

# 암치료를 위한 고주파 온열장치의 개발과 가온특성

추성실\*·김귀언\*·노준규\*·박덕규\*\*·박민용\*\*·정동균\*\*\*·양성화\*\*\*

== Abstract ==

## Thermal Distribution and Development of RF Hyperthermia for Cancer Treatment

Sung-Sil Chu\*· Gwi-Eon Kim\*· John-J.K Loh\*· Mignon Park \*\*  
Dong-Kun Jung \*\*\*· Sung-Wha Yang\*\*\*

The biological effects for the use of hyperthermia to treat malignant tumors has been well studied and encouraging clinical results have been reported. However, the engineering and technical aspects of hyperthermia for the deepseated tumors has not been satisfactory. We have developed the RF capacitive hyperthermia device(GHT-RF8)by cooperation with Yonsei Cancer Center and Green Cross Medical Equipment Corporation. It was composed with 8-10 MHz RF generator, capacitive electrode, matching system, cooling system, temperature measuring thermocouples and control PC computer. We have measured the temperature and thermal distribution in agar phantom, animals and human tumors.

### 1. 서 론

암은 치료하기 위한 온열요법은 암의 수술, 방사선, 화학 및 면역요법에 이어 제 5의 암치료방법으로 등장하였으며, 발생빈도가 높고 치유가 곤란한 간암과 위암 등에 효과적인 것으로 증명되고 있다.<sup>1),2),3)</sup>

온열요법은 암조직에 열을 가하여 암조직을 치사시키는 방법이다. 암이 열에 약하다는 사실은 1844년 Brunns의 조사에서 흑색종양환자가 단독으로 수일간 40℃ 이상 발열한 후 종양이 소실되어 8년간 생존하였으며, 1866년 Busch등이 안면에 발생한 종양이 같은 방법으로 소실된다는 것을 보고한 이래 꾸준한 실험 및 임상 연구에 대한 보고가 계속되었으며 최근 방사선 생물학의 발전과 국소온열요법의 개선으로 암치료에 있어서의

유용성이 증명되고 있다.<sup>4),5),6),7)</sup>

즉 온열요법에 의한 세포의 변화는 그 작용기전이 단백질의 변성에 의하므로 방사선에 따른 세포의 생존곡선과 유사하다.<sup>8),9)</sup> 열을 가할경우 세포생존율은 42~43℃의 온도에서 급격히 저하하는 것을 알 수 있으며 이는 인체에 적용가능한 온도영역이다. 또 pH가 낮은 저산포세포가 pH가 높은 호기세포보다 열에 약하므로, 즉 방사선에 저항이 큰 저산소세포가 열에 대해서는 호기성세포보다 감수성이 더 크기때문에 저산소세포로 구성된 암조직을 치료하는데 매우 유리하게 작용한다.<sup>10),11)</sup>

또한 방사선은 세포의 분열주기중 M기(DNA 분열기)는 저항성이 낮고 S기(DNA 합성기)는 저항성이 크지만 열에 대해서는 S기가 고감수성을 가지므로 방사선과 온열요법을 병행시 상호보완적으로 암치료의 효과를 상승시킬 수 있다.<sup>11)</sup> 그외에도 방사선조사를 전후하여 열을 가하면 평균치사선량(D<sub>0</sub>)과 준한계선량(Dq)이 감소되므로 열은 세포의 방사선 감수성을 증가시키며 방사선에 의해 손상된 세포의 회복을 저지시킨다.

(접수: 1987년 5월 25일)

- \* 연세 암센터
- \*\* 연세대학교 전자공학과
- \*\*\* 녹십자의료공업(주)

또한 가온시 정상조직은 혈관분포가 좋아 혈류에 의한 열발산이 있지만 암조직은 일반적으로 혈류가 나빠 열이 침체되므로 정상조직에는 영향을 주지않고 암조직만 4~5℃ 더 높아 암조직만의 선택적 치료가 가능하다.

이상과같이 온열요법은 암치료에 있어 가장 유리한 생물학적 기본원리를 갖고 있으나 체내 기온방법이 어렵고 온도분포의 측정이 복잡하여 물리적 이론, 공학적 기술 및 상당한 경험이 요구되고 있다.

가온방법으로는 온수욕, 체외순환가열, 집속초음파, 마이크로파 및 고주파등을 이용하고 있다.<sup>12),13),14)</sup> 지금까지 이들은 피부암 및 피부가까이에 위치한 종양의 치료에는 적당하였으나 간암, 위암, 자궁암등 몸속깊이 존재하는 종양은 42℃ 이상의 온도로 높이기 어려웠다. 심부 가온의 가능성이 가장 큰 것은 고주파가온으로 가온원리는 유도가온, 유전자온, 전파가온의 3가지로 분류될 수 있다.

본 논문에서는 심부종양의 치료를 위하여 유전자열형 온열장치의 개발을 계획, 8MHz의 고주파를 이용한 온열장치를 개발하고 가온분포를 확인하기 위하여 팬텀, 동물, 임상시험을 실시하였다.

특히 인체의 전기적 특성과 고주파의 주파수, 전력 및 임피던스를 자동적으로 공명시킬 수 있는 장치를 개발하여 암조직에의 집중가열이 가능하도록 하였으며 다양한 크기의 전극, 피부냉각장치 및 특수 물주머니 등을 개발하여 피부와 지방층의 과열을 방지하며 가온분포 위치를 임의로 조절할 수 있었다.<sup>15),16),17)</sup>

이같이 제작된 온열치료장치는 인체에 적용하기전 의 료기로서 최대의 효과와 안전을 도모하기위하여 여러시

험을 시행하였다. 즉 조직등가 팬텀을 사용한 팬텀시험과 동물시험을 통하여 가열속도, 온도분포, 전기적인 단 효과, Edge effect등을 측정 평가하여 암조직의 위치와 크기에 따른 최적조건을 산출하였다.

## 2. 본 론

### 2-1. 가열장치

개발 제작된 고주파 유전자열형 온열치료장치(hyperthermia system GHT-RF8)는 고주파 발생장치, 2개의 전극을 설치할 수 있는 회전형 진트리, 이동형 치료대, 표피 냉각용 냉각장치, 온도측정기 및 컴퓨터 제어 장치로 구성되었다.

가열장치의 block diagram은 그림 1과 같다.

### 2-2. 온도 계측 장치

정상조직을 보호하면서 종양에 적정온도를 주기 위하여 37℃~42℃의 온도를 정확도 ±0.2℃로 측정하고, 조직내 삽입이 편리한 두께 2mm, 길이 1mm의 열전대(C-C thermocouple)를 사용하였고 고주파의 잡음을 제거하기 위한 특수 고주파여파기를 고안 제작하였다. 또한 가온부 주위의 온도변화와 전체적 온도분포가 작성 기록되도록 computer software를 개발하였다.

### 2-3. 팬텀 시험

온열요법의 임상적용을 원활히 수행하기 위하여 인체 조직과 유사한 팬텀을 제작하여 가열조건에 따른 온도상승과 온도분포를 관찰하였다.

시험용 팬텀은 인체조직의 전기적 특성 즉 유전율과 도전율이 유사한 물질로 구성되어야 한다. 따라서 본 논

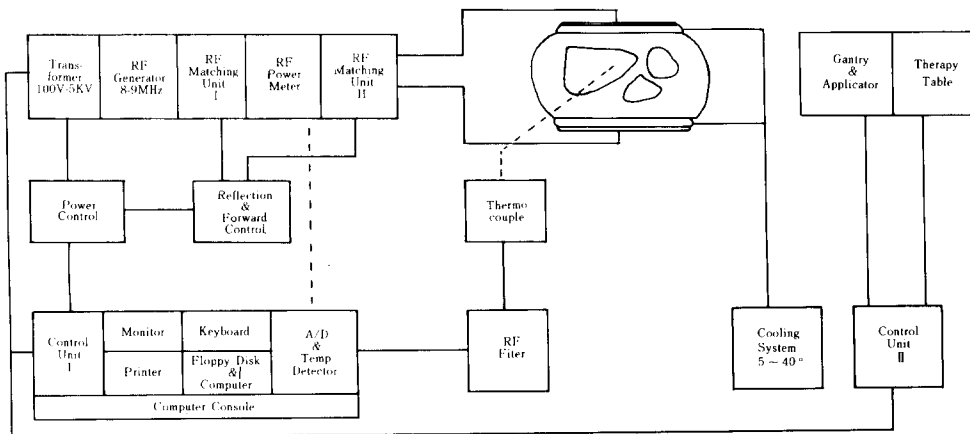


Fig. 1. Hyperthermia system GHT-RF8 block diagram.

문에서는 밀도와 유전율이 조적과 거의 유사하도록 물 100ℓ에 한천 4kg을 넣고 도전율을 높이기위하여 200g의 소금과 100g의 방부제(NaNO<sub>2</sub>)를 첨가하여 골고루 섞어 끓인 후 인체모형의 팬텀을 제작하여 가온에 따른 기계적 안정성 및 가온 가능성을 확인하였다.

온도는 팬텀내에, 카테타를 삽입하고 여기에 두께2mm, 길이 1m의 열전대를 꽂아 측정하였다.

그림 2는 직경23cm인 극관을 평행하게 설치하여 가

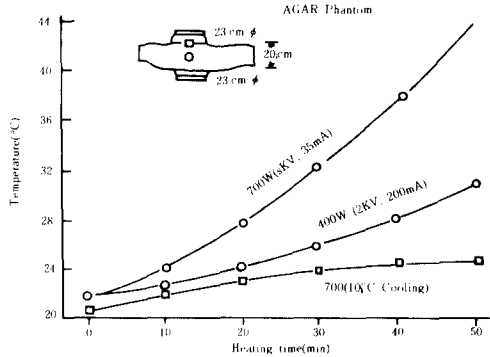


Fig. 2. The changes in temperature at center depth of agar phantom of 20cm thickness.

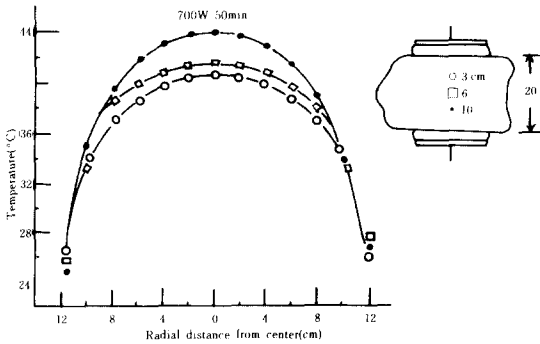


Fig. 3. Thermal profile in 20cm thick agar phantom after heating with a pair of electrodes of 23cm diameter.

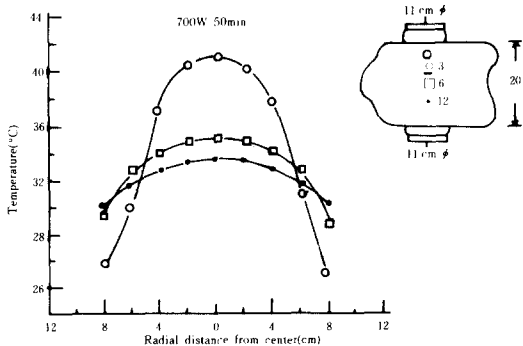


Fig. 4. Thermal profile in 20cm thick agar phantom after heating with a pair of electrodes of 11cm diameter.

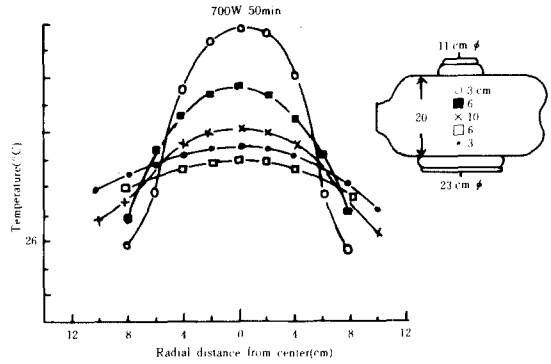


Fig. 5. Thermal profile in the phantom of 20cm thick agar phantom after heating with a pair of electrodes of 11cm and 23cm diameters.

해준 출력 및 가온시간에 따른 가온특성을 알아 본 것이다.

온도는 출력과 시간에 따라 증가한다는 것을 알수 있으며 냉각수를 순환시킨 팬텀표면에서는 온도상승이 거의 없었다.

그림 3은 직경23cm인 극관을 이용하여 깊이 20cm인 팬텀을 700W로 50분 가열했을때 팬텀깊이에 따른 온도 분포를 수평적으로 측정 한 것이다. 중심부의 온도상승이 가장 높아 40°C이상의 높은 온도를 유지하였으며 균 일한 가온분포를 보였다.

그림 4는 직경11cm의 극관을 사용하여 실험한 것이다. 극관쪽에 온도가 집중되어 중심부보다 6°C정도 높 게 나타났다.

그림 5는 직경11cm의 소극관과 직경23cm의 대극관을 조합했을 경우의 온도분포를 알아 본 것이다. 소극관쪽에 온도가 집중되어 있는 것을 알수있다.

이외에도 다양한 크기의 극관을 이용하여 많은 팬텀 시험을 행한 결과 극관의 조합에 따라 가온온도의 분포 위치를 임의로 이동시킬 수 있었으며 온도상승에 따른 기계적 안정성도 확인할 수 있었다.

#### 2-4. 동물 시험

팬텀시험의 결과를 토대로 하여 동물시험을 통해 생체에 적용하였다.

생체에 열이 가해질 경우에는 항온온도의 유지를 위하여 혈류가 증가되어 열을 발산하기때문에 팬텀시험보다 더욱 세심하게 열을 부여해야 한다.

동물에 있어 가열출력 및 그에따른 온도상승과 온도 분포를 알아보기위하여 개와 돼지를 사용하였으며 온도는 두께 2mm의 열전대로 측정되었다.

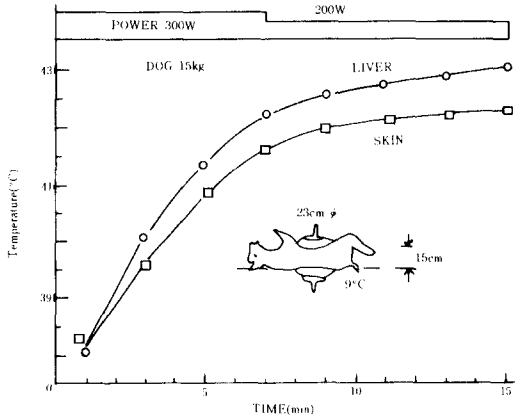


Fig. 6. Thermal profile in the liver of dog during heating with 300W and 200W with a pair of electrodes.

그림 6은 개를 사용하여 실험한 것이다. 온도는 간과 위에 삽입된 열전대로 측정되었고, 극판은 직경 23cm를 복부에 평행하게 설치하고 300W로 가열을 시작하였다. 가열후 42°C 이상 상승한 7분후부터는 200W로 출력을 조정하여 일정온도를 유지시킬 수 있었다.

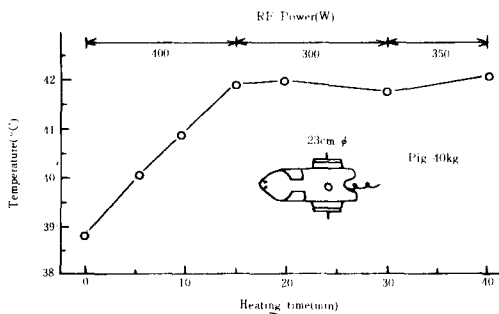


Fig. 7. Thermal profile in the rectum of pig during heating of 400W with a pair of electrodes of 23cm diameter.

그림 7은 돼지를 사용한 실험결과이다. 온도는 직장으로부터 삽입된 서어미스터 (thermister)를 통해 측정되었다. 온도는 42°C 이상 상승하였으며 출력조정으로 일정온도의 유지가 가능하였다.

### 2-5. 임상 시험

팬텀 및 동물시험을 충분히 시행하여 가온에 따른 기계적 안정성 및 치료가능성을 확인하고 임상시험을 실시하였다.

표재성 및 심재성종양에서의 가온가능성을 확인하기

위하여 경부암 및 자궁암에 대하여 시행하였다.

경부암이 발생한 환자는 65세의 남자로서 종양의 크기는 60×60×60mm였고 방사선과 온열요법을 병행하였다. 극판은 표재가온을 위하여 직경 14cm와 23cm를 조합하였으며 적합한 가운데위치를 확보의 위해 90°의 각을 줄수 있는 부속품을 사용하여 극판이 직각으로 배열되도록하였고 경부에 접촉되는 직경 14cm인 극판은 조인트를 통해 연결하여 유연하게 움직일 수 있도록 하였다. 온도는 종양에 카테타를 삽입하고 여기에 열전대를 꽂아 측정하였고 300W로 50분간 가열하여 42°C 이상 상승하였으며 종양중심부의 온도가 더 높게 나타났다. (그림 8)

자궁암이 발생한 환자는 57세의 여자로서 종양의 크기는 30×40×40mm였고 방사선과 온열요법을 병행하였다. 심부가온을 위해 직경 23cm의 극판을 평행하게 설치하였고 400W로 50분간 가열하였다. 온도는 자궁구를 통해 삽입된 열전대로 측정되었다. 그림 9는 가열후의 온도분포를 측정한 것으로 중앙부위는 41°C 이상 상승하였으며 종양중심부의 온도가 더 높게 나타났다.

임상시험을 통해 종양부위의 온도는 치료효과가 나타

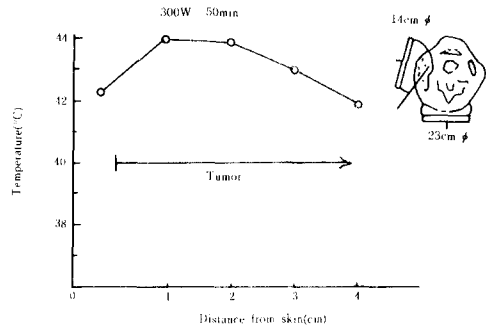


Fig. 8. Thermal distribution in the neck tumor during heating with 300W with a pair of electrodes as right angle.

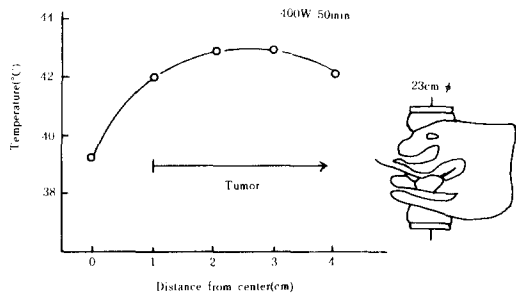


Fig. 9. Thermal distribution in the different depths of cervix tumor.

나는 온도까지 충분히 상승시킬 수 있었으며 경부암의 경우는 육안으로 종양의 소실을 확인할 수 있었다. 그러나 온도가 41°C 이상 상승할때 환자는 가끔 뜨겁고 자극적인 고통을 호소하는 경우가 있었으며 그때는 유전 유액을 가온부 피부표면에 고루 발라주어 고통을 완화시킬 수 있었다.

### 2-6. 결과고찰

이상의 시험을 통하여 다음과같은 결과를 얻을 수 있었다.

- (1) 유전자열방식에 의한 고주파 주파수는 8 ~ 9 MHz를 얻을 수 있었으며, 발전전력은 0~2000W로 가변적으로 조절되었다.
- (2) 전극에는 물주머니를 부착하고 일정한 온도의 냉각수를 순환시켜 피하 지방층의 과열을 방지할 수 있었다.
- (3) 팬텀시험을 통해 균일한 온도분포를 얻을수 있었으며 크기가 다른 두 극판을 사용할 경우에는 온도가 소극판쪽에 집중되었다.
- (4) 동물시험은 개와 돼지를 사용하였으며 위, 간, 직장의 온도를 40°C 이상 상승시킬 수 있었다.
- (5) 팬텀 및 동물시험을 토대로 임상시험을 실시하였다. 적당한 크기의 전극과 물주머니를 사용하여 표피로부터의 가온깊이를 조절할 수 있었으며 심부종양도 치료효과가 나타나는 42°C으로 상승하였다.
- (6) 임상시험시 표피의 뜨거운 느낌이나 자극적인 고통은 그때그때 유전유액을 피부에 고루 발라주어 고통을 완화시킬 수 있었다.

## 3. 결 론

온열요법은 생물학적으로 모든 종양에 응용할수 있는 충분한 근거를 가지고 있으나 임의의 부위를 정확한 온도로 가열시킬 수 있는 물리적, 공학적 방법이 복잡하고 어려우므로 많은 연구가 요구되고 있다.

본 논문에서는 심부가온을 위한 고주파 유전자열형 온열치료장치를 개발 제작하여 팬텀, 동물시험등 기초실험을 완료하고 임상실험을 실시하여 좋은 결과를 얻었다.

앞으로 고주파 유전자열장치에서는 고주파 발생장치 및 주위환경을 고려한 공명정합회로의 구성으로 전자파의 손실이나 누출없이 종양부위에 집중가열이 가능하도록 해야하며 전극판과 물주머니등을 개량하여 해부학적으로 굴곡이 심한 부위에도 가열이 용이하도록 해야하

며 공기층에 의한 전기적 단효과도 방지하여야 한다. 특히 온도측정시 열전대를 삽입하므로 그에따른 삽입시의 출혈, 종양의 전이와 감염등의 위험, 통증등이 있으므로 초음파, 고주파, 적외선등을 이용한 비침습용 온도 측정소자를 개발하여 외부에서 체내 종양과 주위조직의 온도분포를 알 수 있어야 정확한 치료 및 그로인한 치료효과의 상승이 가능할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Arcangeli, G., Cividalli, A., Nervi, C., Creton, G.: *Tumor control and therapeutic gain with different of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. Int. J. Radiat Oncol. Bio. Phys.*, 9:1125 ~ 1134, 1983.
- 2) Brezovich, I.A. & Young, J.H.: *Hyperthermia with implanted electrodes. Med. phy* , 8:79 - 84, 1980.
- 3) Cheung, A.Y., Neyzari, A.: *Hyperthermia with implan te lectrodes. Med. Phys.*, 8: 79 - 84, 1980.
- 3) Cheung, A.Y., Neyzari, A.: *Deep local hyperthermia for cancer therapy External electromagnetic and ultrasound techniques. Cancer Res.(Suppl.)* 44: 4736S - 4744S, 1984.
- 4) Harisiadis, L., Sung, D. Kessarar, N. & Hall, E.J.: *Hyperthermia and low does rate irradiation Radiology.* 129: 195 - 198, 1978
- 5) Henle, J.J. & Dethelerson, L.A.: *Heat fractionation and thermotolerance. Cancer Res.*, 38 1843 - 1851, 1978
- 6) Song, C.W.: *Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment A review Cancer Res. (suppl.)*44: 4721S - 4730S, 1984
- 7) Strohbeln, J.W.: *Calculation of absorbed power in tissue for various hyperthermia devices. Cancer Res.(Suppl.)* 44: 4781S - 4787S, 1984.
- 8) Hahn, G.M.: *Hyperthermia and Cancer New York Plenum publishing corp.* 1982
- 9) Oleson, J.R. *Regional power deposition for hyperthermia: Theoretic approaches and considerations. Cancer Res .(Suppl.)* 44: 4761S ~ 4764S, 1984.
- 10) Hiraoka, M., Jo., S., Dodo, Y., Ono, K., Takahashi, M., Nishida, H., Abe, M.: *Clinical results of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. Cancer* 54: 2898 ~ 2904, 1984.

- 11) Hynynen, K., Watmough, D.J. & Mallard, J.R.: *The effect of thermal conduction during local hyperthermia induced by ultrasound a phantom study. Br. J. Cancer*, 45: 68 - 71, 1982.
- 12) Cheung, A.Y.: *Microwave and radiofrequency techniques for clinical hyperthermia. Br. J. Cancer*, 45(Suppl. 5): 16 - 24, 1982.
- 13) Noell, K.T., Woodward, K.T., Worde, B.T., Fishburn, R.I., Miller, L.S.: *Microwave induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumor. Cancer*, 45: 638 - 646, 1980.
- 14) Shrivastav, S. Kaelin, W.G., Joines, W.T. & Jirtle, R.: *Microwave hyperthermia and its effect on tumor blood flow in rats Cancer Res.*, 43: 4665 - 4669, 1983
- 15) 유재형 : 온열요법을 이용한 고주파 암치료기의 설계 및 제작, 연세대학교 대학원 1985. 9.
- 16) 박덕규, 박민용 : 온열요법을 이용한 고주파 및 마이크로파 암치료기에 관한 연구. 대한 전자공학회 논문지, 제24권 제 3호. 1987
- 17) 유재형, 박민용 : 심재성 암치료를 위한 *RF Hyperthermia system*의 설계 및 제작. 대한 의용생체공학회, 춘계 학술대회, 1985. 6