

中性子線の放射線生物學的考察

原子力病院 治療放射線科

劉大憲 · 李龍敏 · 李英浚 · 金在休 · 柳星烈

1. 緒 論

中性子線은 전기적으로 중성인 粒子線이다. 따라서 고에너지 중성자선을 얻어내는 발생장치와 중성자선의 물질과의 작용 즉 그 생물학적 반응은 光子인 X-선과 감마선 또는 전자선과는 매우 다르다. 아울러 임상적 응용으로 암 치료에 사용할 때 연관되는 문제는 일반방사선치료와 차이가 많다. 중성자 발생장치의 구조는 제작시 이미 사용을 경험하고 있는 일반 방사선 발생장치(線型加速機 및 코발트遠隔治療機)의 구조와 거의 일치시켜 제작하므로써 사용자에게 혼동과 조작상의 불편함을 주지않게 되어 있으나 수년전 제작된 외국의 각종 중성자 발생장치는 그러하지 못하다. 방사선 안전관리 면에서도 중성자선 치료실 내 환경오염문제, 치료실 차폐벽 두께, 출입문의 제작 등에서 더욱 복잡한 문제를 가진다.

中性子線 제작은 임상 암 치료에 사용될 수 있는 수십 MeV급 고에너지의 경우 또한 매우 어려운 작업이다. 計測器 문제, 방사선 分析, 조직 동가물질의 선택, 차폐블록 材質 등 중성자선물리학은 한 차원 다른 면에서 검토되어야 할 고도의 지식을 요하는 분야이다.

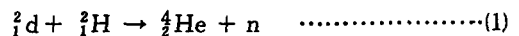
上記 제반 문제점들은 앞으로 더욱 깊이 다루어져야 할 것이며 본 논문에서는 중성자선의 放射線生物學的 특성에 관한 기초지식을 문헌고찰에 의해 정리하여 보고하고자 한다.

2. 線 原

中性子線을 발생시키는 장치는 방사성동위원

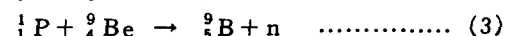
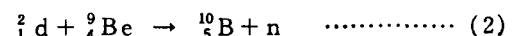
소인 ^{252}Cf (californium 252)의 연구실험용 또는 발전용 原子爐 (reactor), D-T generator 및 Cyclotron 등으로 분류된다. 그 중 ^{252}Cf 과 원자로의 중성자 에너지는 최고 2-3 MeV이하이며 이는 인체 암치료에 심부조사와 선량을면에서 부적합하다.

D-T generator는 重水素 (deuteron: ^2_1H)와 三中水素 (tritium: ^3_1H)의 반응(식 1)을



이용한 것으로 14-15 MeV의 速中性子 (fast neutron)을 발생하며 에너지 스펙트럼이 비교적 균일 (monoenergetic)하고 경제적으로도 부담의 가중이 적다는 장점에 비해 선량율이 낮고 Target이 커서 심부선량분포가 나쁘며 치료기로서의 조작이 불편한 점 등이 단점이다.

中性子 발생장치로서의 고에너지 가속기의 대표적인 Cyclotron은 제작하기에 따라서 에너지를 원하는 대로 높일 수 있고 좋은 선량분포를 얻으며 Target이 작고 isocentric으로 장착할 수 있어 사용이 간편하고 고에너지를 이용 방사선동위원소를 생산할 수 있는 장점이 있으나 제작비 및 유지비에 경제적 부담이 크다. 中性子 발생원리는 重水素 또는 陽子 등의 입자를 가속하여 Be (beryllium) 등으로 된 Target에 때려 다음과 같은 반응을 얻는다.



이 중 原子力病院 싸이클로트론 (KCCH-Cyclotron)은 陽子를 50.5 MeV로가속 Be target에 반응시킨 것으로 발생되는 중성자선

이 에너지 스펙트럼은 평균 약 21.2 MeV이다.

3. 中性子線의 物質과의 反應

中性子線이 물질에 入射된 후 구성원자와 反應하여 이온화 시키는 원리는 光子의 경우와 다르다. 앞서 말한 바와 같이 중성자는 전기적 중성이며 電子보다 1800배 질량을 가진 큰 粒子이므로 X선 또는 감마선이 入射되어 電子를 축출하여 이온화 시키는 경우와는 물질과의 작용이 판이하다. 入射된 중성자는 원자핵에 작용하여 陽子를 축출하며 (recoil proton) 자신은 에너지가 줄고 방향이 바뀌는 당구공의 충돌과 같은 현상을 보이며 이를 彈性散亂이라 한다. (그림 1.)

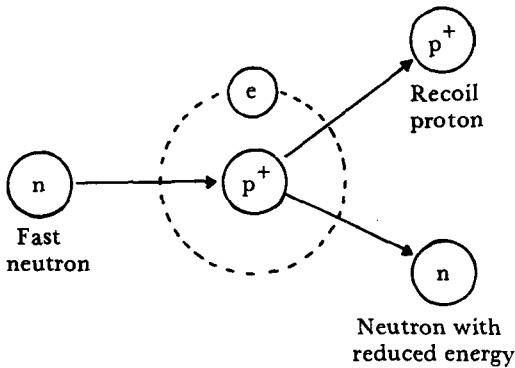


그림 1. 중성자선의 수소핵과의 충돌. 탄성산란의 예.

인체조직 내에서는 水素원자가 중성자선의 탄성산란을 가장 많이 이르키며 축출된 수소원자핵인 陽子는 X선이 電子를 축출하여 이르키는 전리작용보다 단위거리당 電離量이 훨씬 많다. 중성자선 에너지가 높아지면 탄소 또는 산소핵에 작용하여 핵을 깨뜨리고 핵물질인 알파입자 등을 방출하고 자신은 에너지를 잃게되며 이를 非彈性散亂이라 한다. (그림. 2)

전리방사선이 물질을 관통하며 이온화 시킬때 그 지나가는 軌跡(track)에 얼마나 이온화되었나 즉 에너지가 단위거리 당 얼마나 흡수되었나를 표시하는 것을 LET(Linear Energy Transfer)라 하고 그 단위는 KeV/u이며 방

사선의 성질을 비교하는데 이용한다.

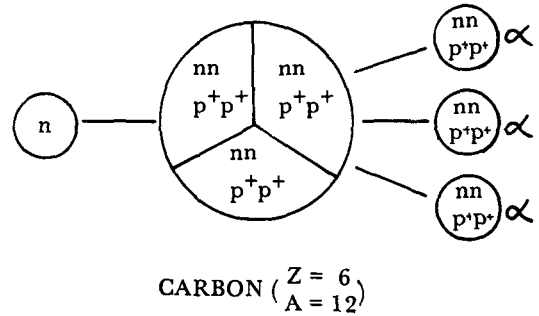


그림 2. 중성자선의 탄소핵과의 충돌. 비탄성산란의 예.

X선은 전자입자를 내어 이온화 하므로 이는 전하가 -1이고 질량은 매우 작으며 이때 이온화 현상은 궤적당 비교적 희박하게 일어난다. 이를 Sparsely ionizing radiation이라 하며 LET치가 낮은 방사선이다. 중성자선은 陽子를 내어 이온화 하므로 이는 전하가 +1이고 질량은 電子의 1800-2000배이며 이때 이온화 현상은 비교적 조밀하게 일어난다. 이를 Intermittent ionizing radiation이라 하며 LET치가 중정도인 방사선이다. 알파선은 자체가 하전입자이므로 직접 이온화하고 전하가 +2이며 질량은 중성자의 4배 전자의 8000배이며 이때의 이온화는 매우 조밀하게 일어난다. 이를 Densely ionizing radiation이라 하며 LET치가 높은 방사선이다. 일반적으로 같은 방사선은 에너지가 낮을수록 LET치가 높고 X선 또는 감마선은 2.0 이하이며 중성자는 10-30 사이이고 알파입자는 100 정도이다.

저 LET 방사선은 조직내 가장 많은 분포를 가지는 물분자를 전리하여 OH· 등의 독성을 띤 유리기 (toxic free radical)를 발생시켜 이것이 세포내의 방사선에 대한 표적물질(target)인 DNA에 손상을 일으켜 DNA가 파괴되고 그 결과 염색체의 손상으로 세포분열이 되지 않아 그 세포가 궁극적으로 치사케 되는 간접작용(indirect action)에 의해 방사선효과를 얻게 된다. (그림 3).

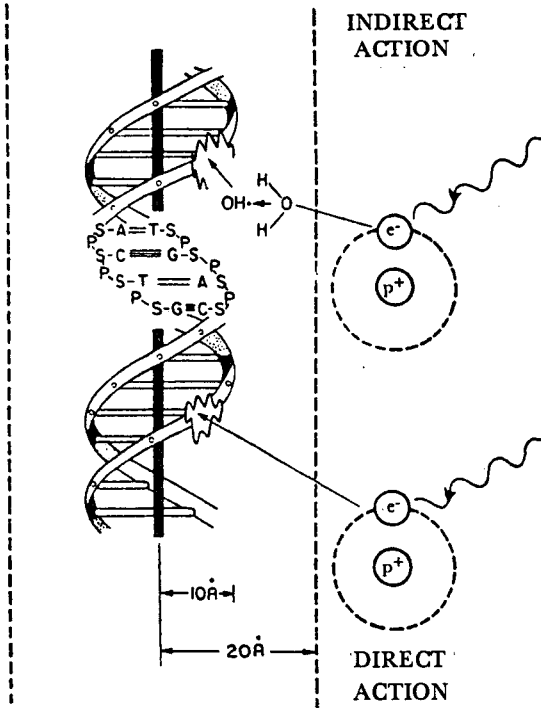


그림 3. 방사선의 세포내 표적물질 (DNA) 과의 작용. 간접작용과 직접작용이 있다.

그러나 고 LET 방사선은 조밀한 이온화를 이루는 성질에 의해 DNA가 직접손상을 받으며 이를 직접작용 (direct action)이라 한다.

3. 放射線 生物學的 特性

방사선의 생체조직내에서의 효과 (방사선에 대한 손상 정도)를 표현 할 때는 細胞生存曲線 (Cell survival curve)으로 표현하며 (그림. 4) 이는 세포를 실험실에서 배양하여 방사선치료를 함으로서 직접 그려 낼수도 있고생체의 방사선 損傷이 나타나는 현상을 세포의 손상에 따른 현상으로 간접적인 표현에 의해 그려 낼 수도 있다.

세포생존곡선에서의 기울기 (D_0)는 세포致死 효과의 정도를 대변하며 경사가 급할 수록 그 방사선에 대한 치사효과가 크다. 그림에서와 같이 고LET로서 조밀한 이온화를 이루는 방

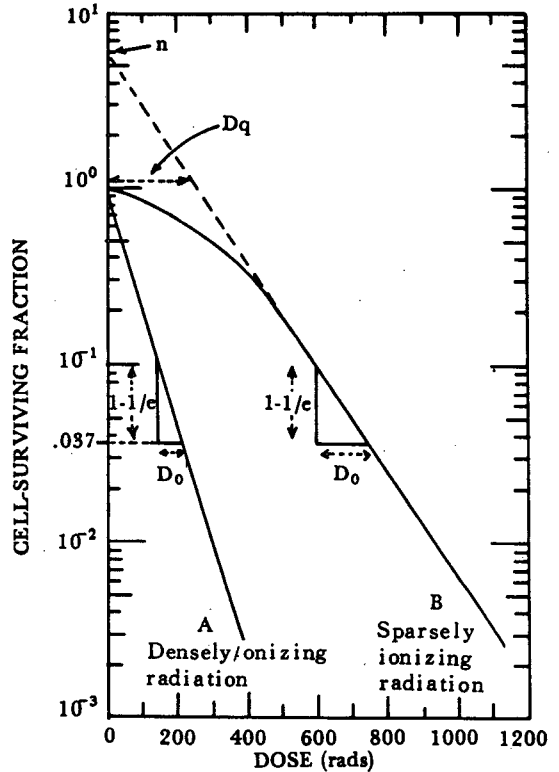


그림 4. 세포생존곡선. A는 고LET방사선 B는 저LET방사선의 대표적 곡선이다.

사선은 저LET로서 희박한 이온화를 이루는 방사선보다 경사가 급격하여 치사효과가 크다.

방사선의 전리작용이 저LET방사선에 의한 간접작용 (indirect action)으로 나타날시 손상을 입은 표적물질 (DNA 등)의 손상부위는 효소대사작용에 의해 다시 정상 상태로 회복될 수 있다. 이때 酸素(O_2)의 존재는 손상상태를 固定 (fixation)하여 세포를 치사케 하며 반대로 산소가 없는 경우 손상으로부터 회복될 수 있다. 이를 산소효과 (oxygen effect)라 하며 低酸素細胞는 저LET방사선에 대해 방사선 저항성이다. 저산소세포의 방사선효과를 1로 할 때 산소가 충분히 공급되는 세포의 방사선효과는 약 2.5-3배이며 이 비율을 酸素增強率 (OER: Oxygen Enhancement Ratio)이라 한다. 암조직은 성장속도가 매우 빠르므로 종양조직 한가운데는 저산소세포가 항상 존재하며 이것이 방사선치료의 효과에 영향을 미친다.

반면 LET치가 높은 방사선은 산소증강율이

났다. 고LET방사선은 직접작용에 의한 손상을 초래하므로 표적물질에 강력한 손상을 입히게 됨으로써 산소가 없어도 손상으로부터 회복되지 못한다. 즉 LET치가 3이하인 X선 또는 감마선은 OER이 2.5 ~ 3이며 LET치가 높을수록 OER은 감소하고 최종에는 1이 되며 (그림 5) OER이 1이란 것은 산소가 충분히 공급되거나 안되거나 방사선에 의한 치사효과의 차이가 없다는 말이다.

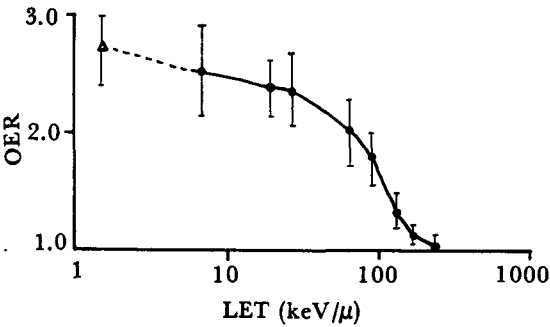


그림 5. LET치와 OER와의 관계

前記한 세포생존곡선 (그림 4)을 다시보면 저 LET 방사선의 경우 저선량부분에 최초의 곡선 부분이 있으며 이는 準致死損傷 (Sublethal damage)으로 부터의 회복을 뜻한다. 즉 세포 내에는 표적이 여러개가 있는데 이 표적이 모두 손상되어야 비로소 세포가 치사되며 일부만 손상되면 회복되어 버린다. 따라서 곡선의 기울기가 완만해 진다. 조사선량이 많을때는 표적이 모두 손상을 입어 일정한 비율로 세포가 치사되므로 본래의 기울기를 가진 직선이 된다. 그러나 고 LET방사선은 최초의 곡선이 없고 직선으로만 되어 있어 준치사손상으로부터의 회복이 없다. 이것 역시 고LET방사선이 직접작용에 의하여 손상을 가하기 때문이다.

세포는 정해진 세포분열주기에 따라 분열과 생존을 이어간다. 주기는 세포분열기, 제 1휴식기, DNA합성기, 제 2휴식기등 4개 부분으로 나누는데 각 주기 마다 방사선효과가 다르며 DNA합성기 말기에 가장 방사선에 저항성이고 세포분열기가 가장 예민하다. 그 원인은 세포분열기

에 세포내 표적물질이 왕성하게 많이 존재하게 되기 때문이다. 그러나 중성자선의 경우 각 주기당 방사선효과의 차이가 적어 치사효과를 높인다.

5. 中性子線의 物理學的 特性

중성자선의 관통내에서의 심부선량곡선은 코발트의 감마선 또는 고에너지 X선의 그것과 유사하며 기타 고에너지 重粒子線들과는 판이하게 다르다.(그림 6) 따라서 선량분포면에서는 그 선명도가 다른 중입자선보다 떨어진다. 반응영역의 크기는 고에너지 X선보다 크므로 주위 장기의 방사선 피폭이 증가될 수 있다. 선량율은 가속장치의 중성자선 발생효율에 따라 차이는 있으나 대체로 50 rad/hr 이하이므로 조사야 당 치료시간이 길어진다. 그러나 이러한 방사선물리학적 조건이 선형가속기 등에서 방출하는 고에너지 X선 보다 단점이 있음에 비하여 세포치사효과가 높은 고LET 방사선에 속하므로 방사선효과가 높은 점이 특정한 암 특히 저산소세포가 많은 암에 대한 치사효과를 이용한 임상적응용에서 장점으로 이용되는 것이다.

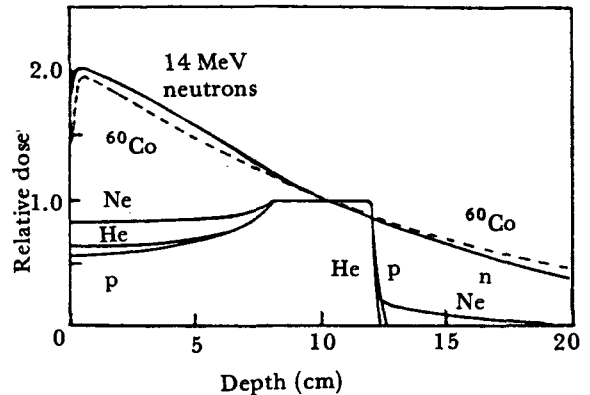


그림 6. 코발트 감마선 및 각종 입자선과 중성자선의 심부선량곡선의 비교

중성자치료장치 면에서는 과거 에너지가 높지 않고 고정적 수평방향 (fixed horizontal beam) 중성자선 장비를 사용하던 경우의 문제

점은 50 MeV이상의 에너지와 isocentric gantry를 사용함으로써 더욱 치료기술의 발전을 가져와 병원급에서 이용하기 간편한 상태로 까지 발달 되었다.

중성자선 물리에서 또하나 유의해야 할 사항으로 陽子 또는 重水素를 가속하여 Be-target에 때릴 때 발생하는 중성자 속에서 적지 않은 양의 감마선이 포함되어 있으므로 이 gamma contamination 양을 측정하여 치료시 총 주어진 방사선량 결정에 감안하여야 한다. 아울러 중성자선 측정시 사용하는 Phantom은 물 또는 Polystyrene, lucite 등과는 다른 중성자선에 합당한 조직등가물질을 사용 하여야 한다.

6. 監床的 응용

중성자선을 암 치료에 사용한 것은 1934년 Lawrence가 Cyclotron을 처음 제작한 이래 약 30여년의 역사를 가지고 있으나 1960년도 영국 Hammersmith Hospital에서 본격적 사용이 이루어진 후 부터 임상적 경험을 체계적으로 갖기 시작하였고 방사선 생물학이 발전된 1970년대에 가장 왕성한 치료가 시행되어 왔다. 현재는 임상적 응용에 대한 부작용 및 치료로서 얻는 잇점 등에 대한 기초연구는 확립 되었고 각종 암에서의 적정 선량결정, 각종 질환별 중성자치료의 적합성 판단 등에 대한 연구가 진행 중이며 앞으로 치료 가능한 암, 어느정도 효과를 얻는 암, 또는 효과가 없는 암 등으로 분류되는 최종 검토가 진행될 것으로 판단된다.

끝으로 1985년 시애틀 워싱턴 대학의 다년간의 경험을 총정리한 보고를 보면 첫째 중성자치료가 절대적으로 우선인 암으로 타액선암과 전립선암, 둘째 확실한 효과를 얻는 것으로 연부조직육종 및 골육종, 셋째 현저한 가능성을 보이는 것으로 방광암, 넷째 어느정도 한 몫을 할 것으로 생각되는 두경부의 편평상피암, 자궁경부암, 비소세포성 폐암, 다섯째 한번쯤 생각해 볼 만한 것으로 악성도가 높은 뇌세포암, 악성흑색종, 취장암, 여섯째 거의 효과없다는 결

론을 얻은 것으로 식도암 등으로 분류하여 정리하고 있다.

7. 結 論

암의 방사선치료에 널리 쓰이고 있는 일반 방사선에 비해 고LET방사선인 중성자선은 조밀한 전리작용을 하는 특성에 의해 직접작용에 의한 생물학적 효과를 초래함으로써 다음과 같은 특징을 가진다. 첫째 산소증강율(OER)이 낮아 저산소세포의 치사에 더욱 효과적이다. 둘째 방사선 손상에 대한 회복이 적게 일어나 세포치사율이 높다. 셋째 세포분열주기에 따른 방사선효과의 차이가 적다. 이러한 특징은 저LET방사선으로는 효과적 치료가 불가능한 특정한 암에서 중성자선을 사용함으로써 치료효과를 높일 수 있는 이론적 근거가 된다. 그러나 모든 암에서 효과가 높은 것은 아니며 임상적 응용에 관하여 아직 연구가 진행 중으로 그 사용범위는 현재까지는 국한되어 있다.

References

1. Catterll, M. and Bewley, D. K.: Fast neutrons in the treatment of cancer. Academic Press. London, 1979.
2. Fletcher, G. H.: Textbook of radiotherapy, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
3. Fowler, J. F.: Nuclear particles in cancer treatment. Addam Hilger Ltd, Bristol, 1981
4. Hall, E. J.: Radiobiology for the radiologist, 2nd ed. Harper & Row Publishers, New York, 1982
5. Khan, F. M.: The physics of radiation therapy. Williams & wilkins, Baltimore, 1984.
6. Silverman, R and Distasio, J.: Radiation therapy with heavy particles and fast electrons, Noyes data corp. Park Ridge, New-Jersey, 1980.