

암 치료를 위한 보론 중성자 포획치료의 현황



김 미 숙
원 자 력 병 원
방 사 선 종 양 학 과

서 론

현재 뇌종양의 치료는 크게 수술, 방사선치료, 항암 화학요법으로 나누어진다. 특히 뇌종양중 다형성 교모 세포종(Glioblastoma Multiforme, GM)과 역형성 성상세포종(anaplastic astrocytoma, AA)을 포함한 악성종양의 경우 다른 부위에서 생기는 종양과 달리 전이 자체는 매우 드물다. 그러나 주위 침윤성으로 수술로 종양을 완전 제거하더라도 그 주위에서 재발이 빈번하여 수술 만으로는 효율적 치료가 힘들다. 방사선치료를 수술 후에 추가함으로 생존율을 높이지만 뇌종양세포는 저 LET(linear energy transfer) 방사선치료에 비교적 내성(resistance)이 있어 생존율의 증가가 미비한 실정이다. 또한 정상 뇌 조직에는 Blood Brain Barrier(BBB)라는 뇌 조직 고유의 관문(barrier)이 존재하여 항암 화학제가 혈액 내에서 정상 뇌 조직으로 침투하는 것이 힘들다. 비록 종양에는 이와 같은 BBB가 없다고 하지만 혈관을 통하여 주입하는 많은 종류의 화학약물이 뇌종양 세포에 침투

하는 것이 힘들다. 그 외 근접 방사선치료(Brachytherapy), 온열요법(Hyperthermia), 면역요법, 유전자요법, 방사선감작제(radiation sensitizer) 이용, 광역학치료(photodynamic therapy) 등이 다른 부위의 종양에 비해 활발히 연구되고 있지만 치료결과는 만족할 상태가 아니다. 이런 암치료에서 가장 중요한 것은 정상조직의 손상을 극소화하면서 종양에는 선택적으로 극대의 손상을 주는 것이다. 이런 시도 중 하나가 보론중성자 포획치료(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)이다. 이 치료법은 신경외과, 방사선종양학과, 핵의학과의 임상의학 부문과 원자로 관련 설계를 담당하는 핵물리, 핵공학 부문, 보론화합물 합성에 관련된 화학 부문, 방사선안전관리, 선량분포에 관한 연구 부문 등에서 여러 전문가가 상호 협력해야 하며 치료장비로 원자로가 필요한 결코 간단하지 않은 치료법이다. 그러나 현재 뇌종양치료에 국한되어 있지만 향후 다른 부위의 종양치료로 확대되면서 새로운 암 치료법의 획기적 계기가 될 수 있는 분야로 각계에서 이에 대한 관심이 필요하다

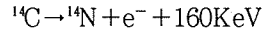
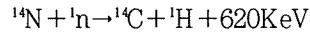
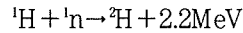
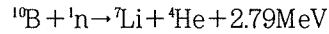
고 생각된다. 이에 BNCT의 치료 원리, 역사적 배경, 개발현황 및 치료결과에 관한 고찰을 하고자 한다.

본 론

가. 치료원리

BNCT는 방사성동위원소가 아닌 보론(^{10}B)이 열중성자를 흡수하여 고 LET입자를 방출하는 핵융합에 근거하고 있다. 이 고 LET입자는 알파입자 및 리튬으로 방사선 생물학적 영향 면에서 다른 방사선 입자에 비해 파괴력이 매우 크다. 이중 알파입자는 1.47MeV의 평균 운동에너지를 가지며 리튬은 0.8MeV의 운동에너지를 가짐으로 비정거리가 각각 $9\mu\text{m}$ 와 $6\mu\text{m}$ 로 추정된다. 따라서 세포 하나의 지름을 약 $10\mu\text{m}$ 로 추정하면 이러한 고 LET 입자가 영향을 미치는 거리는 세포 한 두개에 해당된다(그림 1). 따라서 종양세포에 집중적으로 보론화합물을 분포 시키고 외부에서 열중성자를 조사시 핵융합은 종양세포에만 선택적으로 발생하고 이 반응의 결과로 일어나는 알파입자는 그 비정거리가 짧기 때문에 종양세포에만 선택적으로 손상을 준다. 주위 정상조직에 보론화합물이 없는 경우 이런 핵

융합이 일어나지 않기 때문에 고 LET 입자에 의한 손상은 줄게 된다. 그러나 우리 인체조직내 광범위하게 분포하는 수소와 질소에 대한 열중성자간의 포획반응이 종양 및 정상조직에 관계없이 수반되게 되는데 이 포획반응으로 감마선 및 프로톤을 생성하게 된다. BNCT에서 일어나는 중요한 반응은 아래와 같다.



보론화합물 중 현재까지 임상에서 가장 많이 사용된 것은 BSH (Sodium mercaptoundeca-hydrodecaborate $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$)이다. 그 특성과 안정성이 이미 널리 알려져 있고 가격이 저렴하며 구입이 용이하다. 반면 BSH의 종양대 혈액내 농도비 (tumor/blood ratio)는 BSH 주사후 6시간째 1이며 18에서 24시간에 2~3에 도달하고 종양내 농도는 $25\mu\text{m}$ 으로 종양 친화력이 만족할 수준이 아니다. BBB를 통과하지 않는 약물로 종양에서 BBB의 기능이 다양한 것으로 보고되기 때문에 종양세포에 따라 친화도에 큰 차이가 있을 수 있다. 또한

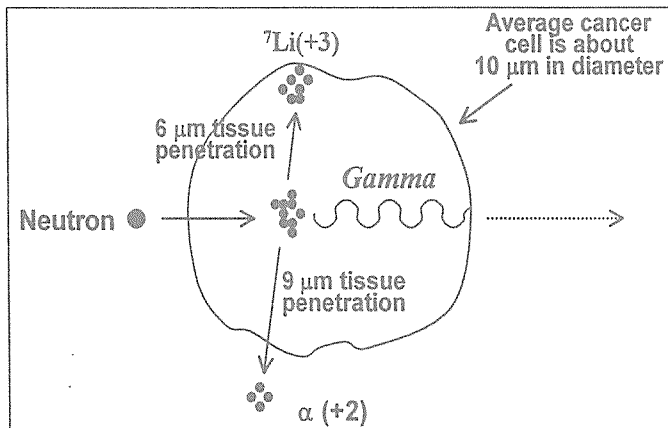


그림 1 종양세포내에서 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 반응

정상적으로 BBB가 충분히 기능하지 못하는 곳인 뇌하수체 (pituitary gland), 송과체 (pineal gland), median eminence, circumventricular organs, locus ceruleus, choroid plexus는 상대적으로 보론화합물의 농도가 높기 때문에 이와 같은 정상조직의 손상이 높을 수 있다. Hatanaka 교수는 BNCT치료 환자 중 뇌하수체 기능이 없어지는 것을 보고하였다. 특히 위의 조직이 뇌의 심부에 있기 때문에 열외증성자를 이용하여 심부에 있는 종양을 치료시 이런 정상조직의 피해는 심각하게 된다. 따라서 최근에 많이 사용되는 BPA (Boronophenylalanine)는 BBB를 통과하는 물질로 열외증성자치료에 적당한 보론화합물이다. BPA의 정상 뇌조직 농도는 혈액농도의 75%에서 100% 정도 분포하며 종양 내 농도는 혈액농도에 비해 2에서 4배정도가 높은 것으로 알려져 있다. Amino acid에 유사체 (analog)인 BPA는 독성이 거의 없고 PET에 응용이 가능하여 종양 및 정상조직 내 분포를 쉽게 알 수 있는 여러 장점이 있으나 매우 고가이다.

증성자는 에너지에 따라 열외증성자(0.5eV 이하), 열외증성자(10KeV 이하), 고속증성자(10KeV 이상) 등과 같이 3가지 형태로 구분하는데 대부분 물질들의 반응 단면적은 에너지에 반비례 하는 경향이 있다. 따라서 포획치료에 있어 이용하는 증성자는 열외증성자이며 이는 물질 내에서 빠르게 감소하기 때문에 종양이 표면에서 2내지 3cm 이내에 있어야 하고 수술로 종양부위를 제거해야 하며 두개골을 절개한 상태에서 조사해야 한다. 이에 반해 열외증성자는 어느 정도 깊이에도 달하여 열외증성자화 하게 되어 포획반응이 일어나므로 심부에 위치한 종양을 두개골을 절개하지 않은 상태에서도 치료가 가능하다. 현재 열외증성자 또는 열외증성자를 발생시키는 방법으로 원자로 및 선형가속기, 방사성동위원소인 californium 252를 이용하는 방법

등이 있는데 원자로 이용만이 상용화된 것이며 그 외는 연구단계에 있다.

나. 국내외 역사적 배경 및 기술개발 현황

1) 미국

이 치료법의 원리는 Chadwick이 중성자를 발견한 공로로 노벨상을 받은 다음해인 1936년 Locher에 의해 이론적으로 제시되었다. 이러한 치료법의 가능성을 언급한 이후, 1950년대에 이르러 Massachusetts General Hospital의 WH Sweet가 기초적인 실험을 거쳐서 Brookhaven Graphite Research Reactor (BGRR)에서 처음으로 임상에 적용한 후 약 8년간 환자를 치료하였다. 이후 Brookhaven Medical Research Reactor (BMRR)가 만들어져 1959년부터 1961년까지 18명의 환자를 치료하였고 Massachusetts Institute of Technology Reactor (MITR)에서도 17명의 환자를 치료하였다(표 1). 그러나 이 당시까지 BNCT로 환자의 생존율을 증가시키는데 실패하여 임상연구는 결국 중단하게 되었다. 치료의 실패 이유는 첫째 열외증성자의 에너지가 너무 낮아 투과력이 부족한 관계로 종양에 충분한 방사선량이 도달하지 못하였고 둘째 종양에 보론의 축적이 되지 않았다. 즉 혈액에 대한 종양내 보론 비율이 1보다 낮아서 오히려 혈관의 손상 등이 일어나 치료 효과없이 부작용만 나타났던 것이다. 그 후 임상연구는 중단하고 새로운 종양 친화력을 가진 보론화합물의 개발과 투과력이 강한 증성자선을 연구하기 시작하였다. 1967년 Soloway에 의해 BSH가 개발되어 그 독성 및 조직 내 분포, 역동학적 연구가 완료되었다. 1980년대에 투과력이 강한 열외증성자선을 BMRR에서 얻을 수 있게 되면서 6내지 7cm 깊이의 종양에도 치료가 가능하게 되었고 보론화합물의 개발도 이루어져 BPA가 사용되었다. 이러한 기술적 발전으로 1994년 9월부터 BMRR 및 MITR에서 BPA와

표 1 보론 중성자 포획치료에 사용된 원자로¹⁾

<p><i>Early US trials (number of patients treated)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brookhaven Graphite Research Reactor (BGRR), 1951-61 (28) 2. Brookhaven Medical Research Reactor (BMRR), 1959-61 {17} 3. Massachusetts Institute of Technology Reactor (MITR), 1959-61 {18} <p><i>Japanese reactors used in BNCT (past en present)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hitachi Training Reactor (HiTR), 1968-75 {13} 2. JAERI Research Reactor (JRR-3), 1969 {1} 3. JAERI Research Reactor (JRR-4), 1990-... [>30] 4. Musashi Institute of Technology Reactor (MuITR), 1977-89 (>100) 5. Kyoto Univ. Research Reactor (KURR), 1974, 1981, 1990-... [>60] <p><i>Epithermal Neutron Beams (ss of 1/1/96)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MITR (-II), September 1994-... {6} 2. BMRR, October 1994-... {5}

열의중성자선을 이용한 새로운 BNCT치료법이 뇌종양 환자를 대상으로 다시 시작되었고 현재까지 알려진 바에 의하면 그 효과가 좋은 것으로 되어 있다. 또한 같은 방법으로 피부암인 흑색종에 대한 치료가 동시에 진행되고 있는데 이는 역시 BMRR과 New England Medical College에서 주관하여 실시되고 있다. 한편 원자로를 이용한 중성자 치료가 외에 병원에도 설치가 용이한 선형가속기를 이용한 BNCT치료가 활발히 개발이 진행되고 있는데 아이다 및 버클리 대학에서 이 분야에 대한 연구가 상당히 진척되었다고 한다. 또한 새로운 보론화합물로 보론 포르필린제가 개발되었는데 이는 정상 뇌에 비해 종양에 최대 400배까지 선택적으로 흡수된다고 한다. 다만 예민한 광반응에 의해서 임상적인 응용에 문제점이 있는 것이 개선되면 효율적 치료가 될 수 있다. 최근에는 종양에 특이한 항체 등을 이용한 연구도 진행중이다.

2) 일본

1968년 Hatanaka교수가 MGH의 신경외과에서 fellowship을 하고 일본에 돌아가서 Tokyo Atomic Industry Research Laboratory에 있는 Hitachi Training Reactor(HTR)에서 열중성자를 이용하여 새로 개발된 보론화합물인 BSH로 환자를 치료하기 시작하였다. 1974년부터 Kyoto University Research Reactor(KURR)가 환자를 치료하기 시작하였고 HTR이 1975년 폐쇄되면서 Musashi Institute of Technology Reactor(MuITR)가 1976년부터 새로 가동되어 환자치료를 시작하였다. 이후 치료환자 증장기간 생존한 환자가 많은 것으로 알려져 그 치료효과를 인정받기 시작하였으며 미국 등의 연구에 자극이 되었다. 최근에는 교토대학이 가장 활발히 치료중이며 1995년 말부터 열의중성자선을 개발하여 현재 그 방사선 생물학적 영향을 검토중이다. 한편 일본에서는 영상진단법인 양성자 유도 단층 촬영법(PET, Posi-

tron emission tomography)을 이용한 생체내의 보론농도 측정법이 개발되었는데 본 치료법은 그 의의가 매우 크다고 할 수 있다.

3) 유럽 및 기타 국가

유럽공동체에서도 BNCT의 관심이 매우 높아 지난 수년간 네덜란드의 Petten 원자로를 이용한 BNCT 연구가 EC 15개 국가간에 합동연구로 진행되고 있고 1996년 열외 중성자를 이용하여 임상 실험을 시작하였다. 그 밖에 호주, 이란(Tehran Research Reactor), 대만(Tsing hua Open-Pool Reactor), Czech(LVR-15), Thailand(CF-252 storage tank) 등에서도 활발히 연구가 진행되고 있고 뇌종양 이외에도 간암 및 췌장암, 자궁경부암 등의 영역으로 치료범위를 넓히려는 노력들이 진행되고 있어 곧 이 방면에 좋은 성과가 있으리라 사료된다.

4) 국내

국내에서는 한국원자력연구소의 하나로 연구로 팀과 원자력병원 팀이 협동 체제 아래 연구중이다. 원자력연구에서는 수평 중성자공(neutron beam port)중 하나를 택하여 BNCT 시설을 설계하고 있다. 하나로는 설계시 BNCT의 요건이 없었기 때문에 세계적인 추세인 열외중성자를 이용하는 것은 불가능하다고 판단된다. 그러나 지금까지 BNCT 사례의 대부분은 열중성자를 이용한 것이며 열외중성자 이용은 그 유효성을 입증하기에 임상 사례가 아직 부족하다. 만일 열외중성자의 유효성이 입증된다면 이에 적합한 의료용 원자로의 설계를 고려하여야 할 것이다. 열중성자 BNCT의 기본적인 요구사항은 고속중성자와 감마가 충분히 낮으면서 높은 열중성자속을 얻는 것이다. 감마선을 선별적으로 차폐하는 것은 그리 어렵지 않지만 고속중성자를 선별적으로 차폐하는 것은 어려운데 거의 모든 물질이 열중성자에 대한 단면적은 크고 고속 중성자에 대한 단면적은 작기 때문이다. 현재 원자력연

구소에서는 고속중성자와 감마선을 선별적으로 차폐하여 BNCT에 적합한 열중성자를 얻을 수 있는 여과기를 설계하는데 노력을 하고 있다. 또한 원자력병원팀은 BPA의 국내 합성을 위한 노력, 보론화합물의 동태 파악연구, 미시적 선량측정방법의 확립 및 흡수선량의 측정을 위한 방법 정립, RBE 측정을 위한 실험방법의 구축을 다각적으로 연구중이다.

다. 치료방법 및 성적

현재까지 가장 많은 환자를 치료한 일본의 경우 1968년에서 1995년까지 일본 내 5개의 원자로를 이용하여 149명의 환자에서 164개 병발 부위에 BNCT를 시행하였다. 일본에서 시행한 BNCT치료법의 개요를 살펴보면 열중성자의 투과를 용이하게 하기 위해 종양 제거수술을 BNCT 시행 1에서 2주일 전에 시행한다. BNCT 시행 12시간 전에 보론화합물인 BSH을 동맥 주사한다. 시행 당일 전신마취하에 환자의 두개골을 절개 후 보론의 종양 조직내 분포를 알기 위해 조직을 조금 채취한다. 방사선 조사시 중성자속을 알기 위해 골드 와이어(Gold wire)를 뇌 표면에 부착시킨다. 환자를 중성자공에 연결된 조준기(collimator)에 위치시키고 방사선 조사를 시작한다. 환자에서 중성자 조사 전과 조사 후에 혈액을 채취하여 prompt gamma ray spectrometry를 통하여 혈액내 보론화합물의 농도를 측정할 수 있다.

치료성적을 살펴보면 전체 149명의 치료 환자중 64명이 GM이고 39명의 환자는 AA, 17명의 환자는 Low Grade의 성상세포종(Low Grade astrocytoma) 그 외는 다른 종류의 종양이다(표 2). GM 환자의 7명(12%), AA 환자중 22명(56%) Low Grade 성상 세포종 중 8명(62%)이 2년 이상 생존하였다(표 3). 이중 2명의 GM과 4명의 AA 환자는 10년 이상 생존하였다. 이는 GM 환자에서 보통 수술과

표 2 보론 중성자포획치료를 받은 환자의 병리진단²⁾

	1968-1995
Glioblastoma	64
Anaplastic astrocytoma	39
Lowgrade astrocytoma	16
Brain stem glioma	8
Meningioma	6
PNET	6
Metastatic brain tumor	4
AVM	3
Others	3
Total	149 cases

표 3 보론 중성자포획치료를 받은 환자 증양세포의 종류 및 생존율²⁾

	more than 2 years	less than 2 years	total
Glioblastoma Anaplastic astrocytoma	7	53*	60
Low grade astrocytoma	22	17	39
astrocytoma	8	5	13
Total	37	75	112cases

* 4 patients were still alive and excluded in this series.

방사선치료를 시행하고도 장기 생존자가 거의 없는 것과 비교하면 좋은 성적이라 할 수 있겠다.

국내에서 어려운 환경 아래에서도 BNCT의 개발을 추진하는 것은 뜻 깊은 일이라 할 수 있다.

결 론

BNCT는 현재까지의 여러 치료법으로 해결되지 않거나 치료성적이 나쁜 증양에 새로운 계기를 마련할 수 있는 암치료 분야라 할 수 있다. 아직도 해결해야 할 난제가 많지만 적당한 에너지를 갖는 중성자 빔을 생산하고 또한 여러 증양세포에 선택적으로 붙는 보론 화합물 등이 개발되면 지금 시행되고 있는 뇌종양의 다른 어떤 증양에도 적용이 가능할 수 있고 좋은 성적을 내리라 기대된다. 이에

【참 고 문 헌】

- 1) Moss RL, Aizawa O, Beynon D et al. : The requirements and development of neutron beams for neutron capture therapy of brain cancer. Journal of Neuro-Oncology 33;27-40, 1997
- 2) Nakagawa Y, Hatanaka H. : Boron neutron capture therapy.-Clinical brain tumor studies. Journal of Neuro-Oncology 33;105-115, 1997