

초음파의 의학적 활용 : 치료용 초음파 및 초음파 조영제

최 민 주

(제주대학교 의과대학 의학과)

1. 머리 말

그 동안 초음파의 의학적 활용은 B-모드 초음파 영상으로 대표되는 진단용 초음파에 의해 주도되어 왔다. 기존의 초음파 영상의 질을 획기적으로 개선하기 위한 초음파 조영제의 활용은 진단용 초음파의 임상적 영역을 더욱 확대할 것으로 보인다.⁽¹⁾ 치료용 초음파의 기본 개념은⁽²⁾ 오래 전에 확립되었지만 그동안 임상적으로 활용되지 못하고 있다가, 근래 급속히 발전한 컴퓨터와 의료 영상 기술과 결합하면서 주목을 끌기 시작했다. 양질의 초음파 영상과 고성능 컴퓨터를 활용한 위치 제어 기술은 그동안 치료용 초음파의 임상적 활용을 어렵게 했던. 수술 계획 수립, 치료 과정의 관찰, 초음파 빔과 수술 부위의 상대적인 위치 제어, 수술 효과 평가를 가능하게 하였다.⁽³⁾ 치료용 초음파와 진단용 초음파는 상호 유기적인 결합되어 시너지 효과를 거두고 있으며, 치료용 초음파의 임상적 적용이 증가함에 따라 진단용 초음파의 수요도 함께 증가할 것으로 예상된다. 최근에는 초음파 조영제를 활용하여 치료용 초음파의 수술 효과를 높이려는 시도가 이루어지고 있다. 약물을 함유한 초음파 조영제를 특정 혈관이나 조직에서 초음파를 이용하여 파열시키면, 효과적인 약물 투여 효과를 얻을 수 있다. 또한 초음파 조영제는 초음파 공동 효과를 조절할 수 있기 때문에, 파괴적인 공동 현상을 이용하는 초음파 암 수술 효과를 개선하는데 에 활용할 수 있을 것으로 보인다.⁽¹⁾ 본 논문에서는 향후 초음파의 의학적 활용을 확대하는 데 큰 기여를 할 것으로 예상되는 치료용 초음파 및 초음파 조

영제의 기본 원리 및 의학적 유용성에 대해 살펴 보려고 한다.

2. 초음파의 생물학적 효과

조직 내를 통과하는 초음파는 매질의 압축과 이완 운동으로 묘사할 수 있으며 이 과정에서 일부 역학적 에너지는 열에너지로 변환되기도 한다. 초음파가 생체 조직에 미치는 효과는 초음파의 역학적인 효과와 열 효과에 기인한다.

2.1 초음파의 열 효과

초음파는 조직 내를 전파하면서 역학적 에너지를 상실하게 된다. 상실된 에너지의 일부는 열에너지로 바뀌어 조직의 온도가 상승하고 초음파의 열 효과가 발생한다. 초음파에 의해 야기된 생체 조직 내의 온도 분포는 아래의 생체 열 전달 방정식으로 계산할 수 있다.⁽⁵⁾

$$\frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = \frac{K_t}{\rho_t C_t} \nabla^2 T(x, y, z, t) - \frac{w_b C_b}{\rho_t C_t} (T - T_a) + (Q_\mu(x, y, z, t) + Q_m(x, y, z, t)) \quad (1)$$

여기서 $T(x, y, z, t)$ 는 3차원 공간 (x, y, z) 에서 시간 (t) 에 따라 변하는 온도 변수, K_t 는 조직의 열전도도, ρ_t 는 조직의 밀도, C_t 는 조직의 비열, w_b 는 blood perfusion rate, C_b 는 혈액의 비열, $Q_m(x, y, z, t)$ 는 local metabolic heat loss, $Q_\mu(x, y, z, t) (=2\alpha I(x, y, z, t))$ 는 ultrasonic power deposition으로 조직의 초음파 흡수 계수 α 와 초음파 강도 I

(x, y, z, t) 로부터 계산된다. 초음파 강도는 하이드로폰을 이용하여 측정하거나 선형⁽⁶⁾ 또는 비선형 초음파 전파 모델로⁽⁷⁾ 계산할 수 있다.

그림 1은 초점 부근에서 가우시안 강도 분포를 가지는 2 MHz 초음파에 노출된 생체 조직 (간) 내의 온도 분포를 식 (1)을 이용하여 예측한 것이다. 그림 1a에서 x축은 초음파 빔 방향, y축은 x축의 직각 방향을 의미한다. 계산에 사용된 상수 값은 다음과 같다. $K_t = 0.5 \text{ W/m}^2\text{C}$, $\rho_t = 1070 \text{ kg/m}^3$, $C_t = 3,770 \text{ J/kg}^\circ\text{C}$, $w_b = 0.5 \text{ kg/m}^3$

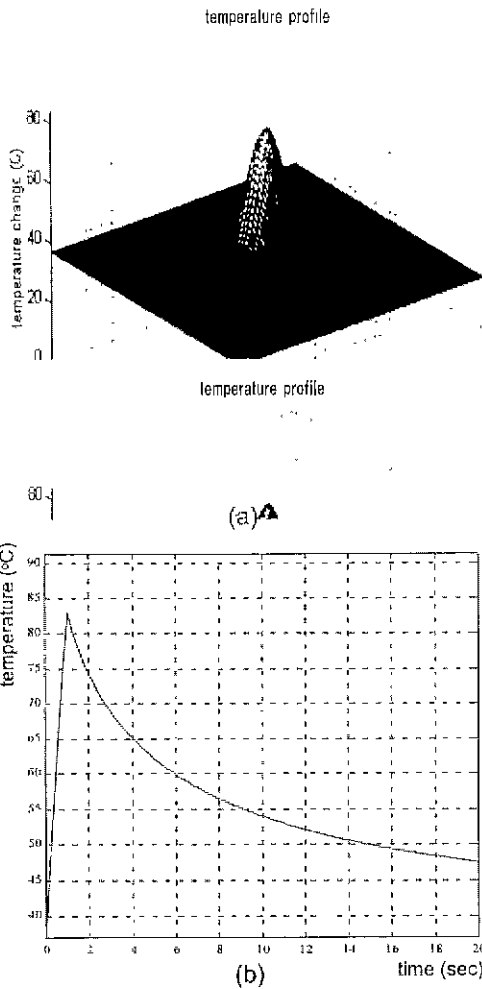


그림 1 고감도 집속형 초음파(1,000 W/cm²)초 동안 노출된 생체 조직의 온도 변화를 생체 열전달 방정식을 이용하여 예측한 결과. (a) 1초 후 조직의 x-y 공간 온도 분포. x : 초음파 빔축 방향, y : x축과 수직인 방향 (b) 초점(x=0, y=0)에서 조직 온도의 변화

s, $C_b = 3,770 \text{ J/kg}^\circ\text{C}$, $T_a = 37^\circ\text{C}$, $\alpha = 5 \text{ Np/m} / \text{MHz}$, $Q_m(x, y, z, t) = 0$. 초점(x=0, y=0)에서 초음파 강도는 $1,000 \text{ W/cm}^2$ 이며 초점을 중심으로 x축 및 y축 가우시안 상수는 각각 $R_x = 3 \text{ mm}$, $R_y = 1 \text{ mm}$ 로 하였다. 초음파는 1초 동안 노출하였고 20초 동안 온도 변화를 관찰하였다. 그림 1a는 t=1초에서 계산된 생체 조직의 2차원 온도 분포이다. 조직의 온도 분포는 가우시안 분포를 따르고 있으며 초점에서 온도는 80°C 를 상회하고 있음을 볼 수 있다. 그림 1b는 초점에서 시간에 따른 조직의 온도 변화이다. 초점에서 생체 조직의 온도는 초음파에 노출되는 $t \leq 1$ 초 동안에는 시간에 따라 거의 선형적으로 급격히 상승하며 초음파 노출이 중지된 t>1초에서는 지수 함수적으로 감소하고 있다.

그림 2는 초점에서 초음파 강도가 $1,000 \text{ W/cm}^2$ 인 고감도 집속형 초음파 (2 MHz)를 전립선 팬텀 조직에 7.5초 동안 가한 후 40초 동안 초점 부근에서 열전대를 이용하여 조직의 온도의 변화를 측정된 그래프이다. 초음파의 강도 분포는 그림 1의 경우와 동일하게 초점을 중심으로 가우시안 형태로 감소한다 ($R_x = 3 \text{ mm}$, $R_y = 1 \text{ mm}$). 그림 2에서 굵은 선은 초점 위치 ($x=F$)에서, 가는 선은 초점보다 초음파 변환기 쪽으로 3mm

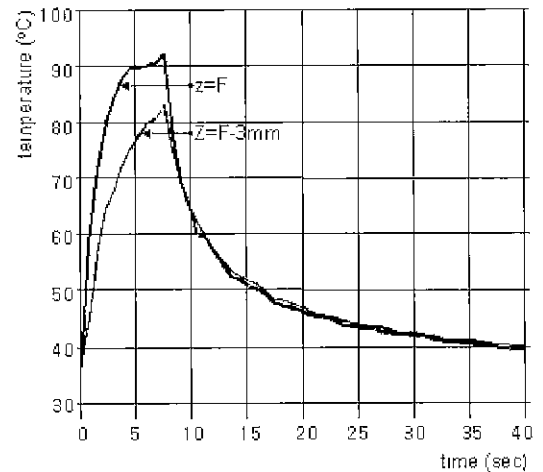


그림 2 고감도 집속형 초음파(2 MHz, 1,000 W/cm²)에 7.5초 동안 노출된 전립선 유령 조직의 초점 부근에서 열전대를 이용한 측정 한 온도 변화. 굵은선 : 초점(x=F)에서 조직의 온도변화, 가는선 : 초점에서 초음파 발생기 쪽으로 3mm 떨어진 위치(x=F-3mm)에서 조직의 온도변화

표 1 전립선 조직의 열 효과

Therapy	Hyperthermia				Thermal therapy	
Tissue effect	no histological change		minimal change		thermo coagulation	thermo ablation
temperature (°C)	37	42-44	45	50	60	90

앞선 지점 ($x = F - 3 \text{ mm}$)에서 측정 한 온도 변화이다. 초점 위치에서 조직의 온도는 5초까지는, 그림 1b에서 예측된 것과 유사하게 급속히 상승하지만 5초 이후에는 90 °C 부근에서 거의 온도가 상승하지 않고 있다. 이는 초점 부위의 조직이 열 괴사하여 경질화 되면서 초음파가 초점 내부에 도달할 수 없도록 반사하기 때문일 것으로 추정된다. 반면 초점에서 3 mm 벗어난 지점에서는 초음파 노출 기간 동안 꾸준히 온도가 증가하여, 80 °C 정도까지 도달하고 있다. 초음파 조사를 중지하면 이론적인 경우(그림 1b)와 같이 조직의 온도는 지수 함수적으로 감소한다.

표 1은 전립선 조직에 대한 온도의 효과를 보여 주고 있다. 온도가 44 °C 미만에서는 임상적으로 유의한 조직학적인 변화가 유발되지 않는다. 그러나 45~50 °C 영역에서는 세포의 탈수 현상 (dehydration)이 발생하나 온도를 낮추면 오래 노출되지 않은 경우 정상 상태로 회복된다. 그러나 활동성이 높은 중앙 조직은 상대적으로 열에 민감하여 45~50 °C 부근의 온도에서 회복할 수 없는 비가역 변화가 일어나고 치명적인 상처를 입게 된다. 이것이 초음파 온열 치료(ultrasonic hyperthermia)의 기본 원리이다. 만일 온도를 60 °C 이상으로 올릴 경우 단백질 변성 및 조직의 표백(protein denaturation, blanching) 등이 발생하며 짧은 시간 내에 조직은 괴사하고 만다. 이러한 효과를 이용하면, 외부에서 발생된 고강도 집속형 초음파는 인체 내부에 위치한 초점 부위 조직의 온도를 짧은 시간 내에 70 °C 이상으로 상승시켜 조직을 열 괴사시키고 수술 효과를 얻는 초음파 열 치료술(ultrasonic thermotherapy)이 가능하다.⁽⁸⁾

2.2 초음파의 역학적인 효과

생체 조직에 대한 초음파의 역학적인 효과는 공동 현상(cavitation), 압력(acoustic pressure),

방사력(acoustic radiation force), 토크(acoustic torque), 음향 흐름(acoustic streaming) 등과 관련되어 있다.⁽⁹⁾ 초음파가 전파하는 모든 조직은 초음파의 파형으로 가시화 할 수 있는 압력을 경험하게 된다. 초음파는 전파하는 방향으로 음향 방사력 가하며 이 음향 방사력은 유체의 흐름 즉 음향 흐름을⁽¹⁰⁾ 야기한다. 만일 음향 흐름이 경계면에서 부딪힐 경우 경계면에서 큰 속도 구배가 발생하고, 이 결과 전단 응력이 발생된다. 초음파 압력의 분포가 균일하지 않을 경우 그 차이에 의한 토크가 발생한다. 토크는 조직내의 세포들을 회전 운동시키는 역할을 한다. 이러한 역학적인 현상들은 세포막에 전단 응력을 야기하여 세포막의 생리화학적 특성(permeability, ion channel)을 변화시키거나, 세포막을 파열시키거나, 용혈(haemolysis)를 발생시킨다.

음향 공동 현상은 초음파에 의해 공동(cavity)이 형성되거나 공동에 의한 2차적인 제반 활동으로 정의할 수 있다.⁽¹¹⁾ 유체 또는 조직이 자신들의 인장 강도보다 큰 음압(negative pressure)을 가지는 초음파에 노출이 되면 유체 및 조직은 파열(fail)하게 된다. 유체의 파열은 유체 내에 기포를 생성하고 조직의 파열은 조직 내에 공동을 형성한다. 발생한 기포는 지속적으로 초음파와 상호 반응하면서 비선형 동역학적으로 성장하게 된다. 동시에 기포 주위에 미시적 음향 흐름을 만들어 주위에 전단 응력을 발생시키고 어느 시점에서 완전히 파열(collapse)하면서 조직에 대해 강력한 파괴적인 활동을 한다. 초음파로부터 에너지를 받아 성장한 기포가 파열할 경우 파열 직전 기포 내의 가스의 온도는 5000 °C 이상이 되며, 파열시 발생하는 충격파는 대기압의 1,000배가 넘는다.

그림 3은 물 속의 기포가 경질의 경계면(rigid boundary) 근처에서 파열하면서 경질 표면 쪽으로 제트류(water jet)가 발생하는 것을 보여 주고

있다.⁽¹³⁾ 이 제트류에 의해 가해지는 압력은 200 MPa (대기압의 2,000배) 이상의 값을 가지므로 추정된다.⁽¹⁴⁾ 기포의 파열 과정에서 발생하는 극소적으로 응집된 강력한 에너지는 주위의 조직에 미세한 상처를 주게 된다.⁽¹⁵⁾ 그림 4는 체외 충격파 쇄석술에서 사용하는 충격파에 의해 물 속에서 발생한 공동 현상이 두께 0.02 mm인 알루미늄 막의 표면에 입힌 파괴적인 효과를 현미경 사진으로 보여 주고 있다.⁽⁷⁾ 알루미늄 표면에 분화구 모양으로 미세하게 파인 부분들을 관찰할 수 있으며 이는 기포가 파열하면서 발생한 제트류에 의한 것으로 여겨진다. 이러한 초음파의 공동 효과를 이용하여 인체 내의 결석을 분쇄하거나 종양 조직을 괴사하여 수술 효과를 얻는 것을 초음파 공동 치료술(ultrasonic cavitation therapy)이라 한다.

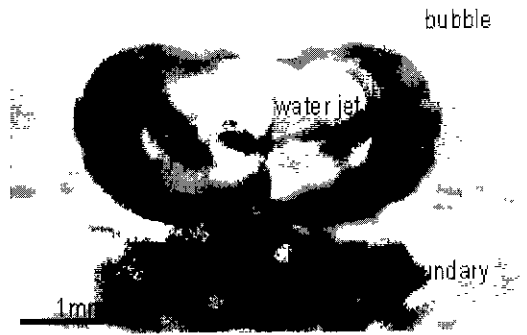


그림 3 경질 경계면에서 기포가 파열하면서 제트류를 형성하는 사진(Crum 1982)

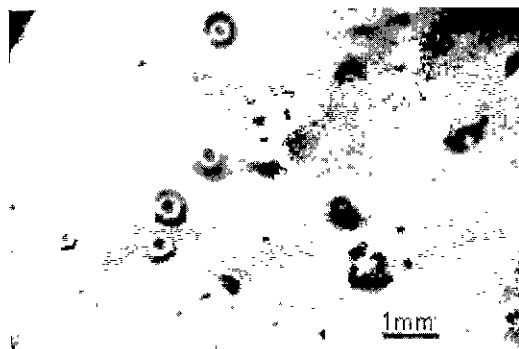


그림 4 Dornier HM3 ESWL 장비에서 발생한 충격파에 노출된 0.02 mm 두께의 알루미늄막 표면의 현미경 사진. 표면에 깊게 파인 부분은 기포의 파열시 발생한 제트류에 의한 것으로 추정된다 (Choi 1992)

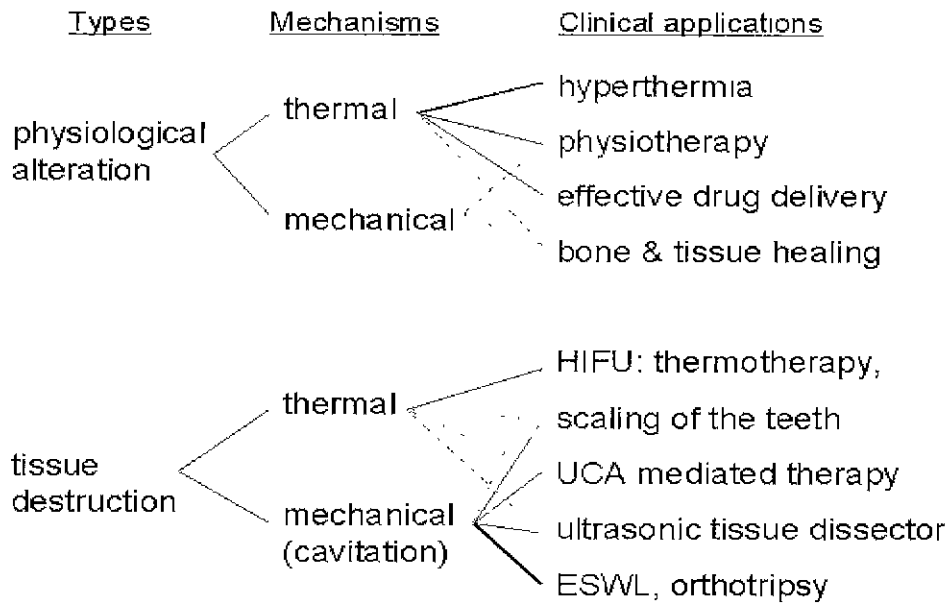
3. 치료용 초음파

치료용 초음파는 초음파의 에너지를 이용하여 조직의 생리 기능적인 상태를 변화하거나 생체 조직을 파괴하여 치료 효과를 얻는다. 초음파의 치료 효과에 대한 명확한 기전은 아직 명확하게 알려져 있지 않지만 일반적으로 전술한 초음파의 생체 조직에 대한 열 효과와 역학적인 효과로 구분하여 설명한다. 대부분의 경우 초음파에 노출된 생체 조직은 열 효과와 역학적인 효과를 동시에 경험한다. 초음파의 물리적 특성을 조정하면 초음파의 조직에 대한 열 효과 또는 역학적인 효과를 의도적으로 강조할 수 있다. 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 초음파의 노출 조건 (주파수, 파형, 강도, 크기 등)을 치료에서 요구되는 초음파의 생물학적 효과를 극대화 할 수 있도록 설정해야 한다.⁽¹⁶⁾

그림 5는 치료용 초음파의 의학적 적용 분야를 초음파의 생물학적인 효과 및 치료 효과의 유형에 따라 분류한 것이다. 생리 기능적인 상태를 변화하여 치료 효과를 얻는 것으로 온열 치료 (hyperthermia), 물리 치료(physiotherapy), 효과적인 약물 투여(effective drug delivery), 뼈 골절/상처 조직의 치료(bone/tissue healing)가^(17, 18) 있으며 이들은 주로 초음파의 열 효과를 이용한다. 조직을 파괴하여 치료 효과를 얻는 것으로 고강도 집속형 초음파(HIFU)⁽¹⁹⁾, 치석 제거 (scaling of the teeth), 초음파 조영제를 매개로 한 치료 (UCA mediated therapy: drug delivery, cavitation therapy)⁽⁴⁾, 초음파 수술기(tissue dissector)⁽²⁰⁾ 체외 충격파 쇄석술 (ESWL),⁽⁷⁾ 충격파를 이용한 신경 근육계 질환 치료⁽²¹⁾ (orthotripsy) 등이 있다. 그림 5에서 임상적 적용 분야와 물리적 메커니즘과의 관련성은 상관성이 강할 경우 실선으로, 상관성이 약할 경우 점선으로 연결하였다. 본 논문에서는 치료용 초음파로 가장 성공적인 사례로 알려진 초음파의 역학적인 효과를 이용하는 체외 충격파 쇄석술과, 임상적 유용성이 증가하고 있는 초음파의 열 효과를 이용한 고강도 집속형 초음파 종양 수술에 대해 살펴보고자 한다.

3.1 고강도 집속형 초음파

기본 원리 : 그림 6은 고강도 집속형 초음파 (HIFU)를 이용한 수술법의 기본 원리를 보여준



Note ESWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
UCA: Ultrasound Contrast Agent
HIFU: High Intensity Focused Ultrasound

그림 5 치료용 초음파의 분류

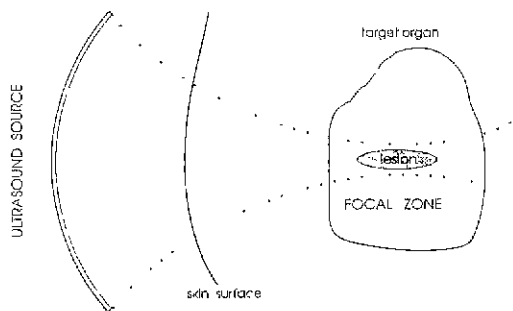


그림 6 고강도 집속형 초음파 수술의 기본 원리

다. 인체 외부에 발생한 초음파는 인체 내부에 깊숙이 위치한 수술 부위인 종양 조직에 집속된다. 임상적으로 사용되는 초음파의 강도는 초점 부위에서 평균적으로 1000 W/cm^2 정도가 된다.⁽¹⁶⁾ 이러한 고강도 초음파는 초점 부위 조직의 온도를 1초 이내에 $70\sim 80^\circ\text{C}$ 이상으로 상승시키며 종양 조직을 열 괴사시킨다. 괴사된 조직은 주변의 세포 및 혈관의 대사 활동에 의해 흡수 제거되어 수술 효과를 얻게 된다.

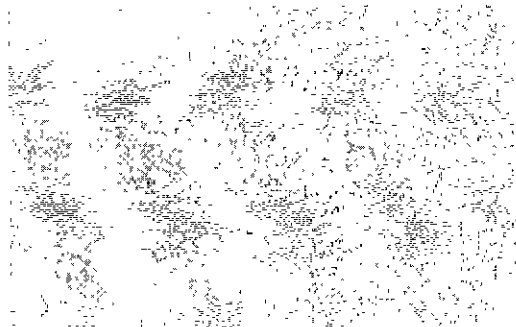


그림 7 고강도 집속형 초음파(2 MHz , $1,000 \text{ W/cm}^2$)에 노출된 소 근육 조직이 초점 부위에서 열 괴사된 상태를 보여주는 사진 초점 위치는 화살표가 교차하는 곳에 위치

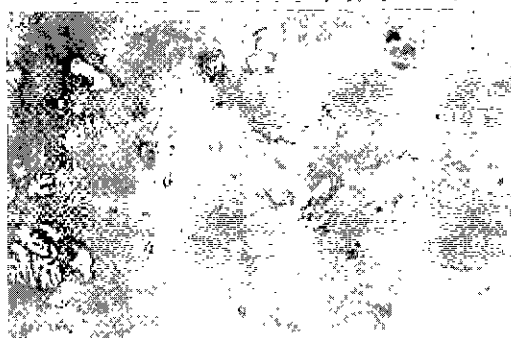
조직의 열 괴사: 그림 7은 소 근육(calf muscle)에 HIFU(2 MHz , $1,000 \text{ W/cm}^2$)를 10초 동안 조사한 후 조직을 초점 위치에서 초음파 빔 축에 수직으로 절개한 단면 사진이다. 그림 7에서 초점 부위는 2개의 화살표를 이용하여 가리키고 있으며 이 부근에서 초음파에 의한 조직의 열 괴사를

쉽게 관찰할 수 있다.⁽²²⁾

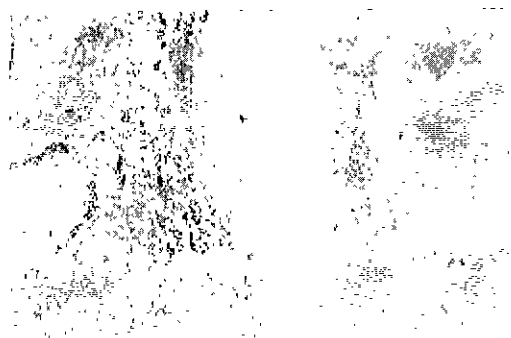
조직학적 관찰: 그림 8은 HIFU에 노출된 전립선 비대증 조직의 시간에 따른 조직학적인 변화를 보여준다.⁽²⁰⁾ 그림 8a는 HIFU에 노출되고 3시



(a)



(b)



(c)

그림 8 HIFU에 노출된 전립선 조직의 시간에 따른 조직학적 변화. (a) 3시간 후: an area of prostate cancer right: fresh HIFU necrosis. left-vital tissue. (b) 7일 후: haemorrhagic necrosis characterized by loss of the glandular lining and the presence of erythrocytes within the connective tissue. (c) 10주 후: clear demarcation of the viable tissue (right) and the fibrotic scar (left) in which coagulative necrosis was organized. (Marberger 1995)

간이 지난 후로, 왼쪽이 정상적인 종양 조직의 상태를 보여주며 오른쪽은 HIFU에 의해 세포가 괴사한 상태를 보여 준다. 그림 8b는 HIFU 노출 7일 후 glandular lining의 상실 및 결합 조직(connective tissue) 조직 내에 출혈 흔적(적혈구)을 확인할 수 있다. 그림 8c는 10주 후의 상태로 왼쪽 부분은 괴사된 조직이 macrophages가 많은 glandular tissue에 의해 흡수되고 모세 혈관과 섬유질의 흉터가 형성된다. 오른쪽의 생존 가능한 조직과 왼쪽의 섬유질의 흉터와 명확한 경계를 이루고 있다.

초음파 고온 치료술의 전망: 1942년 Lynn에 의해 최초로 뇌종양 조직을 수술하기 위해 시도되었던 HIFU 수술법은⁽²⁾ 꾸준히 임상적 활용을 위한 연구가 진행되어 왔다. 근래에 의학 영상 기술 및 컴퓨터의 급속한 발전으로 인해 HIFU의 초점 위치를 정확히 조정하고 치료 과정을 세밀하게 영상화하여 관찰할 수 있게 되어 수술 효과를 크게 개선할 수 있게 되었다. HIFU를 이용한 치료 방법은 비침습적이며 대개 마취가 필요하지 않기 때문에 외과적인 수술이 어려운 고령 환자들에게는 더욱 중요하다 대표적인 노인성 질환인 전립선 비대증 치료를 위한 HIFU 장비는 이미 일부 상용 모델이 개발되어 미국 FDA 공인을 받기 위한 임상 시험 중에 있다. 국내에서도 1996. 9~1998. 10 기간 동안 보건복지부 G 7 과제로 전립선 비대증 초음파 치료기 개발이 진행되었으나 참여 기업의 사정으로 현재 연구가 중단된 상태이다.⁽²²⁾ 향후 HIFU은 각종 고형암 수술에 유용하게 활용될 것으로 기대된다.

3.2 체외 충격파 쇄석술

임상적 활용 현황: 체외 충격파 쇄석술(ESWL)은 1980년 최초로 결석 환자를 성공적으로 치료한 이후⁽²³⁾, 비침습적인 치료술로 결석 및 담석 치료의 일대 혁명을 일으킨 획기적인 방법이다. 최근의 통계에 의하면 구미 각국은 전체 환자의 70%가 ESWL만을 이용하여 결석 치료하고 있다(그림 9). 타 시술법과 병행하는 경우를 합치면 전체 환자의 95% 가량이 ESWL를 이용하고 있다. 종래 결석 치료의 대부분을 차지하던 외과적 수술은 5% 정도 이내로 그치고 있다.⁽²⁴⁾ 외과적인 수술은 급성 환자나 결석의 직경이 25mm 이상인 경우 최후의 수단으로 택하고 있다. ESWL에 의한 후유증으로 초기에 혈뇨 및 혈압 상승이

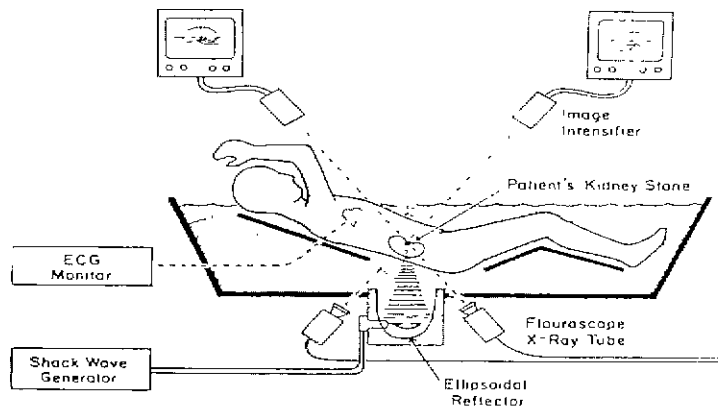


그림 10 체외 충격파 쇄석술의 기본 원리

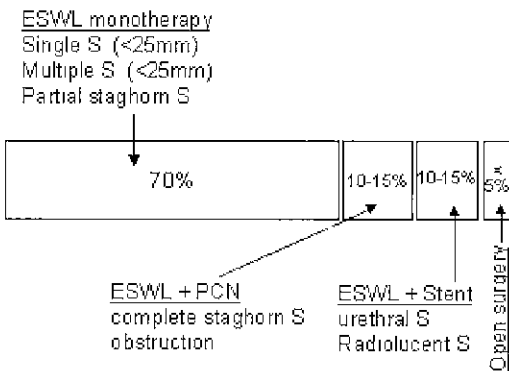


그림 9 신장 결석 치료법의 현황



그림 11 신장 내에 위치한 전형적 calcium oxalate 결석(상단)과 담낭에 내에 위치한 3개의 cholesterol 담석(하단)

있으나 임상적으로 심각한 정도는 아닌 것으로 알려져 있다.

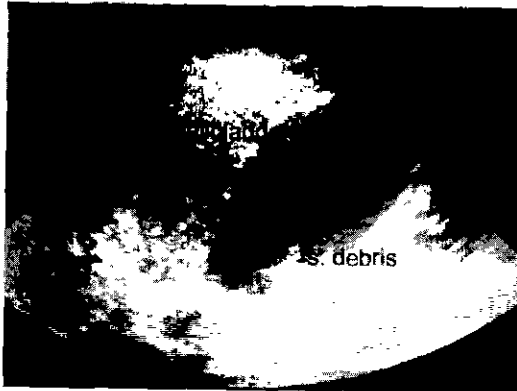
ESWL 기본 원리: 그림 10은 ESWL의 기본 원리를 보여 주고 있다. 충격파 발생기(shock wave generator)에서 발생된 충격파는 집속기(ellipsoidal reflector)에 의해 신장 결석 위치로 집속되어 결석을 분쇄한다. 치료 전, 후, 도중 결석은 엑스레이 및 초음파 영상을 통해 관찰된다. 충격파가 인체 내로 손실 없이 입사하도록 하기 위해 수조(water tank) 내에 환자를 위치시키고 있다.⁽⁷⁾ 그림 11은 신장 내에 위치한 결석과 담낭 내에 위치한 담석들의 전형적인 모습을 보여 주고 있다. ESWL로 미세하게 분쇄된 결석은 요도를 통해 소변으로 배출된다. 담석의 경우 분쇄된 부스러기는 담즙에 밀려 소화 기관을 통해 자연스럽게 배출되기가 상대적으로 용이하지 않으며, 종종, 담석 용해제(예, ursodeoxycholic or chenodeoxycholic acid)를 투약하여 미세한 담석을 용해한다. 그림 12는 ESWL 충격파를 2,500번

담석에 가격한 후 담석 용해제를 3개월 투여한 74세 남성 환자의 치료전/후의 담낭의 초음파 영상이다. 치료전에는 직경이 각각 7.3 mm와 8 mm인 2개의 콜레스테롤 담석을 볼 수 있으나, 치료 후에는 담석이 사라진 초음파 영상을 보여 주고 있다.

충격파에 의한 쇄석 이론: 충격파에 의한 쇄석은 초음파의 역학적인 효과 즉 충격파 압력 및



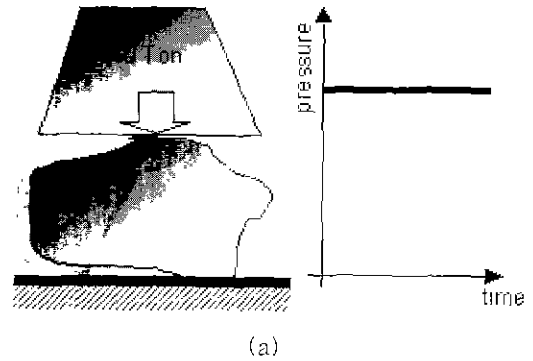
(a)



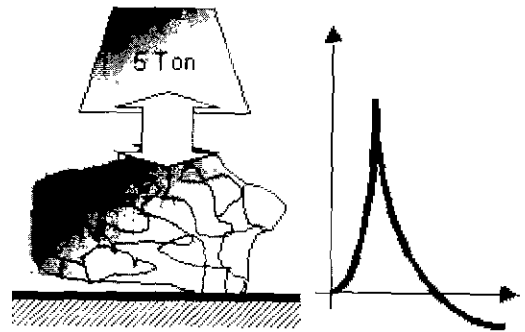
(b)

그림 12 담석 치료 전후의 초음파 영상. (a)치료 전 초음파 영상 : 2개의 담석이 확인됨. (b) ESWL(Storz Modulith SL 10/20)+3개월간 약물(ursodeoxycholic or chenodeoxycholic acid) 투여 후 초음파 : 담석이 거의 사라지고 있음

공동 현상이 중요한 역할을 한다. 그림 13은 충격파에 의해 결석이 깨어지는 과정을 도식적으로 보여 주고 있다. 정적인 힘은 크기가 크더라도 결석을 잘 깨지 못하지만(그림 13a), 작은 힘이라도 순간적인 타격을 가하면(그림 13b) 결석은 쉽게 분쇄될 수 있다. ESWL에서 사용되는 전형적인 충격파 파형은 그림 14와 같다. 충격파의 양압이 40-80 MPa에 달하며, 음압도 -10 MPa까지 내려간다.⁽⁷⁾ ESWL에서 충격파는 짧은 시간(microsecond) 동안 큰 압력으로 결석을 가격하여 분쇄 한다. 공동 현상에 의한 결석 분쇄 이론은 2.2에서 설명한 기포의 파열 과정에서 발생하는 파괴적인 효과와 관련되어 있다. 그림 15는 물 속에서 ESWL 충격파에 노출된 담석 주변을 100 μ s 간격으로 고속 촬영한 영상이다.⁽²⁵⁾ 충격파의 음압(-10 MPa)에 의해 담석 주변에 형성된 기포 군은 그



(a)



(b)

그림 13 외력의 형태와 쇄석 효과. (a) 정적인 힘 (b)순간적으로 가격하는 동적인 힘

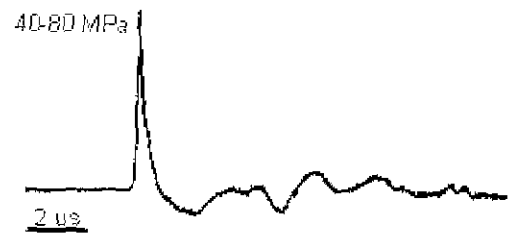


그림 14 체외 충격파 쇄석술에서 사용하는 전형적인 충격파 파형(Storz Modulus 10/20)

림 15c-e에서 잘 관찰되고 있다. 기포의 파열 및 제트류로 인한 파괴적인 효과에 의해 담석 표면이 마모되고 결석에 균열이 발생된다. 추가적인 충격파 및 공동 현상으로 균열은 더욱 성장하게 되며 궁극적으로 담석은 미세하게 분쇄된다. 초기에는 충격파의 압력에 의한 쇄석 이론이 우세했으나, 점차, 공동 현상이 더 중요한 역할을 한다는 결과들이 많이 발표되고 있다.

체외 충격파 쇄석기 : 현재 ESWL 장비를 제작하는 업체는 전세계적으로 20여개 정도이며 대

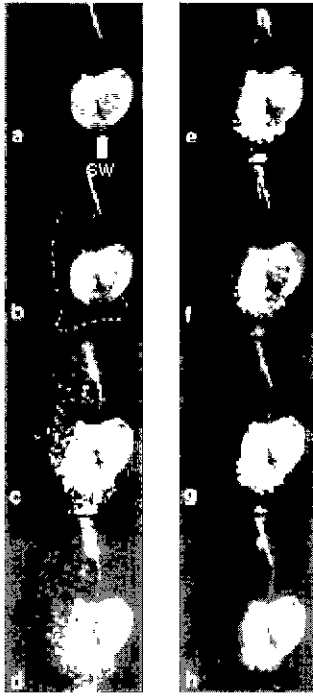


그림 15 충격파에 노출된 담석(1.3*1.5*0.9 cm³)의 고속 촬영 영상(frame rate . 100 us) (a) 충격파 발생 100 us 전, (b-h) 충격파 발생 후 600 us 동안 기포 발생 및 소멸 과정. 사진 b에서 점선으로 표시된 영역 내에 많은 기포 군을 볼 수 있다.(Sass 1991)

부분 독일 프랑스 미국 스위스 이스라엘 등의 선진국 업체들이다. 국내에서도 자체 기술로 저가형 국산 쇄석기를 생산하고 있으며, 주로, 국내 중소 병원에 주로 공급하고 있으며 최근에는 동남아 지역에 수출도 하고 있다. 필자는 1999년부터 산업기술부 지원으로 최신형의 고성능 ESWL 충격파 발생기를 개발하고 있으며⁽²⁶⁾ 수년 내에 기술적으로 시장을 주도할 차세대 ESWL 장비 개발을 완료할 예정이다. 참고로 국내에 보급된 ESWL 장비는 150여대 이상이며, 인구당 ESWL 장비의 수는 대한민국이 구미 선진국에 비해 훨씬 많은 것으로 알려져 있다. ESWL이 임상적으로 널리 사용되고 있는 것에 비해 아직도 최적의 치료 효과를 위한 충격파 노출 조건 설정에 대한 표준화된 기준이 없다. 일반 치료용 장비의 경우 반드시 요구되는 정기적인 장비의 안정성 점검에 대한 통일된 프로토콜이 아직도 개발되지 못한 상태이다. 치료의 안전성을 지속적으로 보장할 수 있으며, 환자 또는 결석 및 담석의 특성에 따라 치료 계획을 수립하

여 최적의 충격파 노출 조건을 설정할 수 있는 차세대 ESWL 개발을 위한 체계적이고 지속적인 연구가 요구된다.

임상적 활용 범위 확대: ESWL 충격파의 파괴적인 효과를 활용하여 암을 치료하려는 연구가 진행되고 있다. 충격파에 노출된 종양 세포는 대부분 괴사하며, 충격파는 암의 성장 속도를 둔화시킨다는 결과들이^(27, 28) 보고되고 있다. 암 치료제 (chemotherapeutic drugs)와 충격파를 함께 사용하여 암 치료의 시너지 효과를⁽²⁹⁾ 얻기도 한다. 점차 암 치료에 충격파를 이용할 수 있는 가능성이 점차 높아지고 있지만, 아직 충격파로 인한 알 전이 효과에 대해서는 확실히 알지 못하며, 실제로 암 치료에 충격파를 적용하기까지는 많은 연구가 필요하다. 최근에는 낮은 에너지의 충격파를 tennis elbow, golf elbow 등의 증상을 획기적으로 개선한 사례(orthotripsy)가⁽²¹⁾ 보고되고 있으며, 이 방법을 캐나다를 중심으로 일부 병원에서 임상에 적용하고 있다.

4. 초음파 조영제

첨단 의학 영상 장비(CT, MRI, Nuclear Medicine)들은 조영제를 사용하여 진단적 가치를 높이고 있다. 초음파 영상의 질을 개선하기 위해 조영제에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며 이미 임상적으로 이용 가능한 조영제가 시판되고 있다.⁽¹¹⁾ UCA는 MRI, CT와는 달리 치료용 초음파와 함께 약물 투여 및, 초음파 종양 수술 효과 개선 등을 위한 치료용으로도 활용이 가능하다.

UCA는 폐나 모세 혈관을 통과할 수 있는 작은 기포(평균 직경 3-5 μ m)를 포함하는 현탁액 형태로 되어 있다(그림 16). 물리적인 특성에 따라, UCA는 기포형(free gas bubbles), 캡슐형(encapsuled gas bubbles), 콜로이드 부유형(colloidal suspensions), 유탁액형(emulsions), 수용액형(aqueous solution)으로 분류할 수 있다.⁽³⁰⁾ 현재 시판되는 UCA는 3가지(Albunex & Optison-Malnckrodt USA, Levovist-Schering Berlin Germany)이며, 10 여개(EchoGen, DMP-115, ImagentR, NC100100, Sonovue, Quantison, SHU 563A, Aerosomes 등) 가량이 임상 시험중이다.

개발 단계에 따라 UCA는 제1, 제2, 제3세대로 구분할 수 있다. 제1세대 UCA라 할 수 있는

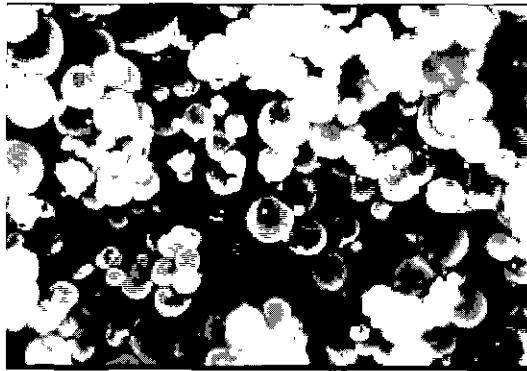


그림 16 상용 초음파 조영제 ImagentR의 현미경적 사진(Alliance Pharmaceutical Corp. & Schering AG, Germany)

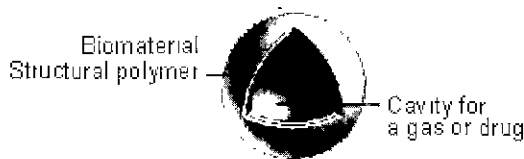


그림 17 초음파 조영제 biSphere™ (Point Biomedical Corp. USA)의 물리적인 구조

Albunex와 Echovist는 기포의 안정성이 약하여 수 초 내지 1 분 이내에 조영제의 효과가 사라지며, 심장 초음파에 매우 제한적으로 사용되었다. 제2세대 UCA는 기포의 안정성이 보장되어 조영제의 효과가 수 분 동안 지속되는 것으로, Levovist와 EchoGen 등이 이에 속한다. 심장 외에 전신 혈액 순환에 다른 복부 및 기타 장기에 이용이 가능하다. 제3세대 UCA는 표적용, 약물 운반 (drug delivery)의 기능을 가지며, MRX-115, NUS 등이 개발되어 시험 중에 있다.

그림 17은 제3세대 UCA인 Bishpere™의 구조이며, 내부가 비어있는 이중 벽을 가진 구의 모양을 하고 있다. 안쪽 벽은 UCA의 물리적인 구조물이며 음향학적인 특성(예, UCA 주파수 반응 특성)을 조절한다. 바깥쪽 벽은 생물학적인 경계층으로 적절한 생체 적합성을 유지할 수 있도록 하며, UCA의 수명을 조정한다. 구의 내부에는 UCA의 용도에 따라 가스를 주입하거나, 특정한 약물을 주입할 수 있다.

4.1 UCA의 기본 원리

UCA의 기본 원리는 초음파에 대한 기포의 반응 특성, 즉, 초음파 반사의 증가(increased reflection),

기포 운동의 비선형성(nonlinear behavior), 기포의 파열 효과(bubble disruption)에 근거한다.^(31, 32)

초음파 산란 효과 : 무엇보다도 UCA는 획기적으로 증가하는 기포에 대한 초음파 산란 효과를 이용한다. UCA가 초음파의 산란을 증가시키는 이유는 첫째 UCA와 주변 조직(예, 혈액) 간의 음향 임피던스 차가 매우 크고, 둘째 UCA는 의료용 초음파의 전형적인 주파수 대역(2-10 MHz) 사이에서 공진 하기 때문이다. UCA를 주입한 경우 혈류에서 수신된 후방 산란파의 크기는 25 dB 정도 증가한다.

초음파의 산란은 생체 조직내의 음향 임피던스의 불 균일성 즉 산란체에 의해 야기된다. 초음파 산란 효과는 산란체의 크기가 초음파 파장의 크기보다 매우 클 경우에는 경계면에서의 반사의 법칙을⁽³³⁾ 따르지만, 초음파 파장보다 작을 경우, 산란 단면 ($\sigma =$ 산란된 초음파 파워/입사된 초음파 강도)의 크기로 표현된다.⁽³⁴⁾

$$\sigma = \left(\frac{1}{144} \pi k^4 a^6 \right) \left(\left| \frac{x_s - x}{x} \right|^2 + \frac{1}{3} \left| \frac{3(\rho_s - \rho)}{2\rho_s - \rho} \right|^2 \right) \quad (2)$$

여기서 $k=2\pi/\lambda$, λ 는 파장, a 는 산란체의 직경 ($a \ll \lambda$), x_s, ρ_s 는 각각 산란체의 단일 압축률 및 밀도, x, ρ 는 산란체 주위 매질의 단일 압축률 및 밀도를 의미한다. 식 (2)에서 첫 번째 괄호 부분은 산란체의 직경이 초음파 산란에 큰 영향을 주고 있음을 의미한다. 두 번째 괄호 부분은 산란체와 주변 매질간의 단일 압축률과 밀도 차이가 초음파 산란에 기여하는 효과를 반영한다. 만일 산란체와 주변 매질간의 밀도와 압축률이 같거나 유사하다면 초음파 산란은 전혀 발생하지 않거나 거의 발생하지 않는다. 물 속에서 공기 기포에 의한 초음파 산란의 경우 ($x_s = 2.3 \times 10^{-4} \gg x = 4.6 \times 10^{-11}$ in cm^2/dyne , $\rho_s = 1.29 \times 10^3 \ll \rho = 1$ in g/cm^3),^(35, 36) 두 번째 괄호는 근사적으로 2.5×10^3 가 된다. 반면 물 속에 매우 단단한 고체 산란체(예들 들어, 니켈 금속)가 있다고 가정할 경우 ($x_s = 2.3 \times 10^{-13} \ll x = 4.6 \times 10^{-11}$ in cm^2/dyne , $\rho = 8.8 \gg \rho = 1$ in g/cm^3),^(33, 36) 두 번째 괄호는 근사적으로 1.75가 된다. 이 결과로부터 조직 내부의 기포는 고형 산란체에 비해 매우 큰 산란 단면을 가짐을 알 수 있다.⁽¹⁾ 즉 기포의 산

란 효과는 동일한 크기의 단단한 산란체에 비해 10^{13} 배 이상 크다고 할 수 있다. 참고로 식 (2)는 산란체의 공진 효과를 고려하지 않은 경우이며 산란체가 초음파에 공명하는 경우 초음파의 산란 효과는 급격히 상승한다.⁽²⁾

기포 운동의 비선형성: 초음파에 의해 가진된 UCA는 비선형적으로 진동하기 때문에 수신된 에코 신호 성분에는 (서브)하모닉 성분이 포함된다. 이러한 (서브)하모닉 성분을 이용하여 영상을 구성한 것이 최근 임상적 유용성이 급증하는 (서브)하모닉 영상이다.⁽³⁹⁾

기포의 파열: 기포는 외부의 강한 초음파에 의해 파열될 수 있다. 의도적으로 초음파를 이용하여 UCA(기포)를 파괴하면 기포가 파괴되면서 발생하는 입력파의 크기나 위치로부터 진단에 필요한 정보를 얻을 수 있다. 또한 UCA 기포 내에 약물이 주입된 경우 국부적인 약물 투여 효과를 얻을 수 있다.

4.2 UCA의 구비 조건

UCA는 4.1에서 전술한 3가지의 특성을 유지하면서 적당한 수명을 가지는 안정성이 요구된다. 임상적으로 UCA는 (1) Intravenously injectable fluid(diameter < $10\mu m$), (2) Non-toxic, (3) Capable to pass pulmonary, cardiac, and capillary system, (4) Stable for recirculation, (5) Large concentration of micro air bubbles, (6) No influence on haemodynamics 등의 조건을 구비해야 한다.

4.3 UCA의 임상적 활용

UCA는 적용 부위에 따라 혈관용(blood pool echo enhancer : PBEE)과 비혈관용 또는 표적용(targeted agent : TA)으로 구분할 수 있다. 혈관용 UCA는 혈류로부터 도플러 신호를 증폭하거나 초음파 신호의 (서브)하모닉 성분을 생성한다. 표적용 UCA는 특정 세포에 흡수되어 조직간 영상 대비도를 높이기 위해 사용된다. 표적용 UCA의 예로 간 및 비장의 RE system에 흡수되는 Sonovist (Schering AG), 신장에 흡수되는 perfluro-octylbromide (PFOB), 인체 내강의 hysterosalpingography에 사용되는 것으로 Echovist가 있으며, 위장관용으로 simethicone-coated cellulose인 Sono Rx(Bracco, Italy)가 임상 시험(Phase III trial)을 거치고 있다.

그림 18은 UCA를 이용한 진단과 치료의 개념을 잘 보여주고 있다. 내부가 비어있는 UCA (biSpheres™)를 정맥에 주사하고, 심장의 관상동맥에 초음파 도플러를 시행할 경우 개선된 영상을 얻을 수 있다. 만일 내부에 약물을 채운 UCA (biSpheres™ with a drug)를 정맥 주사한 후, 관상 동맥에 도달한 UCA를 집속형 초음파(HAFU)를 이용하여 파괴하면 국부적인 투약이 이루어지게 되고 치료 효과(예, thrombolysis)를 얻을 수 있게 된다.

그림 19는 UCA의 임상적 응용 분야를 개관하기 위해, UCA 사용 분야를 진단용과 치료용으로 구분하여 UCA의 물리적인 특성, 역할, 임상적인 활용 형태를 연결한 체계도이다. 진단용 UCA는 UCA에 의한 반사파의 증가, 하모닉 성분 생성 등의 특성을 이용하며, 치료용 UCA는 기포의 파열과 관련된 현상을 활용한다. 그림 19에서 니열하고 있는 UCA의 물리적인 역할에 따른 UCA의 임상적 적용을 요약하면 다음과 같다.

도플러 신호 증가(doppler enhancer): 혈관용 UCA는 혈류의 도플러 신호를 증가시켜 개선된 도플러 영상을 얻을 수 있게 한다. 기존 도

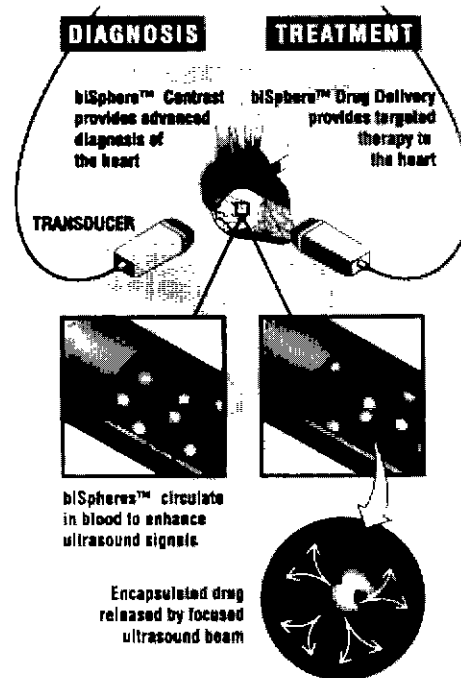


그림 18 초음파 조영제를 이용한 진단과 치료의 개념도

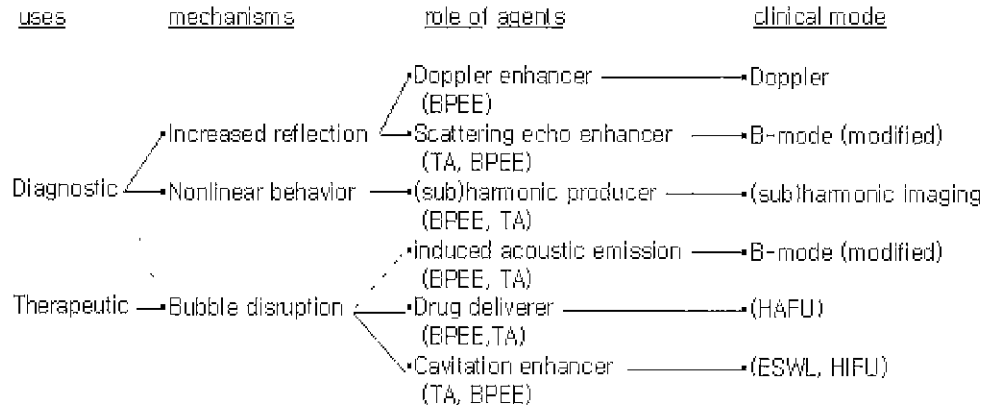


그림 19 초음파 조영제의 의학적 응용(BPEE : Blood Pool Echo Enhancer, TA : Targeted Agent, HAFU : High Amplitude Focused Ultrasound, HIFU : High Intensity Focused Ultrasound, ESWL : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)

플러 영상에서 볼 수 없었던 작은 혈관 및 혈관 협착의 가시화, 두부 도플러(transcranial Doppler) 영상의 개선, 암 조직 부근의 신 혈관(tumour neovascularisation)의 식별 및 평가 등에 활용된다.⁽⁴⁰⁾ 가장 임상적인 응용이 활발한 분야이다.

산란 에코 신호 상승(scattering echo enhancer): 특정한 장기나 혈관에 위치한 UCA는 그 부분의 에코 산란 신호를 증가시킨다. 만일 산란 에코를 이용하여 초음파 B-모드 영상을 구성하면 기존의 B-모드 영상에서는 식별할 수 없었던 부분(예, 미세한 혈관)들을 가시화 할 수 있다.⁽³⁹⁾ 또한 적절한 표적용 UCA를 사용하면 동일 장기 내에서 종양 조직과 정상 조직의 식별이 가능해진다. 예를 들어 조영제 PFOB는 주입 후 정상적으로 신수질 부위, 특히 papillary tip에 농도가 증가하며 acute tubular necrosis에서는 이 현상이 없어지므로 ATN과 이식 신 거부 등 다른 급성신부전과 감별에 이용할 수 있다.

(서브)하모닉 생성((sub) harmonic producer): 기본 주파수의 초음파를 보내어 UCA를 가진다면 기포의 비선형 반응 특성에 의해 생성된 1/2 배 또는 2배의 하모닉 성분이 생성된다. 생성된 (서브)하모닉 성분을 수신하여 영상을 구성하면 (서브)하모닉 영상을 얻게 된다(그림 20). (서브)하모닉 성분은 기본 주파수 보다 UCA에 대한 민감도가 훨씬 높기 때문에 (서브)하모닉 영상의 대비도는 상대적으로 높다.⁽⁴¹⁾ 이 방법은 혈액과 조직간의 신호 강도 비를 1,000 배 이상으로 향상시킬 수 있어 미세 혈관의 혈류까지 검출할 수 있게 한다. 그림 21은 개의 심장에 대한 기존의 B-

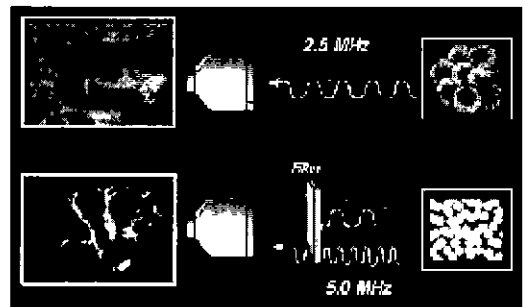
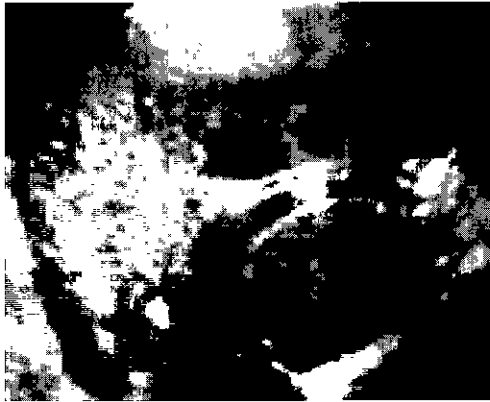


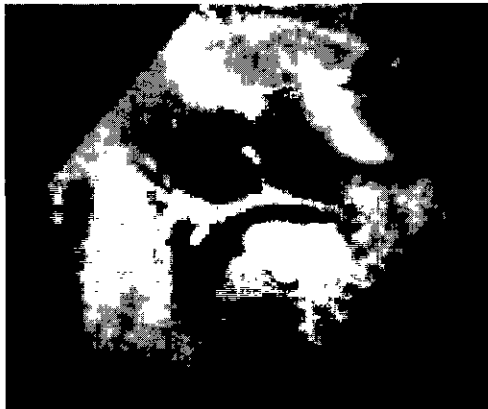
그림 20 토끼 심장에 대한 기본 주파수 초음파 영상(상단) 및 하모닉 영상(하단)의 비교 (하모닉 성분의 신호 대 잡음비가 기본 주파수의 경우 보다 10-20 dB 가량 높아, 기본 주파수 영상(왼쪽 상단)에서 식별하기 어려운 심장 혈관을 하모닉 영상(왼쪽 하단)에서는 명확히 식별할 수 있음)

모드 초음파 영상(그림 21a)과 UCA(imagentR)를 이용한 하모닉 영상(그림 21b)을 비교하고 있다. 하모닉 영상은 기존의 B-모드 영상에서는 식별이 불가능한 직경이 1mm 이하의 관상 동맥까지 시각적으로 구분할 수 있도록 한다.

압력파 방출(induced acoustic emission):UCA (기포)는 강도가 큰 초음파에 노출되면 파열되며 일시적으로 압력파를 방출한다. 기포가 파괴되면서 발생하는 압력파의 크기나 위치로부터 진단에 필요한 정보를 얻을 수 있다. 표적용 UCA의 대표적인 Sonovist(SH U 563A)는 gas-filled cyanoacrylate microparticle로서 간의 RE system인 Kupffer cell에 흡수된다. Kupffer cell을 가지고 있는 정상 간 조직은 이 UCA를 주입하면 UCA와 초음



(a)



(b)

그림 21 개의 심장 초음파 영상 (a) 초음파 B-모드 영상 conventional B-mode (b) 초음파 조영제(umagenLR)를 이용한 하모닉 영상 · 직경이 1mm 이하인 관상 소동맥이 시각적으로 식별 가능하다

파의 상호 작용에 의하여 초음파 영상이 모자이크 양상을 보이나, Kupffer cell이 없는 간 종양은 이와 같은 양상이 발생하지 않는다.

약물 전달(drug delivery): 내부에 약물을 주입한 UCA를 혈관이나 조직 내에서 집속형 초음파(HAFU)를 이용하여 분쇄하면 약물이 분비되어 국부적인 투약 효과를 얻게된다. 그림 18에서 보여주는 것과 같이, UCA를 정맥 주사한 후 동맥 경화가 진행된 심장의 관상 동맥에서 UCA를 분쇄하면 효과적으로 약물을 투여하는 효과를 얻는다. 이 방법은 종래 심장에 약물을 투여하기 위해 혈관에 관을 삽입(cardiac catheterization)하던 방법의 위험성과 경비를 획기적으로 개선하면서 치료 효과가 우수한 것으로 평가받고 있다.

공동 현상의 증진(cavitation enhancer): 조직내의 UCA는 초음파에 의한 공동 현상을 조절

할 수 있다.⁽⁴²⁾ 앞절 2.2에서 기술한 파괴적인 공동 현상을 이용한 치료용 초음파의 수술 효과를 개선하기 위해 UCA를 이용할 수 있다.⁽⁴³⁾ UCA를 이용한 ESWL의 치료 효과가 개선된 사례들이 보고되고 있으며, 초음파의 열 효과를 이용하는 HIFU에도, 수술 부위에 조영제 첨가하면 시너지 효과를 얻는 것으로 관찰되었다.⁽⁴¹⁾

4.4 향후 연구 방향

UCA는 환자에게 적용하기 쉽고 비교적 안전하지만, 진단적 의미를 정확히 파악하거나 치료 효과를 최적화 하는 임상적 활용 기술 개발이 필요하다. UCA의 임상적 유용성을 지속적으로 확대하기 위해서는 UCA의 안정성과 민감도를 더욱 개선해야하고, 다양한 표적용 UCA를 개발해야 한다. 동시에 UCA의 특성을 영상화하거나 치료에 활용하기에 적절한 진단 및 치료용 초음파 장치의 개발이 병행되어야 한다.

5. 요약

치료용 초음파는 초음파의 열 효과 또는 역학적인 효과를 이용한다. 초음파의 열 효과는 초음파의 강도와 조직의 특성에 따라 변한다. 초음파의 역학적인 효과는 압력, 방사력, 토크, 음향 흐름 등에 의한 조직 내의 전단 응력과, 음향 공동 현상의 파괴적 특성과 관련되어 있다. 결석 치료의 일대 혁명을 일으킨 체외 충격파 쇄석술은 초음파의 역학적인 효과 특히 공동 효과를 이용하는 반면 고강도 집속형 초음파 수술은 초음파의 열 효과를 이용한다.

치료용 초음파의 장점은 대개 마취가 필요하지 않고 비침습적이라는 사실이다. 초음파 수술이 효과적일 경우, 외과적인 수술보다 상처 부위가 적고 치료 효과가 좋으며 치료 후 회복기간을 상당히 줄일 수 있다. 마취 및 외과적인 수술이 조심스러운 고령 환자들에게는 이러한 특성은 매우 중요하다. 체외 충격파 쇄석술은 종래의 결석 치료의 대부분을 차지하던 외과적인 수술 의존도를 5% 이내로 줄였다. 고령층 남성에게 흔한 전립선 비대증 치료를 위한 고강도 집속형 초음파 장비의 일부 상용 제품이 미국 FDA 공인을 위한 임상 시험중이다.

초음파 조영제는 초음파 진단에 새로운 혁신을 가져올 것으로 큰 주목을 받고 있다. 초음파 조영

제를 사용하여 그동안 불가능할 것으로 여겨졌던 모세 혈관의 영상화가 가능해지고 유사 조직간의 B-모드 영상의 대비도를 획기적인 개선하고 있다. 초음파 조영제를 이용한 (서브)하모닉 영상 기법의 개발로 진단의 폭을 더욱 넓히고 있다. 초음파 조영제는 초음파 영상의 질을 개선하는데 사용될 뿐 아니라 치료용으로도 활용이 가능하다. 조영제 내에 약물을 주입하고 혈관이나 조직내의 특정 위치에서 조영제를 파괴시켜 국부적으로 약물을 투여할 수 있다. 이 방식은 종래 혈전 치료를 위해 혈관 내에 관을 삽입하던 방식보다 안전하고 효율적인 것으로 평가받고 있다. 종양 조직에 선택적으로 흡수되는 표적용 조영제를 이용한 항암제 투여는 항암 치료에 매우 효율적으로 사용될 것으로 기대되고 있다 또한 조영제는 초음파 공동 현상을 조절할 수 있기 때문에 파괴적인 공동 현상을 이용하는 초음파 수술의 시너지 효과를 얻는 증진제로 사용될 수 있다.

6. 맺음 말

치료용 초음파 및 초음파 조영제의 임상적 활용의 이면에는 그동안 초음파의 의학적 활용을 주도했던 진단용 초음파의 큰 기여가 있었다. 치

료용 초음파와 초음파 조영제는 이제 진단용 초음파의 수요를 증가시키는 중요한 요인이 될 것으로 예상된다. 향후 의료용 초음파의 활용 기술은 그림 22로 요약할 수 있다. 초음파 진단 부분에서는 3차원 초음파 영상이 실용화 될 것으로 보이며, 초음파 조직 특성화 기술을 활용하여, 기존의 해부학적인 초음파 영상에 조직의 기능적 정보를 첨가하는 다차원 다기능적 영상의 취득이 일반화될 것으로 예상된다. 초음파 조영제 활용 기술은 초음파 영상의 질을 획기적으로 개선하여 초음파 진단의 질을 한 단계 높일 것으로 보인다. 치료용 초음파의 약진이 예상되고 있으며, 기존의 외과적인 수술을 상당부분 대체하는 체외 충격파 치료술과 고강도 집속형 초음파 종양 수술 등은 그 가능성을 입증하고 있다. 초음파 조영제를 이용한 효과적인 약물 투여나, 초음파 수술 효과 개선 가능성은 치료용 초음파 및 초음파 조영제의 임상적 유용성을 동반 상승시키고 있다. 치료용 초음파 및 초음파 조영제는 향후 진단용 초음파의 추가적인 수요 창출 및 초음파의 의학적 가치를 배가하는데 주도적인 역할을 할 것으로 기대된다. 치료용 초음파 및 초음파 조영제의 학술적인 바탕은 의학, 음향학, 소음 진동 공학, 신호처리, 기계 공학 등에 두고 있다. 초음파의 의학적 활용이 증가할 수 있기 위해서는 관련 분야

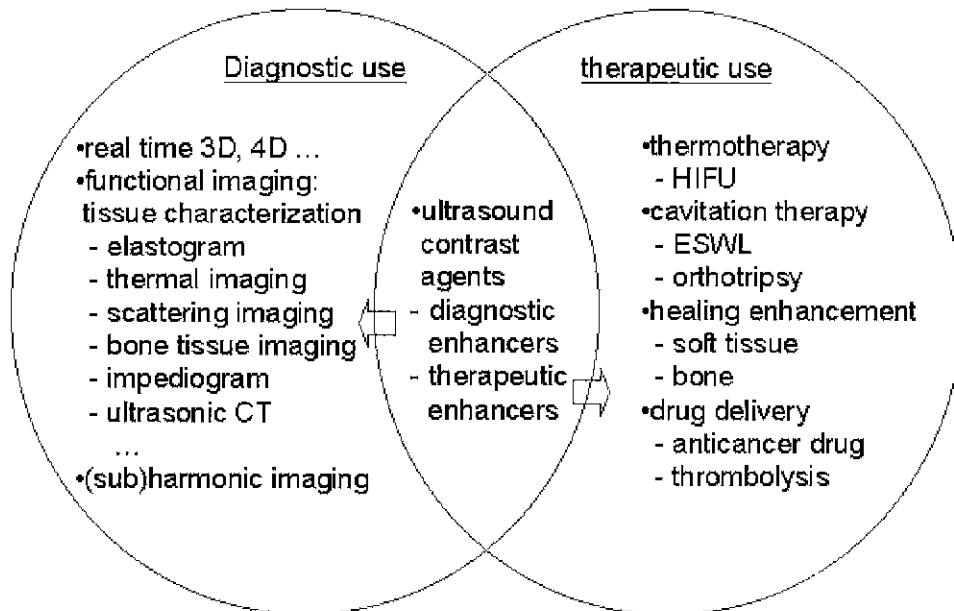


그림 22 차세대 의료용 초음파 활용 기술. HIFU : High Intensity Focused Ultrasound, ESWL : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, CT : Computed Tomography.

연구자들의 적극적인 참여와 학제간 연구의 활성화가 요구된다.

참 고 문 헌

- (1) Gelet, A., Chapelon, J. Y., Bouvier, R., Souchon, R., Pangaud, C., Abdelrahim, A. F., Cathignol, D., and Dubernard, J. M., 1996, "Treatment of Prostate Cancer with Transrectal Focused Ultrasound: Early Clinical Experience", *European Urology*, Vol. 29, pp. 174~183.
- (2) Lynn, J. G., Zwemer, R. L., Chick, A. J., and Miller, A. F., 1942, "A New Method for the Generation and use of Focused Ultrasound in Experimental Biology", *J. Gen. Physiol.*, Vol. 26, pp. 179~193.
- (3) Gelet, A., Chapelon, J. Y., Bouvier, R., Souchon, R., Pangaud, C., Abdelrahim, A. F., Cathignol, D., and Dubernard, J. M., 1996, "Treatment of Prostate Cancer with Transrectal Focused Ultrasound: Early Clinical Experience", *European Urology*, Vol. 29, pp. 174~183.
- (3) Gelet, A., Chapelon, J. Y., Bouvier, R., Souchon, R., Pangaud, C., Abdelrahim, A. F., Cathignol, D., and Dubernard, J. M., 1996, "Treatment of Prostate Cancer with Transrectal Focused Ultrasound: Early Clinical Experience", *European Urology*, Vol. 29, pp. 174~183.
- (4) Simon, R. H., Ho, S. Y., Lange, S. C., Uphoff, D. F., and D'Arrigo, J. S., 1993, "Application of Lipid-Coated Microbubble Ultrasonic Contrast to Tumor Therapy", *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol. 19, No. 2, pp. 123~125.
- (5) Pennes, M., 1948, "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperature in Resting Human Forearm", *J. Appl. Physiol.*, Vol. 1, pp. 93~122.
- (6) Zemanek, J., 1971, "Beam Behaviour within the Nearfield of a Vibrating Piston," *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 49, No. 1, pp. 181~191.
- (7) Choi, M. J., 1992, "Physical Aspects of High Amplitude Pulsed Ultrasound used in Lithotripsy". PhD Thesis, University of Bath, Bath, England.
- (8) Madersbacher, S., Kratzik, C., Susani, M., and Marberger, M., 1994, "Tissue Ablation in Benign Prostatic Hyperplasia with High Intensity Focused Ultrasound", *The Journal of Urology*, Vol. 152, pp. 1956~1961.
- (9) Barnett, S. B., ter Haar, G. R., Ziskin, M. C., and et. al, 1994, "Current Status of Research on Biophysical Effects of Ultrasound". *Ultrasound in Medicine and Biology*, Vol. 20, pp. 205~218.
- (10) Choi, M. J., Doh, D. H., Cho, C. H., Kim, H. C., Ko, N. H., Kim, K. S., and Rim, G. H., 2000, "Acoustic Streaming in a Lithotripsy Field", *International Symposium on Pulsed Power and Plasma Applications (Gateway to Leading-Edge Technology)*, Korea Electrotechnology Research Institute, Chang-Won, Kyung-Nam, Korea, 26~27, October, 2000.(submitted)
- (11) Crum L. A., and Fowlkes J. B., 1986., "Acoustic Cavitation Generated by Micro Second Pulses of Ultrasound", *Nature*, Vol. 391, pp. 52~54.
- (12) Coleman, A. J., Choi, M. J., Saunders, J. E., and Leighton, T. G., 1992, "Acoustic Emission and Sonoluminescence due to Cavitation at the Beam Focus of an Electrohydraulic Shock Wave Lithotripter", *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol. 18, No. 3, pp. 267~281.
- (13) Crum L. A. 1982., "Acoustic Cavitation. Proceedings of the 1982 IEEE Ultrasonics Symposium". IEEE, New York, pp. 1~11
- (14) Choi, M. J., Coleman, A. J., and Saunders, J. E., 1993, "The Influence of Fluid Properties and Pulse Amplitude on Bubble Dynamics in the Field of a Shock Wave Lithotripter". *Physics in Medicine & Biology*, Vol. 38, No. 11, pp. 1561~1573.
- (15) Coleman, A. J., Choi, M. J., Kodama, T., Adams, T. and Saunders, J. E., 1995.,

"The Cavitation Threshold in Human Tissue Exposed to 0.2 MHz Pulsed Ultrasound: Preliminary Measurements Based on a Study of Clinical Lithotripsy". *Ultrasound in Medicine & Biology*. Vol. 21, No. 3, pp. 405~417.

(16) Hill, C.R., 1994. "Optimum Acoustic Frequency for Focused Ultrasound Surgery". *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 20, No. 3, pp. 271~277.

(17) Spadaro, J.A., and Albanese, S.A., 1998. "Application of Low-intensity Ultrasound Growing Bone in Rats". *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol. 24, No. 4, pp. 567~573.

(19) Ter Haar, G.T., 1995, "Ultrasound Focal Beam Surgery". *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 21, No. 9, pp. 1089~1100. (Ultrasound therapy, Hyperthermia, Urology, Cancer therapy, Benign prostate hyperplasia)

(20) Marberger, M., ed. 1995. "Application of Newer Forms of Therapeutic Energy in Urology", Isis Medical Media, Oxford, chapter 12.

(21) See one of the following websites "www.orthowave.com/en/therapy.html", "heelspurs.com/eswt/", "www.sonorex.com".

(22) 최민주, 성광모, 이무상, 이상은, 한진오, 1998, 최종 보고서. 고강도 집속형 초음파 종양 치료기 개발-전립선을 중심으로. 보건복지부.

(23) Chaussy, C.G., Brendel, W., and Schmiedt, E., 1980, "Extracorporeally Induced Destruction of Kidney Stones by Shock Waves". *Lancet*, Vol. 13, pp. 1265~1268.

(24) Schulze, H., Hertle, L., Graff, J., Funke, P.J., and Senge, T., 1986, "Combined Treatment of Branched Calculi by Percutaneous Nephrolithotomy and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy", *J. Urology*, Vol. 135, pp. 1138~1141.

(25) Sass, W., Braunlich, M., Dreyer, H.P., Matura, E., Folberth, W., Priesmeyer, H.G., and Seifer, J., 1991, "The Mechanism of Stone Disintegration by Shock Waves". *Ultrasound in Medicine and Biology*, Vol. 17, No. 3, pp. 239~243.

(26) 최민주, 2000, "체외 충격파 쇄석기용 일렉트로 마그네틱 속 웨이브 발생기 개발, 산업기반기술개발사업 중간보고서", 제주대학교 의과대학.

(27) Russo, P., Stephenson, R., Mies, C., Huryk, R., Heston, W., Melamed, M., and Fair, W., 1986, "High Energy Shock Waves Suppress Tumor Growth in Vitro and in Vivo". *J. Urology*, Vol. 135, pp. 626.

(28) Oosterhof, G.O., n. Smild, G.A.H.J., de Ruyter, J. E., Schalken, J. A., and Debruyne, F. M. J., 1990, "In Vivo Effects of High Energy Shock Waves on Urological Tumors: An Evaluation of Treatment Modalities". *J. Urology*, Vol. 144, pp. 785~789.

(29) Holmes, R. P., Yeaman, L. I., Li, W. J., Hart, L. J., Wallen, C. A., Woodruff, R. D., and McCullough, D. L., 1990, "The Combined Effects of Shock Waves and Cisplatin therapy on Rat Prostate Tumors". *J. Urology*, Vol. 144, pp. 159~163.

(30) Jong, N. de, Frinking, P. J. A., Bouakaz, A., and Cate, F.J.T., 2000, "Detection Procedures of Ultrasound Contrast Agents", *Ultrasonics*, Vol. 38, pp. 87~92.

(31) Uhlendorf, V., Scholle, F. D., and Reinhardt, M., 2000, "Acoustic Behaviour of Current Ultrasound Contrast Agents", *Ultrasonics*, Vol. 38, pp. 81~86.

(32) Cachard, C., Bouakkaz, A., and Gimenez, G., 1996, "In Vitro Evaluation of Acoustic Properties of Ultrasound Contrast Agents: Experimental Set-up and Signal Processing", *Ultrasonics*, Vol. 34, pp. 595~598.

(33) Kinsler, L.E., Frey, A.R., Coppens, A. B., and Sanders, J. V., 2000, *Fundamentals of Acoustics*, 4th ed, John Wiley & Sons, New York.

(34) Morse, P. M., and Ingard, K. U., 1968, *Theoretical Acoustics*, McGraw Hill, New York.

(35) Parker, K. J., Tuthill, T. A., Lerner, R. M., Violante, M. R., 1987, "A Particular Contrast Agent with Potential for Ultrasound Imaging of Liver", *Ultrasound in Medicine &*

Biology, Vol. 13, No. 9, pp. 555~566.

(36) Newhouse, V.L., Hoover, M.L., and Ash, S. R., 1980, "The Detection of Blood Impurities Using Ultrasound Doppler", Ultrasonic Imaging, Vol. 2, pp. 370~380.

(37) Phillips, D., Chen, X., Baggs, R., Rubens, D., Violante, M., and Parker, K. J., 1998, "Acoustic Backscatter Properties of the Particle/Bubble Ultrasound Contrast Agent", Ultrasonics, Vol. 36, pp 83~892.

(38) Mackay, R. S., and Rubissow, G., 1978, "Decompression Studies Using Ultrasonic Imagery of Bubbles", IEEE Trans, BME, Vol. 25, pp. 537~544.

(39) Forsberg, F., Shi, W. T., and Goldberg, B. B., 2000, "Subharmonic Imaging of Contrast Agents", Ultrasonics, Vol. 38, pp. 93~98.

(40) Abramowicz, J.S., 1997, "Ultrasound Contrast Media and Their use in Obstetrics

and Gynecology", Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 23, No. 9, pp. 1287~1298.

(41) Shankar, P.M., Krishna, P.D. and Newhouse V.L., 1998, "Advantages of Subharmonic Over Second Harmonic Backscatter for Contrast~to~tissue Echo Enhancement", Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 24, No. 3, pp. 395~399.

(42) Miller, D.L., Krupfgans, O.D., Fowlkes, J.B., and Carson, P.L., 2000, "Cavitation Nucleation Agents for Noneternal Ultrasound Therapy", J. Acoustical Society of America, Vol. 107, No. 6, pp.3480~3486.

(43) Everbach, E. C., Makin, I.R. S., Francis, C.W., and Meltzer R. S., 1998, "Effect of Acoustic Cavitation On Platelets in the Presence of an Echo~contrast agent", Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 24, No. 1, pp. 129~136.