

# 가온요법을 위한 암조직 세포의 무침습 온도분포 추정에 관한 기초연구

이면섭 · 김낙환 · 홍승홍

= Abstract =

## A Basic Study on the Estimation of Noninvasive Temperature Distribution in Carcinoma Cell for the Hyperthermia

M.S. Lee, N.H. Kim, S.H. Hong

In the clinical application of Hyperthermia, tissue temperature measurements are made at only a few selected locations because of patient tolerance and practical clinical limitation. Since it is necessary to know the complete carcinoma cell temperature field in order to treat effectively. The difficulty of making such estimates from only a few point compounded because of the lack of knowledge of the carcinoma cell blood perfusion characteristics.

To solve the temperature on carcinoma cell, A noninvasive method (the finite element method) is used. The simulation results show that the finite element method is promising for estimating the complete carcinoma cell temperature distribution, if some knowledge of the blood perfusion pattern is available.

### 1. 서 론

최근 암치료로서의 가온요법(Hyperthermia)은 지금까지의 수술요법, 방사선요법, 화학요법, 면역요법과 더불어 제 5의 암정복을 위한 새로운 방법으로 등장하여 여러 연구자들의 관심을 모으고 있다<sup>1,2,3)</sup>. 암에 대한 가온요법은 100년전부터 생물학적 기초 연구가 수행되어져 왔으며, 이론적인 체계는 세워져 있었으나 부위에 따른 선택적인 가온기술과 온도제어 및 측정기술의 난점으로 활용되지 못하였다. 그러나 마이크로웨이브, 고주파, 초음파의 응용과 센서 및 컴퓨터 등의 최신 기술응용으로 최근 이에 관한 연구가 다시 활발히 진행되고 있다<sup>1,2)</sup>. 이 가온요법에 의한 암치료

는 종양 부위에만 42~44°C에 해당하는 열을 집중적으로 조사해야 한다는 기술적인 어려움이 많으나, 인체 부위에 따른 선택적인 가온방법, 온도측정과 제어에 대한 새로운 방법들이 개발됨에 따라 가온요법 시스템이 개발되어 암정복의 획기적인 국면을 맞이하여 선진 외국에서는 임상치료에 도입하여 좋은 결과를 얻고 있다<sup>13)</sup>.

가온요법에 대한 연구는 크게 나누어 가온방식과 가온부위의 온도측정 및 제어로 나눌 수 있으며 암부위의 정확한 온도측정과 온도제어는 암의 효과적인 치료뿐만 아니라 체내 이상과열 현상의 위험을 방지하기 위하여 필요하다. 현재 쓰이고 있는 온도측정 방법으로는 써미스터나 열전대에 의한 침습(侵襲)적인 방법에 의존하고 있기 때문에 환자에게 많은 고통을 줄뿐만 아니라 환자의 신체적인 특성등으로 여러개의 온도센서를 인체에 삽입할 수 없다<sup>1,3)</sup>. 따라서 이러한 침습(侵襲)적인 방법보다는 무침습(無侵襲)적인 방법의 개발

<1986. 6. 12 접수>

인하대학교 공과대학 전자공학과  
Dept. of Electronic Eng., INHA Univ.

이 요구되고 있으며 많은 연구자들의 관심이 집중되고 있다<sup>4,5,6</sup>.

본 논문에서는 무침습(無侵襲)적인 온도측정 방법의 기초 연구로서 생체 열전달 방정식에 유한요소법을 적용하여 피부표면의 온도만을 측정하여 그 측정값으로부터 심부에 존재하는 암부위 전체 온도를 추정하는 컴퓨터 시뮬레이션 방법을 채택하여 이의 유용성을 검토하였다. 동시에 피부면의 온도를 측정하기 위한 온도측정 시스템도 구성하여 검토하였다.

## 2. 생체내 암부위의 모델

전신(whole body) 가온요법에서는 열전달뿐만 아니라 온도제어 시스템에 대해서 해석하기는 매우 복잡하다. 그러나 국부(local body)에서는 경계조건이나 신체적인 반응에 영향을 적게 받으므로 간단히 모델링하여 해석할 수 있다<sup>6</sup>. 생체내 열전달 방정식을 해석하는 데는 수치해석, 유한차분법(F.D.M), 유한요소법(F.E.M) 등이 있으나 형태와 복잡한 경계조건이 주어지는 암부위에서는 유한차분법 보다 유한요소법의 적용이 용이하다<sup>7,8</sup>. 생체 조직내에서 열전달에 작용하는 파라미터로는  $K$ : 열전도율( $w/m^{\circ}C$ ),  $P$ : 조직의 밀도( $kg/m^3$ ),  $C_b$ : 혈류에 의한 온도변화( $J/kg/^{\circ}C$ ),  $Q_m$ : 물질대사에 의한 열 생성( $w/m^3$ ),  $T_a$ : 혈액의 온도,  $Q_b$ : 외부 열원으로부터 조직에 전달되는 열에너지와 조직의 기하학적인 특성, 그리고 가장 문제가 되는  $w$ : 혈류량( $m^3/kg \cdot m$ )이다. 이러한 것을 고려하여 생체내 암조직을 모델링한 것이 그림 1이고 수학적 열전달 방정식으로 나타낸 것이 식(1)이다. 그림 1에서 경계조건으로는 경계  $S_1$ (피부면)에서는 식(2)로 경계  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ 에서는 식(3)으로 나타낸다<sup>6</sup>.

$$-\left[ \frac{\partial}{\partial x} \left( K_x \frac{\partial T}{\partial x} \right) \right] + \frac{\partial}{\partial y} \left( K_y \frac{\partial T}{\partial y} \right) + W \cdot C_b (T - T_a) = Q_m + Q_b \quad (1)$$

$$T = T_b(x, y) \quad (2)$$

$$K_x \frac{\partial T}{\partial x} + K_y \frac{\partial T}{\partial y} + q_L + h(T - T_{\infty}) = 0 \quad (3)$$

본 연구에서는 가열장치가 미완성 되었으므로 경계 조건 식(2)의 피부면 온도를  $45^{\circ}C$ 로 하였다. 그러나 가열장치가 완성되어 이값만 측정하여 데이터로 입력 해주면 전체 암부위의 온도분포를 구하게 된다. 식(3)에서  $q_L$ 는 경계면에서 열전도율에 의한 열손실( $^{\circ}C/m$ )이고  $h$ 는 피부면에서 대류에 의한 열손실( $w/m^2/^{\circ}C$ )이며  $T_{\infty}$ 는 주위 온도이다. 그림 1의 전 영역을 지방, 근육, 암부위로 세분한 후 유한요소법을 적용하기 위

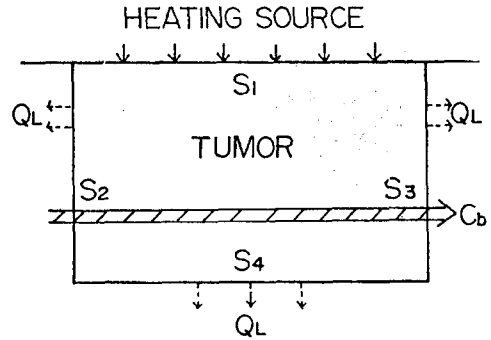


그림 1. 암조직의 동가 모델  
Fig. 1. Equivalent model of a tumor

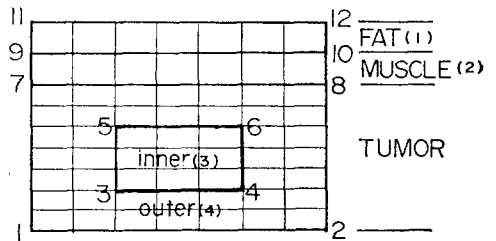


그림 2. 시뮬레이션하기 위한 분할된 모델  
Fig. 2. Divided model of the tumor for simulation

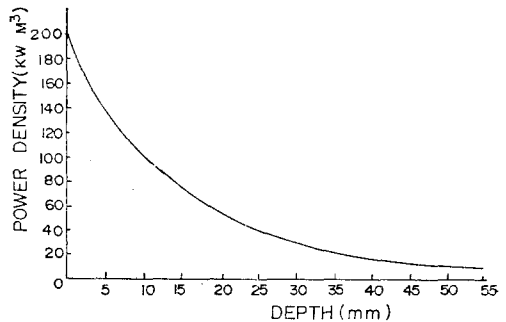


그림 3. 깊이에 따른 에너지 밀도  
Fig. 3. Energy density over depth.

해 각 요소(63요소, 80절점)로 분할한 것이 그림 2이다.

그림 2에서 각 영역(1-4)의 크기는 암부위의 크기와 모양에 따라 조절할 수 있다. 영역 3과 4는 암조직으로 깊이에 따른 혈류량을 고려하여 두부분으로 나누어 표 1의 데이터를 적용하였다<sup>9</sup>. 그리고 생체 조직내에서의 에너지 밀도는 그림 3과 같이 지수함수적으로 감소되며 적용된 데이터는 피부면에서 열에너지 밀도가  $200(kW/m^3)$ 로 가정하였다.



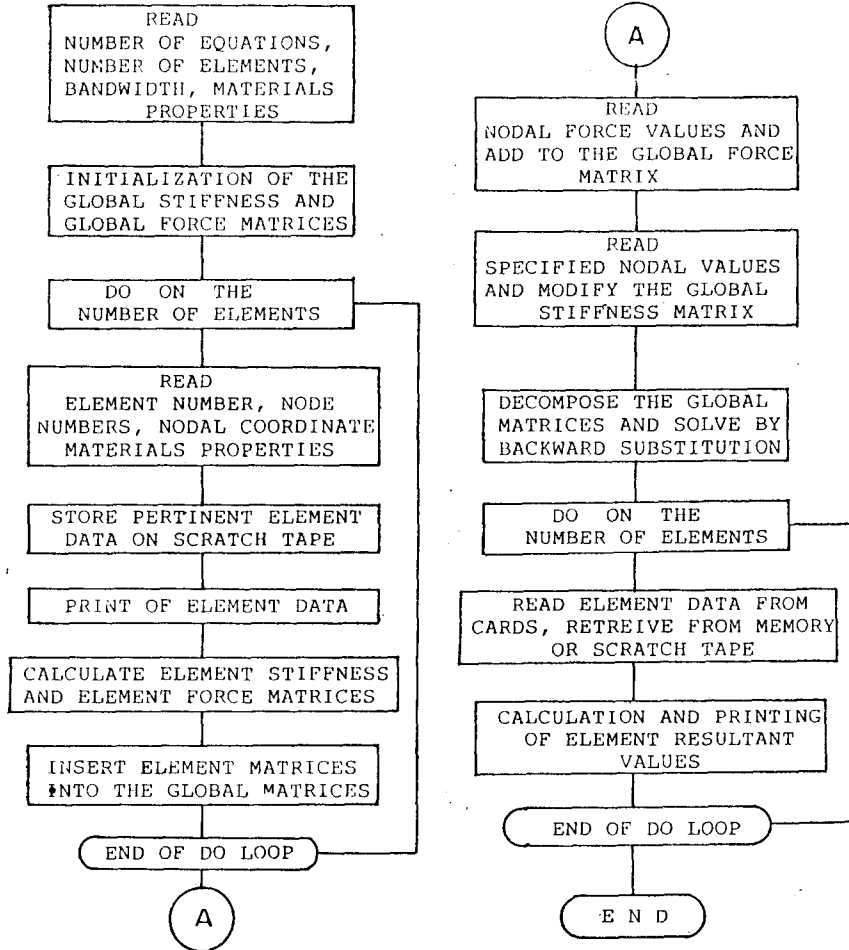


그림 4. 유한요소법 프로그램의 흐름도  
Fig. 4. Flowchart of Finite Element Method in Simulation.

2) 생체 조직의 특성값, 열전도율, 조직 밀도, 혈류에 의한 온도변화량등이 입력되어야 하며 이 값들은 정상 조직에서는 잘 알려져 있으나 종양에서는 잘 알려져 있지 않다.

3) 생체 조직내에 축적되는 에너지 분포는 온도분포에 큰 영향을 주는 파라미터로 본 논문에서는 그림 3과 같이 피부면에서 단위 면적당 에너지를  $200 \text{ kW/m}^2$ 로 하였다.

4) 종양에서 혈류량은 형태, 크기, 형성시기등에 따라 변하며 매우 다양하다. 가온하는 동안 정상 조직에서는 종양에서보다 혈류량이 많으므로 온도 상승이 높게되어 치사효과도 높다. 그러나 시뮬레이션에서의 혈류량은 가장 문제가 되고 있는 것으로 표 1과 같이 온도변화에 대해서 영향을 받는다. 본 논문에서는 모든

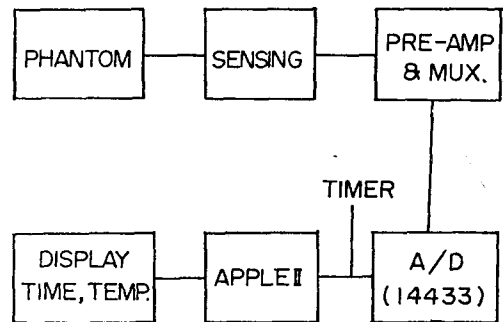


그림 5. 시스템 구성도  
Fig. 5. System block diagram

파라미터를 시뮬변으로 하였으며 온도변화에 따른 혈류량의 변화도 일정하다고 가정하였다. 현재 이와같은

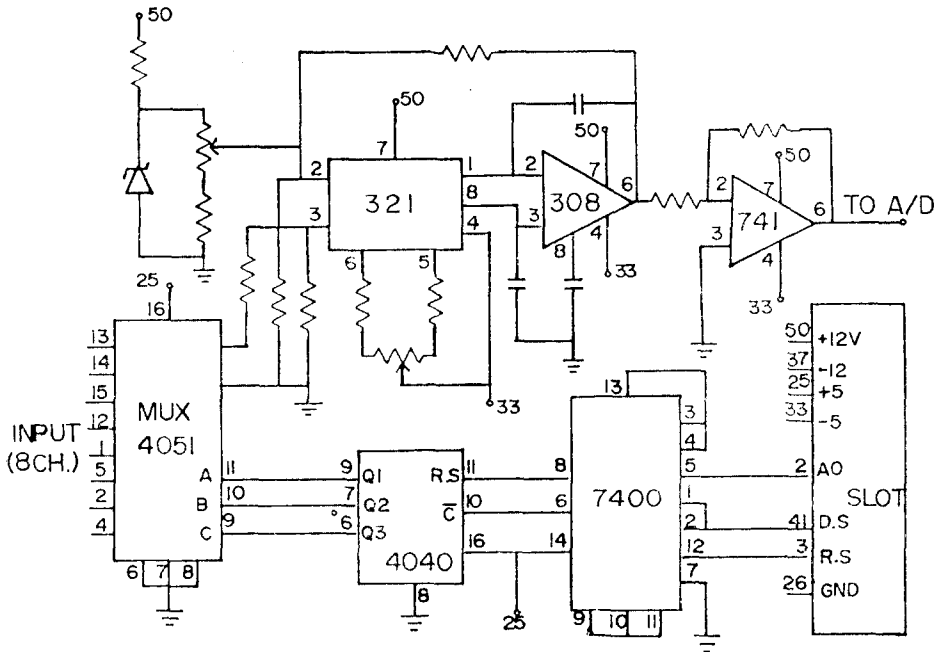


그림 6. 프리-앰프와 멀티플렉서 회로도  
Fig. 6. PRE-Amp and multiplexer circuit

문제점을 해결하기 위해 R.B.ROMER<sup>9)</sup>, C.W.SONG<sup>10)</sup> 등의 연구가 있으나 유한요소법의 실행시간을 고려해 볼때 실시간 처리에는 해결해야 할 많은 문제점을 가지고 있다.

5) 혈액의 온도를 37°C로 하였으나 암조직의 모든 위치에서 같은 온도라고는 생각하지 않는다.

표 2는 각 요소(element)를 자동 분할하는 과정으로 그림 2의 좌표값만 주면 원하는 크기와 갯수로 나누는 과정이다.

따라서 지방, 근육, 종양의 크기와 형태가 변하더라도 x축과 y축의 절점수와 간격을 알맞게 설정해줌으로써 크기에 관계없이 해석할 수 있다.

유한요소법의 해석에는 여러가지가 있으나 위의 과정을 Galerkin<sup>9)</sup> 방법에 적용하여 해석하였다. 식(1)에 경계조건 식(2), (3)을 대입하여 전개하면 식(4)를 얻을 수 있다.

$$\begin{aligned} & \iint_D \left( K_x \left( \frac{\partial N}{\partial x} \frac{\partial N_i}{\partial x} + K_y \frac{\partial N}{\partial y} \frac{\partial N_i}{\partial y} \right) dx dy \right. \\ & + \iint_D N_i N W C_D dx dy \\ & = \iint_D (N_i W C_D T_a + Q_b N_i) dx dy \\ & + \int_{s_2, s_3, s_4} q_L N_i d\Sigma \end{aligned} \quad (4)$$

식(4)는 피부면에서 대류에 의한 열손실은 없다고 가정하였으며 실제 프로그램은 식(4)를 이용하여 작성프루틴을 이용하였다<sup>10)</sup>. 이때 시뮬레이션에 사용된 프로그램의 플로우차트가 그림 4이다.

#### 4. 온도 측정 시스템

온도측정 시스템의 제작은 피부 표면온도를 측정하여 컴퓨터에 입력시키기 위하여, 그리고 시뮬레이션 결과를 실제 측정값과 비교 검토하기 위한 목적으로 제작하였다. 각 부는 컴퓨터에 내장할 수 있도록 카드로 구성하였으며 사용 전원(±5, ±12V)도 컴퓨터 전원을 사용하였다. 온도측정 시스템의 전체 구성도가 그림 5이다.

그림 6은 8채널의 아르멜-크로멜(C.A) K-형 열전대와 멀티플렉서 14051을 사용하여 컴퓨터로 제어하도록 하였다. 열전대를 사용할 경우 문제가 되는 냉점점 온도보상은 LM 321과 308의 온도 특성을 이용하여 하였으며 오프셋을 조정하여 온도 드리프트를 0으로 하였다. K형 열전대에서 30°C일때 기전력은 1.203 mV 이나<sup>11)</sup>, 0.5V로 증폭하여 A/D 변환기의 입력전압 범위인 0~2V 이내에 들도록 하였다. 이때 온도측정 범위는 0.005V일때 2.5°C부터 2V일때 1,240°C까지

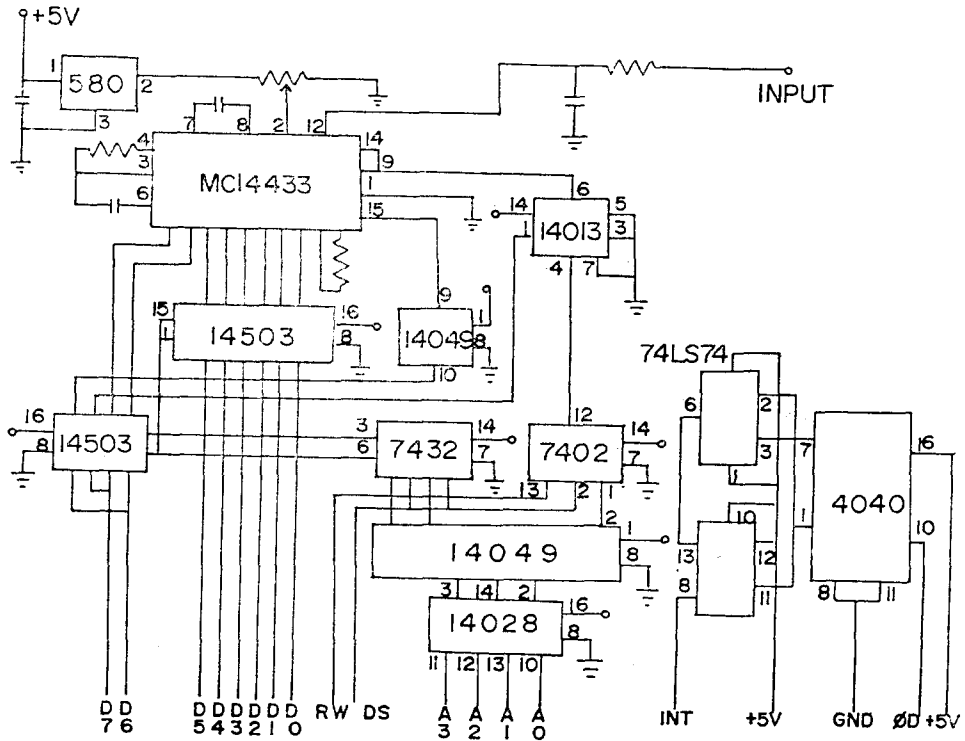


그림 7. A/D 변환기 및 타이머 회로도  
Fig. 7. A/D converter and timer circuit

측정할 수 있다.

그림 7에 사용된 MC 14433은  $3\frac{1}{2}$ 디지트로 변환속도는 초당 15회인 저속 A/D 변환기이다. Apple II의 출력은 데이터 라인, 컨트롤 라인 모두 3 스테이트 버퍼 14503을 거치며 R-S F/F(14013)은 컴퓨터에 의해 리세트되며 A/D 변환 종료시 14433이 리세트되면 컴퓨터는 그 신호를 검출하여 데이터를 전송한다. 14028은 어드레스 버스 하위 4 디지트가 디코더되도록 하여 어드레스를 결정해주는 역할을 한다. 4040타이머는 슬롯의 40번, 1MHz를 분주하여 244Hz로 한 후 이것을 카운트하여, 초, 분, 시간을 화면 우측 상단에 표시하도록 하여 실제 임상에 적용할 경우 시간 경과에 따른 온도변화를 감시하도록 하였다.

그림 8은 A/D 변환기의 제어 프로그램 흐름도이며 그림 9는 타이머 프로그램의 흐름도이다. 그림 9는 인터럽트 루우틴으로 1/244초마다 인터럽트를 걸어 타이머가 실행되고 나서 A/D 변환하는 프로그램으로 되돌아가는 과정을 미리 설정한 시간이 될때까지 계속 반복한다.

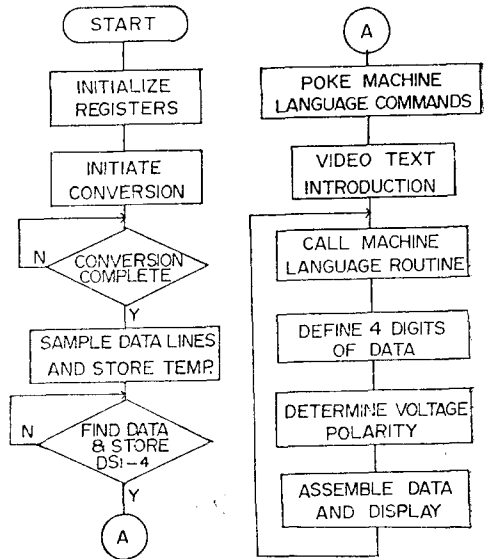


그림 8. A/D 변환기 제어 프로그램 흐름도  
Fig. 8. A/D converter control program flowchart.

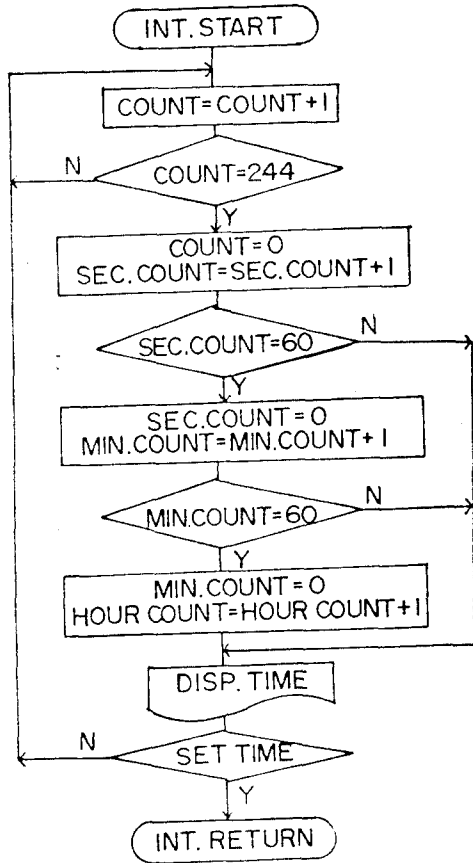


그림 9. 타이머 프로그램의 흐름도  
Fig. 9. Timer flowchart

### 5. 결과 및 고찰

열전대에서 냉점점 온도보상을 해도 기전력은 비선형적으로 나타나므로 정확한 온도측정을 위해서는 선형화를 해주어야 한다. 선형화에는 대개 절선근사법 ( $y=ax+b$ )을 많이 쓰고 있으나 이 방법은 1차 근사식이기 때문에 절점 부근에서의 정도는 높지만 절점에서 멀어질수록 정도가 저하되는 결점이 있다. 따라서 본 논문에서는 고차 다항식을 이용한 Taylor 전개에 의한 방법을 채택하였다<sup>11)</sup>. 이때 다항식은 식(5)로 표시되며 여러번 반복해서 기전력에 대응하는 온도값에 수렴하는 각 계수를 구하게 된다. 이 경우에는  $a_9x^9$ 까지에서 수렴이 되었다.

$$T = a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_nx^n \quad (5)$$

각 계수  $a_0 \dots a_n$ 을 구한후 A/D 변환기로부터 출력되는 기전력을 식(5)의  $x$ 에 대입하면 전압에 해당되는

표 3. 고차 다항식의 계수

Table 3. The coefficients of the high order polynomial

$a_n$	계수 값
$a_0$	-0.6909
$a_1$	626.7075
$a_2$	-223.5835
$a_3$	1,556.9505
$a_4$	-4,616.8931
$a_5$	7,110.3326
$a_6$	-6,268.2935
$a_7$	3,201.3160
$a_8$	-881.5267
$a_9$	101.2477

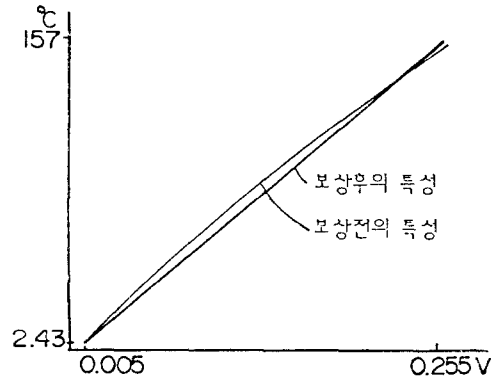


그림 10-a

그림 10. 온도 측정 시스템의 출력 특성

Fig. 10. The output characteristic of temperature measurement system.

온도가 계산되어 출력된다. 이때 구해진 각 계수는 표 3과 같다. 그림 10-a는 선형화된 온도측정 시스템의 출력특성이고 10-b는 전압에 대응하는 온도를 나타낸 것이다. 그림 11은 유한요소법을 적용하여 MV 10000대형컴퓨터로 시뮬레이션 한 결과로 피부부의 온도를 45°C로 하였을 때 깊이에 따른 온도변화를 나타낸 것이다.

### 6. 결 론

가온요법을 수행하기 위해서는 여러가지 구성 시스템과 방법이 있으나 본 연구에서는 온도측정 및 분포에 대해 검토하였다.

제작된 온도측정 시스템에서 Taylor 전개식에 의한

전압(V)	온도(°C)	전압(V)	온도(°C)	전압(V)	온도(°C)
0.005	2.43	0.090	54.772	0.175	107.15
0.010	5.55	0.095	57.83	0.180	110.25
0.015	8.66	0.100	60.90	0.185	113.35
0.020	11.76	0.105	63.97	0.190	116.46
0.025	14.85	0.110	67.05	0.195	119.57
0.030	17.94	0.115	70.11	0.200	122.68
0.035	21.03	0.120	73.18	0.205	125.80
0.040	24.10	0.125	76.26	0.210	128.91
0.045	27.18	0.130	79.34	0.215	132.03
0.050	30.25	0.135	82.42	0.330	135.15
0.055	33.32	0.140	85.50	0.225	138.27
0.060	36.38	0.145	88.58	0.230	141.39
0.065	39.45	0.150	91.675	0.235	144.52
0.070	42.51	0.155	94.76	0.240	147.64
0.075	45.58	0.160	97.85	0.245	150.77
0.080	48.64	0.165	100.95	0.250	153.90
0.085	51.70	0.170	104.05	0.255	157.02

(b)

그림 10. 온도측정 시스템의 출력 특성

Fig. 10. The output characteristic of temperature measurement system.

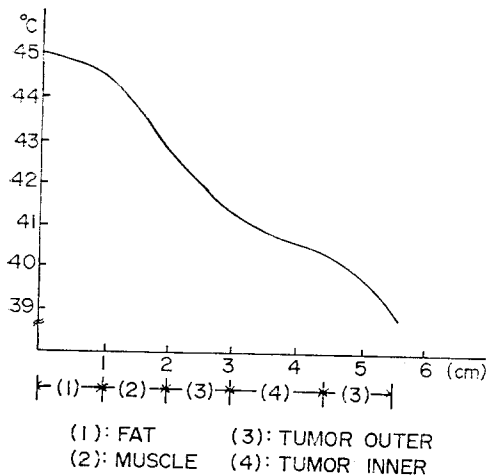


그림 11. 압부위의 깊이에 따른 온도변화

Fig. 11. Temperature variance over depth

선형화 보상은 하드웨어로는 미치지 못하는 부분까지도 보상을 해주었으며 퍼스널 컴퓨터를 이용한 온도측정 시스템에서는 매우 유용한 방법이라고 생각된다.

본 연구의 시뮬레이션 결과는 종양의 중심부위와 지

방층에서는 온도변화가 다른 부위보다 적다는 것을 알 수 있었다. 이때 시뮬레이션은 평행판 전극을 사용하는 경우로 가정하여 피부면의 온도로부터 심부의 온도를 추정하였으나 앞으로 배열전극이나 focusing 전극자를 사용할 경우 종양부위로부터 감소되는 온도분포의 추정도 이루어져야 하겠다.

또한 피부면으로부터 깊이가 증가함에 따라 감소되는 축적에너지를 피부면에서  $200 \text{ kW/m}^2$ 로 가정하여 지수함수적으로 감소하는 데이터를 적용하였으므로 본 연구에서의 결과는 가열장치로부터 직접 조사되는 에너지를 측정하여 시뮬레이션 할 경우에 약간의 차가 예상된다.

## REFERENCES

- 1) F.Kristian storm, M.D, "Hyperthermia In Cancer therapy"
- 2) 菅原努, 阿部光幸, "ハイパーサーミア" マグ로스出版 昭和 59年
- 3) Tadayoshi Matsuda, M.D, Makoto Kikuchi "HYPERTHERMIC ONCOLOGY" 1983.



- 4) John W. Strohben, Robert B. Romer "A Survey of computer simulations of hyperthermia Treatments IEEE TRANS. BME., Vol. BME-31, No. 1, January 1984.
- 5) Robert J. Dickinson "An ultrasound system for Local Hyperthermia Using Scanned Focused Transducers" IEEE TRANS. BME., Vol. BME-31 No. 1, January 1984.
- 6) Robert B. Roemer, W. Swindell, Scott T. Clegg "IEEE TRANS, SONICS AND ULTRASOUNDICS, Vol. Su-31, No.5, September 1984.
- 7) SS Rao "The Finite Element Method in Engineering" 1982.
- 8) Kenneth H. Huebner, Earl A, Thornton "The Finite Element Method for Engineering" 1982
- 9) Chang W. Song, Anna Lokshina, Juong G. Rhee "Implication of Blood Flow in Hyperthermia Treatment of Tumors" IEEE TRANS. BME., VOL. BME-31, No. 1, January 1984.
- 10) D.R.T, Owen "Finite Element Programing" ACADEMIC PRESS, 1977.
- 11) "Manual on the Use of The thermocouples in Temperature Measurement" American society for testing and materials 1977.
- 12) "Thermotron. RF Model 8, 装置による Phantom & in vivo の 加温分布", Duke University Medical Center and V.A. Medical center, U.S.A 1984.