

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 0910230)

뇌암에 대한 수술 중 고열치료법 (임상시험)

Intraoperative hyperthermia for malignant brain tumors (Clinical Trial)

과제책임자 : 유 현

국립암센터

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.

↑
6cm ↓

↑
5cm
↓

뇌
암
에
대
한
수
술

중
고
열
치
료
법
(임
상
시
험)
국
립
암
센
터

↑
3cm
↓

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “뇌암에 대한 수술 중 고열치료법” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 1 . 31

국립암센터

과 제 책 임 자 : 유 현

연 구 원 : 이승훈

” : 조영호

” : 남병호

” : 신상훈

” : 광호신

” : 진흥기

” : 윤지혜

< 요약 문 >

(한글) 뇌암에 대한 수술 중 고열치료법 (임상시험)

(영문) Intraoperative hyperthermia for malignant brain tumors (Clinical Trial)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

< 요약 문 >

연구분야(코드)		실용화연구 (B4)		과제번호	0910230
과 제 명		뇌암에 대한 수술 중 고열치료법 (임상시험)			
연구기간/연구비 (천원)		합계	2009년1월1일 ~ 2011년12월31일	120,000	
		1차년도	2009년1월1일 ~ 2009년12월31일	40,000	
		2차년도	2010년1월1일 ~ 2010년12월31일	40,000	
		3차년도	2011년1월1일 ~ 2011년12월31일	40,000	
과제책임자		성 명	유 현	소 속	특수암연구과
		전화번호	2435	전 자 우 편	heonyoo@ncc.re.kr
색인단어	국문	고온치료, 전이성 뇌암, 수술			
	영문	hyperthermia, metastatic brain tumor, surgery			
<p>◆ 연구목표</p> <p><최종목표> 뇌암을 수술 한 후 주변 뇌조직으로 침윤성 성장을 하는 뇌암 세포를 고열치료법을 이용하여 정상적인 신경세포를 손상시키지 않으면서 선택적으로 사멸시키기 위해 독창적인 수술 중 고열종양치료기를 개발하고 임상시험을 통해 안정성과 유효성을 평가하기 위함.</p> <p><당해연도목표> 현재 진행중인 임상시험을 완료하여 고열종양치료기의 안정성, 유효성을 입증하고 의료가 허가 및 상용화 단계로 진입할 수 있는 기반 구축하기 위함.</p>					
<p>◆ 연구내용 및 방법</p> <p>(1) 1차 목표 전이성 뇌종양의 국소제발율</p> <p>(2) 2차 목표 환자의 신경학적인 결손, 인지기능의 변화, 삶의 질, 원격전이, 생존율</p> <p>< 임상시험 계획 ></p> <p>(1) 뇌전이암으로 수술을 받는 환자를 대상으로 함</p> <p>(2) 뇌전이암을 적출한 후 수술 중 고열치료를 시행</p> <p>가. resection margin으로부터 5 mm 되는 부위의 온도가 각각 섭씨 42.5 도가 되도록 온도를 조절하고 60분간 고열 치료 시행하여 안전성 조사 (phase I)</p> <p>나. 고열종양 치료기의 효능 평가 (phase II)</p> <p>a. 단일군 II상 임상시험으로서 대조군은 historical control로 함.</p> <p>b. primary end point는 뇌암의 국소제발율로 하고 secondary end point는 progression free survival, overall survival로 함.</p> <p>c. historical control을 30%로 하고, 고열 종양치료를 시행했을 때 기대되는 국소제발율을 15%로 하면, 90%의 statistical power, 5% level of significance로 검증하며 one-sided test 이며 one sample binomial distribution을 고려하여 sample size를 계산하면 65명의 환자가 필요하며 10%의 follow up loss를 고려하면 총 73명의 환자가 필요함.</p>					

< 임상시험 대상 환자 선택 기준 >

(1) Inclusion Criteria :

- a. 수술을 시행할 뇌전이암 환자 중에서 microscopic complete resection이 불가능 한 환자
- b. 방사선치료후 재발한 뇌전이암 환자
- c. 환자는 일차 또는 이차종양이 조직학적으로 확인되어야 한다.
- d. 조직학적 암종이 림프선종, 혈액암, 흑색종, 육종, 이외의 종양이어야 한다.
- e. 환자들은 Karnofsky 수행능력이 70 이상이어야 한다.
- f. 전이성 뇌종양에 대해 MRI를 포함한 영상진단을 통해 병변의 개수, 크기 등을 측정할 수 있어야 한다.
- g. MRI를 이용하여 측정된 전이성 뇌종양의 개수가 1-3개 이어야 한다.
- h. 등록 전에 갖춰져야 하는 일 전신상태를 평가하기 위한 문진 및 이학적 검진서 CBC, LFT, bone scan 은 모든 환자에서 필수적으로 시행한다. Chest X-ray 혹은chest CT 를 시행하여 흉부 전이 유무를 확인한다. 복부 초음파 혹은 CT 등을 시행하여 복부 전이 유무를 확인한다. 방사선치료 전에 기억력 및 인지능력에 대한 평가가 이루어져야 한다.
- i. 모든 환자들은 이 연구의 조사특성을 공지 받아야 할 것이고 임상시험위원회 지시서에(institutional review board guidelines) 합당한 동의서를 공지 받아 작성하고 서명해야 한다.
- j. 환자 등록 전 본 연구를 위해 임상시험위원회의 승인을 얻어야 한다.
- k. Age 18-75

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수	0/1	0
IF 합	5-8	0
기타 성과	특허출원4/등록2	200%

- 1) 임상시험 완료후 논문가능
- 2) 국내외 특허등록

-정성적 성과

- 독창적인 수술 중 고열종양치료기의 개발로 신치료기술의 개발 및 보급
- 방사선치료, 항암치료 등 기존치료법 후 재발한 경우 효과적인 국소치료법으로 이용 가능
- 뇌종양외에도 다른 고형 암에서 사용 가능 (골연부종양, 유방암, 간암 등)
- 열감작단백질 등을 이용하여 종양 세포 선택적 치료법으로 발전 가능
- 독창적 신기술에 의한 고열 종양치료기의 개발 및 적용을 통한 국내 의료산업 발전에 기여

◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)

	성 명	유 현, 이승훈, 조영호, 남병호, 신상훈, 광호신, 전흥기, 윤지혜
--	-----	--

Project Summary

Title of Project	Intraoperative hyperthermia for malignant brain tumors (Clinical Trial)
Key Words	hyperthermia, metastatic brain tumor, surgery
Project Leader	Heon Yoo
Associated Company	
<p>Metastatic brain tumors can easily be completely removed. However, local recurrence rates have been reported as 10-34% at 1 year after surgery plus radiotherapy. It is thought to originate from microscopic, infiltrative tumor cells left behind at the time of surgery. In fact, tumor cells can be seen at the tumor borders in approximately 1/3 of margin biopsies. However, these infiltrating cells do not typically extend to more than 5 mm beyond the circumference of a tumor. To reduce the postoperative local recurrence, we removed 5 mm in the normal-looking brain surrounding the tumor. Clean surgical margins were confirmed using frozen biopsy from multiple sites (>6) of the surgical bed. We removed more if tumor cells were positive. By doing so, Treatment group was able to get good grades in terms of local control.</p> <p>In an effort to reduce local recurrence after surgery, we have developed an intra-operative hyperthermia device. Cancer cells are more vulnerable to heat than normal tissue. It can also increase chemo- and radio-sensitivity. However, normal brain damage can occur in the high temperature of 43 degree Celsius or more. So accurate temperature monitoring is very important in brain hyperthermia. Treatment bulbs are inserted into various sized resection cavity. Hot water circulates inside the bulb, and brain tissue temperature is monitored at 2 mm interval. This machine can transmit heat uniformly to the surrounding brain tissue. This technology was registered in the U.S. patent. We have tested on animals for safety. Clinical trial is now underway. We apply hyperthermia bulb for 60 min, and treatment temperature is 42.5 degree Celsius at 5 mm from resection margin to a depth. 33% of patients were recruited, so far the results seem to be good. Only three patients showed local recurrence.</p>	

1. 연구의 최종목표

뇌암을 수술 한 후 주변 뇌조직으로 침윤성 성장을 하는 뇌암 세포를 고열치료법을 이용하여 정상적인 신경세포를 손상시키지 않으면서 선택적으로 사멸시키기 위해 독창적인 수술 중 고열중양치료를 개발하고 임상시험을 통해 안정성과 유효성을 평가하기 위함.

2. 연구의 내용 및 결과

○ 뇌암은 주변 뇌조직으로 침윤성 성장을 하는 특성으로 인해 수술로 완전제거를 하더라도 국소 재발이 많은 것이 특징임. 이와 같은 특성은 악성 교종의 경우는 물론이고 비교적 주변 뇌조직과 경계가 명확한 뇌전이암의 경우에도 주변 뇌조직으로 약 5mm정도 침윤을 하는 것으로 알려져 있음. 이와 같은 국소재발이 치료 실패의 주원인임.

○ 썩씨 41도 이상의 고열치료는 DNA 및 RNA 합성을 억제하고, 세포막 및 lysosomal membrane 을 손상시키고, 종양내 reoxygenation을 유도하여 방사선 감수성을 증가시키고, 혈-뇌 장벽을 파괴하여 항암치료의 효과를 증가시켜 sublethal 상태의 종양세포를 사멸시키는 것으로 알려져 있음.

○ 주변 뇌조직으로 침윤하는 종양세포를 고열치료로 사멸하는 데 중요한 점은 정상 신경세포를 손상시키지 않아야 함. 썩씨 43도 이상에서는 신경세포가 손상을 받는 것으로 알려져 있음. 따라서 뇌암에 대한 고열치료법에서는 썩씨 42-43도 사이의 정확한 온도 조절과 균일한 온도 분포가 요구됨.

○ 이미 알려진 뇌암에 대한 고열치료법은 전뇌고열치료법과 국소고열치료법으로 나눌 수 있음. 전 뇌고열치료법은 신경세포 손상의 위험이 높아 잘 이용되지 않음. 국소치료법은 전자장파 (radiofrequency, microwave), 초음파 (external, interstitial), 진류, 또는 이식된 thermoseed를 전기적 혹은 자기적으로 활성화시키는 방법 등이 있는데 온도의 상승 정도를 예측하기 어렵고, 임의적으로 온도 조절이 어려우며, 뇌혈류에 영향을 받고 열원에 대한 조직 반응정도가 달라 열의 분포가 불균일한 단점이 있음. 또한, 영구적으로 이물질을 삽입함으로써 감염의 위험이 있으며 자기공명 영상 검사시 artifact가 발생함.

○ 따라서, 원하는 부위에만 보다 정확히 열을 전달하고 그것을 정밀하게 monitoring 할 수 있는 고열치료기의 개발이 필요하였고, 2006년 9월부터 기관고유사업 연구과제로 독창적인 고열치료기 및 monitoring system을 개발하였고 동물실험에서 안정성을 입증하였음.

○ 이와 같은 실험 결과는 미국 및 국내에 특허등록을 마친 상태이며 유럽, 일본에 특허 출원되어 있음.

국내 10-2006-0042451, 미국 11-789059, 유럽 07-008688.9, 일본 2007-124448

○ 이와 같은 전임상 실험 결과를 바탕으로 고열중양치료를 인체에 적합한 모델로 개량하고 I/II 상 임상 실험을 시행한 후 상용화 및 실용화가 필요함.

A. 독창적인 물 관류 방식의 고온종양치료기의 개발 및 개량

1. 고열종양치료기의 개발

(1) 시스템의 구성

○ 물 순환식 고열종양치료기는 물저장탱크, 가열기, 순환펌프, 치료 프로브, 온도측정장치 및 온도 조절판으로 구성되어 있음.

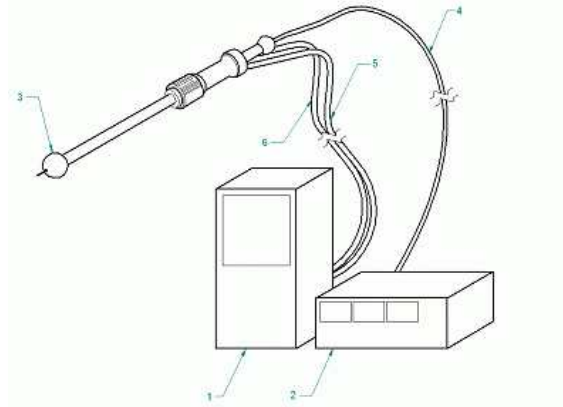


그림 1. 시스템구성도

(2) 치료 프로브의 구조

○ 치료 프로브는 내부에 가열된 물이 순환하도록 구성되어 있으며, 재질은 열전달율이 높은 순금도금을 한 황동으로 만들었음. 또한, 치료되는 주변 뇌조직의 온도를 측정하기위해 온도 감지기가 들어 있으며 5mm 간격으로 3 channel의 온도를 측정 감시할 수 있도록 고안되어 있음.

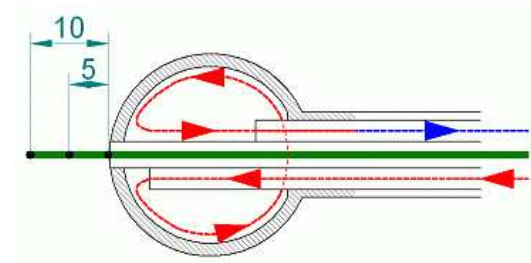
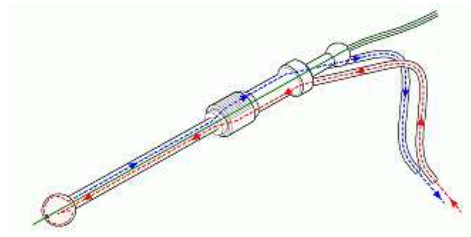


그림 2. 열전달용 온수 흐름도 및 구형 치료 프로브 단면도

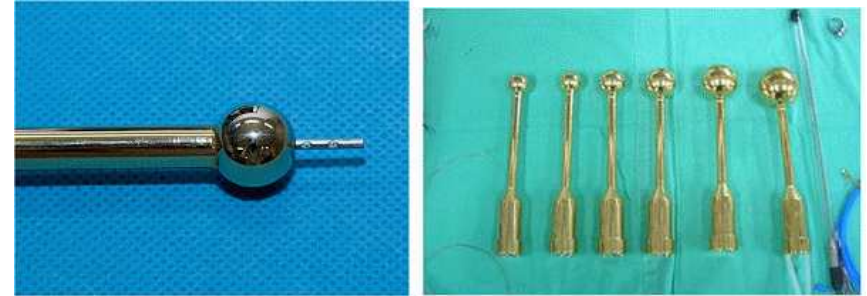


그림 3. 치료용 프로브의 실제 사진 및 resection cavity에 맞는 다양한 크기의 치료 프로브

2. 고열종양치료기 개량 과정

- 초기모델은 개방형 수조에 가열기가 들어 있어 물을 가열한 후 펌프가 물을 순환시키는 개방형 이었음.
- 펌프와 수조, 치료용 프로브 및 온도표시판 등이 별도로 구성되었음



그림4. 고열치료기의 초기모델

○ 개량형 모델은 인체용에 적합하도록 폐쇄형 회로를 물이 순환하도록 하여 감염의 위험을 줄였으며 각각의 구성 요소를 하나의 박스안에 일체화 시킴.

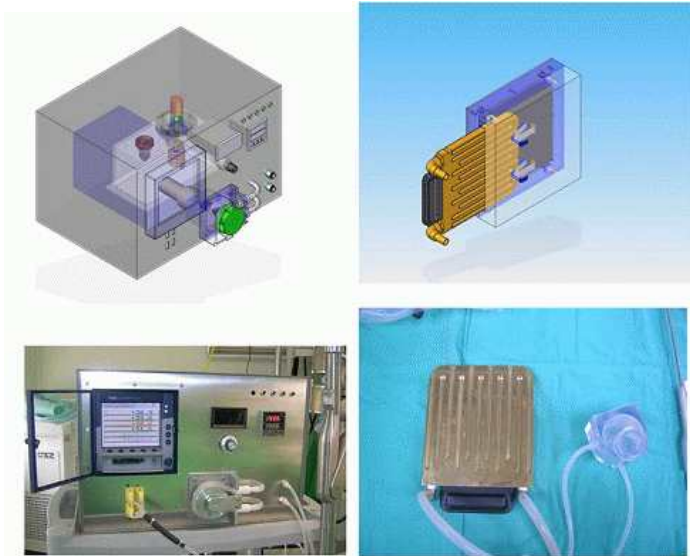


그림 5. 고열종양치료기 후기 모델

○ 치료되는 뇌조직내의 온도를 시각적으로감시하기위해 digital infrared thermal imaging (NEC, Japan) 과 결합을 시도했음.
○ 그 결과 치료프로브로부터의 깊이에 따른 온도 변화 뿐만이 아니라 뇌표면에서의 온도 분포도 감시 할 수 있었음.

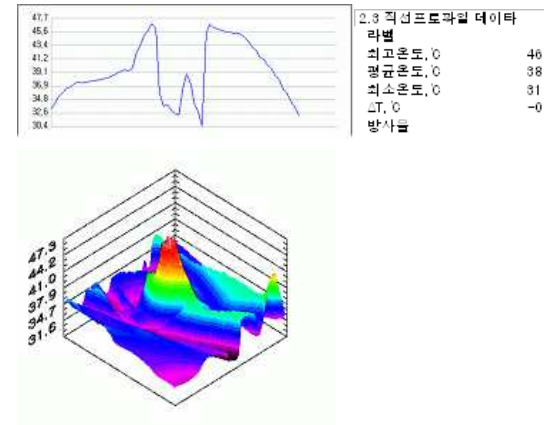
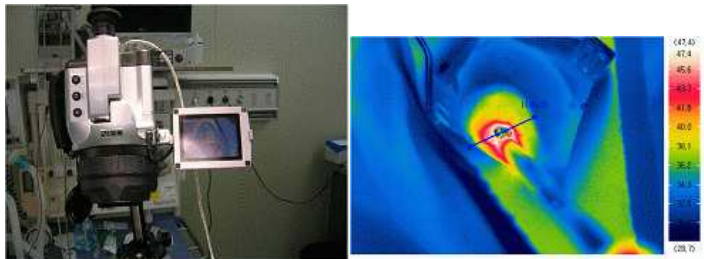


그림 6. Digital Infrared Thermal Imaging (DITI)과의 결합

3. 개발 완료된 고열종양치료기

1. 품목명

- 1) 품목명 : 의료용 온열기
- 2) 품목분류번호 : A16150
- 3) 등 급 : 3등급

2. 형명

- 1) 형 명 : 고열종양치료기 (모델명: IOHTD)

3. 외형

1) 외관사진

① 전면

: 온도의 설정 및 펌프의 속도 조절 등을 전체적으로 설정 작동하도록 제어 한다.

② 후면

: 전원 공급부, 스위치 및 내부 열을 순환시키는 냉각용 팬이 설치되어 있다.

③ 좌/우면

: 순환되는 물을 저장하는 저장장치와 그 내부에는 교반기가 들어 있다.



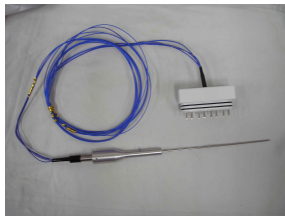
④ 치료구

: 실제적으로 종양을 치료하는 것으로 종양크기에 따라 치료 구의 크기가 다르며 표면은 금으로 도금되었다.



⑤ 온도 센서

: 치료구와 같이 삽입되는 센서로 4개가 1조로 구성되어진다.



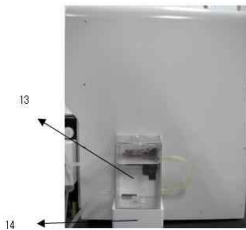
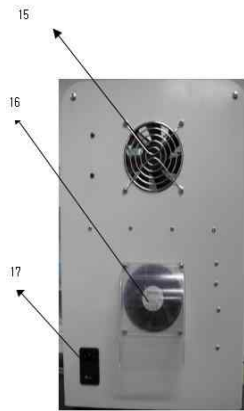
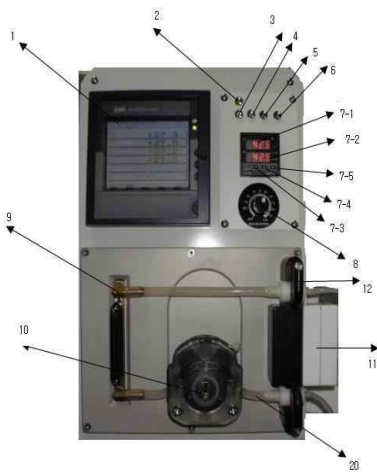
⑥ 전원 케이블

⑦ 치료구 고정기구



2) 외관설명

1. 온도 기록계 : 치료구의 표면으로부터 일정간격으로 떨어진 4개의 온도센서의 값을 표시하며 Pump의 속도 조절하여 온도를 조절
2. 전원표시 : 전원인가 표시 등
3. 가열판 장착 알람 : 가열판(열교환기)의 미장착시 경보음이 울림.
4. 수조 장착 알람 : 수조의 미장착시 알람이 울림.
5. 수조 과열 알람 : 수조의 물의 온도가 높아지면 알람이 울림.
6. 온도 과열 알람 : 조절온도와 5℃ 이상 차이가 나면 알람이 울리게 됨.
7. 온도조절기 : 사용온도를 설정함.
- 7-1. PV (Plant Value) : 실제 가열판을 지나는 물의 온도를 표시하는 것으로 가열된 물은 수조에 모여 혼합하게 됨.
- 7-2. SV (Set Value) : 설정된 물의 온도를 표시
- 7-3. SET 버튼 : 물의 온도를 설정시 사용
- 7-4. ▲ 버튼 : 온도 설정시 수치를 올리는 버튼



7-5. ▼ 버튼 : 온도 설정시 수치를 내리는 버튼

8. 펌프 속도 조절기 : 초기에는 단순히 물을 순환시키지만 치료 시에는 치료구 표면으로부터 5mm 지점의 온도를 조절하도록 유량이 반자동으로 조절됨.

9. 가열판 : 히터로부터 발생된 열원을 받아 물을 가열하여주는 열교환기로 착탈식의 구조임.

10. Pump : 실리콘 튜브를 이용한 순환펌프

11. Sensor Connector : 4개의 온도 Sensor를 연결하는 장치로 방수구조임.

- 12. tube 고정대 : pump와 열교환기에 연결된 tube를 지지해주는 장치로 착탈식의 구조임.
- 13. 수조 : 열교환기를 통해 유입되는 온수를 혼합 저장함.
- 14. 교반기 : 열교환기를 통해 얻어진 물을 빠르게 저어주어 안정적인 물의 온도가 유지되도록 함.
- 15. 순환 입력 팬 : 기기내부의 열원을 빠르게 제거하도록 외부로부터 바람을 넣어주는 냉각팬
- 16. 순환 출력 팬 : 기기내부에서 발생된 열원을 외부로 방출하여주는 팬
- 17. 주전원 연결 커넥터: 교류상용전원 (AC 220V)로 접속하기 위한 단자
- 17-1. Fuse 단자 220V5AX2
- 17-2. 주 전원 스위치
- 17-3. 전원 연결 단자
- 18. 온도센서 : 치료구와 같이 삽입되어 치료구 표면으로부터 일정간격의 온도 자료를 받거나 5mm지점의 온도를 조절하는데 사용하는 센서
- 19. 치료구 : 인체 내에 삽입되어 열원을 전달하여 치료를 하도록 하는 기구로 종양 크기에 따라 여러 크기로 구성됨.
- 20. 연결튜브 : 실리콘 Tube로 물을 순환시켜주는 set

3. 치수

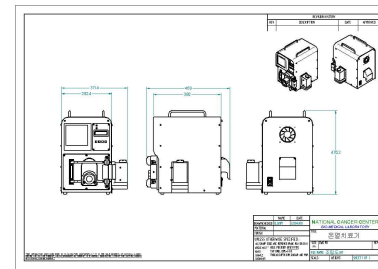
- ① 치 수 - 본체(가로 × 세로 × 높이) : 371×471×470 mm
- ② 중량 : 약 11.5kg (옵션 제외)

4. 특성

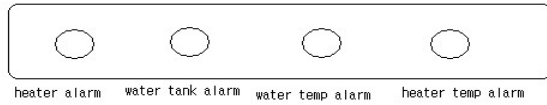
1) 제품의 구성

본 고열 종양 치료기는 다음과 같은 주요 구성품으로 구성되어 진다

- 온도 기록계 : 온도센서로부터 얻어진 온도를 기록



- 온도 조절기 : 물의 온도를 조절하는 조절기 및 pump
- 열교환기 : 물을 가열하기 위한 히터와 열교환 장치
- 수조 : 가열된 물을 혼합 저장하는 장치
- 경보장치 : 가열판 및 수조의 미장작과 과열로 인한 알람 표시 등



알 람	내 용
① Heater Alarm	열교환기가 heater와 미장착 될때
② Water Tank Alarm	수조가 미장착 되었을때
③ Water Temp Alarm	수조의 물의 온도가 60℃ 이상이 되었을때
④ Heater Temp Alarm	설정된 온도보다 5℃ 이상 높을때

- 치료구 : 인체에 삽입되는 기구
- 온도센서 : 4개가 1조인 온도 감지 장치
- 연결튜브 : 물을 순환시켜주는 실리콘 튜브
- 고정장치 : 치료중 치료구를 고정
- 이동장치 : 장비를 이동하는 Cart

2) 특성

(1) 작동원리

준비단계 : 온도조절기의 최초 설정된 온도(42.5℃)에 따라 히터가 가열되면 히터에 부착된 열교환기가 열을 전달받게 되고 pump에 의해 열교환기 내부로 유입된 물을 온도가 상승하게 된다. 상승된 물은 수조로 유입되며 수조에 유입된 물은 교반기에 의해 빠르게 혼합하게 되며 혼합된 물은 치료구에 공급하게 되며 치료구를 통한 물은 다시 pump를 통해 흘러 열교환기로 흐르게 된다. 이 과정을 반복하면서 열교환기와 수조내의 물의 온도는 설정된 온도로 오르게 되며 온도조절기는 설정도넨 온도를 유지하기위해 히터에 공급되는 전력을 조절하여 일정한 온도를 유지하도록 한다.

치료시 원리 : 치료구와 온도 sensor를 치료 대상 부위에 삽입하면 치료구로부터 발산된 열이 전파를 하기 시작하며 4개의 sensor의 온도가 상승하는데 0mm 지점의 sensor의 온도가 상승하지 않는 시점에서 0mm온도와 설정온도와의 온도 편차를 확인한 후 5mm 지점의 온도가 42.5℃가 되는 값을 설정온도에 더하여 설정온도를 재설정한다.

물의 온도가 상승하면 5mm 지점의 온도도 서서히 상승하는데

물의 온도가 설정온도와 동일한 채로 일정시간이 경과 하여도 5mm의 지점의 온도가 42.5℃가 아니라면 0mm와의 최초 온도 편차 내에서 설정값을 가감하여 주어야 한다.

5mm 지점의 온도가 42.5℃를 넘으면 펌프는 스스로 치료구에 공급되는 물의 양을 급격히 줄여주어 온도를 낮춰 주게 되며 42.5℃이하가 되면 pump는 의 서서히 속도를 올려 물의 양을 늘려준다 이때 서서히 pump의 속도를 올려준다. 온도가 42.5℃가 되면 다시 급격히 속도를 줄이는 과정을 반복하면서

5mm지점의 온도를 42.5℃±0.5의 편차 내에서 조절하도록 한다. 이 상태로 1시간 내외를 치료 하게 되며 치료도중 치료대상의 부위에 따라 온도 편차가 발생하는데 이때는 pump의 속도를 가감하여 5mm지점의 온도가 42.5℃±0.5가 유지되도록 한다.

(2) 전기적 정격

● 외부전원

- 정격전압 : 220VAC
- 정격주파수 : 50/60 Hz
- 소비전력 : 780W

(3) 전기 충격에 대한 보호형식 및 보호정도에 의한 분류

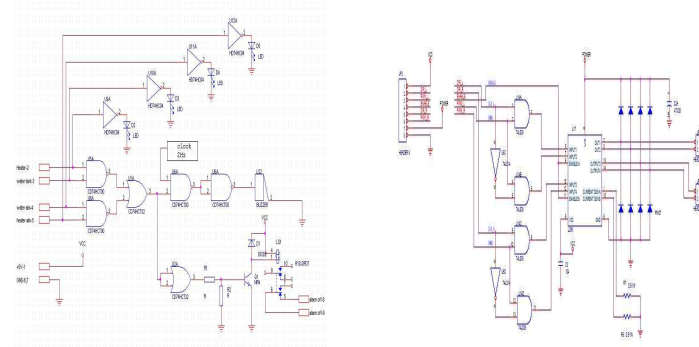
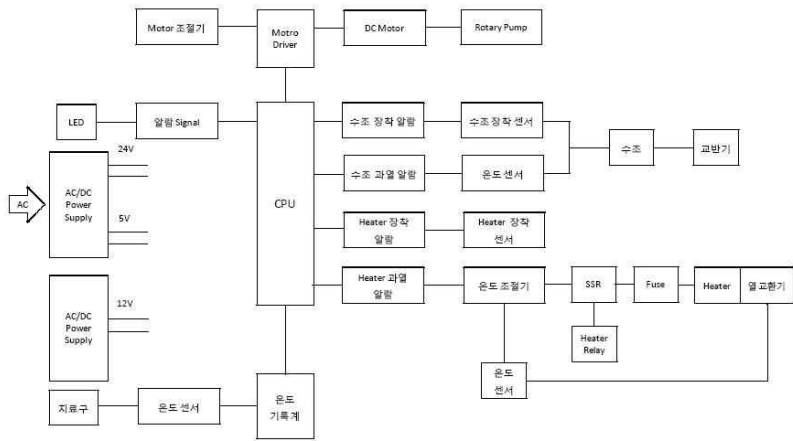
: 1급 기기(내부전원기기), BF형 기기

(4) 안전장치

- 오작동으로 과전류가 흐를 때에는 회로차단기가 작동하여 전원을 차단함
- 가열판의 과열시 경고 및 히터 전원차단
- 수조장치의 과열시 경고 및 히터 전원차단
- 가열판 및 수조의 미 장착시 경고 및 히터 전원차단

(5) 작동계통도

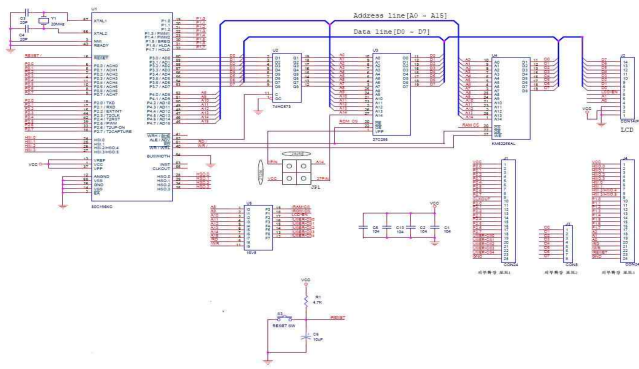
별첨(1)



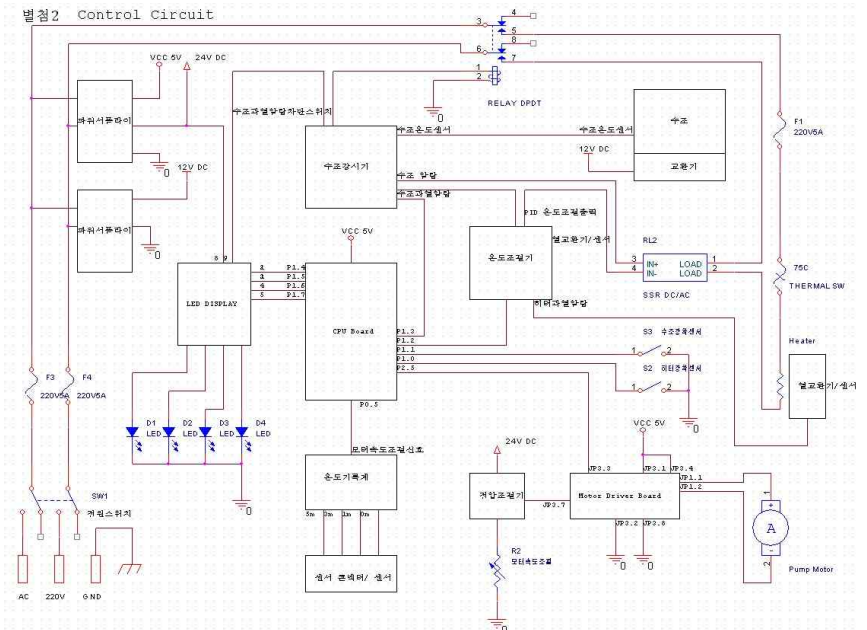
③ Control Circuit

(6) 전기회로도 (전원부를 포함하는 회로도)

① CPU PCB



② Motor driver board 및 Alarm



원자재 또는 성분 및 분량

일련 번호	부분품명	부분관리번호 또는 원재료명	규격	수량	비고
1	본체	철 및 듀랄루민	치수:371×471×470 mm 사용전원:220VAC 50/60Hz 중량 : 11.5kg	1	
2	센서	니켈크롬열전쌍	K Type	1	접촉
3	치료구	금도금 황동	25, 30, 35, 40, 45Φ	5	접촉
4	수조	PVC		3	
5	열교환기	황동		1	
6	전원선	규격품	AC220 V 50/60 Hz	1	

성능 및 사용목적

구분	내용		비고
설정범위	온도	실온~60℃	
	유량	0~500ml/min	
유량 정확도	±10% 이내		
경보 종류	열교환기 미장착, 수조 미장착, 수조 과열, 히터 과열,		
전원	AC220 V, 50/60 Hz		
작동 범위	온도 +10~+30℃, 습도 30~75% 미만		
보관 범위	온도 -20~+60℃, 습도 95% 미만		

2. 사용목적

본 제품은 악성뇌종양을 제거한 후 주변 뇌조직으로 침투해 가는 잔유 암세포를 고열(42.5℃ ±0.5)로 일정시간 가열하여 사멸시켜 종양의 재발을 억제하여 환자의 생존기간을 증가시키기 위한 목적으로 사용하는 기기입니다.

<조작방법 또는 사용방법>

1. 사용전의 준비사항

사용자는 사전에 사용법을 숙지, 필요한 조치사항에 숙달되어야 한다.

1) 전원점검

- ① 접지가 확실하게 되어 있는지 확인할 것.
- ② 장비를 전원에 연결하기 전에 220V/60Hz 입력전압과 일치하는지 확인할 것.
- ③ 모든 코드에 접속이 확실하게 되어 있을 것.

2) 가열판 및 수조와 고정기구의 장착 및 Tube 연결

- ① 치료기는 이동이 가능하면서 안정적인 받침대를 사용하여 설치할 것.
- ② Tube를 가열판, 수조 및 치료구에 연결 시 누수가 발생하지 않도록 견고하게 장착할 것.
- ③ 가열판 및 수조는 완전히 삽입하여 장착할 것.
- ④ 가열판, 수조, Sensor, 치료구는 사용 전 반드시 소독을 필할 것.
- ⑤ Tube는 재사용을 하지 말 것
- ⑥ 수조안에는 멸균된 증류수를 사용한다.
- ⑦ 치료구와 sensor를 결합 시 sensor의 선단부가 파손되지 않도록 주의하여 결합한다.
- ⑧ 치료구 고정기구를 견고한곳에 흔들리지 않도록 견고히 고정 하여 준다

2. 사용방법 및 조작순서

1) 사용방법

- ① 수조
수조안에는 증류수를 9/10정도 이상 충분히 채워준다.
- ② 치료구 고정 확인
치료구를 안정적으로 고정한다.
- ③ pump 속도 조정
pump의 속도는 시작 시 눈금 50에 맞추어 준다.
- ④ 전원투입
전원스위치를 ON하면 온도기록계가 시작되며 온도조절기에 온도가 표시되며 전원 표시등이 들어오게 된다.
- ⑤ 온도 설정
온도 조절기를 최초 42.5℃에 맞추어 준다.
설정 방법은 Set 버튼을 누른 후 때면 SV의 수치가 점멸하며 이때 up(▲)/down(▼) 버튼을 사용하여 설정온도를 조절한다. 조절이 끝나면 다시 Set 버튼을 누르면 된다.
- ⑥ pump 속도 조정
pump의 속도는 시작 시 눈금 50에 맞추어 준다.
- ⑦ 온도의 확인
설정온도(SV)인 42.5℃에 PV의 값인 도달 할 때까지 대기한다.
- ⑧ 치료구의 삽입

센서와 결합된 치료구를 치료대상에 조심스럽게 삽입한 후 치료구 고정기구에 견고하게 고정시킨다

⑨ 치료준비

치료구에 장착된 4개의 센서 중 0mm 지점의 온도가 더 이상 상승하지 않을 때 설정온도와의 온도 편차를 확인한다.

⑩ 설정온도 재설정

5mm 지점의 온도와 42.5℃와의 차이만큼 설정온도에 더하여 재설정한다.

⑪ 온도확인

5mm 지점의 온도가 42.5℃에 도달하지 않으면 0mm와의 편차온도 범위에서 설정온도를 가하여 재설정 한다.

⑫ pump의 동작 확인

5mm 지점의 온도가 42.5℃가 되면 자동적으로 pump의 속도가 급격히 줄어들며 이때부터 5mm지점의 온도가 낮아지는지 확인한다. 온도가 42.5℃ 이하이면 pump는 속도가 서서히 빨라지며 처음 설정된 속도로 올라가게 된다. 처음 설정된 속도에도 불구하고 온도가 맞지 않으면 pump의 속도를 10단위로 가감 하여 준다.

⑬ 치료개시

pump의 속도가 변하면서 5mm 지점의 온도가 42.5℃±0.5로 유지되는지 여부를 확인하며 이때 치료도중 설정온도(SV)보다 물의 온도(PV)가 설정온도보다 5℃ 높아지면 경보음과 함께 히터의 전원이 차단된다.

⑭ 치료중

정상 작동중인 경우 치료를 하는 동안 장비는 5mm 지점의 온도가 42.5℃±0.5로 유지시켜 주며 조직의 변화로 인하여 온도의 편차가 발생하면 펌프의 속도를 자동으로 가감하여 준다.

⑮ 치료완료

치료가 끝나면 장비의 전원을 OFF한후 치료구를 제거 한다

3. 사용 후 보관 및 관리방법

- ① 물이 가까운 곳에 보관하지 않는다.
- ② 기압, 온도, 습도, 바람 등의 악영향을 받는 곳에 두지 않는다.
- ③ 진동 및 충격으로부터 이격시킨다.
- ④ 화학약품 보관 장소나 가스발생 장소에 보관하지 않는다.
- ⑤ 사용할 때 : 온도 +10℃~+30℃, 습도 30~75% 미만.
- ⑥ 보관할 때 : 온도 -20℃~+60℃, 습도 95% 미만.
- ⑦ 사용이 종료되면 알콜솜으로 기기를 청소한다.
- ⑧ 장기간 사용 하지 않을 때에는 반드시 전원코드를 제거한다.
- ⑨ 3개월에 1회 이상 정기점검을 받아야 한다.

4. 사용 시 주의사항

- ① 기기의 조작은 의료인만이 해야 하며, 기기에 사용자 이외의 사람이 접촉하지 않게 한다.
- ② 접지의 유, 무를 확인 한다.
- ③ 젖은 손으로 전원 플러그를 만지지 않는다.

④ 고장 발생 시 응급조치 후 수리 전문가에게 수리를 의뢰한다.

⑤ 센서의 선단부는 민감함으로 관리시 주의를 요하며 보관시 전용기에 넣어 보관 한다.

⑥ 치료구는 세척시 주의를 요하면 센서의 통로를 청결히 하여 보관하며 흡집을 방지하도록 하여 보관 한다.

시험규격

1. 전기·기계적 안전성에 관한 시험

“의료기기 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격(식품의약품안전청고시 제2006-7호)에 따른다.”

2. 전자파안전에 관한 시험

1) 전자파간섭(장해)에 관한 시험

번호	시험항목	시험기준	시험방법
1	전자파전도 시험 (※내부전원기기의 경우, 면제)	식품의약품안전청 고시 2007-32호 1종 A급기기로서 별표1의 5.1 단자 장해전압의 허용기준에 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32 호 별표1 전자파장해(간섭)에 따라 시험한다.
2	전자파방사 시험	식품의약품안전청 고시 2007-32호 1종 A급기기로서 별표1의 5.2 전자파방사 장해의 허용기준에 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표1 전자파장해(간섭)에 따라 시험한다.

2) 전자파내성에 관한 시험

번호	시험항목	시험기준	시험방법
1	정전기방전(ESD) 시험	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 정전기방전(ESD)에 따라 시험한다.
2	방사성 RF 전자기장 시험	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202.3 방사성 RF전자기장에 따라 시험한다.
3	전기적 빠른 과도현상(EFT) 시험 (※내부전원기기의 경우, 면제)	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32 호 별표2 36.202.4 전기적 빠른 과도 현상(EFT) 시험 및 버스트에 따라 시험한다.
4	서지(Surge) 시험	식품의약품안전청 고시 2007-32호	식품의약품안전청 고시 2007-32호

(※내부전원기기의 경우, 면제)	32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	별표2 36.202.5 서지에 따라 시험한다
5 전도성 RF 전자기장 시험 (※내부전원기기의 경우, 면제)	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202.6 RF 전기장에 의해 유도되는 전도성장해에 따라 시험한다.
6 전원주파수 자기장 시험	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202.8 자계에 의해 유도되는 전도성장해에 따라 시험한다
7 전원공급 입력선의 전압 강하, 순간정전 및 전압변동 시험 (※내부전원기기의 경우, 면제)	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202 내성의 부합판정기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-32호 별표2 36.202.7 전원공급 입력선의 전압 강하, 순간정전 및 전압변동에 따라 시험한다.
8 전원주파수 변동 (※내부전원기기의 경우, 면제)	IEC 60601-1(1995) 10.2.1 power supply의 기준을 따른다.	식품의약품안전청 고시 2007-호 별표2 36.202.14 전원주파수의 변동에 따라 시험한다.

3. 성능에 관한 시험

시험항목	기준	시험방법
온도	실온 -60℃	최초 전원을 투입하고 펌프 속도를 눈금 50에 맞추후 설정온도(SV)를 42.5℃로 설정하고 30분이상 기다려 안정적으로 온도(PV)가 42.5℃에 도달 하면 표준 온도계를 이용하여 수조안의 물의 온도를 측정한다
유량 정확도	0~500ml/min ±20%	본체 우측 튜브 콘넥터에 내경 3Φ(외경6)의 실리콘 튜브를 연결하고 하단쪽은 수조에 상단은 계량컵(표준비이커)에 연결후 펌프 속도조절기의 눈금 100에서는 500ml, 눈금 50에서는 360ml가 나오는지 물을 1분간 받아 측정하며 그오차가 ±20%범위인지 확인한다
열교환기 연결여부	열교환기를 착탈하면 경보음 소리가 날것	작동하여 확인한다
수조 연결여부	수조를 착탈하면 경보음 소리가 날것	작동하여 확인한다
수조 과열	65℃±3	SV((Set Value)를 68℃로 설정한후 PV(Plant Value)가 65℃±3전후에서 경보음이 울리는지 확인
히터 과열	설정온도 +5℃이상	PV(Plant Value) 온도값에서 5℃를 뺀 온도값을 SV(Set Value)입력하면 경보음이 울리는지 확인

B. 전임상실험 I

1. 고열종양치료기의 생체역학적 특성과 단기 안정성 연구 방법

(1). 실험동물 준비 및 마취



그림7. farm bred pig (40kg)

(2) 우측 전두엽 개두술 시행 및 경막 개방



그림8. 개두술 후 경막절개 모습

(3) 돼지 전두엽을 일부 구형으로 제거하여 공동을 만든 후 고열종양치료기 삽입



그림9. 공동에 고열종양치료기 삽입

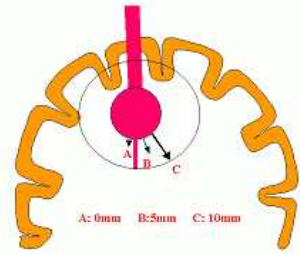


그림10. 치료 모식도

(4) 온열치료기를 고정한 후 가열된 물을 순환시키며 치료기로부터의 깊이에 따른 뇌조직의 온도 변화를 측정



그림11. 고열종양치료기를 고정시킨후 물을 순환시키며 온도측정

2. 생체역학적 특성에 관한 실험 결과

고열종양치료기probe 끝으로부터 각각 0, 5, 10 mm 깊이의 뇌조직 온도가 치료 목표 온도인 섭씨 42.5도에 도달하는 수온을 측정함. 16, 20mm probe를 이용하였고 수온은 섭씨 40도에서부터 시작하여 1-3도씩 올라가며 A (0mm), B (5mm), C (10mm)의 온도 및 체온 측정

-A(0mm)는 수온 섭씨 43-45도에서 섭씨 42.5도 도달

-B(5mm)는 수온 섭씨 48-54도에서 섭씨 42.5도 도달

-C(10mm)는 물을 59-60도까지 가열했을 때 섭씨 42.5도 도달

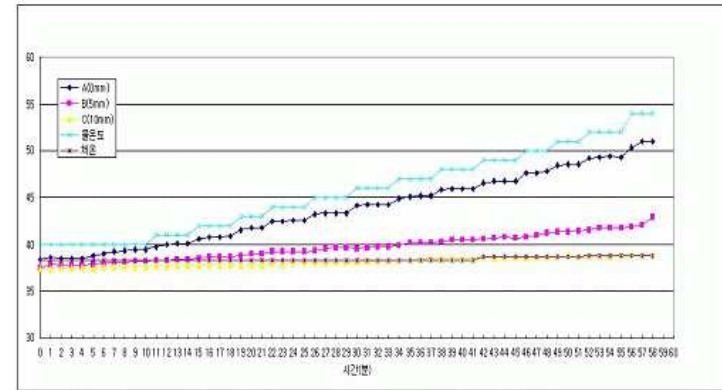


그림12. 20mm구의 고열종양치료기 수조의 수온을 섭씨 1도씩 올리면서 수온, 체온 및 A(0mm), B(5mm), C(10mm)의 온도측정그래프

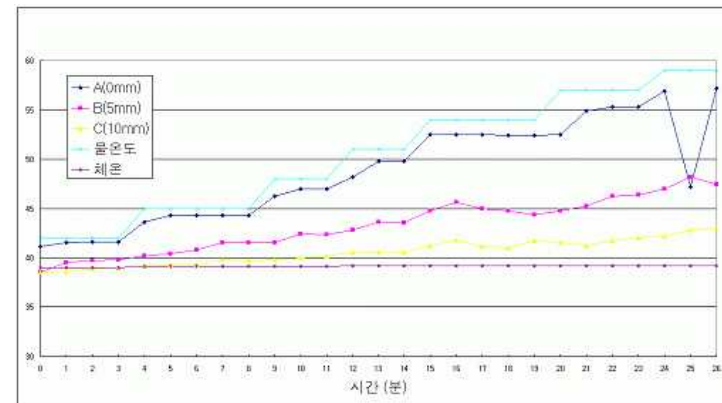


그림13. 20mm구의 고열종양치료기 수조의 수온을 섭씨 3도씩 올리면서 수온, 체온 및 A(0mm), B(5mm), C(10mm)의 온도측정그래프

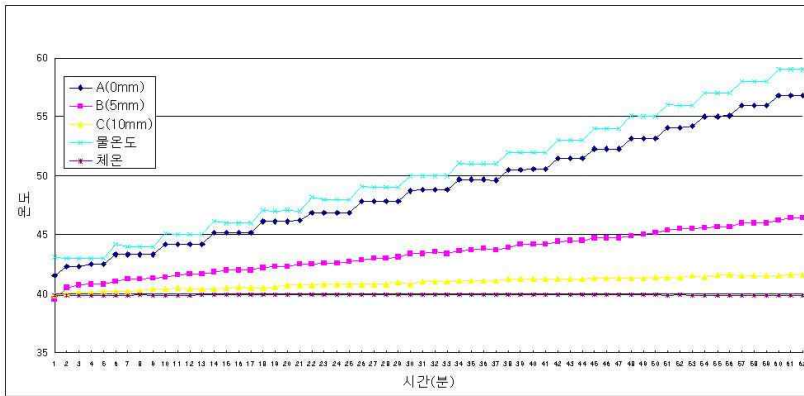


그림14. 16 mm구의 고열종양치료기 수조의 수온을 섭씨 1도씩 올리면서 수온, 체온 및 A(0mm), B(5mm), C(10mm)의 온도추정그래프

3. 고열종양치료기의 단기 안정성에 관한 실험 결과

(1) 실험직후 돼지 뇌의 병리학적 검사

a. 실험 종료후 돼지를 희생시키고 뇌를 적출, 1주일간 포르말린용액에서 고정시킴. b. H&E 염색에서 뇌조직 절제에 의한 공동 주변의 출혈 소견과 신경세포 사이에 vacuole들이 있어 edematous change는 보이나 heat injury에 의한 신경세포의 퇴행성 변화는 관찰되지 않음.

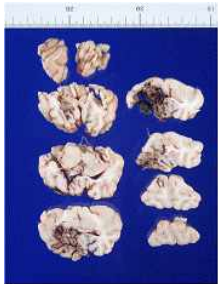


그림15. 포르말린 고정후 8mm 로 자른 뇌 단면조직에서 뇌의 열 손상 흔적을 볼 수 없음.

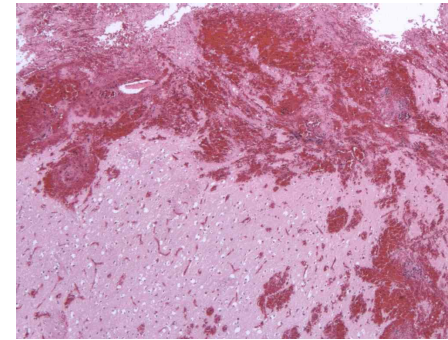


그림16 .병리사진1 (H&E stain)

(2) 고열 치료 후 1개월 경과한 후 돼지 뇌의 MRI 검사 및 병리학적 검사

○ 고열 치료 후 1개월 간의 사육 과정에서 특별한 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았음.

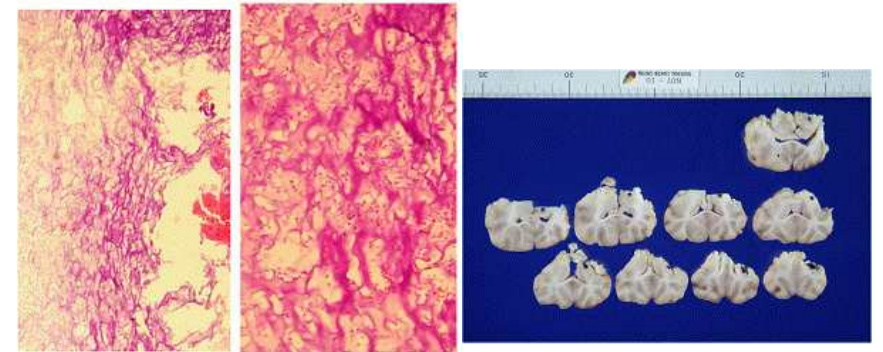


그림17. 고열치료 (42.5°C에서 60 분간 시행) 후 1개월 후의 돼지뇌의 병리학적 검사에서 부분적인 pyknosis and cytoplasmic degeneration이 관찰되고 foam cells과 염증세포가 관찰되며 주변 뇌에 reactive gliosis가 관찰 되었으나 열에 의한 뇌손상은 관찰되지 않았음. HE staining, X 40.D. Photograph with x 100 of C.

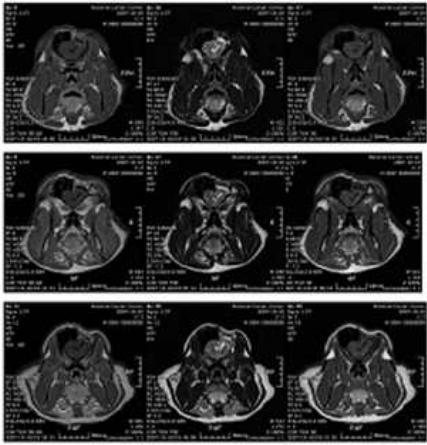


그림18. 고열치료후 1개월 후 돼지 뇌 MRI (A-F. Coronal T1 (left), coronal T2 (middle), and coronal contrast-enhanced T1 (right) images of pigs, respectively.)에서 특별한 열 손상의 증거를 발견할 수 없었음.

C. 전임상실험 II

1. 고열치료 후 장기 안정성에 대한 검사

(1) 실험동물

SPF pig 6마리, 40 kg

(2) 고열치료

치료 프로브로부터 5mm 깊이의 온도가 섭씨 42.5를 유지하게 하여 60분간 치료

(3) 경과 관찰

신경학적 검사를 시행하면서 6개월간 사육

(4) 고열치료 후 6개월후 신경학적 검사 및 MRI 검사를 시행

6개월 사육 기간중 신경학적 이상 소견을 보인 돼지는 없었으며 6개월 후 시행한 MRI에서도 이상 소견을 보이지 않았음.

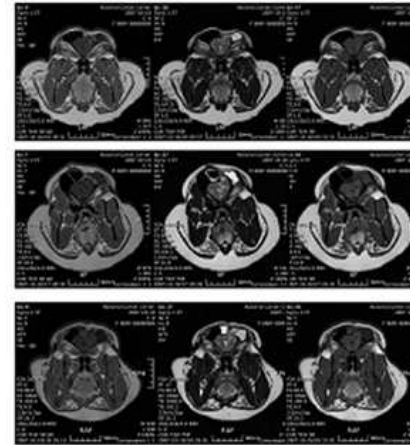


그림19. 고열치료후 6개월 후 돼지 뇌MRI (A-F. Coronal T1 (left), coronal T2 (middle), and coronal contrast-enhanced T1 (right) images of pigs, respectively.)에서 특별한 열 손상의 증거를 발견할 수 없었음.

D. 임상시험I

1. 임상시험 계획

(1) 뇌전야암으로 수술을 받는 환자를 대상으로 함

(2) 뇌전야암을 적출한 후 수술 중 고열치료를 시행

가. resection margin으로부터 5 mm 되는 부위의 온도가 각각 섭씨 42.5 도가 되도록 온도를 조절하고 60분간 고열 치료 시행하여 안전성 조사 (phase I)

나. 고열종양 치료기의 효능 평가 (phase II)

a. 단일군 II상 임상시험으로서 대조군은 historical control로 함.

b. primary end point는 뇌암의 국소재발율로 하고 secondary end point는 progression free survival, overall survival로 함.

c. historical control을 30%로 하고, 고열 종양치료를 시행했을 때 기대되는 국소재발율을 15%로 하면, 90%의 statistical power, 5% level of significance로 검증하며 one-sided test 이며 one sample binomial distribution을 고려하여 sample size를 계산하면 65명의 환자가 필요하며 10%의 follow up loss를 고려하면 총 73명의 환자가 필요함.

2. 식약청 의료기기 임상시험 계획 승인 획득 (승인번호 199호, 2009년 12월 4일)

제 199 호


의료기기 임상시험계획승인서

신청인	성명	유현	생년월일	1964.10.25
	주소	경기 고양시 일산동구 마두 1동 국립암센터		
제조사(수입)	명칭(상호)	국립암센터	업허가번호	-
	소재지	경기 고양시 일산동구 마두 1동 국립암센터		
제조원(수입)	제조업소명	-	제조국	-
	소재지	-		
임상시험개요	제품명 (품목명 및 형태)	의료용열기 (고열중앙치료기, IOHTD)	분류번호(등급)	A16150.01[2]
	임상시험계획 승인 번호	제 199 호		
	임상시험의 제목	전이성 뇌암에 대한 수술 중 고열치료법의 안전성 및 효능검증을 위한 임상시험(NCCCTS-MD-08-001, Ver.1)(연구자 임상)		

붙임 : 임상시험계획승인신청서 사본

의료기기법 제10조 및 동법시행규칙 제12조제3항의 규정에 따라 위와 같이 임상시험 계획을 승인합니다.

2009년 12월 4일

식품의약품안전청장 

3. 임상시험의 시작

1) 수술중 고열치료 모습



2) 모집된 환자 목록

ID	성별 / 나이	op date	Primary ca	Recur/Primary	Pre op RT
1	F/57세	2010-02-22	SCLC	p	+
2	F/35세	2010-04-05	Breast Cancer	p	-
3	F/59세	2010-04-19	NSCLC	p	-
4	M/67세	2010-04-27	NSCLC	p	-
5	M/74세	2010-05-18	NSCLC	p	+
6	M/64세	2010-06-21	NSCLC	p	+
7	M/57세	2010-07-09	NSCLC	p	-
8	F/58세	2010-07-20	Hepatocellular Carcinoma	p	-
9	F/53세	2010-09-02	Breast Cancer	p	-
10	F/52세	2010-09-13	NSCLC	p	-
11	M/62세	2010-11-25	NSCLC	p	-
12	F/67세	2010-12-13	NSCLC	p	-
13	M/68세	2010-12-14	NSCLC	p	-
14	M/37세	2010-12-27	NSCLC	p	+
15	M/48세	2011-01-27	NSCLC	p	+
16	M/67세	2011-03-25	NSCLC	p	-
17	M/68세	2011-05-16	NSCLC	p	-
18	M/68세	2011-05-09	NSCLC	p	+
19	M/52세	2011-06-08	parenchymal brain metastasis	p	-
20	F/46세	2011-06-09	NSCLC	p	-
21	M/46세	2011-06-28	NSCLC	p	+
22	M/57세	2011-09-20	NSCLC	p	+
23	M/68세	2011-09-27	NSCLC	p	-
24	M/67세	2011-09-29	NSCLC	p	-
25	F/60세	2011-10-12	NSCLC	p	-

3. 연구결과 고찰 및 결론

- 본 연구는 기관고유 사업의 지원을 받아 자체적으로 개발한 최초의 의료가기로 안정성 및 유효성을 입증하기 위한 임상시험 단계에 진입하였음.
- 현재까지 25명의 환자가 모집되어 목표 대비 33%를 달성한 상태임.
- 현재까지의 결과를 보면 25명중에서 국소제발을 보인 경우가 3명이 있었음. 현재까지의 중간 결과를 볼 때 유효성이 있을 가능성이 매우 높아 보임. 따라서 후속 연구를 통하여 임상시험을 완료할 필요가 있다고 사료됨.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청
 해당사항 없음. 임상 시험 완료 후 논문 게재 가능.

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
Updates in Brain Metastasis Management	유현	1st International Joint symposium on the advancements in Neurosurgery Seoul National University Hospital and Johns Hopkins Hospital	국내/국외	0910230

다. 산업재산권

번호	주발명자성명	발명 명칭	출원(등록)국	특허출원(등록)번호	특허출원(등록)년월	접수
1	이승훈 외 4인	고온종양치료기	국내(등록)	10-2006-0042451		
2	이승훈 외 4인	고온종양치료기	미국(등록), 일본, 유럽(출원)	미국11-789059, 유럽 07-008688.9, 일본 2007-124448		
합계						

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
	연차	최종		연차	최종
임상시험을 통한 고온치료기의 유효 성 입증	1차년도	임상시험 허가 획득	식약청 허가 획득	50	10%
		임상시험 진입	진입 못함		
	2차년도	임상시험 진행	임상시험 시작	33%	15%
	3차년도	임상시험 완료	25명의 환자 등록	33%	33%

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
고온치료기 기기 개발의 완성도	100%
임상시험 등록 환자수	33%

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	Cancer (4.5)
산업재산권 등록	4	발명특허 (한국, 미국, 일본, 유럽)
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 독창적인 고열종양치료기를 개발하여 의료산업화 가능
- 치료가 어려운 침윤성 뇌암에 대해 본 고열 종양치료기의 안전성과 효능이 입증되면 기전과 구조의 단순성에 비해 큰 효과로 저렴한 비용으로도 큰 경제적인 파급효과가 예상된다.
- 본 고열종양치료기가 상용화 되면 해외 수출도 가능하여 상대적으로 취약한 국내 의료 산업의 역량을 강화하는데 기여할 수 있을 것으로 보임.
- 치료가 어려운 악성 뇌종양 환자에게 하나의 유용한 치료 도구를 추가 시켜 줄 수 있을 것으로 보임.
- 전이성 및 원발성 뇌암에 대해 수술적 제거 후 수술장에서 바로 주변 침윤부위를 손쉽게 치료하여 국소재발을 감소시키고, 방사선치료 혹은 항암치료 후 재발한 경우에도 유용한 방법이 될 것으로 보임
- 뇌종양 외에 다른 고형 암에서도 활용 가능