



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2013년 2월
석사학위논문

고강도 집속 초음파를 이용한 CTO
조직 괴사에 관한 연구

조선대학교 대학원

기계공학과

문종현

고강도 집속 초음파를 이용한 CTO 조직 괴사에 관한 연구

A Study on Tissue Necrosis of Chronic Total
Occlusion using High-Intensity Focused Ultrasound

2013년 2월 25일

조선대학교 대학원

기계공학과

문종현

고강도 집속 초음파를 이용한 CTO 조직 괴사에 관한 연구

지도교수 정 상 화

이 논문을 공학 석사학위신청 논문으로 제출함

2012년 10월

조선대학교 대학원

기계공학과

문 중 현

문종현의 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

2012년 11월

조선대학교 대학원

목 차

LIST OF TABLES	IV
LIST OF FIGURES	V
ABSTRACT	VII
제1장 서 론	1
제1절 연구배경	1
제2절 연구 동향	3
1. HIFU 기술 개발 현황 및 동향	3
가. 국내 기술 개발 현황 및 동향	4
나. 국외 기술 개발 현황 및 동향	5
다. HIFU 장비의 분류	6
(1) 직장 삽입형 HIFU 시스템	6
(2) 체외 집속형 HIFU 시스템	8
제3절 연구내용 및 방법	11
제2장 초음파 치료	15
제1절 초음파	15
1. 초음파의 역사	15
2. 초음파의 정의	17
3. 초음파의 특징	17
4. 음파의 분류	18

5. 초음파의 접촉매질	19
제2절 고강도초음파집속술(HIFU)	21
1. HIFU의 원리	21
2. HIFU의 치료기전	24
3. HIFU 치료의 장점과 단점	25
제3장 CTO 조직 괴사	26
제1절 주파수에 따른 초음파 전달 특성	26
1. 주파수에 따른 CTO 조직 변형 해석	26
2. 주파수에 따른 조직 괴사 기초실험	29
제2절 집속 초음파의 초점영역 연구	31
1. 이론적인 해석	31
2. 초점영역에서의 강도 및 압력 해석	33
3. CTO 조직을 괴사하기 위한 최적 조건	36
가. 초점거리에 따른 괴사 크기 측정	40
나. 전압에 따른 괴사 크기 측정	42
다. 초음파 노출시간에 따른 괴사 깊이 측정	44
제3절 체외 집속 초음파를 이용한 CTO tunneling	45
제4절 접촉매질 연구	48
1. 접촉매질의 필요성	48
2. Agar gel을 이용한 초음파 전달 특성	49
제4장 결 론	51
1. 연구 결과	51

2. 향후 연구 방향 53

참 고 문 헌 54

LIST OF TABLES

Table 1-1 Status of Transrectal type HIFU system	7
Table 1-2 Status of extracorporeal type HIFU system	10
Table 2-1 Ultrasound propagation velocity according to couplant(m/s)	20
Table 3-1 Surface pressure of CaCO ₃ according to frequency	27
Table 3-2 Surface deformation of CaCO ₃ according to frequency	27
Table 3-3 Simulation parameters	32
Table 3-4 Boundary conditions	34
Table 3-5 Function generator specification	37
Table 3-6 High speed bipolar amplifier specification	38
Table 3-7 Transducer specification	39

LIST OF FIGURES

Fig. 1-1 Transrectal type HIFU system and therapeutic transducer	7
Fig. 1-2 Extracorporeal type HIFU system and therapeutic transducer	9
Fig. 1-3 Schematic diagram of CTO treatment using HIFU system	12
Fig. 1-4 Schematic diagram of experimental HIFU system	13
Fig. 1-5 Flow chart of experimental HIFU system	14
Fig. 2-1 Classification of the sound waves according to the frequency	18
Fig. 2-2 Reflection of ultrasound with heat focused at the interface of tissue and air	20
Fig. 2-3 Principle of HIFU	23
Fig. 2-4 Principle of inertial cavitation	23
Fig. 3-1 Modeling geometry	26
Fig. 3-2 Modeling geometry	28
Fig. 3-3 Photograph of elementary HIFU system	29
Fig. 3-4 Elementary HIFU system	30
Fig. 3-5 Necrosis depth according to frequency	30
Fig. 3-6 Spherically focused transducer radiating	31
Fig. 3-7 One-axis pressure versus z/R_0	32
Fig. 3-8 Modeling geometry(mm)	33
Fig. 3-9 3D ultrasound focusing	34
Fig. 3-10 Intensity and pressure on the beam axis	35
Fig. 3-11 Function generator(FG200)	37
Fig. 3-12 High speed bipolar amplifier(HSA4014)	38
Fig. 3-13 Transducer(H-101)	39
Fig. 3-14 Necrosis shape according to focal distance	40
Fig. 3-15 Necrosis of CaCO_3 according to focal distance	41
Fig. 3-16 Necrosis shape according to voltage	42

Fig. 3-17 Necrosis of CaCO₃ according to voltage 43
Fig. 3-18 Necrosis of CaCO₃ according to exposure time 44
Fig. 3-19 Non-invasive treatment of CTO 45
Fig. 3-20 Tunneling test of CaCO₃ 46
Fig. 3-21 Tunneling width of CaCO₃ according to exposure time 47
Fig. 3-22 Ultrasound transfer using agar gel 49
Fig. 3-23 Necrosis width and depth of CaCO₃ according to agar density 50

ABSTRACT

A Study on the Chronic Total Occlusion Tissue Necrosis using High-Intensity Focused Ultrasound

Moon Jong Hyun

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

Department of Mechanical Engineering,

Graduate School of Chosun University

When substances made up of fat and cholesterol are deposited in internal of the arteries, the lumen of the blood vessels and blood flow are reduced by the materials of deposition. Those symptoms make the artery completely be occluded. The coronary artery bypass graft(CABG) or percutaneous coronary intervention(PCI) as the treatment of cardiovascular disease are performed to remove CTO. However, these treatments take a long time to heal, and the recurrence rate is high. HIFU system used to overcome these advantages is a non-invasive and needs the shorter operating time and this will strengthen the immune system.

In this study, using HIFU system, CTO tissue was necrotized by the focused high-intensity ultrasound energy. In general, the ultrasound for medical devices is used in the frequency range of 0.5 ~ 5.5MHz. Ultrasound of 1.1MHz is mainly used for the destruction of tumor tissue and 3.0MHz is used in the recovery of soft tissue damage. The pressure and deformation on the CTO tissue were simulated for several frequencies using COMSOL software. As the frequency of ultrasound actuator is lower, the depth of tissue necrosis of CTO are bigger. As a result, necrotic depth of CTO tissue is higher at 1.1MHz than 5.4MHz. Next, the optimal

conditions were measured to necrotize the CTO tissue. Experiments show that intensity of necrosis was greatest for 62.5mm focal distance and 8V_{pp} voltage. Basic study was performed in a non-invasive treatment. Ultrasound was transmitted in the polyethylene tube and tissue necrosis is examined without the damage of tube. The ultrasonic energy was transmitted well at the low-frequencies and higher voltages. Because water is low viscid and requires a large installation space, treatment of contact movement is not suitable. Thus, the agar gel was used as a couplant instead of water. The result shows that the ultrasound is transmitted well at 1% agar gel.

제 1 장 서 론

제 1 절 연구배경

세계인구의 고령화, 식생활 패턴의 서구화, 운동 부족 및 비만증가로 인하여 심혈관질환은 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 초래할 수 있다. 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)가 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 내부의 칼슘화(calcification)에 의하여 병변이 단단해진 CTO의 경우에는 치료효과를 보기 어려우며, 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 제거하는 방법, Frontrunner XP CTO catheter platform(cordis endovascular division)의 연결을 통한 기계적인 메커니즘을 이용하여 병변을 제거하는 방법, ASAHI Tornus Specialty Catheter(Abbott Lab)의 Catheter의 wire 끝단을 나사산 모양으로 만들어 회전시킴으로써 병변을 제거하는

방법, Laser Angeroplasty(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 혈관 내에서 치료가 진행되므로 그 크기와 제한으로 인해 치료가 제한적으로 이루어진다.

최근 음향 집속 기술을 이용한 강력 초음파에 대한 연구 결과로 온열 치료, 쇄석술, 고강도초음파집속술(HIFU : High Intensity Focused Ultrasound) 등의 기술이 개발되었다. 특히 HIFU를 이용한 종양 치료의 경우는 1~5초 간의 가열로 60~100℃의 고온을 순간적으로 발생시키는 비침습적인 최선의 기술로 고도의 정밀성이 요구되는 기술이다^[3]. HIFU은 많은 잠재력을 가진 비침습적 국부 치료방법으로 국내외의 주목을 끌고 있다. 또한 HIFU의 주변 기술이 발전하고 개선됨에 따라 더욱 광범위하게 응용될 것으로 기대된다.

본 논문에서는 기존의 CTO 치료방법 중 약물치료와 카테터를 이용한 치료의 제한점을 극복하고 HIFU를 이용하여 인체 외부에서 초음파를 집속하여 CTO 조직을 효율적으로 괴사하기 위한 초음파 전달 특성에 관하여 연구하였다. HIFU에 중요하게 고려할 평가항목 중 접촉매질, 주파수, 전압, 비침습적인 치료 특성, 집속되는 초점영역에서의 초음파 전달 특성 등을 평가하였다.

제 2 절 연구 동향

1. HIFU 기술 개발 현황 및 동향

고강도집속형 초음파수술기(High Intensity Focused Ultrasonic surgical unit, HIFU)는 강력 집속초음파를 이용하여 간암, 자궁암, 유방암 등의 암을 온열처리 방식으로 치료할 수 있는 장비로써 인체에 상처나 부작용을 남기지 않고, 고통을 수반하지 않는 선택적 국소암 치료방법을 제공하여, 삶의 질을 보장하는 환자 친화형 암 치료기이다. 이러한 HIFU에 대한 연구는 미국, 유럽, 일본 등 선진국을 중심으로 활발하게 보급되어 있는 선진기술이며, 특히 중국에서는 국가적 차원의 적극적 투자와 지원을 바탕으로 연구를 집중시켜 1990년대 후반에 이미 제품을 전 세계적으로 출시하는 등, 세계 HIFU 시장의 주도권을 장악하기 위하여 노력을 다하고 있다.

국내에서는 몇몇 대학병원에서 HIFU 장비를 도입하여 시술 중이며, 비침습적 방법으로 외과적 수술 방법에 비하여 환자의 회복 속도가 빠르며, 안전하다는 인식으로 인하여 그 수요가 늘어나고 있는 추세이다. 이 같은 수요의 증가추세에 반하여 국내 HIFU에 대한 연구개발 수준은 미미하여 일부 대학이나 병원 및 연구소 등에서 연구가 수행되고 있으나, 수준은 국외의 수준에 비해 초보적 단계를 벗어나지 못하고 있다. 최근에는 관심을 갖고 있는 몇몇 기업들에 의해서 관련 분야가 연구되고 있으며, 제품개발이 진행되고 있는 실정이다^[4].

가. 국내 기술 개발 현황 및 동향

현재, HIFU는 인하대학병원, 서울대병원, 카톨릭성모병원 등에서 도입하여 사용하고 있다. 비침습적 암치료 방법이며 외과적 수술에 비해 환자의 회복 속도가 빠르며 안전하다는 인식에 의해 수요가 늘어나는 추세다. 수요의 증가 추세에 비해 국내 기술 및 연구 개발 수준은 미흡하며 전립선암 치료를 위한 HIFU용 초음파 트랜스듀서의 시험적 개발만이 이루어진 상태이며, 국내에서는 일부 대학 및 병원, 연구소에서 HIFU 장비에 대한 연구가 수행되었으나 수준은 국외에 비해 기초적 단계다⁵⁾.

국내 초음파 기술의 경우 치료 초음파보다 진단을 위한 초음파 영상 시스템 분야에 치우쳐 있고 국내 대학연구소 연구로는 제주대학교의 ‘체의 고강도 집속 초음파 치료술을 위한 신개념 다기능 초음파 프로브 개발’이 수행되었으며, HIFU 시스템 및 동물 이상 실험 분야에서는 연세대학교가 전문 인력을 보유 중이다. 2006년부터 VIMED SYSTEMS사에서 최첨단 HIFU 시스템 개발을 위해 HIFU 선도국과의 R&D 협약을 통하여 HIFU 시스템의 선진기술 도입 및 연구개발을 진행 중이다. SAMSUNG MEDISON사는 초음파 트랜스듀서 제조업체로 수년 전부터 HIFU 트랜스듀서 개발을 위한 연구와 지원을 하고 있으며, 해외 HIFU 응용 시스템의 트랜스듀서 연구 개발을 진행 중이며 HIFU 기술 관측을 위한 초음파 영상 분야에서는 DEMISON사를 중심으로 다양한 중소기업들이 세부 기술별로 연구를 진행 중이다.

나. 국외 기술 개발 현황 및 동향

HIFU에 대한 응용 연구는 미국, 프랑스 등의 유명 연구기관과 기업체에서 활발히 진행 중이며, 중국에서는 국가적 차원의 적극적 투자와 지원을 바탕으로 세계적 기술을 보유하고 있다. 1997년 세계 최초로 HIFU 종양 치료 장비인 HIFU Knife(Chongqing Haifu Technology Co. Ltd., 중국)가 개발되어 현재 영국, 일본, 중국, 한국 등 세계 각국에서 사용되고 있다. 현재, 중국에서는 HIFU의 다각적 임상과 안전성에 대한 연구를 수행하여 세계 HIFU 시장의 주도권 장악을 위하여 노력 중이며, 영국의 NPL(National Physical Laboratory) 기관에서는 최근 종양 치료용 HIFU 장비에 대한 성능 평가를 위한 측정 기준 요구사항을 연구하였다^[6]. 국외에서는 다중 초음파 집속을 통하여 인체의 국소부위에 HIFU와 동일하게 열을 방생시키는 고출력 다중 초점 조절 driving 시스템 기술에 대한 연구가 진행 중이다^[7]. 전립선 암 치료를 위하여 개발된 HIFU용 트랜스듀서의 경우, 최근 초음파 영상용 변환기와 HIFU용 변환기의 일체화에 의해 취약해진 초음파 영상을 극복하는 기술이 요구된다. GE(General Electric)에서는 HIFU 시술 시, 시술부위에 대한 정확한 정보를 획득하기 위하여 MR guided 방식을 이용한 HIFU 시스템 기술 개발을 연구 중이며, 중국은 국가적 차원의 지원에도 불구하고 개발된 제품군에서 다른 나라의 제품과 다르게 고성능 phased array를 사용하지 않아 치료 시 부작용의 가능성이 높게 나타나며 이를 극복하기 위하여 HIFU 트랜스듀서 개발에 대한 선진 기술 확보를 위하여 노력 중이다. 최근에는 초음파 비선형 특성과 콘트라스트 촉진제(contrast agent)의 비선형 효과 증폭효과를 이용한 가상의 점 음원을 이용하여 수차(aberration) 보정 기술에 대한 연구가 진행 중이다.

다. HIFU 장비의 분류

(1) 직장 삽입형 HIFU 시스템

Fig. 1-1과 같이 치료용 트랜스듀서를 직장을 통하여 체내에 삽입시키고 초음파를 조사시켜 종양을 치료하는 시스템이다. 일반적으로 치료를 위한 집속형 트랜스듀서와 영상용 트랜스듀서를 번갈아 가며 삽입하여 시술을 진행하는데, 프랑스의 Imasonic S.A가 치료용 트랜스듀서와 영상 가이드 트랜스듀서를 번갈아 가며 항문에 삽입하여 관측 후 시술을 하는 방식으로 개발하였다. 최근에는 양면 트랜스듀서를 회전시키며 진단 영상을 획득하고 치료를 수행하는 시스템이 적용되어 시술시간이 단축되고 즉각적인 시술결과의 예측이 가능하다. Table 1-1과 같이 EDAP사의 전립선암 치료용 기기는 두개의 서로 다른 트랜스듀서가 각각 번갈아가며 삽입되어 영상 획득과 치료를 번갈아 가며 진행하고, Focus Surgery사는 두개의 트랜스듀서가 양면으로 구성된 하나의 프로브로 구성되어 회전을 시킴으로써 영상과 치료를 한다. HIFU 트랜스듀서 부분은 위상배열(phased array)형태로 제작 치료 깊이를 조절할 수 있도록 되어 있으며, 좌우로의 스캐닝은 트랜스듀서가 위치를 모터를 이용하여 조절함으로써 가능하다. 최근 다중 소자를 이용한 트랜스듀서, 구형, 실린더형, 곡선화된 실린더 등의 다양한 형태의 직장 삽입형 HIFU 트랜스듀서가 개발되고 있다^[4].



Fig. 1-1 Transrectal type HIFU system and therapeutic transducer^[4]

Table 1-1 Status of Transrectal type HIFU system^[8]

Number	Publisher (Country)	Model	Guide	Domestic	Overseas(set)
1	EDAP (France)	Ablatherm	Ultrasound	Samsung Medical Center	Farnce(70), England(3), Japan(1), Australia(1)
2	Focus Surgery	Sonablate 500	Ultrasound		Japan(10)

(2) 체외 집속형 HIFU 시스템

Fig. 1-2와 같이 HIFU 치료를 위한 초음파 변환기가 신체의 외부에 설치된 상태에서 강한 초음파를 조사하여 특정 암부위의 세포를 파괴한다. 여러 부위에 발생하는 암 치료에 가능하며, 암의 위치와 모양에 따라 초점을 자유로이 이동시킬 수 있다. 또한 동시에 다중 초점을 형성함으로써 시술의 효과를 극대화할 수 있으며 이를 위하여 다채널 다초점을 위한 빔포밍 기술이 개발되고 있다. 정확하고 효율적인 HIFU 치료를 위하여 치료 대상의 모니터링이 병행되는데 일반적으로 초음파 영상 또는 MR 영상이 사용되고 있다. 특히 체외 집속형 HIFU 시스템에서의 치료 및 영상용 변환기는 직장 삽입형에 비해 크기의 제약이 작아 다양한 형태로의 개발이 이루어지고 있다. 높은 초음파 가열 특성을 위하여 변환기의 크기가 일반적으로 직경 15cm 이상으로 제작된다. 초음파 영상용 변환기는 2차원 또는 3차원 영상의 형태를 제공하며, 치료 및 영상 변환기의 일체화를 위한 연구가 진행되고 있다^[4]. Table 1-2는 국내외 체외 집속형 HIFU 시스템 장비를 보유 현황을 표로 나타내었다.

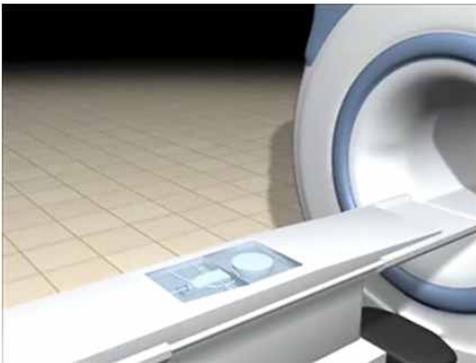


Fig. 1-2 Extracorporeal type HIFU system and therapeutic transducer^[4]

Table 1-2 Status of extracorporeal type HIFU system^[8]

Number	Publisher (Country)	Model	Guide	Domestic (set)	Overseas (set)
1	Chongqing Haifu (China)	Haifu Knife	Ultrasound	Haedong Hospital, Honam Hospital	China(36), England(1), Japan(1) Singapore(1), Mongolia(1)
2	InSightec	ExAblate 2000	MR	CHA Hospital	Israel(2), USA(3), England(1) Hungary(1), England(1), Germany(1) Canada(1), Japan(3)
3	Sun Tec (China)	HIFU-2001	Ultrasound	-	China
4	China Medical	FEP-BY	Ultrasound	-	China
5	A&S Science	HIFUNIT 9000	Ultrasound	-	China
6	Mianyang Sonic	CZ901	Ultrasound	-	China
7	Chongqing Haifu Siemens	-	MR	-	-
8	Philips	-	MR	-	-

제 3 절 연구 내용 및 방법

HIFU 시스템을 이용하여 효과적으로 CTO 조직을 괴사하기 위한 초음파 전달 특성에 관하여 연구하였다. CTO는 동맥의 내부에 지방과 콜레스테롤로 이루어진 물질의 침착이 진행되면서 침착물에 의해 혈관의 내강이 감소하고 이로 인하여 혈류가 감소하게 되는데 이러한 현상이 장기간 지속되어 동맥의 내강이 침착물질에 의해 완전히 차단되어 CTO가 발생하게 된다. 기존의 치료방법들은 치료시간이 오래 걸리며 재발율도 높고 침습적인 치료방법들 뿐이다. 하지만 HIFU 시스템으로 종양을 치료할 경우 비침습적이며 시술시간이 짧고 면역체계를 약화시키기보다는 오히려 강화시킨다는 점에서 CTO 치료에 적용하기에 적합하다. Fig. 1-3과 같이 HIFU 시스템을 이용하여 CTO 치료에 적용하기 위한 구성도를 나타내었고, Fig. 1-4와 Fig. 1-5는 CTO를 치료하기 위한 기초 실험장치의 개략도와 흐름도이다.

본 논문에서는 HIFU 시스템의 기초 실험장치를 이용하여 CTO 모사물질인 CaCO_3 성분을 가진 분필에 초음파를 집속하여 조직을 괴사하였다. HIFU 시스템의 특징인 인체 외부에서 초음파를 집속할 때 피부나 연부조직에 손상이 없이 초음파가 잘 전달되는지에 대해 연구하였다. CaCO_3 조직이 괴사되는 크기가 큰 최적의 조건을 찾기 위해서 먼저 이론적인 해석을 바탕으로 다중 물리 시뮬레이션 프로그램(COMSOL)을 이용하여 분석한 다음 실험을 통해서 검증하였다. 최적 조건을 찾기 위해서 초음파가 집속했을 때 초점거리, 전압, 노출시간, 접촉매질에 따른 CaCO_3 조직을 효율적으로 괴사하기 위한 실험을 하였다. 실험 결과를 측정하기 위해 영상장치 및 버니어 캘리퍼스 등을 이용하여 데이터를 획득하였다.

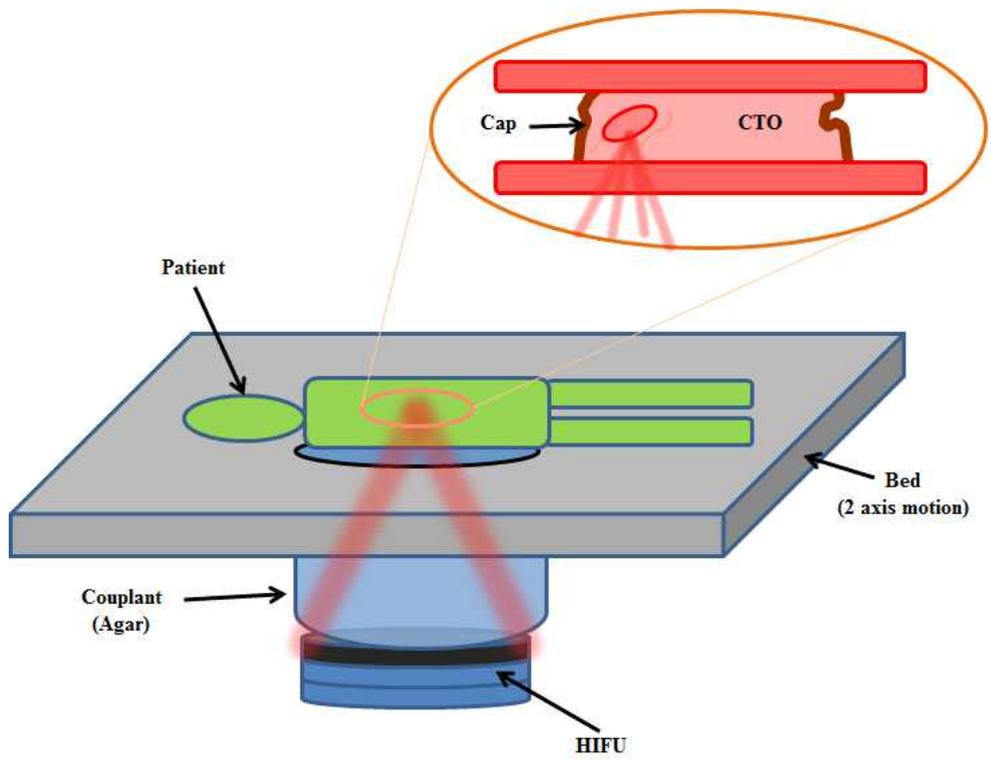


Fig. 1-3 Schematic diagram of CTO treatment using HIFU system

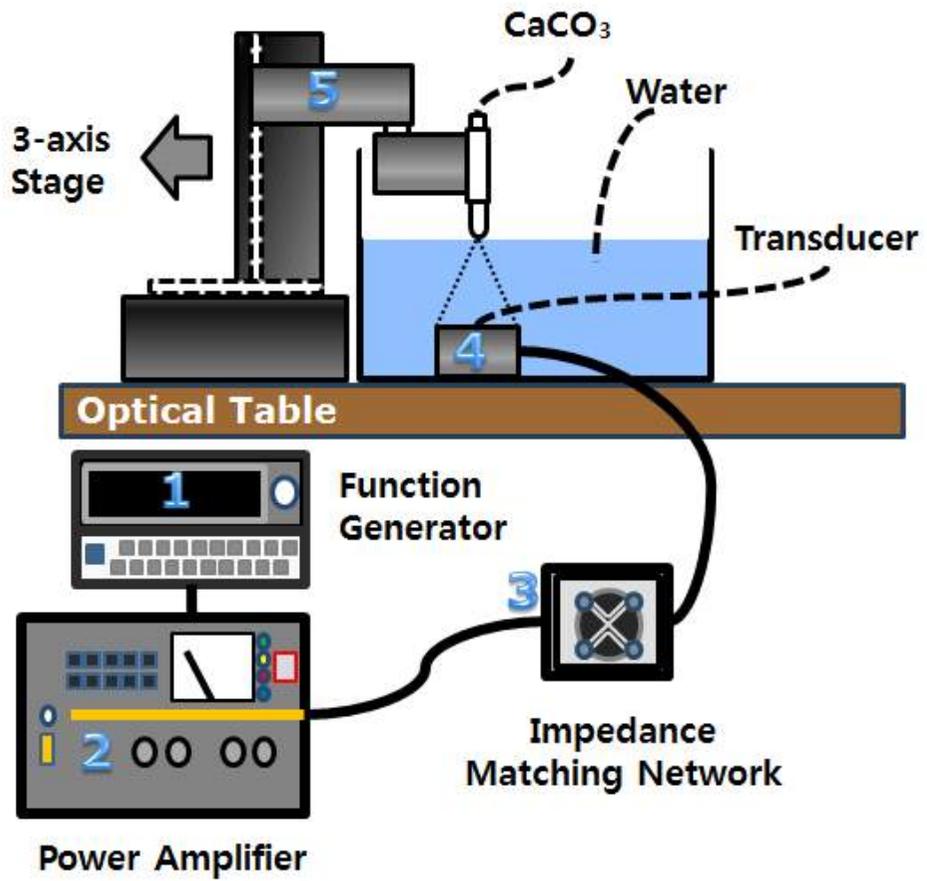


Fig. 1-4 Schematic diagram of experimental HIFU system

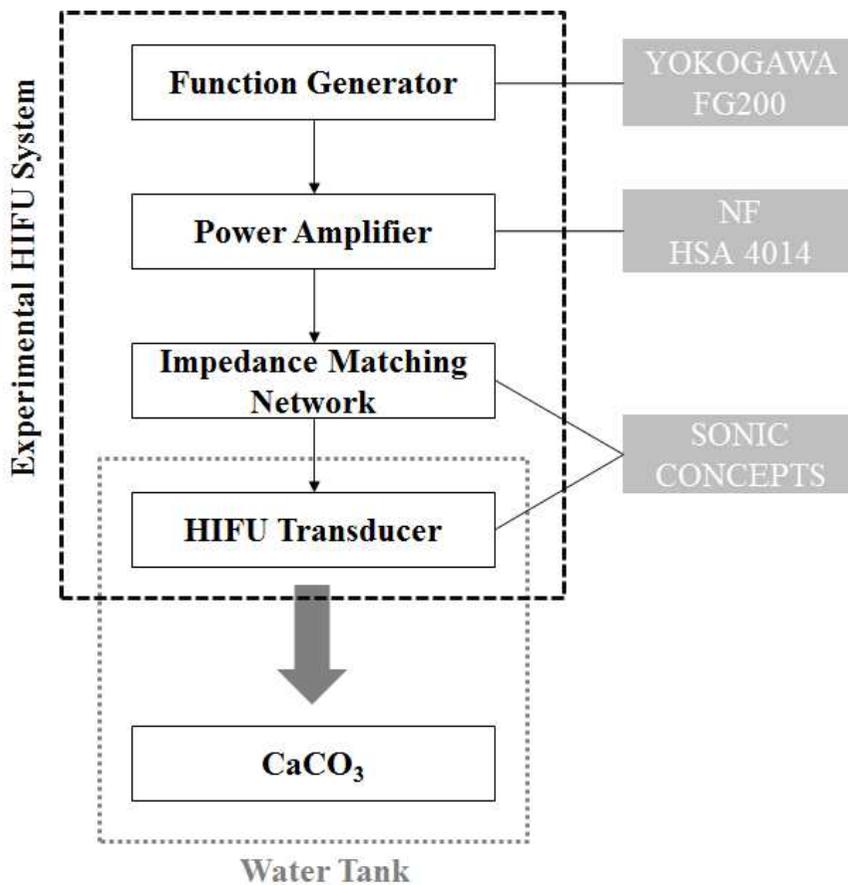


Fig. 1-5 Flow chart of experimental HIFU system

제 2 장 초음파 치료

제 1 절 초음파

1. 초음파의 역사

초음파의 역사를 보면 1880년 Pierre Curie와 Paul Jacques Curie가 수정판(quartz)에 압력을 가하면 전기가 발생하는 압전 효과(piezoelectric effect)에 대해 처음 기술한 이래 Curie의 친구인 Langevin이 1910년 역 압전 효과를 이용하여 초음파를 발생시키는 방법을 이용하였으며, 1917년 조그만 물고기가 초음파의 빔(beam)속에서 헤엄치다 죽는 것을 처음으로 초음파의 생물학적 효과에 대해 기록한 것을 기점으로 1927년 미국의 물리학자 Wood와 Loomis가 Langevin의 이론적 연구를 토대로 초음파 에너지의 생물학적 효과에 대한 연구결과를 발표한 이래 많은 논문들이 발표되었다. 1928년 Woeber는 초음파가 골경화증(osteosclerosis)에 효과가 있다고 믿었으며, 1934년 Nakahara 및 Kobayashi 등은 쥐의 피부에 초음파를 조사한 결과 내피선종(intracutaneous adenocarcinoma)이 발생됨을 관찰하였다. 1944년 Horvath J는 초음파의 의료 이용연구에 관한 책을 출판하는 등 유럽에서 초음파에 대한 연구가 고조되었다. 1930년 주로 독일에서 초음파의 의학적 이용이 시작되고 1940년대 미국에 소개된 이래, 1952년에 미국 물리의학 협의회(American Council of Physical Medicine & Rehabilitation)에서 초음파를 공식 물리치료 요소로 채택하였으며^[9], 1970년대부터는 진단 장치의 파워와 주파수가 증가되어 임상에서 필수적인 보조검사법으로 자리 잡게 되었다. 1942년 Lynn은 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^[10]. 1952년 Frank Fry 연구팀은 고양이 같은 동물 실험을 통해 두개골의 일부를 물에 담그고 나서 초음파 치료를 시도했다. 이 실험으로 두개골 깊은 부위의 뇌 조직이 손상을 받는다는 사실을 알아냈으나 손상 부위는 이론적인 위치와 달랐다. 즉, 초점 이탈이 일어나 정확한 목표조직이 제거되지 않았던 것이다. 이어서 HIFU는

1992년 Chapelon 등이 Dunning tumor의 sublines를 이용하여 종양이 유발된 쥐에 대한 고강도집속 초음파 치료효과의 잠재능력을 입증한 바 있다^[11]. 고강도 집속 초음파에 의해 전립선암 환자에서 성공적으로 치료 효과를 보였다는 최초의 연구는 1995년 Madersbacher 등에 의해 이루어졌으며, 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 종양 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 2,500만 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 VIMED SYSTEM에서 현재 고강도 집속 초음파 장비 개발에 많은 투자를 하고 있는 것으로 알려져 있다^[12].

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^[13]. 또한 PROSONIC은 초음파 트랜스듀서 제조업체로 수년 전부터 고강도 집속 초음파 트랜스듀서 개발을 위한 연구와 지원을 하고 있으며, 체외 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.

2. 초음파의 정의

진동 주파수가 17,000~20,000Hz 이상으로 매우 높아서 인간의 귀로는 들을 수 없는 불가청 진동음파로 1초에 20,000회 이상을 진동하는 음이다. 즉, 초음파는 전자장이나 스펙트럼이 아닌 음향이다. 음향에너지는 조직 속 분자의 진동을 일으켜 열과 역학적 에너지를 생산한다. 초음파 미용기는 출력이 약하게 설정되어 있기 때문에 그 진동을 피부로 느낄 수 없지만 미세한 고속 진동에 의해 여러 가지 피부에 좋은 영향을 미친다.

3. 초음파의 특징

초음파는 기체, 액체, 고체들의 매질 속을 진행할 때에 분자의 진동을 발생시켜 매질 속에서 분자가 앞뒤로 파동을 일으킨다. 조직에 초음파를 적용하면 조직의 분자에서 초음파 에너지의 흡수하여 선택적으로 조직의 온도를 상승시킨다. 초음파 에너지의 흡수는 구조 단백질의 함량이 많을수록 높기 때문에 근육은 지방 조직보다 초음파 에너지의 흡수량이 2~3배 정도 높은 성질이 있다. 초음파는 한 조직을 일정한 속도로 진행하다가 다른 조직의 경계면에 도달하면 음파의 진행방향이 굽어지는 굴절현상이 나타나는 특징을 갖고 있다.

4. 음파의 분류

Fig. 2-1과 같이 음파는 주파수에 따라 저음파(infrasound), 음파(acoustic), 초음파(ultrasound)로 나눈다. 지진과 같이 진동수가 낮아서 사람이 들을 수 없는 음파 곧 최저 가청주파수보다 낮은 음파를 저음파(infrasound)라 하고 사람이 들을 수 있는 최고 주파수보다 높은 음파를 초음파(ultrasound)라 하고, 수 십~100MHz 이상으로 매우 높은 주파수의 초음파를 극초음파(preteround, hypersound)라 한다. 초음파는 의료용 초음파를 비롯하여 산업, 군사용 등 널리 쓰이고 있으며 의료용 초음파는 치료, 진단, 수술 등에 이용되는데 물리치료용 초음파는 주로 열 효과를 이용하여 연부 조직손상의 회복에 이용되고, 진단용은 초음파영상기록에 이용되며 조직파괴용은 수술 및 종양 조직 파괴용 등으로 사용된다. 치료용 초음파의 주파수는 0.5~3.0MHz의 범위에서 사용된다. 대개는 0.75MHz, 0.87MHz, 1.0MHz, 1.5MHz, 3.0MHz 등으로 고정되어 있거나 몇 가지 주파수를 선택하여 사용할 수 있도록 하였으며 주로 조직 파괴용은 0.8~1.1MHz를 많이 사용한다^[9].

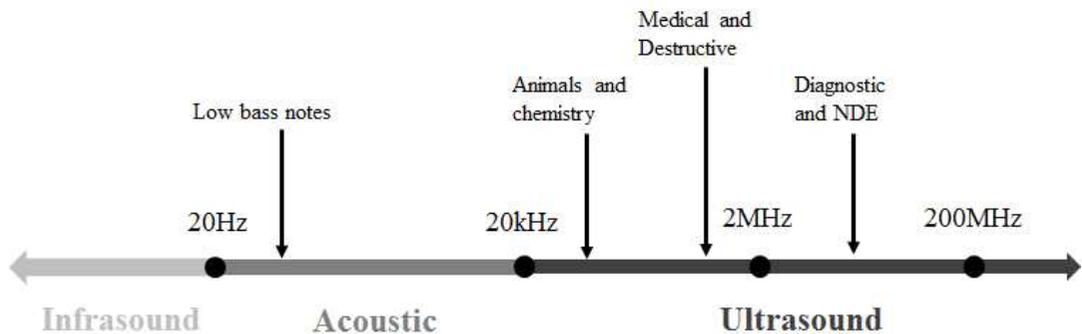


Fig. 2-1 Classification of the sound waves according to the frequency^[9]

5. 초음파의 접촉매질(couplant)

접촉 매질이란 음향방출을 감시하는 동안 경계면을 통과하여 음향 에너지의 전달을 증진하기 위하여 구조물과 센서 경계면에 사용하는 물질이다. 공기의 밀도가 낮기 때문에 초음파가 공기를 통과하는데 어려움이 있다.

Table 2-1과 같이 물과 비슷한 지방, 연부조직, 근육의 경우에 전파속도가 빠르기 때문에 피부 깊숙이 초음파가 잘 전달된다. Fig. 2-2와 같이 공기층에서 초음파 전파속도가 감소하고 공기자체가 반사경 역할을 하기 때문에 반사량이 높아서 열 발생으로 인한 통증 유발할 수 있다. 공기-피부 경계면에서 거의 100% 반사하기 때문에 초음파 접촉 기술을 이용하여 CTO를 제거하기 위해서 초음파발생장치와 인체사이에 초음파 전파를 위한 접촉 매질을 필요로 한다. 따라서 초음파의 전달효과를 증대하기 위해서는 오일이나 점도가 높은 젤을 피부에 바르는데, 이는 중간의 공기층을 제거하기 위해서이다. 초음파는 물에서 가장 잘 전달되고 사람의 인체는 물로 구성되어 있기 때문에 젤없이 사용하여도 초음파는 피부로 전달되지만 젤을 사용하는 것이 더 효과적이다.

Table 2-1 Ultrasound propagation velocity according to couplant(m/s)

Air	Fat	Water	Soft tissue	Muscle	Bone
330	1460	1480	1540	1580	40000

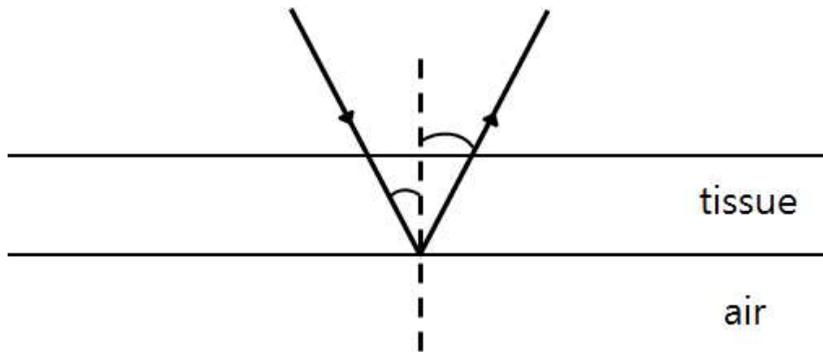


Fig. 2-2 Reflection of ultrasound with heat focused at the interface of tissue and air

제 2 절 고강도초음파집속술(HIFU)

1. HIFU의 원리

HIFU의 원리는 Fig. 2-3과 같이 돋보기를 이용하여 태양광선을 먹지의 한 초점에 집중시키면 그 초점에 정확히 일치하는 국소 부위에서는 불이 나지만 바로 그 주변은 아무런 영향이 없는 것과 유사한 것이라 할 수 있으며, 따라서 HIFU는 그 초점에 일치하는 병변에 포함되어 있는 세포들만을 죽일 뿐 초점에서 벗어나 있는 피부나 주위 장기에는 해가 발생하지 않는다^[4]. HIFU는 기존의 초음파와 동일한 원리를 바탕으로 하고 있다. 집속된 초음파는 단순히 통과하는 생체 조직에 대해서는 아무런 해를 입히지 않고 전파해나갈 수 있다. 그러나 초음파가 충분한 에너지를 가지고 있고 특정 부위에 집중되어진다면 특정 부위에 집중되어진 에너지는 조직괴사를 일으키기에 충분한 만큼의 온도 상승을 유발할 수 있다.

초음파는 두 가지 주요 기전에 의해 조직 손상을 일으킨다. 첫째는 물리적 에너지가 열로 바뀔에 의한 것이고, 둘째는 공동형성(cavitation)을 통해서이다. 초음파가 조직을 통해 전파해나갈 때 그 에너지의 일부는 열로 바뀌게 되는데, 정상적인 상황에서는 이때 발생한 열은 즉시 주위로 흩어지게 된다. 만일 열의 발생속도가 냉각속도보다 빠르게 되면 국소 온도가 상승하게 된다. 온도가 42°C 혹은 이를 조금 넘는 정도로 맞추어 일정 시간 동안 지속하는 것을 목표로 한다. 이와 달리 HIFU는 짧은 시간 동안 고온으로 유지함에 의해 신속하게 열에 의한 독성이 발생하여 응고성 괴사(coagulative)를 통해 비가역적으로 세포를 괴사시킨다. HIFU 치료 동안에 표적이 되는 조직의 온도는 신속하게 85°C 이상으로 상승하게 되므로, 노출 시간을 매우 짧게 하는 경우에도 효과적으로 세포를 죽일 수 있고, 따라서 온도에 대한 정교한 관리(monitoring)를 필요로 하지 않는다. 표적이 되는 조직 부위와 주변 조직과의 경계가 매우 분명한 것을 통해서도 알 수 있다. 혈액순환에 의한 냉각효과가 온열요법의 원리를 이용한 치료법에 있어서의 효능 감소의 원인이 될 가능성이 있는데, 이는 치료하는 동안에 열이 표적 부위로부터 주위로 퍼져나갈 수 있는 충분한 시간이 존재하기 때문이다. 그러나 이것은 HIFU의 경우에는 노출 시간이 3초 이하 정도로 짧기 때문에 전혀 문제가 되지 않는다. HIFU에 의해 형성되는 병변(lesion)은 타원형의 모양으

로서 그 장축은 초음파 발사 방향에 평행하며 일반적인 노출시간을 적용하였을 때 그 크기는 1.7MHz에서 1.5x15mm, 3.0MHz에서 1.7x24mm로서 크기는 초음파 주파수 및 발생장치의 종류에 좌우된다. Fig. 2-4와 같이 음향에 의한 공동형성은 복잡하고 예측하기가 힘든 현상이지만, 그 최종 결과는 결국 기계적 스트레스(mechanical stress)와 열 손상에 의한 세포 괴사이다. 초음파는 조직을 진동하게 만들고, 분자 구조들은 압축(compression)과 희박화(rarefaction)의 과정을 반복하게 된다. 희박화의 과정 동안에 용액으로부터 기체가 빠져나와 기포를 만들고 이것이 크기가 변하거나 급속히 축소되면서 기계적 스트레스를 야기하고 미세 환경이 2000-5000K의 고온에 이르도록 하는 것이다. 공동현상은 펄스 길이, 주파수, 강도에 주로 좌우된다. 이 현상은 진단적 목적의 초음파에서는 발생하지 않지만, HIFU를 시행할 때에는 고려해야 하는 부분이다^[15].

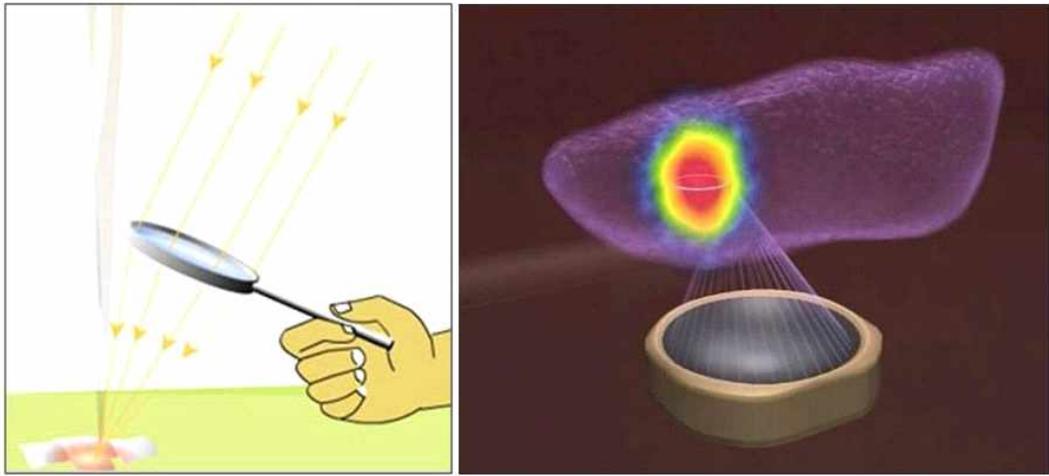


Fig. 2-3 Principle of HIFU^[16]

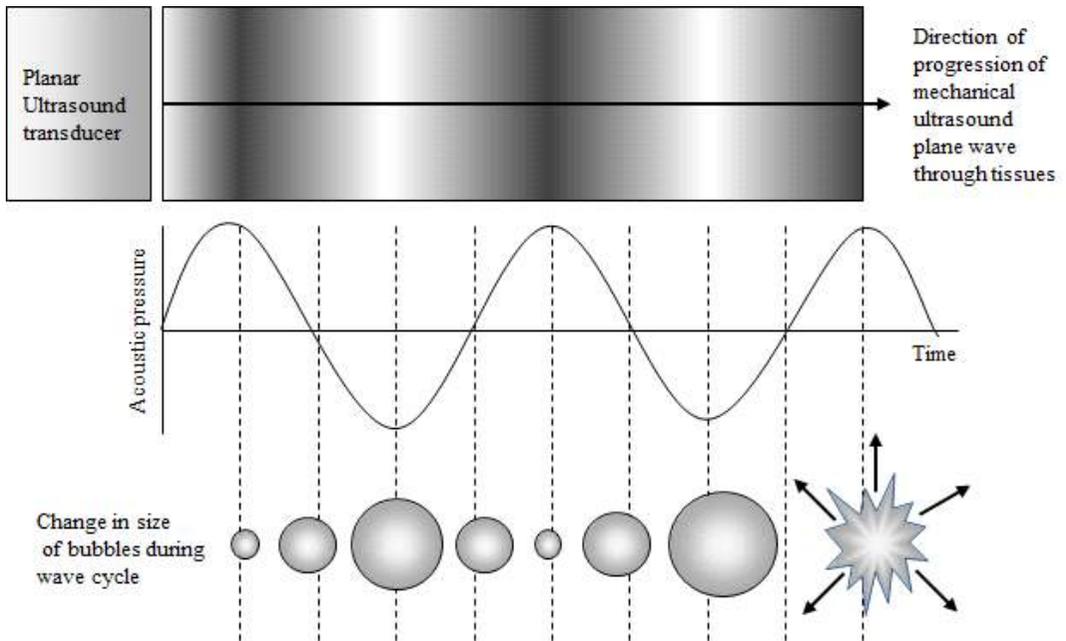


Fig. 2-4 Principle of inertial cavitation^[17]

2. HIFU의 치료기전

의료용 초음파는 교류전압을 압전 물질(piezoelectric material)에 보내줌으로써 발생된다. 이런 물질은 흐르는 전류와 같은 주파수에서 진동한다. 이렇게 생기는 초음파는 조직 내에서 증폭되어 결국은 압축 또는 희박화를 반복하는 압력을 가진 일정한 주기를 형성하게 된다. 진단용 초음파는 주파수가 1~20MHz인데 비하여 임상에 쓰이는 HIFU는 0.8~3.5MHz 범위이다. 또한 HIFU의 초음파 에너지는 일반적인 진단 초음파보다 높다. 빛을 한 곳에 모으는 것과 같은 방법으로 초음파도 한 지점에 집중시킬 수 있다. 그러므로 HIFU의 높은 에너지가 아주 작은 지점으로까지 더욱 증폭될 수 있으며 주변 조직은 손상을 받지 않고 종양만을 사멸시킬 수 있다^[18].

3. HIFU 치료의 장점과 단점

기존의 고형 종양 치료법들은 환자의 항암면역력을 억제시키지만 HIFU는 앞서도 밝혔지만 면역체계를 약화시키기보다는 오히려 강화시킨다. 또한 HIFU는 수술에 비해 부작용이 적고 사망률이 거의 없다. 또한 췌장암, 대장, 직장암 등의 골반벽 침범으로 인한 통증완화에 매우 효과적이다¹¹⁹⁾. 방사선 치료법은 여러 번에 걸쳐 분할 치료를 하여 불편하며 재발 시 방사선량에 대한 제한 때문에 반복적인 치료가 어렵다. 그러나 HIFU는 대개의 경우 1회의 시술로 치료가 완료되며 재발한 경우에도 반복적인 치료가 가능하다. HIFU는 종래의 다른 어떤 치료법과도 아무런 제한이 없이 병용할 수 있다. 또한 HIFU나 방사선치료나 항암치료법에 비해 우월한 점은 치료기전에 있다. 즉 HIFU는 고열로 암을 치료하는 것이므로 암세포 형에 따라 영향을 받지 않고 괴사시킬 수 있다.

반면 HIFU는 공기를 함유한 장기는 통과할 수 없으므로 폐나 장의 종양에는 효과가 없다. 또한 HIFU 탐촉자와 종양 사이에 초음파를 잘 투과시키기 위한 음향창(acoustic window)이 없거나 종양이 직장, 담낭 또는 장 등과 인접해 있을 때는 HIFU로 치료하기 어렵다. 그러나 이러한 부위의 종양들도 앞으로 개발될 HIFU 장비로 가까운 시일 내에 치료가 가능하게 될 것이다. HIFU는 치료 속도가 느린 것이 또한 단점이다. 종양 크기에는 제한이 없지만 종양 용적이 커지면 치료시간도 길어진다. 표재성의 3cm 직경의 유방암은 대개 1시간 이내에 치료되나, 10cm 직경의 간암은 6시간이상 소요된다. 따라서 HIFU 치료 시 전신 마취가 필요하다. 암 치료법으로서 HIFU는 아직 시작 단계이지만 한 가지 분명한 것은 HIFU는 암 조직을 확실하게 괴사시킬 수 있는 비침습적 치료법이라는 점이다.

제 3 장 CTO 조직 괴사

제 1 절 주파수에 따른 초음파 전달 특성

1. 주파수에 따른 CTO 조직 변형 해석^[20]

의료용 초음파는 0.5~5.5MHz의 주파수 범위를 사용하고 있으며 그 중에서도 1.1MHz, 3.0MHz, 5.4MHz의 주로 사용되고 있다. 1.1MHz는 주로 조직파괴 수술 및 종양 조직 파괴용으로 사용되며, 3.0MHz는 물리치료, 지방제거 및 주름제거 등 연부 조직 손상의 회복에 이용되고 있다. 본 연구에서는 COMSOL multiphysics를 이용하여 의료용으로 주로 사용되는 주파수를 사용하여 CTO 모사물질인 CaCO_3 의 압력 및 변형을 시뮬레이션 하였다. Fig. 3-1와 같이 CTO의 형상을 모델링하였고, COMSOL multiphysics에서 경계조건으로, 영역 1은 CTO의 형상은 직경 10mm이고, 높이 20mm인 원통형이고 재질은 CaCO_3 로 설정하였고, 영역 2는 접촉매질의 형상은 지름은 30mm인 구이고 재질은 H_2O 로 설정하였다.

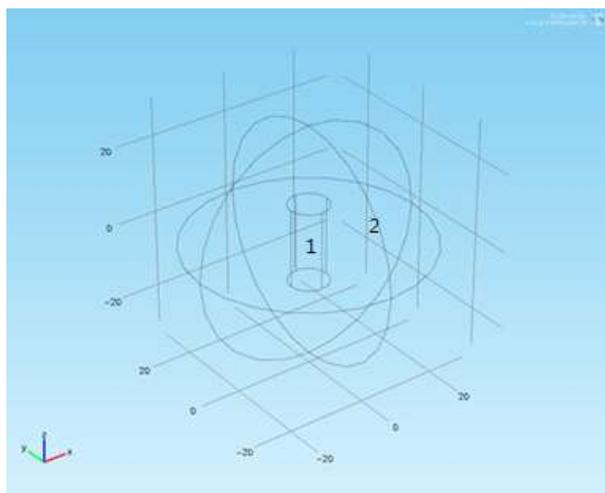


Fig. 3-1 Modeling geometry

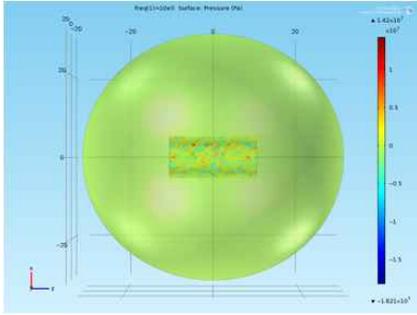
Fig. 3-2와 같이 의료용으로 사용되는 주파수와 그 외 주파수를 각각 COMSOL 프로그램을 이용하여 CaCO₃ 조직의 변형을 시뮬레이션하였고, Table 3-1과 3-2는 시뮬레이션한 값을 표로 나타내었다. Fig. 3-2 (a), (c), (e), (g)에서는 주파수가 낮을수록 CaCO₃ 조직이 받는 압력이 가장 높았고, Fig. 3-2 (b), (d), (f), (h)에서도 주파수가 낮을수록 CaCO₃ 조직의 변형이 크게 나타나는 것으로 보아 1.1MHz 주파수로 초음파를 가진하였을 때 CTO 조직 파괴용으로 쓰이기에 적합하다.

Table 3-1 Surface pressure of CaCO₃ according to frequency

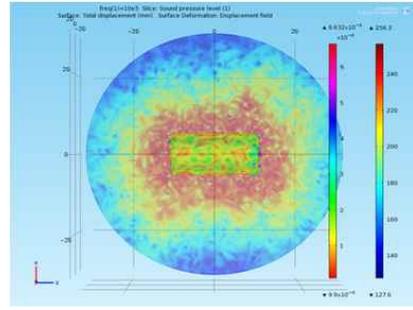
Frequency(MHz)	Minimum(Pa)	Maximum(Pa)
1.1	-1.821×10^7	1.42×10^7
3.0	-5.097×10^5	4.038×10^5
5.4	-1.189×10^5	1.21×10^5
7.0	-8.147×10^4	1.504×10^4

Table 3-2 Surface deformation of CaCO₃ according to frequency

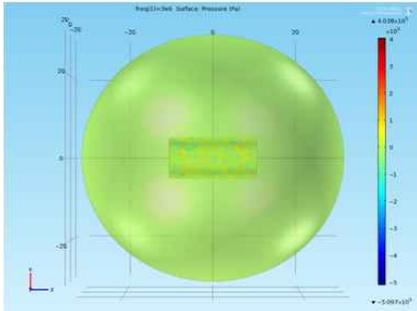
Frequency(MHz)	Minimum(mm)	Maximum(mm)
1.1	9.9×10^{-6}	6.632×10^{-4}
3.0	2.777×10^{-7}	2.779×10^{-5}
5.4	7.441×10^{-8}	8.923×10^{-6}
7.0	2.706×10^{-10}	4.698×10^{-7}



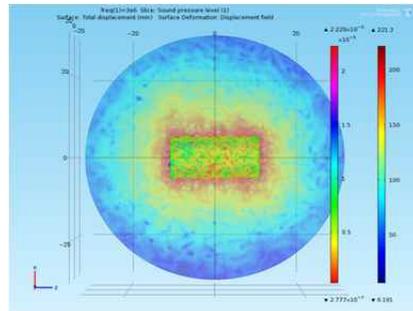
(a) surface pressure of 1.1MHz



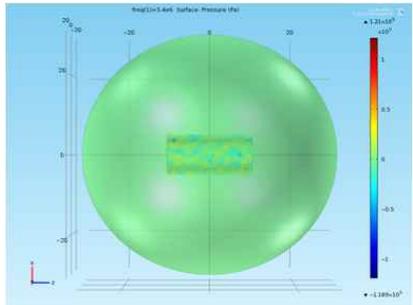
(b) surface deformation of 1.1MHz



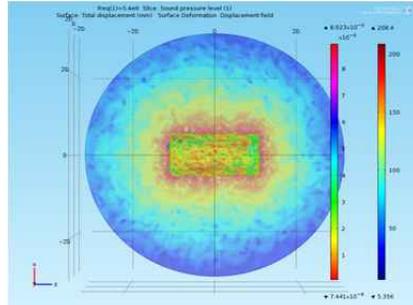
(c) surface pressure of 3.0MHz



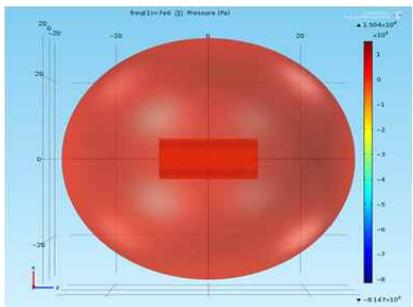
(d) surface deformation of 3.0MHz



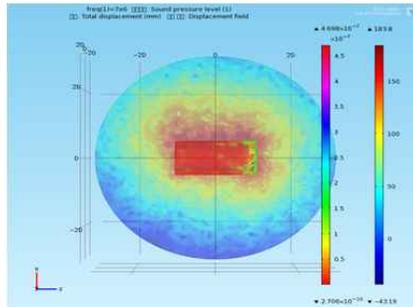
(e) surface pressure of 5.4MHz



(f) surface deformation of 5.4MHz



(g) surface pressure of 7.0MHz



(h) surface deformation of 7.0MHz

Fig. 3-2 Surface pressure and deformation of CaCO_3 according to frequency

2. 주파수에 따른 조직 괴사 기초실험

COMSOL multiphysics을 이용하여 1.1MHz, 3.0MHz, 5.4MHz, 7.0MHz 주파수에 따른 음압분포 및 CTO 모사물질인 CaCO_3 의 변형을 시뮬레이션 하였으며, 시뮬레이션 결과를 통해서 주파수가 낮을수록 CaCO_3 의 표면에서 받는 압력이 높고 변형이 많았다. 이를 검증하기 위해 1.1MHz, 5.4MHz 주파수로 초음파를 가진하여 CaCO_3 의 표면변형을 괴사되는 크기를 비교 실험하였다. 실험장치는 Fig. 3-3과 같이 1.1, 5.4 MHz의 transducer, function generator, power amplifier, impedance matching network, 0.1mm의 정밀도를 가진 3축 스테이지, 수조, CaCO_3 로 구성되어 있다.

Fig. 3-4와 같이 1.1MHz, 5.4MHz의 주파수로 초음파를 가진하여 CaCO_3 조직을 괴사된 형상이다. Fig. 3-5와 같이 각각의 1.1MHz, 5.4MHz 주파수로 초음파를 가진했을 때 노출시간에 따라 괴사 깊이를 측정하였는데 5.4MHz보다 1.1MHz 주파수에서 조직이 괴사된 깊이가 크므로 CTO 조직파괴용 사용하기에 적합하다.

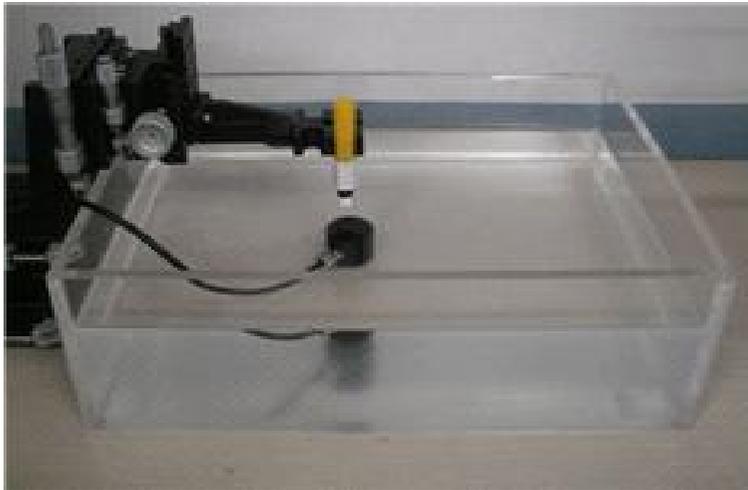


Fig. 3-3 Photograph of elementary HIFU system



(a) 5.4MHz



(b) 1.1MHz

Fig. 3-4 Necrosis shape according to frequency

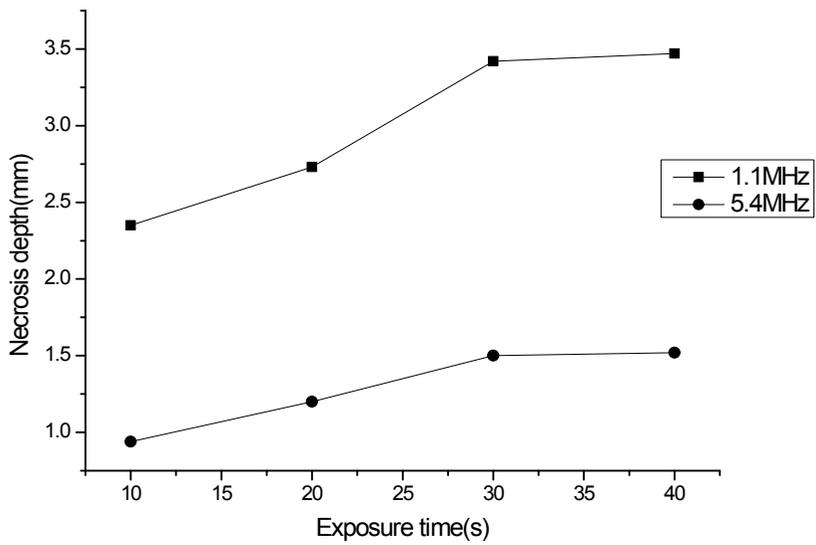


Fig. 3-5 Necrosis depth according to frequency

제 2 절 집속 초음파의 초점영역 연구

1. 이론적인 해석

고강도 집속 초음파술은 고강도의 초음파 에너지를 한 곳에 모을 때 초점에서 발생하는 $60\sim 100^{\circ}\text{C}$ 의 고열을 이용하여 조직을 태워 없애는 기술이다^[3]. 초음파 치료의 경우 안전성에 대해서 많은 연구가 진행되어 왔으며, 초점 부근의 집속 효과 및 초점 영역의 음향학적 특성을 고려하지 않을 수 없다. 이론적인 해석을 바탕으로 근위장 (near-field)에 형성되는 음향 시뮬레이션과 초음파 집속 장치를 이용하여 초점 부근의 집속 실험을 통해 음향학적인 특성을 해석하였다.

Fig. 3-6과 같이 초음파 변환기를 구형으로 표면을 형상화하여 초음파 방사할 경우 집속이 되는 거리를 나타낸 그림이다. 기하학적 초점거리를 z 라 하고, 실제 초점거리를 R_0 라 한다. 압력이 최대인 위치는 식 (3-1)을 이용하여 구할 수 있다^{[21][22]}.

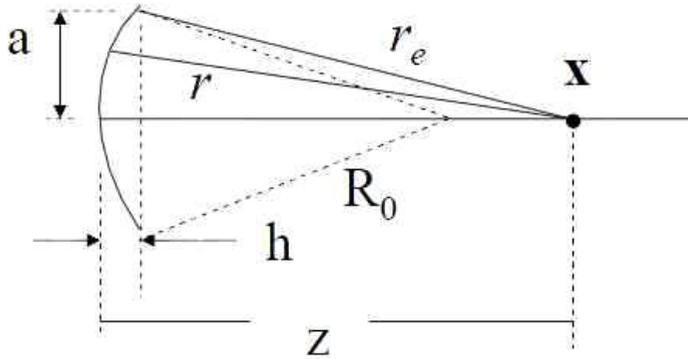


Fig. 3-6 Spherically focused transducer radiating

$$p(X, \omega) = \frac{\rho c v_0}{q_0} [\exp(ikz) - \exp(ikr_e)] \quad (3-1)$$

여기에서, $q_0 = 1 - z/R_0$, $r_e = \sqrt{(z-h)^2 + a^2}$, p 는 압력, ρ 는 밀도, c 는 음속, v_0 는 등속도이다. 구형 트랜스듀서의 압력 최대 위치를 계산하기 위해 MATLAB을 이용하였고, 계산에 사용된 입력값은 Table 3-3와 같다. 해석 결과를 Fig. 3-7에 나타내었다. 기하학적인 초점거리는 63mm이고, 초점거리와 압력 최대 위치의 비(z/R_0)_{max}는 0.992로 최대 압력 위치는 62.496mm이다. 해석결과와 같이 기하학적인 초점거리와 압력 최대 위치가 일치하지 않기 때문에 이에 대한 해석이 필요하다.

Table 3-3 Simulation parameters

Radius of the transducer (mm)	Wave speed (m/s)	Frequency (MHz)	Focal length (mm)
35	1480	1.1	63

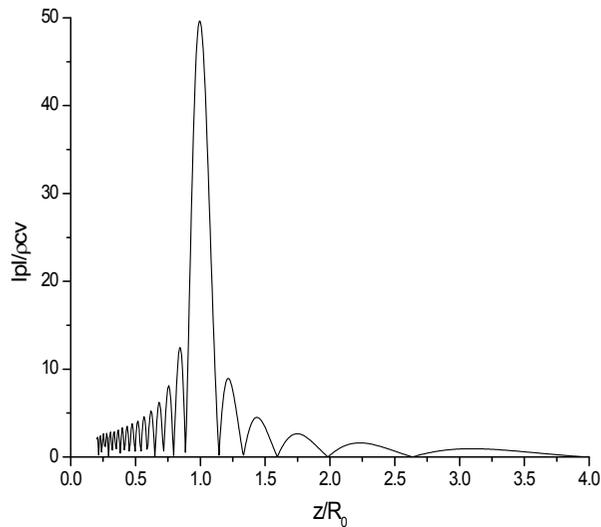


Fig. 3-7 One-axis pressure versus z/R_0

2. 초점영역에서의 강도 및 압력 해석

초점영역에서의 강도와 압력의 해석은 이론적인 해석을 바탕으로 다중 물리 시뮬레이션 프로그램(COMSOL)을 이용하여 Fig 3-8과 같이 변환기의 표면 형상을 모델링하여 초점영역에서 음향학적인 특성을 분석할 수 있다. 주파수는 1.1MHz로 초음파를 가진했고, Table 3-4와 같이 경계조건으로 영역 1은 PZT-5H 영역이고, 영역 2는 acoustic lens 영역이며, 영역 3은 물이다.

3차원 형상을 하나의 단면으로 잘라서 초음파가 집속되는 초점영역을 Fig 3-9와 같이 나타내었다. z축을 기준으로 초점 부근에서의 강도, 압력 분포를 Fig. 3-10에 나타내었다. 최대강도는 $9 \times 10^5 (\text{W}/\text{m}^2)$ 이고, 최대압력은 $1.2 \times 10^6 (\text{Pa})$ 일 때 위치는 62.5mm이다. 그 위치에서 강도가 크고 압력이 최대이므로 조직을 괴사하는데 적합하다. 최대강도는 초점영역 부근에서 나타나고, 근위장에서는 초음파 변환기에 가까운 부위로서 최대 강도와 최소 강도가 규칙적으로 분포하고, 마지막 최대 강도가 나타난 이후 강도가 급격히 감소하는 것을 알 수 있다.

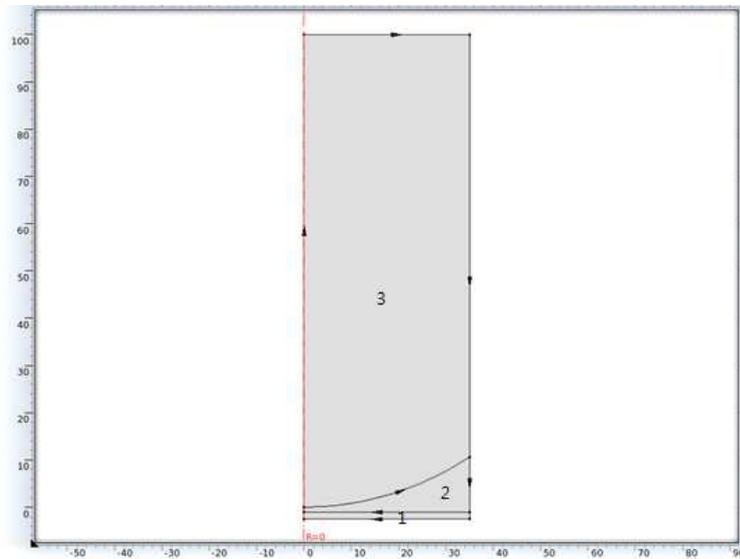


Fig. 3-8 Modeling geometry(mm)

Table 3-4 Boundary conditions

Boundary Condition	PZT-5H	Acoustic lens	Water(H ₂ O)
Density(kg/m ³)	7550	7860	1000
Acoustic velocity(m/s)	-	5660	1480

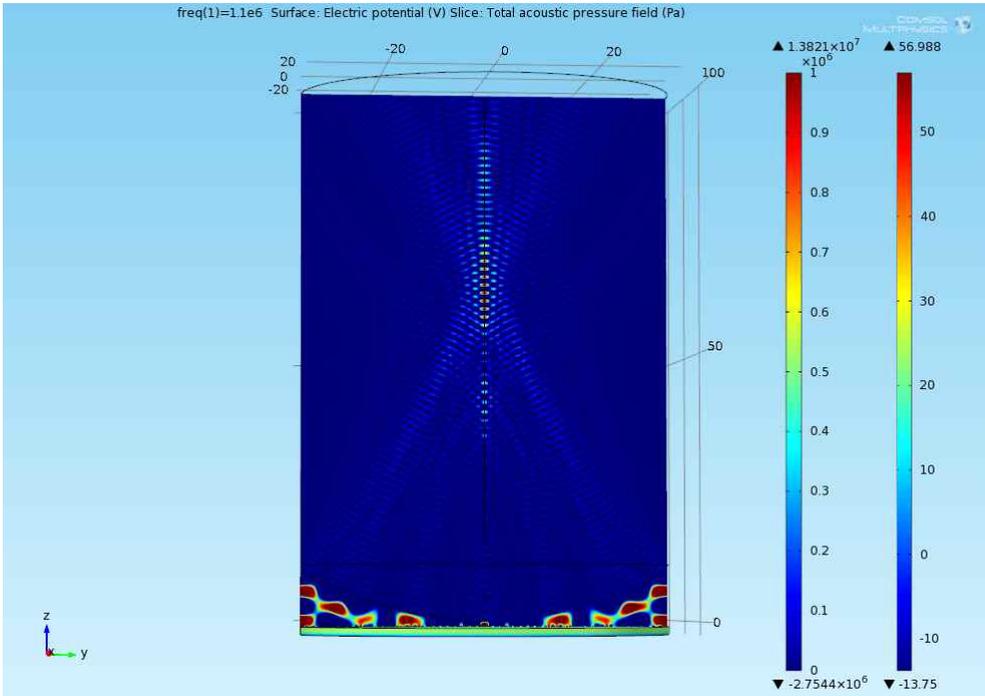
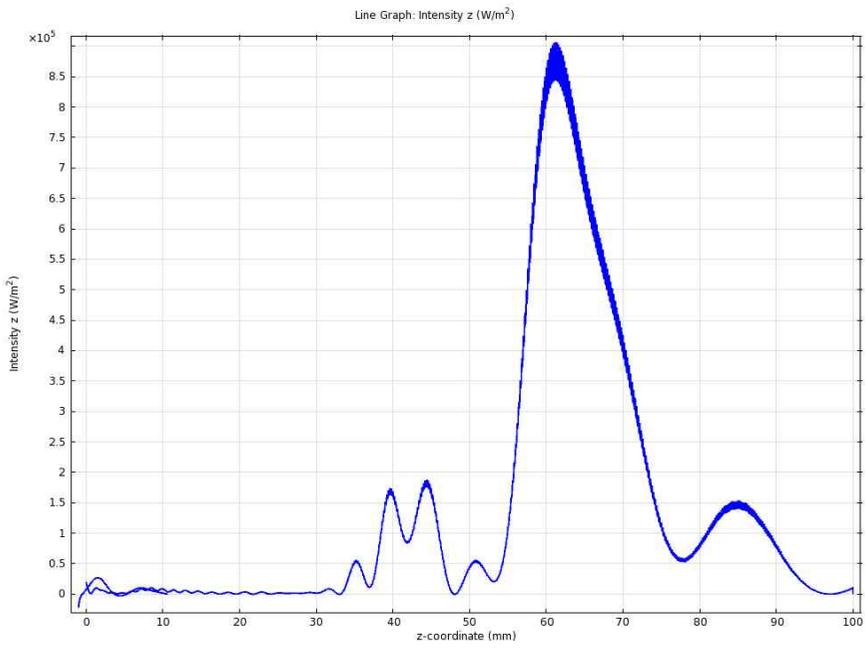
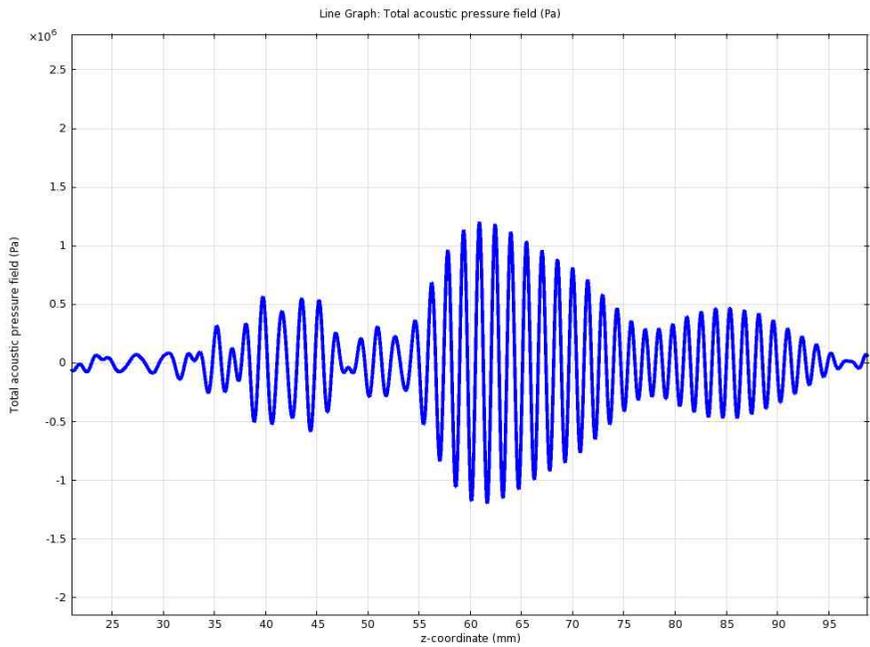


Fig. 3-9 3D ultrasound focusing



(a) Intensity z



(b) Total acoustic pressure field

Fig. 3-10 Intensity and pressure on the beam axis

3. CTO 조직을 피사하기 위한 최적 조건

Fig. 3-11은 신호를 발생시켜주는 신호 발생기(function generator)이고, Fig. 3-12은 발생된 함수를 증폭시켜주는 파워증폭기(high speed bipolar amplifier)이고, Fig. 3-13은 초음파를 발생시켜주는 변환기(transducer), impedance matching network는 변환기의 임피던스와 계측기의 임피던스 차를 보정하는 역할을 해준다. Table 3-4, 5, 6은 각각의 장비의 사양이다. CTO 모사물질은 CaCO_3 인 분필을 사용하였으며, CTO 조직을 고정시키고 이동시키는 3축 스테이지(3-axis stage)로 구성된다. 변환기와 CTO 조직사이에는 접촉매질 역할을 하는 물(water)을 수조에 담아서 초음파를 발생시켜 주며, 접촉매질인 물의 경우 아주 미세한 기포만 있어도 초음파의 반사가 현저히 발생하기 때문에 가스를 제거 후 사용해야 한다.

주파수가 낮을수록 CaCO_3 표면에서 받는 압력이 높고 변형이 많았기 때문에 낮은 주파수인 1.1MHz에서의 피사되는 크기를 평가하기로 하였다. Function generator에서 주파수는 1.1MHz, 신호는 sine파로 구동하였으며, 전압은 최저에서 최고인 V_{pp} 로 구동하였다. Power amplifier의 경우 function generator에서 받은 신호를 증폭하여 계측기의 임피던스와 변환기의 임피던스 차를 보정해 주었으며 트랜스듀서에서 초음파를 가진하여 CaCO_3 의 표면에서 변형된 크기 즉, 피사되는 크기를 평가하는 실험을 하였다. 평가 항목은 병변에 되도록 작은 초점으로 큰 에너지를 모을 수 있는 초점영역 즉, 초점거리, 전압, 노출시간에 따라 피사되는 크기를 측정하여 최적의 조건을 찾는데 있다.



Fig. 3-11 Function generator(FG200)

Table 3-5 Function generator specification

	Specification
Frequency range	Sine or Square waveform : $1\mu\text{Hz} \sim 15\text{MHz}$ Triangle or Pulse waveform : $1\mu\text{Hz} \sim 200\text{kHz}$
Amplitude setting range	$\pm 20\text{V}_{\text{pp}}$
Maximum output voltage	$\pm 10\text{V}$
Output impedance	$50\Omega \pm 1\%$



Fig. 3-12 High speed bipolar amplifier(HSA4014)

Table 3-6 High speed bipolar amplifier specification

		Specification
Frequency range		DC to 1 MHz
Output	Maximum voltage	150V _{p-p} (±75V)
	Slew rate	400V/μs typ.
	Impedance	0.125Ω+0.4μH max.
Frequency response		1MHz(+0.5 to -3dB, 10V _{rms} , ±75V range)
Power consumption		700W/900VA



Fig. 3-13 Transducer(H-101)

Table 3-7 Transducer specification

	Specification
Power	Up to 400 Watts
Frequency	1.1 MHz (standard); 3.3 MHz
Bandwidth	+/- 250 KHz to -3 dB points
Efficiency	85% (min) at 1.1MHz
Active diameter	70 mm
Geometric focal length	63 mm

가. 초점거리에 따른 괴사 크기 측정

Fig. 3-14와 같이 CaCO_3 표면이 초점거리에 따라서 괴사된 형상이다. 초점거리에 따른 조직 괴사를 측정하기 위해 0.1mm의 정밀도를 가진 3축 스테이지를 이용하여 초점거리를 제어하였으며, function generator에서 주파수는 1.1MHz, 전압은 8Vpp, Sine파 신호를 조건으로 초음파 노출시간은 30초 동안 각각 3회씩 측정하였다.

초점거리의 범위는 Fig. 3-15와 같이 62.5mm 부근에서 측정하기 위해 초점거리는 59~67mm 범위 내에서 실험하였다. 작은 초점으로 큰 에너지를 얻을 수 있는 초점영역으로는 61~64mm에서 초음파의 전달 효율이 좋다. 이번 실험을 통해 실제 압력이 최고지점인 62, 63mm에서 강도가 가장 큰 것을 검증하였다.

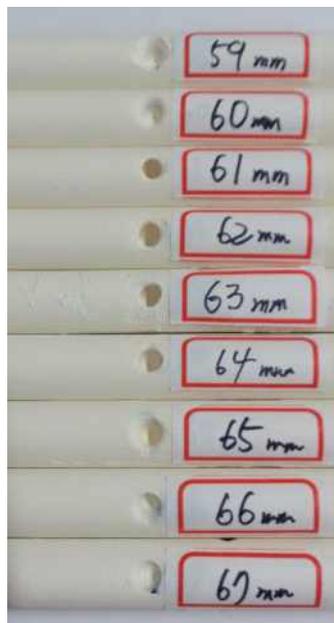
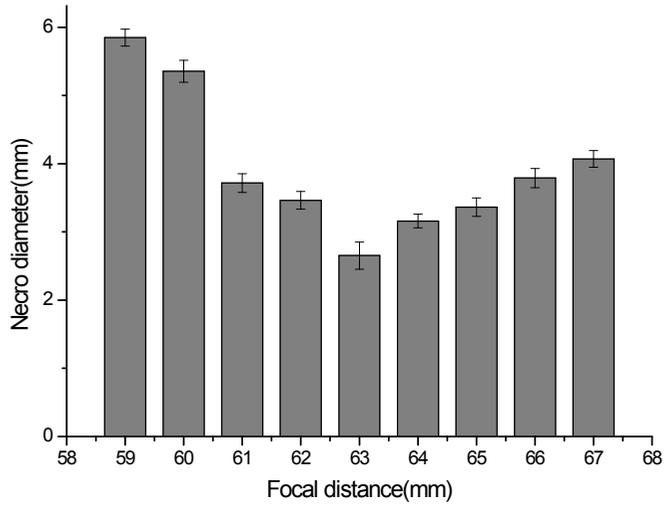
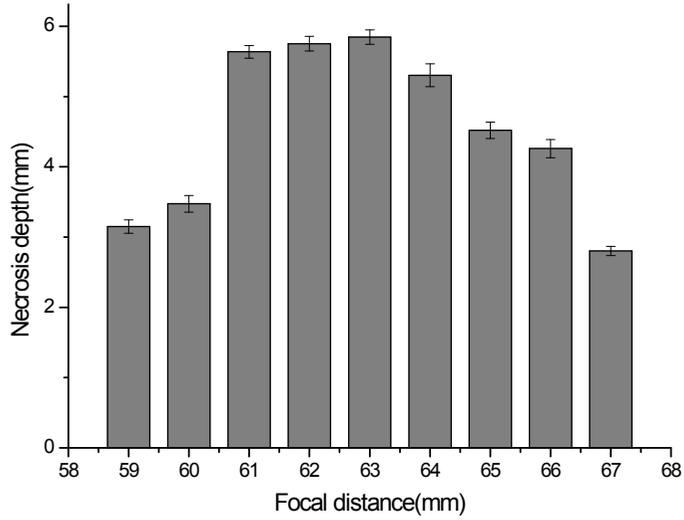


Fig. 3-14 Necrosis shape according to focal distance



(a) Necrosis diameter



(b) Necrosis depth

Fig. 3-15 Necrosis of CaCO_3 according to focal distance

나. 전압에 따른 괴사 크기 측정

Fig. 3-16과 같이 전압에 따라서 CaCO_3 표면이 괴사된 형상이다. 실험조건으로는 초점거리가 62.5mm이고, 전압의 범위는 5~12Vpp, 그 외 다른 조건들은 첫 번째 실험과 동일하게 하여 조직의 괴사된 크기를 각각 3회씩 측정하였다. Fig. 3-17과 같이 전압이 크면 클수록 괴사된 직경은 크지만 깊이는 전압 8Vpp에서 가장 크다. 조직을 괴사하기 위한 최적의 조건으로 초점거리 62.5mm, 전압은 8Vpp로 선정하였다.

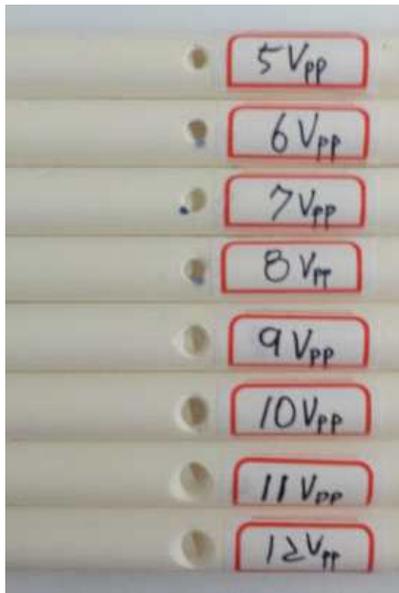
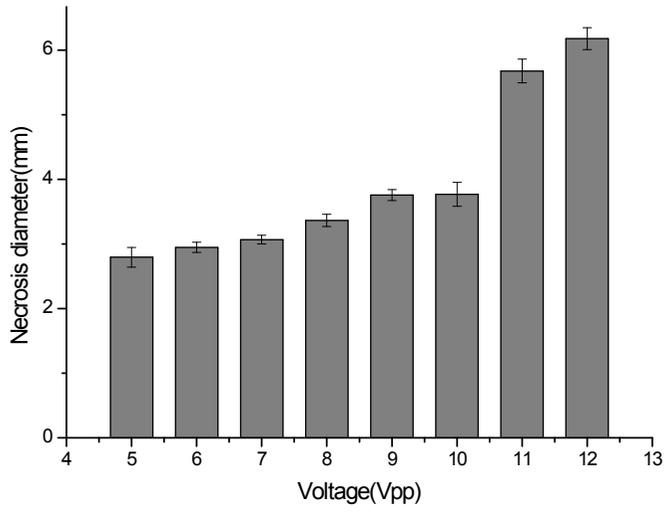
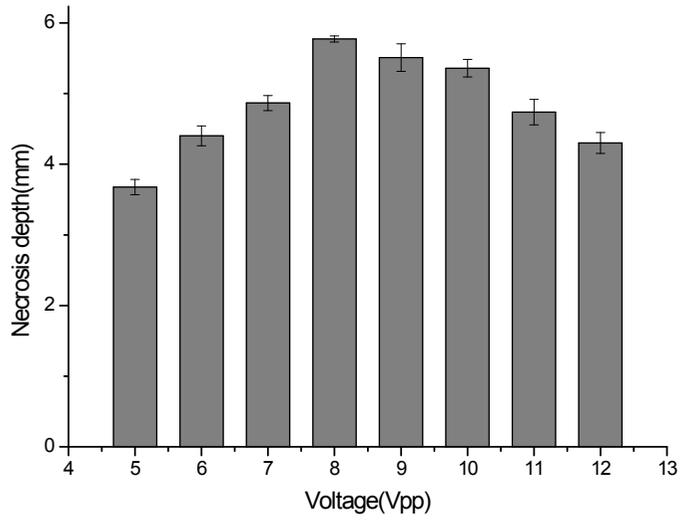


Fig. 3-16 Necrosis shape according to voltage



(a) Necrosis diameter



(b) Necrosis depth

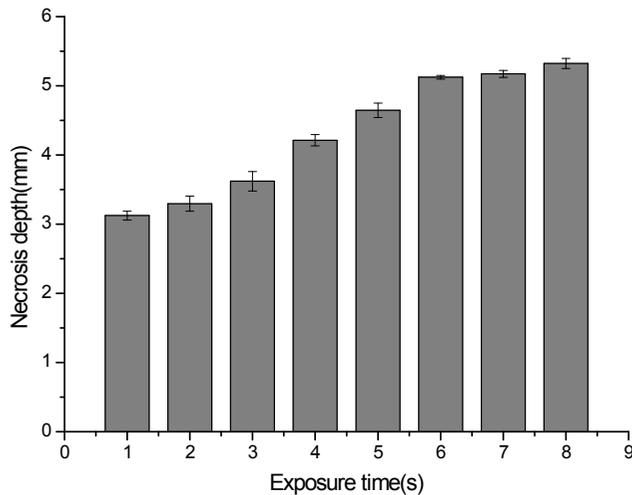
Fig. 3-17 Necrosis of CaCO_3 according to voltage

다. 초음파 노출시간에 따른 괴사 깊이 측정

Fig. 3-18 (a)와 같이 초음파 노출시간에 따라 CaCO_3 의 깊이 방향으로 괴사된 형상이다. 실험조건으로는 주파수가 1.1MHz이고, 초점거리는 62.5mm, 전압은 8Vpp로 설정하였고, 노출시간은 1~6초 동안 1초 간격으로 CaCO_3 의 깊이 방향으로 괴사된 깊이를 각각 3회씩 측정하였다. CaCO_3 괴사 직경은 거의 비슷하지만, Fig. 3-18 (b)와 같이 초음파의 노출시간이 지나면 지날수록 깊이는 점점 깊어진다. 노출시간 6초 이후에는 괴사되는 깊이가 5mm 이상으로 거의 비슷한 깊이 측정되었다. 특히, 1초 만에 순간적으로 괴사되며 그 이후에는 매 초마다 약 5mm 정도 더 깊이 파였다. 최적 조건을 찾는 실험을 통해 CTO 괴사조직의 크기에 따른 기준을 설정하였다.



(a) Necrosis shape



(b) Necrosis depth according to exposure time

Fig. 3-18 Necrosis of CaCO_3 according to exposure time

제 3 절 체외 집속 초음파를 이용한 CTO tunneling

관상동맥과 같은 탄력성 동맥의 내부에 지방과 콜레스테롤로 이루어진 물질의 침착이 진행되면 침착물에 의해 혈관의 내강이 감소하고 이로 인하여 혈류가 감소하게 된다. 특히 심혈관에 이러한 병변이 발생하게 되면 협심증을 유발하게 되며, 심하면 환자의 생명에 치명적인 심장의 경색증이 발생할 수 있다. 또 병변이 장기간 진행되어 동맥의 내강이 침착물질에 의하여 완전히 차단되는 만성완전협착의 경우 침착물질 내부의 칼슘화에 의하여 병변이 단단해 지는데^[1], 이러한 경우에는 HIFU의 원리를 이용하여 병변을 제거하는 방법이 효과적인 것으로 알려져 있다.

Fig. 3-19와 같이 인체 외부에서 비침습적으로 초음파를 집속시켜 병변을 tunneling 함으로써 CTO 치료에 적용하기 위한 기초 연구를 수행하였다.

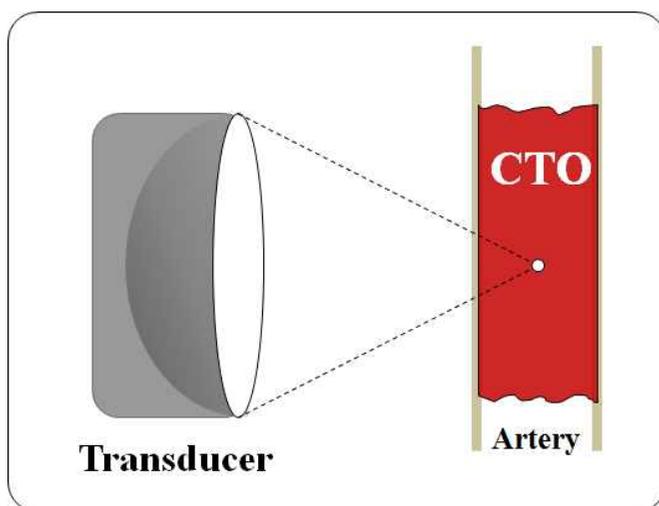


Fig. 3-19 Non-invasive treatment of CTO

Fig. 3-20과 같이 polyethylene tube는 혈관을 모사한 물질로 안에 CaCO_3 를 고정시킨 후 초음파를 투과하여 tube의 손상없이 CaCO_3 조직이 피사가 되는지를 평가하는 실험을 수행하였다. 평가항목으로는 각각의 주파수, 전압에 따른 tunneling 너비를 측정하였다.

Fig. 3-21 (a)와 같이 변환기의 주파수를 0.8, 1.1, 1.4MHz, 전압은 8Vpp, 초점거리는 62.5mm로 설정하였으며, Fig. 3-21 (b)와 같이 변환기의 주파수를 1.1MHz, 전압은 4, 7, 9Vpp, 초점거리는 동일하게 하여 실험하였다. 각각의 주파수 혹은 전압 별로 초음파 노출시간에 따른 tunneling 된 크기를 측정하였으며, (a)는 주파수가 낮을수록 CaCO_3 의 표면이 넓게 tunneling 되며, (b)는 높은 전압일수록 초음파 전달 효율이 좋고 초음파가 노출되는 일정시간까지는 tunneling 깊이는 깊어진다. CaCO_3 의 조직을 피사한 실험을 통해 비침습적인 치료에 대하여 검증하였다.

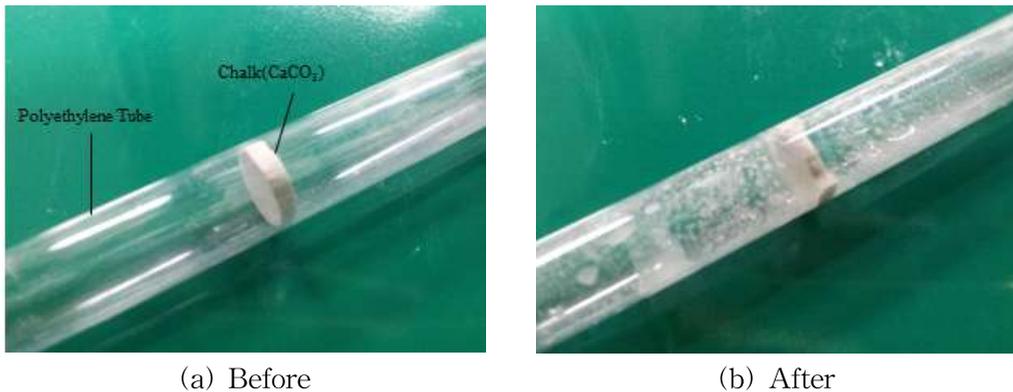
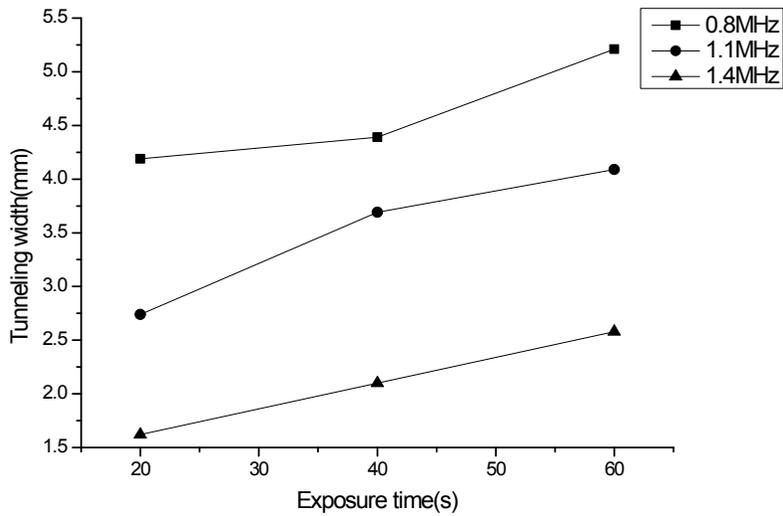
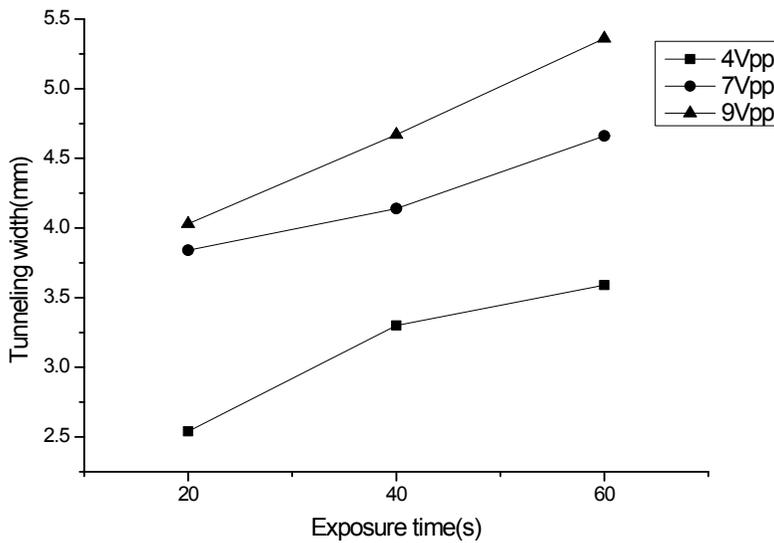


Fig. 3-20 Tunneling test of CaCO_3



(a) Frequency



(b) Voltage

Fig. 3-21 Tunneling width of CaCO_3 according to exposure time

제 4 절 접촉매질 연구

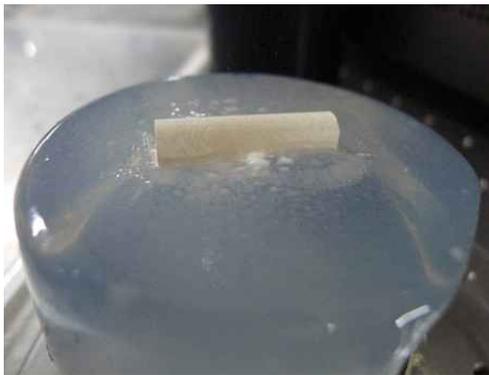
1. 접촉매질의 필요성

초음파는 극초단파, 적외선 및 자외선과 같은 전자기 방사선과는 다르며, 에너지가 종파로서 전달되고 전달매체가 이러한 주파수에서는 신체와 진동의 원천 사이에서 요구된다. 헤드에서 조직으로 에너지를 최대한으로 이동시키기 위해 기계의 변환기의 헤드와 신체 사이에 밀접한 접촉이 있어야 한다. 소량의 공기마저도 열의 흐름을 분열시킬 수 있다. 공기 중에서는 초음파 에너지가 현저하게 감쇄되고 공기-피부 경계면에서 거의 100%가 반사된다. 현미경으로 겨우 관찰할 수 있을 정도의 아주 미세한 기포가 있어도 초음파의 전파는 현저하게 감소된다. 따라서 임상적인 치료에서는 변환기와 환자와의 사이의 공간이 액체의 얇은 층으로 채워지는데, 이것은 초음파 에너지의 전달을 허용할 것이다^[23]. 접촉매질은 초음파 에너지의 전도도가 좋아야 하고, 흡수력을 무시할 정도이어야 하며, 치료 중 피부에 지속적으로 체류할 수 있는 점착성이 충분하고, 접촉이동 치료시 초음파 변환기의 이동이 원활하도록 윤활성이 좋아야 한다. 접촉매질의 종류에는 물, 초음파풀, 글리세롤, 미네랄유, agar gel 등이 있는데, 그 중 agar gel은 투명하고 유연한 겔로 대부분 물로 이루어져 초음파 전도도가 우수하여 물 대신 접촉매질의 역할을 하기에 충분하다.

본 실험은 변환기와 CaCO_3 조직 사이에 agar gel을 밀접하게 접촉하여 초음파가 잘 전달될 수 있도록 하였고, 각각의 agar 농도 별로 초음파의 노출시간에 따른 CaCO_3 의 괴사 크기를 측정하였다.

2. Agar gel을 이용한 초음파 전달 특성

Fig. 3-22 (a)는 초음파가 노출되기 시작한 사진이고, Fig. 3-22 (b)는 접촉매질인 물 대신 agar gel을 이용하여 CaCO_3 조직을 괴사시킨 사진이다. 수중치료의 경우에는 점착성이 낮기 때문에 접촉이동치료의 전파매개물질로 사용하기 부적당하고 큰 설치공간이 필요하다. agar gel의 최적 농도를 선정하기 위한 실험조건으로는 주파수 0.8MHz, 전압 8Vpp, 초점거리 62.5mm로 설정하였다. Fig. 3-23과 같이 각각의 agar 농도 별로 노출시간에 따른 괴사된 너비와 깊이를 측정한 자료다. 일반적으로 agar의 농도 1% 이하에서 초음파 전달 효율이 좋지만, 0.7% agar gel은 응고되지 않아 형상 유지가 어려우며, 특히 1.0% agar gel의 경우 형상 유지가 용이하고, 초음파 전달 효율이 좋다.

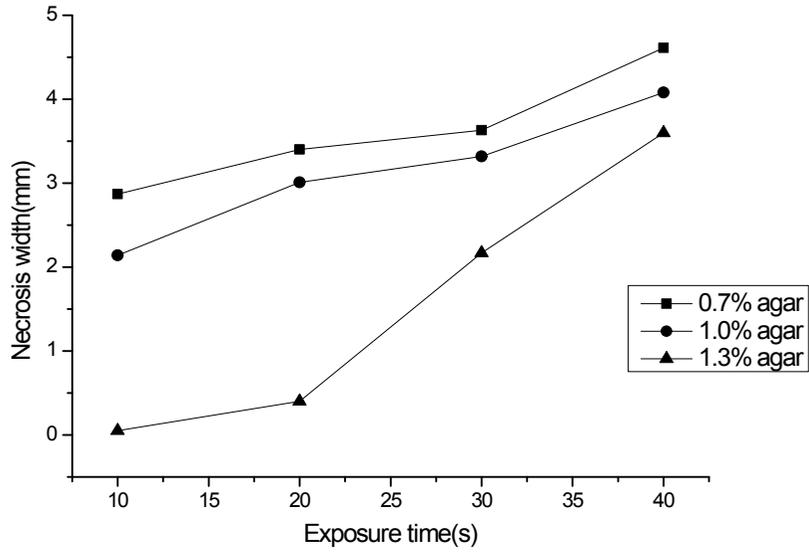


(a) Ultrasound exposure start

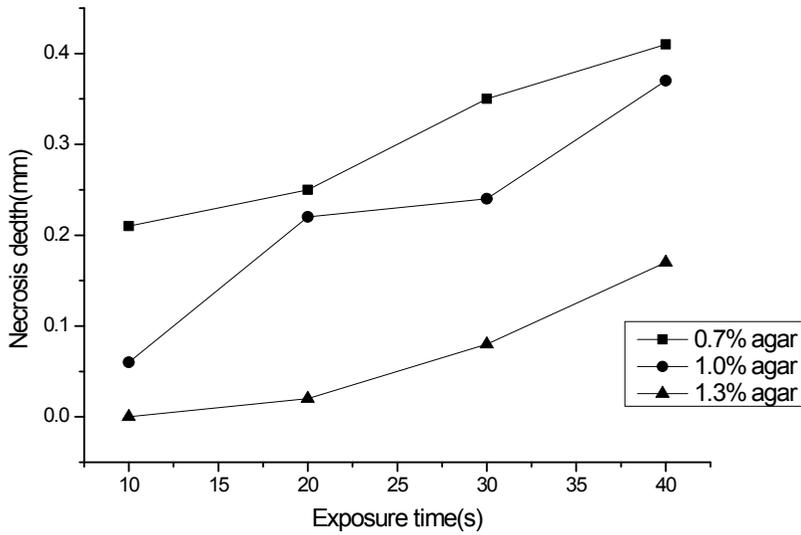


(b) Necrosis shape of CaCO_3

Fig. 3-22 Ultrasound transfer using agar gel



(a) Width



(b) Depth

Fig. 3-23 Necrosis width and depth of CaCO_3 according to agar density

제 4 장 결 론

본 논문에서는 HIFU 시스템의 기초실험 장치를 이용하여 CTO 모사물질인 CaCO_3 의 성분을 가진 분필에 초음파를 집속시켜 조직 괴사에 관하여 연구하였다. 일반적인 CTO 치료는 약물을 이용한 치료방법, 경피적 경혈관 확장술의 방법, 카테터를 이용한 치료방법들이 있다. 그러나 이러한 치료방법들은 혈전용해제를 주입해야하는 번거로움과 투입된 혈전용해제로 인한 부작용의 우려도 있다. 이러한 문제들을 해결하기 위해서 HIFU 시스템을 이용하여 인체 외부에서 비침습적으로 초음파를 집속시켜 효과적으로 CTO 조직을 괴사하도록 초음파 전달 효율을 높였다. 의료용으로 쓰이는 주파수와 그 외 주파수들을 변화를 주면서 CTO 조직의 변형을 해석한 다음 실험을 통해 조직괴사용으로 쓰이는 주파수를 선정하였고, 그 주파수에 관련된 평가항목으로 초점영역에서의 최대 강도 및 압력을 해석하였으며, 그에 따른 초점거리, 전압, 노출시간 등 최적조건을 선정하였다. 수중 치료의 경우에는 점착성이 낮기 때문에 접촉 이동 치료시 전파매개물질로 사용하기 부적당하고 큰 설치공간이 필요하므로 물 대신 agar gel을 사용하였으며, agar gel의 농도에 따라 조직의 괴사 크기를 측정하여 적합한 농도를 구하였다.

1. 연구 결과

1. HIFU 기술 개발 현황 및 동향을 파악하고, 만성 완전 협착이라는 CTO를 제거하기 위해서는 고강도의 초음파 에너지를 집속시켜 조직을 파괴해야 한다. 기존의 치료방법으로 혈전용해제 투입이나 카테터를 이용한 치료 방법의 번거로움 없이 비침습적인 방법으로 CTO 치료에 적용이 가능하다. CTO 치료에 가장 적합한 치료 방법으로 HIFU 시스템을 선정하였다.

2. 의료용 초음파는 0.5~3MHz 주파수의 범위를 사용하고 있으며 그 중에서도 1.1MHz는 주로 조직 파괴용으로 사용되며, 3.0MHz는 연부조직 손상의 회복에 이용되고 있다. 각각의 주파수 1.1, 3.0, 5.4, 7.0MHz로 CTO 조직의 압력 및 변형을 시뮬레이션하였다. 시뮬레이션한 결과 주파수가 낮을수록 조직이 받는 압력이 가장 높았고 변형도 크게 나타났으며, 1.1MHz와 5.4MHz 초음파로 가진 실험했을 때도 1.1MHz에서 조직이 많이 괴사된 것으로 보아 조직파괴용으로 사용하기에 적합하다.

3. 초점영역에서의 음향학적인 특성을 해석하였다. 초음파가 집중되는 거리를 초점거리라 하는데 실제 초점거리와 기하학적 초점거리가 일치하지 않았으며, COMSOL을 통해 실제 초점거리에서 최대 강도와 최대 압력을 보였고, 실제 실험을 통해 실제 초점거리에서 CTO 조직이 가장 크게 파괴되었다. 조직을 파괴하기 위한 최적의 조건으로 전압, 노출 시간에 따른 조직의 괴사 크기를 측정하였고, 전압의 경우 초점영역은 작고 깊이가 큰 8Vpp에서 높은 강도를 보였으며 조직 파괴용으로 가장 적합하고, 노출시간의 경우는 6초 이후에는 5mm 이상으로 거의 비슷한 결과가 나왔으며 매 초마다 약 5mm 정도 더 깊이 파였다. 실험을 통해 CTO 괴사 크기의 기준을 정하였다.

4. 인체 외부에서 초음파를 집중했을 때 피부나 연부조직에 대한 손상 없이 투과가 가능한지를 평가하는 기초실험을 수행하였다. 실험을 통해 혈관 모사물질인 polyethylene tube의 손상없이 초음파가 투과하여 조직을 괴사하였다. 각각의 주파수 및 전압 별로 조직이 tunneling된 너비를 측정하였으며 주파수의 경우 낮은 주파수일수록 너비가 가장 넓었고, 전압의 경우 큰 전압일수록 너비가 가장 넓었다.

5. 수중치료의 경우 점착성이 낮기 때문에 접촉이동 치료시에 전파매개물질로 부적당하고 큰 설치공간이 필요하므로 물 대신 agar gel을 사용하였고, 조직을 파괴하기 위한 최적의 agar 농도인 1.0% agar를 선정하였다.

2. 향후 연구 방향

본 논문에서는 CTO의 모사물질로 조직괴사에 대한 기초실험을 수행하였다. 실제로 in-vivo상에서 실험이 필요하며, HIFU 치료시 체내에 매우 높은 초음파 에너지로 인한 치료 효과 및 환자의 안전을 보장하기 위해 HIFU 치료 장치의 안전성이 적절하게 관리되어야 한다. 아직 HIFU 치료기의 성능 및 안전성을 평가하는 변수가 설정되어 있지 못한 상태이며, HIFU 치료기의 안전성 평가 기술이 확립되어 있지 못한 실정이기에 안전성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

향후 연구 방향으로는 HIFU 치료술은 초음파의 열 효과를 이용하므로 생체 조직에 대한 열 효과를 가시화 할 수 있다면, HIFU의 치료 효과 및 안전성에 대한 평가 방법으로 활용할 수 있을 것으로 예상된다.

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. Woo, J., Noh, S., Park, M., Min, H., Park, J. and Choi, H., “The implementation of TMM test phantom for evaluating the thermal performance in high intensity focused ultrasound system”, Conference on Information and Control System, pp. 484-485, 2008.
4. 식품의약품안전청, “고강도집속형 초음파수술기(HIFU) 평가 가이드라인”, 2009.
5. 대한비뇨기과학회지, “국내에서 개발 중인 고강도 집속형 초음파(HIFU) 치료기의 시험 효과”, 1999. 08.
6. NPL, “Requirements for Measurements Standards for High Intensity Focused Ultrasound Fields”, 2006. 02.
7. ScienceDirect, “Effect of exposure parameters on cavitation induced by low-level dual-frequency ultrasound”, 2007. 01.
8. 식품의약품안전청, “고강도 집속형 초음파 치료장치의 안전성 평가 기술”, 2006.
9. <http://laseroptek.com/swboard/view.php?bcode=2&page=&no=83>
10. 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.
11. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW., “Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound”, pp. 471-478, 1954.
12. 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.
13. Joren Arendt Jensen., “Linear description of ultrasound imaging systems; Notes

- for the International Summer School on Advanced Ultrasound Imaging”, Technical University of Denmark, 2001.
14. Haar GR., “High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors”, *Echocardiography*, 2001; 18: 317-22.
 15. Kennedy JE, Haar GR, Cranston D., “High intensity focused ultrasound: surgery of the future?”, *Brit J Radiol*, 2003; 76: 590-9.
 16. <http://hifu.samsunghospital.com/>
 17. Kennedy JE. “High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumors”, *Cancer*, 2005; 5: 321 - 7.
 18. Chen L, Rivens L, ter Haar G, Riddler S, Hill CR, Bensted JP. “Histological changes in rat liver tumours treated with highintensity focused ultrasound”, *Ultrasound Med Biol*, 1993; 19: 67-74.
 19. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Gao GW, et al. “Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience”, *Ultrasound Med Biol*, 2004; 30: 245 - 50.
 20. K. K. Lee, S. H. Jeong. “A study on the melting of CTO(Chronic Total Occlusion) using in vitro high-intensity focused ultrasound transducer”, 2012.
 21. Warriner, R. K. and Cobbold, R. S. C., “Focused, phased-array plane piston and spherically-shaped concave piston transducers: Comparison for the same aperture and focal point”, *Ultrasonics*, 52, pp. 503-507, 2012.
 22. Makov, Y. N., Sanchez-Morcillo, V. J., Camarena, F., and Espinosa, V., “Nonlinear change of on-axis pressure and intensity maxima positions and its relation with the linear focal shift effect”, *Ultrasonics*, 48, pp. 678-686, 2008.
 23. 이재형, “전기치료학”, 도서출판 대학서림, 1995.