

# 직류 전류 이용 종양세포치료의 특성 연구

양태건<sup>a</sup> · 김재홍<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>가속기이용기술개발팀, 한국원자력의학원, 서울 139-706

<sup>b</sup>방사성의약품생산사업팀, 한국원자력의학원, 서울 139-706

(2011년 2월 23일 받음, 2011년 4월 1일 수정, 2011년 4월 18일 확정)

정상 세포로부터 암과 같은 종양세포를 제거하는 방법으로 라디오주파수의 전자파를 이용하여 세포가 사멸되는 임계온도보다 높은 온도로 국소 가열하는 발열 치료법이 임상에서 시술되고 있다. 그러나 이 기술은 임상에서 활발히 사용되기에는 여러 가지 제약 요인이 존재한다. 본 연구에서는 교류파 대신에 미소 직류전원을 사용하여 국소부위에 열을 발생하는 안전성이 증가된 방법의 실효성을 이론적으로 입증하고자 한다. 종양세포의 형태에 따라 적당한 모양의 전극을 종양조직에 삽입하고 종양조직의 형태와 유사한 열분포를 갖도록 제어하는 기술을 개발한다. 열원은 조직 내에 삽입된 전극과 매질에 형성되는 전기장에 의한 저항열이다. 종양 조직 내에 삽입된 전극에 10 V, 20 V, 30 V를 각각 인가하고 시간에 따른 열분포를 전산모의 하였다. 결과적으로, 20 V를 전극에 인가하면 1~2 분 이내에 버섯모양의 등온도 분포를 갖으며 세포를 고사시키는 온도 이상의 치료 영역이 형성됨을 보였다. 4개의 전극에 대칭적인 전위를 인가하고 50°C 이상의 온도 분포를 암 조직의 모양과 유사하게 분포하도록 조절하여 효과적인 치료를 수행 할 수 있는 가능성을 제시하고자 한다.

주제어 : 발열요법, 열분포, 직류전원, 수치해석, 생물학적 평가

## I. 서 론

직류전류를 이용하여 높은 열을 발생시킴으로 탈수 또는 화학작용을 일으켜 암세포를 괴사 시키는 치료법이 발열요법(hyperthermia)이다 [1]. 주로 열을 발생시키는 방법으로는 라디오 주파수 가열 [2], 마이크로파 가열, 초음파 가열 등이 있다. 치료에 주로 사용되는 라디오주파수는 보통 300 MHz 이하이며 1000 mA 이상의 고전류를 사용한다. 이 방법은 치료영역에 주입되는 고전류가 조직 내에서 100°C 이상의 고온을 유지하며 10분에서 15분 정도 장시간 시술하는 위험성이 있다. 이러한 위험요인을 제거하기 위해, 본 연구에서는 종양조직 부위에 아주 얇은 (~10 um) 전극을 삽입하고 매우 미세한 직류 전류를 흘려 45°C에서 50°C 이상의 열을 생성하게 함으로 종양세포의 생존환경을 파괴하여 암세포가 스스로 괴사하게 만드는 방법이다. 일반적으로 암세포는 45~50°C 이상으로 가열되면 세포내 단백질이 변성되고 세포막이 파괴되어 괴사된다 [3]. 괴사된 세포의 물리화학적 특성을 양전자소멸법 [4]으로 분석이 가능함이 제시되고 있다.

1895년 전기생물학자인 Golsinger가 개의 뇌에 직류전

류로 전기 자극한 후 조직이 병리학적으로 괴사되는 현상을 처음으로 보고한 이후에 1985년 스웨덴의 방사선과 교수인 Nordenstrom 박사가 폐암환자 대상으로 임상에 적용하기 시작하였다. 이후에 유럽을 중심으로 연구실험 및 임상치료가 시도되었으나, 미세전류 치료장비 개발에 어려움으로 활발하게 진행되지 못하였다. 이 방법은 전극에 다른 물질이 존재하면 전기저항 달라져 온도 분포가 균일하지 못한 단점이 있다. 특히, 피하지방에 과열을 발생 할 수 있다. 최근 전자 공학의 발달로 효과적인 장비 개발이 예측되어 새로운 암치료 기술로 주목을 받을 것으로 예측된다. 그러나, 현재에도 온열량을 결정하는 문제와 비침습적 온도 측정기술 개발이 필요하다.

발열요법은 전류가 흐를 수 있는 전기 탐침을 종양조직에 삽입하여 국부적으로 고열을 발생시켜 암세포를 괴사시키는 치료법이다. 국내에서는 1960년대에 시작하여 1985년 연세 암센터에서 축전지 방식의 라디오 주파수 영역의 전자파에 의한 국소가온법과 방사선치료를 병용으로 시술하고 있다. 국소온열치료법은 주로 간치료에 많이 사용되고 있으나 치료하고자 하는 조직의 전기적 및 열적 특성에 따라 적용이 제한될 수 있다 [1]. 본 연구는 발열의 방법으

\* [전자우편] jhkim68@kiram.re.kr

로 전자파 대신 미소 직류전류를 이용하여 안전성이 향상된 치료기술을 확립하고자 한다.

일반적으로 발열요법은 미세 전극을 삽입하여 전기적인 방법으로 국소부위에 열을 발생시켜 암세포를 괴사시킨다. Fig. 1은 인체에 삽입되는 탐침 끝에 전도성물질인 전극이 연결된 구조이다. 탐침은 전기적으로 절연이지만 전극과 연결된 부분은 전도성을 갖는다. 외부에서 낮은 직류전압을 인가하면 전극을 통해서 조직매질에 강한 전기장이 생성되고 미세전류가 흘러 저항열이 발생한다. 열의 분포는 전기장의 분포에 따라 형성되며 전극의 모양을 조작하여 암세포의 모양과 유사하게 조절이 가능하다. 라디오 주파수의 전자파를 이용하는 것보다 직류전류를 이용하는 경우 치료하고자 하는 영역 설정이 간단하다.

이러한 경우 전기장에 대한 방정식은 전도매질에서 직류전류의 분포에 관한 해석이고 조직 내에서의 온도 분포는 직류전류에 의한 bioheat 방정식의 풀이로 해석이 가능하다. 전기장에 의해 발생하는 열의 근원은 저항열 또는 Joule 열로 해석할 수 있다. 일정한 직류전압이 인가되었을 때의 온도 상승효과와 온도 분포에 관한 시뮬레이션 결과를 보고하고자 한다.

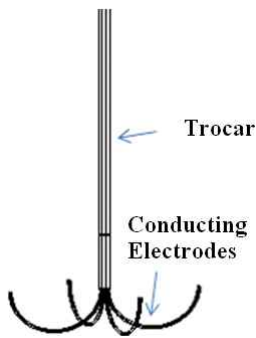


Figure 1. The schematic structure of a probe consisting of trocar and four-conducting electrodes. The main road (trocar) with a thickness of 1.8 mm is electrically insulated except near the electrodes (0.53 mm thickness). By applying DC bias on the probe, a direct electric current is flown through the electrodes, which are generated an electric field in the tissue. The generated strong electric field in the vicinity creates resistive heating, which is dominates around the four electrodes because of strong electric field. The material of electrodes is usually used Nickel-titanium compound.

## II. 모델링

Fig. 1의 모델은 직류전류를 생체에 흘림으로 발생하는 Bioheat 방정식과 전도 매질에서의 직류전류 응용 모드의 해석으로 transient 분석을 할 수 있다 [5]. 인체조직의 모델로는 부피가 큰 실린더 모양으로 주위의 온도를 37°C로 설정하고, 종양의 조직은 실린더의 중앙에 위치한 모양이다. 종양의 세포나 주위의 정상조직의 열특성은 동일하게 적용하였다. 탐침은 실린더의 중심선을 따라서 이동하고, 전극은 종양이 존재하는 영역에 위치하게 하였다. 계산에 사용한 온도는 모두 섭씨온도로 동일하게 유지하였고, 계산 결과도 섭씨온도의 시간 변화를 시각화하였다.

조직내에서의 열전달을 표현하는 bioheat 방정식은 Eq. (1)과 같이 표현된다.

$$\delta_{ts}\rho C \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-\kappa \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad \text{Eq. (1)}$$

여기서  $\delta_{ts}$ 는 시간 조절 계수이고,  $\rho$ 는 조직의 밀도 ( $\text{kg}/\text{cm}^3$ ),  $C$ 는 조직의 비열( $\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})$ ),  $\kappa$ 는 열전도 텐서 ( $\text{w}/(\text{m} \cdot \text{C})$ )이다. 오른쪽 항의  $\rho_b$ 는 혈액의 밀도( $\text{kg}/\text{m}^3$ );  $C_b$ 는 혈액의 비열( $\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})$ );  $\omega_b$ 는 혈액의 박동수( $1/\text{s}$ );  $T_b$ 는 동맥 혈액온도( $^{\circ}\text{C}$ );  $Q_{met}$ 와  $Q_{ext}$ 는 신진대사에 의한 온도와 외부 열원을 표기한다. 본 연구에서는 앞에서 언급한 두 가지 열원은 존재하지 않는 경우이며 혈액의 영향을 고려하지 않은 간단한 모델을 사용하였다. 위와 같은 단순한 환경에서 Eq. (1)은 간단하게 Eq. (2)로 정리된다.

$$\delta_{ts}\rho C \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-\kappa \nabla T) = 0 \quad \text{Eq. (2)}$$

온도에 대한 경계조건으로 실린더 벽의 외부를 온도 37°C로 설정하였고, 나머지 경계조건은 열유량 연속으로 설정하였다. 또한 초기의 모든 온도를 37°C로 설정하였다.

전도성 매질 내에서의 직류전압(DC) 응용모드에 대한 지배 방정식은 Eq. (3)와 같다.

$$-\nabla \cdot (\sigma \nabla V - J^c) = Q_j \quad \text{Eq. (3)}$$

Table 1. Constants defined the properties of tissue used in Eqs. (2) and (3).

Name	Expression [1]	Description	Name	Expression [4]	Description
$\rho_n$	1,060 [kg/m <sup>3</sup> ]	Normal tissue (liver) density	$\rho_t$	21,550 [kg/m <sup>3</sup> ]	Tumor tissue density
$C_n$	3,600 [J/kg*K]	Heat capacity	$C_t$	132 [J/(kg*K)]	Heat capacity
$\kappa_n$	0.512 [W/(m*K)]	Thermal conductivity	$\kappa_t$	71 [W/(m*K)]	Thermal conductivity
$\sigma_n$	0.333 [S/m]	Electric conductivity	$\sigma_t$	4e6 [S/m]	Electric conductivity
T0	37 [degree C]	Initial temperature	V0	10, 20, 30 [V]	Applied voltages

여기서  $V$ 는 전위차(V),  $\sigma$ 는 전기전도도(S/m),  $J^e$ 는 외부에서 주입되는 전류(A/m<sup>2</sup>),  $Q_s$ 는 외부전류 근원(A/m<sup>3</sup>)이다. 위의 모델의 경우,  $J^e$ 와  $Q_s$ 는 모두 영이다. 따라서 Eq. (3)를 간단하게 다시 정리하면 Eq. (4)으로 표현된다.

$$-\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = 0 \quad E \quad q \quad . \quad (4)$$

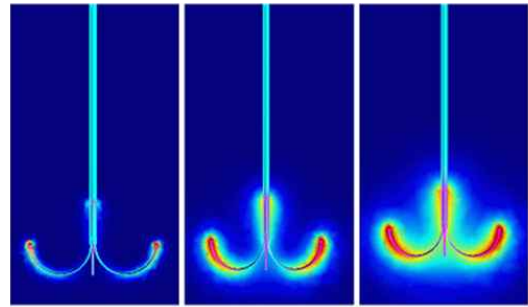
Eqs. (2)와 (4)에 사용된 변수들의 매질 내에서의 전기적 열적 특성을 Table 1에 기술하였다. 경계조건으로 실린더 밖의 전위를 영(0 V)으로 설정하고, 전극은 10 V, 20 V, 그리고 30 V를 각각 적용하고, 나머지 경계조건은 연속으로 설정 하였다. 전도 매질에서의 직류적용 모드의 경계조건을 다음 Eq. (5)과 같이 설정하였다.

$$\begin{aligned} V=0 & \quad \text{on the cylinder wall} \\ V=V_0 & \quad \text{on the electrode surface} \\ n \cdot (J_1 - J_2)=0 & \quad \text{on all other boundaries} \end{aligned} \quad \text{Eq. (5)}$$

또한, 직류전류에 의해 발생하는 열의 분포를 계산하는 bioheat 방정식에 대한 경계조건은 Eq. (6)과 같다.

$$\begin{aligned} T=T_b & \quad \text{on the cylinder wall} \\ n \cdot (k_1 \nabla T_1 - k_2 \nabla T_2)=0 & \quad \text{on all other boundaries} \end{aligned} \quad \text{Eq. (6)}$$

Eqs. (2)와 (4)에 경계조건 Eqs. (5)와 (6)를 적용하여 방정식을 풀면 시간의 함수로 열분포를 얻을 수 있다.



(a) 1 sec after (b) 51 sec after (c) 300 sec after

Figure 2. The thermal distribution in tissue by applying DC 20 V after (a) 1 sec, (b) 51 sec, (c) 300 seconds. The strongest electric field generated at the ends of electrodes, where is indicated highest temperature distribution.

### III. 결과 및 고찰

Fig. 1의 모델에서 일정전압을 가하는 순간 전류가 흐르기 시작하고 온도가 상승하게 된다. 조직 내에서 온도의 변화를 시간적으로 변화하는 양상을 이론적으로 고찰하고자 한다. 조직내에 삽입된 전극에 의해 형성된 전기장의 모양에 따라 전류의 방향과 크기가 결정된다. Fig. 2는 20 V의 전압이 전극에 가해지고 시간에 따른 온도 분포를 시각화 하였다. 초기시간에는 전극의 주위부터 열이 발생하고 있으며, 이는 전극의 근처에 강한 전기장이 형성되고 저항열도 많이 발생함을 알 수 있다.

Fig. 3 (a)의 그래프는 전극에 10 V의 전압을 인가하고 온도증가의 변화를 시간의 함수로 그래프화하였다. 초기에 빠른 속도로 온도가 증가하다가 50°C 미만에서 더 이상 증가하지 않음을 보여준다. 50°C 이상의 온도에서 치료효과를 기대 할 수 있으므로 10 V 전압은 치료에 적합하지 않다. Fig. 3(c)의 온도 상승 그래프는 30 V의 전압이 인가 되는 경우이며, 열의 상승속도가 너무 빨라 치료시간은 단축이 예상되나 정교하게 온도조절이 어려울 것으로 판단된

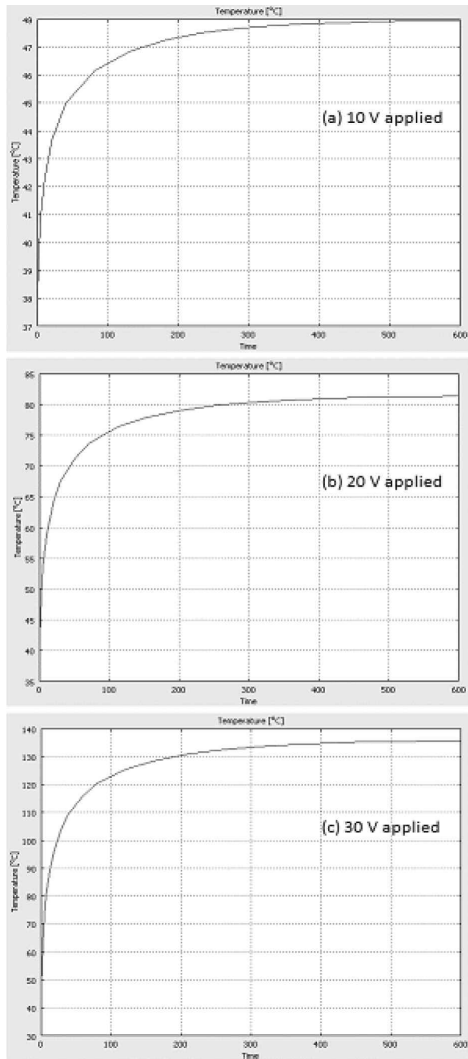


Figure 3. Temperature at the tip of the electrodes as a function applied DC potential of (a) 10 V, (b) 20 V, (c) 30 V. The temperature rises quickly until it reaches a steady temperature of 50°C (a), 85°C (b), 135°C (c). The time scale is second. The maximum current densities are estimated as the values of 2,238, 4,476, 6,714 [A/m<sup>2</sup>] for applying 10, 20 and 30V, respectively.

다. 전극에 20 V의 전압을 인가한 경우가 치료의 영역에서 가장 적합하다. 전극의 가장자리의 온도는 85°C까지 급격히 증가하다가 완곡하게 90°C까지 증가는 경향을 보여준다. 가열된 전극의 모양에 따라 조직에 전달되는 열분포를 시간의 함수로 분석하는 것은 치료에서 중요한 요소이다. 직류전류에 의해 발생하는 열이 생체 내에서 온도 50°C에 도달하면 암세포는 사멸된다. Fig. 4는 20 V의 직류전원이 전극에 인가되는 경우, 50°C의 등온면을 시간에 따라

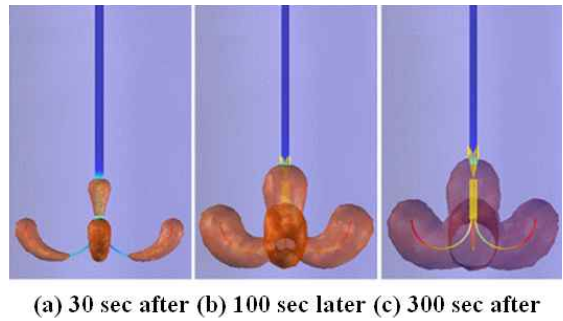


Figure 4. The visualization of the iso-surface of 50°C temperature with applying 20 V after 30 sec (a), 100 sec (b), 300 sec (c). It is interesting the region of cancer cells, which can be destroyed where the temperature has reached at least 50°C. The region of temperature reaching higher than 50°C has a diameter of 45 mm approximately.

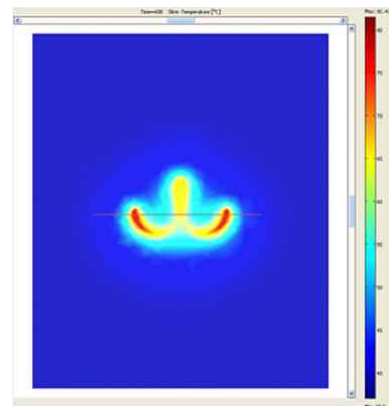


Figure 5. The visualization of the temperature distribution by applying 20 V after 600 sec. The iso-surface is clearly displayed reached at least 50°C, which is the lesion region where the cancerous cells can be destroyed within a diameter of 39.2 mm.

30초 (a), 100초 (b), 300초 (c) 후에 분포를 보여주고 있다. 시간이 증가함에 따라 치료영역의 크기가 증가하고 있으며 대칭적인 분포를 보여준다.

Fig. 5에서 직류전류에 의해 발생하는 온도분포를 치료 관심영역과 주변 영역에 대해서 분석하였다. 열의 분포는 전극의 모양에 따라 버섯 모양의 대칭 구조를 갖으며, 가로 39.2 mm, 세로 24.2 mm의 영역이 온도 50°C에 도달하면서 치료 영역으로 간주된다. 치료 관심 영역외부의 정상조직에서의 온도 변화는 임상적으로 중요한 요인 중에 하나이다. Fig. 6은 Fig. 5에 표기된 실선을 따라 횡적 단면으로의

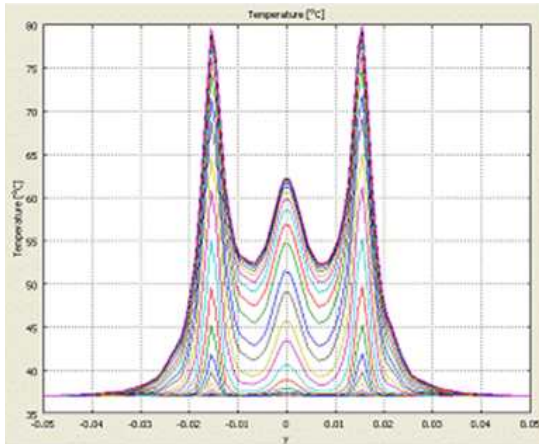


Figure 6. The cross-sectional temperature distribution as a function of time after applying 20 V on the electrodes (along the line shown in Fig. 5). The regions of highest peak temperatures are correspond to the end points of electrodes.

온도 분포를 시간의 함수(0에서 600초)로 분석하였다.

Fig. 6은 전극을 중심으로 대칭적인 온도 분포를 보여주고 있으며, 최고 온도는 전극의 끝 부분에 해당된다. 20V 전압을 인가하고 초기(0초)에서부터 600초 동안 시간의 함수로 온도 분포를 그래프화하였다. 치료 온도에 해당하는 50°C는 y-축상에  $\pm 20$  mm 미만이며, 이 영역의 외부에서는 온도의 변화가 상대적으로 적어서 정상조직에 영향을 주지 않는다.

#### IV. 결 론

종양세포를 제거하는 방법으로 세포가 사멸되는 임계온도 보다 높은 열을 국소적으로 가하는 발열요법을 위해 전도성질을 갖는 4개의 전기 탐침을 종양조직에 삽입하여 직류전압을 인가했을 때 열의 분포를 전산모의하였다. 생체 내에서 전극에 의해 형성되는 전기장에 대한 방정식 해석

과 조직 내에서의 직류전류에 의해 발생하는 온도 분포를 모델링하는 bioheat 방정식의 수치해석을 통해 전극전압에 따른 열분포를 전산모의하였다. 10 V를 전극에 적용하는 경우에는 최고 온도가 50°C 미만으로 치료에 적용될 수 없었으며, 30 V의 경우에는 열의 증가 속도가 너무 빨라 제어하기가 어려울 것으로 판단된다. 20 V를 전극에 인가하는 경우 60초 이내에 80°C까지 급속히 증가 된 후, 서서히 90°C까지 도달하는 열상승 곡선을 얻었다. 4개의 전극에 20 V 전압을 대칭적으로 인가하고 50°C 이상의 온도 분포를 암 조직의 모양과 유사하게 분포하게 하여 수 분 이내에 효과적인 치료가 가능케 될 것으로 기대된다.

#### 감사의 글

이 논문은 2010년도 교육과학기술부의 지원을 받아 기관고유사업으로 수행되었음.

#### 참고문헌

- [1] S. Tungjitkusolmun, S. T. Staelin, D. Haemmerich, J. Z. Tsai, H. Cao, J. G. Webster, F. T. Lee, Jr. D. M. Mahvi, and V. R. Vorperian, *IEEE Trans. Bio. Eng.* **4**, 3 (2002).
- [2] I. Chang, *BioMedical Engineering OnLine* **2**, 1-18 (2003).
- [3] H. Y. Han, J. M. Lee, and J. W. Kim, *Korean J. Radio.* **44**, 351 (2001).
- [4] J. H. Kim, T. K. Yang, C. Y. Lee, and B. C. Lee, *J. Korean Vacuum Soc.* **17**, 311 (2008).
- [5] Multiphysic COMSOL, <http://comsol.com>.

## Characterization Analyses for Direct Current Tumor Ablation

T. K. Yang<sup>a</sup> and J. H. Kim<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>*Cyclotron Application Laboratory, KIRAMS, Seoul 139-706*

<sup>b</sup>*Radiopharmaceutical Development Team, KIRAMS, Seoul 139-706*

(Received February 23, 2011, Revised April 1, 2011, Accepted April 18, 2011)

As a technique for removing cancerous tumors from normal tissue, radio-frequency electromagnetic waves were employed to heating target cells up to the critical temperature, which kills the cancerous cells. However, its use in treating tumors in soft organs is limited by inconvenient factors, which are use of high-currents and long time operation. In this work, the feasibility of the localized heating by inserting four conducting electrodes with tiny direct current is investigated. The heat source is resulting from the electric field as known as resistive heating. We have investigated the temperature distribution as a function of applying DC voltages ranging from 10 V to 30 V with 10 V step. From the simulation results, the mushroom-like lesion shape by applying 20 V is generated by four electrodes within a few minutes, that is proper to the clinical application.

Keywords : Hyperthermia, Thermal analysis, Direct current, Biological effects of electric fields, Numerical methods

\* [E-mail] [jhkim68@kiram.re.kr](mailto:jhkim68@kiram.re.kr)