

Development of Photoacoustic System for Breast Cancer Detection

Soonhyouk Lee*, Yun-Seo Ji*, Rena Lee[†]

Departments of *Medical Science, [†]Radiation Oncology, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Recently, the photoacoustic imaging system has been widely and intensively developed, and has been shown the possibility of diagnosis for early stage cancer. In this study, we developed a photoacoustic tomography imaging system with a commercial ultra sound device and a linear array probe. A tube phantom and a chicken breast phantom was made for the possibility of a system as a breast cancer detection. A moving average filter and a band pass filter with 3~6 MHz bandwidth were developed for background noise elimination before delay-and-sum beamforming algorithm was used for image reconstruction. As a result, we showed that some signal processing procedure before beamforming was effective for the photoacoustic image reconstruction.

Key Words: Photoacoustic tomography, Linear array transducer, Breast cancer

서 론

광 음향 효과(photoacoustic effect)란 빛이나 라디오파와 같은 전자기와 에너지를 흡수한 물질이 열팽창 함으로써 음파를 발생시키는 현상이다.¹⁾ 초음파는 깊이에 따른 산란에 의한 감쇠가 빛보다 작기 때문에 1 mm 이상의 생체 조직 내에서 광학 이미지 장치보다 높은 공간 분해능(spatial resolution)을 보인다.¹⁾ 광 음향 영상 기법은 초음파의 장점과 레이저의 장점을 결합한 것으로, 빛의 높은 대조도(contrast)와 초음파의 공간 분해능(spatial resolution)을 이용하여 수 cm 정도의 깊은 곳의 영상도 얻을 수 있다. 또한 비 전리(nonionizing) 효과로 인체에 무해하므로 유방암 조기진단이나 뇌혈관 영상 등 그 활용도가 높다.¹⁾

광 음향 장치는 짧은 펄스폭을 갖는 레이저를 이용하여 대상물질을 자극하고 결과적으로 발생되는 초음파 신호를 초음파 변환기(transducer)를 가지고 검출한다. 검출된 음파 신호는 빔 형성(beamforming)을 이루는 영상 재구성(recon-

struction) 단계를 거쳐서 광 음향 영상으로 만들어진다. 광 음향 장치는 크게 광 음향 현미경(photoacoustic microscopy) 방식과 광 음향 단층촬영(photoacoustic tomography) 방식으로 나뉜다. 광자(photon)가 생체 조직에 확산이 아닌 직접적으로 도달할 수 있는 거리는 약 ~1 mm 이내로 알려져 있으며¹⁾ 1 mm 이내에서 레이저 빔(beam)의 초점을 맞추어 공간 분해능(spatial resolution)을 높여서 현미경과 같은 해상도를 얻는 방식이 광 음향 현미경 방식이며 주로 표피 근처의 모세혈관 이미징, 뇌 조직의 혈관 이미징 등에 활용된다.^{1,4)} 1 mm 이상의 깊은 조직을 산란광을 이용하여 광 자극하여 영상을 얻는 것이 광 음향 단층촬영 방식이며 주로 유방암 진단과 같은 깊은 조직의 혈관 이미징 등에 활용된다.^{1,4)}

광 흡수율에 기인한 광 음향 신호는 인체에서는 주로 헤모글로빈을 대상으로 하며 산소와 결합한 헤모글로빈(HbO₂)과 산소와 결합하지 않은 헤모글로빈(Hb)의 광 흡수 파장이 서로 다른 성질을 이용하면 헤모글로빈의 산소포화도와 같은 생리적인 현상들도 알 수 있다.^{1,2)} 또한 빠르게 자라는 암세포는 정상 세포보다 더 많은 혈액공급이 필요하게 되어 주변에 신생혈관을 많이 만들게 되므로^{1,3)} 이러한 특징을 이용하여 워싱턴 대학(Washington University in St. Louis, USA)의 Lihong V. Wang^{1,2)}과 트웨نت 대학(University of Twente, Netherlands)의 S. Manohar 등⁴⁾은 유방암을 비롯한 암의 조기발견에 있어서 암의 혈관신생(angiogenesis)을

본 연구(논문)는 지식경제부의 사업원천기술개발사업(10035527)과, 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임(2010-0024314).

이 논문은 2013년 8월 12일 접수하여 2013년 9월 4일 채택되었음.

책임저자 : 이레나, (158-710) 서울시 양천구 목 5동

이대목동병원 방사선종양학과

Tel: 02)2650-5337, Fax: 02)2654-0363

E-mail: renalee@ewha.ac.kr

검출하는 연구를 하고 있다.

광 음향 영상 장치로 유방암 진단에 이용하는 것은 방사선 장비나 초음파 장비처럼 종양 자체를 영상으로 보는 것이 아니라 종양에서 신생된 혈관을 영상으로 보기 때문에 양성파와 악성을 판별할 수 있는 장점이 있다.²⁾ 칼라 도플러 장치를 통해서 혈관 내 혈류의 흐름을 볼 수 있지만 광 음향 영상 장치는 음파보다 파장이 짧은 빛을 이용하기 때문에 칼라 도플러에 비해 더 좋은 해상도를 가질 수 있다.¹⁾ 하지만 아직도 깊은 조직 내에서의 잡음 제거 문제는 과제로 남아있다.¹⁻⁴⁾

본 연구에서는 한국 여성의 유방 종양이 피부로부터 2 cm 이내에 분포한다는 연구⁵⁾를 참고로 한국 여성의 특징을 고려한 유방암의 조기진단을 위한 PAT 기반의 광 음향 영상장치를 개발하고자 한다. 튜브 팬텀(tube phantom)과 닭 가슴살 팬텀(chicken breast phantom)을 제작하여 광 음향 신호를 획득하고 각종 신호처리를 통하여 잡음을 제거하고 단면 영상과 단층 영상을 재구성할 수 있는 소프트웨어를 개발하여 영상을 획득해 봄으로써 제작된 광 음향 영상 장치의 유용성을 평가하고자 한다.

재료 및 방법

1. 영상 시스템

Fig. 1은 전체적인 광 음향 시스템으로서, 광 음향 신호를 획득하기 위한 광원으로는 1,064 nm 파장을 갖는 Nd:YAG laser (Surelite II-10, Continuum, USA)를 사용하였고 파장을 가변시키기 위하여 광 파라메트릭 발진기(optical

parametric oscillator: OPO, Surelite OPO, Continuum, USA)를 부착하였다. 광 파라메트릭 발진기는 입력 레이저 파장을 두 개의 서로 다른 파장으로 나눠서 파장을 가변 시키는 장치이다. Nd:YAG laser는 3rd harmonics를 이용하여 355 nm로 펌핑(pumping)하여 광 파라메트릭 발진기에서 420~2,000 nm의 범위로 파장을 가변 할 수 있다. Nd:YAG 레이저(laser)는 Q-switching 방법에 의해 펄스 광원을 공급하며 반복률(repetition rate)은 10 Hz이고 펄스폭은 6~7 ns이다. 3rd harmonics를 이용하는 Nd:YAG laser의 최대 출력은 160 mJ이며, 광 파라메트릭 발진기를 통과한 레이저 빔의 최대 출력은 약 60 mJ 정도이다. 광 파라메트릭 발진기를 통과한 레이저 빔은 광학렌즈를 통하여 양단 광섬유(bifurcated optical fiber)에 집속하였다. 양단 광섬유는 입력은 하나의 광원이 들어가고 출력은 두 갈래로 되어있는 광섬유로서 두 끝단은 Fig. 1에서와 같이 선형 배열(linear array) 초음파 프로브의 양쪽 옆에 위치시켜서 레이저를 조사한다.

초음파 장비는 미국 Zonare 사의 Z.one 장비를 사용하였고 8 MHz의 중심 주파수를 갖는 L10-5 모델의 선형 배열 변환기(linear array transducer)를 사용하였다. L10-5 선형 배열 변환기의 128개 소자들(elements) 중에서 가운데 64개 소자들을 사용하여 광 음향 신호를 획득하였다. 초음파 프로브와 양단 광섬유는 하나의 모듈로서 3축 모터 이동장치(3-axis motorized stage, Velmex, USA)에 부착되어 x, y, z 세 방향으로 이동이 가능하게 하였다.

레이저 장비와 초음파 장비의 외부 트리거(external trigger)와 동기화(synchronization)는 Atmel 사의 Atmega128 MCU를 이용한 시간 제어 장치(timing control module)를 제작하

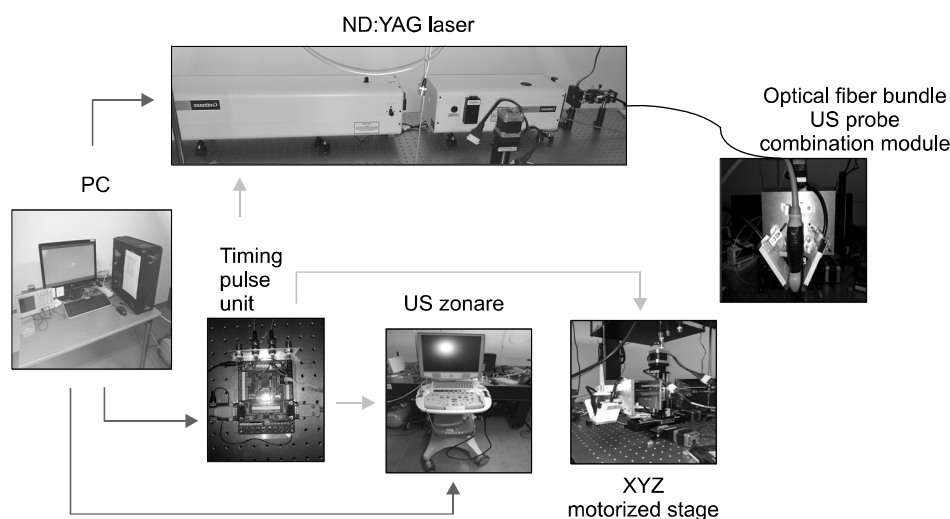


Fig. 1. Photoacoustic imaging system.

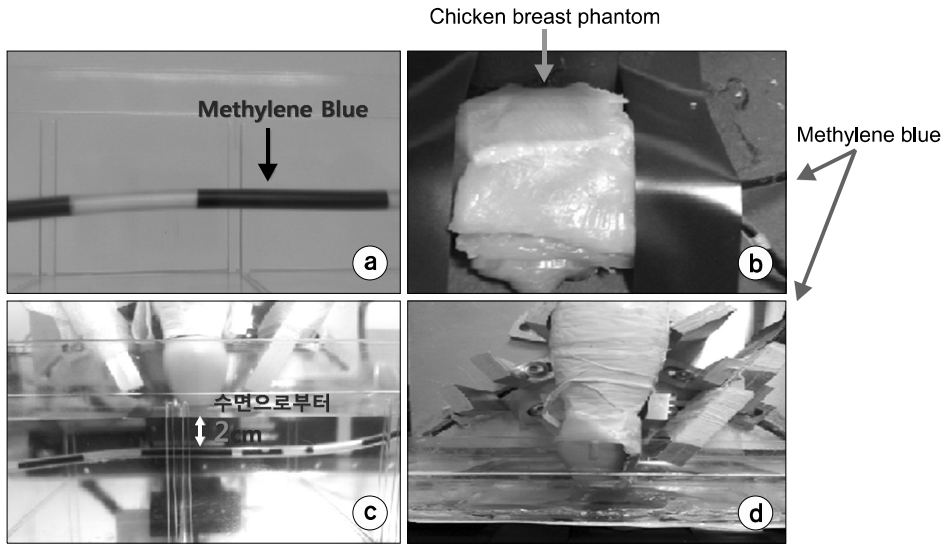


Fig. 2. (a) Silicon tube phantom filled with methylene blue, (b) Chicken breast phantom inserted with silicon tube filled with methylene blue, (c) Measurement of tube phantom by probe module, (d) Measurement of chicken breast phantom by probe module.

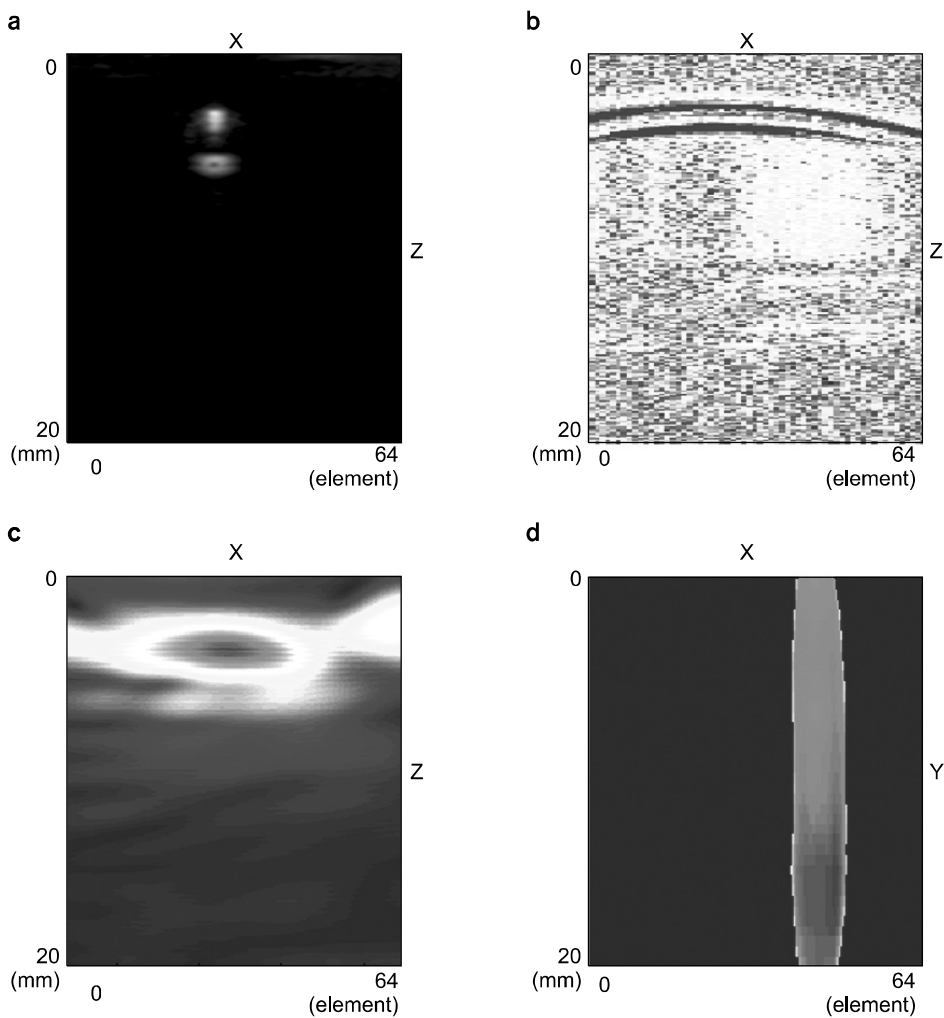


Fig. 3. (a) Ultra sound image of tube phantom, (b) Photoacoustic signal of tube phantom, (c) Reconstructed image by DAS algorithm, (d) XY plane reconstructed image by 3D scanning.

여 제어하였다. 시스템의 전체적인 제어는 PC에서 MATLAB (Mathworks, USA) 프로그램을 제작하여 사용하였고, 초음파 장비에서 획득된 초음파 영상과 광 음향 신호는 LAN (local area network) 프로토콜을 이용해서 PC로 전송되며 제작된 MATLAB 프로그램에서 신호처리와 빔 형성(beamforming) 과정을 거쳐서 영상으로 재구성(reconstruction) 되었다.

2. 팬텀

개발된 장치의 성능 평가를 위해 팬텀(phantom)을 이용한 실험을 하였다. 혈관을 모사(mimic)하기 위하여 667 nm에서 광 흡수 최대치를 갖는 메틸렌 블루(methylene blue, Sigma-Aldrich Corporation, USA)를 100 μ M 농도로 만들어 직경 2 mm의 실리콘 튜브에 주입하였다. Fig. 2와 같이 플라스틱 컨테이너 내부에 초음파 전도를 위한 매질인 3차 증류수를 채워 넣고 메틸렌 블루가 주입된 튜브를 플라스틱 컨테이너 내부에 고정시켰다. 한국 여성의 유방의 표피-종양-깊이(skin-mass-depth)가 대부분 2 cm 정도에 분포하고 있다는 연구 결과⁹⁾에 따라 튜브는 수면으로부터 2 cm 아래에 고정 시켰다.

또한 인체 유방 조직과 유사한 물질로 실험하기 위해

Fig. 2b와 같이 닭 가슴살을 이용해서 팬텀을 제작하였다. 닭 가슴살 내부에도 메틸렌 블루 100 μ M이 주입된 실리콘 튜브를 만들고 조직(tissue) 표면으로부터 2 cm 아래에 삽입하였다. 닭 가슴살 팬텀에서 발생된 광 음향 신호가 초음파 프로브에 잘 도달될 수 있도록 Fig. 2d와 같이 플라스틱 컨테이너 바닥에 구멍을 뚫고 10×12 cm Tegaderm™ Film (3M, USA)을 부착하여 초음파의 전도가 용이하게 하였다.

3. 방법

초음파 장비를 이용하여 메틸렌 블루가 들어있는 튜브의 x-z 방향의 단면 B-mode 초음파 영상을 획득하였고, 이후에 같은 위치에서 광 음향 신호를 획득하였다. 광 음향 신호는 우선 초음파 장비에 저장이 되고 이후에 MATLAB 프로그램에 의해서 자동으로 PC로 전송되며 이동 평균 여파기(moving average filter)와 대역 통과 여파기(band pass filter)를 통해서 잡음이 제거되고, 시간 지연 빔 형성(delay- and-sum beamforming) 알고리즘을 거쳐서 영상으로 변환된다.

튜브의 전체적인 모형을 스캔하기 위해서 3축 모터 이동 장치(3-axis motorized stage)를 이용하여 프로브 모듈(probe module)을 y축으로 500 μ m step으로 총 12.5 mm를 스캔하

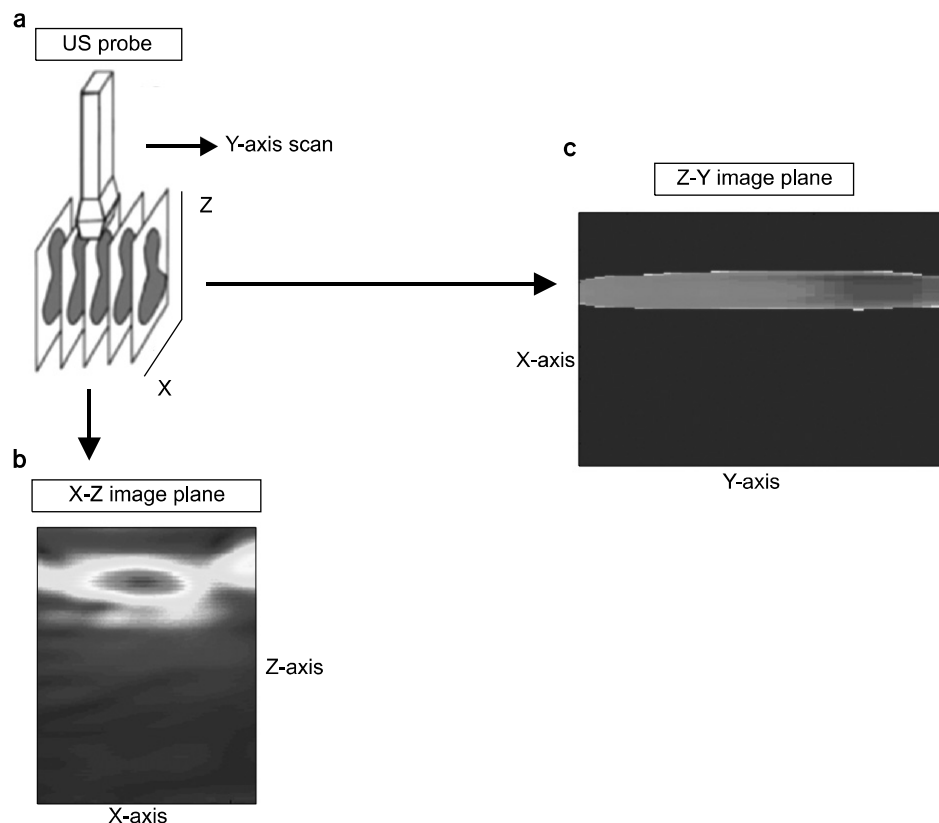


Fig. 4. 3D scanning method. (a) Y-axis scanning. (b) Photoacoustic image of x-z image. (c) Reconstructed x-y plane image of a fixed z-depth.

고 x-y 면의 z층 깊이(depth)에 따른 단층 이미지로 재구성하였다.

결 과

Fig. 3a는 Zonare 초음파 장비를 이용하여 획득한 튜브 팬텀의 x-z 단면 초음파 영상이다. 같은 위치에서 획득한 광

음향 신호는 Fig. 3b에 나타내었다. 초음파 영상에서는 튜브의 단면 모양을 알 수 있지만 광 음향 신호는 단면 모양을 알 수는 없고 광 음향이 발생된 위치에서부터 퍼져나간 음파의 신호가 그대로 검출되었다. 이와 같은 광 음향 신호로부터 DAS 알고리즘을 적용하여 영상으로 재구성한 결과가 Fig. 3c이다. 튜브의 전체적인 모형을 스캔하기 위해서 3축 모터 이동장치를 이용하여 y축 스캔 후 x-y 단면 영

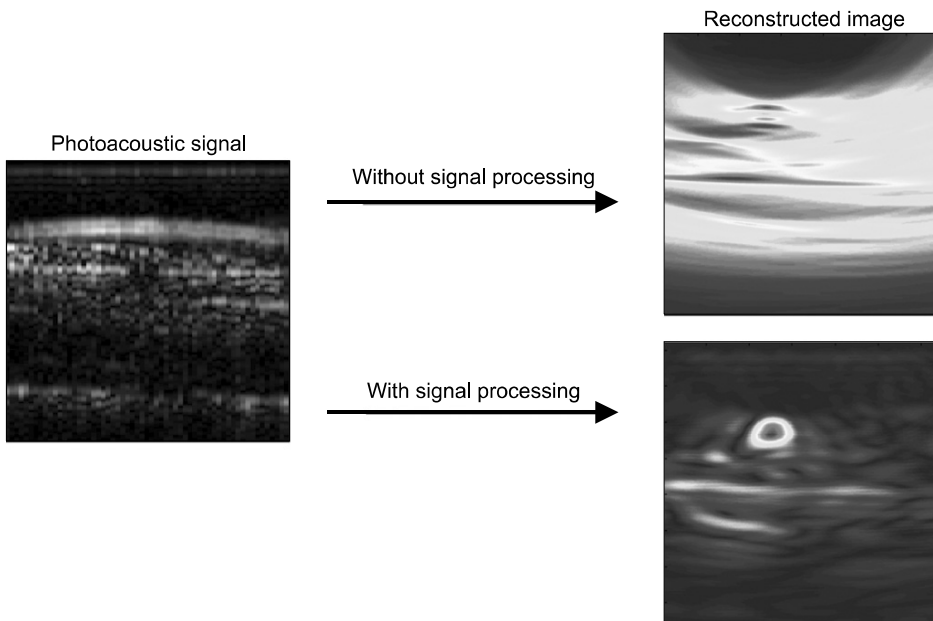


Fig. 5. Reconstructed image of chicken breast phantom with signal processing and without signal processing.

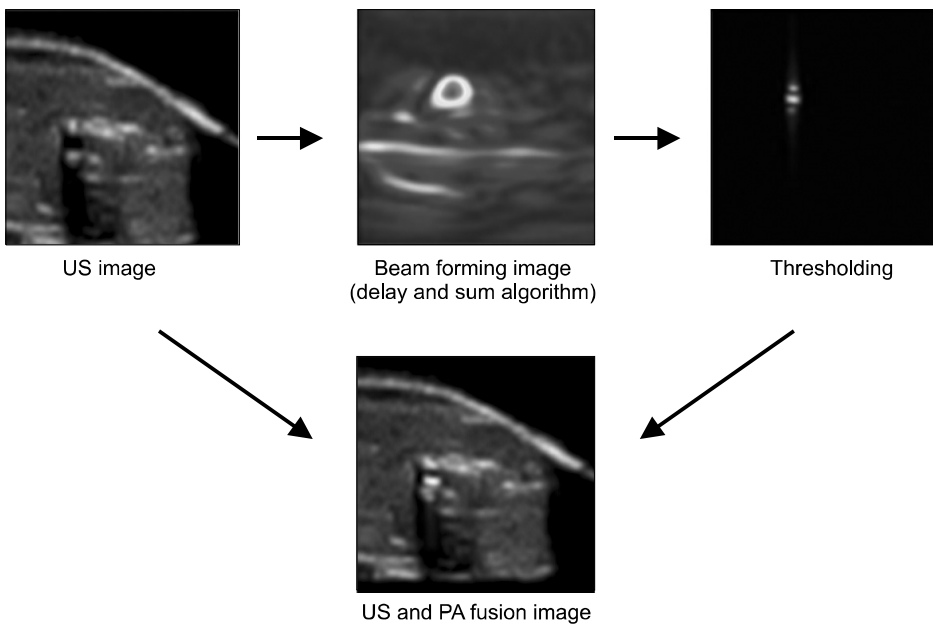


Fig. 6. Fusion of ultrasound and photoacoustic image of chicken breast phantom.

상으로 재구성 하였고 그 결과를 Fig. 3d에 나타내었다. Fig. 4는 Fig. 3d와 같은 이미지를 얻기 위한 3차원 scanning 방법을 구체적으로 묘사한 것이다.

빔 형성 알고리즘을 적용하기 전에 신호 처리 효과를 알아보기 위하여 신호처리를 하지 않은 것과 신호 처리를 한 이후의 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 닭 가슴살 팬텀에서 초음파 영상과 광 음향 영상을 얻고 두 영상을 합성하여 Fig. 6에 나타내었다.

고찰 및 결론

1. 신호처리

광 음향 영상 장치는 초음파 변환기(transducer)를 이용해서 광 자극으로부터 발생된 광 음향 신호를 획득한 이후에 빔 형성(beamforming) 과정을 거쳐서 영상(image)으로 재구성(reconstruction) 해주어야 한다. DAS 알고리즘은 back-projection algorithm의 일종으로서 시간 영역(time domain)의 광 음향 신호를 일정한 시간 지연을 가지고 영상 면(image plane)에 투영하는 방법이다.⁶⁾

빔 형성 방법에는 back projection, inverse spherical Radon transform, 그리고 Fourier approach 등이 있지만 초음파 프로브와 같이 대역 저지(band limited)된 변환기를 사용할 때에는 DAS 알고리즘이 적합하다.⁶⁾ 본 연구에서는 무 초점 선형 배열 프로브(unfocused linear array probe)를 사용하여 DAS 알고리즘을 적용하기에 적합했다.

생체 조직 내의 물질들은 각기 다양한 광 흡수 계수(absorption coefficient)를 갖기 때문에 넓은 주파수 영역의 광 음향 신호가 발생되며 물질들의 크기에 따라서도 주파수가 달라진다.¹⁾ 인체 조직과 유사한 닭 가슴살 팬텀의 경우에는 지방 조직, 근육, 힘줄 등과 조직 내에 분포하는 미세한 모세혈관에 있는 헤모글로빈 등 서로 다른 크기의 많은 광 흡수 물질들이 존재하기 때문에 이러한 물질들에 의해 광 음향 신호가 서로 중첩, 간섭 되어 광 음향 신호 이외의 많은 배경 잡음 신호가 나타나게 되었다. 튜브 팬텀으로 실험해 본 결과 광 음향 신호가 3~6 MHz 대역에 대부분 분포하였다. 이를 바탕으로 3~6 MHz 통과 대역을 갖는 대역 통과 여파기를 사용하여 닭 가슴살 팬텀에 적용한 결과 Fig. 5와 같이 여파기 사용 전후에 뚜렷한 영상의 차이를 보였다.

하지만, 이러한 주파수 신호처리 방법은 잡음이 광 음향 신호와 겹치지 않을 경우에는 효과적이지만 인체 조직과 같이 크기와 광 흡수율이 다른 물질이 많은 경우에는 발생

되는 다양한 주파수 성분의 잡음이 발생하게 되어, 원하는 광 음향 신호의 주파수와 겹치게 되면 고정된 주파수 대역의 신호처리 방식을 적용하면 중요한 정보가 손실될 수 있다. 따라서 실제 인체에 적용하기 위해서는 주파수 방법이 아닌 다른 잡음 제거 방식도 고려해볼 필요가 있다.

레이저를 이용하는 많은 광학 영상 장치들은 deconvolution 방법을 사용하여 시스템에서 발생하는 잡음을 제거하기도 한다. 검출된 광 음향 신호는 시스템 전달함수와 음파 신호의 convolution으로 볼 수가 있고 시스템 함수를 알면 역으로 deconvolution 연산을 취함으로써 원래의 신호를 복원할 수 있다.⁷⁾ 하지만 이러한 deconvolution 방법은 원래 신호의 주파수 성분이 초음파 변환기의 주파수 범위를 벗어나는 신호에서는 정보를 손실하기 때문에 복원하게 되면 오히려 artifact를 유발하게 된다.⁶⁾ 따라서 deconvolution 방법으로 배경잡음을 제거하기 위해서는 정보의 손실을 감안하고 광 음향 신호를 미리 band limit 시킬 필요가 있다.

광 음향 신호의 크기는 빛 에너지에 비례하고 빛은 생체 조직 내에서 깊이에 따라서 산란이 증가하므로 신호 대 잡음비를 높이기 위해서는 레이저의 에너지를 높여야 하는데, 레이저의 에너지를 높이면 표피가 상해를 입게 되므로 최대 20 mJ/cm²를 넘지 않도록 규제하고 있다.¹⁾ 따라서 유방암 진단과 같은 깊은 영역일 경우에는 레이저의 에너지는 크게 하고 면적을 넓혀서 단위면적당 에너지는 높지 않게 빔(beam)을 만들어서 조사한다. 본 연구에서는 20×30 mm의 사각형 모양의 빔을 만들고 2 mJ/cm²의 에너지로 샘플에 조사하였다.

2. 공간 분해능

광 음향 신호의 공간 분해능과 최대 영상 깊이는 발생하는 광 음향 신호의 대역폭에 좌우된다.⁸⁾ Soft tissue에서의 음파의 속도가 $\sim 1.5 \text{ mm}/\mu\text{s}$ ¹⁹⁾이므로 1 MHz의 광 음향 신호는 약 1 mm의 공간 분해능을 갖는다. 깊이에 따른 초음파 감쇠는 $\mu = af^b$ 로 나타낼 수 있다.⁹⁾ 여기서 μ 는 초음파 감쇠 계수, a 와 b 는 상수이고 f 는 초음파의 주파수다. 즉, 초음파 주파수가 높을수록 깊이에 따라 감쇠가 커진다. Soft tissue에서의 평균 감쇠는 $\sim 0.6 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ 로 알려져 있다. 3 MHz의 신호가 15 cm를 투과할 수 있는 최대 주파수다.¹⁰⁾ 따라서 발생하는 초음파의 주파수가 높을수록 공간 분해능은 좋아지지만 산란과 주변 조직으로의 흡수가 많아져서 깊은 곳에서는 투과가 어렵다. 즉, 광 음향 현미경 방식의 광 음향 장치에서는 50 MHz 정도 고주파 대역의 변환기를 사용하기 때문에 해상도는 좋지만 깊은 영역에서

는 감쇠가 심해서 신호 대 잡음비가 떨어지게 된다. 8~10 MHz 대역의 초음파 프로브를 사용하는 광 음향 단층촬영 방식의 광 음향 영상장치는 해상도는 떨어지지만 깊은 곳의 이미징이 가능하므로 본 연구와 같은 유방암 진단용에 적합하다. 본 연구에서 사용된 Zonare사의 L10-5 초음파 프로브는 중심 주파수가 8 MHz 이므로 약 $125\ \mu\text{m}$ 정도의 분해능을 갖고 2 cm 깊이에서 약 10 dB 정도의 감쇠를 갖는다.

본 연구에서는 한국인의 유방암 조기 발견을 위해서 상용화된 초음파 장치와 선형 배열 변환기(linear array transducer)를 활용한 광 음향 단층촬영 방식의 광 음향 영상 시스템을 구축하였다. 제작된 시스템을 이용하여 유방을 모사할 수 있는 닭 가슴살 팬텀을 제작하고 실험한 결과, 한국 여성들의 평균 유방 종양 발견 깊이인 2 cm에 있는 팬텀에서는 광 음향 신호가 잘 수집되는 것을 확인하였으며, 수집된 광 음향 영상 신호와 초음파 영상을 융합함으로써 차후 광 음향과 초음파 융합 영상 진단을 위한 기초 연구를 수립하였다.

본 연구를 바탕으로 유방암 진단용 광 음향 영상 장치를 상용화시키기 위해서는 실제 유방 조직에서의 신생 혈관 영상을 잡음 없이 획득할 수 있어야 한다. 따라서 암세포를 이식한 마우스(mouse)나 랫(rat) 등과 같은 동물 모델에서 광 음향 영상을 잡음 없이 획득하는 연구가 필요하겠다. 또한 광 음향 영상 진단의 정확도를 위해 초음파 영상과의 비교 분석 그리고 조직 검사나 면역조직화학적 방법(immunohistochemistry) 등과 같은 검사의 결과도 동시에 고려되

어야 한다. 잡음 제거를 위해서는 고정된 주파수 방식 보다는 위에서 언급한 대로 deconvolution과 같은 방법을 통해서 잡음을 제거하는 연구도 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Xu M, Wang LH: Photoacoustic imaging in biomedicine. Review of Scientific Instruments 77(4):041101 (2006)
2. Li C, Wang LH: Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine Phys Med Biol 54(19):59-97 (2009)
3. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J: Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 324(1):1-8 (1991)
4. Heijblom M, Piras D, Xia W, et al: Visualizing breast cancer using the Twente photoacoustic mammoscope: What do we learn from twelve new patient measurements? Opt Express 20(11):11582-11597 (2012)
5. 김주혜, 허장용, 오정환 등: 유방암 진단용 광음향 영상 시스템 특성 평가를 위한 팬텀 개발. 의학물리 23(1):28-30 (2012)
6. Park SH, Aglyamov SR, Emelianov SY: Beamforming for photoacoustic imaging using linear array transducer. IEEE Ultrasonics Symposium 856-859 (2007)
7. Kruger RA, Kiser WL, Reinecke DR, Kruger GA: Thermoacoustic computed tomography using a conventional linear transducer array. Medical Physics 30(5):856-860 (2003)
8. Ku G, Wang X, Stoica G, Wang LH: Multiple-bandwidth photoacoustic tomography. Phys Med Biol 49(7):1329-38 (2004)
9. Duck FA: *Physical Properties of Tissue*. Academic Press, London (1990), pp. 120-130
10. Wells PNT: Ultrasonic imaging of the human body. Rep Prog Phys 62(5):671 (1999)

유방암 진단용 광음향 영상 시스템 개발

이화여자대학교 의과대학 *의과학과, †방사선종양학과

이순혁* · 지윤서* · 이레나[†]

광 음향 영상 장치는 최근 들어 연구와 개발이 활발히 진행 중이며 암을 조기 진단할 수 있는 장치로서의 가능성을 보이고 있다. 본 연구에서는 유방암 조기 진단을 위하여 광 음향 단층촬영 방식의 영상 장치를 개발하고 팬텀을 이용하여 그 유용성을 평가하고자 한다. 튜브 팬텀과 닭 가슴살 팬텀을 제작하고 이동 평균 필터와 3~6 MHz의 대역폭을 갖는 대역 통과 여파기를 설계하여 잡음을 제거하고 시간 지연 빔 형성(delay-and-sum beamforming) 알고리즘을 이용하여 광 음향 영상을 재구성 하였다. 연구 결과 영상의 재구성에 있어서 빔 형성 알고리즘을 적용하기 전에 대역 통과 여파기와 같은 신호 처리가 효과적임을 보였다.

중심단어: 광 음향 단층촬영, 선형 배열 변환기, 유방암