논문 2007-44SC-6-7

광역학적 암진단을 위한 여기 광원장치의 개발

(Development of Excitation Light Source for Photodynamic Diagnosis of Cancer)

임 현 수*

(Hyun-Soo Lim)

요 약

본 논문은 광역학적 암 진단에서 여기광원(excitation light)으로 사용되는 광원장치의 개발에 관한 연구이다. 여기광원의 파장 대 선택은 광과민제의 선택에 따라 형광발생과 상관관계를 가지게 된다. 따라서 본 연구에서는 다양한 광 과민제(photosensitizer)를 이용한 광역학적 암 진단이 가능하도록, 여러 파장 대 광(multi-wavelength)의 선택과 안정적으로 출력할 수 있는 광원장치를 설계하고 개발하였다. 개발된 광원장치는 제논램프(Xenon lamp)를 이용 하였으며, iris를 통한 광 출력 제어와 여러 가지 파장대의 필터로 구성된 필터 휠(filter wheel)을 고안하고, 파장 대는 380-420nm, 430-480nm, 480-560nm 의 파장 대를 출력할 수 있도록 제작하였으며, 광 전달 효율을 높일 수 있도록 광원 전송부도 고안하였다. 개발된 광원장치는 한국식약청의 허가 기준에 맞추어 성능을 평가하였으며, 광 출력과 파장대의 특성을 조사하고 안정성을 검증하였다.

Abstract

In this paper, the development of excitation light source is proposed for excitation light of the photodynamic therapy of cancer. Since the selection of the wavelength band of excitation light has an interrelation with fluorescence generation according to the selection of a photosensitizer. This study aims at designing and evaluating light source that can stably generate light with various kinds of wavelengths in order to make possible photodynamic diagnosis using a photosensitizer and diagnosis using auto-fluorescence. The light source device was a Xenon lamp and filter wheel, composed of an optical output control through iris and filters with several wavelength bands. It also makes the inducement of auto-fluorescence possible because it is designed to generate a wavelength band of 380-420nm, 430-480nm, 480-560nm. The transmission part of the light source was developed to enhance the efficiency of light transmission. To evaluate this light source device by KFDA's technical reference, the characteristics of the light output and wavelength band were found.

Keywords: PDD, Xenon Lamp, Multi-Wavelength, Photosensitizer, Auto- Fluorescence.

I. 서 론

최근에 기존의 암진단에 대한 한계점과 부작용을 극복하기 위하여 새로운 시술방법으로서 광역학적 암진단이 의료계에서 각광을 받고 있다. 광역학적 암 진단은 특정 파장의 빛과 광과민제가 사용한다. 진단방법은 먼저 광과민제를 인체 조직에 정맥 주사 후 일정 시간이 지나도록 기다리면, 투여된 광과민제는 정상조직에서는 광과민제가 체외로 배출되고 악성종양조직에서만 배출 되지 않고 축적된다. 이때 선택적으로 축적된 조직에 특정 파장대의 빛을(여기광, excitation light) 조사하면 악성조직내의 광과민제와 빛이 상호 작용하여 형광이 발생하는 것을 이용하여 암의 존재 여부를 확인한다. 뿐만 아니라 암의 조직에서 발생한 형광 빛의 세기와 스펙트럼을 이용하여 암의 크기 및 경계부위를 측정할 수 있다[1-3]. 이 진단법은 암세포에서 선택적으로 발생하는 형광을 이용하므로 종전의 생검에 의한 생체기관의 손상이 없는 비 침습적인 방법이고. 조기진단이 힘든 폐암 등에 집단 검진을 가능케 하여 조기 발견을 할 수 있는 장점이 있다. 여기광의 파장의 선택은 진단

* 정회원, 충남대학교 의과대학 의공학교실
(Department of Biomedical Engineering, Chungnam National University)
접수일자: 2007년4월29일, 수정완료일: 2007년10월29일

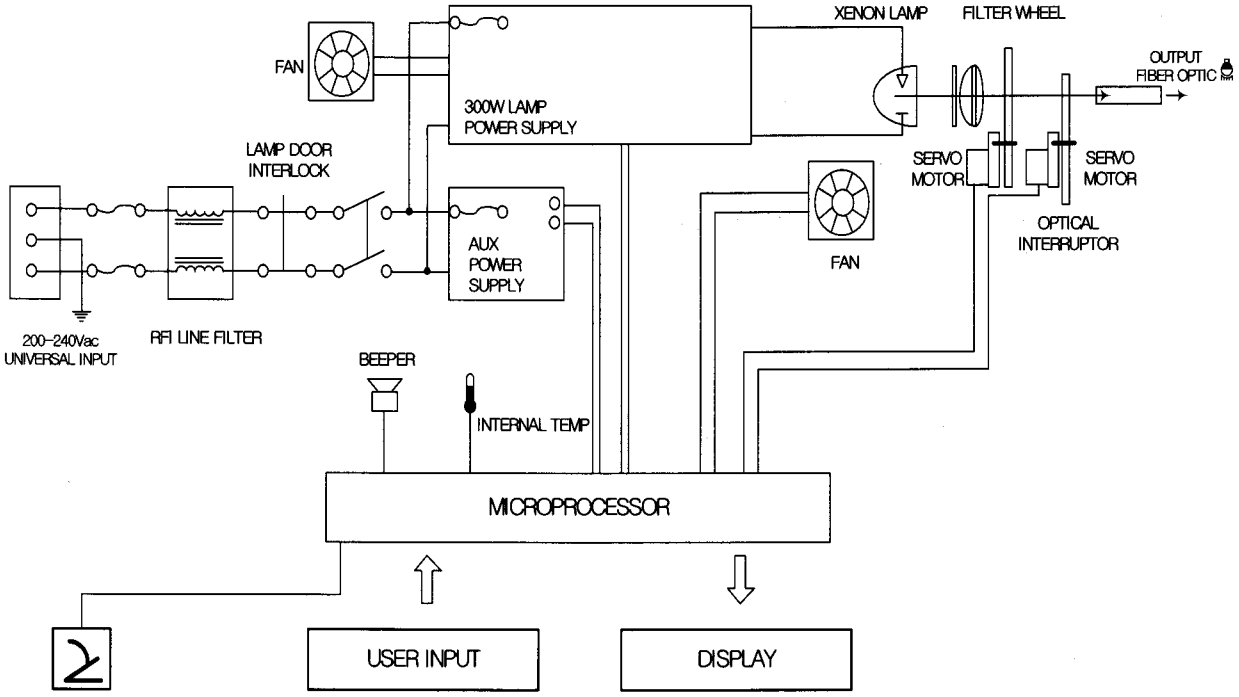

그림 1. 여기 광원장치의 블록도
Fig. 1. Block diagram of excitation light source.

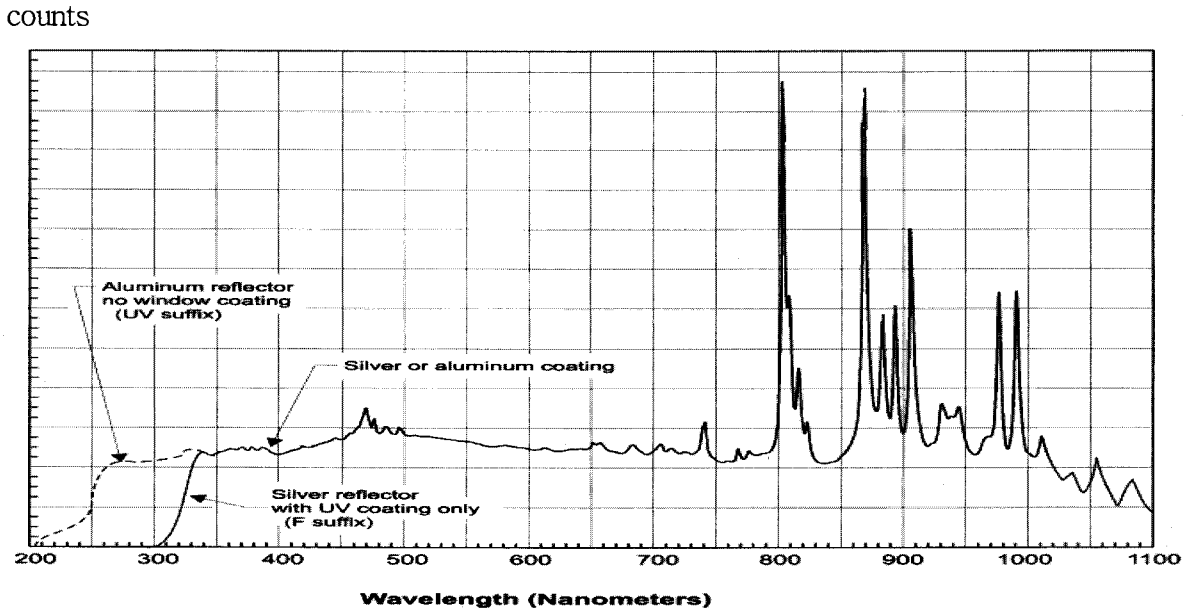

그림 2. 제논 램프의 광 출력 특성
Fig. 2. Optical output characteristics of the Xenon lamp.

에 사용되는 광과민제 및 형광발생과 상관관계를 가지게 되며, 여기광의 빔의 균질성이 광역학적 진단에 중요한 요소이다[4~8]. 광과민제를 이용한 방법은 효과적인 진단을 가능케 하지만 광과민제를 투여해야 된다는 단점이 있다. 이를 보완하여, 생체 내 NADH+ 활성인자와 같은 GFP(green fluorescence protein) 및 RFP(red fluorescence protein)를 이용한 자기형광(auto-fluorescence)을 이용한 진단으로 발전하고 있는 추세이다. 광역학적 암 진단은 여기광과 더불어 광 과민제가 함께 사용되는데, 종전에는 제1세대의 단일파장의 광과민제만이 시판되어 왔기 때문에, 광원장치가 단일 파장(400nm)으로 개발되었다. 그러나 최근 들어 특정한

세포에 흡수가 잘되는 제 3세대의 다양한 광 과민제가 개발되어서, 각 나라의 보건성으로부터 허가가 신청 중에 있어, 곧 시판에 들어갈 준비가 되어있다[9~11]. 그러므로 이에 대비한 새로운 개념의 다 파장의 여기광이 필요하다. 뿐만 아니라, 다파장(multi-wavelength)의 여기광원장치는 동시에 다양한 광과민제를 사용할 수 있는 광원장치로서 실제 임상에서 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다[10]. 이에 본 연구에서는 광원장치에서 발생하는 열을 대폭 감소시키고, 다양한 광과민제를 사용할 수 있는 새로운 개념의 여기광 광원장치를 개발하였으며, 제3세대의 광과민제에 적용할 수 있는 380nm-420nm, 430nm-480nm, 480nm- 560nm의 파장의 출력이 가능하도록 개발하였다.

Ⅱ. 본 론

1. 여기 광원장치의 구성

형광 진단을 위해서는 형광인자(광과민제 및 GFP, RFP)를 효과적으로 여기 시키기 위한 충분한 출력과 이와 상호 작용하는 빛의 파장 대를 가져야 한다[1~2]. 본 연구에서는 사용자 입/출력을 위한 인터페이스, 모든 시퀀스를 제어하는 중앙처리장치, 제논 램프의 안정된 출력을 지원하는 냉각장치와 전원 공급 장치, 설정된 출력의 세기와 출력광의 파장을 제어하는 광학 모듈과최종 출력된 광을 전달하는 광학 전달 장치 등을 그림 1과 같이 설계하였다.

가. 광원 및 광학 시스템 설계

생체 조직의 각 계층별 파장에 따라 흡수계수의 차이가 있으며, 형광인자에 따라 여기파장의 변화가 있다[5~6]. 제논 램프의 광 출력 특성[12]은 그림 2와 같이 자연광에 가장 가까우며, 파장이 300nm에서 1,100nm 까지 범위를 가지며, 가시광선을 포함하여 자외선, 근적외선을 포함하고 있는 것을 알 수 있다. 이와 같이 자연광에 근접한 제논 램프를 이용하여 여기광의 파장을 선별적 선택이 가능하도록 구현하였다

제논 램프는 모든 가시광선 및 일부 자외선과 적외선의 파장 대를 가질 뿐만 아니라 열에너지도 많이 포함한 적외선(IR)과 유해한 자외선(UV)도 있다. 본 연구에서는 광원장치의 열을 감소시키고자 IR 차단필터를 사용하였으며, UV 차단필터를 이용하여 UV를 차단하였다. IR 차단필터 사용하여 발생하는 에너지로부터 광파이버를 보호하고 UV 차단필터를 사용하여 UV에 의한

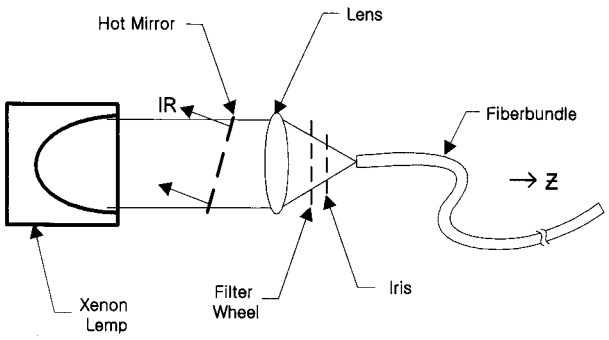

그림 3. 출력 및 파장 제어 부분 블록도
Fig. 3. Block diagram of the optical output and wavelength control part.

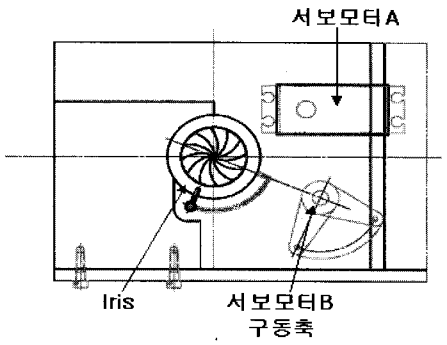

그림 4. 제논 램프의 광 출력 제어부
Fig. 4. Optical output control part of Xenon lamp.

조직의 손상을 최소화 하였다. 320-380nm의 UV-A의 다량의 노출은 DNA손상과 막 손상으로 인해 세포가 죽거나 변이를 유발하므로 UV의 차단은 필수적이다[7]. 제논 램프에서 발생한 광중에서 IR 차단필터와 UV 차단필터를 통과한 유효 광파장대는 380-770nm의 가시광선 영역이다. Band pass filter를 이용하여 다양한 파장의 광 출력 가능케 하였다. 그림 3은 iris를 이용하여 광량의 조절이 가능하도록 구현한 것을 보여주며, 출력된 광을 효과적으로 전달하기 위해 광섬유 다발을 이용하였다.

출력되는 광량을 효과적으로 조절하기 위해 사용되는 광량조절 파트인 iris는 내경은 Ø25㎜이다. 0°-90°의 각 운동을 통해 iris의 구경을 조절하여 출력되는 광량을 조절하며, iris의 재질은 제논 램프의 복사광에 의해 쉽게 변형이 되지 않도록 처리된 스테인레스 강(stainless steel)을 사용하였으며, 산란을 방지하기 위해 무광택으로 도색하였다. Iris의 위치는 집광용 렌즈로 부터 25㎜ 거리에 고정하였으며, iris를 통해 fiber-bundle에 전달되는 구경은 최대 Ø12.5㎜에서 최소 Ø1㎜의 범위로 동작한다. 그림 4와 같이 설계하여 서보 모터의 회전운동을

iris의 각운동으로 변환하여 광량을 제어하였다.

생체 조직의 형광유도는 생체 조직 및 단백질, 분자의 특성에 따라 각기 다른 파장에 의해 여기 되는 특성이 있다. 따라서 다양한 파장의 광을 만들 수 있는 필터 구조가 요구되며 동일한 광원(제논램프)을 이용하여 연구 대상에 따라 적절한 광 파장을 출력할 수 있도록 그림 5와 같이 필터 휠과 서보 모터 구동부를 개발하였다.

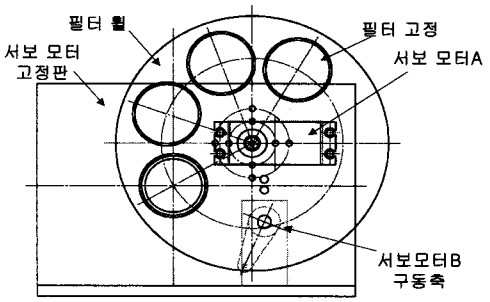

그림 5. 필터 휠과 서보 모터 구동부
Fig. 5. Schematic diagram of the filter wheel and servo motor part.

선택적 발광(남색, 청색, 녹색, 백색광)을 위해 광학 필터가 장착 되는 filter wheel을 설계하고, 서보 모터를 이용해 제어하였다. 장착된 필터는 직경이 ∅25㎜이며, filter wheel의 램프에서 발광된 광이 산란하지 않도록 집광용 렌즈로 부터 17㎜에 위치에 고정하였다.

집광용 렌즈는 제논 램프에서 발광되는 광을 광섬유에 높은 효율을 가지도록 빛을 모아주는 역할을 하게 된다. 일반적으로 사용되는 유리섬유 재질의 광섬유는 열에 의한 손상이 쉽기 때문에 최적의 초점보다 약간 앞쪽에 위치 시켰다. 본 연구에서는 50㎜의 초점거리를 가지는 볼록렌즈를 장착하였으며, 광섬유(fiber optic)는 42㎜에 위치시켰다.

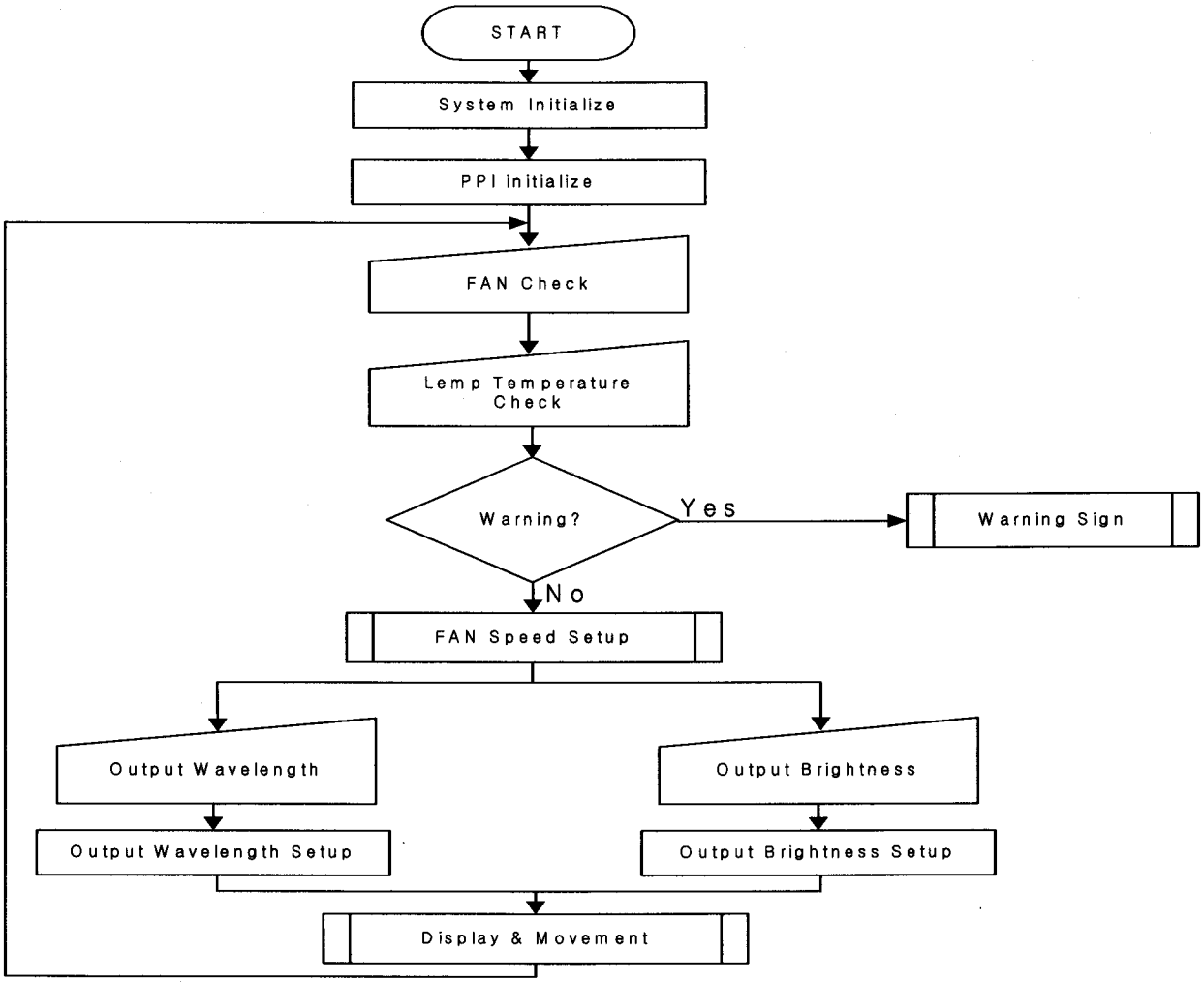

그림 6. 주프로그램 흐름도
Fig. 6. Flow chart of main program.

나. 제논 램프 전원장치

제논 램프의 전원을 인가하기 위해 전원장치를 구성하였으며, 제논 램프는 발광을 위해 14V dc , 21A의 전원이 필요하며, 발광을 위해서는 30-45kV 고전압 트리거를 통해 초기 램프 내부의 Arc를 발생시켜야 한다. 그리고 20-40 Vdc의 전원 단에 연결된 boost-converter에 의해 125-140 Vdc의 전압을 공급하여 방전상태를 유지한 후, 안정된 14 Vdc , 21 A의 전압을 공급하여 발광 상태를 유지하게 된다. 이 모든 과정은 전원부의 비교기와 펄스회로에 의해 수행된다.

다. 온도 제어장치

제논 램프의 안정된 광 출력을 얻기 위해서는 균일한 온도를 유지가 필요하다. 이온도는 최고 150℃(램프의 한계 온도 값)를 초과하지 않도록 하였으며, 평균적으로 75℃의 온도를 유지하여 안정된 광 출력을 구현하였다. 온도센서를 이용하고, 온도 값을 피드백을 통해 팬의 속도제어를 이용하여 온도제어 장치를 구현하였다.

2. 메인 제어 시스템 및 제어 알고리즘

그림 6은 제어부의 메인프로그램으로서, 제어부는 광학 장치의 기계적 동작 부분에 사용되는 모터를 제어하는 부분과 냉각 시스템의 동작을 제어하게 되는 기능을 담당한다. 구성은 크게 메인 제어부와 사용자 인터페이스부로 구성이 되었으며, 램프 전원 장치에서 발생되는 고전압의 스파크로부터 회로 보호를 위해 제어보드 내부에 정전압 레귤레이터(switcher voltage regulator) 회로를 구성하였다.

그림 7은 파장선택을 위한 프로그램으로서 4 종류의 파장을 선택할 수 있도록 설계하였다. 구성은 필터 모드와 iris 조절 모드로 구성하여 파장대의 선택과 광량을 선택할 수 있도록 설계하였다. 본 연구에서 선택된 파장 대는 380-420nm, 430-480nm와 480-560nm 이다.

본 연구에서 사용된 마이크로프로세서는 Intel社의 80C196KC(20)이다. 80C196KC의 특징 중에서 8/10비트 A/D 컨버트를 통해 램프의 온도를 체크하고 16비트의 카운트와 pulse width modulation을 이용하여 냉각팬의 속도를 제어한다. 냉각 시스템은 이와 같이 냉각팬의 속도를 조절하여 온도를 조절하는 원리를 이용하였다. 사용자 인터페이스는 8255 (programmable peripheral interface : PPI)를 이용하여 입력 1포트, 출력 2포트로 확장하여 사용자 입력 6개, 동작표시 26개를 구성하였다.

III. 실험 및 결과

1. 여기 광원장치의 성능실험 방법

구현된 광원장치의 광출력 파장의 검출 실험은 Driel Instruments社의 스펙트럼 분석기(MS257)을 이용하여 측정하였고, 광원 전원장치의 전력 특성 측정은 Yokogawa사의 디지털 전력 측정기(WT210)와 Agilent사의 오실로스코프(544622D)를 이용하여 측정하여 도식

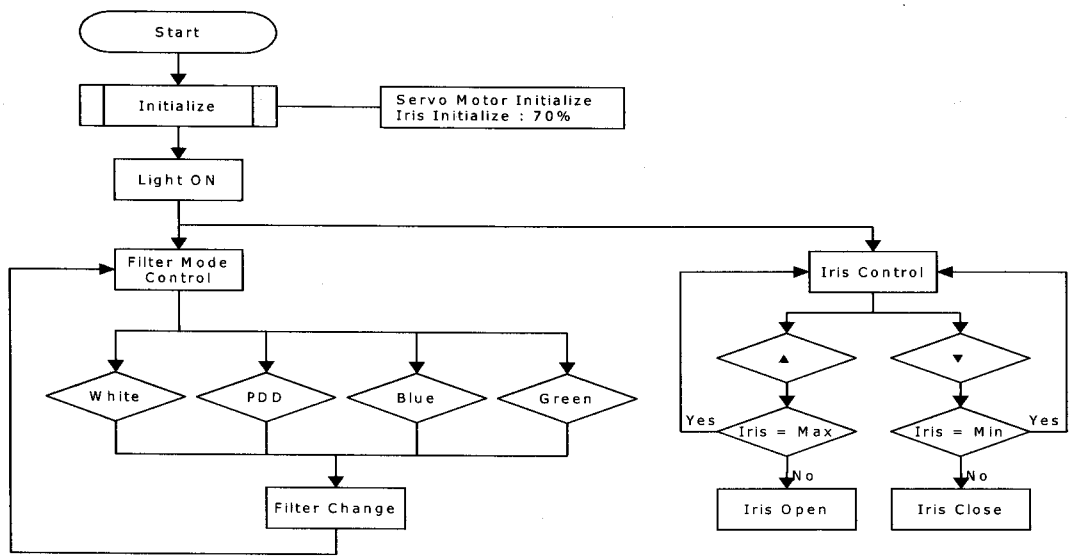

그림 7. 파장선택을 위한 흐름도
Fig. 7. Flow chart of wavelength selection.

화 하였다.

전자파전도 및 전자파방사 측정은 한국 산업기술 시험원에 위탁하여 정보통신부 고시 제1997-43호 "전자파장해 방지시험방법 등"의 시험방법에 의해 이루어졌다. 광량, 광 분포, 색온도 시험은 광량을 최대 출력으로 조정한 후 광원의 출구에 광케이블을 연결하고 광케이블 끝단으로부터 5cm 위치에서 Minota사의 CL-200 조도 색체를 이용하여 조도가 최대출력의 50%가 되는 각도에서 광 분포 및 색온도를 측정하였다.

2. 광원장치 성능 실험 결과

(1) 430-480nm 파장 측정

그림 8은 광과민제 ALA-5의 여기광인 430-480nm 파장 대를 구현하여 측정한 결과로서 ALA-5를 충분히 여기할 수 있는 파장 대와 출력을 보여주고 있다.

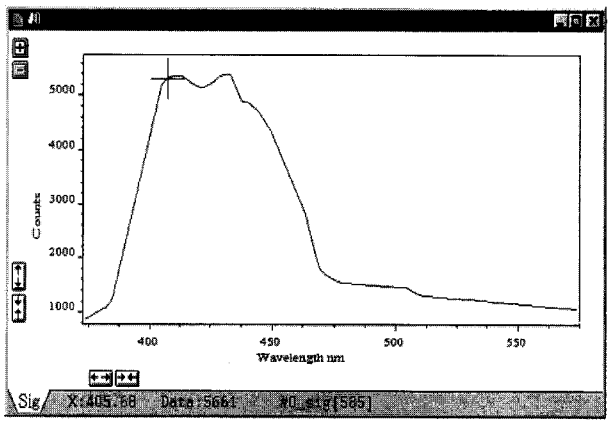

그림 8. 430 - 480nm 파장 대의 여기광원의 출력
Fig. 8. Excitation light output of 430-480nm band.

2) 380-420nm 파장 측정

그림 9는 자기형광 인자(GFP)의 여기 파장인 380 - 420nm의 여기광을 구현하여 측정한 결과로서, 파장대역 내에서의 균일한 출력을 보여주고 있다. 따라서 자기형광인자들이 균일한 여기 상태를 발광시킴으로서, 암을 정확히 진단할 수 있는 여기 광원장치의 성능을 나타내고 있다.

(3) 제논 램프 광원장치의 전력특성 측정

그림 10은 제논 램프광원장치의 전력특성을 측정한 결과이며, 점화 레벨은 전류 20 A와 14V의 전압에서 시작되며 전류가 증가함에 따라 전압의 선형적 증가를 보여 주고 있는 전류-전압특성을 각각 나타내었다.

그림 11은 램프의 점등 시 발생하는 트리거 펄스와 램프 동작과정에서의 전류-전압특성을 각각 나타내었

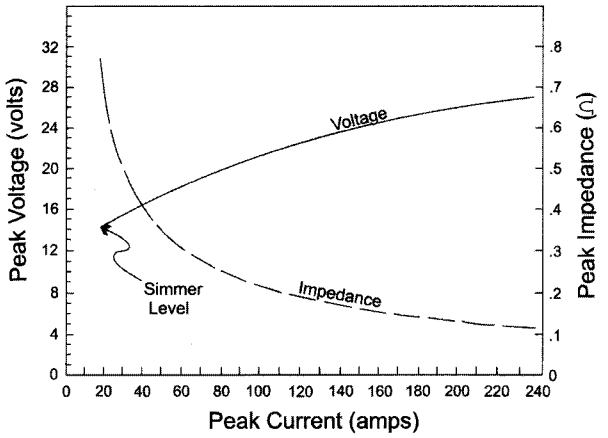

그림 10. 제논 램프 광원장치의 전력특성
Fig. 10. Electrical power characteristics of Xenon lamp light source.

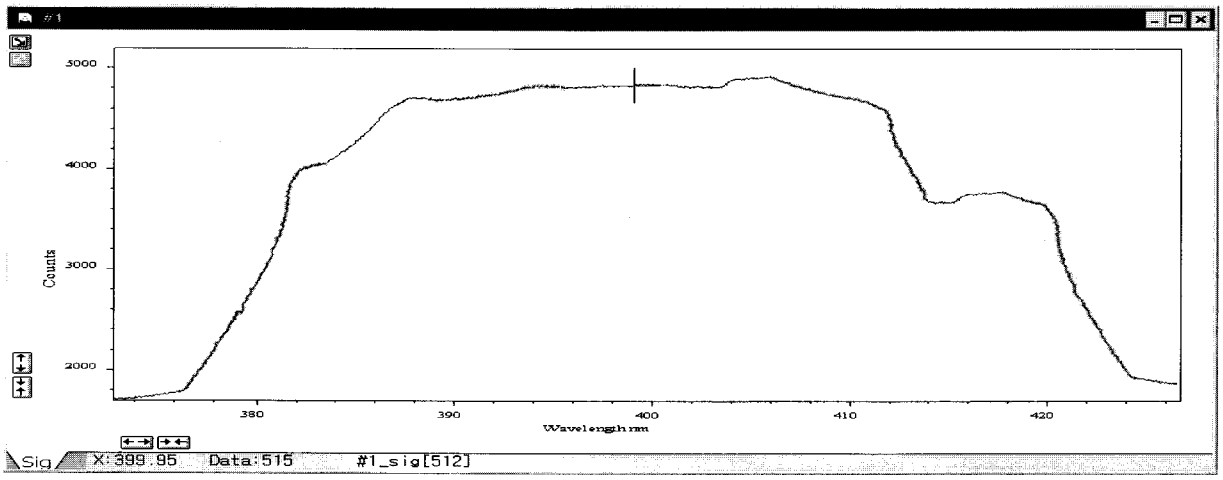

그림 9. 380 - 420nm 파장 대의 여기광원 출력
Fig. 9. Excitation light output of 380-420nm band.

표 1. 전자파 방사 측정
Table 1. Measurement of electromagnetic wave adiation.

측정 주파수 (MHz)	측정기 지시치 (dBμV)	안테나 극 성	보정계수(dB/m) 안테나 인 자	보정계수(dB/m) 케이블 손 실	결과치 (dBμV/m)	허용치 (dBμV/m)	Margin (dB)
44.7	15.4	V	13.7	0.8	29.9	40.0	10.1
56.7	23.8	V	13.0	1.0	37.8	40.0	2.2
92.2	28.1	H	9.6	1.2	38.9	40.0	1.1
131.8	24.2	H	12.9	1.5	38.6	40.0	1.4
214.0	11.0	V	10.3	1.8	23.1	40.0	16.9
230.0	15.0	V	11.2	1.9	28.1	40.0	11.9
308.7	30.3	V	13.0	2.2	45.5	47.0	1.5
425.7	27.9	V	15.4	2.6	45.9	47.0	1.1
866.4	17.2	H	21.2	3.8	42.2	47.0	4.8
-	-	-	-	-	-	-	-

다. 램프의 트리거 펄스 발생 시 전압과 전류가 안정적으로 일정하게 흐르고 있는 것을 알 수 있어 여기광원 장치의 우수성을 보여 주고 있다.

(4) 전자파 방사시험

표 1은 의료기기의 허가 기준인 전자파 방사 측정을 각 측정 주파수 별로 결과 치를 나타냈으며, 기준에 적합한 결과를 보여주었다.

(5) 광량, 광 분포, 색온도 시험

그림 12는 광량을 최대 출력으로 조정한 후 광원의 출구에 광케이블을 연결하고 광케이블 끝단으로부터

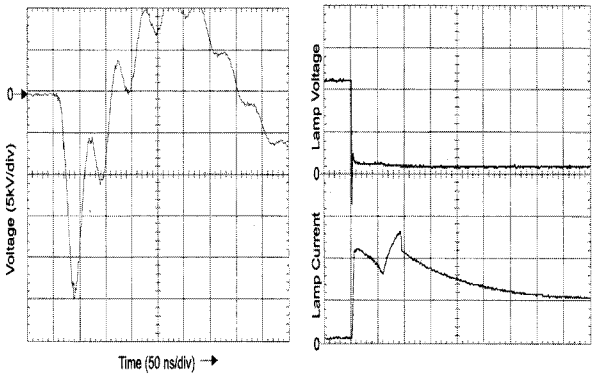

그림 11. 램프 트리거 펄스와 전압전류 특성
Fig. 11. Lamp trigger pulse and current-voltage characteristics for lamp load.

5cm 위치에서 측정한 광 분포 결과이다. 측정기는 Minota사의 CL-200 조도색체를 이용하였으며, 조도가 최대출력의 50%가되는 각도인 광 분포, 색온도를 측정하여, 각각 5.0×104 Lux 이상, 45°± 5°이상, 5600°K± 5%의 결과가 나타났다.

Ⅳ. 결 론

본 연구에서는 광역학적 진단을 위한 광원장치를 설계하여 구현하였으며, 다양한 광과민제의 선택적 적용과 내생인자(GFP,RFP)를 이용한 형광진단이 가능하도록 제안하였다. 또한 광원장치의 성능은 한국식품 의약품 안전 청 규격과 한국기술시험원의 규정에 맞도록 하

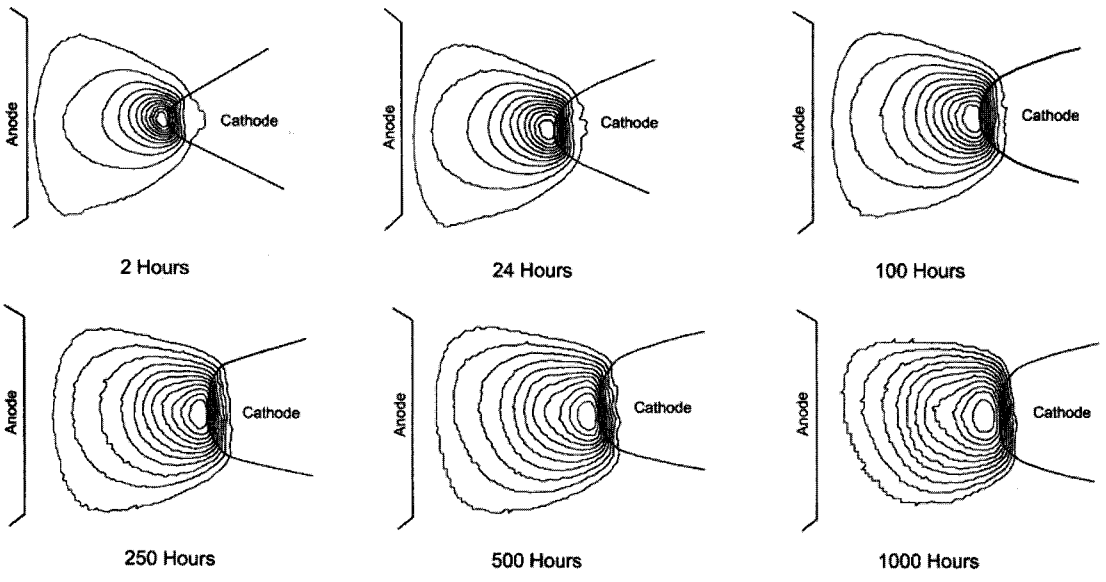

그림 12. 램프 사용시간에 따른 광 분포.
Fig. 12. Light distribution of the lamp usage time.

였다. 시험결과 광역학적 형광 진단에 적합함을 확인하였다.

향후 다양한 광과민제 및 내생인자들의 조직의 흡수 특성 및 광학적 흡수 파장에 대한 연구가 계속되어야 할 것이며, 동물 모델에 대한 추가적인 실험 및 임상실험을 통하여 임상 적용성을 평가해야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

[1] Andre E, Herbert S, Klaus-Martin I, Walter S, Dirk Z, Reinhold B and Alfons H "Fluorescence Detection of Human Malignancies Using Incoherent Light Systems" Med. Laser Appl. Vol. 18, pp. 27-35, Jun 2003.

[2] Csanady M, Kiss JG, Ivan L, Jori J, and Czigner J. "ALA (5-aminolevulinic acid)-induced protoporphyrin IX fluorescence in the endoscopic diagnostic and control of pharyngo-laryngeal cancer." PMID., Vol. 4, no.3, pp. 135-167, Mar 2003.

[3] Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I and Malicevic H. "Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology." PMID., vol. 6, no.2, pp. 145-157, Jun 2003.

[4] Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y and Nitzan Y. "Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light." PMID., vol. 5, no. 4, pp. 156-171, December 2003.

[5] 김남중, "생체조직의 광학계수 측정에 관한 연구" 충남대학교 의공학협동과정 석사학위 논문, 12-25쪽 , 1999년

[6] Thomas p, "Laser in medicine : Uses and Effects of Ultraviolet Radiation on Cells and Tissues" CRC press, p.87, 2002.

[7] Sune S. "Laser in medicine : Tissue Diagnostics Using Lasers", CRC press, p.67, 2002.

[8] 임현수, "악성종양의 광역학적 치료를 위한 레이저 시스템의 최적화" 전자공학회논문지, 제41권 SC 제6호, 51-60쪽, 2004년 11월

[9] James S. and McCaughan, Jr., Photodynamic Therapy of Malignancies, RG Landes Company, p.175, 1992

[10] 광역학 치료(Photodynamic Therapy), 대한 광역학회편, 고려의학, 45-75쪽, 2007년 3월.

[11] Joerg G. Moser, Photodynamic Tumor Therapy, Harwood academic publishers, p.132, 1998

[12 Valery Tuchin, Tissue optics SPIE PRESS, p.155, September 2000.

저 자 소 개

임 현 수(정회원)

1980년 충남대학교 전자공학과 공학사

1989년 명지대학교 전자공학과 석사

1994년 명지대학교 전자공학과 박사

1992년~1993년 Rensselaer Polytechnic Institute Visitor Professor

1995년~2007년 현재 충남대학교 의과대학 의공학교실, 의공학 협동과정 대학원 교수

<주관심분야 : 생체광학, 의료용 레이저, 의료기기>