



VOL 19-10

2019.10

KEIT PD

Issue Report

FOCUSING ISSUE

심혈관 진단/치료 가이드용 기능성 융합미세영상기기 개발

PD 기술 이슈

ISSUE 1 생분해성 바이오플라스틱 생산기술과 산업동향

ISSUE 2 스마트 섬유제조장비 글로벌 기술개발 동향

ISSUE 3 실내외 무선측위기술 동향과 전망

ISSUE 4 미래차용 경량 고분자 소재 연구 개발 동향

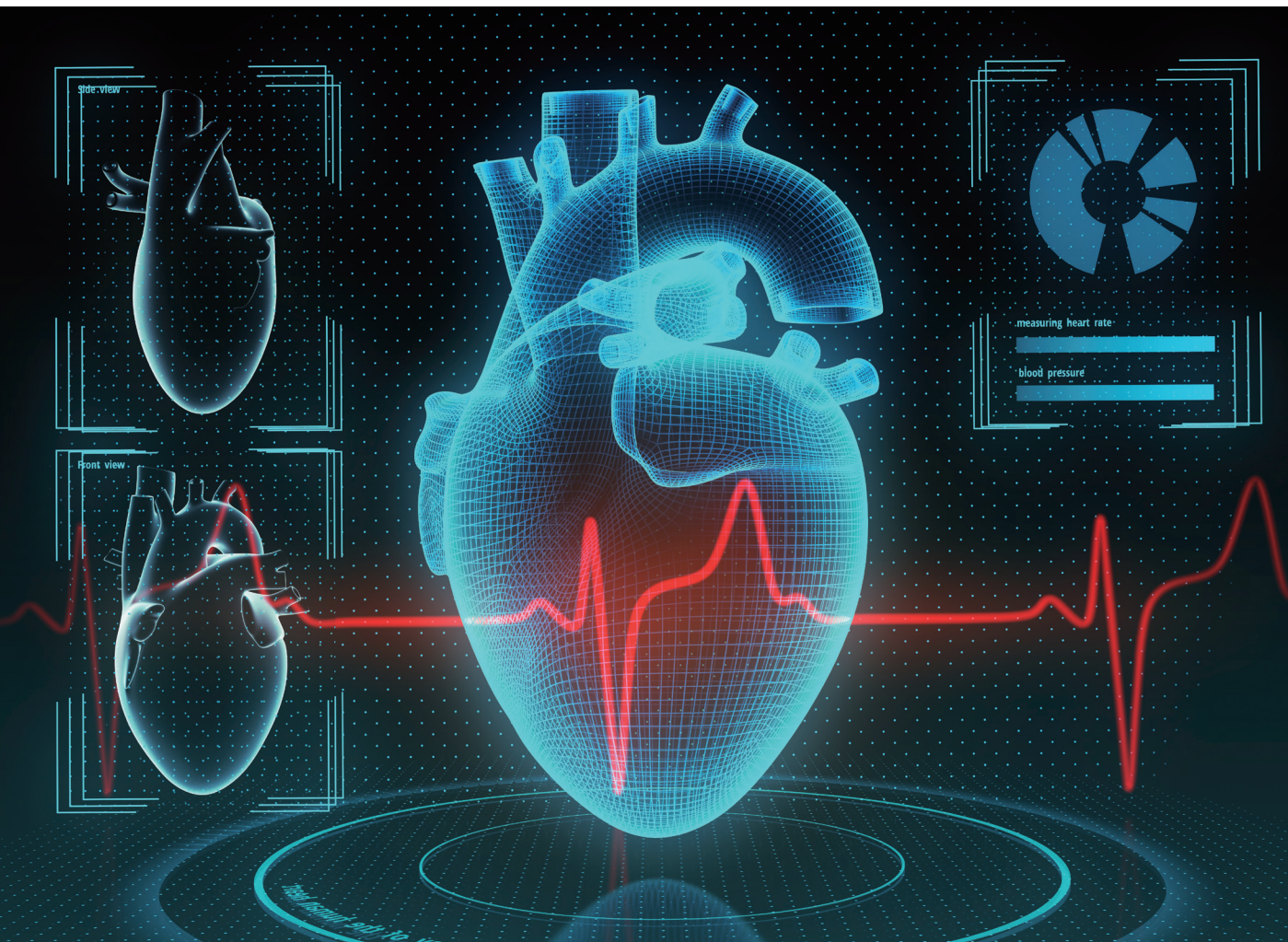




FOCUSING ISSUE

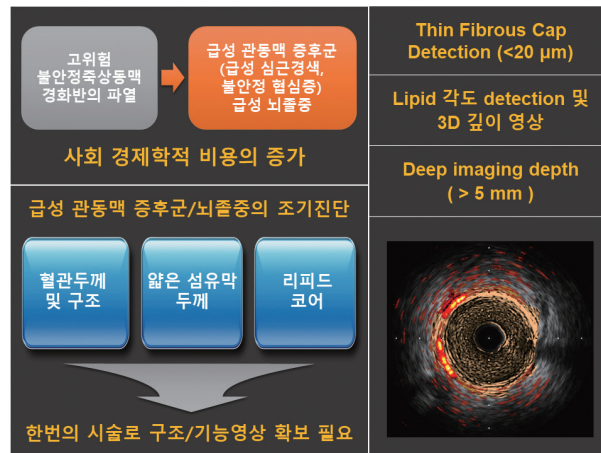
심혈관 진단/치료 가이드용
기능성 융합미세영상기기 개발

심혈관 진단/치료 가이드용 기능성 융합미세영상기기 개발



기획의도

- ★ 전세계적으로 주요 사망원인 중의 하나인 심혈관 질환의 예방을 위한 정확한 진단의 중요성이 높아지고 있음. 특히, 취약동맥경화반(vulnerable atherosclerotic plaque)이 급성관상동맥질환과 같은 치명적 심혈관질환의 주요 원인으로 주목받고 있어 취약동맥경화반의 구조적, 기능적 영상을 획득할 수 있는 영상기술의 개발이 시급한 상황임
- ★ CT 및 MRI 등의 인체 내부의 영상을 얻을 수 있는 초고성능 영상 기술들로도 혈관 내부의 미세한 병변을 판단하는 것은 어렵기 때문에 일반적으로 혈관내 동맥경화의 정도를 판단하기 위해서 혈관 내부에 들어갈 수 있는 미세한 카테터를 사용하는 영상 획득 시스템을 이용하여 병변의 심각성을 판단하게 됨
- ★ 미세한 혈관 내 동맥경화반의 조직학적 특성을 판단하기 위해서는 혈관 내부에 들어갈 정도로 미세한 카테터를 이용한 혈관내 초음파(IV-US, Intravascular Ultrasound) 혹은 혈관내 광간섭 단층촬영(IV-OCT, Intravascular Optical Coherence Tomography)와 같은 영상 획득 시스템을 이용하여 병변의 심각한 정도를 진단해 왔음. 그러나 정확한 판단을 위해 하나의 혈관병변에 대해 여러번 카테터를 삽입/측정해야 하므로 합병증 발생의 위험이 증가하고 각각 획득한 이미지가 정확하지 일치하지 않아서 급성심근경색과 같은 응급질환에서 널리 사용되지 못하였음. 또한 각각의 영상획득 방법이 갖는 한계점으로 인해 급성심근경색의 주요 원인이 되는 고위험도 취약성 동맥경화반의 조직학적 특성을 판별하기 어려워 급성관상동맥질환의 조기진단/예방이 어려운 한계점이 있음

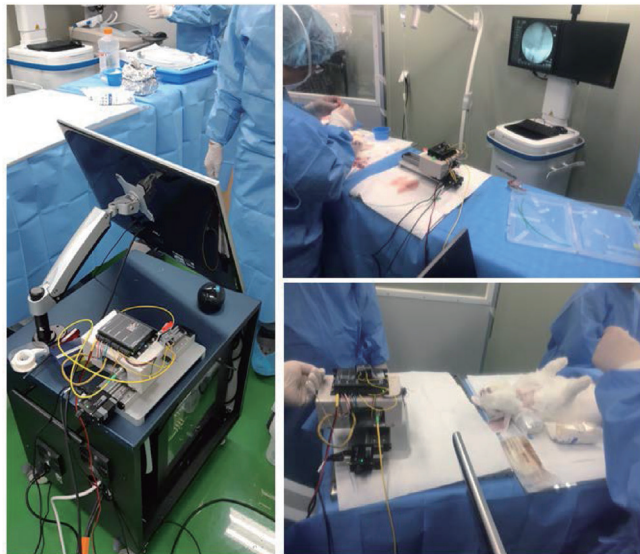


| 심혈관 진단/치료 가이드용 기능성 융합미세영상기기 개발 개요성 |

- ★ 혈관내 초음파 카테터의 경우, 영상 깊이가 깊고 혈관 구조 영상 확인에 좋아 병변의 석회화, 내막박리 혹은 혈전을 구별하여 적절한 시술을 할 수 있게 도와주므로 의료현장에서 많이 쓰이는 측정 방식이나, 해상도가 떨어지고 성분분석을 하지 못하는 단점이 있음. 최근에 많이 연구되는 혈관내 광간섭 단층촬영의 경우는 높은 해상도를 가지고 있어 생체 흡수성 스텐트(BVS, Bioresorbable Vascular-scaffold Stent) 삽입 시술 시

혈관과의 밀착여부, 스텐트 혈전증 발생 여부, 변연부 박리 등을 감별하기 위해 필요하지만, 영상의 투과 깊이가 낮아 혈관의 일부 층만 볼 수 있다는 단점이 있음

- ★ 대부분의 혈관내 초음파 시스템은 동맥경화반의 위험성을 영상 내 괴사(Necrotic core), 칼슘(Calcium), 섬유화(Fibrous), 섬유성지방(Fibro-fatty)의 분포를 이용한 정량화를 통해 분석하고 있는데 대표적으로 Boston Scientific社 장비의 경우 정량화를 할 수는 있지만 수치를 인정해 주지 않는 반면, Philips社 장비(VH-IVUS)의 경우 정량화 수치가 인정되나 정확도가 70% 미만으로 낮은 것이 문제임
- ★ 최근 연구결과로는 심근경색의 주원인으로 새롭게 지목된 고위험도 취약성 동맥경화반의 얇은 섬유막 두께 ($< 65\mu\text{m}$)를 현 주파수 영역대의 혈관내 초음파 해상도를 가지고서는 진단하기는 어렵다고 함
- ★ 현재 동맥경화반의 조직학적 특성을 보는 기능영상을 위해서는 근적외선 분광분석법 (NIRS, Near-InfraRed Spectroscopy)이 개발되었으나 공간해상도, 감도 등이 낮고 조직 투과 깊이가 얇아서 혈관벽 전체에 걸쳐서 쌓인 지질의 안쪽 핵(리피드 코어) 성분을 분석 할수 없다는 단점이 있기 때문에 최근에 개발된 광음향 초음파(IV-PAUS)를 이용하면 근적외선 분광분석법이 가지는 투과 깊이 및 감도의 한계를 해결할 수 있음. 그러나 여전히 광단층영상 기기에 비해 공간해상도가 낮다는 단점이 있음
- ★ 이러한 문제를 해결하기 위해 각각의 카테터의 단점을 보완하고 장점을 살릴 수 있도록, 혈관의 구조를 영상화하기 위한 고주파수 혈관내 초음파, 얇은 섬유막 두께 및 스텐트 치료 전/후의 진단을 위한 광단층영상 시스템, 동맥경화반 분석을 위한 광음향기술이 접목된 새로운 개념의 융합형 카테터 및 미세의료영상기기를 제공할 계획임. 이를 통해 의료 현장에서 심혈관의 내부 구조영상 뿐만 아니라, 혈관 섬유화, 동맥경화반 파열 예측과 같은 기능영상까지 제공이 가능한 새로운 개념의 심혈관 진단기기를 개발하고자 함

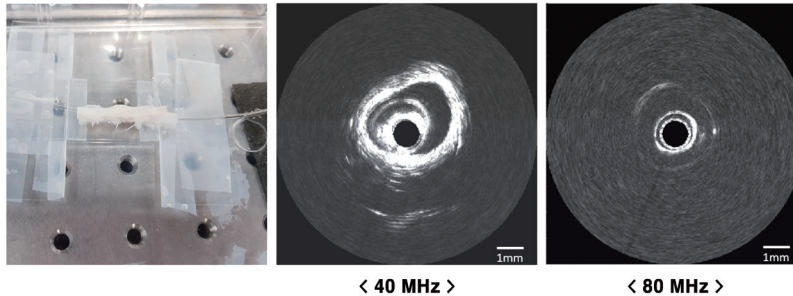


| 개발된 시작품으로 토끼를 대상으로 전임상 연구 진행 |

- ★ 심혈관 질환은 전 세계 사망 비율의 1/3 (국제 사망률 1위 및 국내 사망률 2위)을 차지하고 있는 고위험 요인으로, 국제적으로 관련 연구가 활발하게 이루어지고 있음
- ★ 전문 시장 분석기관 Allied Market Research의 분석에 따르면, 국제 카테터 시장 규모는 매년 7.5 %의 성장률로 5년 내에 약 50조 원에 이를 것으로 예측 됨. 카테터 시장 내에서 가장 큰 규모를 지니고 있는 심혈관 카테터는 관련 의료기기 및 서비스가 활발하게 진행되고 있으며 기술적으로도 빠르게 발전하고 있음. 특히, 혈관내 초음파의 국제 시장규모는 7.6 %의 성장률로 2025년까지 약 35억 3,000만 달러에 달할 것으로 예측됨. 현재 시장규모가 가장 큰 곳은 미국이나, 아시아는 혈관 내 초음파 시장이 연평균 11%로 빠르게 증가하여 가장 큰 성장 잠재성을 지니고 있는 것으로 전망되고 있음
- ★ 현재 카테터 시장은 의료기기 시장 내에서 범세계적으로 많은 연구개발 및 투자가 진행되고 있으며, 출원 수와 출원인 수가 빠르게 증가하는 성장 단계에 도래했다는 것으로 판단 됨. 세계적으로 연구개발이 활발하게 이루어지는 성장기에 도래했다는 점을 통해 시장 규모는 앞으로 더욱 커질 것으로 예상됨
- ★ 국내의 치료 진단용 내시경 및 카테터 시장 규모는 2012년 기준 330억 원에 이르며, 연평균 4.9 %의 성장률로 2015년 430억 원 정도의 시장규모를 예상하고 있음. 그러나 국내의 심혈관 질환 진단 카테터 제품은 전무하며, 해외 수입에 절대적으로 의존하고 있음. 반면 국내 시장의 초음파 영상 진단장치 수준은 국제적으로 상위권을 차지하고 있으며, 의료기기 상위 5대 수출 품목으로 7.1%의 연평균 성장률을 보이며, 꾸준한 해외 수출량을 보이고 있을 뿐만 아니라, 국내 의료기기 시장 생산액 기준 상위 5개사 모두 초음파 영상 진단장치를 생산하는 업체로 전반적으로 시장의 큰 부분을 차지하고 있음

▄▄ 과제 핵심기술 및 주요 연구내용

- ★ 본 연구개발은 (1) 고주파수 (80MHz) 초음파 트랜스듀서 기반 초정밀 진단용 혈관 내 초음파(IVUS) 카테터 개발, (2) 파장변조광원을 이용한 공간섭단층영상(OCT) 개발 및 IVUS/OCT와 IVUS/PAT(광음향)가 포함된 융합형 카테터 개발, (3) 광음향 기술을 이용한 혈관내 구조/기능영상확보를 통해 동맥경화반 파열예측이 가능한 심혈관 진단/치료 가이드용 기능성 융합미세영상기기 개발을 목표로 함
- ★ 심혈관 영상 획득을 위한 초정밀 기능성 융합 카테터 및 초소형 고해상도 초음파 트랜스듀서
 - 초음파 트랜스듀서는 압전소자를 이용하여 전기 에너지를 기계적 에너지로 혹은 기계적 에너지를 전기적 에너지로 변환하는 장치로, 중심 주파수 및 신호 대역폭이 의료영상에서 중요한 특성 요소로 여겨짐
 - 이 요소들은 다층 구조로 이루어진 트랜스듀서를 구성하는 각 층들의 두께에 따라 달리지게 되며, 이와 관련된 모든 변수는 압전체의 직경에 영향을 받아 이를 종합적으로 고려한 시뮬레이션을 통해서만 특정지어질 수 있음
 - 최적화된 설계기술 및 제작기술을 통해, 기존 대비 고해상도의 영상을 얻을 수 있는 초소형 고주파수 (80MHz 영역대) 초음파 트랜스듀서 개발이 이루어지고 있음



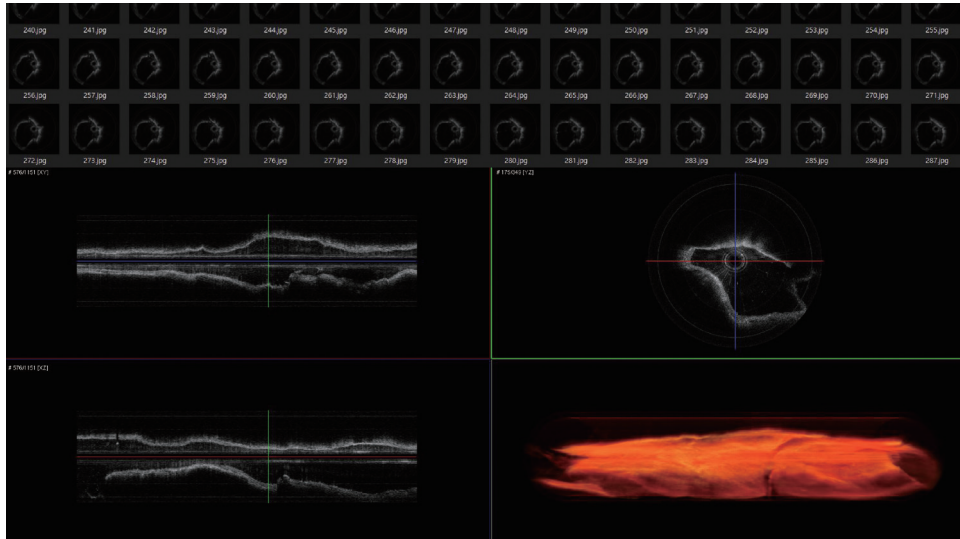
| 초음파 중심주파수가 높을수록 해상도 향상됨 (가) 혈관 내막 및 중막 촬영 위해 추출된 토끼혈관 (나) 40 MHz IVUS 영상 (다) 80 MHz IVUS 영상 (포항공과대학교) |

★ 혈관 내 초음파 신호 획득을 위한 프론트-엔드 시스템

- 초음파 영상을 획득하는 프루브는 초음파 신호를 발생시키는 반도체 IC인 펄서, 초음파 신호와 전기신호를 상호 변환하는 트랜스듀서, 반사되는 초음파 에코를 획득하는 리시버로 구성되며, 이들이 효율적으로 동작하도록 하는 것이 전체 시스템 성능에 매우 중요한 역할을 함
- 초음파 프론트-엔드는 펄서, 리시버, 그리고 이를 보호하기 위한 보호회로로 구성되며, 현재 시판되는 프론트-엔드는 고주파 초음파(>15MHz) 트랜스듀서에 적합한 제품이 적고 성능도 좋지 않아 개발 제품에 적합한 고주파 초음파 프론트-엔드 시스템의 개발이 절실히 요구되고 있으며, 제품 개발 시 초음파 시장에서의 경쟁력을 확보할 수 있을 것으로 기대됨

★ 일렉트릭 슬립 링 및 로타리 조인트 융합 고속 스캐닝 시스템

- 고속으로 혈관 내 영상을 얻기 위해서는, 회전 도중 전선이 꼬여 파손되지 않도록 하는 일렉트릭 슬립 링(Electric slip ring)을 이용한 회전 및 풀백 스캐닝 시스템의 개발이 필요함
- 또한, OCT 및 광음향 영상 기법에 이용되는 광섬유의 회전으로 인한 파손을 방지하는 비접촉식 광 전달 부품인 로타리 조인트(Rotary joint)를 이용한 회전 시스템 개발이 요구됨
- 본 과제는 일렉트릭 슬립 링 및 로타리 조인트를 개발하고 둘을 융합하여, 각각의 시스템을 사용해야 했던 번거로움을 제거하고, 보다 빠르고 효율적으로 영상 신호 및 레이저 전달할 수 있도록 고속 스캐닝 시스템을 개발하는 것을 목표로 함



| 토끼모델에서 추출된 혈관의 IV-OCT 영상 (한국광기술원) |

★ 최적화 정밀 광 전달 시스템

- 빛을 이용한 공간섭 단층영상(OCT) 및 광음향 영상(PAT) 기법을 혈관 초음파(IV-US) 카테터에 융합하려면, 고속 광원 모듈에서 발사되는 레이저의 최초 지점부터 카테터 끝단에 위치한 광섬유에서 방출되기까지 최소한의 광 손실로 레이저를 전달하기 위한 시스템이 필수적임
- 또한, 광 경로 및 초점 조절을 위한 맞춤형 초소형 그린 렌즈(GRIN lens)와 여러 맞춤형 광 부품들을 설계하여 광 전달 시스템을 제작해야 고해상도의 영상을 얻을 수 있음
- 본 과제에서는 시스템 규모를 최소화할 수 있는 최적화된 광 경로를 설계하고, 레이저 출력 손실을 최소화하는 동시에 고해상도의 영상을 얻을 수 있도록 맞춤형 광 부품 개발 하여 정밀 광 전달 시스템을 개발하는 것을 목표로 함



| 초소형 카테터 제작 과정 (경북대학교) |

★ 파장가변광원 기반 광단층영상기기

- 얇은 섬유막($< 65\mu\text{m}$)을 진단 하기 위해서는 섬유막의 두께보다 작은 두께를 구분할 수 있는 시스템이 필요함. 이와 같이 높은 분해능을 얻기 위해서는 광단층 영상 진단기기가 필요
- 1310nm 대역의 파장변조광원을 사용하여 섬유막 두께를 구분할 수 있는 고 분해능 시스템을 개발 할 뿐만 아니라, 광단층영 카테터와 결합하여 광 단층 혈관영상 이미지를 구현하는 S/W 개발을 통해 혈관영상의 2D, 3D 이미지를 구현
- 혈관내 초음파 영상 카테터를 소형화함으로써 광프로브의 결합이 가능하고 작은 사이즈의 카테터에 기능 통합이 가능한 융합형 카테터의 제작이 가능

★ 융합형카테터

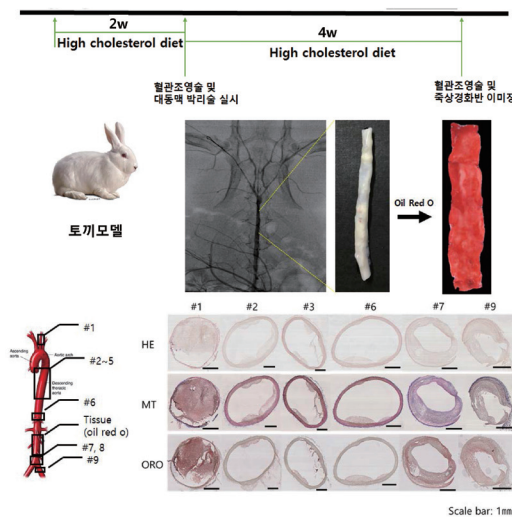
- IVUS/OCT와 IVUS/PAT 융합 시 적합한 크기를 유지하기 위해 초소형 광학계를 사용하여 취약동맥경화반의 판별 정확도를 높이고 조기진단을 위하여 기존의 IVUS 카테터에 비해서 고해상도로 영상화할 수 있도록 중심주파수를 높이고, OCT 혹은 PA와 같은 다른 영상방식과 결합한 초소형 카테터를 개발
- 트랜스듀서와 프리즘 사이의 광 경로 거리차에 의해 발생하는 목표 지점 오차를 보정해주는 알고리즘을 개발하여, 80MHz 영역대의 고해상도 초음파 트랜스듀서와 고속 영상 능력을 가진 OCT, 광학적 기능 영상을 얻을 수 있는 PA와의 융합 카테터는 기존 단일 IVUS 영상 시스템에 비해 정확한 혈관 내 영상이 가능함

★ 융합미세영상기기에 광음향 영상 기술의 적용

- 광음향(PA, Photoacoustic) 영상법은 물질이 빛을 흡수하여 빛에너지가 열에너지로 변환되는 과정에서 열팽창을 통해 발생한 음파를 영상화 하는 방법으로, 물질마다 흡수하는 빛의 파장대가 다름을 이용하여 구조적 영상이 아닌 기능성 영상을 얻을 수 있음
- 특히, 1700nm 파장대의 빛은 지질에서 흡수되어 혈관내 지질의 위치 및 분포를 확인할 수 있어 기존의 구조영상에서 얻지 못한 정보를 얻을 수 있다는 장점이 있고, 빛과 소리를 이용하기 때문에 OCT보다 깊은 투과깊이를 보여줌
- IVUS 초음파 트랜스듀서와 OCT 기술이 융합된 융합형카테터를 제작하기 때문에 광음향 영상 기술은 융합형카테터의 구조적인 변화 없이 OCT에 사용되는 광섬유와 IVUS 초음파 트랜스듀서를 이용하여 광음향 신호를 검출 할 수 있음

★ 임상 프로토콜 개발 및 임상

- 기존 임상에 사용하는 Boston Scientific사의 iLabTM IVUS 카테터와 비교하여 생체 내 안전성을 다음의 방법으로 전임상시험을 실시한 후 데이터 분석을 통해 임상시험을 위한 자료 제작
- 토끼 대동맥에서 기존 임상에서 사용 중인 VH-IVUS(Philips Volcano), iMap-IVUS(Boston Scientific) 그리고 본 초음파/광파 융합 카테터 이미지를 시행 후 희생시켜 대동맥조직의 염색(Oil Red O)과 대조하여 죽상경화반 내 리피드의 양과 분포 평가 등 비교를 통한 시제품의 우월성 데이터 확보
- 취약성 죽상경화반 토끼 모델에서 전임상시험을 실시하기 위하여 중대동물 전임상시험이 가능한 GLP기관을 섭외하고, GLP 인정 기준에 따른 취약성 죽상경화반 토끼 모델을 제작하여 시제품 유효성 및 안전성 확보 실험을 시행함



| 취약성 죽상경화반 토끼 모델을 제작 (가톨릭대학교 서울성모병원) |

기대효과 및 파급효과

★ 하나의 카테터로 다양한 정보 습득

- 보다 깊은 범위를 볼 수 있는 IVUS, 높은 해상도를 가진 OCT, 기능영상을 얻을 수 있는 PA의 융합을 통해 각 영상방법의 장점만을 취해올 수 있으며, 하나의 카테터를 통해 다중 영상을 얻을 수 있기 때문에 구조적, 기능적 정보를 동시에 얻을 수 있음

★ 국내 상용화를 향한 발걸음

- 현재 국내에서 상용화된 혈관내 영상 시스템이 없기 때문에, 현재 100% 수입에 의존하고 있으나, 본 연구 과제를 통하여 국산화를 기대할 수 있음