intensity focused ultrasound, which is applied to the intravascular therapeutic microrobot.

COMSOL multiphysic software is used to simulate the sound pressure distribution and the deformation of specimen. The chalk as the phantom material and which is composed of CaCO_3 , the transducer with 5.4MHz are used for the experiments. The specimen is fixed by the 3-axis stage and the ultrasound is irradiated after the transducer moves to the focal point.

As a result of experimental data, it was confirmed that the surface of the specimen of CTO was dissolved well.

제 1 절 연구배경 및 목적

세계인구의 고령화, 식생활 패턴의 서구화, 운동 부족 및 비만증가로 인하여 심혈관 질환은 세계적으로 연간 1,200만 명이 사망하는 세계인구 사망원인 1위이며 우리나라도 사망원인 1위로 순위가 바뀌었다. 국내의 심장질환 환자는 약 10만 명을 상회하고 있으며 특히 협심증, 심근 경색증 등의 관상동맥 질환은 최근 10년간 한국 성인에서 약 6배 급증하여 한국 성인의 사망률의 주요한 원인이 되고 있다. 또한 협심증, 심근 경색증, 무증상 심근 허혈, 급성 심정지에 의한 돌연사 등을 초래 할 수 있다. 이러한 심혈관 질환의 원인은 동맥의 내부에 지방과 콜레스테롤로 이루어진 물질의 침착이 진행되면 침착물에 의해 혈관의 내강이 감소하고 이로 인하여 혈류가 감소하게 된다. 이러한 현상이 장기간 지속되어 동맥의 내강이 침착물질에 의하여 완전히 차단되는 CTO(Chronic Total Occlusion)이 발생하게 된다.¹⁾

심혈관질환의 치료방법으로는 동맥의 내강을 넓혀주기 위하여 혈전에 의한 경우에는 약물을 이용하여 용해시키는 방법을 사용하며, 시간이 경과된 병변의 경우는 관상동맥 우회술 또는 경피적 경혈관 관상동맥 확장술을 사용한다. 경피적 경혈관 확장술의 경우 외과적 수술이 아닌 피부를 통하여 동맥에 접근한 후 동맥을 확장하는 방법으로서 풍선을 삽입하여 좁아진 혈관을 확장시키는 방법, 금속망인 스텐트(Stent)를 삽입 후 확장시켜 혈관의 내강을 유지시키는 방법 등이 있다.

그러나 약물을 이용한 치료방법과 경피적 경혈관 확장술의 방법으로는 침착물질 내부에 칼슘화(Calcification)의하여 병변이 단단해진 CTO의 경우에는 치료효과를 보기 어렵고 이러한 경우에는 Rotablator(Rotational Atherectomy System, Boston Scientific, Natick, USA)와 같이 다이아몬드 버(Diamond burr)의 고속회전을 통하여 병변을 갈아내어 내강을 회복하는 방법, CROSSER(FlowCardia, Inc)의 초당 2만 번 진동 에너지를 이용하여 병변을 제거 하는 방법, Frontrunner XP CTO catheter platform(Cordis endovascular division)의 Linkage를 통한 기계적인 메커니즘을 이용하여 병변을 제거하는 방법, ASAHI Tornus Specialty Catheter(Abbott Lab)의 Catheter의 wire 끝단을 나선 모양으로 만들어 회전시킴으로써 병변을 제거하는 방법, Laser Angioplasty(University Hospital Utrecht)²⁾의 초음파이미지 기술과 연합하여 표적 혈전을 레이저로 녹여내는 방법 등이 병변을 제거하는 방법으로 효과적인 것으로 알려져 사용되고 있다. 하지만 이러한 방법들은 시술시 혈관내에서 치료

가 진행되므로 그 크기와 제한으로 인해 치료가 제한적으로 이루어진다.

본 연구에서 개발하고자하는 고강도 집속 초음파를 이용한 CTO 용해는 인체 외부에서 초음파를 집속시켜 병변을 용해시킴으로써 약물치료 또는 현재 연구되고 있는 마이크로 로봇 이용한 치료에 용이하도록 연구하였다.

제 2 절 고강도 집속 초음파의 연구 동향

초음파는 19세기에 발견된 후, 제 2차 세계대전을 전후로 진단용 초음파에 대한 연구가 진행되어 1970년대부터는 진단 장치의 파워와 주파수가 증가되어 임상에서 필수적인 보조검사법으로 자리잡게 되었다. 1942년 Lynn³⁾은 생체조직에서 초음파 치료를 처음으로 시도하였으며 그는 실험 결과 두개골이 초음파 빔을 강하게 반사하고 두개골을 통과할 때 초음파 빔이 약해져서 두개골이 제거되지 않았을 때는 두개골에 가까이 있는 조직에만 손상을 주고, 두개골 속 깊은 부위의 조직은 두개골이 제거되었을 때만 손상된다는 것을 보여주었다.

1952년 Frank Fry⁴⁾ 연구팀은 고양이 같은 동물 실험을 통해 두개골의 일부를 물에 담그고 나서 초음파 치료를 시도했다. 이 실험으로 두개골 깊은 부위의 뇌조직이 손상을 받는다는 사실을 알아냈으나 손상 부위는 이론적인 위치와 달랐다. 즉, 초점 이탈이 일어나 정확한 목표조직이 제거되지 않았던 것이다. 이어서 고강도 집속 초음파(HIFU : High Intensity Focused Ultrasound)는 1992년 Chapelon 등이 Dunning tumor의 sublines를 이용하여 종양이 유발된 쥐에 대한 고강도집속 초음파 치료효과의 잠재능력을 입증한 바 있다.

고강도 집속 초음파에 의해 전립선암 환자에서 성공적으로 치료 효과를 보였다는 최초의 연구는 1995년 Madersbacher 등에 의해 이루어 졌으며, 국소성 전립선암에 대한 경요도 고강도 집속 초음파는 1996년 Gelet 등에 의해 정식으로 처음 시도되었다. 1997년 고강도 집속 초음파는 동물실험모델에서 종양의 전이율을 증가시키지 않음이 입증된 바 있다. 전립선암의 근치적 치료를 위해 고강도 집속 초음파는 현재 유럽에서는 이미 인정받는 치료법이 되었으며, 최근에는 각종암 치료뿐만 아니라 지방제거술, 주름제거술등 치료범위를 넓혀가고 있는 추세이다.

또한, 초음파를 이용한 HIFU는 인체에 무해한 초음파를 이용하여 치료를 시행하고 있어 그 시장 규모가 성장하고 있는 추세에 있다. 현재 고강도 집속 초음파의 시장 규모는 밀레니엄 리서치 그룹(Millennium Research Group)의 전립선암 치료기 시장에서 3년 내에 아시아와 라틴 아메리카 시장이 2500만 달러 규모에 이를 것이라고 예상하였다.

현재 우리나라에서는 체외집속형 장비인 InSightec사의 ExAblate2000과 전립선암 치료용으로 개발된 프랑스 EDAP사의 Ablaterm 등 약 9개의 병원에 고강도 집속

초음파 장비가 설치되어 수술을 시행하고 있다. 그리고 국내에서는 바이메드 시스템 사(VIMED SYSTEM)에서 현재 고강도 집속 초음파 장비 개발에 많은 투자를 하고 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

현재 국내의 고강도 집속 초음파에 대한 연구개발은 제주대학교의 ‘체외 고강도 집속 초음파 치료술을 위한 신개념 다기능 초음파 프로브개발’이 수행되었으며 연세대학교는 고강도 집속 초음파 시스템 및 동물이상 실험 분야의 전문 인력을 보유하고 있다.⁶⁾ 또한 (주)프로소닉은 초음파 트랜스듀서 제조업체로 수년 전부터 고강도 집속 초음파 트랜스듀서 개발을 위한 연구와 지원을 하고 있으며, 해외 고강도 집속 초음파 응용 시스템의 트랜스듀서 연구 개발을 진행 중이다. 그러나 국내의 고강도 집속 초음파 연구개발 수준은 국외에 비해 기초적인 단계이며 고강도 집속 초음파 트랜스듀서의 시험적 개발만이 이루어진 상태이다.

제 3 절 연구 내용 및 방법

고강도 집속 초음파를 이용한 CTO모사물질 용해 실험을 위해 초음파와 관련된 이론식과 함수들을 조사하고 이를 적용하여 COMSOL Multiphysic 소프트웨어를 이용하여 주파수에 따른 음압 분포 및 CaCO₃ 변형을 시뮬레이션 하였다. 또한 고강도 집속 초음파 시스템은 Fig. 1-1와 같이 구성을 이루었다. 고강도 집속 초음파 시스템에 초음파를 발생하고 조절하는 컨트롤러 시스템(controller system)과 초음파를 발사하는 트랜스듀서(transducer) 초음파의 매질 역할을 위한 수조와 모사물질을 고정하고 이동시키는 3축 스테이지(3-axis stage)로 시스템을 구성하였다.

실제 실험에서는 모사물질은 CaCO₃인 분필을 사용하였으며, 트랜스듀서는 주파수 영역이 5.4MHz인 트랜스듀서를 사용하였고 3축 스테이지로 모사물질을 고정하여 트랜스듀서의 초점으로 이동시킨 후 초음파를 조사 하였다. 실험 결과를 평가하기 위해 영상장치 및 버니어 캘리퍼스 등을 이용하여 데이터를 획득하였다.

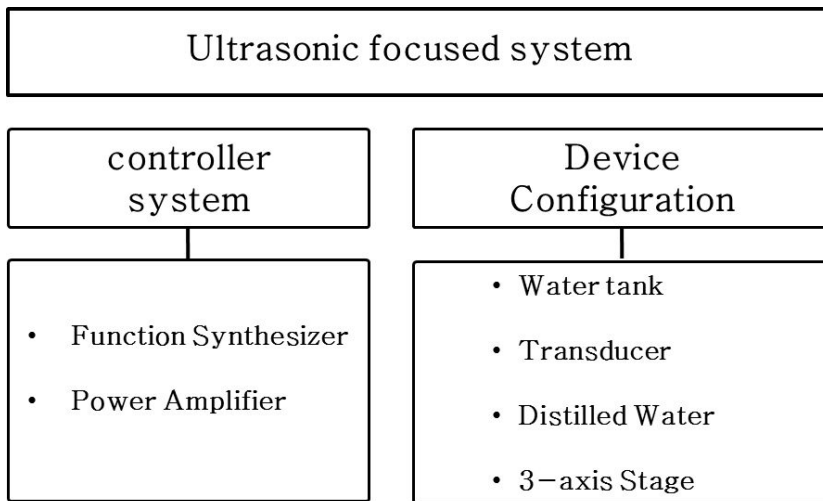


Fig. 1-1 Ultrasonic focused system

제 2 장 집속 초음파 시스템의 구성

제 1 절 실험 장치의 구성

고강도 집속 초음파를 이용한 CTO용해 시스템은 Fig. 2-1에서와 같이 함수를 발생시켜주는 함수발생기(Function Synthesizer)와 발생된 함수를 증폭시켜주는 파워증폭기(Power Amplifier)를 포함 하는 컨트롤시스템(Controller System) 초음파를 발생시켜주는 트랜스듀서(Transducer), CTO모사물질과 초음파의 매질 역할을 하는 증류수, CTO모사물질을 고정시키고 이동시키는 3축 스테이지(3-axis stage)로 구성된다.

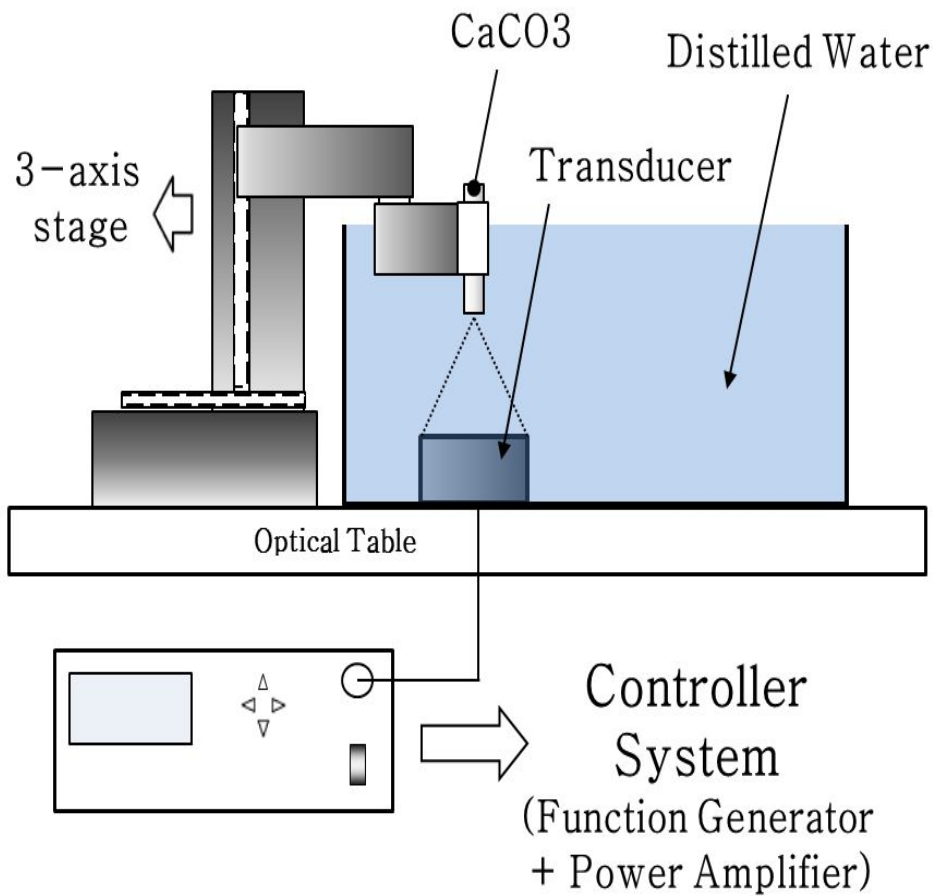


Fig. 2-1 Schematic diagram of experiment system

제 2 절 Transducer

초음파를 발생시키는 Transducer는 압전형, 전자기형 등이 있으나 특수한 목적일 경우를 제외하고는 대부분의 경우 초음파 송·수신 효율이 우수하고 구조가 간단한 압전 소자를 이용한 Transducer를 사용하였다. 이는 재료에 공급되는 전자기장의 크기에 의하여 발생하는 초음파의 형태 및 크기를 쉽게 조절할 수 있다는 장점이 있기 때문이다. 압전 소자를 이용한 Transducer는 사용되는 의료용 분야에 따라 크게 진단용과 치료용으로 나눌 수 있다. 치료용 Transducer의 구조는 진단용 변환기와 달리 흡음층이 존재하지 않는다. 주로 초음파를 방사하는 압전 진동자와 초음파가 전파하는 매질과의 음향 임피던스 매칭 및 진폭 증대, 압전 세라믹 소자 보호를 하는 결합층으로 구성되어 있다. Fig. 2-2는 Transducer의 구조를 대략적으로 보여주고 있다.

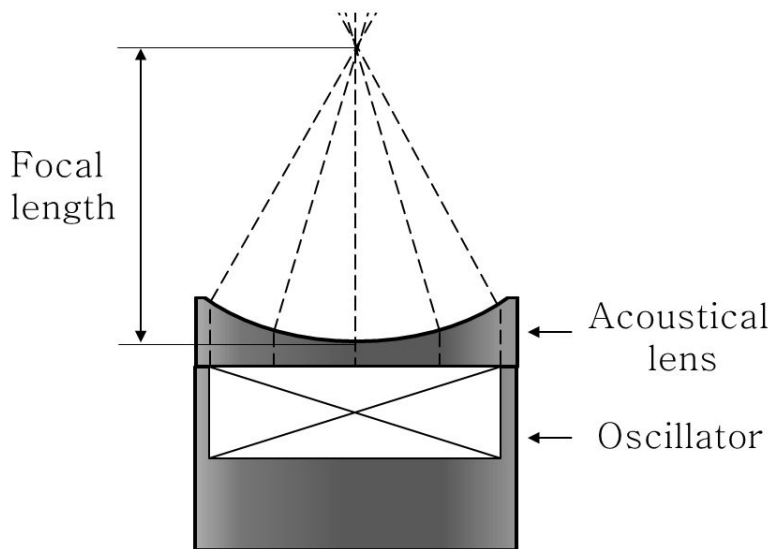


Fig. 2-2 Transducer structure

실험에서 다음과 같은 성능을 가지는 Transducer를 사용하였다. Fig. 2-3은 Transducer의 실제 모습 보여주고 있다.



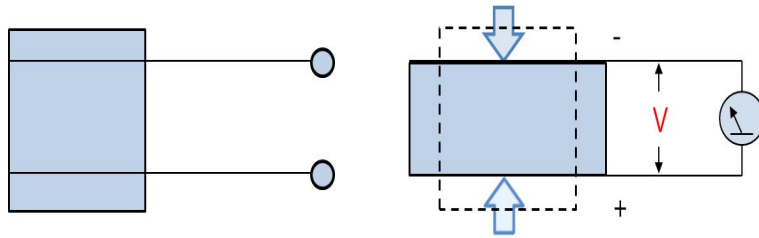
Fig. 2-3 Photo of the transducer

Table 2-1 Transducer specification

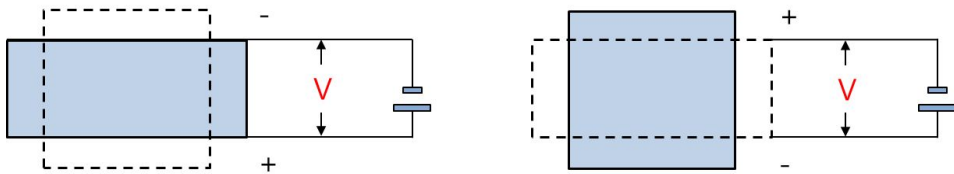
Transducer composition	Spec
Frequency	5.4 MHz
Outside diameter	37 mm
aperture sizes	22 mm
Height	40 mm
Focal length	40 mm

1. 압전 효과

압전효과는 압전 세라믹을 특정한 방향으로 압축(Contraction)과 팽창(Expansion)을 반복시켜 주면 한쪽에는 양전하 (+)가, 다른 한쪽에는 음전하 (-)가 생겨 전류가 발생하게 되며 이러한 현상을 압전효과(Piezoelectric effect)라 한다. 이와는 반대로 결정에 교류전류를 통전시키면 세라믹이 압축과 팽창을 반복하여 기계적인 진동(Mechanical vibration)이 발생시키는데 이러한 현상을 역압전 효과(Reverse piezoelectric effect)라 한다. 즉, 압전효과란 압전소자를 매개로 기계적 에너지와 전기적 에너지가 상호 변환하는 작용이다. 다시 말하면 압전소자에 압력이나 진동(기계적 에너지)를 가하면 전기가 생성되고 전기를 흘려주면 진동이 생성되는 효과이다. 이러한 원리를 이용하여 고주파 교류전류가 역압전 효과에 의해서 기계적인 진동으로 전환되어 초음파가 발생하게 된다. Fig. 2-4는 이러한 압전효과와 역압전효과를 보여주고 있다.



(a) Piezoelectric effect



(b) Inverse piezoelectric effect

Fig. 2-4 Piezoelectric effect

2. 압전 진동자

압전 진동자는 초음파를 발생하고 수신하는 능동소자이다. 변환기의 감도와 축방향 해상도는 진동자의 전기, 기계적 특성과 밀접한 관련이 있다⁷⁾. 현재 진단 분야에서 사용되고 있는 변환기는 높은 전기기계 결합계수와 전기회로와의 임피던스 정합 그리고 안정된 물질 특성 등의 성질을 가지고 있는 압전 세라믹을 주로 사용하고 있다. 그러나 압전 세라믹은 인체조직에 비해 음향 임피던스가 매우 커서 임피던스 매칭에 어려움을 지니며, 공진 주파수 대역만을 사용하므로 광대역 압전소자로서의 사용이 어렵다는 점과 임펄스를 인가할 경우, 짧은 펄스가 발생될 수 없어 초음파 영상의 분해능이 떨어지며, 재료의 유연성이 없어 다양한 형태의 진동자를 제작하기 어렵다는 단점이 지적되고 있다⁸⁾.

그러나 고분자 압전소자인 PVDF(Poly Vinyl Dene Fluoride)는 전기기계 결합계수는 압전 세라믹에 비하여 적어 송신 감도는 좋지 않으나 종이와 같이 매우 얇아서 탄성적인 유연성을 지니고 있기 때문에 다양한 크기와 모양으로 제작이 가능한 장점을 지닐 뿐만 아니라 음향 임피던스가 인체의 음향 임피던스와 비슷하여 임피던스 매칭에 용이하다. 실험에 사용된 Transducer는 높은 음향 강도를 출력하기에 적합하고 전기기계 결합계수가 큰 PZT-4계열을 이용하였다. PZT-4는 영상용 진동자인 PZT-5에 비하여 전기기계 결합계수가 크기 때문에 전자에너지가 음향에너지로 변환되는 효율이 높아 높은 강도의 음향 출력을 낼 수 있다.

제 3 장 초음파 이론적 해석

고강도 집속 초음파의 원리는 돋보기를 이용하여 태양 광선을 먹지의 한 초점에 집중시키면 그 초점에 정확히 일치하는 국소 부위에서는 불이 나지만 바로 그 주변은 아무런 영향이 없는 것과 유사하다. 고강도 집속 초음파는 크게 두 가지 효과, 즉 온열 효과(hyperthermal effect)와 물리적 효과(mechanical effect)로 나타난다. 한 부분에 집속된 고강도 집속 초음파는 부분적으로 열에너지로 전환되면서 순간적으로 70°C 이상 올라가게 되고 조직과 혈관에 응고성 피사를 일으키게 된다. 온도 상승은 급속하게 그리고 순간적으로 일어나기 때문에 주변조직으로 열확산은 일어나지 않는다. 또한 음파에 의한 물리적 효과로는 공동화현상에 의한 조직파괴 현상이 일어난다. 인체가 고강도 집속 초음파에 노출되면 음파의 음압부분에 의한 저기압으로 세포 내 수분이 가스 상으로 들어가면서 미세기포를 발생시켜 조직을 파괴시키게 된다⁹⁾. 그러나 초음파가 공기가 차 있는 폐나 위장 관과 같은 장기를 통해서는 전파해나가지 못하여 뼈와 같은 장애물을 만나면 흡수되어지거나 반사되어지는 제한을 가지기 때문에 주사부위나 용도에 따라 주파수의 적절한 사용이 필요하다. Fig. 3-1은 초음파의 주파수 세기에 따른 초음파 응용범위를 나타낸다.

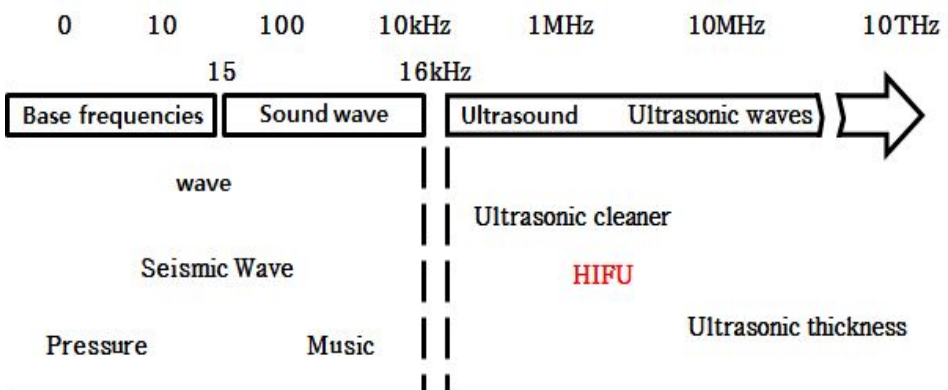


Fig. 3-1 Ultrasound applications

제 1 절 생체조직에서의 초음파 전파 특성

1. 음향 속도(sound speed)

매질 내에서의 초음파의 속도는 매질의 특성에 의하여 결정되며, 인체 조직을 구성하는 대부분의 물질이 수분임을 감안하며, 인체에서의 음속은 다음과 같이 정의된다.

$$c = \sqrt{\frac{B}{\rho}} \quad (3)$$

식 (3)에서 B는 압력에 대한 물질의 저항 정도를 나타내는 벌크 모듈러스(bulk modulus)를 말하며, ρ 는 매질의 밀도를 나타낸다. 즉, 매질에서의 음향 속도는 매질의 특성인 경도와 밀도에 의해 결정된다. 일반적으로 음속은 m/s 또는 cm/s의 단위를 사용한다. 몇 가지 비 생물학적 물질에서의 음속을 표 Table 3-1에 정리하였다.

인체의 각 조직은 서로 다른 초음파의 진행 속도를 가지며, 이는 초음파 영상을 만들 때 중요한 파라미터(parameter)로 작용한다. 초음파가 한 사이클 동안 이동한 거리를 파장(Wavelength)이라 부르며 식 (4)과 같이 나타낼 수 있다.

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (4)$$

일정한 주파수를 사용하는 초음파 시스템에서 음속은 초음파의 진행 거리를 알 수 있는 중요한 요소이자, 초음파 영상에서 조직의 실제 크기, 깊이, 넓이 등을 측정할 수 있는 근거가 된다.

Table 3-1 Ultrasonic velocity in a non-biological substrate

Medium	Speed of sound(m/s)
air	330
water	1480
lead	2400
aluminium	6400

Table 3-2 Ultrasonic velocity in human tissue

Tissue	Speed of sound(m/s)
Lung	600
Fat	1460
Eyewater	1510
Liver	1555
Blood	1560
Kidneys	1565
Muscular tissue	1600
Crystalline lens	1620
Bone	4080

실제 인체의 일부 조직에서 측정된 음속을 Table 3-2에 정리 하였다. Table 3-1과 비교하여 봤을 때, 뼈를 제외한 대부분의 연부 조직에서 물과 비슷한 정도의 속도를 보이고 있으며 1,500m/s~1,600m/s의 속도를 보이고 있다. 폐는 다른 연부 조직에 비해 특히 낮은 음속을 보인다. 이는 폐 속의 폐포 조직이 공기로 가득 차있기 때문이다. 폐를 제외하면 지방이 다른 연부 조직에 비해 낮은 음속을 보이며, 연부 조직은 평균 음속은 약 1,540m/s이다. 이 속도는 폐를 포함한 모든 연부 조직의 평균속도이며 실험에 사용된 시스템 및 시뮬레이션에서는 이 속도를 기준으로 한다.

2. 음향 임피던스(acoustic impedance)

조직에서 반사 신호의 세기와 진폭에 영향을 미치는 중요한 특성은 음향 임피던스라 불리는 파라미터이다. 음향 임피던스의 정의는 음압을 입자들의 속도로 나눈 것이다. 물질의 음향 임피던스 Z 는 매질의 밀도(ρ)와 음속(c)의 곱과 같다. 이를 식으로 나타내면 다음과 같다.

$$Z = \rho c \quad (5)$$

음향 임피던스의 단위는 $kg/m^2/s$ 또는 rayls의 단위를 사용하며, 밀도와 속도의 곱의 결과이다. 실제 시뮬레이션에서는 Water의 Acoustic Impedance의 값을 사용하였다.

Table 3-3 Acoustic impedance in tissue

Material	Acoustic Impedance(rayls)
Air	0.0004×10^6
Lung	0.18×10^6
Fat	1.34×10^6
Water	1.48×10^6
Liver	1.65×10^6
Blood	1.65×10^6
Kidney	1.63×10^6
Muscle	1.71×10^6
Skull Bone	7.8×10^6
Breast Cancer	1.65×10^6

3. 경계면에서의 반사 및 굴절

초음파 빔은 서로 다른 음향 임피던스를 가지는 두 물질에 의해 형성된 경계면으로 입사할 때마다 약간의 빔 에너지가 반사되고 나머지는 투과된다. 반사파의 진폭은 두 물질의 경계면에서 발생하는 임피던스 차이에 따라 달라진다. 반사된 음압의 진폭(P_r)과 입사된 음압의 진폭(P_i)의 비를 진폭 반사 계수(amplitude reflection coefficient, R) 라고 한다. R 은 다음과 같이 주어진다.

$$R = \frac{P_r}{P_i} = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (6)$$

Z_2 는 매질 2에서의 음향 임피던스이고, Z_1 은 매질 1의 음향 임피던스이다. 식 (6)은 반사파의 진폭이 두 물질에 의해 생성된 경계면의 임피던스 차에 의존한다는 것을 알 수 있다.

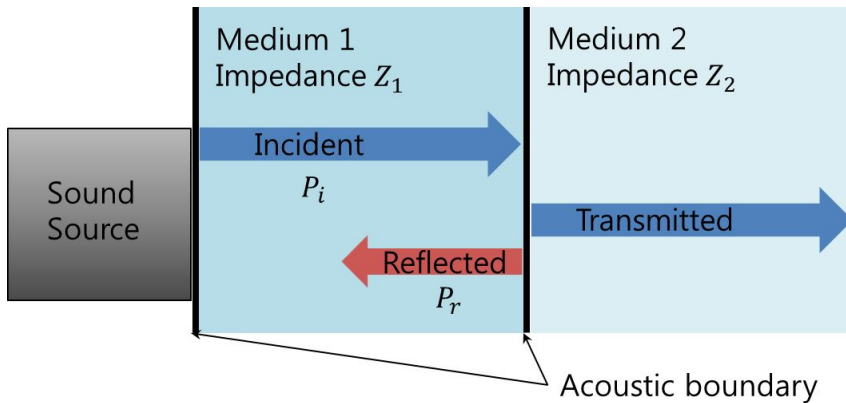


Fig. 3-2 Reflection and transmission when ultrasound is vertical incidence

인체 내부의 다양한 조직은 다양한 조합의 경계면을 형성하고 이러한 경계면들의 임피던스의 차이는 각 조직에서의 초음파의 반사율을 결정한다. 인체의 주요 경계면에 대한 반사 계수는 Table 3-4 에 나타나 있다. 근육과 뼈의 경계면은 아주 큰 반사 계수를 가지고 있으며, 근육과 공기의 경계면은 거의 대부분 반사함을 알 수 있다. 거울 면 반사체에 수직이 아닌 일정한 각도를 가지고 초음파가 입사하는 경우에는 Fig. 3-3과 같이 입사각과 동일한 반사각을 이루며 반사된다. 이때 경계면을 통과한 초음파는 수직 입사와는 달리 경계면에서 일정한 각으로 휘어진다. 이것을 굴절(refraction)이라 한다.

굴절은 음향 속도가 다른 두 매질의 경계면을 일정한 각도를 가지고 입사하였을 때에 발생하며, 굴절의 양은 스넬의 법칙(Snell's law)을 따른다. 생체 조직에서의 빔의 입사와 반사가 Fig. 3-3와 같다면 스넬의 법칙은 식 (7)과 같이 나타낼 수 있다. 여기서 I_r/I_i 는 강도 반사 계수이다.

Table 3-4 Amplitude reflection coefficient in tissue

Boundary	P_r/P_i	I_r/I_i
Kidney-liver	0.006	0.00004
Liver-muscle	0.018	0.0003
Fat-liver	0.10	0.01
Muscle-bone	0.64	0.41
Muscle-air	-0.99	0.98

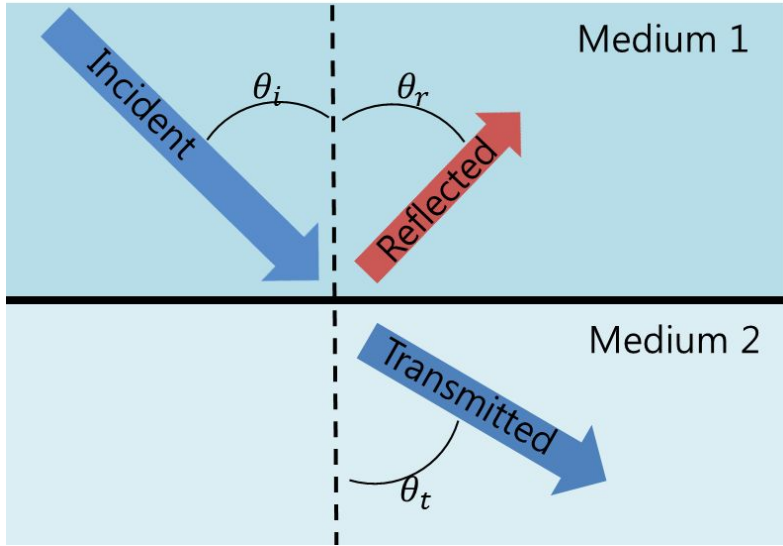


Fig. 3-3 Boundary reflection and refraction

$$\frac{\sin\theta_t}{\sin\theta_i} = \frac{C_2}{C_1} \quad (7)$$

여기서 C_1 , C_2 는 각각 입사, 반사된 빛의 음속을 나타낸다. Fig. 3-3에서도 알 수 있듯이 거울 면 반사체에서는 수직으로 입사된 초음파 이외에는 입사된 방향으로 돌아가지 않는다.

제 2 절 COMSOL Multiphysics 시뮬레이션

의료용 초음파는 0.5~5.5MHz의 주파수 범위를 사용하고 있으면 그중에서도 1MHz, 3.0MHz, 5.4MHz의 주로 사용되고 있다. 1MHz는 주로 조직파괴 수술 및 종양 조직 파괴용으로 사용되며 3.0MHz와 5.4MHz는 물리치료, 지방제거 및 주름제거 등 연부조직 손상의 회복에 이용되고 있다. 본 연구에서는 COMSOL multiphysics를 이용하여 의료용으로 주로 사용되는 1MHz, 3.0MHz, 5.4MHz, 7.0MHz를 이용하여 주파수에 따른 음압 분포 및 CTO모사 물질인 CaCO₃의 변형 등을 시뮬레이션 하였다.

1. COMSOL Multiphysics

COMSOL multiphysics는 편미분 방정식 (PDE)으로 구현된 물리현상을 시뮬레이션 할 수 있는 모델링 패키지 소프트웨어로, 이공학 분야의 실제 현상에서 일어나는 복잡한 문제를 빠르고 신속하게 풀 수 있는 솔버(solver)기능을 제공하며, 사용자 편의를 도모하도록 쉽고 간편하게 되어 있다.

COMSOL multiphysics는 하나의 물리현상은 물론, 다중물리(multiphysics)가 상호 작용하는 현상에 대한 모델링을 구현할 수 있다. 쉽게 사용할 수 있는 응용 인터페이스와 무제한적인 다중물리 연계, 그리고 유연성이 있는 모델 설정을 개발된 소프트웨어이다.

전문성을 지니면서 사용하기 쉬운 소프트웨어로 전통적인 생각들 안에서 좀 더 진보적인 과학적 모델링을 이루기 위한 노력은 새로운 기술혁신을 창출해 낸다. 독창적인 편미분방정식 솔버와 각 응용분야들 사이의 간편한 인터페이스는 사용의 편리성과 전문성을 잘 나타내어 준다. 이를 통해 유체-구조, 전자기-유체, 전자기-열-구조 등의 다분야 해석을 하나의 환경에서 모델링을 할 수 있다.

COMSOL multiphysics에는 CAD파일 불러오기 기능에서부터 제한이 없는 후처리 기능까지 모델링에서의 모든 과정이 완벽하게 구현되어 있다. COMSOL multiphysics의 모듈은 equation별로 구분된 집합체이며, 각각의 모듈에 들어있는 방정식들간의 어떠한 조합도 가능하다. 이를 통해 사용자는 모델을 구성할 때 능동적으로 물리 영역간의 조합

을 구성할 수 있다. 또한, GUI환경 안에서 built-in 지배방정식을 원하는 대로 수정할 수 있으며, 제공되는 PDE폼을 이용하여 새로운 지배방정식을 설정할 수도 있다. 자체 스크립트를 통하여 MATLAB의 일부 기능들을 대체할 수도 있으며, MATLAB과의 인터페이스도 유지되고 있다.

COMSOL multiphysics의 음향모듈(acoustic)은 특별히 음향을 만들고, 측정하고, 활용하는 장치를 다루는 사람들을 위해 설계되었다. 사용하기 쉬운 응용 모드는 움직이는 영역에서의 공력음향 뿐만 아니라 고체의 정적 유체에서의 음향 전달을 구현하는데 필요로 하는 모든 툴을 제공한다.

다중물리의 본질을 유지하면서, 음향 모듈은 음향의 움직임을 구조 역학, 유동 흐름과 같은 COMSOL에서 모델링 된 다른 물리적 현상과 매끄럽고 직관적으로 결합한다. 솔버(solver)와 쌍방향 메시(mesh)로 정확하게 음파를 분석하도록 결합되어 있으며, 동시에 PML(perfectly matched layers)와 far-field프로세싱과 같은 내장형 툴은 문제 규모를 측정할 수 있는 레벨로 최적화한다.

2. 주파수에 따른 음압 분포 시뮬레이션

이 시뮬레이션에서는 초음파가 물속에서 주파수에 따른 음압 분포를 측정하였다. 시뮬레이션에 사용된 압전소자는 초음파 트랜스듀서에 높음 음향 강도를 출력하기에 적합하고 전기기계 결합계수가 큰 PZT계열을 이용하였다

주파수에 따른 물속에서의 음압 분포를 시뮬레이션 하기위하여 Fig. 3-4과 같이 회전대칭을 이용하여 간단히 모델링하였다. 모델링 조건은 다음과 같이 설정하였다.

- 1번을 반지름이 1mm인 PZT계열로 설정
- 2번과 3번을 반지름이 각각 4mm와 6mm Water로 설정
- PZT는 초음파를 y축으로 발사하도록 설정
- PZT에 초음파 주파수를 1.0MHz, 3.0MHz, 5.4MHz, 7.0MHz로 주어 각각의 음압분포 및 PZT와 물과 접촉면에서의 음향압력, 원거리 음장에서의 압력 레벨 등을 시뮬레이션 하였다.

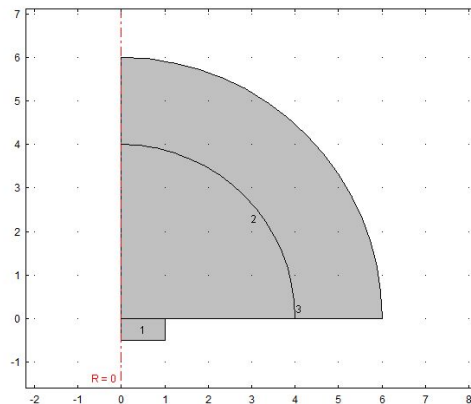


Fig. 3-4 Modeling geometry

가. 1.0MHz Simulation

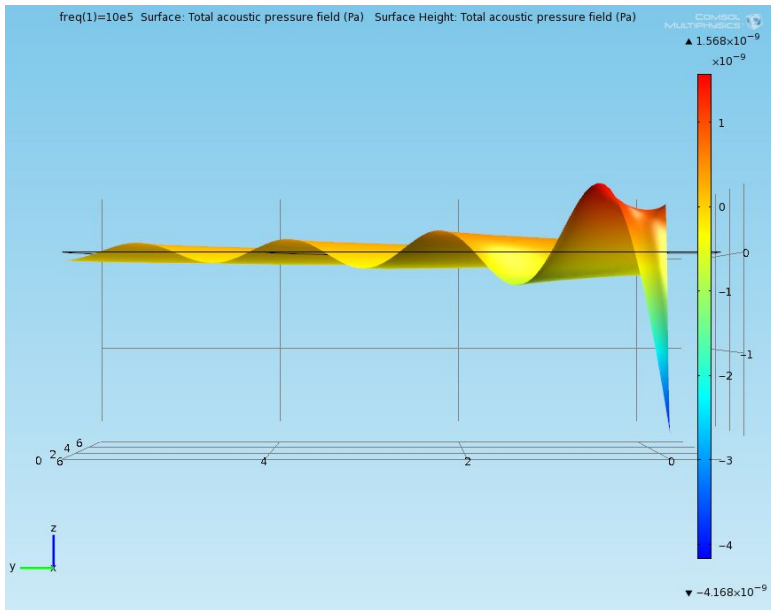


Fig. 3-5 Acoustic pressure of 1.0MHz

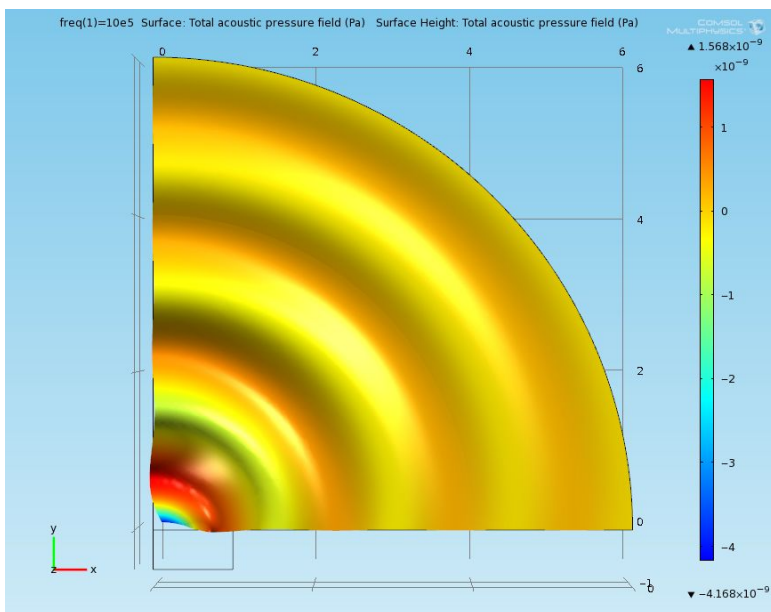
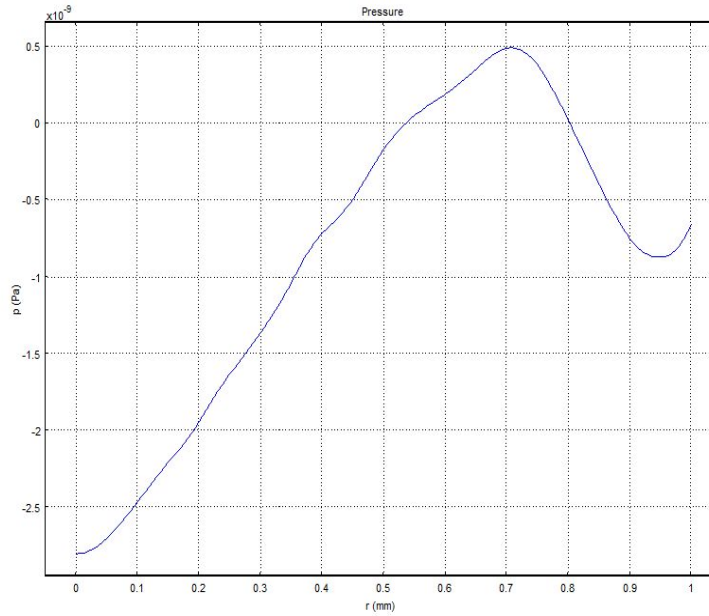
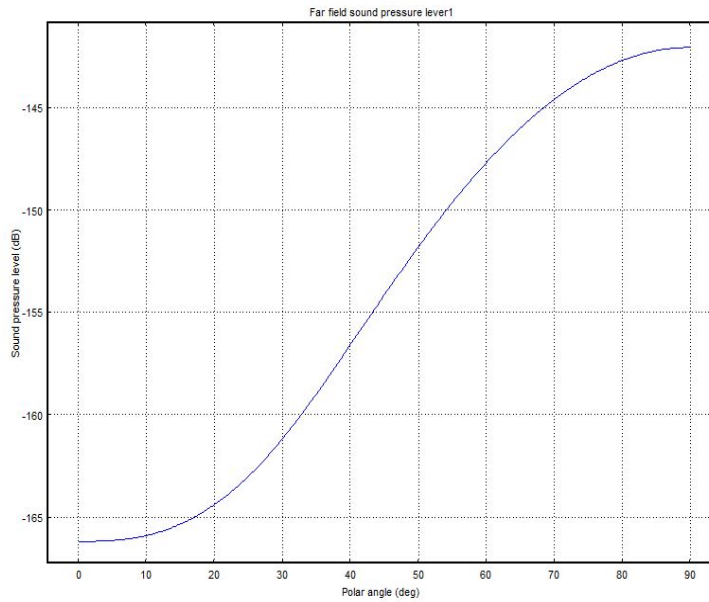


Fig. 3-6 Acoustic pressure distribution of 1.0MHz



(a) Acoustic pressure at the water interface of 1.0MHz



(b) Far-field sound pressure level of 1.0MHz

Fig. 3-7 Simulation graph of 1.0MHz

4. 3.0MHz Simulation

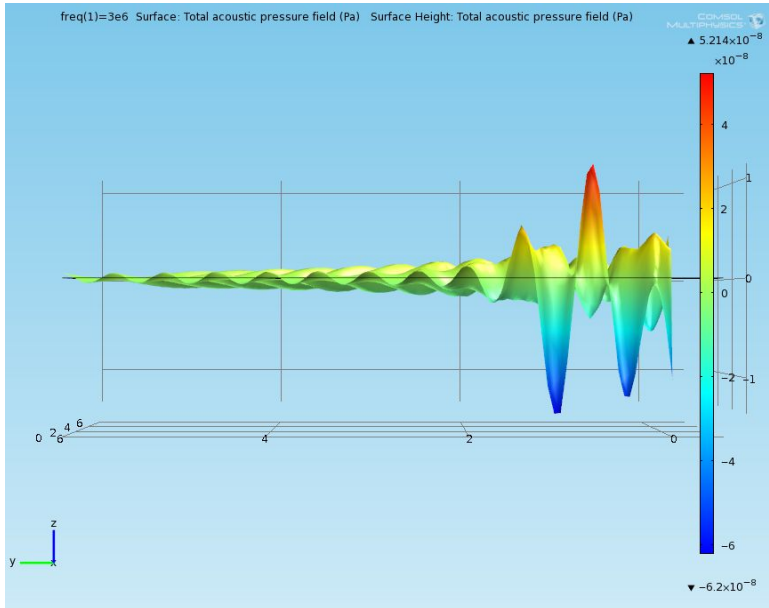


Fig. 3-8 Acoustic pressure of 3.0MHz

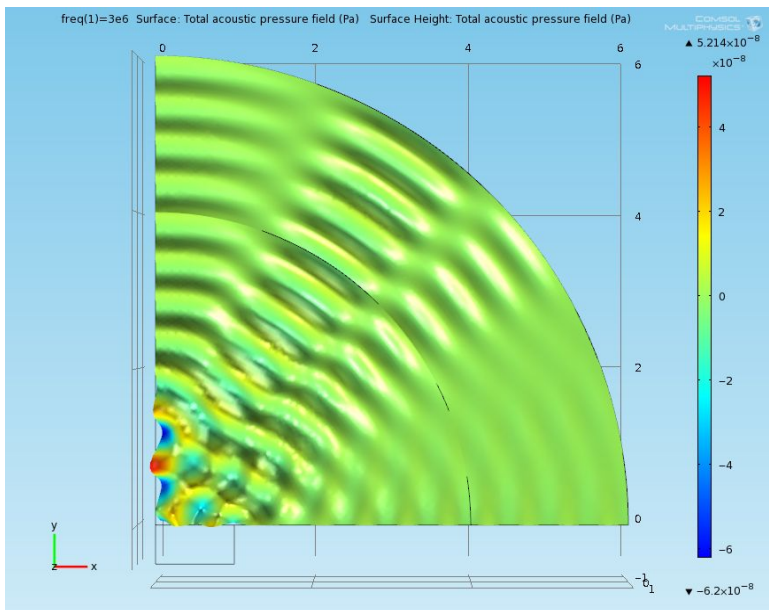
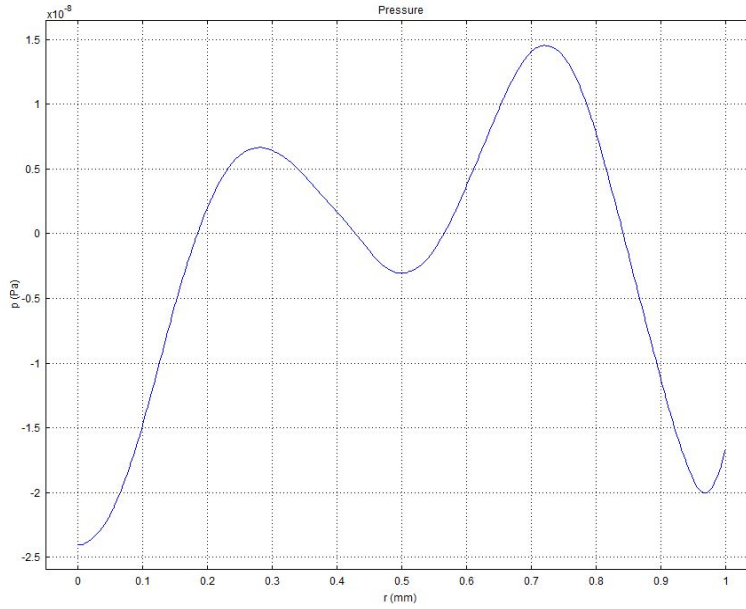
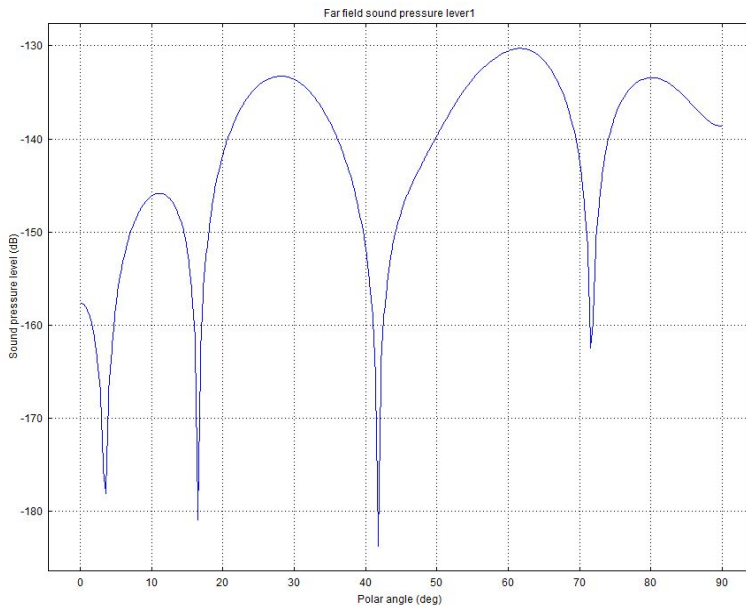


Fig. 3-9 Acoustic pressure distribution of 3.0MHz



(a) Acoustic pressure at the water interface of 3.0MHz



(b) Far-field sound pressure level of 3.0MHz

Fig. 3-10 Simulation graph of 3.0MHz

다. 5.4MHz Simulation

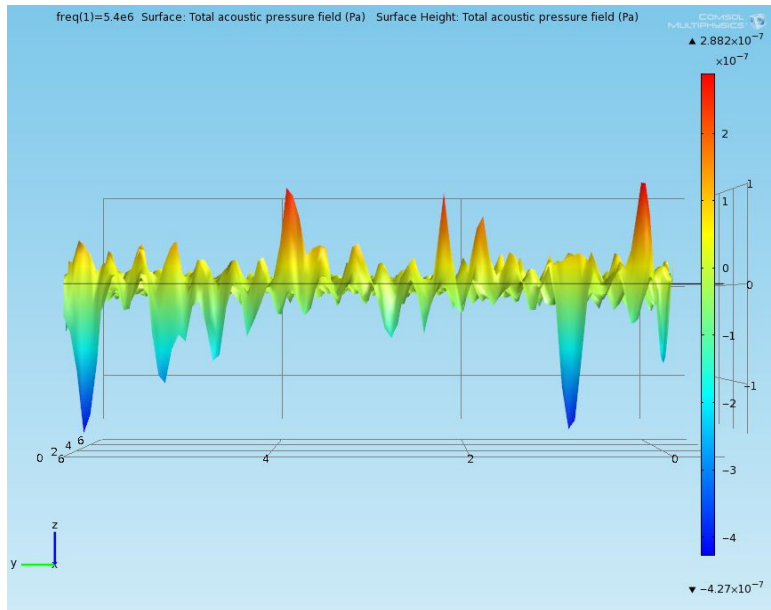


Fig. 3-11 Acoustic pressure of 3.0MHz

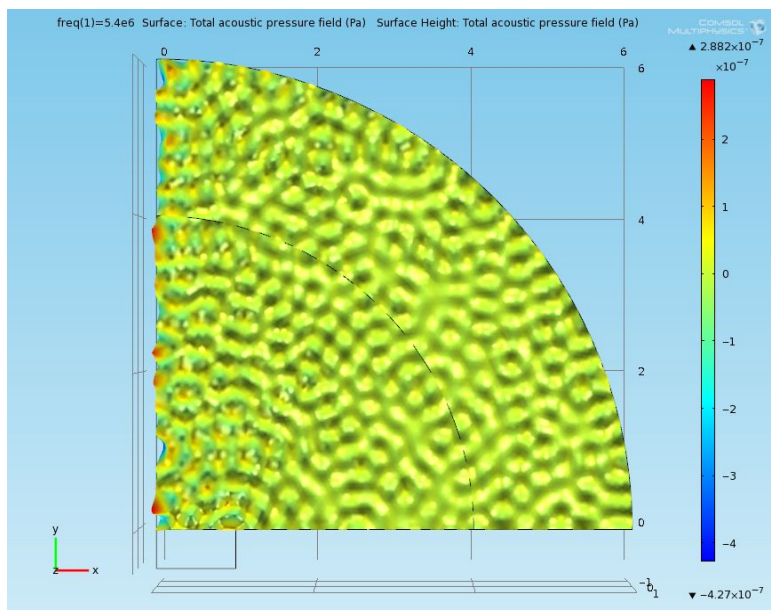
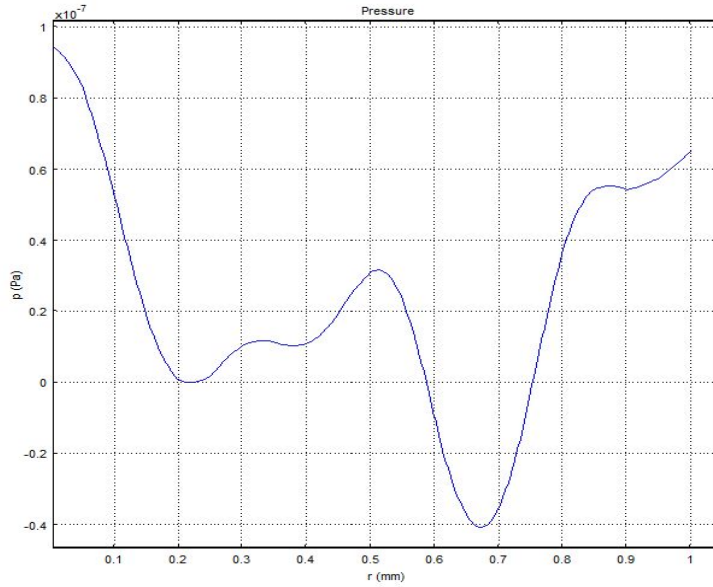
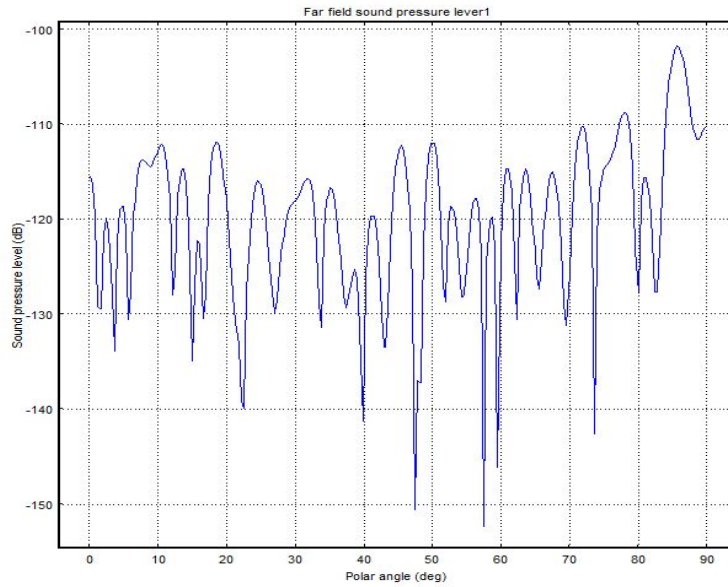


Fig. 3-12 Acoustic pressure distribution of 5.4MHz



(a) Acoustic pressure at the water interface of 5.4MHz



(b) Far-field sound pressure level of 5.4MHz

Fig. 3-13 Simulation graph of 5.4MHz

라. 7MHz Simulation

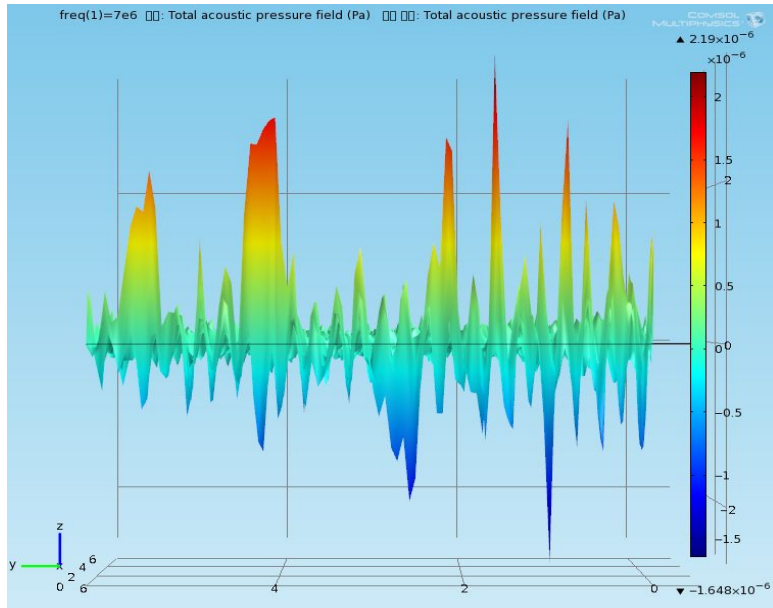


Fig. 3-14 Acoustic pressure of 7.0MHz

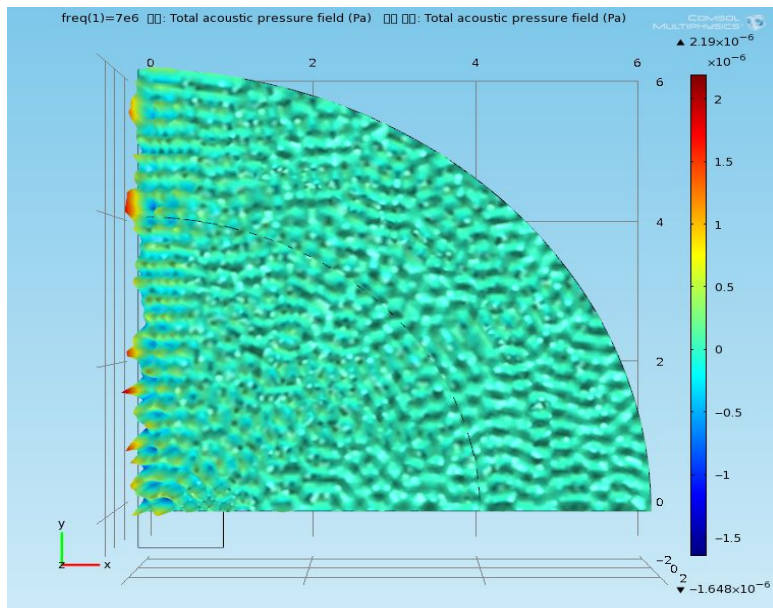
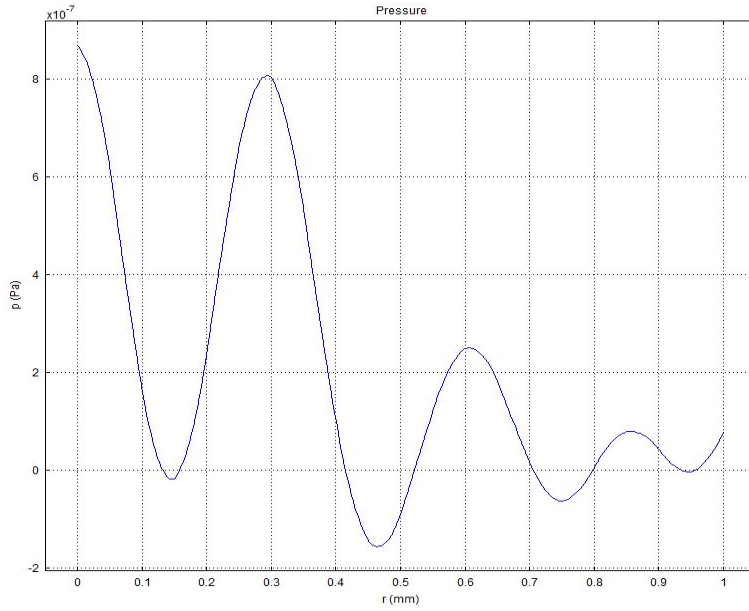
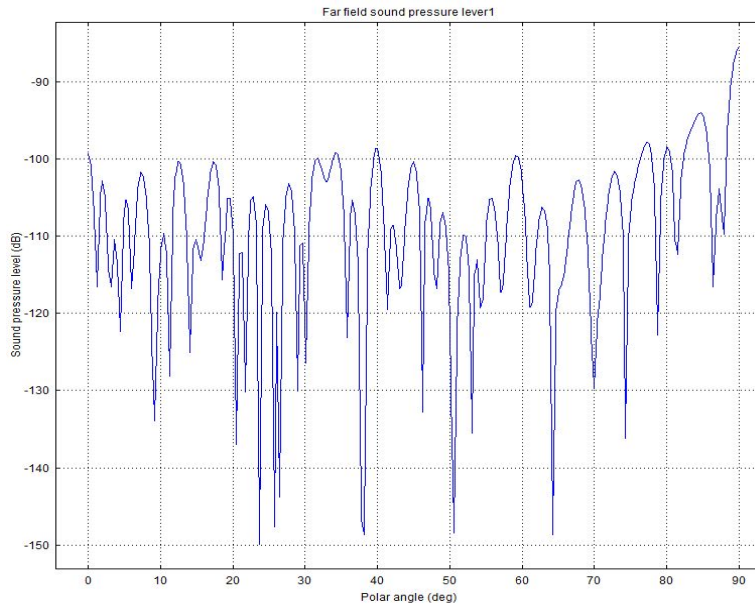


Fig. 3-15 Acoustic pressure distribution of 7.0MHz



(a) Acoustic pressure at the water interface of 7.0MHz



(b) Far-field sound pressure level of 7.0MHz

Fig. 3-16 Simulation graph of 7.0MHz

마. 시뮬레이션 결과

주파수에 따른 음향 압력 시뮬레이션을 통해 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었으며 Table 3-5는 초음파의 주파수를 각각 1.0MHz, 3.0MHz, 5.4MHz, 7.0MHz로 주었을 때 음향 압력의 최대값과 최소값을 나타낸다.

- 주파수가 높을수록 음향 압력의 최대값과 최소값이 감소함을 확인함
- 주파수가 높을수록 음향 압력의 분포가 조밀해짐을 확인함

Table 3-5 Maximum and minimum acoustic pressure

	Minimum(Pa)	Maximum(Pa)
1.0MHz	-4.168×10^{-9}	1.568×10^{-9}
3.0MHz	-6.2×10^{-8}	5.214×10^{-8}
5.4MHz	-4.27×10^{-7}	2.882×10^{-7}
7.0MHz	-1.648×10^{-6}	2.19×10^{-6}

3. CaCO₃ Deformation 시뮬레이션

고강도 집속 초음파를 통해 CTO모사 물질인 CaCO₃의 용해에 대한 시뮬레이션을 하기 위하여 COMSOL multiphysics이용하여 다음과 같이 모델링 하였다. Fig 3-14은 모델링한 모습을 나타내고 있다. 모델링 조건은 다음과 같이 설정하였다.

- 지름이 30mm인 구를 그린 후 구안의 Materials를 Water로 설정
- 구안에 직경이 10mm이고 높이가 20mm인 원기둥을 그린 후 Materials를 CaCO₃로 설정
- 구안에 초음파 주파수를 1.0MHz, 3.0MHz, 5.4MHz, 7.0MHz로 주어 각각의 CaCO₃의 접촉면에서의 변형 및 음향압력을 시뮬레이션 하였다.

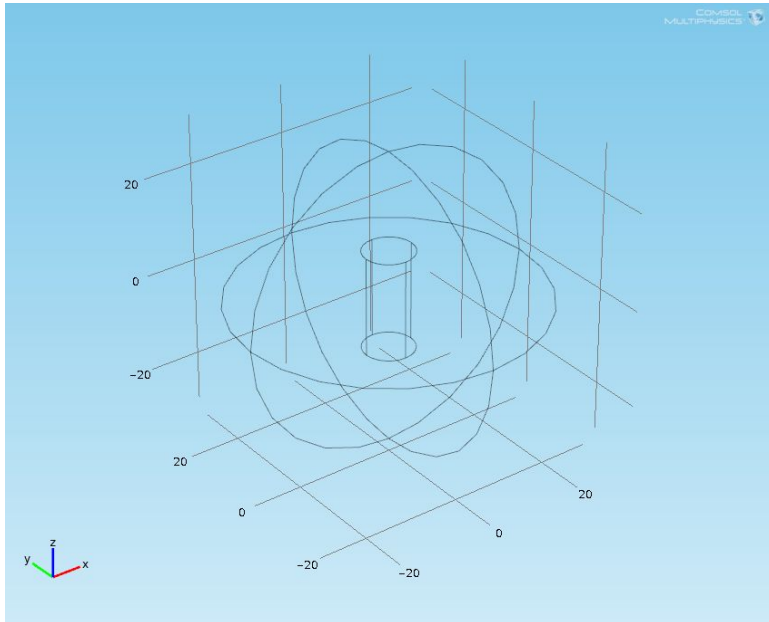
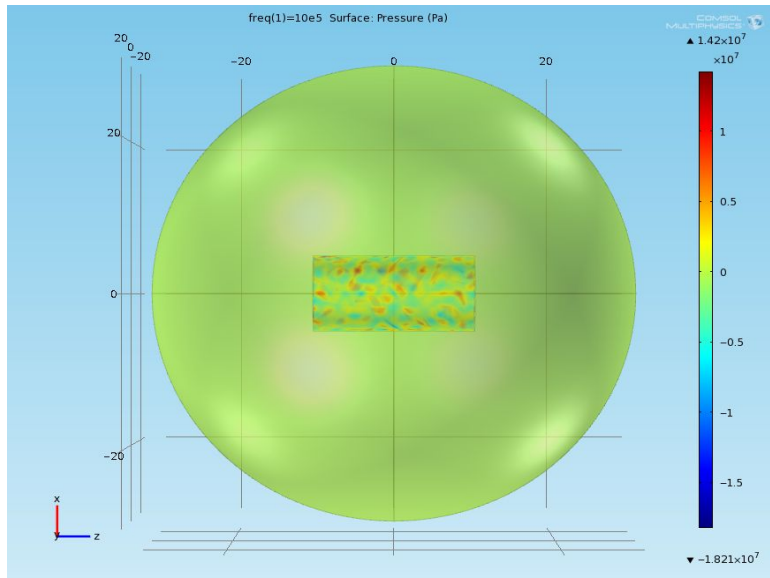
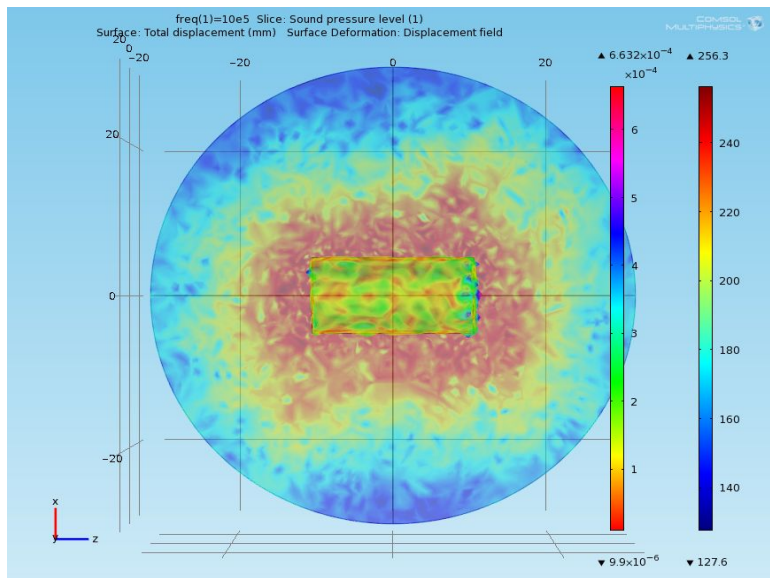


Fig. 3-17 Modeling geometry

가. 1.0MHz Simulation



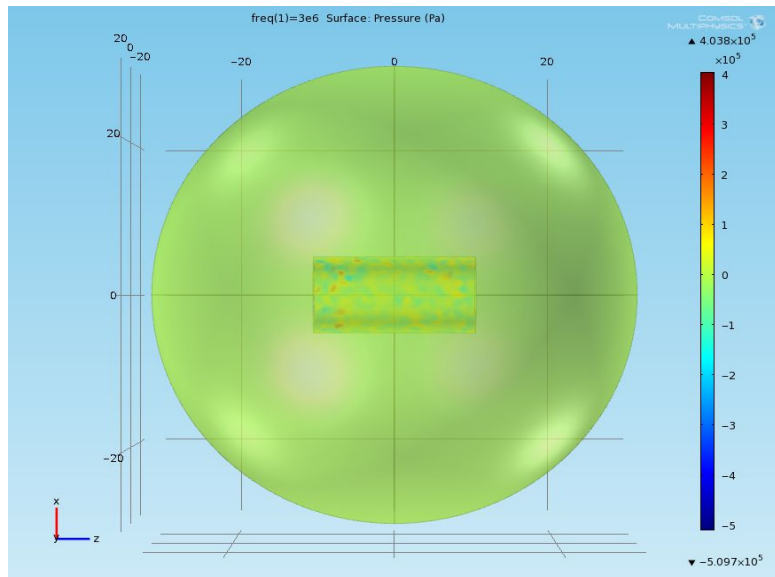
(a) Surface Pressure of 1.0MHz



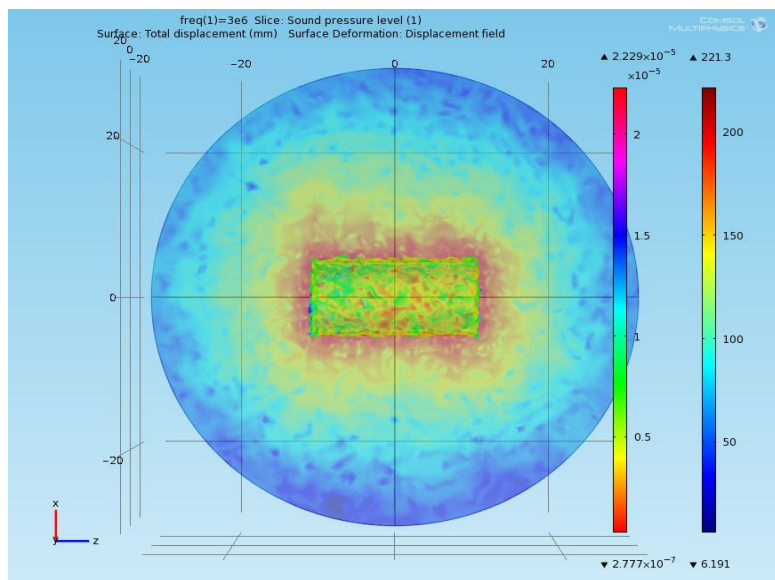
(b) Surface deformation of 1.0MHz

Fig. 3-18 Surface deformation and pressure of 1.0MHz

4. 3.0MHz Simulation



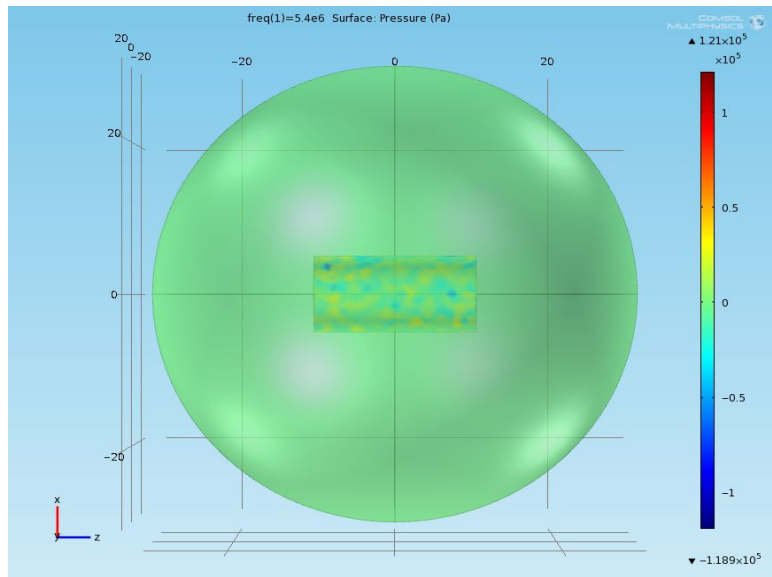
(a) Surface Pressure of 3.0MHz



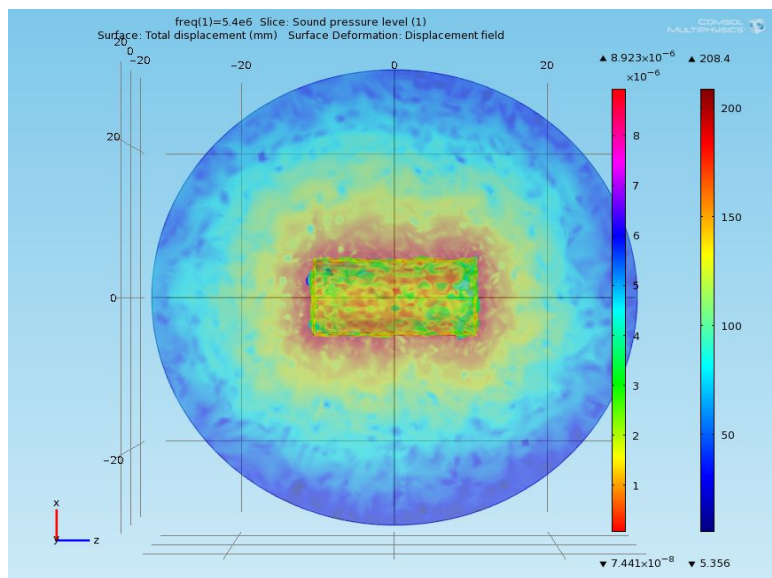
(b) Surface deformation of 3.0MHz

Fig. 3-19 Surface deformation and pressure of 3.0MHz

다. 5.4MHz Simulation



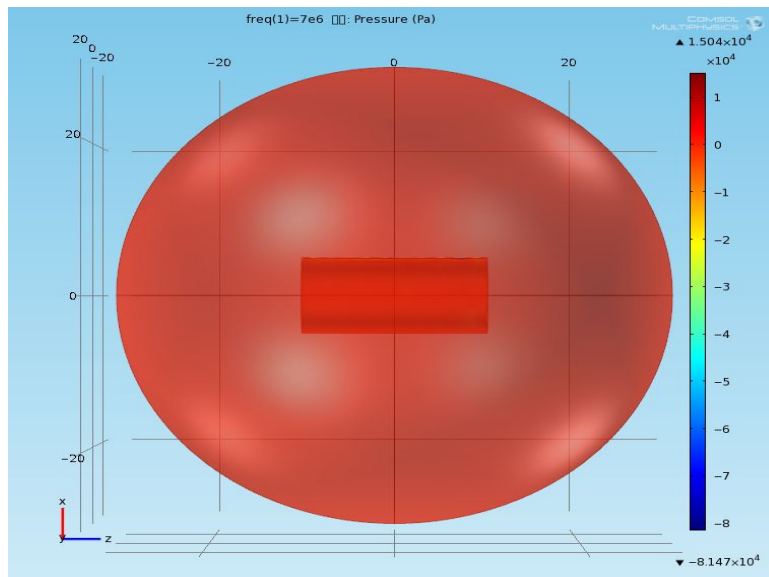
(a) Surface Pressure of 5.4MHz



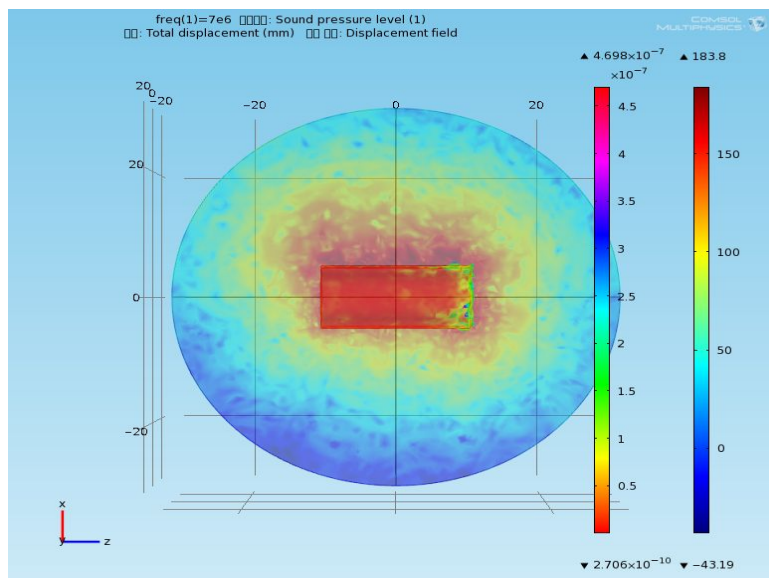
(b) surface deformation of 5.4MHz

Fig. 3-20 Surface deformation and pressure of 5.4MHz

라. 7.0MHz Simulation



(a) Surface Pressure of 7.0MHz



(b) surface deformation of 7.0MHz

Fig. 3-21 Surface deformation and pressure of 7.0MHz

마. 시뮬레이션 결과

Table 3-6은 Water속의 CaCO₃에 초음파의 주파수를 각각 1.0MHz, 3.0MHz, 5.4MHz, 7.0MHz로 주웠을 때 CaCO₃표면의 압력을 최대값과 최소값으로 나타낸 것이고 Table 3-7은 CaCO₃ 표면에서의 변형의 크기를 최대값과 최소값으로 나타낸 것이다. 주파수에 따른 CaCO₃ 변형 시뮬레이션은 Fig. 3-18, Fig. 3-19, Fig. 3-20, Fig. 3-21을 통해 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

- 주파수가 낮을수록 CaCO₃ 표면에서 받는 압력이 높음을 확인함
- 주파수가 낮을수록 CaCO₃ 표면에서의 변형이 크게 나타나는 것을 확인함
- 주파수가 낮을수록 음압레벨이 높은 것으로 확인함

Table 3-6 Maximum and minimum Surface pressure

	Minimum(Pa)	Maximum(Pa)
1.0MHz	-1.821×10^7	1.42×10^7
3.0MHz	-5.097×10^5	4.038×10^5
5.4MHz	-1.189×10^5	1.21×10^5
7.0MHz	-8.147×10^4	1.504×10^4

Table 3-7 Maximum and minimum surface deformation

	Minimum(mm)	Maximum(mm)
1.0MHz	9.9×10^{-6}	6.632×10^{-4}
3.0MHz	2.777×10^{-7}	2.779×10^{-5}
5.4MHz	7.441×10^{-8}	8.923×10^{-6}
7.0MHz	2.706×10^{-10}	4.698×10^{-7}

제 3 절 CTO모사물질(CaCO_3) 용해 실험

본 연구에서는 인체 외부에서 초음파를 집속시켜 CTO모사 물질을 용해 할 수 있는 고강도 집속 초음파 시스템을 구성하였다. 또한 초음파의 이론적 해석 및 시뮬레이션을 통해 시스템 평가하고, 고강도 집속 초음파로 CTO모사 물질인 CaCO_3 용해 실험 및 초음파 투과율 등을 실험을 통하여 검증하였다.

실험 장치는 Fig. 3-18 과 같이 1mm의 정밀도를 가진 3축 스테이지, 수조, 트랜스듀서, 컨트롤러, 모사물질로 구성되어 있다. 본 실험에서 사용된 모사물질은 직경 10mm, 높이가 20mm인 CaCO_3 을 사용하였고 Transducer는 주파수 대역이 5.4MHz, focal point가 37mm, 지름이 36mm인 EofE사의 Transducer 사용하였다. 컨트롤러로 초음파 조사시간을 1회당 200ms, 휴식시간 1s, power 30%로 설정 하였으며 3축 스테이지로 모사물질을 고정하여 트랜스듀서의 focal point로 이동시킨 후 초음파를 조사 하였다. 실험시 시편이 물과 접촉하면 CaCO_3 의 주요 물성치가 바뀌는 이유로 정확한 측정이 어려워지기 때문에 Fig 3-19과 같이 표면 장력을 이용하여 접촉부분을 최소화함으로써 실험을 수행하였다.

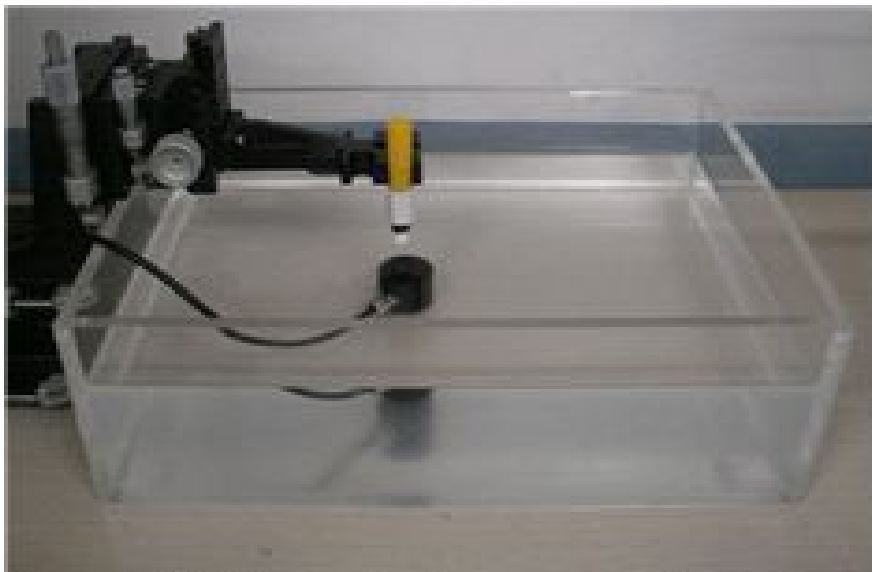
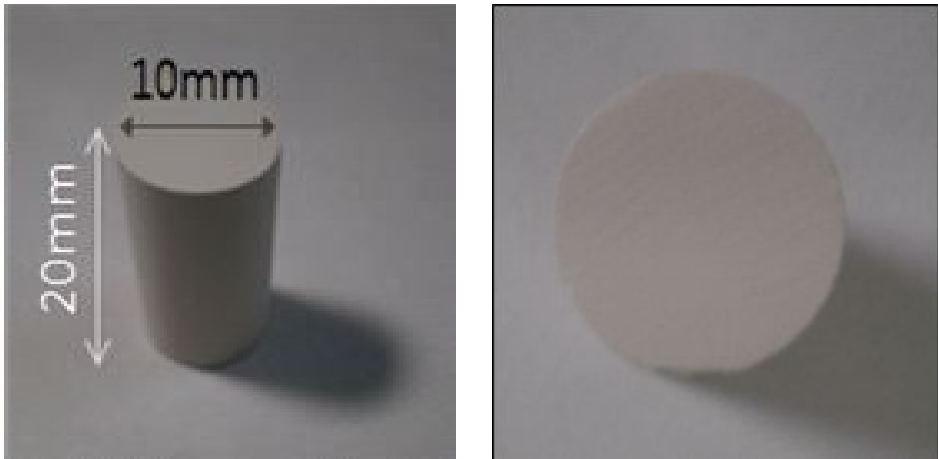


Fig. 3-22 System configuration for melting test



Fig. 3-23 Surface tension

초음파 조사 횟수를 10회씩 증가 하여 각각 10회 반복해 평균치를 측정하였고 실험 결과를 평가하기 위해 영상장치 및 버니어 캘리퍼스 등을 이용하여 데이터를 획득하였다. 실험 결과 육안으로 판별할 수 있을 정도로 잘 용해되었으며 Fig. 3-20는 CTO 모사물질인 CaCO_3 의 용해 전과 용해 후를 나타낸 것이다.



(a) Before



(b) After

Fig. 3-24 Photograph of CaCO_3 before and after melting



(a) 10



(b) 20



(c) 30



(d) 40

Fig. 3-25 Melting depth

Fig. 3-21 은 초음파 발사 횟수를 10회씩 인가 하여 각각에 따른 모사 물질 용해 깊을 나타낸 것이고 Table 3-8은 초음파 발사 횟수를 10회씩 측정하여 각각의 평균값을 나타낸 것이다.

Table 3-8 Average value of depth after melting

	10	20	30	40
Depth (mm)	0.94	1.2	1.5	1.52

제 4 장 결 론

고강도 집속 초음파(HIFU)를 이용하여 기존의 CTO치료 방법을 보완하고 혈관로봇 및 약물치료에 용이하도록 체외에서 치료 할 수 있는 고강도 집속 초음파 시스템을 구성하였다. 본 논문의 주요 연구 내용은 다음과 같다.

1. 연구결과

가. 고강도 집속 초음파 시스템 구성

고강도 집속 초음파 시스템은 컨트롤시스템, 트랜스듀서, 매질 역할을 하는 증류수, 3축 스테이지로 구성 하였다. 트랜스듀서는 지름이 36mm, 주파수 영역이 5.4MHz, Focal point가 37mm 이고 컨트롤시스템은 구동 주파수가 3.0MHz~7.5MHz, 최대 출력은 100W, 펄스 지속 시간은 10~60,000 msec를 사용하였고 3축 스테이지를 이용하여 CTO모사물질인 CaCO₃를 고정 및 이동시킬 수 있는 시스템을 구성하였다.

나. COMSOL Multiphysics을 이용한 시뮬레이션

고강도 집속 초음파를 이용한 CTO모사물질 용해 실험을 위해 초음파와 관련된 이론식과 함수들을 조사하고 이를 적용하여 COMSOL Multiphysics 소프트웨어를 이용하여 주파수에 따른 음압 분포 및 CaCO₃ 변형을 시뮬레이션하였다.

다. CTO 모사 물질 용해 실험

본 실험에서 사용된 모사물질은 직경 10mm, 높이가 20mm인 CaCO₃인 분필을

사용하였으며, 트랜스듀서는 주파수 영역이 5.4MHz, focal point가 37mm인 트랜스듀서를 사용 하였고 power 30%로 실험하였다. 3축 스테이지로 모사물질을 고정하여 트랜스듀서의 focal point로 이동시킨 후 초음파를 조사 하였다. 실험 결과를 평가하기 위해 영상장치 및 전자저울 버니어 캘리퍼스 등을 이용하여 데이터를 획득하였으며, CTO모사 물질 표면에서는 육안으로 판별할 수 있을 정도로 잘 용해됨을 확인하였다.

본 연구를 진행하면서 고려하지 못한 사항들과 향후에 이루어져야 할 연구 요소들은 다음과 같다.

- 5.4MHz인 트랜스듀서는 주파수가 높고 파장이 짧을수록 초음파 에너지의 흡수량이 증가하기 때문에 모사 물질 용해 실험 시 CaCO_3 의 안쪽은 용해가 어려웠으며 향후 연구에는 투과율이 5.4MHz인 트랜스듀서 보다 성능이 뛰어난 트랜스듀서를 사용하여 실험이 진행되어야 한다.

- COMSOL Multiphysics 소프트웨어 시뮬레이션은 실험 결과와의 단순 비교로 인체에 적용하기에는 아직 미진한 단계의 시뮬레이션이며, 인체의 복잡한 해부학적 구조에 대한 고려가 부족하였으며 향후 연구에서는 인체 조직 팬텀 등을 제작하여 실험이 진행되어야 한다.

- CTO모사 물질 용해시 CTO모사 물질을 고정시키는 3축 스테이지를 수동으로 움직이기 때문에 트랜스듀서의 초점의 중심에서 밀려나 오차가 발생하기 때문에 향후 연구에는 위치제어 시스템을 제작해야 한다.

참 고 문 헌

1. M. H. Kim, D. M. Chun, J. C. Yeo, Y.S. Hong, J.B. Park, S. H. Ahn, J. H. Park, S. H. Ryu, C. S. Lee., "Study on Drill Tools for Chronic Total Occlusion(CTO) Removal in Coronary Artery", KSPE, pp.253-254. 2008.
2. Pieter C. Smits et. al., "Laser Angioplasty versus Balloon Angioplasty: the Need for Imaging", Lasers in medical science, 1991.
3. Wu F, Wang ZB, Chen WZ., "Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China", Ultrasonics Sonochemistry, pp.149-154, 2004.
4. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW., "Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound", pp. 471-478, 1954.
5. Sibille A, Prat F, Chapelon JY, abou el Fadil F, Henry L, Theilliere Y, Ponchon T., "Characterization of extracorporeal ablation of normal and tumor-bearing liver tissue by high-intensity focused ultrasound", Ultrasound Med Biol, pp. 803-813, 1993.
6. Joren Arendt Jensen., "Linear description of ultrasound imaging systems; Notes for the International Summer School on Advanced Ultrasound Imaging", Technical University of Denmark, 2001.
7. J.I.Scheinbeim., "Piezoelectricity in form", Nylon.J.Appl.Phys, pp.5939~5942, 1981.
8. T. T. Wang, J. M. Herbert et. al. The Application of Ferroelectric Polymers. Blackie & Son, pp.25, 1988.
9. Woo-Jin Yu, Si-Cheol Noh, Jae-Hyun Park, Heung-Ho Choi., "A study of heating simulation by HIFU(High Intensity Focused Ultrasound)", IEEK, pp. 1200-1201, 2009.