

논문 2004-41SC-6-7

악성종양의 광역학적 치료를 위한 레이저 시스템의 최적화

(The Optimization of Laser System for Photodynamic Therapy of Malignancies)

임 현 수*, 김 주 옥**, 황 인 경***

(Hyun-Soo Lim, Ju-Ok Kim, and In-Kyoung Hwang)

요 약

본 논문은 광역학적 암치료 효율을 높이기 위한 레이저 시스템의 최적화 구현에 관한 연구이다. 레이저 시스템의 최적화를 위해서는 레이저 출력의 출력 변동율과 파장대의 편이가 적어야 한다. 임상에서 암치료의 효율을 높이기 위해서는 악성종양 부위에 조사되는 방사방식이 다양하게 구현되어야 한다. 기존에 사용되고 있는 C.W 방식은 정상조직에도 손상을 입힐 수 있는 생체조직의 열적효과를 가져올 수 있다. 이에 새로운 방사모드를 제안하여 생체조직에 대한 열적 안전성과 치료의 효율을 높였다. 실험을 통하여 광파장의 안정성 및 광 출력과 출력의 안정성을 확인 하였고, 피부조직의 열적 손상 방지를 위한 방사 모드의 구현은 생체조직에 대한 실험을 통해서 본 연구의 타당성을 검증하였다.

Abstract

In this paper, we optimized the PDT laser system to improve the therapy effects of malignancies. In order to optimize, the variation of laser output and specific wavelength shift have to be reduced. To improve the PDT therapy, clinicians require the diverse radiation mode which irradiates the tumor surface. Continuous wave mode that is generally applied may cause tissue thermal damage not only to tumor tissue, but also to normal tissue. In this paper, therefore, we suggested a new technique for the radiation method to improve PDT effects and prevent thermal effects on the tissue. In the experiment, we verified the stability of wavelength, laser output stability, and proved the reduced thermal effects on the tissue using the pulse & burst radiation modes in vitro.

Keywords : photodynamic therapy, PDT laser optimization, stability of wavelength and output, thermal effects, radiation mode

I. 서 론

최근 광화학 반응을 유도하여 암을 치료(Photodynamic Therapy : PDT)하는 방법이 국내에 소개됨에 따라 암의 치료에 새로운 양상으로 부각되고 있다. 이

는 기존의 암치료 방법들과 같은 광범위한 절제로 인한 조직 손상이나, 탈모, 면역능력 저하 등의 부작용이 없고, 장기나 조직을 원상태로 보존하면서 선택적으로 암 조직만을 치료할 수 있다는 장점 때문이다.

광역학적 암치료에 있어서 암조직 내에 존재하는 광과민제의 농도와 주입된 여기광량, 생체조직내 분자산소의 양은 광역학적 암치료의 효과를 결정짓는 중요한 요소이다^[1]. 이 세 가지 파라미터가 적절하게 암 병소에 제공되도록 최적의 조건을 만들어 줄 때 최적화 되었고 할 수 있다. 약물의 주입 농도는 임상적인 경험을 통해서 주입량을 결정할 수 있다. 이외에 중요한 역할자는 암치료에 이용되는 레이저 광원장치이다.

광역학적 암치료 레이저 시스템은 다음과 같은 특성들을 만족할 때 최적의 치료 성능을 갖게 된다. 첫째,

* 정회원, 충남대학교 의과대학 의공학교실
(College of Medicine, Chungnam National University)

** 정회원, 충남대학교 의과대학 호흡기내과
(College of Medicine, Chungnam National University)

*** 학생회원, 충남대학교 의공학협동과정
(Interdisciplinary Program in biomedical Engineering, Chungnam National University)

※ 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 휴대형 진단치료기기 개발센터의 지원에 이루어진 것임.(과제고유번호:0405-ER01-0304-0001)

접수일자: 2004년7월2일, 수정완료일: 2004년11월3일

광파장이 광과민제의 최대 흡수지점에 해당해야 하고, 둘째, 주변 온도와 시간에 관계없이 레이저의 파장이 항상 균질하게 유지되어야 하며, 셋째, 생체 조직에 대한 광 투과깊이가 깊어야 하며, 넷째, 레이저의 출력 값이 정확해야 하며, 다섯째, 레이저 광조사로 인한 암 및 주변조직에 비가역적 열손상이 발생되지 않아야 하며, 여섯째, 광역학 반응으로 인해 소모되는 산소의 부족 현상을 방지할 수 있어야 한다.

본 논문에서는 암치료 레이저 시스템의 최적화 기법을 제안하고 그 결과를 평가하였다.

첫째, 유효하고 안정적인 635nm 광파장을 얻기 위해 온도 제어장치와, 레이저 광출력의 정확성 및 안정성을 위해 D/A 변환기 및 I-V 변환기를 이용하여 150 레벨의 레이저 출력 분해능을 갖도록 설계하였으며, 광방사 모드 제어회로와 레이저 시스템을 전체적으로 통합하고 제어하는 마이크로프로세서 제어회로 시스템을 구성하였다^[2-3]. 또한, LCD 터치스크린 기반의 사용자 인터페이스와 장치의 제어와 관리상 안전을 위해 IEC 60601-2-22 규격을 구성하였다. 둘째, 최적화에 대한 평가는 시스템의 회로상의 측정과, 레이저 광파장 측정, 시간과 레이저 공진기 온도에 따른 광파장의 변동률 또는 안정성, 광출력의 정확성, 광출력의 안정성, 광 방사모드 제어 성능, 생체조직에 대한 광 방사모드별 온도특성을 측정 평가함으로써 이루어졌다^[9].

II. 하드웨어

레이저 공진기는 최대 4A, 2.46V의 전원바이어스 상태에서 1500mW 광출력을 가지며, 635±3nm의 출력 파장을 갖는 반도체 타입의 레이저 다이오드를 내장하고 있다. 또한, 레이저 광을 방출하는 반도체 레이저 칩 외에도 공진기의 냉각을 위한 TEC(thermo electric cooler)와 공진기 내부 온도 감지를 위한 서미스터로 구성되어 있다.

바이어스 전류는 순방향 바이어스시에 2.28A 구간에

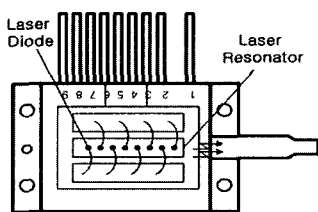


그림 1. 레이저 공진기
Fig. 1. Laser resonator.

서 threshold level을 갖는다.

실제 유효한 출력이 발생하는 2.4A 구간부터 최대출력 4A에 이르기까지의 레이저 공진기 전달함수는 다음과 같다.

$$G(P) = 0.88A + 2.4 \tag{1}$$

다이오드 레이저 공진기는 동작 온도에 따라 레이저의 출력과 파장이 변한다. 635nm 광파장을 얻기 위해서는 본 공진기는 15°C에서 lasing 되도록 공진기 내부 온도를 유지시켜야만 한다.

레이저 공진기 내에 존재하는 냉각모듈(TEC)은 제백(Seebeck)효과와 페르티에 효과를 이용한 반도체 냉각 방식의 소자로서 최대 5.3A, 8.1V에서 최대 27.5W의 열 부하를 냉각 제어할 수 있다.

서미스터는 냉각장치의 동작을 위한 레이저 모듈의 온도 감시기능에 사용되게 된다. 서미스터에 바이어스된 전압에 의해 응답 전압치가 발생하며 상온 25°C에서 10kΩ의 저항 값을 가진다. 서미스터가 나타내는 각 저항 값에 따른 온도는 그림 15와 같다.

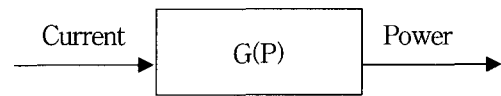


그림 2. 레이저 다이오드 전달특성
Fig. 2. Transfer characteristic of laser diode.

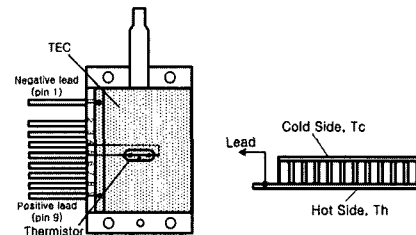


그림 3. TEC 모듈과 서미스터
Fig. 3. TEC module and thermistor.

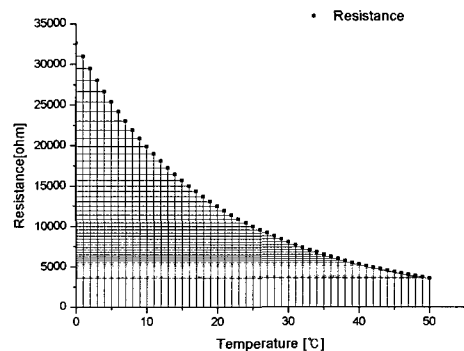


그림 4. 서미스터의 저항 대 온도
Fig. 4. Resistance vs. temperature of thermistor.

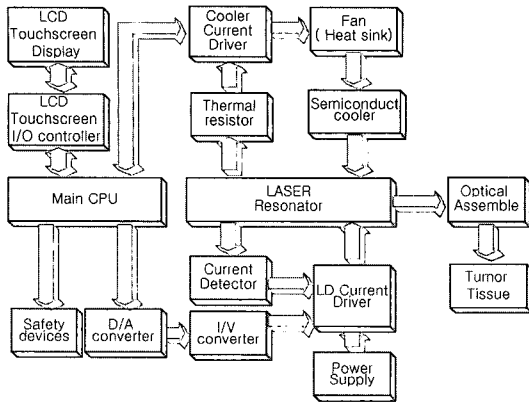


그림 5. PDT 레이저 시스템 블록도
Fig. 5. Block diagram of PDT laser system.

위의 온도와 관련된 반도체 서미스터의 저항변화는 다음 슈타인하르트-하르트(Steinhart-hart) 방정식에 따른다. 다음 식은 켈빈 온도에서의 방정식이다.

$$\frac{1}{T_k} = A + B \times \ln R + C \times (\ln R)^3 \quad (2)$$

A, B, C 는 calibration 과정을 통해 결정되는 값으로, 본 서미스터의 상수값은,

$$A = 1.1235E-03, B = 2.3500E-04, C = 8.4538E-08 \text{ 이다.}$$

사용하기 쉬운 섭씨온도 계산형태로 바꾸면,

$$T_c = \frac{1}{A + B \cdot (\ln R) + C \cdot (\ln R)^3} - 273.15 \quad (3)$$

와 같이 표현할 수 있다.

온도가 항상 15°C를 유지하게 하도록 반도체 서미스터의 저항값은 15,710Ω에 고정시키도록 전류 입력 값을 세팅하였다.

그림 5는 광역학적 레이저 시스템의 전체 블록도를 나타낸 것이며, 레이저 시스템을 전체적으로 통합 관리 제어하는 메인 제어부와 레이저 발진 및 방사 제어부, 사용자 인터페이스부, 안전장치부, 레이저 출력부로 구성된다.

1. 제어부

전체 시스템을 제어하는 기능을 수행하는 제어부에는 크게 메인 컨트롤러, 디지털-아날로그 변환기, I-V 변환부분으로 나눌 수 있다.

본 연구에서 사용된 마이크로컨트롤러는 8051계열의 AT89C55이다. UART 직렬 통신포트는 사용자 인터페이스 역할을 하는 터치스크린과의 통신에 이용하였다.

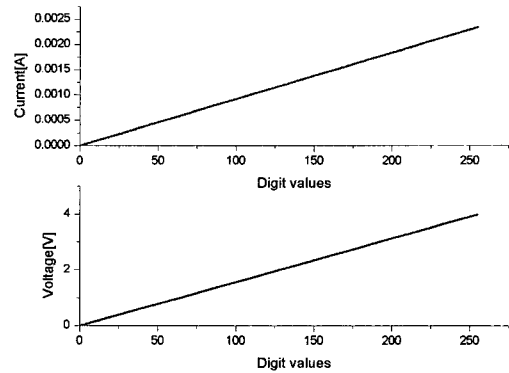


그림 6. D/A 출력과 I-V 출력
Fig. 6. D/A output and I-V output.

D/A 변환기는 MCU로부터 레이저 출력 값에 해당하는 8비트 데이터를 전류 값으로 변환한다.

D/A 변환기 최대 전류출력 전달함수는 다음과 같다.

$$I_{out} = 12 / (5.1 \times 1000) \times (D_{value} / 256) \quad (4)$$

D_{value} : D/A에 입력되는 digit 값

D/A 출력은 I-V 의 가변저항(VR1)에 의해서 그 출력값을 조정할 수 있도록 하여, 레이저의 출력 세기를 미세하게 조정하도록 하였다. I-V 변환기의 전달함수는,

$$V_{out} \approx \frac{+V_{ref}}{R_{REF}} \times VR1 \times \frac{D_{value}}{256} \approx I_{out} VR1 \quad (5)$$

본 시스템은 8비트의 256개의 분해능 중에 150개 정도의 값을 이용하게 되는데, 이는 1500mW까지의 파워를 10mW 단위로 출력하기 위해 사용된다. 이때 출력은 전류 값이므로 이를 전압으로 변환하는 I-V 변환기를 같이 구성하였다.

그림 6은 본 시스템의 D/A 변환기의 출력과 I/V 변환기의 출력을 나타낸 그림이다. I/V 변환기의 최종 출력은 VR1의 저항값이 1.7kΩ일 경우의 값을 나타낸 것이며, 레이저의 최대 소비전류인 4A를 만들어 내기 위해서이다.

터치스크린을 통하여 입력된 제어 값은 CPU를 통하여 타이머 인터럽트 값으로 전환되고 입력된 제어 시간에 따라서 방사모드가 구현된다. 레이저 모듈에서 온/오프와 펄스 온/오프를 구현하기 위해 직접적으로 바이어스를 차단할 수 있도록 포토커플러를 사용하였다. 이는 레이저 드라이버와 방사모드 컨트롤러 및 메인 제어 회로와의 전원을 분리하여 노이즈의 영향으로부터 레이저 다이오드의 파괴를 방지하기 위함이다.

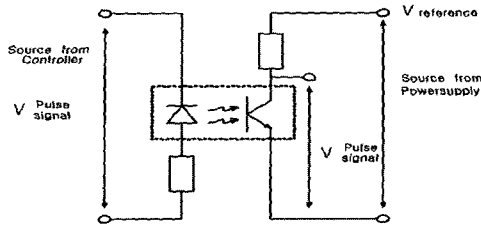


그림 7. 레이저 방사회로
Fig. 7. Circuit for laser radiation.

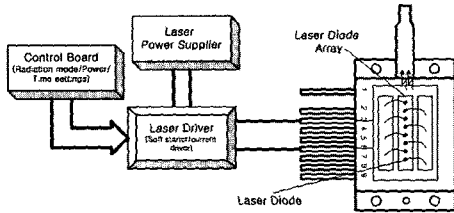


그림 8. 레이저 드라이버
Fig. 8. Laser driver.

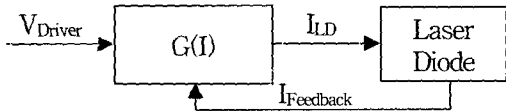


그림 9. 레이저 드라이버의 전달특성
Fig. 9. Transfer characteristic of laser driver.

2. 레이저 드라이버 구성

그림 8은 레이저의 동작을 제어하는 드라이버의 구성을 나타낸 것이다. 레이저 드라이버는 레이저 다이오드에 전류를 공급하는 전류원의 역할을 하게 된다.

레이저 드라이버는 메인 컨트롤러로부터 전송되는 레이저 출력값 및 방사모드를 입력받는 변조 입력부와 레이저에 인가되는 전류 모니터부, 레이저에 전류를 인가하는 전류 출력부를 갖는다.

레이저 드라이버로 입력되는 전압(V_{Driver})과 레이저로 인가되는 전류(I_{LD})의 값은 다음과 같은 전달 특성을 갖는다.

$$I_{LD}/V_{Driver} = 1000mA/V \tag{6}$$

즉, 레이저 드라이버로 입력되는 전압 값은 레이저 다이오드로 인가되는 전류 값이 되는 것이다.

3. 온도 컨트롤러 구성

온도 제어장치는 메인컨트롤러와 독립적으로 동작하도록 전원을 분리하였으며, 서미스터를 통해 공진기 내부 온도 입력받아서 온도가 상승할 경우 공진기 내부의 TEC 모듈에 정바이어스 전류를 설정치 까지 공급하도록 구성하였다. 서미스터에 바이어스 되는 전압을 입력으로 하여 공진기의 온도정보를 확인하게 하였다.

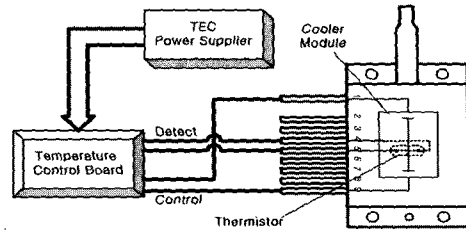


그림 10. 온도 제어장치
Fig. 10. Temperature controller.

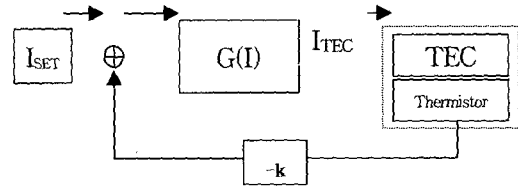


그림 11. 온도 제어장치의 전달특성
Fig. 11. Transfer characteristic of temperature controller.

설정 온도보다 레이저 모듈의 온도가 높을 경우 정 바이어스되어 레이저 모듈의 온도를 낮아시키고, 반대의 경우 역 바이어스되어 온도를 증가 시키게 된다.

앞서 TEC에서 언급되었듯이, 냉각-가열 방식은 제백(Seebeck)효과와 페르티에 효과를 이용한 반도체 냉각 방식을 이용하여 공진기의 온도가 제어되는데, 다음과 같은 전달 특성을 갖는다(그림 11).

$$I_{TEC} = (I_{SET} - k) \times G(I) \tag{6}$$

레이저 출력의 시작점이나 펄스 모드와 같이 순간적으로 광 출력 및 열이 발생하는 경우, 레이저 모듈의 온도 또한 급격하게 증가되게 되고, 안정상태(설정온도)에 도달하기까지 heat load와 ΔT의 값에 따라 약간의 응답시간이 발생한다.

III. 시스템 제어프로그램

그림 12는 시스템의 초기에 전시되는 화면의 전체 플로우차트이며, 시스템에 전원을 인가하면 터치스크린 화면을 통해 어떤 방사모드를 선택할 것인지를 묻는다.

사용자의 선택에 따라서 C.W 모드, 펄스모드, 버스트 펄스 모드를 이용할 수 있다.

1. C.W 방사모드 제어프로그램.

C.W 모드 초기 화면에서 레이저 방사 값을 설정할 것인지, 주 메뉴로 돌아가서 다른 방사모드를 선택할 것인지 묻는다. 사용자가 원하는 파워와 방사시간을 입력한 후 레이저 방사를 시작한다. 값 입력 방식은 터치

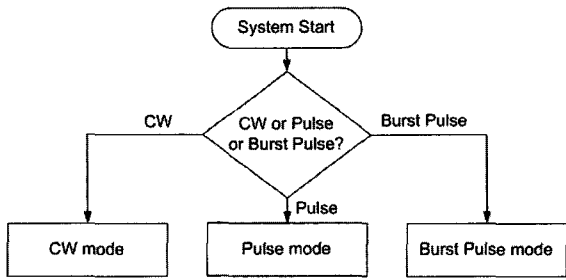


그림 12. 시스템 제어를 위한 메인흐름도
 Fig. 12. Main flow chart for system control.

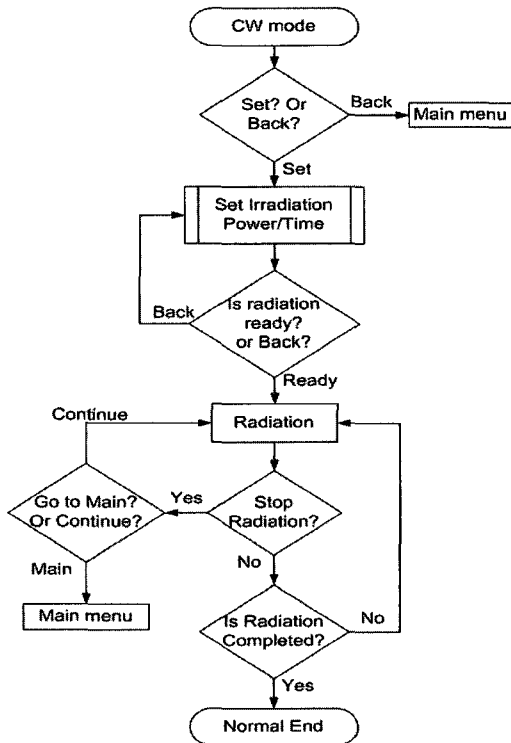


그림 13. C.W 방사프로그램 흐름도
 Fig. 13. C.W radiation program flow chart.

스크린 키패드를 이용하여 입력하도록 하였으며, 각 페이지 정보에 따라 원하는 출력을 제어할 수 있다.

2. 펄스 방사모드 제어 프로그램

펄스모드 방사모드는 89c55의 타이머 인터럽트를 이용하여 온/오프 시간이 제어된다.

그림 14의 펄스모드는 펄스모드 초기화면에서 입력 또는 메인 화면으로 복귀를 선택할 수 있으며, 원하는 펄스 온/오프 타임을 사용자가 임의로 정하여 입력한 후 출력 시간을 세팅한다. 입력이 끝났으면 레이저 방사를 시작하며, 방사도중 사용자의 판단에 따라 세팅값을 재조정하거나 다른 방사모드를 선택하여 방사할 수 있다.

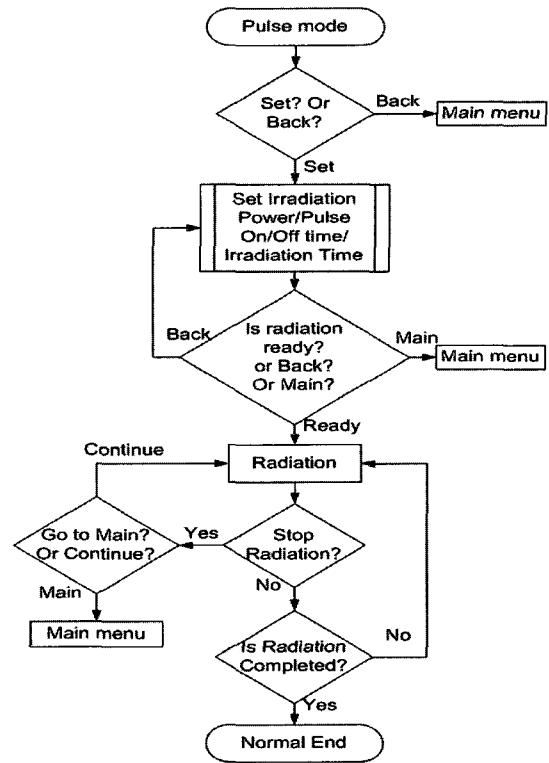


그림 14. 펄스모드 방사 프로그램 흐름도
 Fig. 14. Pulse wave radiation program flow chart.

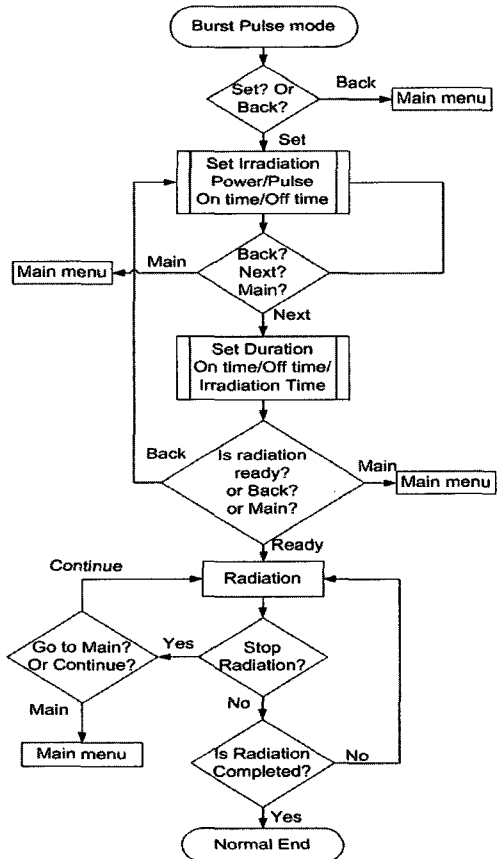


그림 15. 버스트펄스 방사프로그램 흐름도
 Fig. 15. Burst Pulse wave program flow chart.

3. 버스트펄스 방사모드 제어 프로그램

버스트펄스 방사모드는 펄스 온 타임과 오프 타임, 듀레이션(duration) 온 타임과 듀레이션 오프타임을 각각의 변수에 저장하여 이를 타이머 인터럽트 값으로 입력하여 레이저의 방사출력을 제어하도록 설계하였다.

버스트펄스모드는 기본적으로 펄스모드 형태를 취하지만, 펄스를 다발형태로 즉 펄스 방사/방사중지 형태로 레이저가 출력된다. 이는 레이저 광에너지의 과다한 축적으로 인한 열적 손상과 산소의 충분한 공급을 위해 제안된 방사모드이다.

IV. 결 과

1. 광파장 안정성

광파장은 15°C 레이저 공진기 상태에서 피크파장 635.3nm의 출력을 내었으며, 광파장의 안정성 $\pm 0.2\%$ 이내의 범위로 동작하였다(그림 16). 안정성은 피크파장의 변화를 측정하는 것이며, 실험실 온도 25.4°C, 습도 36% 조건에서 이루어졌다.

MS257 스펙트로스코프를 이용하여 slit은 4 μ m 개방상태에서 grating 1800/500으로 하여 8시간 동안 측정하였다. 레이저 출력은 350mW로 고정하였다.

위 실험을 통해 레이저 공진기 내부 온도를 제어하는 온도 컨트롤러의 제어 성능을 확인하였으며, 레이저의 광파장은 635nm의 파장 안정성 $\pm 0.2\%$ 로서 매우 안정적이며, 광역학적 암치료에 대한 적합성이 인정된다.

공진기 온도 15°C에서 측정하는 광파장은 그림 17과 같다. 레이저빔은 635 \pm 3nm의 출력 파장을 나타냈다.

레이저 공진기의 온도는 광파장의 변화에 영향을 준다. 각 공진기 온도에 따른 레이저 파장의 천이는 그림 18과 같다. 실험의 조건은 파장 안정성 실험과 동일하며, MS257 스펙트로스코프 세팅도 동일하게 하였다.

본 파장안정성 평가 통하여 레이저 공진기 온도 컨트롤러 및 광파장의 안정성이 입증되었으며, 광역학적 치료에 대한 적합성이 확인되었다.

2. 광출력 안정성

레이저 공진기 온도 15°C, 레이저 출력 300mW로 8시간 동안 측정하면서 광출력의 변동률을 측정하였으며, 출력의 안정성은 0.3% 이내의 범위로 매우 안정적으로 동작하였다(그림 19). 광출력 안정성 평가는 실험실 온도 25.2°C 습도 34%에서 8시간 동안 측정하였다. NOVA PD-300 모델을 이용하였으며, 센서는 최대 3W

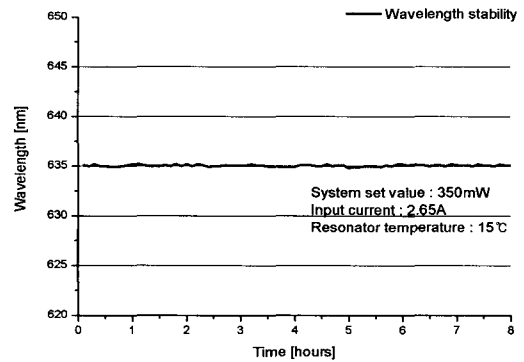


그림 16. 파장의 안정성
Fig. 16. Wavelength stability.

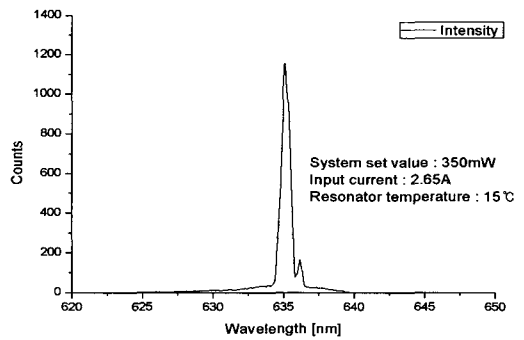


그림 17. 15°C 공진기 조건에서의 파장측정
Fig. 17. Wavelength measurement at 15°C resonator.

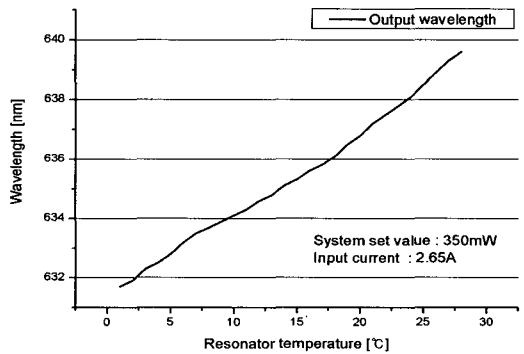


그림 18. 온도에 따른 파장변화 비교
Fig. 18. Temperature-induced wavelength drift comparison

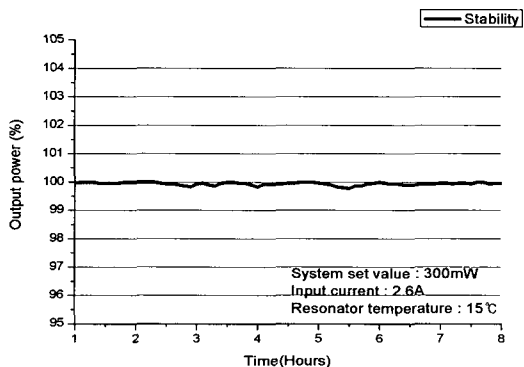


그림 19. 출력 파워의 안정성
Fig. 19. Output power stability.

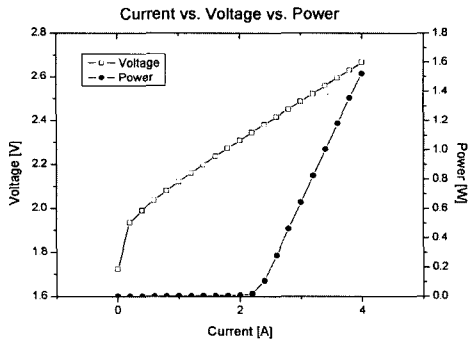


그림 20. 전류 대 전압 대 레이저 출력
Fig. 20. Current vs. voltage vs. laser power output.

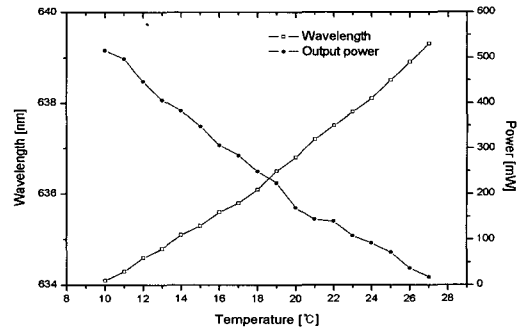


그림 22. 온도에 따른 파장과 출력의 변화 비교
Fig. 22. temperature-induced wavelength & output power drift comparison.

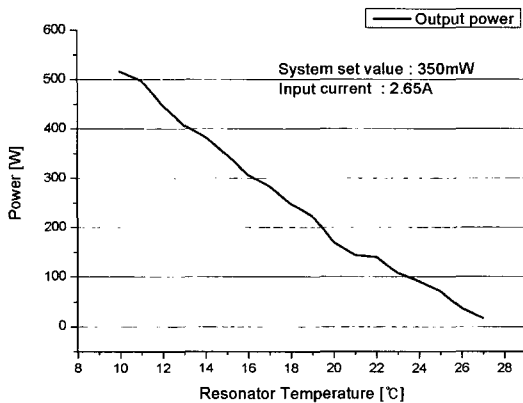


그림 21. 온도에 따른 레이저 출력 변화
Fig. 21. Temperature-induced output power drift comparison.

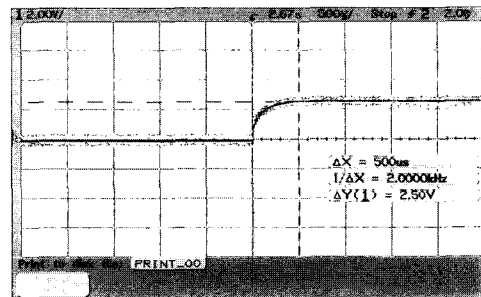


그림 23. 펄스 상승시간
Fig. 23. Rising time of pulse.

까지 측정할 수 있는 필터 내장형 센서이다.

그림 20은 레이저 공진기에 인가되는 전압과 전류와 출력되는 파워와의 관계를 나타내는 그래프로서, 공진기 온도 15°C에서 300mW를 출력하려면, 2.42V, 2.6A의 범위를 유지할 때에 가능하다. 따라서, 위 광출력 안정성 0.3%는 또한 레이저 드라이버의 출력 안정성이기도 하다.

레이저의 출력은 2.2A 부근에서 문턱치를 넘어 출력되기 시작하며, 최대 1.52W 출력을 내는 4A 부근까지 선형적인 관계를 가졌다(그림 20).

공진기의 내부 온도에 따라 레이저 출력의 세기는 달라지는데, 온도가 낮으면 낮을수록 레이저의 광출력의 세기는 커지고 공진기 온도가 높을수록 레이저의 출력은 낮아졌다.

그림 21은 광 파장 관계는 고려하지 않았으며, 단지 광출력의 세기만을 나타내었다. 측정의 조건은, 레이저 시스템의 사용자 메뉴에서 350mW로 세팅하여 출력을 측정하였다.

다음 그림 22는 온도에 따른 광 파장 및 광출력 세기

의 변화를 나타낸 것으로, 레이저의 출력 세팅값 350mW로 고정된 상태에서 측정하였을 때의 각 온도별 레이저 파장과 실제 출력 값의 변화를 나타내었다.

광파장과 광출력의 안정성 실험의 결과로부터 본 다이오드 레이저 시스템은 공진기의 온도에 따라 광파장 및 광출력의 세기가 변하게 되므로, 공진기 온도를 일정한 범위로 유지하는 온도 제어장치와 레이저의 드라이버의 전류제어장치가 레이저의 성능을 좌우하는 중요한 요소임을 알게 되었다. 본 광역학적 레이저 암치로 시스템은 파장 안정성 $\pm 0.2\%$ 와 광출력 안정성 0.3%의 우수한 성능을 나타냄으로써 온도와 전류가 안정적으로 제어됨을 알 수 있었다.

3. 방사 제어성능

그림 23, 24는 펄스 스위칭시에 레이저의 펄스 응답 시간을 타낸 것이다. 응답시간은 각각 500 μ s였다. 본 측정은 레이저 출력 300mW에 대하여 버스트 펄스 방사 모드으로써 방사하였다.

그림 25는 연속 방사모드, 그림 26은 펄스 방사모드를 측정한 것이며 정확하게 제어되고 있다. 그림 27은 버스트펄스 방사모드를 측정한 것이며, 펄스 온 타임 50ms, 펄스 오프 타임 50ms, 펄스의 다발인 듀레이션 온 타임

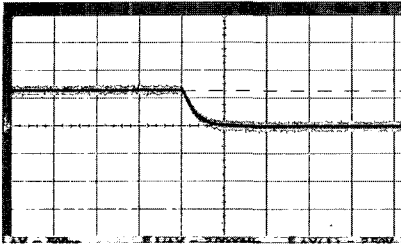


그림 24. 펄스 하강시간
Fig. 24. Falling time of pulse.

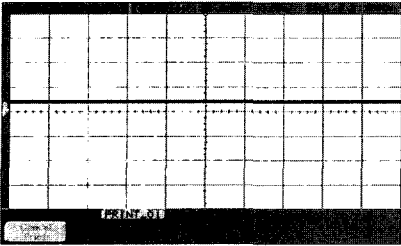


그림 25. C.W 신호 측정
Fig. 25. C.W signal measurement.

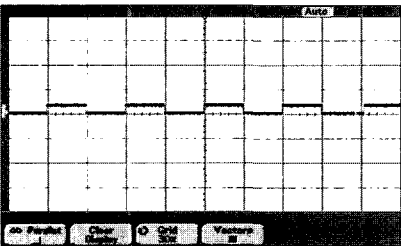


그림 26. 펄스신호 측정
Fig. 26. Pulse signal measurement.

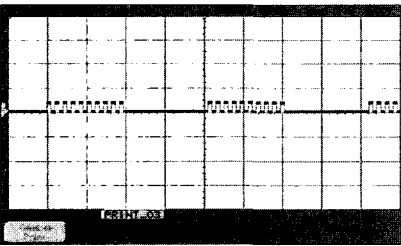


그림 27. 버스트펄스 신호 측정
Fig. 27. Burst pulse signal measurement.

1sec, 듀레이션 오프타임 1sec로 하여 레이저를 방사하는 제어신호이며 역시, 제어 값에 따라 정확하게 제어되었다.

위 측정 결과들로부터 각 방사모드에서 방사 제어 성능이 우수함을 확인하였고, 다음 실험에서 위 세 가지 방사모드를 이용하여 생체조직에 대한 열적 안전성을 평가하였다.

4. 생체조직에 대한 열적 안전성

그림 28, 29, 30은 각 방사모드별 생체조직에 대한 열

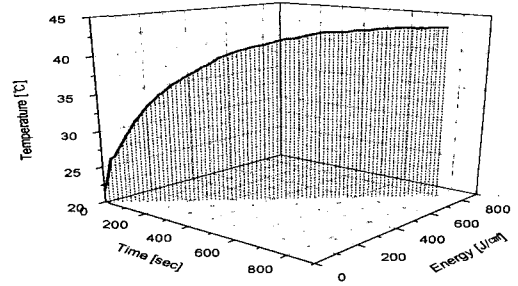


그림 28. C.W 방사에 대한 온도 변화
Fig. 28. Temperature trend with C.W radiation.

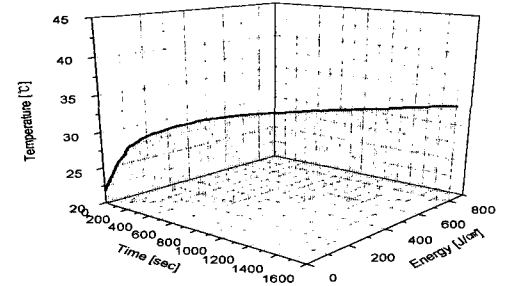


그림 29. 펄스방사에 대한 온도 변화
Fig. 29. Temperature trend with pulse radiation.

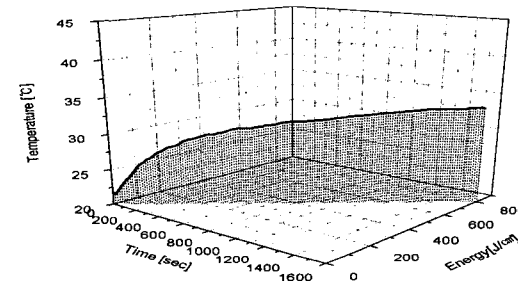


그림 30. 버스트펄스 방사에 대한 온도변화
Fig. 30. Temperature trend with burst pulse radiation.

적 영향에 관한 결과 그래프이며, 주입된 광 에너지량과 시간과 이에 따른 생체조직의 온도변화를 나타내었다. 생체조직에 대한 방사모드의 열적 영향평가는 돼지 근육조직 5mm 깊이에 온도 센서를 삽입하여, 1W/cm²의 파워밀도로 레이저 광을 조사하면서 생체 조직내 온도변화를 측정하였다. 각각의 방사모드에 대해 총 에너지량 800J/cm²을 각각 주입하였다.

그림 28의 측정은 C.W 모드로 1초에 1J/cm² 씩 800초 동안 광주입하였다.

연속 방사모드는 레이저 방사 초기에 급격한 온도상승을 보이며, 최대 43.7°C까지 상승하였으며 800초 이후에도 서서히 증가하는 경향을 보였다. 또한, 생체조직의 표면은 비가역적 열적 파괴현상이 보였다.

펄스모드는 펄스 반복률을 50%로 하여 1600초 동안

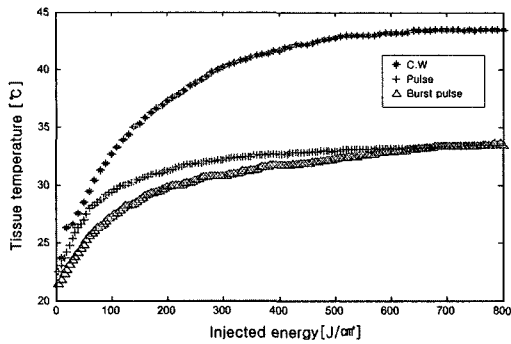


그림 31. 각 방사모드별 온도비교

Fig. 31. Comparison between three radiation modes in tissue temperature.

표 1. 각 방사모드별 온도비교

Table 1. Temperature comparison between three radiation modes.

방사모드	10J/cm ² 당 평균 온도 상승폭 (°C)	평균온도 (°C)
C.W	0.27	39.4
Pulse	0.09	31.7
Burst pulse	0.08	30.7

800J/cm²을 주입하였다(그림 29). 약 33.5°C에서 고정되는 경향을 보였으며 비가역적 조직 손상은 발견되지 않았다.

버스트펄스 방사모드는 초기부터 완만한 상승곡선을 그리면서 33.4~33.5°C에서 고정되는 경향을 보이며, 생체조직에 대한 비가역적 손상은 발견되지 않았다.

위 실험결과로부터 C.W 방사모드는 PDT 치료시에 열적 영향이 크게 작용하여 perforation이나 협착을 유발할 가능성을 보였다.

이에 반하여 펄스모드 및 버스트 펄스모드는 생체조직에 대하여 매우 안전한 동작 특성을 보였다. 생체조직에 대한 열적 영향은 표 1과 같다.

10J/cm²당 온도 상승폭은 지속적인 열에너지 축적 특성을 가진 C.W 모드가 가장 높고, 펄스유형의 방사모드 중에서도 듀레이션 오프타임을 가진 버스트펄스 방사모드가 0.08°C로 가장 안전성이 높은 열특성을 가지고 있다.

버스트펄스 중에서도 특히 약 30msec의 짧은 펄스로 방사할 때에 열적 효과가 우수하였다.

이 결과로부터 열에 약하거나, 조직을 열적 손상으로 부터 보호하고자 할 경우에 짧은 펄스폭의 버스트펄스를 이용하면 비가역적 손상을 방지할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 논문에서는 레이저 다이오드를 이용하여 레이저 암치료 시스템을 제작하고, 광파장, 광파워, 광 방사모드에 대하여 최적화하였다.

최적화에 대한 평가는 광파장의 안정성과 광출력의 안정성 및 광방사모드의 제어성능, 임상적 최적화에 대한 평가는 생체조직에 대한 각 광방사모드의 열적 특성 측정을 통해 이루어졌다.

첫째, 광파장의 안정성은 635±3nm의 피크치 광파장 ±0.2% 이내의 범위에서 매우 안정적으로 동작함으로써 광역학적 암치료에 대한 적합성이 인정 되었다. 광파장이 안정적으로 제어됨을 통해 또한 광파장의 변화에 영향을 주는 온도 컨트롤러의 동작 성능도 입증되었다.

둘째, 광출력의 안정성은 최대 출력 1.52W로 0.3% 이내의 안정성이 확인되었으며, 이는 레이저 출력의 세기에 영향을 주는 공진기 온도가 항상 일정하게 유지되었음을 보여주며, 레이저 드라이버의 공급전류가 일정하게 유지되었음을 나타낸다. 따라서 위 결과로부터 레이저 온도 컨트롤러 및 레이저 드라이버의 전류제어 성능이 우수함이 입증되었다.

셋째, 방사 제어성능은 펄스에 대하여 펄스 온 응답 시간과 펄스 오프 응답시간 각각에 대하여 500µs의 빠른 응답시간을 보였다. 또한 사용자가 지정한 각 방사모드와 펄스의 주기 및 입력 시간에 대하여 정확하게 제어되고 있음을 확인하였다.

넷째, 임상적 최적화에 대한 평가로서 생체조직에 대한 방사모드의 열적 특성 평가를 통해 기존 시스템의 C.W 방사모드와 본 연구에서 제안된 펄스 및 버스트 펄스의 우수성이 입증되었다. 즉, 에너지 10J/cm² 당 생체조직의 평균 온도 상승폭에 있어서, C.W는 0.27°C인 반면, 펄스는 0.09°C, 버스트 펄스는 0.08°C로 총 주입 에너지 800J/cm²에 대하여 C.W는 43.7°C로 생체조직의 비가역적 손상을 일으킨데 비해 펄스 및 버스트펄스 방사모드는 33.4~33.5°C로서 생체조직에 전혀 손상 없이 안전한 특성을 보였다. 특히, 짧은 펄스폭을 가진 버스트 펄스는 C.W 및 펄스에 비해서 초기 레이저 광조사 시점부터 매우 적은 온도 상승률을 나타내었다.

열에 약한 얇은 조직이나 정상조직을 열적 손상으로 부터 보호하고자 할 경우에 짧은 펄스폭의 펄스 및 버스트 펄스를 이용하면 조직의 열적 손상을 방지하고 안전하게 암치료 기술을 할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구결과로 제작된 광역학적 암치료 레이저 시스템

은 기존 암치료 시스템에 비해 열적 효과를 최대 20% 이상 경감할 수 있을 것으로 예상되며, 펄스폭이 좁은 버스트 펄스를 이용하면, 열적 효과 경감뿐만 아니라 산소 농도의 적정수준 회복으로 치료의 효율이 더욱 클 것으로 사료된다.

참고 문헌

[1] B C Wilson et al, "The physics of photodynamic therapy", Phys. Med. Biol. 31, pp.327-360, 1986.

[2] 임현수, "광역학적 암치료를 위한 635nm 다이오드 레이저 시스템 개발", J. Biomed. vol. 24, pp.319-328, 2003.

[3] 임현수, 변상현, "광역학적 치료법을 이용한 쥐의 악성종양 피사", J. Biomed. vol.25, pp.49-55, 2004.

[4] Tayyaba Hansan et al, "Fundamentals of photo-chemistry and photodynamic therapy, Photonics West, 21, Jan, 2001.

[5] James V Moore et al, "The biology of photo-dynamic therapy", Phys. Med. Biol. 42, pp.913-935, 1997.

[6] Alexander A. Strattonnikov et al, "Influence of Red Laser Irradiation on Hemoglobin Oxygen Saturation and blood volume in human skin in vivo", Proceedings of SPIE vol. 4257, pp.57-64, 2001.

[7] Ronald W. Waynant, "Lasers in Medicine", CRC press

[8] Schunck et al, "Oxygen consumption through metabolism and photodynamic reactions in cells cultured on microbeads", Phys. Med. Biol. vol 45, pp. 103-119, 2000.

[9] I Driver et al, "In vivo measurement of the optical interaction coefficient of human tumors at 630nm", Phys. Med. Biol., Vol. 36, pp. 805-813, 1991.

[10] James S. McCaughan, "A clinical manual : Photodynamic therapy of malignancies"

[11] Jolanda van den Boogert et al, "Photodynamic therapy for Esophageal leasion: Selectivity Dependents on Wavelength, Power, and Light Dose", The Society of Thoracic Surgeons

[12] Seema Gupta et al, "Cellular uptake, localization and photo-dynamic effects of haematoporphyrin derivative in human glioma and squamous carcinoma cell lines", Journal of photochemistry and photobiology B: Biology vol. 69, pp 107-120, 2003.

[13] A L McKenzie, "Can diffusion be assumed in correcting for oblique incidence in laser photodynamic therapy?", Phys. Med. Biol., vol 31, No. 3, pp. 285-290, 1986.

[14] Stuart L. Marcus, "Photodynamic therapy of human cancer", Invited paper of Proceedings of IEEE, vol. 80, No. 6, pp. 869-889, June, 1992.

[15] 송순달, "레이저의 의료응용", 다성출판사

[16] Biospec, "Application examples", <http://www.biospec.ru>

저자 소개



임 현 수(정회원)
 1993년 명지대학교 의용전자공학 박사
 1992년~1993년 Rensselaer Polytechnic Institute
 1995년~현재 충남대학교 의대 의공학과 주임교수
 1998년~현재 충남대학교 대학원 의공학협동과정 주임교수

<주관심분야: 분자영상, 영상처리, 생체 광학, 광역학적 진단 및 치료>



김 주 옥(정회원)
 1985년 충남대학교 대학원 의학석사
 1988년 충남대학교 대학원 의학박사
 1989년~현재 충남대학교 의과대학 교수.

<주관심분야: 분자영상, 영상처리, 생체 광학, 광역학적 진단 및 치료>

황 인 경(학생회원)
 1995년~1996년 원광대학교 전자공학과 졸업
 1995년~2004년 충남대학교 대학원 의공학협동과정 석사
 <주관심분야: 생체신호처리, 생체 광학, 광역학적 종양치료>