J. Biomed. Eng. Res : 235-243, 2007

유한 요소 해석을 이용한 고주파 간 종양 절제술의 입력 파형 최적화를 위한 연구

임도형[1], 남궁범석[1], 이태우[1], 최진승[2], 탁계래[2], 김한성[1]

[1]연세대학교 의공학부, 연세대학교 의료공학연구원
[2]건국대학교 의학공학부

(Received January 17, 2007. Accepted March 14, 2007)

A Study For Optimizing Input Waveforms In Radiofrequency Liver Tumor Ablation Using Finite Element Analysis

Dohyung Lim[1], Bum Seok Namgung[1], Tae Woo Lee[1], Jin Seung Choi[2], Gye Rae Tack[2], Han Sung Kim[1]

[1]Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Institute of Medical Engineering
[2]Konkuk University, Biomedical Engineering

Abstract

Hepatocellular carcinoma is significant worldwide public health problem with an estimated annually mortality of 1,000,000 people. Radiofrequency (RF) ablation is an interventional technique that in recent years has come to be used for treatment of the hepatocellualr carcinoma, by destructing tumor tissues in high temperatures. Numerous studies have been attempted to prove excellence of RF ablation and to improve its efficiency by various methods. However, the attempts are sometimes paradox to advantages of a minimum invasive characteristic and an operative simplicity in RF ablation. The aim of the current study is, therefore, to suggest an improved RF ablation technique by identifying an optimum RF pattern, which is one of important factors capable of controlling the extent of high temperature region in lossless of the advantages of RF ablation.

Three-dimensional finite element (FE) model was developed and validated comparing with the results reported by literature. Four representative RF patterns (sine, square, exponential, and simulated RF waves), which were corresponding to currents fed during simulated RF ablation, were investigated. Following parameters for each RF pattern were analyzed to identify which is the most optimum in eliminating effectively tumor tissues. 1) maximum temperature, 2) a degree of alteration of maximum temperature in a constant time range (30-40 second), 3) a domain of temperature over 47℃ isothermal temperature (IT), and 4) a domain inducing over 63% cell damage. Here, heat transfer characteristics within the tissues were determined by Bioheat Governing Equation.

Developed FE model showed 90-95% accuracy approximately in prediction of maximum temperature and domain of interests achieved during RF ablation. Maximum temperatures for sine, square, exponential, and simulated RF waves were 69.0℃, 66.9℃, 65.4℃, and 51.8℃, respectively. While the maximum temperatures were decreased in the constant time range, average time intervals for sine, square, exponential, and simulated RF waves were 0.49±0.14, 1.00±0.00, 1.65±0.02, and 1.66±0.02 seconds, respectively. Average magnitudes of the decreased maximum temperatures in the time range were 0.45±0.15℃ for sine wave, 1.93±0.02℃ for square wave, 2.94±0.05℃ for exponential wave, and 1.53±0.06℃ for simulated RF wave. Volumes of temperature domain over 47℃ IT for sine, square, exponential, and simulated RF waves were 1480mm3, 1440mm3, 1380mm3, and 395mm3, respectively. Volumes inducing over 63% cell damage for sine, square, exponential, and simulated RF waves were 114mm3, 62mm3, 17mm3, and 0mm3, respectively. These results support that applying sine wave during RF ablation may be generally the most optimum in destructing effectively tumor tissues, compared with other RF patterns.

Key words : radiofrequency (RF) ablation, finite element analysis, hepatocellular carcinoma, optimum RF pattern, bioheat governing equation

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2006-000-11131-0) 지원으로 수행되었음.

Corresponding Author : 김한성
강원도 원주시 흥업면 매지리 연세대학교 첨단의료기기테크노타워 307호
Tel : +82-33-760-2942 / Fax : +82-33-760-2913
E-mail : hanskim@yonsei.ac.kr

I. 서 론

간세포암종(Hepatocellular Carcinoma)은 세계적으로 흔한 악성 종양들 중의 하나로 우리나라에서는 매년 8,000명 이상이 그리고 전세계적으로 1,000,000명 이상이 이 질환으로 사망

하고 있는 것으로 보고되고 있다[1-3]. 이러한 간종양의 외과적 치료방법으로는 외과적 절제술과 간이식 수술이 주로 시행되고 있다[4]. 전체 간세포암종 환자의 약 10-15%가 외과적 절제술의 대상이 되고 있으며, 일반적으로 전신 상태와 잔여 간 기능이 양호하고 종양의 유형이 결절 형이면서 혈관이나 담도의 침범이 없고 한쪽 소엽에만 종양이 국한된 경우에 이를 시행하고 있다[1]. 간이식 수술의 경우는 종양을 절제하기에는 간 병증이 심하여 잔여 간 기능이 적거나 그 범위가 넓은 경우에 적용되고 있다[1]. 이러한 외과적 치료방법 외에도 간동맥 화학 색전술, 면역요법, 화학요법, 방사선요법, 그리고 유전자 요법 등이 시도되고 있으나, 이러한 치료법들은 여전히 재발의 위험성, 치료효과 입증에 대한 부족, 그리고 예후에 대한 부정적인 견해와 같은 여러 가지 문제점을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다[1].

최근 과학기술의 발전과 함께, 향상된 최소 침습적 방법으로서 고주파를 이용한 종양 절제술(Radiofrequency Ablation)이 간세포암종의 치료방법으로서 그 선호도가 증가하고 있는 추세이다[4,5]. 이 시술은 카테터(Cathether)를 이용하여 전극(Electrode needle)을 간 조직 내 종양에 위치시키고 약 200-1,200khz의 고주파 교류전류를 인가하여, 전류에 의해 발생 되는 조직 내 이온의 떨림과 마찰에 의한 열로서 종양조직을 제거 하는 방법이다[4,6]. 이러한 방법은 약 45-50℃의 온도에서 종양세포의 세포 내 단백질 및 세포막이 파괴되는 특성에 기초한 것이다[3,7]. 기존의 간세포암종의 치료를 위한 다양한 방법과 비교하여, 이러한 고주파를 이용한 종양절제술의 효율성이 임상 및 의공학적 관점에서 1900년 초부터 현재까지 꾸준히 입증되고 있다[8]. 그러나, 고주파를 이용한 종양절제술에 있어서, 해결되어야 할 몇 가지 한계점이 보고되고 있다. 가장 주요한 한계점으로는 제거하고자 하는 종양조직의 크기와 관련되어있다. 직경 2cm 또는 3.5cm 이상의 종양조직에 있어서는 종양조직의 완전한 제거가 어렵기 때문에, 이러한 잔존하는 종양조직에 의한 간세포암종의 재발 가능성이 증가 될 수 있다[3,4,8]. 따라서, 고주파 종양절제술에서 종양조직을 제거할 수 있는 영역을 극대화하고자 하는 다양한 방법들이 많은 연구자에 의해 연구 제시되고 있다.

Goldberg[9]와 Lorentzen[10] 등은 내부적으로 냉각한 전극을 이용하여 종양조직의 제거 영역을 증대하려고 시도하였으며, Miao[11], Mittleman[12], 그리고 Burdio[13] 등은 Interstitial saline infusion 전극을 이용하여 종양조직의 제거 영역을 최대화하려고 시도하였다. Delva 외 그 동료들[14]은 Pringle 방법에 기초하여, 혈관 및 조직에서의 관류(Perfusion)의 효과를 최소화하여 조직에서의 열 손실을 감소 시킴으로써 종양조직의 제거 영역을 극대화하고자 하였다. 또한, Curley[15], Burdio[13], Mc Gahan[16], 그리고Haemmerich[3] 등은 위의 연구에서 사용된 단극(Monopolar) 전극대신 양극(Bipolar) 전극을 이용하여 종양조직의 제거 영역을 증가시키고자 하였다. 그러나 이러한 시술 등은 고주파 간종양 절제술의 최대 장점인 시술 및 시술장비의 간편성과 시술에 있어서의 최소 침습적 특징 등에 상반된다. 따라서, 종양조직의 제거 영역을 증대시키기 위한 첫 번째 단계로서, 종양조직에 인가되는 전류의 형태 및 특성에 따른 조직의 열역학적 반응에 대한 관계를 분석하여 최적화된 파형을 제시하여야 된다고 사료된다.

따라서 본 연구에서는 고주파 간종양 절제술에서 입력 될 수 있는 다양한 파형에 따른 조직내의 온도분포 특성 변화를 분석하여, 최대의 종양 절제 효율을 가질 수 있는 최적화된 파형을 제시하고자 하였다. 고주파 간종양 절제술의 효율성에 대한 평가를 위하여, 생체 내에 직접 실험을 수행하기에는 많은 제한 조건이 수반되므로[8], 이러한 생체 내의 실험을 대안 할 수 있는, 많은 연구자에 의해 검증된 유한요소법(Finite Element Method)을 이용하여 연구를 수행하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

본 연구에서 구현한 유한요소모델의 검증을 위하여, Chang과 Nguyen[17]의 유한요소해석 결과와 본 연구에서 수행한 유한요소해석 결과를 서로 비교 분석하였다. 이때, 유한요소해석을 위하여 요구되는 모든경계조건 및 입력조건을 동일하게 하였다. 또한, 유한요소모델을 실험적으로 검증하기 위하여, Chang과 Nguyen[17]이 수행한 유한요소모델의 검증을 위한 생체외(*in vitro*) 실험 결과와 본 연구에서 수행한 유한요소해석 결과를 서로 비교 분석하였다. 이러한 검증된 유한요소모델을 기반으로 하여, 고주파 간종양 절제술에서 인가 될 수 있는 다양한 파형에 따른 간 조직 내 온도분포의 특성 변화를 분석하였다.

A. 생체 열전달 방정식(Bioheat Equation)

생체 조직 내의 열 전달에 대한 특성을 분석하기 위해서는 조직 내의 모세혈관과 조직의 대사열을 고려한 열 전달 방정식이 요구된다. 이러한 조직 내에서의 열 전달에 관한 특성은 Pennes[18]에 의해 제시된 아래의 생체 열전달 방정식으로 표현된다.

$$\rho c\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k\nabla T + J \cdot E - h_{bl}(T - T_{bl}) - Q_m$$
$$h_{bl} = \rho_{bl} c_{bl} w_{bl} \tag{1}$$

식 (1)에서 ρ 는 간 조직의 밀도(Density of tissue, kg/m³), c 는 간조직의 비열(Specific heat of tissue, J/kg·K), k 는 열전도도(Thermal conductivity of tissue, W/m·K), J 는 전류밀도(Current density, A/m²), E 는 전계강도(Electric field intensity, V/m), Q_m 은 대사열원(Metabolic heat source, W/m³), T_{bl} 는 혈액의 온도(Temperature of blood, 37℃로 가정), c_{bl} 는 혈액의 비열(Specific heat of blood, J/kg·K), w_{bl} 는 혈액의 관류(Blood perfusion, 1/s) 그리고 h_{bl} 는 대류 열전도 계수 (Convective heat transfer coefficient)이다. 본 연구에서 사용된 물성치 값들은 기

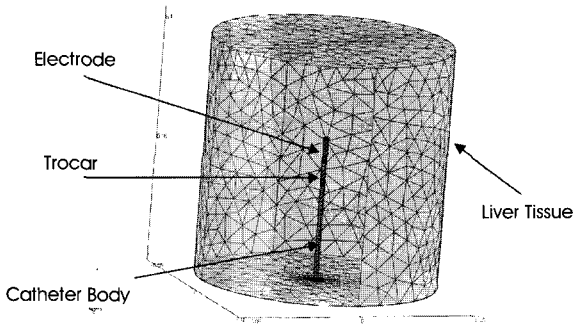

그림 1. 최종적으로 구현된 유한요소 모델
Fig. 1. Final finite element model developed in this study

존의 문헌을 참조하여 결정하였다(표 1). 여기서, Q_m의 경우 간 조직에서는 그 값이 매우 작기 때문에 무시하였다. 혈액의 관류는 100% Normal tissue perfusion 상태에 부합하는 6.4×10^{-3}으로 결정하였다[3,17,19].

표 1. 유한요소 모델 해석을 위하여 사용된 각 재료의 물성치
Table 1. Material properties used for finite element analysis

Part Name	ρ (kg/m³)	c (J/kg · K)	k (W/m · K)	σ* (S/m)
Electrode	6450	840	18	1e8
Trocar	21500	132	71	4e6
Tissue	1060	3600	0.512	0.333
Blood	1000	4180	0.543	0.667
Catheter body	70	1045	0.026	1e-5

* σ는 생체 열전달 방정식에서 J와 E값에 관련된 전기전도율(Electrical conductivity, S/m)

B. 유한요소 모델(Finite Element Model)

유한요소 모델 개발

Chang과 Nguyen[17]의 모델을 기초로 하여 단순화된 3차원 유한요소 모델을 개발하였다(그림1). 간 조직의 영역은 실린더 형태(반지름: 5㎝, 높이: 10㎝)로 구성하였으며, 전극은 반지름 0.1㎝, 높이 1㎝의 실린더 형태에 끝 단 부위에 곡선(Fillet) 처리를 하였다. 이때, 투관침(Trocar)은 반지름 0.1㎝ 높이 1㎝ 그리고 카테터(Catheter body)는 반지름 0.1㎝ 높이 4㎝ 의 실린더 형태로 모델링 하였다.

경계조건은 조직의 외곽 영역에 전압 0V 그리고 온도 37℃을 부여하였고, 해석의 편의성을 위하여 전극과 투관침 영역에 실제 RF 발생기(Generator)의 전극과 투관침 에서 발생되는 전류에 부합하는 전압을 입력조건으로 인가하였다. 본 연구에서는 다음의 5

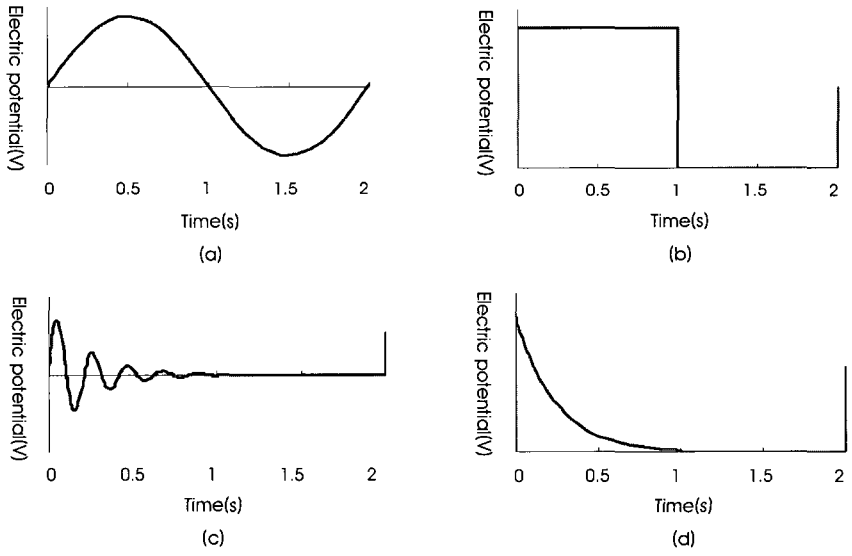

그림 2. 유한요소 해석을 위한 입력조건으로 사용된 전압의 파형 형태
(a) 사인파형, (b) 단위계단파형, (c) 실제 고주파파형과 유사한 파형, (d) 지수파형
Fig. 2. Voltage wave pattern as input source used for finite element analysis
(a) Sine wave, (b) Square wave, (c) Simulated RF wave, and (d) Exponential wave

가지 전압의 파형을 고려하였다(그림 2). 입력조건으로 인가된 전압의 파형 및 특성에 대해서는 다음의 "유한요소모델 검증"과 "유한요소 모델을 이용한 다양한 입력조건에 대한 결과 분석" 부제에서 다시 한 번 자세히 설명하고자 한다.

1) 유한요소 모델의 검증을 위하여 사용된 직류전압
2) 사인파형 (Sine Wave)
3) 지수파형 (Exponential Wave)
4) 단위계단파형 (Square Wave)
5) 실제 고주파파형과 유사한 파형 (Simulated RF Wave)

유한요소 모델 검증

유한요소모델의 검증은 선행 연구인 Chang과 Nguyen[17]이 수행한 유한요소 해석 결과들 중에서 "인가전압에 따른 최대 온도 값", "Isothermal Temperature(IT) 기준 값 이상의 온도분포 영역 (폭과 깊이)", 그리고 "돼지의 간을 이용한 생체외 실험 결과"들과의 비교 분석을 통하여 수행되었다. 각 각의 검증방법에 대해서는 아래에 자세히 설명 되어 질것이다. 비교를 위하여, Chang과 Nguyen[17]의 유한요소 해석에서 고려한 동일한 경계조건, 입력조건, 그리고 해석시간을 본 연구의 유한요소 모델 검증을 위한 해석에서 사용하였다. 경계조건은 조직의 외곽 영역에 전압 0V 그리고 온도 37℃을 부여하였고, 입력조건은 일정한 직류 전압을 5V에서 30V까지 5V씩 증가시켰으며, 각 각의 입력조건에 대하여 900초씩 해석을 진행하였다.

유한요소 모델의 정량적인 검증을 위하여, 첫 번째 Chang과 Nguyen[17]에 의해 예측된 인가전압에 따른 최고 온도 값들을 기준으로 본 연구로부터 해석된 결과값과의 차이가 비교되었으며, 비교의 정량화를 위하여 기준 값에 대한 오차율이 계산되었다. 두 번째, 각 각의 입력조건에 대하여, 47℃의 isothermal temperature (IT)를 기준으로 그 이상의 온도영역을 가지는 간 조직 내 영역을 계산하였다. 이때 설정된 47℃의 IT 값은 고주파 절제술에서 종양조직이 손상을 입는임계 값(Threshold)으로 사용되는 기준 온도이다 [17]. 여기서, 5V, 10V, 그리고 15V의 인가 전압에 대한 Chang과 Nguyen[17]의 47℃ IT이상의 온도영역을 나타내는 폭과 깊이 모두 0mm 이었다. 본 연구의 결과도 세 전압 모두에서 폭과 깊이가 0mm 이므로 비교에서 제외되었다. 마지막으로, 실제 실험과 본 연구의 유한요소해석 결과 사이의 차이점을 정량적으로 분석하기 위하여, Chang과 Nguyen[17]의 생체외 실험 결과(20V 및 30V 전압을 인가한 경우에 대한 간 조직의 괴사 영역)와 본 연구에서 수행한 유한요소 해석 결과값을 서로 비교하였다. 이때 유한요소 해석에서, 조직의 괴사영역을 예측하기 위하여 63%의 세포 손상 임계 값(Cell damage threshold)에 부합하는 64℃을 기준[17]으로 그 이상의 온도를 보여주는 간 조직 내 영역을 계산하였다.

다양한 입력조건에 대한 유한요소 해석

종양조직에 인가되는 전류의 형태 및 특성에 따른 조직의 열역학적 반응에 대한 관계를 분석하여 최적화된 파형을 제시하고자, 전극과 투관침에서 발생되는 전류에 부합하는 전압을 입력조건으로 하여 간 조직 내 온도분포의 특성을 분석하였다. 본 연구에서는 일반적으로 고주파 간종양 절제술에서 이용되는 다양한 전류 형태 [20] 중 앞에서 언급된 4가지의 대표적인 전류 형태에 부합하는 전압파형을 고려하였다(그림 2). 이때 각 파형의 전력효율을 일치시켜주기 위하여 아래의 식 (2)를 이용하여 v_{RMS} 값을 25V로 통일하였다. 25V의 v_{RMS} 값은 위의 유한 요소 모델 검증에서 확인된 최소의 오차율을 가지는 입력조건에 근거하여 결정하였다. 이것에 대한 설명은 결과의 "유한요소 모델의 정확성" 부제에서 언급할 것이다.

$$v_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{T}\int_0^T v^2(t)dt} \qquad \text{식(2)}$$

식 (2)에서 T 는 주기 그리고 $v(t)$ 는 입력파형의 함수 이다.

위의 식 (2)을 이용하여 최종적으로 결정한 유한요소 모델 해석에서의 입력전압의 함수 식 (3)은 다음과 같다.

$$V_{\sin e} = V_p \sin(\omega t)$$

$$V_{Unit\ step} = V_p\left[\sum_i^n u(t-i) + \sum_j^{n+1} u(t-j)\right]$$

$$V_{Exponential} = V_p\left\{\sum_i^n e[\tau(t-i)]\left[\sum_i^n u(t-i) + \sum_j^{n+1} u(t-j)\right]\right\}$$

$$V_{actual\ RF} = V_p\left\{\sum_i^n (\sin(\omega t - i)\cdot e[\tau(t-i)])\left[\sum_i^n u(t-i) + \sum_j^{n+1} u(t-j)\right]\right\}$$

$$n = 58,\quad i = 0,2,4,\cdots,n,\quad j = 1,3,5\cdots,n+1 \qquad \text{식(3)}$$

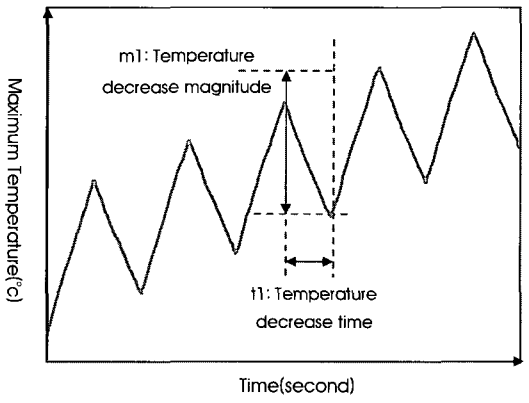

그림 3. 시간에 따른 최대 온도 값의 변화 분석의 정량화를 위하여 설정된 변수. 주어진 일정한 시간 범위에서 모든 온도 감소 시간 (t1)과 온도 감소 크기 (m1)가 계산되었다.

Fig. 3. Variables established for quantification of a degree of maximum temperature alteration with time increase. All temperature decrease times (t1) and magnitudes (m1) for a constant time range are calculated.

식 (3)에서 Vp는 입력파형의 최대 진폭 전압(peak to peak voltage), ω는 fundamental frequency(ω=2πf), 그리고 τ는 time constant(τ=-4.3)이다.

각각의 입력파형에 대한 유한요소 모델의 해석시간은60초 이며, 이때 모델의 초기 온도는 인체의 정상상태 온도에 부합하는 37℃로 설정하였다.

효과적인 종양조직의 제거를 위해 최적화된 입력조건으로서의 전압 파형을 결정하기 위하여, 각 입력조건에 대한 "최대 온도값", "일정한 시간범위(30-40초)에서 전압이 인가되는 시간 변화에 따른 최대 온도 값의 변화", "47℃ IT 기준 값 이상의 온도분포 영역", 그리고 "63%의 세포 손상 임계 값 이상의 온도 분포 영역"을 분석하였다. 여기에서 "일정한 시간범위에서 전압이 인가되는 시간 변화에 따른 최대 온도 값의 변화"를 분석하기 위하여, 최대 온도 값의 증가와 감소가 반복되는 특성을 그림 3에서와 같이 정량화 하였다.

유한요소 모델 해석

해석에 사용된 프로그램은 다중물리현상 (Multiphysics)을 분석하는데 용이한COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Sweden)를 사용하였다. 이때, 본 연구에서 고려한 모든 유한요소 해석에서의 열 전달 분석을 위한 지배방정식은 위에서 설명된 식 (1) 의 생체 열 전달 방정식을 이용하였다.

C. 통계 분석 (Statistical Analysis)

유한요소 모델 검증에서 이용된 세가지 분석에 있어서는, Chang과 Nguyen[17] 그리고 본 연구로부터 얻어진 예측 값들 사이에 통계적 유의성이 있는지를 판단하기 위하여 양측분포 대응표본 T 검정을 수행하였다. 또한 다양한 입력조건에 대한 유한요소 해석에 있어서는, 각 입력조건의 일정한 시간범위에서 전압이 인가되는 시간 변화에 따른 최대 온도 값의 변화 값들 사이에 통계적 유의성이 있는지를 판단하기 위하여 터키 스튜던트 비(Tukey's-b)의 사후분석과 함께 일원배치 분산분석을 사용하였다. 이러한 모든 통계분석에 있어서 유의수준 (α)은 항상 0.05로 설정하였다.

Ⅲ. 결 과

A. 유한요소 모델의 정확성

Chang과 Nguyen[17]의 인가 전압 차이에 따른 최대 온도 값과 본 연구의 유한요소 해석을 통해 얻어진 최대 온도 값을 그림 4에 나타내었다. 전반적으로 Chang과 Nguyen[17]의 해석 결과와 3.4±4.0℃ (평균±표준편차) 차이를 보였으며, 본 연구의 유한요소 해석 결과의 오차율은 4.7±4.0%를 나타내었다. 특히, 25V의 직류전압이 인가된 경우에는 오차율이 가장 낮은 0.2%를 보여주었다. 이러한 결과는 본 연구에서 구현된 유한요소 모델이 전반적으로 약 95%이상의 정확성을 나타낼 수 있을 것이라 사료되며, 25V의 직류전압이 인가된 경우에 있어서는 약 100% 정확성을 나타낼 것이라 판단된다. 따라서 이러한 검증 결과에 근거하여, 본 연구의 주 해석(다양한 입력조건에 대한 유한요소 해석)에서, 고려된

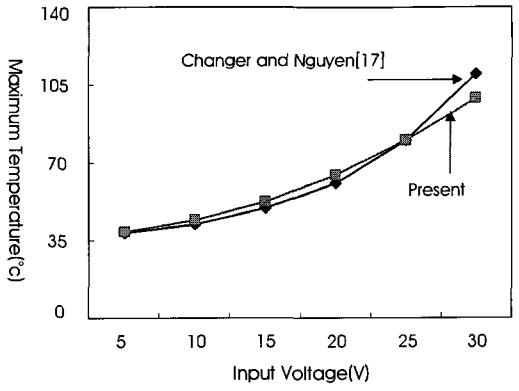

그림 4. Chang과 Nguyen [17] 그리고 본 연구에서 예측된 직류 인가 전압 차이에 따른 최대 온도 값들의 비교

Fig. 4. Comparison of the maximum temperatures obtained from Chang and Nguyen [17] with those from our FE analysis for using DC.

모든 전압파형에 대하여 25V의 v_{RMS} 값을 이용하였다.

Chang과 Nguyen[17]의 인가전압 차이에 따른 47℃ IT 기준 값 이상의 간 조직 내 온도영역(폭 과 깊이)에 대한 해석 결과와 본 연구의 유한요소 해석을 통해 예측된 결과값의 비교에 있어서는 전반적으로 온도영역의 폭은 1.8±1.1mm(오차율: 16.0±14.3%) 그리고 깊이는 1.4±1.2mm(오차율 : 5.6±5.3%)의 차이를 보였다. 위의 최대 온도 값을 이용한 검증에서와 같이 25V의 직류전압이 인가된 경우에 오차율이 가장 낮은 4.2%(폭)와 두 번째로 낮은 4.1%(깊이)를 보여주었다. 깊이에 있어서는 30V의 직류전압이 인가된 경우에 있어서 가장 낮은 1.1%의 오차율을 보였으나, 넓이에 있어서는 오차율이 12.1%로 가장 낮은 오차율 4.1%(30V의 직류전압이 인가된 경우)보다 상대적으로 높은 값을 보였다. 이러한 검증 결과 25V의 전압이 인가된 경우, 본 연구에서 구현한 유한요소 모델은 Chang과Nguyen[17]의 결과와 가장 근접한 것으로 예상된다.

본 연구에서 예측된 63% 이상의 세포 손상 영역은 Chang과 Nguyen[17]의 생체외 실험 결과값에 비교하여, 20V 직류전압이 인가된 경우 오차율이 0%이었으며, 30V의 직류전압이 인가된 경우 오차율이 폭에 있어서는 4.5%(차이: 0.4mm) 그리고 깊이에 있어서는 11.9%(차이: 2.6mm)였다.

위에 열거된 모든 유한요소 모델 검증 결과에 있어서, Chang과 Nguyen[17] 그리고 본 연구의 결과값 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p<0.05$). 따라서 위에 열거된 모든 결과값과 통계적 결론에 근거하여, 현재 본 연구에서 구현된 유한요소 모델은 충분한 정확성을 가지고 연구의 주 해석(다양한 입력조건에 대한 유한요소 해석)을 수행 할 수 있을 것이라 사료되었다.

B. 다양한 입력조건에 대한 간 조직 내의 열 전달 특성

각 입력조건의 최종 해석 시간60초에서 예측된 최대 온도 값은 69.0℃(사인파형), 66.9℃(지수파형), 65.4℃(단위계단파형), 그

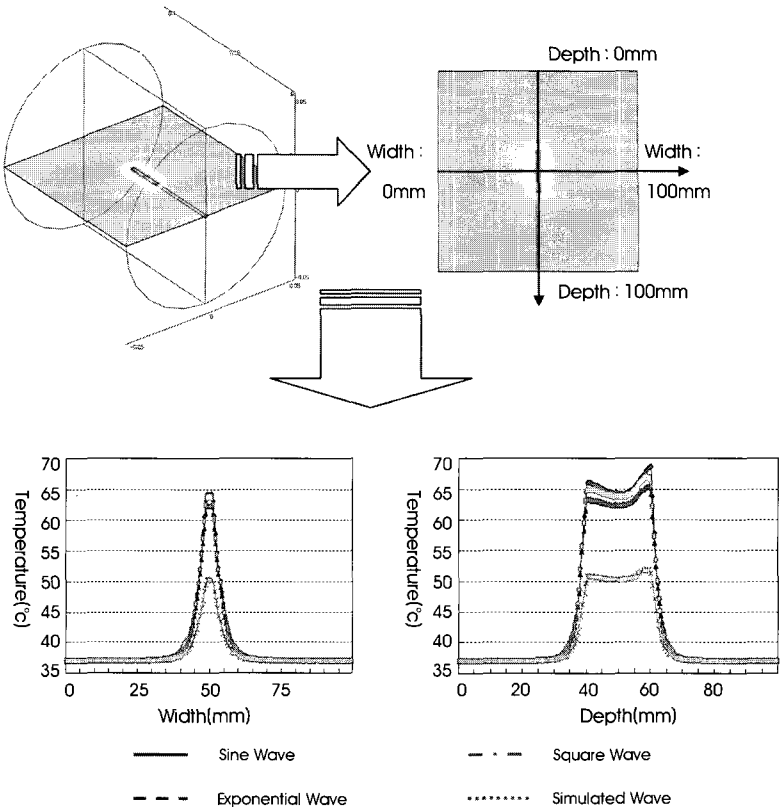

그림 5. 입력 전압파형에 따른 간 조직 내에서의 온도분포(사인파형 : 실선, 단위계단파형: 일점쇄선, 지수파형: 파선, 실제 고주파파형과 유사한 파형 : 점선)
Fig. 5. Temperature distribution within the liver tissue generated by each voltage source pattern considered in this study(Sine Wave : solid line, Square Ware: center line, Exponential Wave : broken line, Simulated RF Wave: dotted line)

리고 51.8℃(실제 고주파파형)였다. 각 전압파형에 있어서 사인파형을 인가하였을 때, 가장 높은 최대 온도가 발생하였으며 실제 고주파파형을 인가하였을 경우에는 다른 전압파형에 비해 상대적으로 낮은 최대 온도를 보였다. 그림 5는 각 입력조건으로서 전압파형을 인가하였을 때 형성되는 최종 해석 시간60초에서의 간 조직 내의 온도 분포 도표이다. 전반적으로 전극을 중심으로 형성된 온도분포 형태는 모든 전압파형에 있어서 비슷하였으나, 온도의 크기에 있어서는 사인파형을 인가하였을 경우 가장 높았고 실제 고주파파형을 인가하였을 경우 가장 낮았다.

표 2. 다양한 입력조건에 대한 조직 내 열 전달 분포 특성
Table 2. Heat transfer distribution characteristics in liver for various input condition

Temperature	Wave Form	Width(㎜)	Depth(㎜)	Volume(㎣)
IT=47℃	Sine	7.54	25.13	1.48e3
	Square	7.54	25.13	1.44e3
	Exponential	7.54	24.62	1.38e6
	Actual RF	7.54	22.11	0.40e6
T>64℃	Sine	2.51	20.60	0.11e3
	Square	1.51	6.03	0.06e3
	Exponential	1.51	4.02	0.02e3
	Actual RF	0.00	0.00	0.00e3

그림 6은 각 입력조건에 대한 일정한 시간범위 에서 전압이 인가되는 시간 변화에 따른 최대 온도 값의 변화를 보여준다. 사인파형을 인가한 경우 온도 감소 시간(t1)은 0.49±0.1초였으며 감소 시간 동안의 온도 감소 크기(m1)는 0.45±0.15℃을 나타냈다. 단위계단파형을 인가한 경우 t1은 1.00±0.00초 그리고 m1은 1.93±0.02℃을 나타냈다. 지수파형을 인가한 경우 t1은 1.65±0.02초 그리고 m1은 2.94±0.05℃을 나타냈다. 마지막으로, 실제 고주파파형을 인가한 경우 t1은 1.66±0.02초 그리고 m1은 1.53±0.06℃을 나타냈다. 여기서, 지수파형과 실제 고주파 파형을 인가한 경우의 온도 감소 시간 t1의 평균값들 사이에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 ($p>0.05$), 단위계단파형과 지수파형을 인가한 경우의 온도 감소 크기 m1의 평균값들 사이에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 그러나, 다른 모든 경우에 있어서는 각 평균값들 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

그림 7은 각 입력조건에 대한 47℃의 IT 기준 값 이상의 온도 분포 영역을 나타낸 것이다. 그림에서 보듯이 사인파형을 입력조건으로 인가한 경우에 그 부피가 다른 전압파형을 인가한 경우보다 상대적으로 높은 값을 나타냈다(표 2).

각 입력조건에 대한 63%의 세포 손상 임계 값 이상의 온도 분포 영역을 그림 8에 나타냈다. 이전 결과에서 얻어진 경향과 같이 사인파형을 입력조건으로 인가한 경우에 다른 전압파형을 인가한 경우보다 상대적으로 높은 값을 나타냈다(표 2).

Ⅳ. 고찰 및 결론

본 연구에서는 유한요소 해석을 이용하여 다양한 고주파에 대한 간 조직 내에서의 온도분포를 분석하여, 고주파 간종양 절제술의 효율을 최적화 할 수 있는 고주파 파형을 제시하였다. 비록, Berjano [8] 그리고 Goldberg[21] 등에 의해 입력파형에 따른 조직내의 열전달 특성에 대한 연구가 선행되었지만, Berjano[8] 등은 파형 변화에 따른 안구에서의 온도변화 특성을 분석하였으며 Goldberg[21] 등은 단지 하나의 파형에서의 진폭 특성 변화에 따른 조직 내 온도분포 변화를 분석하여 최적의 고주파 파형을 제시하고자 하였다. 따라서 본 연구는 최초로 고주파 간종양 절제술의 시술 효과를 극대화 할 수 있는 최적의 고주파 파형을 제시 하였다라는 점에 그 의의가 있을 것이라 판단된다. 또한, 기존 연구[3, 9-16]들에서 고주파 간종양 절제술의 효과를 증대시키기 위하여 제시된 다양한 방법들과 비교하여, 최적의 고주파 파형을 제시/확인한 본 연구에서의 방법은 고주파 간종양 절제술의 최대 장점인 최소 침습적 특징 및 시술의 간편성을 유지하면서 시술의 효과를 극대화 시킬 수 있을 것이라는 점에 그 의의가 있을 것으로 사료된다.

생체재료의 물성치 값은 조직의 상태에 따라 변화된다[8]. 특히 간 조직 내 종양조직의 성장은 조직의 혈관화를 촉진한다. 이렇게 혈관화가 촉진된 종양조직은 정상조직에 비하여 많은 혈류의 흐름이 생성됨으로 본 연구에서 가정한 조직의 정상 상태 혈액의 관류와는 차이를 보일 것이다[17, 22]. 또한 조직의 종양화로 인한 전기 전도성의 변화 그리고 인가되는 전류의 주파수 특성에 따른 전기 전도율의 변화가 고려되어야 한다. 즉, 유한요소 해석의 정확성을 증대 시키기 위하여, 종양조직의 전기 및 열 특성이 고려된 조직 내의 종양모델이 포함된 해석이 진행되어야 할 것이며, 인가되는 전류의 주파수 특성과 조직의 전기 전도율을 고려한 비선형 물성치를 적용한 해석이 필요 할 것이라 판단된다. 전기 전도율 설정에 있어 다른 한계점으로는 전극과 조직의 경계영역 사이의 임피던스를 일정하게 유지 한 것이다. 그러나 실제 고주파 간종양 절제술에서는, 전극에서 발생된 열에 의해 전극과 인접하고 있는 조직의 경계영역은 우선적으로 괴사되어 감으로서 전극과 조직 사이의 경계면에서의 초기 임피던스 차가 변한다[8]. 즉, 전극과 조직의 경계면에서의 임피던스 차는 절제술이 진행될 수록(조직이 괴사 될수록) 더욱 증가 될 것이다. 이러한 보정을 위해서는 조직이 괴사되어가면서 달라지게 되는 전기 전도율을 고려해야 할 것이다. 그러나, 실험 및 문헌에서 이러한 생체재료의 특성에 대한 물성치 정보를 획득 하는 데에는 기술적 한계점이 있다. 따라서, 본 연구에서는 고주파 간종양 절제술 따른 간 조직 내의 온도분포 특성을 유한요소 모델을 이용하여 분석한 연구들[3, 8, 17, 19, 20]에서, 일반적으로 많이 사용하고 있는 정상 상태에서의 생체재료 물성치 값을 사용하여 유한요소 해석을 수행하였다.

Chang과 Nguyen[17]의 유한요소 및 생체외 실험 결과와 비교하여 본 연구에서 구현된 유한요소 모델은 전반적으로 약 90-95% 정확성을 보였으며, 본 연구의 주 해석(다양한 입력조건에 대한 유한요소 해석)에서 고려된 전압 값 영역에 있어서는 약 100%의 정확성을 보였다. 이러한 정확성은 본 연구에서 얻어진 정량적 결과값의 신뢰성을 부여 할 수 있을 것이라 사료된다. 그러나, 연구에서의 검증은 단지 직류전압에 대한 간 조직 내 온도분포 특성 분석을 통하여 수행하였기 때문에, 교류전압에 대한 유한요소 검증이 생체 외 실험을 통하여 앞으로 수행 할 필요가 있을 것이라 사료된다.

실제 고주파 간종양 절제술에서는 약 450-550kHz의 고주파 교류전류를 인가한다. 그러나 본 연구에서는 컴퓨터 사양의 한계점 및 사용된 유한요소 프로그램의 기술적 한계점 때문에 입력조건으로서 0.5Hz의 교류전류에 부합되는 교류전압을 인가하였다. 이것은 실제 사용된 고주파 교류전류와 비교하여 주파수 특성의 차이

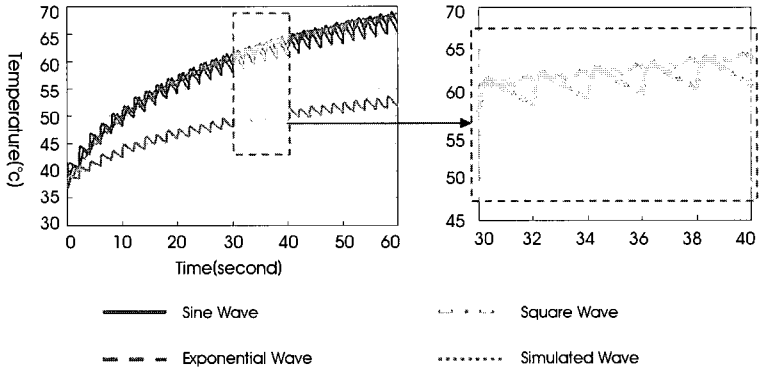

그림 6. 각 입력 전압파형에 대한 시간에 따른 최대 온도 값의 변화
(사인파형: 실선, 단위계단파형: 일점쇄선, 지수파형: 파선, 실제 고주파파형과 유사한 파형: 점선)

Fig. 6. Alteration of maximum temperature for each voltage source along the time increase
(Sine Wave: solid line, Square Ware: center line, Exponential Wave: broken line, Simulated RF Wave: dotted line

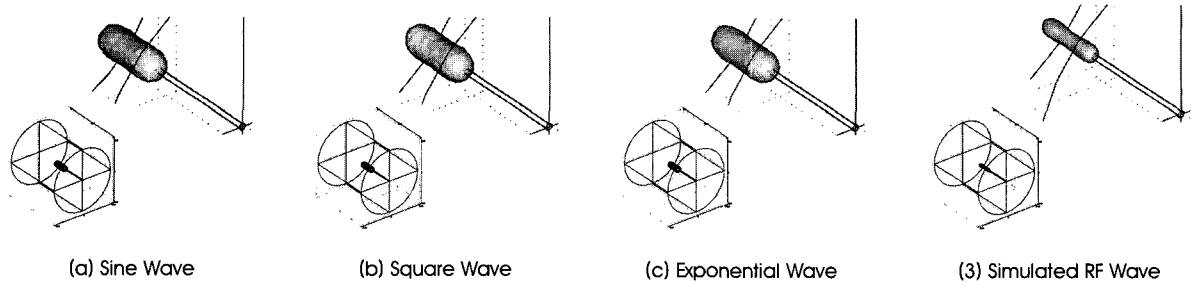

그림 7. 각 입력 전압파형에 대한 간 조직 내에서의 47℃ Isothermal Temperature (IT) 이상의 온도분포 영역 (부피)
Fig. 7. Volume of temperature domain over 47℃ Isothermal Temperature (IT) for each voltage source

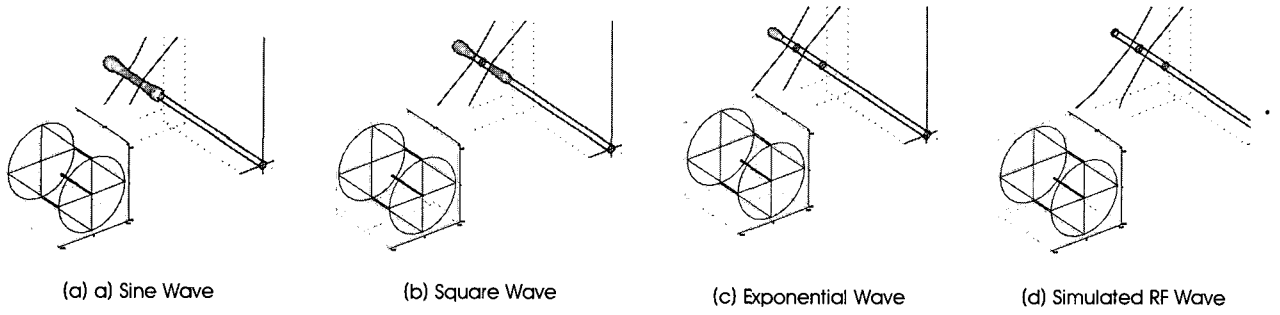

그림 8. 각 입력 전압파형에 대한 간 조직 내에서의 63% 세포 손상 임계 값 이상의 온도분포 영역 (부피)
Fig. 8. Volume inducing over 63% cell damage for each voltage source

를 나타냈지만, 다양한 입력조건에 따른 간 조직 내 온도분포 특성의 경향을 분석하여 최적의 고주파 파형을 찾기 위한 본 연구의 목적에 있어서는 문제가 되지 않을 것이라 사료된다. 단지, 그러한 주파수 차이에 의하여, 시간에 따른 온도 증가율과 고주파 간종양 절제술에서 최종적으로 달성되는 최대 온도 값에 있어서는 실제 값보다 과소 평가될 것이라 사료된다.

전반적으로 사인파형을 인가하였을 경우 고주파 간종양 절제술의 효과가 가장 극대화 된다라는 사실을 다음의 분석을 통하여 확인하였다. 각 입력조건에 대한 1) 최대 온도값, 2) 일정한 시간범위에서 전압이 인가되는 시간 변화에 따른 최대 온도 값의 변화, 3) 47℃ IT 기준 값 이상의 온도분포 영역, 그리고 4) 63%의 세포 손상 임계 값 이상의 온도 분포 영역. 사인파형, 단위계단파형, 그리고 지수파형을 인가한 경우에 있어서는 최대 온도 값은 크게 차이(최대 3.6℃)를 나타내지 않았다. 그러나 실제 RF 파형을 인가한 경우에는 다른 파형을 인가한 경우보다 최대 17.2℃의 차이를 보였다. 이러한 결과는 현재 사용되고 있는 고주파 간종양 절제술에서 인가되는 고주파 형태의 개선이 반드시 필요하다라는 사실을 함축한다. "일정한 시간범위에서 전압이 인가되는 시간 변화에 따른 최대 온도 값의 변화의 분석"에 있어서는 사인파형의 경우 다른 파형과 비교하여 최대 온도 값의 증감의 빈도가 약 2배 정도 많이 발생하였다 (그림 6). 따라서 사인파형은 다른 파형에 비교하여 상대적으로 낮은 "온도 감소 시간"과 "온도 감소 크기"와 함께, 비교적 선형적으로 고주파 간종양 절제술에서 얻고자 하는 최대 온도 값을 빠른 시간 내에 얻을 수 있을 것이라 사료된다. 이러한 현상은 한 주기 동안 인가된 전압 값이 +와 0값을 가지는 다른 파형과 달리 사인파형은 한 주기 동안 인가된 전압 값이 +와 -값을 가지기 때문이다 (그림 2). 따라서, 만약 사인파형이 정류 (rectification)되어 한 주기 동안 +와 0 값을 가지는 반파 (half-wave)형태로 변형되는 경우에 있어서는 다른 파형과 동일한 온도 증감의 횟수를 나타낼 것이라 사료된다. 이 경우에 있어서 온도 감소 시간 및 크기는 사인파형에서 계산된 값들 (t1: 0.49±0.14초, m1: 0.45±0.15℃)보다 약 2배 정도 증가 할 것으로 사료된다. 따라서, 단위계단파형에서 계산된 온도 감소 시간(1.00±0.00)과 비교하여 유사할 것으로 판단된다. 그러나 단위계단파형에서 계산된 온도 감소 크기 (1.93±0.02℃)와 비교할 경우에는 여전히 차이를 보일 것으로 사료된다. 따라서 다른 파형보다 사인파형을 인가하였을 경우 고주파 간종양 절제술의 효과가 극대화 될 것으로 사료된다. 또한, 47℃ IT 기준 값 이상의 온도분포 영역 그리고 63%의 세포 손상 임계 값 이상의 온도 분포 영역의 분석 결과들도 사인파형이 고주파 간종양 절제술에 있어서 가장 효과적 일거라는 사실을 뒷받침 하였다.

참고문헌

[1] Y. H. Chung, "Early Diagnosis and Efficient Treatment of Hepatocellular Carcinoma", *Journal of Korean Society of Radiological Technology*, vol. 27, no. 1, pp. 5-11, 2004.

[2] M. Kew, "The development of hepatocellular carcinoma in humans," *Cancer Surv.*, vol. 5, pp. 719-739, 1985.

[3] D. Haemmerich, S. Tungjitkusolmun, S. Staelin, F. Lee, Jr., D. Mahvi, and J. Webster, "Finite Element Analysis of Hepatic Multiple Probe Radio-Frequency Ablation,"*IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, no. 7, pp. 836-842, 2002.

[4] S. D. Lee, C. Y. Kim, H. C. Yu, J. M. Lee, D. G. Kim, and B. H. Cho, "The Characteristics of Patients and Recurrence Patterns in Patients with Hepatocellular Carcinomia Treated with Radio-frequency Ablation", *Korean Journal of HBP Surgery*, vol. 7, no. 1, pp. 55-60, 2003.

[5] T. Liveraghi, S Goldberg, S. Lazzaroni, F. Meloni, L. Solbitai and G. Gazelle, "Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection," *Radiology*, vol. 210, no. 3, pp. 655-661, 1999.

[6] H. Rhim, N. Goldberg, G. Dodd III, L. Solbiati, H. Lim, M. Tonolini and O. Cho, "Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors," *Radiographics*, vol. 21, pp. 17-35, 2001.

[7] G. Gazelle, S. Nahum Goldberg, L. Solbiati and T. Livraghi, "Tumor ablation with radio-frequency energy," *Radiology*, vol. 217, pp. 633-646, 2000.

[8] E. Berjano, Theoretical modeling for radiofrequency ablation: state-of-the-art and challenge for the future," *Biomedical Engineering Online*, 5:24, 2006.

[9] S. Goldberg, G. Gazelle, L. Solbiati, W. Rittman, and P. Mueller, "Radio-frequency tissue ablation: Increased lesion diameter with a perfusion electrode," *Acad. Radiol.*, vol. 3, pp. 636-644, 1996.

[10] T. Lorentzen, "A cooled needle electrode for radio-frequency tissue ablation: Thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design," *Acad. Radiol.*, vol. 3, pp. 556-563, 1996.

[11] Y. Miao, Y. Ni, S. Mulier, K. Wang, M, Hoez, P. Mulier, F. Penninckx, J. Yu, I. Scheerder, A. Baert, and G. Marchal, "Ex vivo experiment on radiofrequency liver ablation with saline infusion through a screw-tip cannulated electrode," *J. Surg. Res.*, vol. 71, pp. 18-26, 1997.

[12] R. Mittleman, S. Huang, W. Guzman, H. Cuenoud, A. Wagshal, and L. Pires, "Use of saline infusion electrode catheter for improved energy delivery and increased lesion size in radio-frequency catheter ablation," *PACE*, vol. 18, pp. 1022-1027, 1995.

[13] F. Burdio, A. Guemes, J. Burdio, T. Castiella, M. Gregorio, R. Lozano, and T. Livraghi, "Hepatic lesion ablation with bipolar salineenhanced radiofrequency in the audible spectrum," *Acad. Radiol.*, vol. 6, pp. 680-686, 1999.

[14] E. Delva, Y. Camus, and B. Nordlinger, "Vascular occlusions for liver resections," *Ann. Surg.*, vol. 209, pp. 297-304, 1989.

[15] M. Curley and P. Hamilton, "Creation of large thermal lesions in liver using saline-enhanced RF ablation," *in Proc. 19th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Chicago, IL, pp. 2516-2519, 1997.

[16] J. McGahan, W. Gu, J. Brock, H. Tesluk, and C. Jones, "Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery," *Acad. Radiol.*, vol. 3, pp. 418-422, 1996.

[17] I. Chang and U. Nguyen, "Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices," *Biomedical Engineering Online*, 3:27, 2004

[18] H. Pennes, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm," *Journal of Applied physiology*, vol. 1, no. 2, pp. 93-122, 1948.

[19] S.Tungjitkusolmun, S. Staelin, D. Haemmerich, J. Tsai, H. Cao, J. Webster, F. Lee, Jr., D. Mahvi, and V. Vorperian, "Three-dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, no. 1, pp. 3-9, 2002.

[20] E. Berjano, J. AliÓand J. Saiz, "Modeling for radio-frequency conductive keratoplasty: implications for the maximum temperature reached in the cornea," Physiological Measurement, vol. 26, pp.157-172, 2005.

[21] S. Goldeberg, M. Stein, G. Gazelle. R. Sheiman, J. Kruskal, and M. Clouse, "Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed radiofrequency technique to increase coagulation necrosis," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 10, no. 7, pp. 907-916, 1999.

[22] H. Li, X. Zhang, and Y. Yi, "Measurement of blood perfusion using the temperature response to constant surface flux heating," *International Journal of Thermophysics*, vol. 23, no. 6, pp. 1631-1644, 2002