

초음파치료가 종양세포에 미치는 효과

김지원
연세대학교 대학원 재활학과 물리치료전공
이국일, 한재문
연세대학교 보건과학대학 재활학과

Abstract

Effects of Continuous Therapeutic Ultrasound on Subcutaneous Murine Melanoma

Kim Ji-won, B.H.Sc., R.P.T.

Dept. of Rehabilitation, The Graduate School, Yonsei University

Lee Kuk-il, B.H.Sc., R.P.T.

Han Jae-mun, B.H.Sc., R.P.T.

Dept. of Rehabilitation, College of Health Science, Yonsei University

The use of therapeutic ultrasound(US) in humans with malignant neoplasms has been contraindicated in physical therapy practice. Some studies have shown that results after application of US differ according to tumor type and penetration depth. The purposes of this study were to determine the effects of US on melanoma in mice and to determine treatment dosage. Twenty-four female C57BL/6 mice, age 8 weeks. The right flank of all mice was shaved, and a 0.1 ml suspension of cells was injected subcutaneously into the animals' right flank. In this study, 24 subjects were randomly divided into three groups: experimental group 1(n=8), experimental group 2(n=8), control group(n=8). In the experimental group 1, animals received continuous 3 MHz US treatment, administered at 2.0 W/cm² for five minutes. In experimental group 2, animals received continuous 3 MHz US treatment, administered at 1.0 W/cm² for 5 minutes. The control group received the same handling as other experimental groups, including rodent chow, water, US gel application but US head pressure without the power turned on. After 10 days treatment, all mice were killed with a potassium solution. Tumors were excised and weighed on an electrical balance and fixed in a 10% neutral buffered formalin solution. Tumor weights were smaller in experimental group 2(0.3838 g) than in the control group(0.6275 g). Tumor weights of the experimental group 1(0.015 g) were smaller than those of experimental group 2. Continuous therapeutic US decreased the weight of subcutaneous melanoma tumors in mice. The treatment dosage(2.0 W/cm²) we suggest was more effective than earlier studies on decreasing tumor size with ultrasound.

Key Words : C57BL/6; Continuous ultrasound; Melanoma.

I. 서론

종양은 약물치료, 방사선치료, 수술과 같은 관례적인(conventional) 치료(Dubois, 1992)와 면역치료와 유전자치료(Rosenberg, 1992), 열치료(Noell, 1982) 등 다양한 방법을 이용하여 치료되어 왔다. 이 중 전자기파(electromagnetic wave)를 이용하는 극초단파, 고주파(radiofrequency)와 함께 초음파가 열치료의 한 방법으로써 종양치료에 이용되어 왔다(Dubois, 1992). 수년간 피하종양은 고열(hyperthermia)을 이용하는 치료사들의 연구 주제였다. 초음파를 이용한 종양치료 목적의 선행연구 중 특히 치료용 고강도 초음파(high-intensity therapeutic ultrasound, 이하 HITU라고 함), 고강도로 조정하여 집중시킨 정사용 초음파 (scanned intensity modulated focused ultrasound, 이하 SIMFU라고 함), 고강도로 집중시킨 초음파(high-intensity focused ultrasound, 이하 HIFU라고 함) 등은 종양의 감소에 유의한 효과가 있다고 보고되었다.

Lele(1989)는 간종양인 Morris에 강도 400 W/cm^2 , 주파수 4 MHz의 HITU를 4주간 적용하여 종양이 유의하게 감소함을 나타내었다 하였고, SIMFU 시스템을 이용하여 3내지 4분내에 종양조직에서 이상적인 치료온도를 얻을 수 있었음을 보고하였다. Yang 등(1992)은 쥐 피하의 신경모세포 종 C1300에 강도 550 W/cm^2 , 주파수 4 MHz의 HIFU를 적용하여 종양을 치료하였다.

그러나 오늘날 물리치료에서는 악성종양에 대한 초음파의 사용을 금기시 하고 있다. 왜냐하면 치료용량에 따라 초음파가 종양의 성장을 촉진하거나 흡수한다는 보고(Hayashi, 1940)가 있는 후 몇몇 연구에서 초음파가 보다 빠른 종양의 성장을 유발시켰으며 이것이 잠재적인 위협으로 간주되었고, 1949년 Erlangen에서 개최된 국제학회에서는 초음파를 종양치료에 사용하지 않는 것이 동의되었

기 때문이다. 최근 Rosenbaum 등(1995)은 쥐 CL57BL/6에 종양인 rhabdomyosarcoma를 주입하여 강도 1 W/cm^2 , 주파수 3 MHz의 지속적(continuous) 초음파를 5분간 적용하여 종양의 부피와 무게가 증가함을 관찰한 뒤 종양부위나 종양이라고 의심이 되는 부위에 치료용 초음파 사용이 금기임을 재확인하였다.

그러나 Lejbkowitz 등(1992)의 생체의 연구에 의하면 초음파에 민감하게 반응하는 흑색종과 유방암의 경우에는 초음파치료에 대해 각각 96%와 65%의 감소를 보였다. Longo 등(1975)의 보고에 의하면 Furth-columbia의 피하조직에 이식된 종양세포를 덮고 있는 피부에 직접 초음파를 적용하였을 때, 종양은 감소하고 함요(excavation)되어 있었으며 어떠한 출혈 또는 감염의 증상도 나타나지 않았다. 또한 숙주(host)의 생존기간은 증가한 반면 종양의 성장률은 현저한 감소가 있었다(Longo 등, 1976). Marmor 등(1979)은 종양 EMT6와 KHJI를 쥐 407BALB/cKa에 주입하고 주파수 5.17 MHz의 초음파에 의해 유발된 종양조직의 온도인 43, 43.5, 44, 44.5도를 각각 15, 30, 45분간 적용하였다. 온도와 노출시간이 증가함에 따라 종양의 근치율(rate of eradication)과 성장지연(growth delay)이 증가하였으며, 초음파 적용부위의 온도증가에 의한 종양의 미세순환의 장애(incapability)로 종양조직의 온도가 44도에 이를 때 온도상승에 따른 종양 치료효과는 최대에 달했다. 또한 그는 초음파가 비교적 안전하고, 효과적으로 이러한 온도에 도달할 수 있는 방법이라고 제안하였다. Babbs와 DeWitt(1981)에 의하면 종양에 대한 초음파치료의 목적은 주위 정상조직의 손상없이 충분한 시간동안 종양을 독성온도에 이르게 하는 것이며, 이러한 목적을 위해서 초음파는 가장 잘 조절되고, 원하는 깊이에 국소열을 제공할 수 있는 치료기구라 하였다. 그들의 연구결과, 종양조직에서 주위 정상조직의 온도보다 더 높은 온도가 유발됐는데 중심부위에 혈류량이 적은

종양일수록 효과적인 온도상승이 가능하고 저산소성(hypoxic), 산성(acidotic) 종양조직일수록 열에 민감해서 열치료가 특히 효과적이었다. 따라서 혈액의 저관류량(low perfusion)을 가진 큰 종양일수록 선택적인 열치료가 실용적이며 합리적이라고 하였다. Kremkau (1982)는 고형 종양에 대한 초음파의 효과에 관한 연구에서 열효과 기전에 따른 종양성장율의 감소를 보고하였다. Hare 등(1982)의 연구에 의하면 피하 섬유종에 걸린 명주쥐(hamster)에 대한 외과적 절제술과 초음파치료(3 W/cm², 5 MHz, 6분)를 비교하였을 때 각각에 대하여 80%내지 90%의 성공적인 종양제거율을 거두었고, 두 치료간의 유의한 차이는 없었다고 한다. 또한 Jané 등(1979)도 고열치료만으로 피하종양의 감소를 가져올 수 있다고 보고하였다.

따라서 이들 종양치료 목적의 선행연구에서 치료강도와 주파수, 시간을 종양조직에 일정하게 적용한다면 종양의 종류와 크기, 위치하는 깊이, 초음파에 대한 민감도에 따라 결과가 달라질 수 있다. Kremkau(1979)에 의하면 지난 45년간 종양에 대한 초음파의 효과를 언급한 논문을 고찰한 결과, 많은 논문에서 종양의 감소를 나타냈고, 몇몇 논문에서는 종양의 증가를 나타냈다고 한다. 이에 특정한 종양세포에 따른 종양치료의 가장 이상적인 변수를 밝히기 위한 많은 연구들이 시행되어 왔으나 아직 미흡한 실정이다.

그러므로 본 연구에서는 초음파에 의한 종양 증식효과를 보고한 선행연구 중 Rosenbaum(1995)의 초음파 치료변수(1 W/cm², 3 MHz, 5분)를 동일하게 이용하여 종양의 종류와 초음파에 대해 민감도가 다른 흑색종에 적용(이하 실험군2라고 함)함으로써 종류가 다른 종양에 초음파가 미치는 영향을 알아보고, 또한 Draper 등(1995)에 의해 제시된 새로운 치료변수(2 W/cm², 3 MHz, 5분)를 흑색종에 적용(이하 실험군1이라고 함)함으로써 치료변수에 따른 종양의 치료여부를 알아보고자 한다.

이 연구의 가설은 다음과 같다.

첫째, 강도 1 W/cm², 주파수 3 MHz, 5분 동안 초음파로 치료한 군이 종양 무게에 유의한 감소가 있을 것이다.

둘째, 강도 2 W/cm², 주파수 3 MHz, 5분 동안 초음파로 치료한 군이 강도 1 W/cm², 주파수 3 MHz, 5분 동안 치료한 군보다 종양 무게에 있어 유의하게 더 많은 감소가 있을 것이다.

II. 연구방법

1. 실험대상

본 연구는 원자력 병원 실험동물 사육실에서 제공받은 생후 8주되고, 몸무게가 18 g에서 22 g사이인 암컷 C57BL/6 24마리를 대상으로 실시하였다.

2. 실험기구

본 연구에서는 초음파 치료기구로 Sontostat 833을 사용하였고, 초음파 전도매질로는 초음파 전도용 젤을 사용하였다. 종양의 무게를 측정하기 위해 전자저울을 사용하였다.

3. 실험방법

실험대상은 원자력 병원으로부터 제공받은 대상을 연세대학교 원주의과대학 실험동물 사육실에서 2일간 안정시킨 후 종양주입과 이후의 종양증식 관찰을 위해서 실험대상 옆구리 부위의 털을 깎았다. 주입할 종양세포는 연세대학교 원주의과대학 미생물학과에서 배양되었으며, 미생물학자에 의해 0.1 ml, 0.5×10⁷개의 종양세포가 옆구리 피하에 주입되었다(Rosenbaum, 1995).

종양세포 주입 후 연세대학교 생물학과 동물 실험실에서 3일간 안정을 취하였다. 3일 후, 쥐를 무작위로 선출하여 실험군1(n=8), 실험군2(n=8), 대조군(n=8)의 3그룹으로 나눴다.

실험군1과 실험군2는 각각 강도 2 W/cm², 주파수 3 MHz와 강도 1 W/cm², 주파수 3 MHz의

초음파를 종양이 있는 피부에 치료봉을 고정한 채 5분간 적용하였다. 대조군은 초음파를 제외한 모든 조건을 똑같이 부여하기 위해 전원공급 없이 초음파 치료봉을 5분간 적용하였다. 이와 같은 방법으로 초음파를 10일 동안 매일 일정한 시간에 적용하였다. 치료기간 각 군간의 실험대상은 격리 수용하였고, 음식과 물은 쥐가 필요로 할 때 먹을 수 있는 조건(on-demand basis)으로 공급되었다. 모든 치료 후 쥐의 심장에 칼륨용액을 투여하여 모두 사망케 하였다(Jaw, 1995). 적출한 종양은 즉시 10% 중성으로 완충된 포르말린으로 고정하였다. 전자저울을 이용하여 치료 후 종양의 무게를 측정하였다.

4. 분석방법

세 집단의 차이는 일원분산분석(one-way ANOVA)으로 하였고, 이때 유의한 차이를 보인 경우는 어느 집단 사이에서 차이가 있는지를 보기 위해서 Duncan방법으로 분석하였다. 분석의 유의수준은 0.05로 하였다.

Ⅲ. 결과

1. 실험후 실험군1, 실험군2, 대조군의 종양 무게 측정 결과(표1)

표1. 실험후 실험군1, 실험군2, 대조군의 종양무게

(단위: g)

	평균	표준편차	평방향
실험군1	0.0150	0.0193	0.0026
실험군2	0.3838	0.1512	0.1600
대조군	0.6275	0.3624	0.9192

2. 실험군1, 실험군2, 대조군간 종양무게

변화량 비교

실험군1, 실험군2, 대조군간의 종양무게

변화량을 일요인 분산분석을 하였을 때 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(표2).

표2. 실험군1, 실험군2, 대조군간 종양무게 변화량 비교

	자유도	평방향	불편분산	F값	Prob.
집단간	2	1.5215	0.7607	14.7682	0.0001
집단내	21	1.0817	0.0515		
합계	23	2.6032			

어느 집단 사이에 유의한 차이가 있었는지 알아보기 위해 이들을 Duncan방법으로 실험군 2와 대조군, 실험군1과 실험군2로 각각 비교

하였을 때 실험군2와 대조군, 실험군1과 실험군 2 모두에서 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).

IV. 고찰

본 실험에서 실험군과 대조군의 종양무게를 비교한 결과 강도 2 W/cm^2 , 주파수 3 MHz의 새로운 초음파 치료변수(Draper 등, 1995)로 5분 동안 치료 후 종양무게에 있어 실험군이 대조군보다 유의하게 감소하였다. 또한 강도 1 W/cm^2 , 주파수 3 MHz의 기존 초음파 치료변수(Rosenbaum, 1995)로 5분 동안 치료 후 종양무게에서도 실험군이 대조군보다 유의하게 감소하였다. 새로운 초음파 치료변수로 치료한 종양무게는 기존의 치료변수로 치료한 종양무게보다 유의하게 감소하였다. 이것으로 이 두 가지 치료방법이 모두 치료 후 종양무게 감소에 효과가 있음을 알 수 있었으며, 새로운 초음파 치료변수를 통한 치료방법이 종양무게의 감소에 더 효과가 있음을 알 수 있었다.

이러한 새로운 초음파 치료변수와 기존의 초음파 치료변수로 치료한 종양무게의 감소효과는 강도 0.33 W/cm^2 , 주파수 2 MHz의 초음파로 10일간 1일 1회 치료하여 흑색종의 세포수가 유의하게 감소하였다는 Lejbkowitz 등(1993)의 보고와 피하 섬유종에 걸린 명주쥐에 대해 강도 3 W/cm^2 , 주파수 5 MHz의 초음파로 1일 6분씩 치료하여 성공적인 종양제거율을 보였다는 Hare 등(1982)의 보고에서 잘 나타나 있다. 그리고 EMT6와 KHJ1을 407BALB/cKa에 주입하고 주파수 5.17 MHz의 초음파로 종양의 조직온도가 43, 43.5, 44, 44.5도일 때 각각에 대해 15, 30, 45분간 치료 후 온도와 초음파에 대한 노출시간이 증가함에 따라 종양과피울과 성장지연이 유의하게 증가하였다는 Marmor 등(1979)의 보고와 유사하였다. 초음파치료에 따른 종양세포의 치유기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만 초음파가 단백질 합성 및 세포내 염색체 변화와 세포간 연결에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

Lübbe와 Bergemann(1994)은 종양세포가 정상세포보다 높은 밀도를 가지고 있고, 이런 차이로 경계면(boundary surface)에서 초음파

의 수직파(longitudinal wave)가 수평파(transverse wave)로 전환되는 경계면 현상(boundary phenomena)에 의해 밀도가 높은 조직에서 온도가 상승된다. 이런 온도변화가 정상세포보다 온도에 민감한 종양세포에 증식억제 영향을 미친다 하였다. 그리고 초음파의 역학적인 효과에 의한 공동화(cavitation)로 형성된 세포내의 공기방울(bubble)이 단백질 합성과 복제에 변화를 유발하고 세포내 염색체변화를 유발하며, 세포간 연결을 방해하고 미세순환을 변화시켜 세포를 죽게 한다고 보고하였다. 또한 Marmor 등(1979)은 초음파에 의한 온도증가가 악성 종양세포일수록 유해한 영향을 미치며, 종양조직의 온도가 44°C 에 도달하였을 때 종양의 미세순환장애로 유발되는 열효과에 의하여 종양치료가 가속화되어진다고 보고하였다. 주파수 1.2 MHz 지속성 초음파로 DNA 용액에 직접 적용한 연구에서 Kondo 등(1985)은 초음파의 역학적인 효과에 의한 이중띠 붕괴(double strand break)와 공동화의 수중염기(water radical)로 인한 단일띠 붕괴(single-strand break)를 보고하였으며, 이중띠 붕괴에 의한 주형활동(template activity)의 초반 감소와 단일띠 붕괴에 의한 주형활동의 심한 감소를 보고하였다. 이보다 앞서 Riesz와 Kondo(1980)는 초음파에 의한 자유 염기 형성(free radical formation)에 관한 연구에서 DNA 감소, 효소 불활성(enzyme inactivation), 지방의 과산화(lipid peroxidation)를 보고하였다. Dinno 등(1989)은 강도 500 mW/cm^2 와 100 mW/cm^2 인 비교적 낮은 강도의 초음파를 세포막에 적용하여 세포막 투과도, 이온 이동(ion transport), 분자의 변화를 관찰한 연구에서, 초음파에 의해 유발된 세포막 투과도와 이동 특성의 변화는 자유 칼슘 이온과 같은 이차 전달체를 무능력하게 만들어 세포 활동에 큰 영향을 미침을 보고하였다.

본 연구에서는 기존의 초음파치료가 rhabdomyosarcoma에 미치는 영향을 알아보기 위하여 선행된 연구(Rosenbaum, 1995)와는 달리 이와

동일한 치료강도의 초음파를 적용하였을 때 종류가 다른 종양인 흑색종에 미치는 영향을 알아보았다. 그럼으로써 기존 연구의 결과와 새로운 변수로 적용된 초음파치료의 결과 비교를 통해 종양치료에 있어서 상반된 관점을 제시하려 하였다. 또한 기존의 초음파 치료변수가 종양세포의 파괴를 위해 충분한 온도인 43° 이상 (Kremkau, 1979) 올리지 못한다는 것을 감안하여 새로운 치료변수(Draper 등, 1995)를 제시하였다. 종양무게의 감소효과를 알아보기 위해서 본 연구에서 제시된 새로운 치료변수는 기존의 초음파 치료변수를 사용한 선행연구와 같이 물리치료 범위내의 치료변수(이재형, 1995)가 사용되었다. 이는 물리치료 영역 이외의 초음파 치료변수를 제외시킴으로써 흑색종 환자에 대한 물리치료 임상연구에 이용될 수 있는 종양세포에 대한 초음파 치료변수의 기반을 마련했다는 점에서 의의가 있다. 그러나 실험방법에 있어서 몇 가지 제한점이 있었다.

첫째, 본 실험에서는 강도 1 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파와 강도 2 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파치료에서 치료 후 종양의 감소에 효과가 있었으나, 이는 실험을 뒷받침하는 충분한 대상을 확보하지 못하였다.

둘째, 본 실험에서 제시한 강도 2 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 초음파에 따른 피하깊이에서 종양조직의 온도상승률(Draper 등, 1995)을 측정하지 못하였다.

셋째, 전이 현상을 검사할 수 있는 실험기구가 미비했기 때문에 종양의 전이 여부를 관찰하지 못하였다.

본 연구는 초음파가 종양세포에 미치는 효과를 찾으려는 의의에서 시행되었는데, 앞으로 많은 근거를 확보하고 좀 더 정확하고 객관적인 결과를 얻어 초음파의 임상적용을 위한 다음과 같은 추후의 연구가 필요하다고 본다.

본 연구에서는 Lejbkowitz 등(1993)이 보고한 초음파에 민감한 흑색종만을 대상으로 실험을 했기 때문에, 초음파에 대한 민감도가 다른 종양을 대상으로 한 실험결과와는 비교할 수

없었다. 따라서, 일정한 치료변수로 초음파에 대해 민감도가 다른 종양들에 초음파로 치료한 결과를 서로 비교할 수 있는 연구가 필요하다. 그리고 일정한 민감도를 가진 여러 종양세포내에서도 치료변수를 달리 함으로써 보다 일반화된 결과를 얻을 수 있는 연구가 병행하여 시행되어야 할 것이다. 또한 초음파에 대한 종양의 민감도를 고려한 종양의 전이여부에 대한 연구도 행해져야 할 것이다.

V. 결론

본 연구는 초음파가 종양세포에 미치는 효과를 알아보기 위한 것으로 1996년 7월 29일부터 8월 7일까지 연세대학교 생물학과 동물실험실에서 흑색종이 주입된 C57BL/6 24마리를 대상으로 강도 1 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파와 강도 2 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파치료를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 강도 1 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파치료 후 종양의 무게가 대조군의 종양무게보다 유의하게 감소하였다.

둘째, 강도 2 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파치료 후 종양의 무게가 강도 1 W/cm^2 , 주파수 3 MHz 의 초음파치료 후 종양의 무게보다 유의하게 감소하였다.

본 연구에서 볼 때 강도 1 W/cm^2 와 2 W/cm^2 의 치료방법 모두 종양의 무게 감소에 효과가 있었으며, 강도 2 W/cm^2 의 초음파 치료방법이 강도 1 W/cm^2 의 초음파 치료방법보다 종양무게의 감소에 더 효과적이었다.

인용문헌

- 이재형. 전기치료학. 초음파치료. 초판. 서울 대학서림. 1995:491-545.
Babbs CF, DeWitt DP. Physical principles of local heat therapy for cancer. Med Instrum. 1981;15(6):367-373.

- Corry PM, Barlogie B, Tilchen EJ, et al. Ultrasound-induced hyperthermia for the treatment of human superficial tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1982;8(7):1225-1229.
- Dinno MA, Dyson M, Young SR, et al. The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound. *Phys Med Biol.* 1989;34(11):1543-1552.
- Draper DO, Castel JC, Castel D. Rate of temperature increase in human muscle during 1 MHz and 3 MHz continuous. *JOSPT.* 1995;22(4):142-150.
- Dubois JB. Hyperthermia in the treatment of cancers. *J Chir Paris.* 1992;129(4): 227-231.
- Fajardo LF, Egbert B, Marmor J, Hahn GM. Effect of hyperthermia in a malignant tumor. *Cancer.* 1980;45(3): 613-623.
- Jaw SP, Su DD, Matsumoto RR, et al. Alteration of brain levels of phosphoinositidase-C-linked Gq alpha proteins and motor function in rats after cardiac arrest. *Stroke.* 1995;26(6): 1067-1070.
- Kondo T, Arai S, Kuwabara M, et al. Damage in DNA irradiated with 1.2 MHz ultrasound and its effect on template activity of DNA for RNA synthesis. *Radiat Res.* 1985;104(3):284-292.
- Kremkau FW. Cancer therapy with ultrasound: A historical review. *J Clin Ultrasound.* 1979;7(4):287-300.
- Lejbkowitz F, Zwiran M, Salzberg S. The response of normal and malignant cells to ultrasound in vitro. *Ultr Biol Med.* 1993;19(1):75-81.
- Lele PP. Advanced ultrasonic techniques for local tumor hyperthermia. *Radiol Clin North Am.* 1989;27(3):559-575.
- Lele PP, Parker KJ. Temperature distributions in tissues during local hyperthermia by stationary or steered beams of unfocused or focused ultrasound. *Br J Cancer Suppl.* 1982; 45(5):108-121.
- Longo FW, Longo WE, Tomashefsky P, et al. Interaction of ultrasound with neoplastic tissue: Local effect on subcutaneously implanted. Furth Columbia rat Wilms' tumor. *Urology.* 1975;6(5):631-634.
- Longo FW, Tomashefsky P, Rivin BD, et al. Interaction of ultrasound with neoplastic tissue. III: Electron microscopic demonstration of ultrasonic destruction of Wilms' tumor and its cellular membranes. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1976;68:121-124.
- Lübbe AS, Bergemann C. Ultrasound therapy for malignant tumor: A conceptual assessment. *J Clin Ultrasound.* 1994;22:113-117.
- Marmor JB, Hhan GM. Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors. *Cancer.* 1980;46(9):1986-1991.
- Marmor JB, Hilerio FJ, Hahn GM. Tumor eradication and cell survival after localized hyperthermia induced by ultrasound. *Cancer Res.* 1979;39(6): 2166-2171.
- Marmor JB, Pounds D, Postic TB, et al. Treatment of human neoplasms by local hypertherapy induced by ultrasound. *Cancer.* 1979;43:188-197.
- Noell KT, U R, Worde BT, et al. Hyperthermia in cancer treatment:

Current and future prospects. 1982;9(3):
343-356.

Riesz P, Kondo T. Free radical formation
induced by ultrasound and its biological
implications. Free Radic Biol Med.
1992;13(3):247-270.

Rosenbaum LS, Lord D, Danoff JV, et al.
Effect of continuous therapeutic
ultrasound on growth and metastasis of
subcutaneous murine tumors. Phys
Ther. 1995;75(1):9-17.

Rosenberg SA. The immunotherapy and
gene therapy of cancer. J Clin Oncol.
1992;10:180-199.

Yang R, Reilly CR, Rescorla FJ, et al.
Effect of high-intensity focused
ultrasound in the treatment of
experimental neuroblastoma. J Pediatr
Surg. 1992;27(2):246-250.

부록

종양세포에 대한 초음파 적용 결과

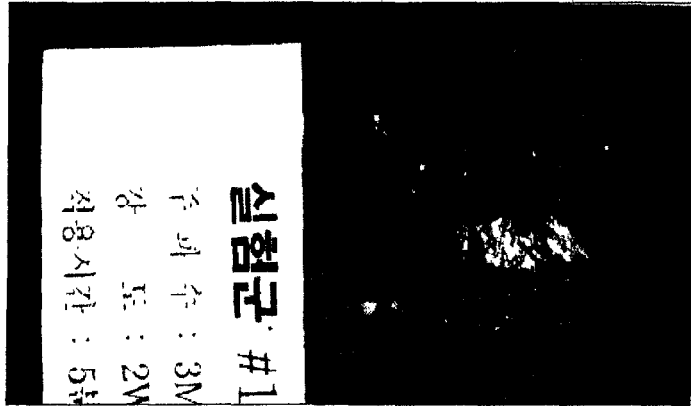


그림1. 실험군1



그림2. 실험군2

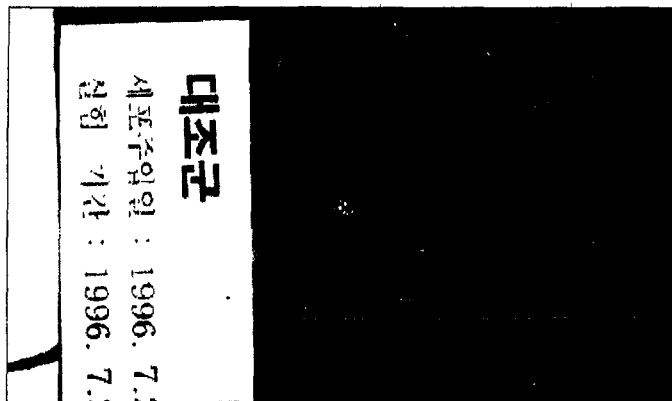


그림3. 대조군