

## 레이저를 이용한 하지정맥류 치료의 정량화 연구

안민우<sup>1</sup> · Nguyen Van Phuc<sup>2</sup> · 오정환<sup>1,2,3</sup> · 강현욱<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>부경대학교 의공학과, <sup>2</sup>의생명융합공학협동과정, <sup>3</sup>해양과학 MIBT 융복합 인력양성사업단

### Quantitative Evaluation on Laser Performance for Endovenous Photocoagulation

Minwoo Ahn<sup>1</sup>, Nguyen Van Phuc<sup>2</sup>, Junghwan Oh<sup>1,2,3</sup> and Hyun Wook Kang<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering

<sup>2</sup>Interdisciplinary Program of Marine-Bio, Electrical & Mechanical Engineering

<sup>3</sup>Center for Marine-Integrated Biomedical Technology (BK21 Plus), Pukyong National University, Busan, Korea

(Manuscript received 28 May 2014; 11 June 2014; 12 June 2014)

**Abstract:** The purpose of the study was to identify the effect of laser parameters on photocoagulation to maximize safety and efficacy during varicose vein treatment. CW and pulsed modes at 1470 nm were initially compared as a function of power on bovine liver tissue. In the pulsed mode, various parameters including repetition rate, duty cycle, and irradiation time were compared to evaluate tissue response during thermal treatment. The results demonstrated that CW and pulsed modes yielded almost similar coagulation development possibly due to shorter irradiation time of 5 sec. Regardless of laser mode, both repetition rate and duty cycle presented constant coagulation rate whereas longer irradiation time facilitated coagulation process.

**Key words:** coagulation, laser parameters, varicose vein, 1470 nm

### 1. 서 론

하지정맥류는 정맥 내의 판막이 손상되면서 심장으로 가는 혈액이 역류하여 늘어난 정맥이 피부 밖으로 보이게 되는 질환으로 다리에 피로감, 통증 등을 유발한다. 전 세계적으로 볼 때 남성은 약 15%, 여성은 약 25%의 발병률을 가지며, 최근에는 20대 젊은 층들의 발병률이 점점 증가하고 있는 추세이다[1]. 치료에는 약물을 통한 경화요법이나 수술을 통해 정맥조직을 제거하는 수술요법이 사용되고 그 중 늘어난 정맥에 파이버를 삽입, 레이저를 조사하여 coagulation

을 일으켜 협착시킴으로써 병든 혈관으로의 혈액 흐름을 막는 endovenous laser coagulation을 통한 치료가 최근 가장 많이 사용되고 있으며, 90% 이상의 높은 치료율을 보이고 있다[2-4]. 하지만 레이저를 사용한 하지정맥류에 대한 치료는 *in vitro*나 *in vivo*를 통한 연구보다는 곧바로 임상 연구를 통해 적용되어 적절한 치료 parameter에 대한 연구가 부족한 실정이다[5-7]. 따라서 하지정맥류 치료의 효율성과 안정성을 최적화 시키기 위해 레이저 parameter에 대한 정량적 연구가 필요하다.

본 연구에서는 1470 nm 레이저를 사용하여 조직에 조사함으로써 발생하는 coagulation의 부피를 cw mode와 pulsed mode를 비교하고 출력(W), 반복율(Hz), duty cycle(%), 그리고 조사시간(sec)의 영향으로 평가하였다. 본 연구의 목적은 다양한 parameter를 비교하여 최적화된 coagulation이 발생하는 조건들을 규명함으로써 하지정맥류 치료에 가장 적합한 레이저 parameter를 찾는 것에 있다.

Corresponding Author : Hyun Wook, Kang  
Department of Biomedical Engineering, Pukyong National University, Busan 608-737, Korea  
TEL: +82-51-629-5774 / FAX: +82-51-629-5770  
E-mail: wkang@pknu.ac.kr

이 논문은 부경대학교 자율창의학술연구비(2014년)에 의하여 연구되었음.

## II. 실험 방법

그림 1은 다양한 파장에 따른 물의 광흡수도( $\text{cm}^{-1}$ )를 나타낸 그래프이다. Endovenous photocoagulation에 사용된 980, 1064, 1320 nm에 비해 1470 nm는 헤모글로빈과 물에 대하여 강한 광흡수도를 가진다[8]. 특히 혈관 내 레이저 광을 조사했을 때 다량의 혈액으로 인해 많은 물이 존재하는 임상적 상황을 고려하여 1470 nm 파장이 이번 실험에 사용되었다. 또한 같은 이유로 다량의 혈액과 수분을 함유하고 있는 bovine liver 조직을 실험의 조직 모델로 선택하였다. Bovine liver 조직을 구매 후 변형이나 dehydration을 최소화하기 위해 섭씨 4도에서 보관하였으며, 실험 전에 조직을 1 cm의 두께와  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  넓이로 준비하였다. 실험 동안에 조직은  $8 \times 6 \text{ cm}^2$  ( $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$ 의 사각형 구멍을 가진)의 chamber 위에 놓였으며, 조직의 표면을 일정하게 유지하기 위해 플라스틱 플레이트로 고정하여 조사 부위 표면이 균일하게 위치하도록 조정하였다. 그림 2는 실험에 사용된 실험 장치에 대한 모식도이다. 조직 반응 실험에서는 1470 nm 다이오드 레이저(Veincare, WonTech, Daejeon, Korea)가 사용되었다. 이 레이저는 CW mode에서 15 W, pulsed mode에서 12 W의 최대 출력을 가졌으며 시간적 조사 조건인 반복율(2~10 Hz)와 duty cycle(20~80%)의 변경이 가능하였다. 여기서 반복율은 1 초당 조사되는 펄스의 수, duty cycle은 한 펄스레이저에서 펄스당 가지는 pulse duration의 크기를 결정하는 요인으로 사용되었다. 레이저가 조사되는 면적을 균일하게 하기 위해 직경 400  $\mu\text{m}$ 의 멀티모드 파이버를 이용하여 레이저 에너지를 전달하였다. 조직 표면과 파이버 간의 거리는 1 cm로 일정하게 유지하였으며, 파이버로 인한 실험 오차를 최소화하기 위해 파이버 끝 단에서 레이저 출력을 측정하여 5% 이상의 오차가 발생

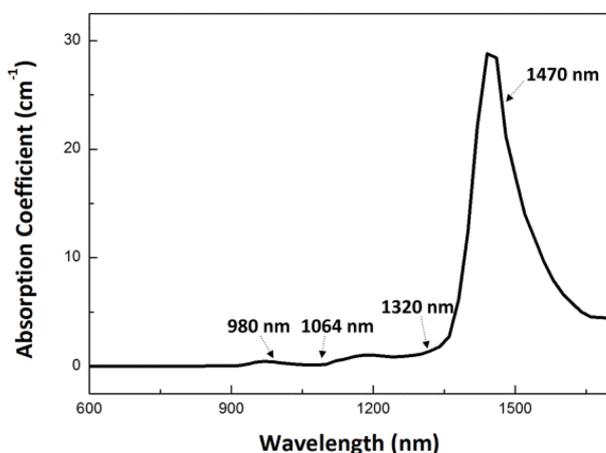


그림 1. 파장에 따른 물에 대한 광흡수도.

Fig. 1. Optical absorption coefficient of water as function of wavelength.

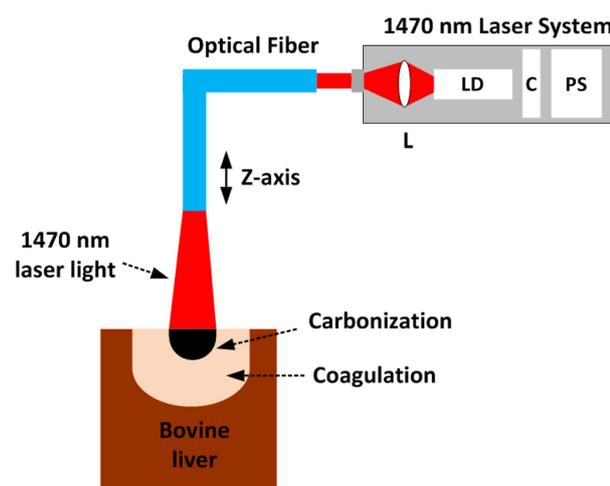


그림 2. 1470 nm 레이저와 광섬유를 이용한 실험방법 모식도(PS: Power supply, C: circuit, and LD: laser diode).

Fig. 2. Experimental setup of 1470 nm laser using optical fiber (PS: Power supply, C: circuit, and LD: laser diode).

할 경우 파이버를 다시 polishing하여 출력 변화를 줄였다.

조직실험은 1) CW와 Pulsed 레이저 비교, 2) Pulsed mode 하에서 반복율, duty cycle 그리고 조사시간의 변화에 대한 조직 반응을 분석하였다. CW와 Pulsed mode의 특성을 비교하기 위해 조직 실험 전 레이저 출력 측정(S314C, Thorlabs, New Jersey, USA)을 통하여 다양한 조건에서도 동일한 출력을 생성하는 레이저 parameter를 선정하였다(1.3, 2.6, 3.9, 5.3, 6.5, 그리고 7.8 W). 그리고 하지정맥류 레이저 치료법은 혈관의 coagulation을 극대화시키는 것이 목적이나 과다발열에 의한 carbonization이 발생할 경우 치료의 효율이 떨어지게 된다. 따라서 시간에 따른 coagulation과 carbonization의 발생 정도를 15, 30, 45, 60 초의 다양한 레이저 조사시간을 적용하여 비교 분석하였다. 레이저 출력 비교실험의 경우 반복율은 10 Hz, 조사시간은 5 초, duty cycle은 80%로 고정하였다. Pulsed mode를 이용하여 coagulation에 적합한 레이저 조사 parameter를 찾기 위해 반복율을 2, 4, 6, 8, 그리고 10 Hz로 변화시키면서 조사시간 5 sec, 80% duty cycle, 2.6 W 출력으로 고정시켜 조직 반응을 분석하였다. Duty cycle의 경우 20, 40, 60, 그리고 80%로 변화시키면서 조사시간은 5 sec, 반복율은 10 Hz로 고정하였으며, duty cycle의 변화로 인해 최대 출력이 20%에서 2.1 W로 측정되었기 때문에 레이저 출력을 2.1 W로 고정하여 비교 조직 실험을 실시하였다. 끝으로 조사시간의 영향을 알아보기 위해 1, 3, 5, 7, 그리고 9 초로 시간을 변화시키면서 실험하였으며, 이때 80% duty cycle, 10 Hz 반복율, 그리고 2.6 W 출력으로 고정하였다. 통계적 분석을 위해 각각의 조건에서 5번의 실험을 실시하였다.

실험 후, top view와 cross sectional view를 디지털 카메라(D5100, Nikon, Japan)로 이미지를 획득하였으며, 조직의 색 변화를 근거로 하여 조직의 광열반응 정도를 digital microscope (Dino-Lite pro, Ihoupe, Inc., Korea)으로 촬영한 후, 정량화를 위해 imaging software (Image J, National Institutes of Health, USA)를 사용하였다. 레이저와의 상호작용으로 인해 노랗게 변색된 부분을 coagulation, 탄화에 의해 검게 손상된 부분을 carbonization이라고 정의하였다. 특히 coagulation 분포를 정량화 하기 위하여, 전체 조직 변화를 hemi-ellipsoid라고 가정함으로써 변화 체적( $V = \pi D^2 h / 6$ ;  $D$  = 변화 길이,  $h$  = 변화 깊이)를 각각 계산하였다. 그리고 coagulation만의 체적을 구하기 위해서 같은 방법을 사용하여 측정된 carbonization을 전체 coagulation 체적에서 제외하였다. 마지막으로 레이저 조사 시간을 나누어 줌으로써 시간당 발생한 coagulation 체적인 coagulation rate ( $\text{mm}^3/\text{sec}$ ; 식1)를 계산하여 비교하였다. 그리고 coagulation 발생량으로부터 carbonization 발생량을 나누어준 coagulation ratio를 이용하여 조직 내 coagulation의 정도를 비교 분석하였다.

$$\text{Coagulation Rate} = \frac{\text{Coagulation Volume}}{\text{Irradiation Time}} \quad (1)$$

통계학적인 비교를 위해 각 조건에서의 구한 값을  $\text{mean} \pm 1\text{SD}$ (즉, one standard deviation)의 형태로 그래프에 나타냈으며, Students' t-test를 이용하였으며, p-value가 0.05보다 작은 경우 통계적으로 차이가 있다고 판단하였다.

### III. 실험 결과

그림 3(a)는 조직에 1.3과 7.8 W 레이저 출력을 CW와 pulsed mode를 각각 사용하여 5초 동안 조사한 뒤의 조직 단면도이다. 위의 결과에 따르면 1.3 W에서는 상대적으로 작은 양의 coagulation만 발생하였고, 7.8 W에서는 carbonization과 다량의 coagulation이 발생하였다. 두 가지 mode에서의 열처리에 따른 조직 반응은 비슷하게 나타났다. 그림 3(b)는 3.9 W의 레이저 출력을 이용하여 5초와 30초 동안 조사 후 비교한 조직 단면도이다. 10초 이상의 레이저 조사시 파이버 손상이 발생함을 감안하여 그림 3(a)와 달리 3.9 W의 레이저 출력을 대신 선택하여 사용하였다. 그림 3(a)에서 CW와 pulsed mode에서 생성된 carbonization이 큰 차이가 없었던 반면에 그림 3(b)에서는 30 초에서 pulsed mode에 비해 CW mode는 많은 양의 carbonization(검은 색 부분)이 발생하였음을 알 수 있었다.

그림 4(a)는 CW와 pulsed mode에서 coagulation rate를 레이저 출력에 대해 비교한 그래프를 나타내고 있다.

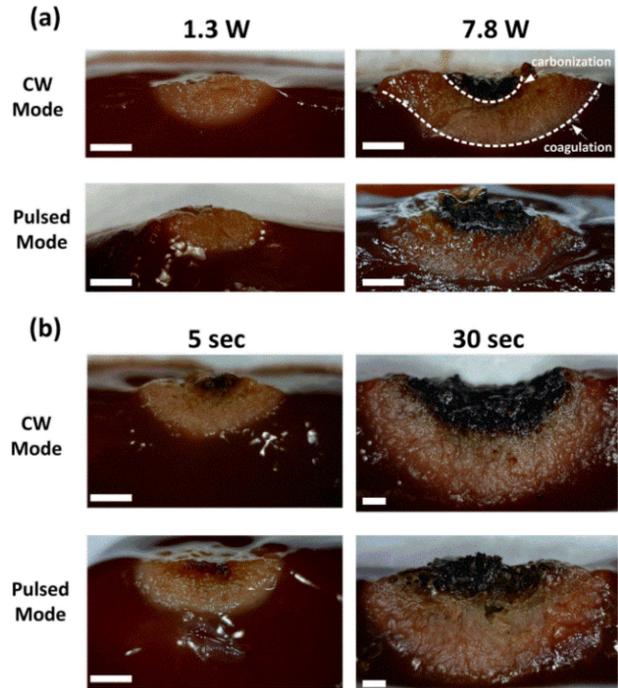


그림 3. CW와 Pulsed mode 레이저를 각각 (a) 1.3 W와 7.8 W의 파워로 5초 동안 조사한 후의 조직 단면도와 (b) 3.9 W 레이저 출력을 5초와 30초 동안 조사한 후의 조직 단면도(bar = 0.1 mm).

Fig. 3. Cross-sectional view of tissue (a) after 5 sec irradiation at 1.3 and 7.8 W and (b) after 5 and 30 sec at 3.9 W (bar = 0.1 mm).

Coagulation rate는 CW mode 일 때 0.016, 0.024, 0.034, 0.046, 0.058  $\text{mm}^3/\text{sec}$ 로 나타났으며, pulsed mode에서는 0.016, 0.024, 0.036, 0.054, 0.060, 그리고 0.068  $\text{mm}^3/\text{sec}$ 를 나타냈다. 1.2 W에서 6.5 W까지의 출력에서는 두 mode간의 coagulation rate의 차이가 거의 없었으나 ( $p > 0.05$ ), 7.8 W 출력 적용 시 CW mode의 coagulation rate이 감소하기 시작하였다( $p = 0.002$ ). 또한 실험에서 mode에 상관없이 5.3 W 이상의 출력을 조사할 경우 조직 내에서 carbonization이 발생하기 시작하였음을 발견하였다. 그림 4(b)는 3.9 W에서 조사시간에 따른 두 mode에서 coagulation의 발생 정도 (즉, coagulation ratio)를 나타내고 있다. 파워에 따른 실험에서 carbonization이 발생하지 않고 가장 높은 파워인 3.9 W가 실험에 사용되었다. 짧은 조사시간(5 sec)에서는 두 mode가 거의 일치하는 coagulation의 발생 정도를 보였으나, 조사시간이 15 sec로 증가하였을 때 거의 3배 정도의 차이가 발생함을 알 수 있었다. 그러나 지속적으로 조사 시간이 증가함에 따라 coagulation 발생비율의 차이가 점차 감소하는 것을 알 수 있었다.

그림 5는 pulsed mode하에서 coagulation rate와 그에 상응하는 펄스 에너지를 (a) 반복율, (b) duty cycle 그리

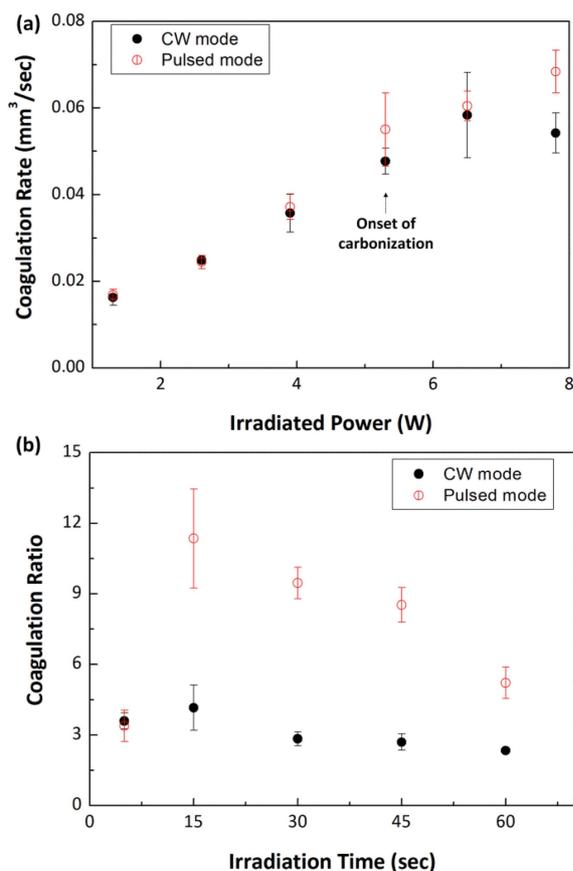


그림 4. CW와 Pulsed mode에서의 (a) 레이저 출력에 따른 coagulation rate(5초 조사)와 (b) 조사 시간에 따른 coagulation ratio 비교(3.9 W); N = 5.

Fig. 4. Comparison of tissue response between CW and Pulsed modes: (a) coagulation rate as function of power for 5 sec irradiation and (b) coagulation ratio at 3.9 W as function of irradiation times (N = 5).

고 (c) 조사시간에 대하여 비교한 결과를 나타내고 있다. 반복율의 경우 반복율의 변화에 관계없이 일정한 coagulation rate ( $0.026 \pm 0.002 \text{ mm}^3/\text{sec}$ ;  $p > 0.05$ )이 발생하였다. 2 Hz에서 소량의 carbonization이 조직 표면에서 랜덤하게 분포하였으나 나머지 반복율에서는 발견되지 않았다. 반면에 각각의 반복율에서 펄스당 에너지를 비교하였을 경우, 1.69, 0.84, 0.69, 0.68 그리고 0.52 J로 산출되었으며, 반복율이 증감함에 따라 일정한 평균 출력에 의해 펄스 에너지가 감소함을 알 수 있었다. Duty cycle의 경우 반복율과 비슷하게 duty cycle의 값에 상관없이 일정한 coagulation rate ( $0.022 \pm 0.002 \text{ mm}^3/\text{sec}$ ;  $p > 0.05$ )이 발생함을 알 수 있었다. 그리고 60과 80%에서만 소량의 carbonization이 조직 표면에서 랜덤하게 발생하였다. 또한 각각의 duty cycle에 해당하는 펄스 에너지도 계산하였으며, 2.10, 1.05, 0.70, 0.53 J로 산출되었고, duty cycle의 증가에 따라 해당 펄스 에너지가 상대적으로 급격하게 감소함을 알 수 있

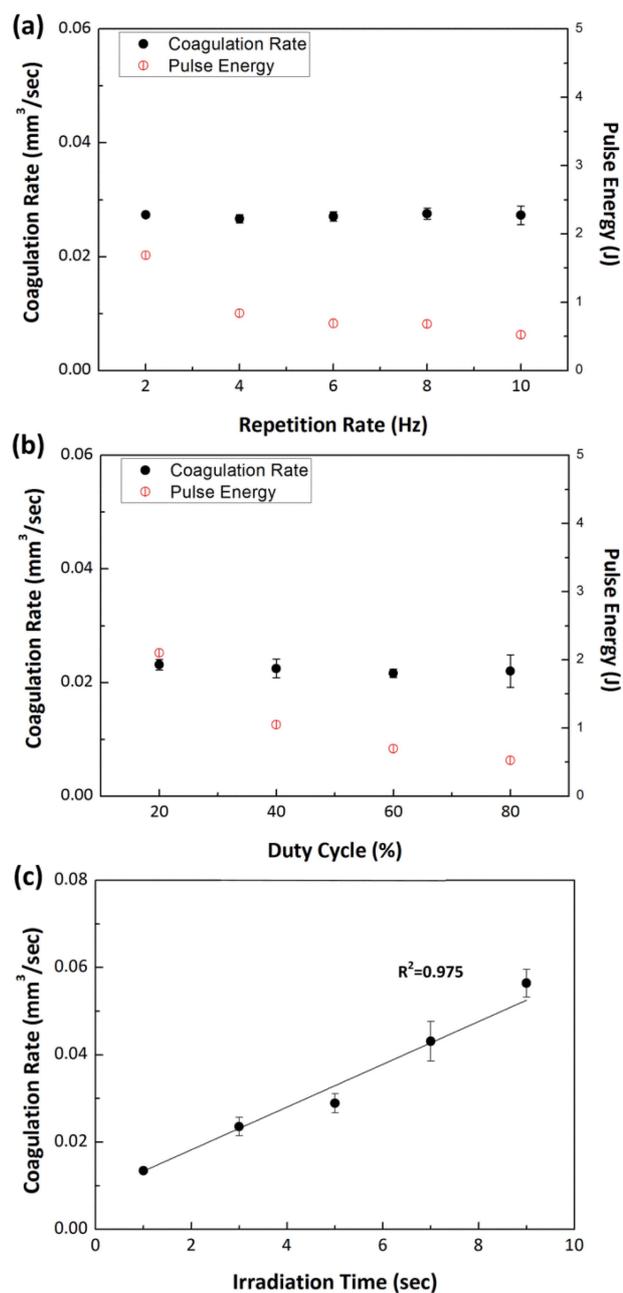


그림 5. (a) 반복율(2.6 W), (b) duty cycle (2.1 W) 그리고 (c) 조사 시간(2.6 W)에 따른 coagulation rate와 펄스 에너지 비교 (N = 5).

Fig. 5. Comparison of coagulation rate and corresponding pulse energy as function of (a) repetition rate at 2.6 W, (b) duty cycle at 2.1 W, and (c) irradiation time at 2.6 W (N = 5).

었다. 마지막으로 조사시간의 경우, 시간당 coagulation 발생량이 조사시간에 선형적으로 비례하면서 0.006에서  $0.028 \text{ mm}^3/\text{sec}$ 로 증가함을 알 수 있었다( $R^2 = 0.975$ ). 또한 9 초의 조사시간에서만 carbonization이 시작되는 것을 발견하였으며 그 이하에서 coagulation만이 생성되었다.

## IV. 토 의

실험결과에 따르면 조사시간이 짧을 경우 CW와 pulsed mode에 관계없이 비슷한 정도의 coagulation rate이 발생하였으나(그림 4), 조사시간이 증가함에 따라 pulsed mode를 사용했을 때 더 높은 coagulation rate이 나타남을 알 수 있었다. 본 실험에서 짧은 조사시간을 사용한 이유는 임상 시술에서 파이버를 후퇴시킴으로써 레이저와 치료 혈관과의 조직반응 시간이 매우 짧기 때문에 실제 시술과의 비슷한 환경을 만들기 위해서였다. 그러나 증가된 조사시간에 의해 조직 내에 열에너지가 축적될 수 있는 시간이 길어지면서 열에너지 축적율이 전도율보다 높아져 축적된 많은 열에너지로 인해 조직의 변화 정도(coagulation)이 빠르게 발생한 것으로 보여진다. 특히 열전달 관점에서 CW mode는 지속적인 에너지를 전달하기 때문에 상대적으로 각 pulse 사이의 간격으로 인한 부분적 냉각효과를 유발하는 pulsed mode에 비해서 carbonization이 많이 발생되었으며, 하지정맥류 치료의 경우 빠른 coagulation을 유발하기 위해 pulsed mode가 더 적절함을 예상할 수 있었다[9]. 그러나 pulsed mode의 경우 상대적으로 긴 조사시간에서 coagulation이 carbonization에 비해 여전히 감소하였으며, 조사시간의 증가를 통해 열에너지 축적율이 열평형 상태를 충족시키지 못하면서 coagulation된 조직이 carbonization 상태로 변화하였음을 알 수 있었다. 따라서 pulsed mode를 이용한 효과적 치료를 위하여 혈관 테스트를 통해 coagulation 정도의 정량적 측정을 하고 치료 조사시간의 최적화를 실행할 계획이다.

Coagulation rate가 반복율과 duty cycle의 변화에 관계없이 일정하게 발생하였으나(그림 5(a)과 5(b)), 각각의 parameter에 따른 펄스 에너지는 감소함을 알 수 있었다. 일반적으로 펄스 에너지가 높아질 경우 최고 출력이 높아지기 때문에 이론적으로는 레이저와 조직의 반응이 더 효율적으로 발생하여야 하나 현 실험 조건의 경우 낮은 레이저 평균 출력을 이용함으로써 최고 출력에 따른 조직 반응이 나타나지 않았던 것으로 사료된다. 특히 낮은 평균 출력이 주어져서 조사시간에 따른 조직 반응이 매우 크고 일정하게 발생하였으며(그림 5(c)), 이에 따라 상대적으로 펄스 및 최대 출력의 효과가 최소화 되었을 것으로 예상된다. 따라서 보다 높은 평균 출력을 이용하여 최고 출력이 다른 펄스를 통해 반복율과 duty cycle의 조직 coagulation 상에서 어떤 영향을 줄 것인지에 대한 후속연구를 진행할 계획이다.

본 실험은 많은 조건을 테스트 하였으나 실제 시술과 비교할 경우 몇 가지 한계점을 가졌다. 먼저 일반적 시술이 혈액이 존재하는 혈관 내부에서 시행되기 때문에 bovine liver 조직은 이와 같은 조건을 만족시키지는 못 하였다. 두 번째

로 duty cycle의 condition을 실제 임상에서 사용되는 것처럼 조절하였기에 별다른 변화가 관찰되지 않았던 것으로 사료된다. 따라서 Duty cycle의 직접적 비교를 통해 같은 양의 에너지를 긴 시간으로 조사하는 것과 짧은 시간으로 조사함에 따라 coagulation 발생 정도를 비교할 수 있으며, 이를 위해서 실제로 측정된 각각 다른 duty cycle 하에서 같은 출력을 가지는 조건들을 사용하여 실험을 진행할 계획이다. 세 번째로 각각의 조건에 따른 coagulation 발생 정도는 알 수 있었으나 정확하고 효과적인 parameter 분석을 위해서는 통계학적인 연구가 필요하다. 따라서 본 연구를 바탕으로 향후 연구에서는 Box-Behnken Design을 통해 통계학적 방식을 이용하여 다양한 조건들을 최적화시키고, 주사펌프를 이용한 pull-back 파이버 control 시스템을 통해 시술의 조건을 만족시킴으로써, 하지정맥류 치료에 최적화된 parameter를 확인할 계획이다[10,11].

## V. 결 론

본 논문에서는 하지정맥류 치료에 적합한 최적의 parameter를 찾기 위해 레이저를 사용하여 coagulation 발생 정도의 정량적 분석을 연구하였다. CW와 pulsed mode 중 pulsed mode를 사용하는 것이 높은 coagulation rate를 나타내는 것을 확인하였다. 짧은 조사시간으로 인하여 반복율과 duty cycle의 변화는 coagulation 발생에 영향을 미치지 못하였다. 추후 통계학적 최적화 연구를 통해 일정하고 빠르게 coagulation을 유발하는 레이저 parameter를 찾을 계획이며, 시술 조건을 최대한 반영하기 위해 파이버 조절 시스템 개발연구가 진행 중이다. 지속적이 정량화, 최적화 및 파이버 조절 연구를 통해 하지정맥류 치료의 효용성 및 안정성 향상에 크게 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

## References

- [1] Bradbury, A. et al., "What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey," *Bmj.*, vol. 318, no. 7180, pp. 353-356, 1999.
- [2] Dwerryhouse, S. et al., "Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial," *Journal of Vascular Surgery.*, vol. 29, no. 4, pp. 589-592, 1999.
- [3] Navarro, L., Min, R.J., and Bone, C., "Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins-preliminary observations using an 810 nm diode laser," *Dermatologic surgery.*, vol. 27, no. 2, pp. 117-122, 2001.
- [4] Min, R.J., Khilnani, N., and Zimmet, S.E., "Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results," *Journal of Vascular and Interventional Radiology.*, vol. 14,

- no. 8, pp. 991-996, 2003.
- [5] Weiss, R.A., and Weiss, M.A., "Controlled Radiofrequency Endovenous Occlusion Using a Unique Radiofrequency Catheter Under Duplex Guidance to Eliminate Saphenous Varicose Vein Reflux: A 2-Year Follow-Up," *Dermatologic surgery.*, vol. 28, no. 1, pp. 38-42, 2002.
- [6] Darwood, R. et al., "Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins," *British Journal of Surgery.*, vol. 95, no. 3, pp. 294-301, 2008.
- [7] Carandina, S. et al., "Varicose vein stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): a long term randomised trial," *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.*, vol. 35, no. 2, pp. 230-237, 2008.
- [8] Sroka, R. et al., "Endovenous Laser Application," *Phlebologie.*, vol. 42(121-129), 2013.
- [9] Steiner, R., "Laser-tissue interactions," in *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*, pp. 23-36, Springer (2011).
- [10] Solanki, A.B., Parikh, J.R., and Parikh, R.H., "Formulation and optimization of piroxicam proniosomes by 3-factor, 3-level Box-Behnken design," *AAPS PharmSciTech.*, vol. 8, no. 4, pp. 43-49, 2007.
- [11] Massaki, A.B. et al., "Endoluminal laser delivery mode and wavelength effects on varicose veins in an Ex vivo model," *Lasers in surgery and medicine.*, vol. 45, no. 2, pp. 123-129, 2013.