

저자장 자기공명영상 시스템 내에서 초상자성 나노입자 온열치료를 위한 발열 평가

김기수 · 조민형 · 이수열

경희대학교 생체의공학과

Feasibility Study on Magnetic Nanoparticle Hyperthermia in Low Field MRI

Ki Soo Kim, Min Hyoung Cho and Soo Yeol Lee

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Yongin, Korea
(Manuscript received 17 July 2014; revised 11 August 2014; accepted 20 August 2014)

Abstract: For the combination of MRI and magnetic particle hyperthermia(MPH), we investigated the relative heating efficiency with respect to the strength of the static magnetic field under which the magnetic nanoparticles are to be heated by RF magnetic field. We performed nanoparticle heating experiments at the fringe field of 3T MRI magnet with applying the RF magnetic field perpendicularly to the static magnetic field. The static field strengths were 0T, 0.1T, 0.2T, and 0.3T. To prevent the coil heat from conducting to the nanoparticle suspension, we cooled the heating solenoid coil with temperature-controlled water with applying heat insulators between the solenoid coil and the nanoparticle container. We observed significant decrease of heat generation, up to 6% at 0.3T(100% at 0T), due to the magnetic saturation of the nanoparticles of 15 nm diameter under the static field. We think MPH is still feasible at low magnetic field lower than 0.3T if stronger RF magnetic field generation is permitted.

Key words: magnetic particle hyperthermia(MPH), magnetic nanoparticle, solenoid coil, heating efficiency, MRI-guided MPH

1. 서 론

초상자성 나노입자는 일반적으로 산화철 나노입자로 만들어지며 자기장 안에서 상자성과 반자성입자에 비해 자기 모멘트가 큰 성질을 가지고 있다. 산화철 나노입자인 magnetite(Fe_3O_4)와 maghemite($\gamma-Fe_2O_3$)는 현재 임상적인 온열치료(hyperthermia)를 위해 가장 많이 연구되고 있다. 그 이유는 산화철 나노입자는 생체적합성이 뛰어나고 특정 압에 부착할 수 있는 표적 기능화가 가능하기 때문이다[1]. 이러한 산화철 나노입자의 특징으로 인해 약물 분리, 약물 이

동, 그리고 온열치료와 같은 다양한 응용 연구가 널리 진행되고 있다[2-5]. 그 중에서 나노입자를 이용한 암치료 방법(MPH: Magnetic Particle Hyperthermia)이 특히 주목을 받고 있다. 나노입자 온열치료의 일반적인 방법은 나노입자를 암 부위에 부착하고 고주파자계를 이용하여 나노입자를 원격으로 가열함으로써 암조직 부위만 발열하게 하여 암세포를 괴사시키는 것이다. Qun Zhao는 인체 내 혈류가 적은 조직의 온열치료를 위해 나노입자 발열 모의실험을 하였고, 나노입자 온열치료를 통한 세포괴사가 가능함을 실험을 통해 보여주었다 [6]. 일반적인 온열치료는 41~46°C에서 이루어지며 세포자살 및 세포괴사를 유도한다. 하지만, 46°C 이상에서는 직접적인 세포사멸이 수 분 안에 일어나게 된다. 따라서, 암 주변 정상 세포의 사멸을 막기 위해서는 온열치료 부위의 온도를 41~46°C로 유지하는 것이 매우 중요하다.

절개수술이 어려운 부위의 치료일 경우 비침습적으로 암

Corresponding Author : Soo Yeol Lee
Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Yongin, Korea
E-mail: sylee01@khu.ac.kr
이 논문은 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2013-R1A2A2A03006812).

조직을 치료하는 것이 더욱 필요하기 때문에 온열암치료는 많은 주목을 받고 있다[7]. 온열암치료 과정에서 생체 내부의 온도를 비침습적인 방법으로 관찰하기 위해 MRI를 이용하는 것은 매우 효과적이다. 고주파나 초음파를 이용한 절제술(ablation)에서 MRI를 이용하여 국부 온도를 측정하는 것은 이제 보편적인 것이 되었다. 하지만 고주파, 초음파를 이용한 온열암치료는 기술적인 한계를 가지고 있다. 초음파 절제술의 경우 뼈나 지방층과 같이 초음파 전파 속도가 다른 부위에서는 초음파의 집속 특성이 달라지므로, 뼈나 지방층이 있는 부위의 치료에 있어 초음파 절제술은 그 정밀도가 떨어진다. 고주파 절제술 역시 뼈나 지방층 같이 높은 임피던스를 가지는 부위의 주변에서는 고에너지 흡수가 일어나 주위 정상세포에 치명적인 영향을 줄 수 있다[8-9].

안전하고 정확한 국소 치료를 지향하는 나노입자 온열치료를 위해 효율적인 나노입자 발열 메커니즘에 대해 많은 연구가 진행되어 왔지만, 발열 온도를 정확하게 제어하는 부분에서는 상대적으로 개발이 이루어지지 않았다. 앞으로 나노입자의 신체 내 발열 온도를 정확하게 측정하고 발열 온도를 제어하는 시스템이 개발되어야만 나노입자 온열치료가 임상적으로 사용될 수 있을 것이다. 나노입자 온열치료에서 온도 감시 및 조절을 하기 위한 방법으로 MRI 온도영상과 나노입자 온열치료의 결합이 오래 전부터 구상되었다. 이러한 결합에서 고려되어야 할 점은 초상자성 나노입자의 크기와 성분에 따라 나노입자의 자화포화(magnetic saturation)가 다르고 따라서 발열 효과도 다르다는 것이다. 자화포화가 이루어진 상태에서 나노입자는 교류 자기장에 의한 영향이 줄어들게 되며 따라서 발열효과도 감소하게 된다. 나노입자의 자화포화 현상 때문에 나노입자 온열치료와 결합하는 MRI 시스템의 주자장은 0.3Tesla 이하가 돼야 할 것으로 인식되고 있다. 본 연구에서는 3Tesla MRI의 주변 자장(fringe field)을 이용해 정자장(static magnetic field) 내 초상자성 나노입자의 발열 특성을 실험적으로 관찰하였다. 나노입자의 발열특성이 정자장 세기에 따라 변화하는 것을 관찰함으로써 나노입자 온열치료 시스템과 MRI 시스템의 결합 가능성을 타진하기 위함이었다.

II. 연구 방법

1. 초상자성 나노입자 발열 시뮬레이션

일반적으로 산화철 나노입자는 총 네 가지의 독립적인 발열 메커니즘을 가지는데, 와전류(eddy current), 자기이력(magnetic hysteresis), Neel 이완(relaxation), Brown 이완이 그것이다. 이들 중 와전류와 자기이력에 의한 발열은 15 nm 이하의 크기를 가진 나노입자에서는 무시될 수 있다[10]. 초상자성 나노입자는 자기장 내에서 자기모멘트(mag-

netic moment)를 가지게 되는데 외부 자기장의 방향과 같은 자기모멘트 방향을 쉬운 축(easy axis)이라 한다. 교류 자기장에서는 자기 모멘트가 끊임없이 쉬운 축을 따라 이완을 하고, 이로써 열이 발생하게 된다. 나노입자의 물리적인 움직임 없이 자기 모멘트에 의한 이완을 Neel 이완이라 하고, 나노입자의 자기 모멘트는 고정된 채 물리적인 회전을 통한 이완을 Brown 이완이라 한다[11-12]. 나노입자 이완 시간 τ 는 식(1-3)에 의해서 표현된다[13].

$$\tau_N = \frac{\tau_0}{2\sqrt{\pi}} \frac{k_B T}{k_A V_m} e^{k_A V_m / k_B T} \quad (1)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} \quad (2)$$

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (3)$$

위 식에서 τ_N 과 τ_B 는 각기 Neel 이완시간과 Brown 이완시간을 나타내며, τ 는 두 이완을 모두 포함하는 이완시간이다. τ_0 는 Neel 이완시간 특성상수로 10^{-9} s로 간주하였다[12]. T 는 절대온도(K), k_A 는 비등방성 상수(25 kJ/m^3), k_B 는 Boltzmann 상수(1.38×10^{-23}), V_m 는 나노입자의 부피, η 는 나노입자 현탁액의 점도, 그리고 V_H 는 입자의 hydrodynamic 부피인데 다음과 같은 식으로 표현 된다.

$$V_H = \left(1 + \frac{\delta}{R}\right)^3 \quad (4)$$

위에서 δ 는 나노입자 표피의 두께로 본 연구에서는 2 nm로 설정하였다. 위 식들에서 알 수 있는 것처럼 이완시간 τ 는 전적으로 나노입자의 물리적 특성에 의해 결정된다.

나노입자 현탁액에 교류자기장을 인가할 때 나노입자가 발생하는 열량은 아래의 식으로 표현된다[13].

$$P = \mu_0 \pi \chi'' f H^2. \quad (5)$$

식(5)에서 H 는 교류자기장의 세기를, f 는 교류자기장의 주파수를, μ_0 는 자유공간에서의 투자율($4\pi \times 10^{-7} \text{ Tm/A}$)을, χ'' 는 나노입자의 자화율 χ' 의 허수부를 나타낸다. 식(5)에서 나노입자의 발열은 주파수에 비례하며 교류자기장 세기의 제곱에 비례함을 알 수 있다. 그러나 자화율은 주파수의 함수이며 자화율 허수부는 아래의 식으로 모델링 된다[13].

$$\chi'' = \frac{\omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} \chi_0 \quad (6)$$

위 식에서 ω 는 각주파수($\omega = 2\pi f$)이고, χ_0 는 평형 자화율이다. 식(5)와 (6)에서 나노입자가 내는 발열량의 최대치는 $\omega \tau \approx 1$ 의 관계식을 만족하는 주파수에서 나타난다[10].

정자장에 나노입자가 놓이면 나노입자의 자화율은 정자장의 세기에 반비례하여 감소하며, 일정 자장에 이르면 나노입자의 자화는 포화하게 된다. 정자장 H_0 에 의한 나노입자 자화율 χ 의 포화는 Langevin 방정식에 의해서 결정된다[14].

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (7)$$

$$\xi = \frac{\mu_o M_d H_o V_m}{kT} \quad (8)$$

$$\chi_i = \frac{M_d^2 \phi \mu_o V_m}{3kT} \quad (9)$$

위 식에서 M_d 는 나노입자 현탁액의 도메인 자화(domain magnetization)를 나타내는데 초상자성 magnetite 기준으로 446 kA/m^{-1} 의 값을 가진다. ϕ 는 나노입자 현탁액에서 나노입자가 차지하는 체적비율이다.

교류자기장의 세기 H 는 실제로 제작한 솔레노이드 코일이 만드는 자계의 세기를 추정하여 대입하였다. 솔레노이드 코일이 만드는 자계 세기를 추정하기 위해 먼저 솔레노이드 코일에 전달되는 전력을 측정하였다. 그리고 이 전력값으로부터 코일에 흐르는 전류값을 환산한 뒤(전력 = I^2R , R: 코일 저항) 환산 전류가 만드는 자계의 세기를 저주파 전자계 모의실험 프로그램(SEMCAD X, SPEAG, Switzerland)을 이용해 구했다. 그리고 식(6)~(9)에 나노입자의 물리적 상수를 대입하여, 식(5)로 표시되는 열량 P 의 값을 MATLAB(The MathWorks사, USA)을 이용하여 계산하였다.

2. 초상자성 나노입자 발열 실험

초상자성 나노입자를 가열하기 위해 외경이 1.9 mm인 구리선을 이용하여 솔레노이드 코일을 만들었다. 솔레노이드 코일의 지름은 40 mm, 길이는 45 mm, 권선수는 50회로 하였고, 제한된 길이에 권선수를 늘리기 위해 권선을 2층 구조로 감았다. 본 연구에서는 여러 두께의 구리선을 시도해 본 결과 구리선이 얇을 수록 권선수를 늘릴 수 있으나 교류전류에 의해 코일 열이 많이 발생하여 단위 전력당 발생하는 교류자계의 크기는 오히려 감소하는 것을 관찰하였다. 따라서 코일의 열 발생이 적으면서도 효율적인 자기장을 유도하는 직경 1.9 mm인 구리선을 선택하게 되었다. 솔레노이드 코일을 냉각하기 위해 솔레노이드 코일을 그림 1과 같은 수조에 넣었다. 솔레노이드 코일의 절연을 위해 솔레노이드 코일 및 코일 접합부에 에폭시를 인가하였다.

솔레노이드 코일에 교류전류를 인가하기 위하여 고주파증폭기를 이용하였다. 사용한 고주파증폭기(HPA-SHD3005, Ant-technology, Korea)는 250 kHz ~ 1 MHz 대역에서 동작하며 최대 300 W의 연속모드 출력을 갖고 있다. 솔레노이드 코일에 전력을 효율적으로 인가하기 위하여 그림 2

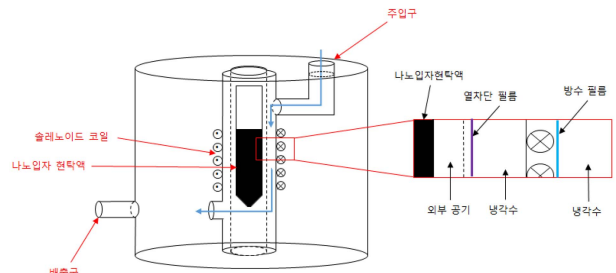


그림 1. 코일을 냉각하기 위한 수냉각 시스템. Fig 1. Water cooling system to cool the RF coil.

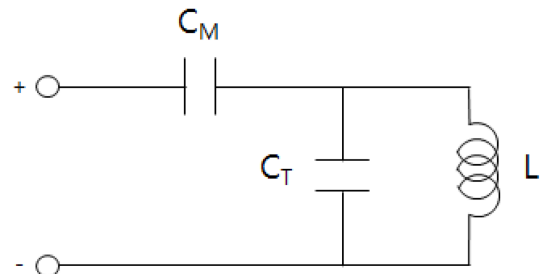


그림 2. 공진 코일 회로도. Fig 2. Circuit of the resonance coil.

와 같은 공진회로를 사용하였다. 공진회로는 튜닝 캐패시터 C_T 와 정합 캐패시터 C_M 으로 이루어져 있으며 공진회로의 임피던스는 고주파증폭기의 출력임피던스인 50Ω 이 되도록 C_T 와 C_M 값을 조절하였다.

솔레노이드 코일에 교류전류를 인가하면 코일에서는 열이 불가피하게 발생하게 되고, 이 코일 열은 열전도에 의해 나노입자를 가열할 수 있다. 고주파자계에 의해 나노입자가 발생하는 열을 측정하는데 있어 코일 열의 전도에 의한 나노입자의 가열을 배제하는 것은 매우 중요하다. 본 연구에서는 코일 열 발생을 억제하기 위해 수냉각을 이용하였다. 코일 표면이 물과 직접적으로 접촉하게 되면 코일의 임피던스가 크게 바뀌는 것을 관찰하였는데 이는 코일 권선 주위에 유전율(electric permittivity)이 큰 물 분자가 놓이게 되면 권선 사이에 기생 캐패시턴스가 많이 발생하기 때문이다. 그래서 코일 임피던스의 변화를 막기 위해 총 3겹의 방수 필름(Parafilm M, Pechiney, France)을 코일 외벽에 인가하



그림 3. MRI 마그넷 근처에 설치한 솔레노이드 코일 시스템.
Fig 3. The solenoid coil installed at the vicinity of the 3T MRI magnet.

여 물과의 접촉을 차단하였다. 그리고 그 위에 에폭시를 인가하여 추가로 방수 처리 하였다. 코일 권선에 두꺼운 에폭시 막을 두게 되면 코일과 물 분자 사이에 간극이 생겨 코일 임피던스의 변화가 매우 감소함을 실험적으로 관찰하였다. 그림 1은 수냉각 장치에 설치된 솔레노이드 코일을 보여주고 있다. 수냉각 장치는 일정 온도(12°C)의 냉각수를 솔레노이드 코일 내면에 주입하고, 솔레노이드 코일 내면으로부터 외면으로 흐르는 냉각수를 배출하여 냉각시스템에 순환시키는 역할을 한다. 솔레노이드 코일 내부에는 플라스틱 원심관 내의 나노입자 현탁액을 놓을 수 있는 원통형 구조물이 있는데 냉각수는 이 원통형 구조물과 솔레노이드 내면 사이를 흐르게 된다. 원통형 구조물 외벽에는 열차단 필름(PR silver 1585, Sun Nano, Korea)을 둘러서 솔레노이드 코일과 냉각수가 발생하는 열을 추가로 차단하였다. 일정 온도의 냉각수를 순환시키기 위해 펌프 기능이 있는 항온수조(CT-DCW 11, Coretech, Korea)를 사용하였다. 나노입자 가열실험은 외부 온도가 19°C로 일정하게 유지되는 항온실에서 수행하였다.

그림 3는 3T MRI 시스템 근처에 설치한 나노입자 발열 실험 장치를 보여준다. 3T MRI 마그넷 축 방향으로 정자장이 0T, 0.1T, 0.2T, 0.3T인 위치를 Hall sensor를 이용한 Gauss meter를 이용해 찾고 그 위치에 솔레노이드 코일을 고정하여 발열 실험을 진행하였다.

실험에 사용된 초상자성 나노입자(Fe_3O_4 , RND Korea, Korea)의 평균 직경은 15 nm 였으며 나노입자의 순도는 99.5% 이다. 나노입자 현탁액은 증류수를 이용하여 만들었

으며, 20%, 15%, 10%의 밀도를 가진 현탁액(5 ml)을 실험에 사용하였다.

3. 실험 방법 및 분석

정자장 내에서 초상자성 나노입자의 발열 효율을 살펴보기 위해 3T MRI 마그넷의 주변 자장을 이용하여 정자장의 세기에 따라 실험을 각각 5회 씩 진행하였다. 나노입자의 밀도 또한 나노입자 발열에 큰 영향을 미치므로 초상자성 나노입자 현탁액의 밀도를 각각 다르게 하여 같은 방식으로 5회 실험을 진행하였다. 5회 반복 실험하여 얻은 데이터의 평균을 구하여 최종 실험 데이터를 구하였다. 측정 시간은 매 발열실험마다 20분간 발열을 하였다. 가열 실험시 나노입자 현탁액의 온도 측정을 위해 광섬유 온도계(Opsens, opsens 사, Canada)를 사용하여 플라스틱 원심관내의 나노입자 현탁액의 온도를 측정하였다.

나노입자가 내는 발열량 비교를 위해 아래 식에 나타낸 SAR 지표를 사용하였다[15].

$$SAR = \frac{\Delta T}{\Delta t} c. \quad (10)$$

위 식에서 ΔT 는 온도를, Δt 는 가열시간을, 그리고 c 는 나노입자 현탁액의 비열을 나타낸다. 나노입자의 초기 온도는 항상 $18 \pm 0.5^\circ C$ 로 설정하였다.

III. 연구 결과

그림 4는 정자장 내에서 가열시간에 따른 나노입자 현탁액의 온도 상승을 나타내고 있다. 이 가열 실험에서는 밀도가 20%인 15 nm 크기의 나노입자 현탁액을 5 ml 사용하였고, 교류전류의 실효값은 7.3 A, 교류전류 전력은 60 W, 그리고 교류전류의 주파수는 346.5 kHz 이었다. 가열 실험에서는 정자장과 수직방향으로 교류 자계를 인가하였다. 항온수조는 항상 12°C의 물을 코일시스템에 공급하였고, 코일 내부 온도는 항상 18°C를 유지하였다. 나노입자 발열실험을 진행하기 전에 나노입자 밀도가 0인 증류수를 솔레노이드 코일 안에 넣고 동일한 조건으로 가열 실험한 결과, 그 시간 동안 증류수의 온도는 0.5°C 변화하였다. 이는 솔레노이드 코일 및 냉각수의 열 전도에 의한 시험관 내 온도 상승이 미미함을 보여준다. 따라서 정확한 나노입자의 발열량을 환경요인에 방해받지 않고 측정할 수 있었다. 1200초 시간 동안 나노입자 현탁액은 0T에서는 25.70°C 상승하였고, 0.1T에서는 3.26°C, 0.2T에서는 2.22°C, 0.3T에서는 1.53°C 상승하였다. 아래 그림을 통해 정자장이 커질수록 발열 효과가 줄어드는 것을 확인할 수 있다.

그림 5은 정자장이 없는 상황에서 나노입자 현탁액의 밀

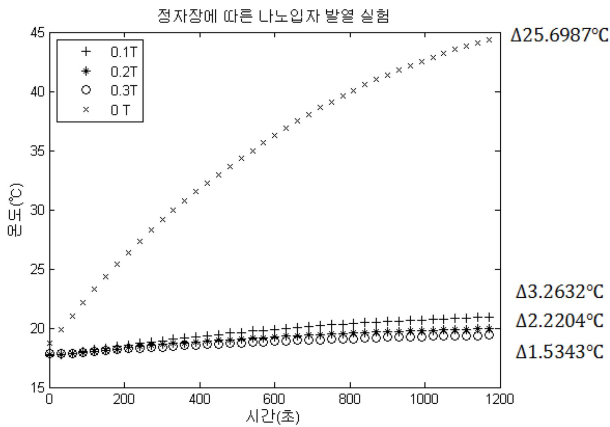


그림 4. 정자장 내에서 나노입자 현탁액의 발열.
 Fig 4. Temperature rise of the nanoparticle suspension at static magnetic field.

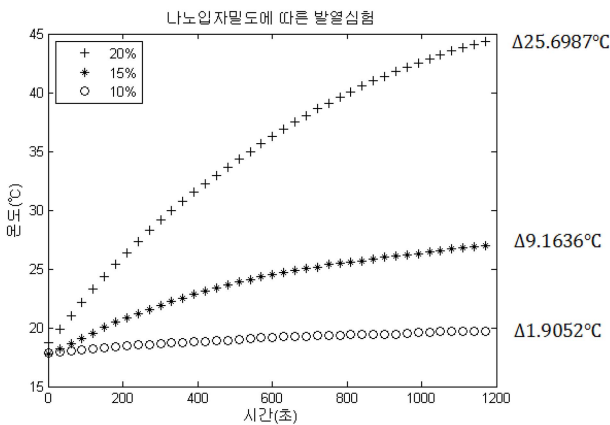


그림 5. 나노입자 밀도에 따른 발열 효과.
 Fig 5. Heating of the nanoparticle suspension with respect to the density.

도를 바꾸어 가면서 가열 실험을 한 결과를 보여주고 있다. 40초의 가열 시간 동안 10%, 15%, 20%의 농도에서 각기 온도 상승이 1.91°C, 9.16°C, 25.70°C 임을 알 수 있다. 20%밀도에서의 SAR값을 1로 하였을 때, 15%와 10%의 발열 효과는 각기 0.37 및 0.08이었다.

그림 6은 0T에서의 SAR값을 1로 하였을 때, 0.1T ~ 1.0T에서의 SAR를 모의실험으로 얻은 결과를 보여주고 있다. 이 모의실험에서 나노입자의 크기는 15 nm를 가정하였다. 이 모의실험에서 정자장의 세기가 셀수록 발열 효과가 현저히 감소함을 볼 수 있다.

표 1에 정자장 세기에 따른 발열량 변화에 대한 모의실험 결과와 실제 가열 실험 결과를 비교하였다. 모의실험 결과와 실험 결과 사이에 약간의 편차는 있으나 정자장의 세기가 커짐에 따라 발열 효과가 줄어드는 추세는 비슷한 것을 볼 수 있다. 이러한 편차가 생긴 이유는 와전류, 자기이력에 의한 발열 메커니즘을 고려하지 않은 모의실험과는 달리 실

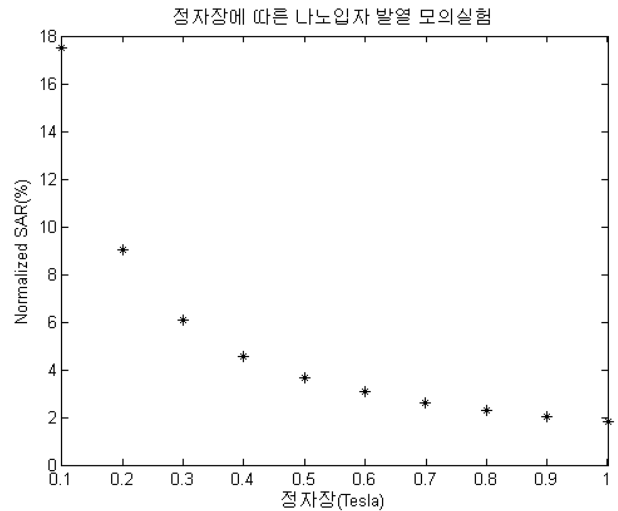


그림 6. 정자장의 세기에 따른 발열 효과의 변화를 보여주는 모의실험 결과.
 Fig 6. Simulated SAR with respect to the static magnetic field strength.

표 1. 정자장 세기에 따른 SAR 비교(정자장이 없는 경우에 대한 비교).
 Table 1. Comparison of SAR under static magnetic field.

정자장 세기	Normalized SAR(%)	
	모의실험	실제 가열 실험
0T	100%	100%
0.1T	17.5%	12.7%
0.2T	9.002%	8.6%
0.3T	6.1%	6.0%

제 실험에서는 이들이 일부 발열에 영향을 주었기 때문이라고 추정된다.

IV. 결론 및 고찰

실험에서 사용한 나노입자는 Fe_3O_4 로 지름이 15 nm이었다. 15 nm를 선택한 이유는 5 nm나 10 nm에 비해 낼 수 있는 SAR값이 상대적으로 크기 때문이었다[16]. 나노입자의 크기가 작을수록 나노입자의 포화자계가 커지기 때문에 MRI의 주자장 내에서 발열이 줄어드는 비율은 약화된다. 그러나 나노입자의 크기가 작아지면 나노입자가 낼 수 있는 원천적인 발열량이 작아지므로 정자장 내에서 나노입자를 가열할 때에는 나노입자 크기의 선택에 많은 고려를 해야 한다. 나노입자의 크기에 따라 완화 시간이 달라지고 이에 따라 발열을 높은 효율로 낼 수 있는 교류자장의 주파수도 달라진다. 교류자장의 주파수가 달라지면 가열에 사용되는 고주파코일의 단위 전류당 발생 자장의 세기 또한 달라지기 때문에 MRI 주자장 내에서 가열을 효율적으로 하기 위한 나노입자 크기의 선택은 간단한 문제가 아니다.

나노입자의 밀도가 높으면 가열 시 열량이 많이 발생하지 만 나노입자의 밀도가 너무 높으면 MRI 영상에 자화율 아티팩트(susceptibility artifact)를 만들고 또한 영상의 왜곡을 유발할 수 있으므로 나노입자 밀도의 선택도 MRI와 MPH를 결합하는데 고려해야 할 중요한 변수이다. 나노입자를 암세포에 선택적으로 전달하는 것도 중요한 연구과제이지만 전달된 나노입자가 MRI 영상에 미치는 영향을 실험적으로 규명하는 것도 중요한 일이 될 것이다. 본 논문의 실험에서는 문헌[16]에 의거하여 15 nm 크기의 나노입자를 선택하였으나 향후 연구에서는 5 nm와 10 nm 크기의 나노입자를 이용한 실험도 수행할 계획이다. 나노입자 크기가 작을수록 자화 세기가 줄어들어 자화율 아티팩트도 줄어든다. MRI 영상에 대한 왜곡이 최대한 적으면서도 발열 효율이 높은 나노입자 크기의 선택에 대한 연구도 앞으로 꼭 해야 할 과제이다.

미래 암치료 기법으로 주목을 받고 있는 MRI와 MPH의 결합에서 MRI 주자장에 의한 나노입자 발열량의 감소는 매우 중요한 요소이다. 과거 이에 대한 모의실험 결과가 보고된 바 있었는데 본 논문에서는 이를 실험적으로 검증한 결과를 보였다. 0.3T 이하의 정자장 내에서 나노입자의 가열이 유의미한 수준에서 가능하였으나 나노입자 가열에 의한 열량의 감소가 매우 심하였다. 따라서 0.3T 이상의 MRI 주자장 내에서 MPH를 시행하는 것은 기술적으로 어려워 보인다. MRI 주자장 내에서 MPH를 시행하는 시스템을 만들기 위해서는 나노입자 크기의 선택, 나노입자 밀도의 선택, 인체 내 나노입자에 강한 강도의 교류자계를 인가할 수 있는 고주파코일의 개발, 그리고 나노입자가 유발하는 MRI 영상 왜곡의 보정 등 많은 기술적인 난제들을 풀어야 할 것이다.

Reference

- [1] J.L. Corchero and A. Villaverde, "Biomedical applications of distally controlled magnetic nanoparticles," *Trends Biotechnol.*, vol. 27, pp. 468-476, 2009.
- [2] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. vander Elst, and R.N. Muller "Magnetic iron oxide nanoparticle: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications," *Chem. Rev.*, vol. 108, pp. 2064-2110, 2008.
- [3] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, and E. Duguet, "Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy," *J. Mater. Chem.*, vol. 14, pp. 2161-2175, 2004.
- [4] E. Katz and I. Willner, "Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: synthesis, properties, and applications," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 43, pp. 6042-6108, 2004.
- [5] J. Park, K.J. An, Y.S. Hwang, J.G. Park, H.J. Noh, J.Y. Kim, J.H. Park, N.M. Hwang, and T.G. Hyeon, "Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals," *Nat. Mater.*, vol. 3, pp. 891-895, 2004.
- [6] Q. Zhao, L. Wang, R. Cheng, L. Mao, R.D. Arnold, E.W. Howerth, Z.G. Chen, and S. Platt, "Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for head& neck cancer in mouse models," *Theranostics*, vol. 2, pp. 113-121, 2012.
- [7] H.S. Cho, K.H. Lee, S.C. Lee, and L.Y. Kwak, "Analysis of the complications of 6 brain-dead patients," *Korean J. Anes.*, vol. 29, pp. 718-723, 1995.
- [8] S.S. Chu, C.O. Suh, G.E. Kim, J.K. Loh, and B.S. Kim, "Development and thermal distribution of an RF capacitive heating device," *Korean J. Soc. Ther. Radiol.*, vol. 5, pp. 49-58, 1987.
- [9] L. Jian, Y. Shi, J. Liang, C. Liu, and G. Xu, "A novel targeted magnetic fluid hyperthermia system using HTS coil array for tumor treatment," *IEEE Trans. Appl. Supercon.*, vol. 23, article no. 4400104, 2013.
- [10] Deatsch, E. Alison, and A. Benjamin, "Heating efficiency in magnetic nanoparticle Hyperthermia," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 354, pp. 163-172, 2014.
- [11] L. Néel, "Théorie du traînage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec applications aux terres cuites," *Ann. Géophys.*, vol. 5, pp. 99-136, 1949.
- [12] W.F. Brown, "Thermal fluctuations of a single-domain particle," *phys. Rev.*, vol. 130, pp. 1677-1686, 1963.
- [13] R.E. Rosensweig, "Heating magnetic fluid with alternating magnetic field," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 252, pp. 370-374, 2002.
- [14] P.C. Murphy, L.L. Wald, M. Zahn, and E. Adalsteinsson, "Proposing Magnetic Nanoparticle Hyperthermia in Low-field MRI," *Concepts in Magn. Resonance*, vol. 36, pp. 36-47, 2010.
- [15] M. Suto, Y. Hirota, H. Mamiya, A. Fujita, R. Kasuya, K. Tohji, and B. Jeyadevan, "Heat dissipation mechanism of magnetite nanoparticles in magnetic fluid hyperthermia," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, pp. 1493-1496, 2009.
- [16] M.G. Weimuller, M. Zeisberger, and K.M. Krishnan, "Size-dependant heating rates of iron oxide nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, pp. 1947-1950, 2009.