

국소온열치료용 듀플렉스 스테인리스 스틸 발열체에 의한 혈관세포와 골세포의 온도에 따른 성장률 변화 관찰

Growth Rate study of CPAE Cells and Osteoblast by Local Hyperthermia Duplex Stainless Steel Thermo-rod

최성민*, 김영곤**

부산가톨릭대학교 치기공학과*, 인제대학교 의용공학과**

Sung-Min Choi(smchoi@cup.ac.kr)*, Young-Kun Kim(ykkim@bme.inje.ac.kr)**

요약

본 연구는 국소온열요법(Local Hyperthermia)에 사용되는 발열체(Thermo-rod)의 온도에 따른 세포성장률의 변화를 관찰하고자 한다. 연구에 사용된 발열체는 듀플렉스 스테인리스 강(Duplex Stainless Steel)을 이용하여 개발되었다. 세포성장률을 관찰하기 위하여 CPAE세포와 Osteoblast세포를 이용하였다. 각각의 세포를 well에 분주 후 3일, 6일, 9일, 12일, 15일 동안 배양만 한 군을 대조군으로 하고 well에 발열체를 식립 후 세포를 분주하여 3일 간격(3일, 6일, 9일, 12일, 15일)으로 하루 30분 유도가열을 실시하여 15일 간 배양한 군을 시험군으로 하였다. CPAE세포와 Osteoblast세포의 성장률을 관찰한 결과 두세포 모두 3일의 대조군과 시험군 모두 세포 성장률이 급격히 상승하다 6일의 대조군과 시험군 모두 급격히 감소하고 9일과 12일 그리고 15일의 대조군과 시험군의 성장률은 불규칙하게 감소하였다. 이러한 성장률 관찰 결과 두종의 세포 모두 약 41℃의 온도를 가한 시험군과 온도를 가하지 않은 대조군의 차이가 없다. 따라서 CPAE세포와 Osteoblast세포는 발열체에 의한 온도(약 41℃)에 영향이 없는 것으로 판단된다.

■ 중심어 : | 국소온열치료 | 듀플렉스 스테인리스강 | 세포 성장률 |

Abstract

We investigated the cell growth rate according to the change of temperature of the Thermo-rod used for the local hyperthermia therapy. For this study, we fabricated the Thermo-rods (TR) using Duplex Stainless Steels having magnetic properties as well as non magnetic properties.

To evaluate cell growth rates up to 15 days, we conducted cell proliferation test using cell counting methods. For the tests, the CAPEs and Osteoblasts were seeded on the 6-well plates with the induction heated thermo-rods 30 mins a day for 15 days with 2 days interval and without induction heated thermo-rods as control group respectively. We calculated cell growth rates, 6 hours after heating. From the results, in case of CAPEs and Osteoblasts seeded groups, the cell growth rates in all groups increased drastically for 6 days after seeding, but decreased irregularly after 6 days.

In conclusion, the cell growth rates showed no significant difference among all groups, and it indicated that there were no effects of temperature (41℃) on cell growth rates.

■ keyword : | Local Hyperthermia | Duplex Stainless Steel | Cell Growth Rate |

* 본 연구는 2008년 보건복지가족부 보건의료기술연구개발사업(A085062)의 지원으로 수행되었습니다.

접수번호 : #091006-003

심사완료일 : 2009년 10월 20일

접수일자 : 2009년 10월 06일

교신저자 : 최성민, e-mail : smchoi@cup.ac.kr

I. 서론

최근 우리나라 인구의 사망원인 통계결과 암에 의한 사망률이 1위로 뇌혈관질환과 심장질환에 비하여 증가하고 있는 추세이다[1]. 이러한 암에 의한 사망률을 줄이기 위하여 국내·외에서 많은 연구가 진행되고 있다. 현재 임상에서 사용되는 암치료법은 수술법, 화학요법, 방사선요법, 면역요법 그리고 온열요법, 호르몬요법 등이 있다[2]. 이러한 방법들은 환자마다 반응 차이와 암의 특성, 종류, 크기, 위치, 조직침윤정도, 전이여부 등에 따라 치료효과가 달라 적극적인 치료를 위하여 적절한 치료방법을 선택하여 1종의 치료방법을 실시하거나 수종의 치료방법을 병용치료 함으로 치료효과를 향상시킬 수 있다[3]. 이중 방사선요법이나 화학요법을 온열요법과 병용할 경우 세포독성이 증진되어 치료효과를 높일 수 있다는 많은 연구 결과가 보고되고 있다 [4-6].

암치료법에서 사용되는 온열요법은 체온을 올려 치료를 하는 전신온열요법(Whole Body Hyperthermia)과 암조직등의 국소적인 부분을 치료하는 국소온열요법(Local Hyperthermia)등으로 나누어진다.

전신온열요법은 단독(Erysipelas)을 육종(Sarcoma)을 지닌 환자에게 전염시켜 고열로 종양을 치유하여 체온상승에 의한 종양세포의 사멸 가능성을 처음 보고하였다[7]. 그리고 Coley 등은 암 환자에게 연쇄상구균(Streptococcus)의 독소를 체내에 주입 후 체온을 높여 종양치료를 성공하였다고 보고하였다. 그 후 Coley 박사의 딸에 의하여 Coley's bacterial toxin의 치료를 받은 환자를 추적 조사한 결과 암환자의 5년 생존율이 체온을 상승한 온도가 38.5℃ 이하에서는 28%이었으나 38.5~40℃의 고온에서는 60%의 치유률을 보고하였다 [8].

국소온열요법은 Gilchrist가 위장간의 암 전이를 파괴하기 위하여 Lymph node 내부에 자성 물질을 삽입한 후 유도 자기장의 자기력을 이용하여 종양 부위의 온도를 상승시켜 세포학적인 변화를 시도한 결과 효과가 있음을 발표하였다[8]. 이러한 유도 가열 방법을 이용한 국소 온열요법은 Burton 등이 자성천이형 발열체를 이

용하여 뇌병변의 치료를 시도한 바 있고[8], Brezovich가 유도자기장에 의하여 90 kHz 공진주파수에서 45~50℃의 자성천이온도를 가지는 니켈-구리 발열체를 이용하여 온열치료 가능성을 제시하였고 많은 연구자들에 의하여 연구가 진행되고 있다[9][10]. Partington 등은 니켈-구리 발열체를 토끼의 다리 근육에 삽입하여 온도 분포와 미세혈관의 조직병리학적 변화를 연구하였고, Tempkins 등은 발열체의 발열율과 최대 발열 온도를 임상적으로 온열 암 치료에 적용하고자 물리적 자료들을 이용하여 유한요소법으로 치료계획을 수립할 수 있는 컴퓨터 알고리즘을 발표하여 온열치료효과의 분석을 통한 적절한 온열요법을 제시하였다[11].

온열요법의 원리는 종양조직 주위의 온도가 상승되면 정상조직은 열 발산이 잘되지만 종양조직은 복잡한 조직구조로 인하여 혈액 순환 부족으로 열 발산이 줄어들어 조직의 산성화로 인하여 조직괴사를 유도하는 것이다. 이는 세포의 열 민감성을 이용하는 것으로 세포 증식 과정 중 열에 의한 손상정도는 가해진 열 충격 시간과 온도에 의존하기 때문에 세포마다 괴사 정도가 다르며, 종양조직의 경우 정상조직에 비해 열에 민감하다고 보고하였다[12]. Gerweck은 생체조직의 산성화가 세포의 열 민감성을 증가시키는 주원인이며, 온열 치료 시 영양분 결핍상태가 동반된다고 보고하였다[13]. 그리고 Knox는 온열치료 시 세포 중심소체 주변 물질이 결집되며, 세포가 용해되거나 또는 유사분열 시 방추사의 형성으로 유전 물질의 분화에 중요한 역할을 하는 Microtubule의 형성에 이상을 유발시켜 세포의 괴사됨을 보고하였다[14]. 그 외에도 온열치료를 실시하면 단백질 합성이 억제되고, 열충격 단백질(Heat shock protein, HSP)이 생성되며, 에너지 물질대사를 억제하고, DNA를 손상시키며, 염색체의 이상을 야기시켜 세포막의 구조와 기능이 변화될 수 있음이 보고되었다 [15]. 종양세포가 40℃이상의 고온 환경에서 생존력이 저하되는 이유는 신생종양세포 대부분이 정상 세포가 지닌 열에 대한 방어시스템과 변성된 단백질의 재활성, 비정상 단백질의 분해 및 분비 억제와 같은 기능을 돕는 열충격 단백질을 갖고 있지 않기 때문이다[16]. HSP는 세포성장 및 분화과정에서 단백질 변성을 조절할 수

있는 물질로서 세포의 항상성과 생존을 유지시켜준다. 만약 세포가 고온 자극이나 열 충격에 노출될 경우에 열 내성이 증진되고 HSP가 형성되어 생존 경로가 충분히 확보되면 세포는 생존하게 되며, 반면에 괴사경로가 더 많아지면 세포는 괴사하게 된다[17].

이러한 온열요법은 최근 고주파, 초음파, 마이트로파를 종양조직에 조사하거나 발열체를 종양조직에 삽입하여 열을 가하는 방법인 근접치료법으로 연구되고 있다. 그리고 국소온열요법의 치료방법 및 발열체에 의한 성능평가를 위하여 전임상인 *in-vitro*, *in-vivo* 그리고 임상시험들이 이루어지고 있다[2].

본 연구에 사용된 발열체는 자체개발한 발열체로 종양조직에 직접 식립 후 외부에서 무선으로 유도자기를 주어 발열체의 온도를 상승 시키는 방법이다. 연구에 사용된 발열체는 온도가 일정한 온도까지 상승하게 되면 소재의 자성크기가 감소되고 열 발생이 둔화되어 일정한 온도를 유지하게 된다. 이러한 온도조절은 발열체 소재의 자성전이 온도(Curie Temperature)를 이용해 얻어지며 본 연구에 사용된 소재는 자성체 페라이트(α)상과 비자성체 오스테나이트(γ)상이 공존하는 이상(Dual Phase)의 듀플렉스 스테인리스 강(Duplex Stainless Steel, DSS)을 열처리법으로 자성체의 비율을 조절하여 최대 발열온도를 조정하게 된다.

본 연구에서는 자체 개발한 종양치료용 발열체의 *in-vitro* 성능평가를 위하여 발열체의 온도가 세포에 미치는 영향을 관찰하고자 한다. 세포배양판에 발열체를 위치하고 세포 분주 후 주기적으로 유도가열을 시켜 발열체의 온도에 의한 세포의 생존수와 세포의 성장률을 관찰하고자 한다.

II. 연구 재료 및 방법

1. 시편

연구에 사용된 시편은 자성과 비자성상을 가지는 듀플렉스 스테인리스 스틸 선재(Duplex Stainless Steel Wire, DSS, 한국)을 적합한 열처리 공정을 거쳐 준비한다.[표1] DSS선재를 시험을 위하여 6칸의 배양판(6well

Cell Culture Plate, 6well)에 들어갈 수 있는 형태와 크기로 가공하여 발열체시편을 제작하였다. 예비시험 결과 유도가열을 통하여 발열체의 최대발열 온도는 약 41℃이다.

표 1. 듀플렉스 스테인리스 스틸 선재의 구성 성분(wt%)

Cr	Ni	C	Mo	N	Mn	P	S	Si	Fe
22.1	5.5	0.03	3.29	0.18	1.38	0.02	0.00	0.5	bal.

제작된 발열체시편은 세척 후 에틸알코올로 초음파 세척을 실시한다. 그리고 건조시켜 포장하여 고압증기 소독을 실시한다. 준비된 시편은 well에 식립 후 세포를 분주하여 3일 간격(3일, 6일, 9일, 12일, 15일)으로 하루 30분 유도가열을 실시한 시험군과 발열체 시편을 식립하지 않고 세포를 well에 분주하고 3일, 6일, 9일 12일, 15일 동안 배양만 한 군을 대조군으로 시험을 실시하였다[표 2][그림 1].

표 2. 시험군 설정

CPAE Cells		Osteoblast Cells		배양 일(day)	유도가열(회)
대조군	시험군	대조군	시험군		
CC0	CE0	OC0	OE0	0	0
CC3	CE3	OC3	OE3	3	1
CC6	CE6	OC6	OE6	6	2
CC9	CE9	OC9	OE9	9	3
CC12	CE12	OC12	OE12	12	4
CC15	CE15	OC15	OE15	15	5

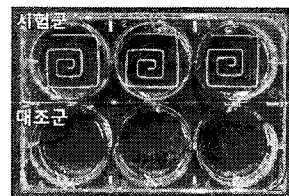


그림 1. 듀플렉스 스테인리스 스틸 선재 시편의 형태 및 6well 시편 위치

2. 세포 배양 및 분주

발열체의 온도에 의한 세포의 영향을 관찰하기 위하여 사용된 세포는 혈관세포인 CPAE(Calf Pulmonary

Artery Endothelial, No. of KCLB. 10209) Cells과 골세포인 Osteoblast(Differentiation of Bone marrow stromal cell isolation in rabbit)를 사용하였으며, 배양 조건에 따라 CPAE세포는 배양액(RPMI1640 10%, Gibco)와 FBS 10%(Fetal Bovine Serum, Gibco)와 L-glutamine 1% 그리고 penicillin-streptomycin 1%을 이용하였고, Osteoblast는 배양액(α -MEM, Gibco)와 FBS 10%(Fetal Bovine Serum, Gibco)와 ascorbic acid 1% 그리고 penicillin-streptomycin 1%을 이용한 배지를 사용하였다. 그리고 CO₂ 농도 5%, 항온 37°C의 세포 배양기에서 배양을 하여 안정화 후 시험군 및 대조군의 6well에 세포의 성장속도와 성장면적을 감안하여 CPAE는 3×10³ cell/well 그리고 Osteoblast 2×10³ cell/well을 분주하여 배양을 실시하였다.

3. 유도 가열

유도가열에 의한 발열원리는 발열체가 유도자기장 영역에 위치하면 소재의 자기적 특성에 따라서 표면에 와전류가 발생되어 발열체의 온도가 상승이 된다. 연구에 사용된 유도자기 발진 장치(인성중전기, 한국)는 최대출력 7kW 공진주파수 114kHz의 기기로 최대출력의 15%인 1.05kW로 유도가열을 실시하였다. 유도가열은 시험군 3일, 6일, 9일, 12일, 15일 주기로 각각 30분간 유도가열을 실시하여 주기별로 유도가열은 3일은 1회, 6일은 2회, 9일은 3회, 12일은 4회, 15일은 5회의 유도가열이 실시된다.

4. 세포 성장을 측정

시험군은 3일, 6일, 9일, 12일, 15일에 유도가열을 실시하고 6시간 후 그리고 대조군은 세포 분주 후 3일, 6일, 9일, 12일, 15일 well에 Trypsin/EDTA 처리하여 세포를 well에서 분리하고 Trypan blue 처리 후 세포현탁액을 만들어 Hemocytometer를 이용하여 염색이 된 생존세포의 수를 구하고 세포의 성장률을 산출한다.[식1]

$$Cell\ Number = \frac{C_n}{BC_n} \times (T + CS) \times 10^4 \times S \quad (식1)$$

- C_n: Hemocytometer 칸의 총 세포 수
- BC_n: Hemocytometer 세포 수 측정 칸수

- T: Trypan blue 주입량 (μ l)
- CS: 세포 현탁액 (μ l)
- 10⁴: ml 변환
- S: 총 배지량

5. 통계 분석

실험결과 자료는 P<0.05를 유의수준으로 통계프로그램(SPSS Inc., ver 17.0k)를 이용하여 집단간의 독립표본검정(t-test)를 실시하였다.

III. 연구 결과

1. 생존 세포 수

발열체의 온도(약 41°C)에 의한 세포의 영향을 관찰하기 위하여 시험 후 생존 세포 수를 측정하였다. 그 결과 CPAE세포는 처음 분주한 세포 수는 3×10³cell/well이며 실험을 실시 후 CC3군에서 평균 약 5.4×10⁴ cell/well, CE3군에서 평균 약 6.1×10⁴ cell/well, CC6군에서 평균 약 1.0×10⁵ cell/well, CE6군에서 평균 약 1.6×10⁵ cell/well, CC9군에서 평균 약 3.5×10⁵ cell/well, CE9군에서 평균 약 4.5×10⁵ cell/well, CC12군에서 평균 약 4.5×10⁵ cell/well, CE12군에서 평균 약 4.7×10⁵ cell/well, CC15군에서 평균 약 6.5×10⁵ cell/well, CE15군에서 평균 약 7.7×10⁵ cell/well의 생존 세포가 측정되었다. 그리고 Osteoblast세포에서는 처음 분주한 세포 수는 2×10³ cell/well이며 실험을 실시 후 시험군인 OC3군에서 평균 약 3.6×10⁵ cell/well, OE3군에서 평균 약 3.5×10⁵ cell/well, OC6군에서 평균 약 7.8×10⁵ cell/well, OE6군에서 평균 약 7.8×10⁵ cell/well, OC9군에서 평균 약 1.0×10⁶ cell/well, OE9군에서 평균 약 9.3×10⁵ cell/well, OC12군에서 평균 약 1.2×10⁶ cell/well, OE12군에서 평균 약 1.4×10⁶ cell/well, OC15군에서 평균 약 1.4×10⁶ cell/well OE15군에서 평균 약 1.3×10⁶ cell/well의 생존세포수가 측정되었다.

생존세포수의 독립표본 검정결과 CC9군과 CE9군간 그리고 OC12군과 OE12군간의 유의차(p<0.05)가 관찰되었으며 두 세포의 시험군인 CE9군과 OE12군의 생존

세포가 더 많은 것을 관찰되었다. 그리고 나머지 시험군에서는 유의차($p>0.05$)가 관찰되지 않았다[그림2][그림3],

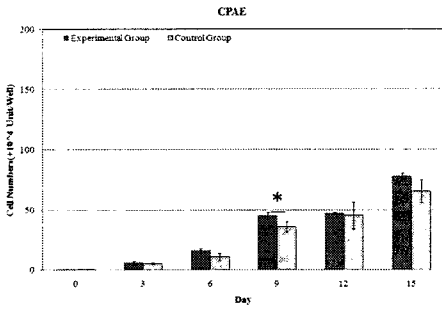


그림 2. CAPE세포의 생존 세포 수

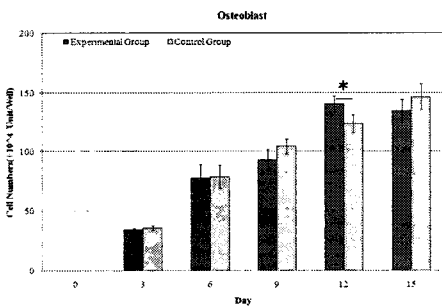


그림 3. Osteoblast세포의 생존 세포 수

2. 세포 성장률

발열체의 온도(약 41℃)에 의한 세포의 영향을 관찰하기 위하여 생존 세포 수 측정 결과로 성장률을 산출하였다. 그 결과 처음 분주 세포를 기준으로 CPAE세포군인 CC3군에서 1,700%, CE3군에서 1,933%, CC6군에서 101%, CE6군에서 163%, CC9군에서 229%, CE9군에서 179%, CC12군에서 26%, CE12군에서 4%, CC15군에서 44%, CE15군에서 65%의 성장률을 보였으며 Osteoblast세포군인 OC3군에서 17,900%, OE3군에서 17,400%, OC6군에서 118%, OE6군에서 122%, OC9군에서 32%, OE9군에서 19%, OC12군에서 18%, OE12군에서 50%, OC15군에서 18%, OE15군에서 -4%의 성장률을 보였다.

세포의 성장률을 독립표본 검정결과 Osteoblast세포

군의 OC12군과 OE12군 그리고 OC15군과 OE15군간의 유의차($p<0.05$)가 관찰되어 두 시험군인 OE12군과 OE15군 이 대조군인 OC12군과 OC15군에 비하여 세포 성장률 차이가 있는 것으로 관찰되었다.

자체 개발한 발열체의 유도가열에 의한 온도(약 41℃)에 세포의 영향을 관찰한 결과 CPAE세포의 9일의 시험군이 대조군에 비하여 생존세포수가 많으며 Osteoblast세포는 12일의 시험군이 대조군에 비하여 생존세포수가 많은 것으로 관찰되었다. 그리고 생존세포수를 이용하여 성장률을 산출한 결과 CPAE세포는 3일의 대조군과 시험군 모두 세포 성장률이 급격히 상승하다 6일의 대조군과 시험군 모두 급격히 감소하고 9일과 12일 그리고 15일의 대조군과 시험군의 성장률은 불규칙하게 감소하였다. 그리고 Osteoblast세포의 성장률 결과 또한 3일의 대조군과 시험군 모두 세포 성장률이 급격히 상승하다 6일 의 대조군과 시험군 모두 급격히 감소하고 9일과 12일 그리고 15일의 대조군과 시험군의 성장률은 불규칙하게 감소하였다.

표 2. 세포 성장률

세포 성장률 (평균%)			
CC0	0	CE0	0
CC3	1700	CE3	1933
CC6	101	CE6	163
CC9	229	CE9	179
CC12	26	CE12	4
CC15	44	CE15	65
OC0	0	OE0	0
OC3	17900	OE3	17400
OC6	118	OE6	122
OC9	32	OE9	19
OC12	18	OE12	50
OC15	18	OE15	-4

IV. 논의 및 결론

자체 개발한 발열체의 온도에 의한 세포성장률을 관찰하기 위하여 CPAE세포와 Osteoblast세포를 이용하였다. 각각의 세포를 well에 분주 후 3일, 6일, 9일, 12일,

15일 동안 배양만 한 군을 대조군으로 하고 well에 발열체를 식립 후 세포를 분주하여 3일 간격(3일, 6일, 9일, 12일, 15일)으로 하루 30분 유도가열을 실시하여 15일 간 배양한 군을 시험군으로 하였다. 대조군은 3일, 6일, 9일, 12일, 15일에 세포의 생존수를 측정하여 성장률을 산출하고 시험군은 3일, 6일, 9일, 12일, 15일에 유도가열을 실시하고 6시간 후에 세포의 생존 수를 측정하여 세포의 성장률을 산출하였다. CPAE세포의 성장률을 관찰한 결과 3일의 대조군과 시험군 모두 세포 성장률이 급격히 상승하다 6일 의 대조군과 시험군 모두 급격히 감소하고 9일과 12일 그리고 15일의 대조군과 시험군의 성장률은 불규칙하게 감소하였다. 그리고 Osteoblast세포의 성장률 결과 또한 3일의 대조군과 시험군 모두 세포 성장률이 급격히 상승하다 6일 의 대조군과 시험군 모두 급격히 감소하고 9일과 12일 그리고 15일의 대조군과 시험군의 성장률은 불규칙하게 감소하였다. 이러한 결과 두종의 세포 모두 약 41℃의 온도를 가한 시험군과 온도를 가하지 않은 대조군의 성장률 차이가 없다.

본 연구 결과는 온열치료에 의한 정상 세포와 종양 세포의 증식 특성 변화에 대한 연구 결과에서 Raaphorst는 40℃와 41℃로 human fibroblast AG1522 normal cells와 human SK-mel melanoma cell line을 가열하였을 때 AG1522 normal cells에서는 세포 과사가 발생하지 않았으나 SK-mel melanoma cell line에서는 세포 과사가 발생하였음을 보고와[23] Fukao에 의하여 보고된 Human umbilical vein endothelial cells(HUVECs)를 43℃에서 120분간 가열하였을 때 세포 생존율이 110%로 증가됨과 45℃에서 120분간 가열 시 세포 생존율이 56%로 감소된 결과와[19] Remania에 의하여 보고된 Human cervical carcinoma(Hela cells)을 41℃에서 120분간 가열 시 세포 생존율이 약 100%로 유지되었던 결과와 유사한 양상을 보인다[15]. 하지만 Raaphorst가 보고한 SK mel-3 human cell에 대하여 40℃와 41℃에서 60분간 가열 하였을 경우에 세포 생존율이 감소된 결과와 Ahn가 보고한 Mammalian carcinoma cell(SCK)을 43℃에서 120분간 가열하였을 때 세포 생존율이 10%로 감소된 결과와 다른 양상을

보이고 있다[15][18]. 이러한 보고는 온열치료의 온도와 지속 시간 그리고 사용한 세포종류에 따라 영향이 다르게 나타날 수 있는 것으로 사료된다.

따라서 본 연구에서는 CPAE세포와 Osteoblast세포는 발열체에 의한 온도(약41℃)에서 성장률에 영향이 없는 것으로 판단되며, 추후 CPAE세포와 Osteoblast세포에 온도의 변화와 온도지속시간 변화에 관한 연구가 요구된다.

참고문헌

- [1] 통계청, "2006년 사망 및 사망원인통계결과 발표", 2006.
- [2] 황은미, "온열치료와 파크리탁셀 알물방출에 의한 CRL1888 마우스 종양 세포주의 증식 특성에 관한 연구", 인제대학교 대학원 석사학위논문, p.1, 2009.
- [3] 안계훈, "암치료 알고 시작합시다", 열음사, 2002.
- [4] J. Overgaard, S. M. Bentzen, J. Overgaard and et al. "Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma," *Lancet*, Vol.345, No.8949, pp.540-543, 1995.
- [5] M. Urano, "For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures," *International J. of Hyperthermia*, Vol.15, No.2, pp.79-107, 1999.
- [6] R. D. Issels, "Hyperthermia adds to chemotherapy," *European J. Cancer*, Vol.10, pp.1016-1024, 2008.
- [7] N. B. Hornback, "Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy," *Radiologic Clinics of North America*, Vol.27, No.3, pp.481-488, 1989.
- [8] M. Urano and E. Double, "Hyperthermia and oncology," *VSP*, Vol.3, pp.155-180, 1991.
- [9] I. A. Brezovich, M. B. Lilly, and Meredith, "RF.

Hyperthermia of pet animal tumours with self-regulating ferromagnetic thermoseeds," Int J Hyperthermia, Vol.6, pp.117-130, 1990.

[10] J. A. Paulus, J. S. Richardson, R. D. Tucker, and et al. "Evaluation of inductively heated ferromagnetic alloy implants for therapeutic interstitial hyperthermia," IEEE Trans Biomed Eng, Vol.43, pp.406-413, 1996.

[11] D. T. Tompkins, R. Vanderby, and S. A. Klein. "Temperature-dependent versus constant-rate blood perfusion modelling in ferromagnetic thermoseed hyperthermia : results with a model of the human prostate," Int J Hyperthermia, Vol.10 pp.517-536, 1994.

[12] R. Cavaliere, E. C. Ciocatto, B. C. Giovanella, and et al, "Selective heat sensitivity of cancer cells Biochemical and clinical studies," Cancer, Vol.20, No.9, pp.1351-1381, 1967.

[13] M. Urano and E. Double, "Hyperthermia and Oncology," VSP, Vol.1, pp.83-98, 1988.

[14] D. Knox, R. E. J. Mitchel, and D. L. Brown, "Effects of hyperthermia on microtubule organization and cytolytic activity of murine cytotoxic T lymphocytes," Experimental Cell Research, Vol.194, No.2, pp.275-283, 1991.

[15] P. Remani, V. V. Ostapenko, K. Akagi, V. N. Bhattathiri, M. K. Nair and Y. Tanaka, "Relation of transmembrane potential to cell survival following hyperthermia in HeLa cells," Cancer Letters, Vol.144, pp.117-123, 1999.

[16] H. Fukao, M. Ikeda, T. Ichikawa, H. Inufusa, K. Okada, S. Ueshima and O. Matsuo, "Effect of hyperthermia on the viability and the fibrinolytic potential of human cancer cell lines," Clinica Chimica Acta, Vol.296, pp.17-33, 2000.

[17] M. J. Santos-Marques, F. Carvalho, C. Sousa, F. Remiao, R. Vitorino, F. Amado, R. Ferrerira, J. A. Duarte and M. L. Bastos, "Cytotoxicity

and cell signalling induced by continuous mild hyperthermia in freshly isolated mouse hepatocytes," Toxicology, Vol.224, pp.210-218, 2006.

[18] G. P. Raaphorst, D. P. Yang, and C. E. Ng, "Comparison of survival and DNA double strand breaks for mild hyperthermia and low dose rate/pulsed low dose rate irradiation in human cells," Thermal Biology, Vol.25, pp.305-311, 2000.

저자 소개

최 성 민(Sung-Min Choi)

정회원



- 2003년 8월 : 인제대학교 의용공학과(공학사)
- 2007년 8월 : 인제대학교 의용공학과(공학석사)
- 2009년 8월 : 인제대학교 의용공학과(박사 수료)

• 2008년 3월 ~ 현재 : 부산가톨릭대학교 교수
<관심분야> : 의용재료, 중앙치료, 치과재료

김 영 곤(Young-Kun Kim)

정회원



- 1985년 8월 : 연세대학교(공학석사)
- 1989년 12월 : U. of IOWA (Ph. D.)
- 1990년 1월 ~ 현재 : 인제대학교 의용공학과 교수

<관심분야> : 의용재료, Hyperthermia