

Laser Hyperthermia에서 조건변동에 따른 병소변화

영남대학교 의과대학 신경외과학교실

김상우 · 이경엽 · 김성호 · 배장호 · 김오룡 · 최병연 · 조수호

영남대학교 의과대학 부속병원 생의공학과

신현진 · 이준하

서 론

현대 전자과학의 급속한 발전은 전자광학의 응용분야에 있어서 획기적인 혁신을 이루었다. 레이저의 의료분야에서의 응용은 레이저가 발명된 이래로 큰 기대를 모았으나 다른 응용분야에 비해 상대적으로 뒤져 있었다. 1961년 루비 레이저를 이용한 레이저 응고 및 1963년 아르곤 이온 레이저를 이용한 피부과에서의 응용 등의 연구가 진행되었으나 레이저 광원이 다양하지 않은 이유로 한 동안 중단되었다가, 70년대 중반부터 본격적인 레이저 수술장비의 실용화가 시도 되었고, 80년대부터 안과 및 외과 수술용으로 응용되기 시작했다.

1985년 미국의 Daikuzono와 Joffe가 contact probe를 고안함으로써 현재까지 레이저의 문제점을 해결하므로써 외과적 수술에서 Nd-YAG (Neodymium이온과 Yttrium-Aluminum-Garnet 합성보석) 레이저가 절개 및 지혈 효과를 획기적으로 높일수 있었고,¹⁾ 또 가느다란 광섬유를 통한 광에너지 전달은 조직의 손상을 최소화 하므로써 심부에 위치한 효과적인 병소제거의 가능

성을 제시하였다. 그러나 레이저의 적용 영역 확대에도 불구하고 아직까지 적용이론이 과학적인 실험에 기초를 두기보다 경험적인 것이 대부분이고 이것에 관한 연구가 부족한 실정이다.

특히 임상에서의 레이저 도입은 일부 외과적 수술방법의 변화를 가져왔다. 신경외과 분야는 1970년에 악성뇌교종환자의 뇌종양 조직 적출술에 Stella가 CO₂레이저를 처음으로 응용한 이후, 1976년 Beck가 뇌종양 환자의 수술에 Nd-YAG 레이저 사용을 시작으로 하여 지금에 이르렀다.^{2,3)}

신경외과 영역에서 사용되는 Laserthermia(laser-hyperthermia)는 가는 광섬유로 연결된 접촉형 소식자(probe)를 이용하여 뇌실에 발생된 종양조직을 온열효과를 이용하여 파괴하는 원리로서, 절개하여 적출하기 어려운 심부에 위치한 종양을 전기적 자극이나 충격이 없고 비교적 정상조직의 손상이 적게 침습되는 장점이 있으나 설정 온도 및 에너지의 전달이 정확하게 조절되어야 한다.^{4,5)} 이러한 수술적 적용을 효과적으로 실행하기 위해서는 laserthermia가 정상조직에 미치는 효과의 다각적인 연구가 필요하다.

본 연구에서는 가토 뇌실질에 Nd-YAG 레이

저를 이용한 laserthermia 후 발생하는 조직학적 변화양상과 온도변동에 따른 변성등의 상관관계를 연구분석하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험재료

체중 1.5-2.5 kg의 가토를 암수 구별없이 18마리 사용하였으며, 온도변동의 조건마다 여섯군으로 나누어 각 군마다 3마리씩 실험하였다.

2. 실험장비

laserthermia를 위해 SLT Nd-YAG 레이저 기구 (Japan, CL50: computer- controlled laserthermia system)을 사용하였다. 소식자는 열감지기가 내장된 hybrid type (artificial sapphire cristal tip)을 사용 하였다.

3. 온도 및 시간설정

온도설정은 조직에 에너지가 혈류순환에 따른 열손실을 고려하여 최대 12000J까지 흡수될 수 있도록 하고, 설정 상한온도 ㉠와 하한온도 ㉢를 각각 38.5~38℃, 40.5~40℃, 42.5~42℃, 45~44.5℃, 48~47.5℃, 50~49.5℃의 6가지의 조건으로 설정하였고, 이상 온도상하한 (Abnormal Limit)은 열감지 센서로 인한 오동작을 막기 위해 15℃~55℃의 한계를 두었다(표 1).

Table 1. Limit for temperature control

Upper Limit ㉠	38.5	40.5	42.5	45	48	50
Lower Limit ㉢	38	40	42	44.5	47.5	49.5

시간설정에 있어서 각 실험군의 변동조건을 온도변화로 한정하며 그 변화를 비교하기 위해

각 10분으로 동일하게 설정하였다. 또 출력모드는 설정한 온도까지 연속적으로 Laser가 작동하도록 연속모드로 하였다(표 2).

Table 2. Input range for laserthermia-controlling system

Limit for Energy (J) - 12000
Limit for Time (min) - 10
Upper control Temp.(℃) - ㉠
Lower control Temp.(℃) - ㉢
Abnormal Upper control Temp.(℃) - 55.0
Abnormal Lower Temp.(℃) - 15.0
Laser output Mode : Continuous

4. 실험방법

가토의 복막내에 thiopental sodium을 주사하여 마취시킨 후 기관지 삽관으로 기도를 유지시킨다. 두피 정중선을 절개하여 양측 두개골을 개두술하여 뇌실질 표면을 노출 시킨 후 2 mg/kg의 5% Evans blue을 서서히 정맥으로 주입하고 10분을 기다린 후 laserthermia 소식자를 뇌실질에 고정시킨다. 조작이 끝난후 뇌를 적출하여 4% 중성 포르말린 용액에 1일간 고정 후 소식자가 들어간 방향에 직각이 되도록 절편을 제작하여 염색은 Hematoxylin & Eosin, Cresyl Violet, Luxol-Fast Blue 염색등으로 현미경 표본 슬라이드를 제작하였다.

성 적

1. Laserthermia 후 조직학적 변화

10분 동안의 laserthermia로 인한 주된 병변은 압력작용(pressure effect) 및 열작용(heat effect)에 의한 것으로 나타나고, 또 전자작용(electromagnetic effect)으로 예측되는 특이한 형태의 핵배열(nuclear palisading)를 발견할 수 있었다. 특히

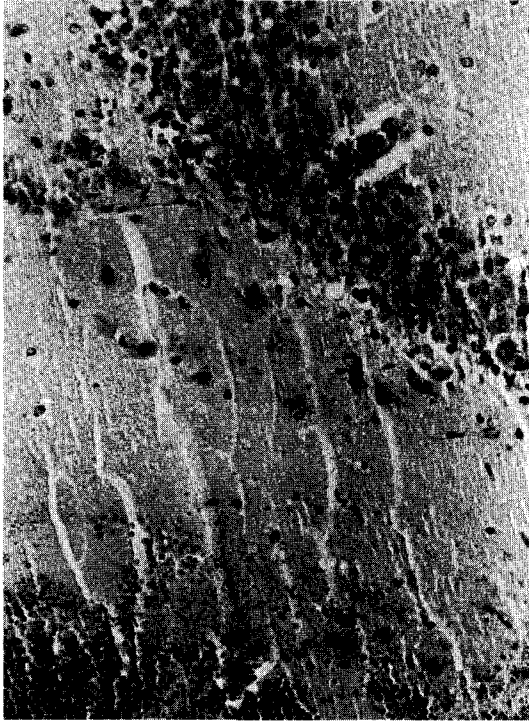


Fig. 1. Chormatin condensation, myelin condensation, nuclear waving & palisading. 42°C, ×200

염색질 응축, myelin 응축, 적혈구 탈색, nuclear waving 등이 현저했다(그림 1). 적혈구 탈색은 laserthermia 적용온도가 높을수록 더욱 더 특징적

으로 나타났다(표 3).

2. 온도변화에 따른 변성양상

온도변화에 따른 변성양상은 40°C 이상에서 약 0.25 mm 정도 이하의 거리로 나타나 44.5°C 부터 1.25 mm 정도로 커져 49.5°C-50°C 까지 거의 비슷한 거리로 변성영역이 유지되는 양상을 보이다가 50°C 이상으로 온도가 상승하면 2 mm 가까운 거리로 나타나 온도에 따라 변성영역이 확장되는 것을 알 수 있었다. 적혈구의 탈색은 44.5°C부터 현저하게 나타나고, 세포 괴사는 47.5°C부터 나타남을 알 수 있다(그림 2).

3. Laserthermia 동안의 온도조절

Laserthermia동안 뇌실질 내의 소실자의 온도는 아래와 같이 컴퓨터에 의해서 일정하게 유지된다 (그림 3).

4. Temperature profile

42.5°C~43.5°C temperature 에서 10분동안 irradiation시 temprature profile은 다음과 같다 (그림 4).

Tabel 3. Histological findings of laserthermia

	CC	NWP	MC	RD	DS(mm)	CN
30.8 - 38.5°C	-	-	-	-	0.	-
40.0 - 40.5°C	+	+	+	-	0.25 ↓	-
42.0 - 42.5°C	+	+	+	-	0.25 ↓	-
44.5 - 45.0°C	+	+	+	+	1.25 ↓	-
47.5 - 48.0°C	+	+	+	+	1.25 ↓	+
49.5 - 50.0°C	+	+	+	+	1.25 ↓	+

CC: Chromatin condensation
 NW: Nuclear waving & Palisading
 MC: Myelin condensation
 RD: Red blood cell discoloration
 DS: Distance (mm)
 CN: Cell necrosis



Fig. 2. Cell necrosis. 47.5°C, ×40.

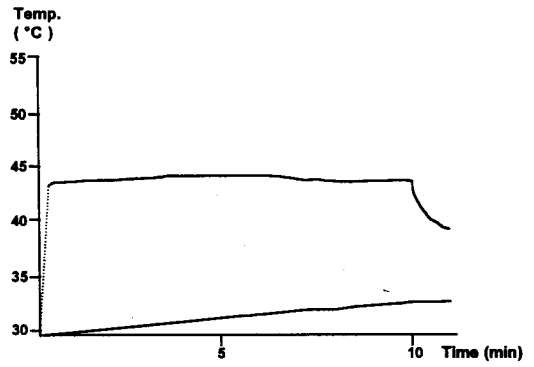


Fig. 3. Temperature recording during laserthermia.

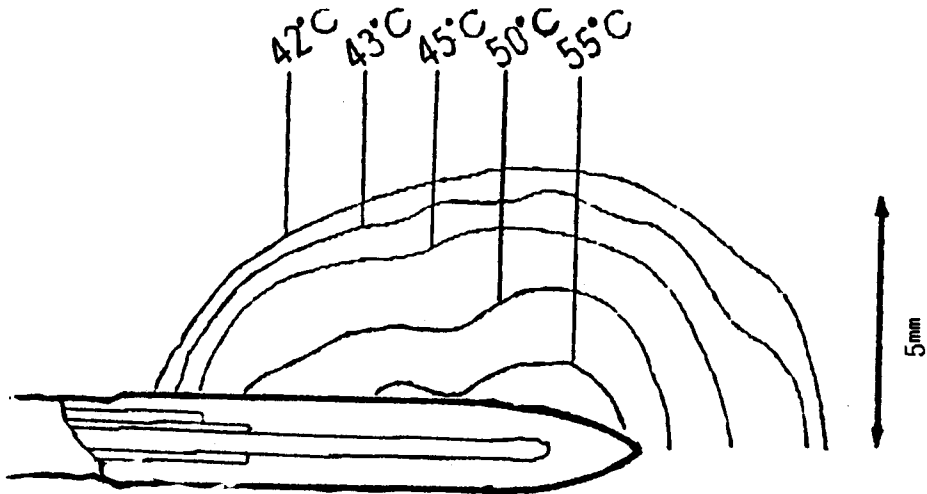


Fig. 4. Temperature or profile.

고 찰

현재 의학용으로 가장 널리 사용되고 있는 레이저 광원으로는 CO₂, Nd-YAG, 아르곤 크게 분류할 수 있는데 그 특성상 생체 조직에 미치는 영향이 각각 다르다. 이는 레이저 광원 물질에 따라 발생하는 레이저광의 흡수계수(absorption coefficient)와 산란계수(scattering coefficient) 비율 차이로 조직에 대한 열투과력(thermal penetration)이 다르게 나타나기 때문이다. Nd-YAG 레이저의 특징은 그 파장이 1.06 mm로서 조직내에서 열흡수율은 낮고 산란효과가 강하여 조직에 미치는 열효과가 비교적 균등 분포하므로 레이저광에 의한 일정 영역에 hyperthermia가 가능하고 이러한 열투과 성질은 응고력과 투과력을 이용한 의도적 조직파괴가 가능하다.

일반적으로 조직세포에서의 레이저의 특성은 열작용(thermal effect), 압력작용(pressure effect), 흡수또는 증발작용(absorption or vaporizing effect), 혈액응고작용(coagulation effect)등으로 짧은 시간에 세포막의 파괴, 세포로 부터의 수분 증발, 팽창, 세포의 파열을 일으키는 효과를 나타낸다. 이러한 성질을 이용하여 레이저광을 메스로 이용하거나 특정부위의 종양세포를 제거하는데 이용한다. 그러나 이러한 효과들은 레이저광을 발생시키는 물질의 종류, 또는 광에너지 전달방법에 따라서 다양하게 나타난다. 외과적 수술에 응용되는 레이저광원은 주로 CO₂레이저나 Nd-YAG 레이저이며, 광에너지 전달방법으로는 레이저 발전기에서 광섬유를 통해 전달된 레이저빔을 조직에 국소적으로 직접적으로 조사하는 비접촉형(noncontact type)과 광섬유를 통해 전달된 광선을 광학적인 재료(ceramic tip이나 sapphire crystal tip)에 집속한 후 조직에 직접 접촉

시켜 사용하는 접촉형(contact type)이 있다.⁹⁾

Contact Nd-YAG 레이저는 뇌정위적 수술에 응용하므로써 비교적 침습에 따른 정상조직의 손상을 줄이고 정확하게 수술부위에 도달하여 응고(coagulation), 절단(cutting), 증발(vaporization)을 허락함으로써 신경외과적 수술에 활용할 수 있다고 알려져 있다.^{7,9)}

본 연구에서 사용된 Nd-YAG 레이저는 1.6 mm의 fiber-optic guide를 이용하여 절개하지 않고 비교적 손상없이 도달할 수 있고 출력이나 레이저 조사 시간, 에너지를 컴퓨터에 의해 제어 함으로서 그 효과를 정량화할 수 있는 장점이 있다.¹⁰⁻¹²⁾

본 실험에서 hybrid laserthermia 소식자를 사용한 SLT Nd-YAG 레이저 기구를 사용하여 정상조직에 실험한 결과, 조직변성은 비교적 온도 상승에 따라 영역이 확대되나 반드시 비례하지 않는다는 것을 알 수 있었고, 핵이 probe가 침습했던 부위를 중심으로 규칙적인 방향으로 배열되는 현상은 레이저의 전자효과(electromagnetic effect)가 변성영역 주변에서 생긴다는 것을 보여 준다(그림 5). 이러한 전자장(electromagnetic field)의 형성은 집속광 에너지에 의해 발생하며 조직 세포를 이온화(ionization)시켜 핵을 일정하게 배열시킨 것으로 보인다.

또, 이러한 조직변성에서 종전의 관습적인 laserthermia에 비해^{13,14)} charcot formation, 출혈 및 부종이 현저히 적음을 알 수 있었다. 변성영역에 나타난 주된 병변은 열작용에 의한 염색질의 응축, myelin의 응축, 적혈구 탈색과 압력작용에 의한 nuclear waving등을 보였다.

실험이 한층 더 진행되어 산란효과에 의한 병소이의 조직가열을 방지할 수 있는 방법에 대한 연구와 더불어 자기공명 혈관촬영술 및 광학 현미경 소견을 종합한다면, 임상적으로 도움이

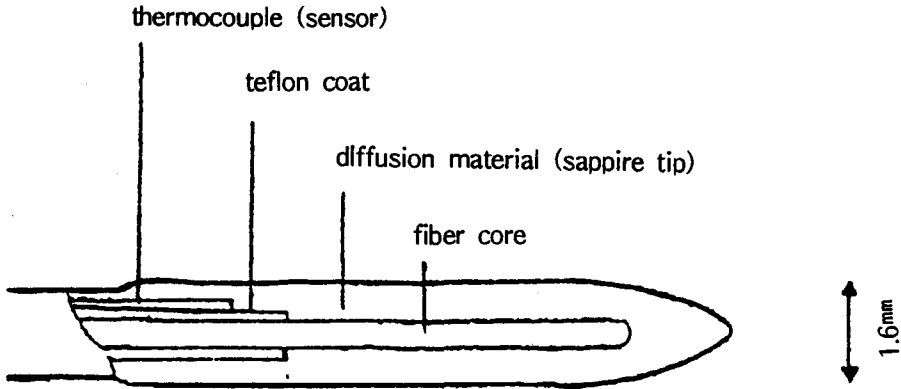


Fig. 5. Hybrid laserthermia probe.

될 것이며, 혈액뇌장벽의 열림을 확인하여 화학요법 적용에도 도움을 줄 수 있으리라 사료된다.

요 약

18마리 가토의 양측 대뇌반구에 laserthermia 후 발생하는 조직학적 변화와 온도변화에 따른 변성의 측정결과는 아래와 같다.

주된 조직학적 변화는 chromatin 응축, myelin 응축, 적혈구 탈색, nuclear waving, nuclear palisading과 세포괴사 등이었다. 온도 변화에 따른 변성의 정도는 44.5℃ 이상에서 현저하였으며, 비교치 설명후 그 범위도 약 5배(1.25 mm) 정도의 변화를 보였다. Laserthermia에 의한 세포괴사는 47.5℃ 이상에서부터 현저하게 보였다. 뇌의 심부병소의 정위적 수술시 온도설정 및 병소치료 범위의 예상이 가능하다.

참 고 문 헌

1. Daikuzono N, Joffe SN: Artificial sapphire probe for contact photocoagulation and tissue vaporization with the Nd-YAG laser. *Med Instrum* 19: 173-178, 1985.
2. Stellar S, Polanyi TG, Bredemeier HC: Experimental Studies with the carbon dioxide laser as a neurosurgical instrument. *Med Biol Eng* 8: 549-558, 1970.
3. Beck OJ: The use of the Nd-YAG and the CO₂ laser in neurosurgery. *Neurosurg Rev* 3: 261-266, 1980.
4. Sato H, Sakai T, Fujishima I, Sugiyama K: Laserthermia for deep seated brain tumors using a hybrid laserthermia probe. *SPIE* 1201: 637-641, 1990.
5. Sakai T, Fujishima I, Sugiyama K: Laserthermia and new PDT in neurosurgery. *SPIE* 1066: 210-216, 1989.

6. Hirotsugu S, Toru M, Yukio U, Takao S, Shichro K: Clinical use of contact type Nd-YAG laser (laser rod): *日本レーザー醫學會誌* 4(1): 117-118, 1984.
7. Takeuchi J, Handa H, Taki W: The Nd-YAG laser in neurological surgery. *Surg Neurol* 18: 140-142, 1982.
8. Saunders ML, Young HF, Becker DP: The use of the laser in neurological surgery. *Surg Neurol* 14: 1-10, 1980
9. Salzman M, Samaras GM: Hyperthermia for brain tumors: Biophysical rationale. *Neurosurgery* 9: 327-335, 1981.
10. Daikuzono N, Suzuki S, Tajiri H, Tsunekawa H: Laserthermia: A new computer controlled contact Nd-YAG system for interstitial local hyperthermia. *Lasers in Surgery and Medicine* 8: 254-258, 1988.
11. Joffe SN, Tajiri H, Oguro Y: A new method of interstitial local hyperthermia using the contact Nd-YAG laser. *Rad Clin north Am* 27: 611-620, 1989.
12. Daikuzono N, Joffe SN, Tajiri H: A computer controlled contact Nd-YAG system for interstitial local hyperthermia. *Med Instrum* 21(5): 275-277, 1987
13. Liss L, Roppel R: Histopathology of laser-produced lesions in cat brains. *Neurology* 16: 783-790, 1966
14. Fox JL, Hayes JR, Stein MN: Experimental cranial and vascular studies of the effects of pulsed and continuous wave laser radiation. *J Neurosurg* 27: 126-137, 1967

-Abstract-

Laserthermia Induced Histological Changes in Different Thermal Condition

Sang Woo Kim, Kyung Yup Lee, Seong Ho Kim, Jang Ho Bae,
Oh Lyong Kim, Byung Yearn Choi, Soo Ho Cho

*Department of Neurosurgery
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Hyun Jin Shin, Jun Ha Lee

*Department of Biomedical Engineering
Yeungnam University Hospital
Taegu, Korea*

Laserthermia is a new method of local hyperthermia using fiber optic guided probe with computer controlled Nd-YAG laser system. We used a synthetic sapphire probe and allowed irradiation with controlled low power laser energy (less than 5W), in different thermal condition (temperature: 38.5~50 degrees C) for 10 minutes, in the normal brain tissue of 18 rabbits.

In results, the histological changes of brain tissue was variable (myelin condensation, chromatin condensation, nuclear waving and palisading, RBC discoloration, cell necrosis) in microscopic findings after laser irradiation, but changing area was not occurred proportionally in thermal condition level. Cell necrosis appears to over 44.5 degrees C and the distance was about 1.25 mm. This study, using computer controlled laserthermia system for interstitial local hyperthermia, may offer many advantages in the experimental treatment and clinical management of tumor. Minimizing normal tissue damage is now being developed.

Key Words: Laserthermia, Computer controlled system