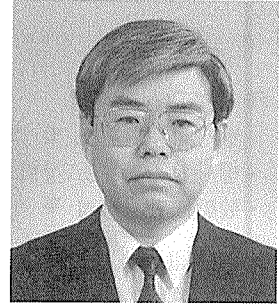


중성자선 방사선치료

Neutron Radiotherapy



류 성 렬

원자력병원 치료방사선과

I. 서 론

영국 캠브리지 대학 물리학교수 Chadwick 이 1932년 중성자를 발견한지 6년이 지난 1938년 미국 버클리의 Lawrence가 싸이클로트론을 발명하였고 Stone에 의해 최초의 중성자선 치료가 시작되었다.⁴⁾ 그로부터 1943년까지 각종 암에 대한 치료를 시행한 결과 대부분의 환자에서 심각한 부작용이 나타남으로써 치료가 중단 되었다.^{9) 10)} 그 후 방사선 물리학 및 생물학적 연구가 면밀히 진행되어 정상조직의 불필요한 방사선에서 다시 임상 시도가 된 후 각종 진행성 암에서 의미있는 치료 성적 향상을 얻었다.³⁾ 이러한 향상의 중요한 인자는 방사선 조사방법의 진보와 선량 분할 방법에 대한 방사선 생물학적 해석으로서 정상조직 손상을 최소화하여 치료효과를 최대화 할 수 있었기 때문이다.

최근 병원에서 설치되어 사용하는 고에너지 장비로써, 완전회전식 조사대(gantry) 및 환자치료대(couch), 자동 개폐식 차폐장치 등 현대적 중성자선 치료 장치를 집합한 고에너지 싸이클로트론 가속기가 개발되어 사용됨

으로써 코발트 및 선형가속기에 버금가는 기계적 안정성을 확보하여 정밀조사치료가 가능하게 되어 치료성적 향상에 많은 기여를 하게 되었다.

II. 중성자선 선원과 그 이용

중성자선을 암치료에 사용하기 위한 중성자선원은 원자로, ²⁵²Cf(californium) 밀봉 선원, D-T generator 및 싸이클로트론 가속기에 의한 고에너지 중성자선 등이 있다.⁴⁾ 원자로에서 발생하는 저에너지 중성자선은 평균에너지가 2MeV로서 체내 투과력이 약하므로 주로 보론중성자포획치료(BNCT: Boron Neutron Capture Therapy)에 사용된다.¹²⁾ 이는 뇌종양환자에서 보론 화합물을 정맥주사하면 보론이, 혈관-뇌 장벽이 깨어진 뇌종양 조직에 침투 분포하게 되고 여기에 원자로 중성자선을 조사하면 보론이 중성자선을 포획함과 동시에 핵분열이 일어나 알파선 등과 같은 중입자를 발생하게 되어 이 입자선이 종양세포를 치사시킴으로써 정상조직을 보호하고 뇌종양 방사선 치료효과를 얻는 것이다.

^{252}Cf 는 핵분열에 의해 중성자선과 감마선을 방출하는 방사성동위원소이며 이를 삽입용 침으로 제작하여 강내치료 또는 조직내치료 등 중성자선 근접치료에 이용한다.⁷⁾ 반감기는 2.65년이고 에너지는 2~2.5MeV이다. 대상환자 선택은 중성자선 외부 조사치료의 원리와 같고 진행성 자궁경부암, 일부 두경부암 등에서 시행하여 그 효과가 보고 된 바 있다.

가속기에 속하는 D-T generator는 중수소(deuteron)를 가속하여 삼중수소(tritium)에 충돌시키면 중성자선이 발생하는 원리를 이용한 것이다.⁸⁾ 입사 중수소는 250KV 정도의 저에너지로 가속하여도 14MeV 중성자선을 발생시키므로 효율이 높고, 단일에너지 중성자를 방출하며 값이 저렴하고 기기 크기가 작아 회전조사가 가능한점 등 장점이 많아 1970년대 여러 연구기관에서 설치 이용하였다.

싸이클로트론은 양전하를 띤 입자(양자, 중수소, 삼중수소, 알파선 등)가속기이며 가속된 입자를 베릴리움 표적에 충돌시키면 중성자선이 방출된다.⁹⁾ 또한 각종 원소에 충돌시키면 이 원소의 핵과 작용하여 방사성동위원소로 변환시키므로 방사성동위원소 생산에도 이용된다. 싸이클로트론은 제작하기에 따라 수MeV에서 수백MeV까지 각종 에너지가 가능하다.

III. 싸이클로트론

원자력병원 싸이클로트론은 1986년부터 가동된 현대형 병원용(medical cyclotron)으로 50MeV 가변에너지 싸이클로트론이다.¹⁷⁾ 싸이클로트론 중성자선 치료장치는 기기 설계가 완전 전자화 되어 컴퓨터로 조작되므로 운전, 조정 및 수리가 간편하다.

조사대 (gentry)는 선형 가속기와 같은 형태로 (그림 1) 360° 회전조사, 조사대 내장 전동구동식 조사야 조절장치(collimator), 기

계적으로 조사야 조준이 되도록 하는 치료대(patient couch)등 환자치료기술이 선형가속기 또는 코발트 치료기와 동일하게 간편하고 정밀히 조작할 수 있도록 함으로써 치료의 부작용을 최소화 하도록 되어 있다.

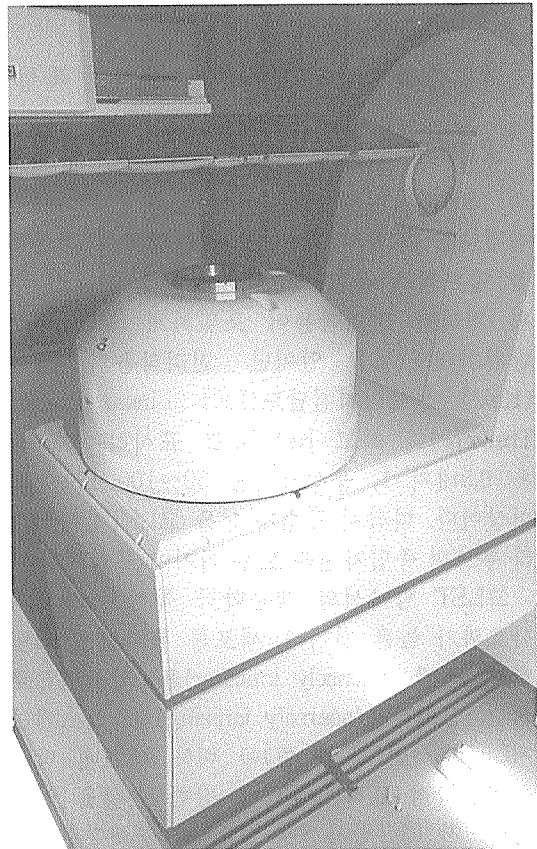


그림 1. 원자력병원 중성자선 치료장치, 매우 크지만 회전식 조사대 및 환자 치료대 등 일반 방사선 치료기와 동일한 정밀성을 가진다.

치료대는 완전 회전식이며 치료대에 내장된 collimator로 5×5cm에서 30×30cm의 조사야를 무한가변으로 얻을 수 있으며 wedge filter 및 차폐벽돌을 사용 할 수 있다. 중성자선은 50.5MeV로 가속한 양자를 베릴리움 표적에 충

들시켜 방출한다. 선원축 거리(SAD : source axis distance)는 150cm, 표면최대선량점 심도 1.35cm, 50% 심부선량점 14.5cm(10×10cm 조사야시)이며, 중심축 심부선량률(central axis depth dose)은 마이크로트론 6MV X-선과 유사하다.

IV. 중성자선의 방사선 생물학적 특성

중성자는 크기가 양자와 같고 무게가 전자의 1800배이며 전하를 띠지 않은 입자이므로 매질내를 통과시 같은 크기인 양자와 충돌을 잘 일으켜 반동된 양자에 의해 X-선보다 단위 거리당 전리작용이 조밀하게 일어난다.⁶⁾ 단위거리당(μ) 일어난 전리작용의 양을 (KeV) 선에너지전달도(LET : Linear Energy Transfer)라 하고 KeV/ μ 로 표시하며 X-선은 0.5내지 1, 중성자선은 50~100 또는 그 이상이다. 따라서 중성자 선을 고LET방사선이라 부르며 중입자선은 모두 여기에 포함된다.

고LET 방사선의 생물학적 특징은 세포치사효과가 높은 것이다. 세포를 통과할시 조밀한 전리작용(densely ionizing)을 일으키므로 생긴 전리작용(sparsely ionizing)을 일으키는 저LET방사선(X-선 등)에 비해 세포내 방사선생물학적 표적(DNA)에 강한 손상을 일으킨다. 저 LET방사선은 DNA의 단쇄절단(single strand break)이 주로 일어나며 이는 즉시 재생 되어 회복되어 버리지만 고LET방사선은 복쇄절단(double strand break)이 많이 일어나 손상의 회복이 안되어 세포치사효과가 크다.

세포 치사 효과를 LET치에 따라 상호 비교하는 것을 방사선 생물학적 효과비(RBE : Relative Biological Effectiveness)라 한다. 코발트 감마선에 의한 세포치사 효과를 1로 하였을 때 동일한 생물학적 효과를 얻는 데 필요한 방사선량으로 환산하면 중성자선의 경우

RBE는 평균 3.0정도이다. 원자력병원 중성자선 단일조사에 의한 마우스 공장소낭선세포 재생율(Regeneration of mouse jejunal crypt cells)에 대한 RBE는 2.8로 측정되었다.¹⁵⁾ LET치가 100KeV/ μ 이하에서는 LET치가 높을 수록 RBE가 높아지며 세포종류에 따라 다르다. 즉 RBE가 높을 수록 중성자선 치료 효과가 높다.¹³⁾

이러한 기전을 근거로 중성자선 치료 적응암을 선택하는 원칙은 다음 몇가지로 분류된다.^{4) 6)} 첫째, X-선은 세포내 산소가 있을 때 무산소시 보다 치사율이 높으며 이를 산소증강율(OER : Oxygen Enhancement Ratio)이라 한다. X-선의 OER은 2.5내지 3.0정도이다. 고LET방사선은 산소유무에 따른 치사율 차이가 적어 OER이 낮으므로 저산소세포를 많이 포함하고 있는 진행성 암에서 저LET방사선 보다 효과가 높을 것으로 판단된다. 둘째, 고LET방사선으로 DNA의 복쇄절단을 초래하면 손상이 회복 되지 않으며 이는 준치사손상(SLDR : Sublethal damage repair) 및 잠재치사손상으로부터의 회복(PLDR : Potentially lethal damage repair)이 되지 않는 것을 말한다. 셋째, 저LET방사선에서는 세포분열 주기중 S기의 세포가 M, G2기 세포에 비해 방사선 저항성이지만 고LET방사선은 그 차이가 적다. 보통 세포분열 주기가 길거나 휴지기(GO)가 긴 세포의 경우 저LET방사선에는 준치사손상으로부터의 회복이 잘 일어나므로 이러한 세포에 의한 종양 또는 증식속도가 느린 세포는 중성자선에 대한 치사효과가 상대적으로 높다. Batterman등은^{1) 6)} 종양세포 doubling time과 RBE와는 비례적 상관관계가 있음을 인체의 각종 암의 폐전이 병소에 대한 중성자선 RBE 측정으로 밝힌 바 있다. 그 결과 타액선 암, 전립선암 또는 직장암 등이 여기에 해당되어 이들 암이 중성자선 치료의 주 대상이 될 수 있다고 하였다.

V. 임상 적응증

외국에서 과거 약 20년간의 중성자선치료 경험에 대한 결과와 상기 방사선 생물학적 기전에 의한 중성자선 치료 대상 암 종류는 대체로 크게 3개 그룹으로 분류 할 수 있다.²⁾
¹⁰⁾ (표 1) 첫째, 중성자선치료가 기존 방사선 치료에 현저하게 효과가 높은 암으로서 타액선암, 골 및 연부조직 육종, 전립선암 그리고 수술불능 또는 재발성 직장암이 있다. 둘째, 연구자에 따라 효과가 어느정도 발견 되어 향후 계속 된 임상 연구의 결과를 기대하는 암으로서 진행된 두경부암, 거대 경부전이암, 수술 불능의 유암, 통상 치료법으로 치료가 불가능한 비소세포성 폐암, 다형성교아세포종, 악성 흑색종, 진행성 갑상선암 등이 있다. 셋째, 효과가 뚜렷이 나타난 것은 아니나 중성자선치료의 3가지 이론적 근거에 적합한

표 1. 적응증의 분류

A그룹	1. 타액선암 2. 전립선암 3. 골 및 연골암 4. 연부육종 5. 수술불능 및 재발성 직장암
B그룹	1. 진행성 두경부암 2. 거대 경부전이암 3. 진행성 유방암 4. 비소세포성 폐암 5. 뇌의 악성신경교종 6. 악성 흑색종 7. 진행성 갑상선암
C그룹	1. 거대 종괴, 10cm 이상 2. 수술후 재발암 3. 일반 방사선 치료로 불가능한 암 4. 거대 중간엽세포암 5. 재 방사선치료

암으로서 거대한 종양 덩어리를 형성한 암, 간엽조직세포에서 시발된 암, 각종 치료 후 재발 또는 치료 불가능한 말기암, 재발성 및 수술 불능의 갑상선암 등이 있다. 현재 원자력병원에서 치료하고 있는 대상환자도 이 범주 내에 속한다.¹⁰⁾

VI. 중성자선 치료성적

원자력병원에서 1986년 10월부터 1996년 12월까지 중성자선 치료를 받은 환자는 총 351명이었다. (표 2) 그중 직장암, 두경부암 및 타액선 암이 다수를 차지하였고 전립선암은 한국인에서의 발병율이 낮아 중성자선 치료대상도 적었다.

타액선암은 1986년 11월부터 1993년 6월까지 35명에 대한 분석을 하였고 총추적기간은 7년 7개월이었다. 치료에 대한 완전관해는 35례중 31례(89%)에서 있었고 10례(32%)에서 실패하여 국소조절은 35례중 25례(71%)였고 평균생존기간은 31.3개월이었으며, 5년 생존율 45%, 중증 합병증은 13%에서 있었다.

전립선암은 1987년 1월부터 1992년 6월 사이 총 18명을 치료하였고 총 추적기간은 6년이었다. 완전관해는 18례중 15례(83%), 4례(27%)에서 실패하여 국소조절은 13례(72%)였고, 평균 생존기간은 23.8개월이었으며, 5년 생존율 35%, 중증 합병증은 33%에서 있었다.

진행성 두경부암은 1986년 11월부터 1992년 12월 사이에 총 39례를 치료하였고 총 추적기간은 8년이었다. 완전관해는 39례중 30례(77%), 24례(70%)에서 실패하여 국소조절은 7례(18%)였고, 평균생존기간은 11개월, 2년 생존율 18%, 중증 합병증은 15%였다.

수술불능 및 재발성 직장암은 1987년 10월부터 1992년 4월 사이 총 53례에서 치료하였고 총 추적기간은 4년 8개월이었다. 완전관해는 53례 중 40례(76%), 그중 20례(50%)에

서 실패하여 국소조절은 25례(53%)였고 평균생존기간은 14.5개월, 2년 생존율 30%, 중증합병증 13%였다.

연부육종은 1986년 10월부터 1992년 8월 사이 총 31례에서 치료하였고 총 추적기간은

7년 10개월이었다. 완전관해는 31례중 20례(65%)였고 그중 6례(30%)에서 실패하여 국소조절은 18례(58%), 평균생존기간 26.9개월, 5년 생존율 33%, 중증 합병증은 10%였다.

표 2. 치료환자 질병별 분포(1986. 10-1996. 12)

	중성자선 단일	혼합방사선	계
타액선암	43	11	54
전립선암	14	6	20
골암	15	6	21
연부육종	41	2	43
직장	59	18	77
두경부	40	34	74
경부전이	3	3	6
유방		4	4
악성신경교종	2	1	3
악성흑색종	6		6
갑상선	5	1	6
고식요법	29	8	37
총 계	257	94	351

표 3. 치료성적

	타액선암	전립선암	두경부암	직장암	연부육종
환자수	35	18	39	53	31
관해율	89%	83%	77%	76%	65%
국소조절율	71%	72%	18%	53%	58%
평균생존기간	31.1개월	23.8개월	11개월	14.5개월	26.9개월
생존율	45%(5년)	35%(5년)	18%(2년)	30%(2년)	33%(5년)
중증합병증발생율	17%	33%	15%	13%	10%

이상의 대표적 치료성적은 표 3에 종합하였다.

중요 합병증으로^{11, 16)} 연부조직 괴사, 누공 형성, 출혈 등이 있어 수술적 처치가 요하였고 경우에 따라 사망한 예도 있었다. 진행성 두경부암은 치료전 이미 암 침윤이 근육 깊

숙히 진전되어 있었거나 골 괴사를 동반한 상태였으므로 이와 관련된 합병증의 발병율이 높았으며 타액선 암에서도 유사한 원인으로 합병증의 가능성이 높았다. 전립선 암의 경우는 골반강내 장관 등 방사선 민감장기의 손상에 의한 중경의 장출혈, 누공 등의 합병

증을 많이 초래하였다.

Ⅶ. 결 론

중성자선 치료는 현재 20여년의 역사밖에 안되므로 방사선발생장치의 기기적 문제, 방사선 물리학적 기술, 방사선 생물학적 해석 등에서 향후 더욱 발전될 여지가 많을 것으로 생각된다. 현재 시점에서 방사선 부작용을

더욱 줄이는데 노력을 기울이고 있으며 이는 장비를 비롯한 치료기술 향상으로 의의있는 진전을 얻을 것으로 사료된다. 따라서 한정되어 있지만 대상이 되는 환자에서는 현저한 치료효과를 기대할 수 있으므로 중성자선은 이러한 예에서 X-선, 감마선에 완벽한 대안으로 이용될 수 있으며 그 범위는 향후 더 넓어질 것으로 기대된다.

References :

1. Battermann JJ, Breur, Hart GAM, van Peperzeel H. Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and Cobalt-60 gamma-rays. *Europ J Cancer* 1981;17:839-548
2. Catterall M. "Controlled" clinical trials in neutron therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13:1961-1965
3. Catterall M. The treatment of advance cancer by fast neutrons from the Medical Research Council's Cyclotron at Hammersmith hospital, London, *Europ J Cancer* 1974;10:343-347
4. Catterall M, Bewley DK. Fast neutrons in the treatment of cancer. London Academic Press, 1979
5. Field SB, Hornsey. RBE values for cyclotron neutrons for effects on normal tissues and tumors as a function of dose and dose fractionation. *Europ J Cancer* 1971;7:161-169
6. Fowler JF. Nuclear Particles in cancer treatment. Bristol Adam Hilger Ltd, 1989
7. Maruyama Y, Kryscio R, van Nagell JR, Yoned J, Donaldson E, Hanson M, Beach JL, Feola JM, Martin A, Parker C. Clinical trial of Cf-252 neutron brachytherapy vs. conventional radiotherapy for advanced cervical cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1985;11:1475-1482
8. van Peperzeel HA, Breur K, Broerse JJ, Barendsen GW. RBE values of 15 Mev neutrons for responses of pulmonary metastases in patients. *Europ J Cancer* 1974;10:349-355
9. Stone RS. Neutron therapy and specific ionization. *AJR* 1948;59:771-785
10. Stone RS, Larkin JC. The treatment of cancer with fast neutrons. *Radiol* 1942;39:608-620
11. Tsunemoto H, Morita S, Satoh S, Ino Y, Yoo SY. Present status of fast neutron therapy in Asian countries. *Strahl Onkol* 1989;165:330-336
12. Wellum GR, Zamenhof RG, Tolpin El. Boron neutron capture radiation therapy of cerebral gliomas : An analysis of the possible use of boron-loaded tumor-specific antibodies for the selective concentration of boron in gliomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1982;8:1339-1345
13. Withers HR, Thames Jr. HD, Peters LJ. Biological bases for high RBE values for late effects of neutron irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1982;8:2071-2076
14. Yoo SY. Response of rectal cancer with gross disease presentation to fast neutron as primary radiotherapy. Oral presentation at international conference of "Neutrons in Cancer Therapy." Cambridge, Oct 1-3, 1992
15. 류성렬, 고경환, 조철구, 박찬일, 강위생, Walker 256 carcinosarcoma의 원자력병원 싸이클로트론 속 중성자선 분할조사에 대한 생물학적 효과비에 관한 연구, 대한치료방사선과학회지 1987;5:75-82
16. 류성렬, 고경환, 조철구. 50MeV 속중성자선의 방사선치료 효과에 관한 임상적 관찰. 대한암학회지 1988;20:73-81
17. 류성렬, 노성우, 정현우, 조철구, 고경환, 박주식, Juri Eenmaa. 원자력병원 중성자선 치료기의 물리적 특성. 대한치료방사선과학회지 1988;6:85-91