

레이저 이온 가속 기술을 이용한 암 치료 기기 개발

Cancer Treatment Equipment Development Using laser-Driven Ion
Acceleration Technology

정문연 (M.Y. Jung)	바이오메드연구실 실장
조원배 (W. B. Joe)	바이오메드연구실 선임연구원
박정원 (J. W. Park)	바이오메드연구실 선임연구원
이황운 (H.W. Hwang)	바이오메드연구실 선임연구원
양승경 (S.K. Yang)	바이오메드연구실 선임연구원
송동훈 (D.H. Song)	바이오메드연구실 선임연구원
박형주 (H. J. Park)	바이오메드연구실 선임연구원
신동호 (D.H. Shin)	바이오메드연구실 책임연구원
표현봉 (H. B. Pyo)	바이오메드연구실 책임연구원
박수준 (S.J. Park)	바이오의료 IT 융합연구부 부장
박선희 (S.H. Park)	융합기술연구부문 연구위원

X-선 혹은 감마선 등 종래의 방사선 치료는 양성자 혹은 이온에 의한 치료방법의 등장함에 따라 퇴조할 것으로 보인다. 그 이유는, 양성자 등 전하를 띠는 입자 치료기술이 치료 후 후유증이나 암의 재발을 현저히 억제시킬 수 있기 때문이다. 전하를 띠는 입자는 암 조직 전후의 정상 조직에 최소한의 피폭을 주나, X-선이나 감마선과 같은 광자들은 암 조직 전후의 정상세포가 암세포로 변화될 수 있는 정도의 피폭량을 주는 것으로 알려져 있다. 현재 임상 중인 양성자(혹은 극히 일부의 탄소이온 치료기)치료기는 1990년 미국의 로마린다(Loma Linda) 대학에서 최초로 건립된 방식인 사이클로트론 혹은 싱클로트론 가속기와 빔라인 및 겐트리(gantry)로 구성된다. 그 장치의 거대함만큼이나 가격과 유지비 등에서 일반 소형 병원에서 운영하기에는 쉽지 않아 보인다. 이에 본고에서는 소형병원에서도 운영할 수 있는 저비용의 레이저 양성자(이온) 가속방식의 등장 배경과 향후 전망을 논하고자 한다.

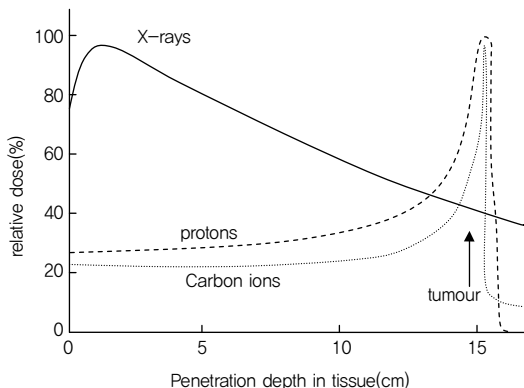
IT 융합 기술 특집

- I. 머리말
- II. 사이클로트론(또는 싱클로트론) 가속 방식
- III. 레이저 이온 가속 방식
- IV. 레이저 이온 가속용 고출력 레이저
- V. 레이저 이온 가속에 사용되는 소재와 실험조건
- VI. 양성자 빔의 암 치료 응용 및 생물학적 효과
- VII. 맺음말

I. 머리말

암 치료는 어렵다고 한다. 암의 종류는 암의 연구자들의 수만큼이나 다양하여 어렵다는 자조섞인 표현일 것이다. 지금 인류의 세 사람 중 한 명은 암으로 인해 고통 받는다고 한다. 즉, 암 연구는 인류의 구원의 문제가 되고 있다. X-선이나 감마선치료는 현재 방사선 암 치료의 98%를 차지하고 있다. 이러한 방사선 치료는 치료 후 후유증으로 인해 삶의 질이 문제화 되고 있다. 그러면 X-선이나 감마선 치료는 왜 후유증을 동반하는 것일까? 그것은 정상조직(세포)에 방사선 피폭을 남겨주기 때문이다. 방사선 피폭을 받은 정상세포는 세월이 지나 암세포화될 확률이 높다고 한다. 그래서 어린소아들이 방사선 치료를 받을 경우는 더욱 조심스러울 수 밖에 없다. 그렇다면, 현재 방사선 치료의 98%을 차지하는 X-선이나 감마선 치료기의 한계를 알아보자.

(그림 1)은 Bragg peak를 설명하는 그래프이다. X-선과 양성자(proton)의 흡수선량을 상대적으로 비교하였다. X-선을 100으로 할 때 X-선과 양성자의 흡수선량을 체내 깊이에 따라 비교한 것이다. X-선(또는 감마선)은 인체의 표피 부분에서 최대의 흡수치를 보이고 점진적으로 감소한다. 양성자는 특정 깊이에서 최대치를 보이고 최대치 앞과 뒤부분에서 X-선의 흡수치보다 현저히 낮다. 1903년 물리학자 Bragg는 전하를 띠는 입자



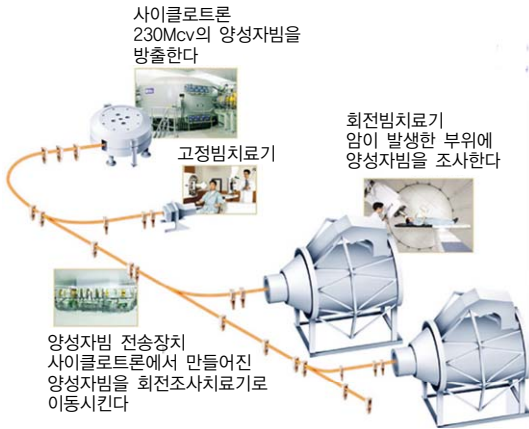
(그림 1) 조직 내의 X-선 빔과 하전입자 빔의 특성 비교

(양성자, 알파입자, 탄소이온 등)가 물질 속을 진행할 때 물질 속의 입자들을 이온화하면서 에너지를 잃고, 에너지가 감소되면서 물질 속의 입자들과의 cross section이 증가하면서 최종적으로 정지한다고 했다. 정지되기 바로 전에 하전입자의 집적도가 최대가 되는데 이를 Bragg peak라 부른다. 반면 빛의 입자인 X-선(혹은 감마선)은 점진적으로 감소하는 곡선을 그린다. 하전입자와 하전입자 아닌것의 차이이다. 이제 암조직에 방사선을 투여한다고 하자. 방사선은 암조직 주변의 건강한 조직(세포)에는 영향을 받지 않아야 한다. 당신은 어떠한 방사선을 선택할 것인가?

1990년 미국의 로마 린다(Loma Linda) 의과대학의료원에서 처음으로 양성자 치료기 설치를 시작으로 지금까지 전세계에 24대의 양성자 치료기와 3대의 탄소이온 치료기가 설치되어 암 환자를 치료하고 있다. 최근 미국, 일본, EU 국가들에서 하전입자 치료기의 도입이 가속되고 있고, 이러한 하전입자 치료기 제조사가 10여곳이 넘는다. 특히, (그림 1)에서 탄소이온 입자의 Bragg peak는 양성자보다 더욱 날카로운 peak를 보이고 있어, 일본의 Gunma University에서는 임상연구를 매우 활발히 진행하며 차세대 하전입자 치료를 앞당기고 있다.

II. 사이클로트론(또는 싱클로트론) 가속 방식

수소가스를 플라즈마 형태로 가열하면 다수의양성자를 얻을 수 있다. 이를 사이클로트론(cyclotron) 혹은 싱클로트론(synchrotron)에서 가속하면 양성자의 경우 ~250MeV, 탄소이온의 400MeV/nucleon 이온을 얻을 수 있다. 탄소보다 무거운 이온을 가속시킬수도 있다. 양성자나 탄소이온은 전하를 띠고 있다. 전하를 띠는 입자가 물질 속을 진행할 때 입자의 속도의 제곱에 비례하게 그 에너지를 잃는다. 이온은 방사선 치료효능이 광자나 전자에 비해 최소한 5배 이상 높아서 동일한 방사선



(그림 2) 1 사이클로트론/ 3 겐트리 형태의 대형 양성자치료기

량으로도 광자나 전자에 비해 높은 치료 효과를 나타낼 수 있다.

2007년 국립암센터는 (그림 2)와 같은 기종의 양성자치료기인 사이클로트론 기반 양성자 치료기를 도입하여 운영하기 시작하였으며 삼성의료원과 같은 대형병원을 중심으로 양성자 치료기 도입을 추진하고 있다. 가속기 기반 양성자 치료기는 장치가격만 1000억원대의 매우 고가이며, 가속기, 겐트리(gantry), 방사선 차폐시설 등을 위한 충분한 공간이 필요하여 이에 소요되는 건설비를 감안하면 초기 도입비용이 만만치 않은 장비이다. 또한, 이를 유지하기 위해 필요한 인력과 비용이 커서 1인당 1회 치료비용이 3000만원 이상으로 환자 개개인이 부담하기에는 매우 큰 액수다. 이온 치료기의 효능이 각종 암에 대한 긍정적인 임상 결과들이 쏟아져 나오면서 이온 치료를 받으려는 암 환자가 증가하는 추세에 있는 것에 반해 이를 수용할 수 있는 치료기 보급이 그 속도를 따라가지 못하고 있다.

(그림 3)은 최근에 도입되고 있는 compact형태의 양성자치료기이다. 사이클로트론 1대와 겐트리 1대의 조합으로 구성되면 장치의 가격은 사이클로트론 1대와 겐트리 3대의 장치에 비해 대략 1/3이 될 것으로 보인다. 이러한 compact한 형태의 양성자 치료기는 수년 전보



(그림 3) 1 사이클로트론/ 1 겐트리 형태의 compact형 양성자치료기

다 2013년 현재 7개 이상의 제조사가 등장할 정도로 그 보급이 빨라지고 있다.

III. 레이저 이온 가속 방식

최근 초고출력 레이저 증폭 기술의 출현으로 레이저를 이용한 이온 가속이 실험적으로 검증되고 레이저 이온 가속은 기존 방사선 가속기의 기능 일부 또는 전체를 대체할 수 있는 기술로 평가되면서 전세계적으로 국가 연구소와 대학을 중심으로 활발한 연구가 진행되고 있다. 레이저 기반 이온(양성자, 탄소이온 및 중입자 포함) 치료기가 상용화될 경우 장비가격, 설치비용 등과 같은 도입비용이 종래 양성자 치료기에 비해 10분의 1로 감소하고 비교적 저비용으로 운영이 가능하기 때문에 환자의 치료비 부담도 크게 경감할 것으로 예상된다.

1. 레이저 이온 가속과 상대론적 물리현상

기존의 대형 이온(혹은 입자)가속기와 비교해서, 레이저 기반 이온 가속 기술은 시설 규모와 비용에 있어서 큰 이점을 지니면서 전 세계적으로 활발히 연구되고 있다. 또한 기존의 이온가속기에 비해서 양성자 빔의 크기가 약 50마이크로미터 크기로 순간적으로 가속되면서 수십~수백 피코초 펄스의 다발(각각의 양성자는 수 피코초 이내의 펄스 폭)로 발생하는 특징을 가지고 있다. 1965년 A.V. Gurevich에 의해 이온 가속의 잠재적 근원으로 전하분리(charge separation)를 가늠할 수 있는

진공내에서의 등온팽창 모델이 제시되었고 추후 실험적으로 검증되면서 레이저 기반 플라즈마 이온가속 기술의 시발점이 되었다. 초강력 레이저 펄스를 반사 거울 등을 이용하여 타깃물질에 작은 초점으로 집속하면 높은 레이저 펄스가 시료에 집속되고 이로 인해 플라즈마가 형성된다. 이때, 플라즈마 내에 있는 전자는 레이저 펄스의 진행 방향으로 진행하려하는데 다음과 같은 상대론적 파라미터에 의해 결정된다.

$$a_0 = \frac{e E_0}{m_e c \omega} = \sqrt{\frac{I_0}{I}}$$

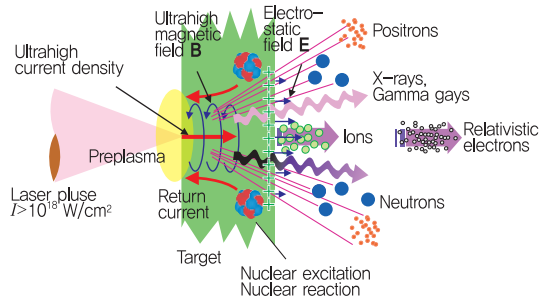
$$I = 1.37 \times 10^{18} W cm^{-2} (\mu m / \lambda)^2$$

여기서 e 와 m_e 는 전자의 전하와 질량이고, c 는 빛의 속도, I_0 , E_0 , λ , ω 는 레이저의 집속 강도, 전기장, 파장, 각 주파수이다. a_0 이 1보다 큰 경우 전자는 레이저 펄스의 전기장 내에서 상대론적 속도로 가속되는데, 이를 상대론적 플라즈마라고 한다. 또한 전기장 내에서 운동하는 전자의 운동은 다음의 로렌츠 힘 방정식으로 기술된다.

$$m_e \frac{d(\gamma v)}{dt} = -e \left(E + \frac{v}{c} \times B \right)$$

여기서, γ 는 상대론적 로렌츠 인자이고 B 는 레이저의 자기장이다. 즉, 레이저의 집속 강도가 약할 때는 ($a_0 \leq 1$), 전자의 속도가 빛의 속도에 비해 충분히 느려 전자의 운동은 대부분 전기장에 의해 결정된다. 그러나 레이저의 집속 강도가 강할 때는 ($a_0 > 1$), 전자의 속도가 빛의 속도에 근접하게 되어 자기장에 의한 힘의 방향인 $v \times B$ 방향, 즉 레이저의 진행방향으로 이동하게 된다.

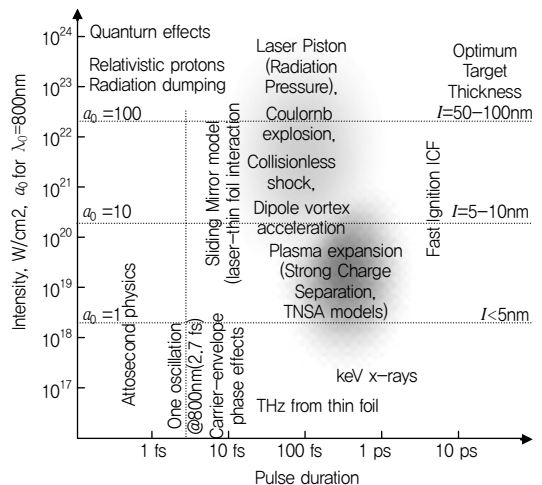
상대론적 영역에서의 레이저 플라즈마 상호작용은 (그림 4)에서 보는 바와 같이 고속전자(fast electron)에 의한 X-선, 감마선, 이온, 양전자, 중성자 발생 등 복잡한 물리현상이 동반되고, 이의 규명은 아직 많은 의견이 분분하나 다음 절에서는 이온 가속에 대한 대표적인 메커니즘만을 소개하고자 한다.



(그림 4) 초고출력 레이저 펄스와 물질과의 상대론적 물리 현상 개념도(Courtesy of H. Daido, 2012.)

2. 레이저 이온 가속 메커니즘[1]

초강력 펄스가 타깃에 집속되면 앞서 소개한 것처럼 이온이 가속되는데 이는 다양한 메커니즘에 의해 고속 전자 발생하기 때문이다. 이를 간략히 들여다 보면, 레이저 펄스가 타깃에 도달하면 순간적으로 물질이 이온화되고, 이는 곧바로 초기 플라즈마를 형성하면서 진공 가열에 의해 레이저 펄스 에너지가 전자로 흡수되며, 이는 다시 플라즈마 내에서 고속전자로 탈바꿈 한다. 고온·고속으로 가속된 전자는 질량이 작기 때문에 플라즈마 내부의 이온과 분리되면서 빠른 속도로 진행하는데 이

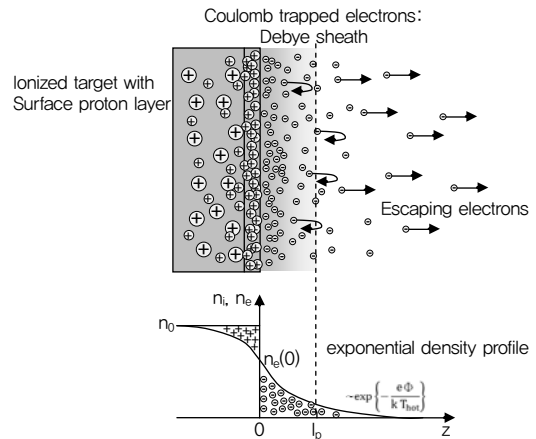


(그림 5) 초강력 레이저 펄스에 의한 이온 가속 메커니즘 영역 (Courtesy of H. Daido, 2012.)

때 상대적으로 무거운 이온 사이에 강력한 정전기장 (electrostatic field)이 형성되고 이에 의해서 이온이 가속된다. 현존하는 플라즈마 진단 기술의 한계로 인해 상대론적 플라즈마 내에서 고속전자가 가속되는 이유는 명확히 밝혀지지 않았으나, 몇 가지 물리적 가정에 따라 (그림 5)와 같이 레이저 펄스의 집속세기와 펄스 폭에 따른 이온 가속 메커니즘이 논의되고 있다.

플라즈마 내에 레이저 펄스 에너지가 충분히 흡수된다고 가정할 경우, 전자는 순간적으로 고온·고속상태로 타깃 물질을 통과하여 타깃 뒤쪽에 볼츠만 분포 (Boltzmann distribution)에 따른 강력한 정전기장을 형성하고 이때 고속전자의 대부분은 쿨롱 포텐셜(Coulomb potential)에 의해 디바이 차폐(Debye sheath)를 형성하면서 갇히게 되고 이때 이온과 전자 간 세기가 10^{13}V/m 이상 되는 정전기장이 형성된다. ((그림 6) 참조). 이 강력한 전기장에 의해 이온이 타깃에 수직인 방향으로 가속하게 된다(참고로 수소 원자의 보어(Bohr) 반경 내에서의 전기장은 약 $5 \times 10^{10} \text{V/m}$). 이를 TNSA(Target Normal Sheath Acceleration) 메커니즘이라고 한다[2].

한편, 초강력 레이저 펄스의 세기가 (그림 5)와 같이 10^{23}W/cm^2 이상이 되면 레이저 펄스 자체가 피스톤(piston)과 동일한 역할을 하게 된다. 이와 같은 광압(radiation pressure)에 의해 타깃 내 모든 전자는 레이저 빔의 진행방향으로 밀려나가면서 이온을 가속시킨다. 이를 RPA(Radiation Pressure Acceleration) 메커니즘이라고 한다[3]. 즉, 초강력 레이저 펄스가 타깃과 상호작용할 때, 타깃의 전자밀도가 순간적으로 낮아지면서 타깃이 투명한 상태가 된다. 이때 상대론적 플라즈마 반사경이 되고, 레이저 펄스가 상대론적 플라즈마 반사거울을 지나가면서(레이저 펄스 입장에서는 투명함으로), 횡전기장(transverse electric field)이 로렌츠 인자(γ)의 4배만큼 반비례해서 감소하고 감소된 에너지가 플라즈마 반사거울에 전달된다. 따라서, 이 에너지에 의해 이온은 상대론적 속도로 가속되면서 높은 운동 에너지

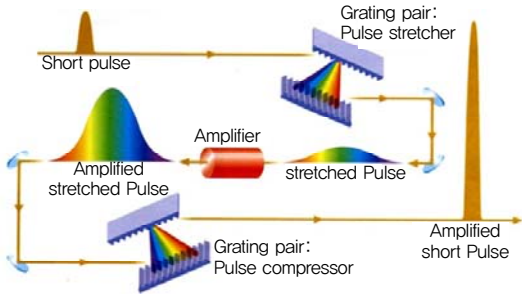


(그림 6) TNSA 발생 개념도(Courtesy of S. Pfotenhauer).

(이론 값~GeV)를 갖게 된다. 이를 위해서는 타깃의 두께는 수 nm이어야 하며, 레이저의 성능(레이저 펄스 폭, 대조 비, 집속 크기, 입사각, 편광 등) 또한 현존하는 레이저의 성능보다 더욱 진보된 성능을 가져야 하며 현재 진행되고 있는 고휂력 레이저 개발 추세로 볼 때 가까운 미래에 RPA방식의 레이저 이온 가속이 현실화될 것으로 기대된다. 그 외에 쿨롱 폭발(Coulomb explosion), 무충돌 쇼크(collisionless shock), 쌍극자 보텍스 가속(dipole vortex acceleration)등 레이저 이온 가속을 설명하는 여러 메커니즘들이 제시되고 제한된 범위 내에서 실험적으로 구현되고 있다.

IV. 레이저 이온 가속용 고휂력 레이저

1960년 T. Maiman에 의해 처음 레이저가 개발된 이후 Q-switching방법과 모드 잠금(mode-locking) 방법에 의해 레이저 기술은 꾸준히 발전을 거듭했다. 1970년대에 이르러 단순히 레이저 빔을 증폭 매질을 통과시켜 레이저 빔의 출력을 증가시키는 기술은 한계에 도달하게 되었다. 광학 매질의 손상 문턱값이 문제였다. 광학 매질에 도달하는 레이저 에너지의 밀도를 낮추기 위해 사용되는 광학계의 물리적 크기가 증폭단이 많아질



(그림 7) CPA 방식의 개념도

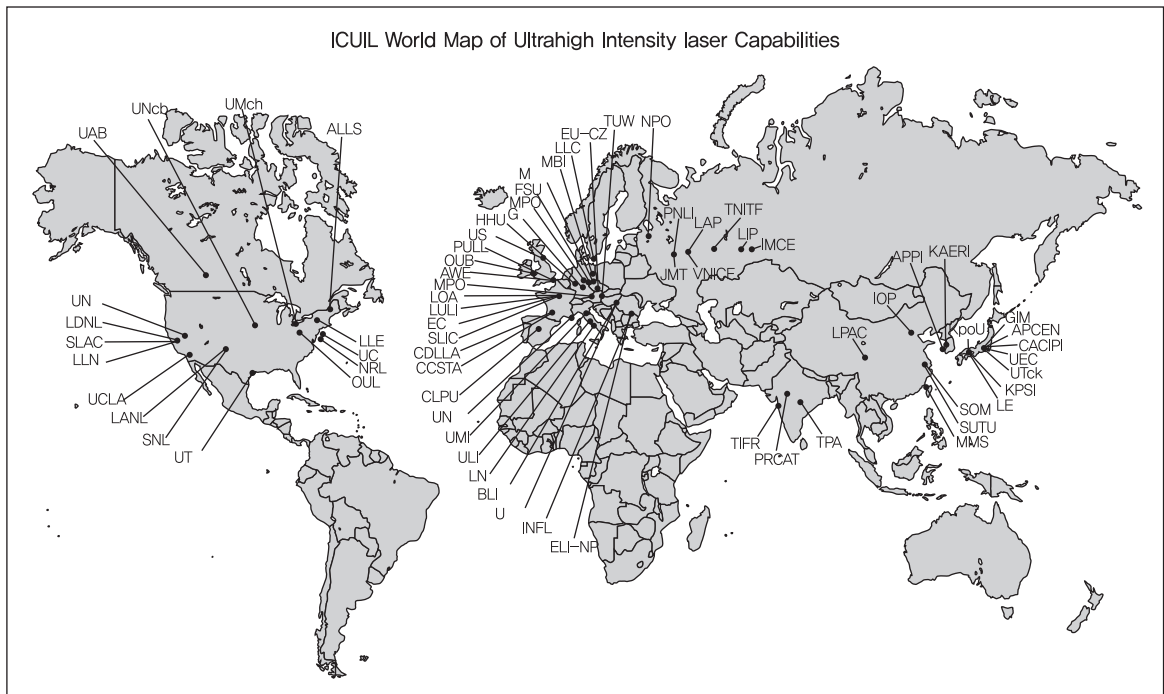
수목 기하급수적으로 커지기 시작했고, 레이저 시스템 하나가 월드컵 경기장과 맞먹는 규모가 되어 이를 활용한 응용 연구에 많은 제약이 따랐다.

1985년 G. Mourou는 (그림 7)과 같이 증폭 전 단계에서 펄스의 시간 폭을 최대한 늘려 증폭 후에도 펄스의 광 세기는 낮추면서 레이저의 에너지를 높일 수 있는 CPA(chirped pulse amplification)방식을 고안하였다 [4]. 매질의 손상 없이 효과적으로 레이저 펄스를 증폭함으로써 순간 첨두출력(peak power)이 TW(10^{12} watt) 이상인 초강력 레이저 개발이 가능하게 되었다. 과거에

는 대형 연구소만 구축할 수 있었던 PW급 이상의 레이저를 소규모 대학 연구실에서도 보유할 정도로 보급률이 급속히 증대되고 있다. 현재까지 TW 이상의 출력을 갖는 레이저는 전세계적으로 70대 이상이 (2011년 기준) 구축되어 운영되고 있다((그림 8) 참조).

최근 미국 Berkley의 BELLA 프로젝트, 독일 헬름홀츠연구소의 PENELOPE 프로젝트, 유럽연합 국가 간의 컨소시엄을 통하여 구성된 ELI(European Extreme Light Infrastructure) 프로젝트 등 선진국은 국가연구소를 중심으로 초강력 레이저 개발과 이를 이용한 상대론적 레이저-물질 상호작용 기초연구에 많은 투자를 하고 있다.

우리나라의 경우, 한국전자통신연구원, 한국원자력연구원, 한국전기연구원, 포항공과대학교, 한국과학기술원, 광주과학기술원에서 초강력 레이저 개발과 더불어 이를 이용한 결맞은(coherent) X-선 발생, 암 치료용 고에너지 이온 가속 등과 같은 응용연구와 고차 조화파 발생, 아토초 펄스 생성 등과 같은 극한 물리 영역에서의

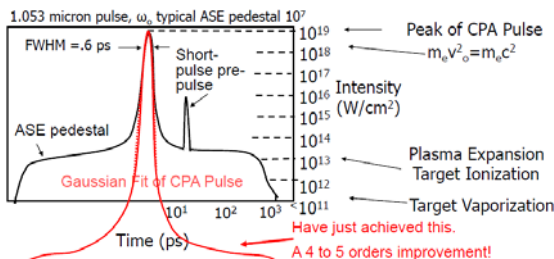


(그림 8) 초고출력 레이저 시스템의 보유 분포도

기초 연구가 활발히 진행되고 있다.

암 치료기 개발을 목표로 하고 있는 이온 가속용 레이저 시스템은 다음과 같은 두 가지 성능 조건을 만족해야 한다. 그 중 첫 번째가 레이저의 출력이다. 암을 치료하기 위해서는 인체 크기를 감안할 때, 200MeV의 양성자가 필요하고 탄소이온을 치료에 사용할 경우 핵자 당 에너지가 400MeV 정도되는 이온을 가속시킬 수 있어야 한다. 현재 세계 최고수준의 양성자 에너지는 67MeV로 cone형태로 제작된 Cu타겟과 200TW급 레이저를 사용하여 얻은 결과이다[5]. 더 높은 에너지의 양성자를 발생시키기 위해서는 더 높은 출력의 레이저 시스템의 구축이 필요하다는 것을 쉽게 예상할 수 있다. 이러한 레이저 출력에 대한 한계는 펌핑 광원의 증가와 대규모 이득매질의 제작 기술 및 대형 펄스 압축기 제작 기술이 요구되며, 펄스 압축기 대형화와 기술의 발전 속도를 감안할 때, 충분히 해결 가능한 과제라고 여겨진다.

두 번째는 펄스 대조 비(pulse contrast)다. 고출력 레이저 시스템을 이용한 양성자 발생은 얇은 두께를 갖는 금속(혹은 고분자) 타겟에 레이저 빔이 입사할 때 타겟에 수직인 방향 혹은 레이저 빔의 진행방향에 따라 가속된다. 이 때, 입사하는 레이저 펄스는 앞서 언급한 바와 같이 많은 증폭 과정과 수 많은 광학기기를 거치기 때문에 불가피하게 수반되는 ASE(Amplified spontaneous emission) 또는 프리 펄스 (메인 펄스보다 앞서 나오는)를 발생하게 되며, (그림 9)와 같이 $10^{19} \sim 10^{20} \text{W/cm}^2$ 에 달하는 높은 주 펄스에 대비하여 수반되는 ASE나 프리 펄스의 세기 또한 10^{13}W/cm^2 을 상회하는 세기를 갖게



(그림 9) 레이저 펄스의 출력 밀도의 단위에 따른 현상

되어 주 펄스가 도달하기 전에 타겟이 이온화되어 양성자 발생을 저해하는 요인으로 작용한다.

이렇게 메인 펄스보다 상대적으로 낮은 에너지에서 양성자 타겟이 이온화되는 것을 방지하기 위해서는 증폭된 레이저 펄스를 ASE나 프리 펄스가 존재하지 않도록 깨끗하게 하는 기술이 필요하다. 포화흡수체, Ultrafast Pockels Cell, Crossed Polarized Wave generation, 이중 플라즈마 거울(DPM: Double Plasma Mirror) 등을 활용하여 펄스 대비를 증가시킬 수 있으며 [6], 지금까지 확보할 수 있는 최대 펄스 대조 비는 1013으로 1PW에 해당하는 출력(10^{21}W/cm^2)을 갖는 펄스에서 ASE를 10^{12}W/cm^2 까지 낮춘 것이다. 그러나 더 높은 출력(10^{23}W/cm^2 이상, 상대론적 에너지)을 갖는 레이저 시스템을 개발하기 위해서는 보다 고도화된 펄스 클리닝 기술이 필요하다.

V. 레이저 이온 가속에 사용되는 소재와 실험조건

이온 또는 양성자는 물질에 레이저 빔을 집속하여 레이저와 물질 간의 복잡한 상호작용에 의해 발생한다. 여기서 레이저 펄스가 집속되는 기체 또는 고체 물질을 타겟이라고 하며 Al, Au, Cu 등과 같은 금속이나, Mylar, Teflon, PMMA 등과 같은 고분자로 이루어진 박막 소재 (수 nm~수백 um)가 사용된다. 최근 이온 가속에 사용되는 소재는 대부분 박막형태로 전자밀도, 흡수계수 등과 같은 물성이 가속된 이온의 절대량 및 에너지와 밀접한 관련이 있고, 소재를 구성하는 물질의 배합, 이들 요소 간의 기하학적 배치가 이온 빔의 공간적 형태를 결정하기도 한다. 비선형 광학 실험과 마찬가지로 레이저 이온 가속실험에서도 사용한 레이저 빔의 특성에 따라 가속된 이온 빔의 특성이 달라진다. 앞 장에서 설명한 바와 같이 타겟에 입사된 레이저 펄스의 세기가 커질수록 높은 에너지를 갖는 이온이 발생되며, 일반적으로 레이저 세기의 제공근에 비례하는 경향을 갖는다. 또한 레이

저 빔의 편광과 입사되는 각도에 따라 생성할 수 있는 최대 이온 에너지와 스펙트럼 분포가 달라질 수 있고, 펄스 대조 비도 마찬가지로 중요한 역할을 한다.

레이저 이온 가속에서 변환효율은 레이저 펄스 에너지에 대해 발생된 이온의 양을 비율로 나타낸 것으로 이온 가속 시스템을 평가하는 중요한 지표 중 하나가 될 수 있다. 그러나, 이온 에너지 스펙트럼 상에서 특정 영역에 속한 이온에 대해 효율을 측정하는 수준에 머물러 있기 때문에 변환효율 하나만으로 이온 빔 가속 시스템을 평가하기에는 한계가 있다. 변환효율은 사용한 레이저의 특성과 타겟에 따라 큰 차이를 보이고 있으며 주로 펄스 대조 비와 타겟의 두께가 변환효율을 결정한다. 레이저 펄스의 대조비가 높고 타겟의 두께가 얇을수록 높은 효율로 이온이 가속되는 경향을 보이고 있다. 지금까지 보고된 레이저 이온 가속 변환효율은 10%이하로 개선의 여지가 많은 부분이다.

타겟 두께는 변환효율뿐만 아니라 가속되는 이온의 최대 에너지와도 밀접한 관련이 있다. 타겟 두께가 얇아질수록 이온 에너지가 증가하는 것이 일반적인 경향이지만 실험조건에 따라 최대 이온 에너지를 갖는 적정 조건이 존재하고, 타겟을 구성하는 소재의 전자밀도와 사용하는 레이저의 파장과 펄스 대비에 따라 적절한 두께가 있는 것으로 보고 되고 있다. 특히, 레이저 펄스 대비에 의존하여 적정 조건은 나노미터가 될 수도 있고 마이크로미터가 될 수도 있다. 펄스 대조비가 충분히 높은 ($>10^{10}$) 경우에는 최적 두께가 수 nm까지 내려갈 수 있으며, 이는 타겟이 상대론적 레이저 펄스에 상응하는 최상의 조건이고 박막이 상대론적으로 투명해지는 조건과도 부합한다. 보급형 CPA 레이저 시스템은 전형적인 펄스대비가 10^7 정도로, 최적 두께는 수 um에서 수십 um로 ASE에 의해 타겟 손상이 일어나는 시작점에 의해 결정된다. 반면에 펄스대비가 10^{10} 인 경우에는 최적 두께가 수십에서 수백 nm가 되고 펄스대비가 이보다 큰 레이저를 사용할 경우에는 상대론적 정합 조건에 근접할

수 있는 수 nm영역까지 내려간다.

VI. 양성자 빔의 암 치료 응용 및 생물학적 효과

1. 암 치료에서 양성자 빔 치료 현황

양성자 치료는 방사선 피폭에 의한 이차 암(secondary cancer) 발생 가능성이나 방사선 독성에 의한 장기의 정상적인 기능에 대한 손상이 적은 방사선 치료로써 그 사용범위 및 횟수가 점차 증대되고 있다. 소아 중추신경계 암(pediatric CNS malignancies)의 경우, 양성자치료가 기존 방사선 보다 중추신경계의 정상기능에 주는 영향이 적고 이차 암이 나타난 환자 비율도 6.4%로 12%인 기존 방사선 치료보다 낮아 치료효과가 우월함이 MGH (Massachusetts General Hospital) report를 비롯한 여러 데이터로부터 입증되고 있다[7]. 임상 증거는 여전히 부족하지만, 성장기에 있는 소아 환자의 암 치료에서는 기존 방사선 치료로 인한 이차 암 발생 가능성을 낮추기 위해 양성자 치료가 기존 방사선 치료보다 권장되고 있다. 전립선암(prostate cancer)의 경우에는, 현재 양성자치료가 적용되고 있으며 효과도 좋지만, 기존의 방사선으로도 치료가 잘 되고 있어서 양성자 치료는 단지 선택 사항인 정도이다[6]. 안구 흑색종의 경우, 통상적으로 정상 조직에 대한 피폭으로 인한 실명을 최대한으로 피하기 위해 암 부위에 동위원소 물질을 주입하여 치료하는 brachytherapy가 행해지고 있다. 단, 암 조직이 큰 경우 brachytherapy로 치료하지 못하고 안구 적출을 하게 되는데 이에 대안으로 양성자 치료가 제시되었으며, 이미 수천 건의 양성자 치료가 수행되었다. 안구 흑색종에 대한 양성자치료로 안구 보존율이 90%에 달함을 미국과 유럽의 공동 연구에서 보고하고 있을 정도로 양성자 치료효과가 입증되고 있으나, 아직까지는 brachytherapy를 완전히 대체하고 있지는 않는 상황이다. 위암, 대장암, 직장암 등의 소화기계 암(gastrointestinal

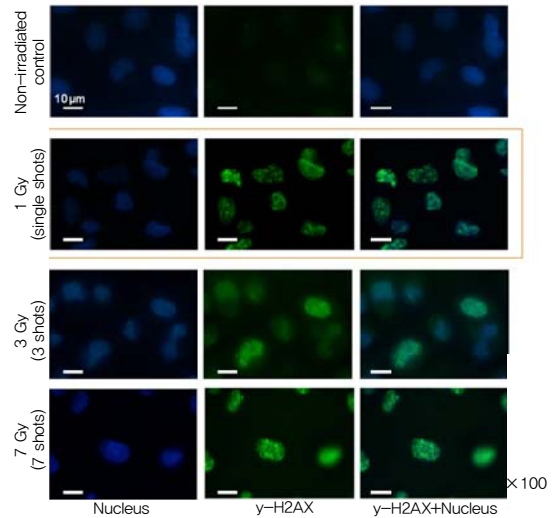
cancer)이나 폐암의 경우 장기의 움직임이 양성자 치료에 있어 큰 걸림돌이다. 표적 암 조직에 큰 선량이 가해지는 양성자치료의 경우 장기의 움직임으로 인하여 정상부위가 크게 피폭될 수 있는 위험성 때문에 이러한 장기에 대해서는 장기의 움직임과 동기화 된 양성자 치료 기술 개발에 대한 많은 연구가 필요한 실정이다[8].

방사선 조사에 의한 생물학적 치료효과를 나타내는 RBE(Relative Biological Effectiveness)평가에서도 X-선의 RBE를 1로 했을 때, 양성자 빔에 의한 RBE 값은 빔의 에너지, 선량, 목표조직에 따라 약 1.0~1.2 정도인 것으로 나타났다[9][10]. 이러한 결과들로부터 양성자 빔을 이용한 종양치료가 기존 방사선에 비해 그 효과가 같거나 더 높다는 것을 알 수 있다.

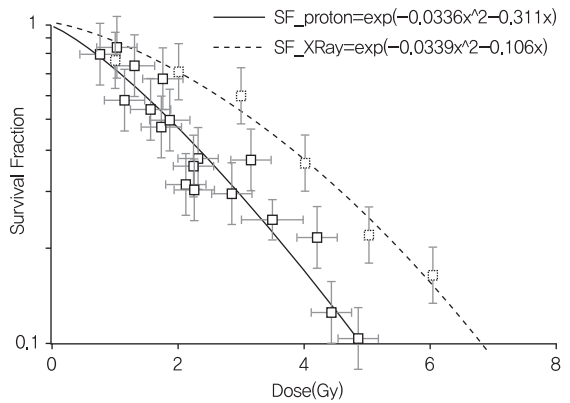
2. 레이저 가속에 의한 양성자 빔의 생물학적 특성 연구

레이저 가속 양성자 빔의 RBE에 대하여도 보고되기 시작했다. 레이저 가속 양성자 빔도 선량에 비례하여 종양세포에 손상을 가한다는 보고가 독일의 FZD에서 보고되었으나, RBE에 관한 첫 결과는 일본 그룹에서 나왔다. 이들은 A549(pulmonary adenocarcinoma: human lung cancer cells) 세포에 레이저 가속으로 만들어진 $5 \times 10^7 \text{ Gy/s}$ 의 양성자 빔을 1.3Gy 선량을 조사하여 X-선과 RBE를 비교하였다(그림 10) 참조. 양성자 빔의 RBE가 대략 1.47 정도로 기존 가속기에 의한 양성자 빔의 RBE와 비슷함을 보였다[11].

이후, 영국 그룹에서는 흡수선량율이 약 10^9 Gy/s 인 70fs의 펄스 레이저 가속으로 가속시킨 양성자 빔을 V79(Chinese hamster fibroblast) 세포에 1~5Gy의 선량으로 조사하고 같은 양의 선량을 X-선으로 조사하여 비교하였다(그림 11) 참조. Survival curve를 그려 레이저 가속 양성자 빔의 RBE가 조사 선량에 따라 1.1~1.9임을 확인하였고, 흡수선량율이 10^9 Gy/s 인 레



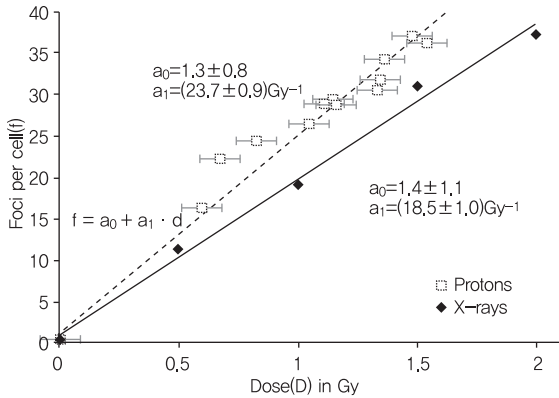
(그림 10) 레이저 가속된 양성자 빔이 1, 3, 7 Gy 조사된 세포에서의 γ -H2AX 생성을 형광면역방법으로 확인한 결과



(그림 11) 레이저 가속된 양성자 빔 조사 후 V79 cell의 survival curve

이저 가속 양성자 빔의 경우 기존 가속기에 의한 양성자 빔과 다르지 않음을 보였다[12].

독일 그룹에서도 HeLa세포(human cervical cancer cell)에 30fs 펄스 레이저 가속 양성자 빔을 1.7Gy 선량으로 조사하고 γ -H2AX foci를 X-선 조사된 세포와 비교하였다(그림 12) 참조. RBE는 1.3 ± 0.3 으로 영국 그룹과 마찬가지로 기존의 사이클로트론이나 싱크로트



(그림 12) 각 세포에 존재하는 γ -H2AX foci 평균 개수

론으로 가속된 양성자 빔의 RBE와 비슷하였다[13].

방사선 치료는 암세포를 얼마나 잘 사멸시키는지도 중요하지만 정상세포에 대한 손상을 최소화해야 한다는 점도 중요하다. 레이저 가속 양성자 빔이 기존 가속기와 비슷한 수준의 RBE를 보였지만, 빔의 에너지, 선량, dose rate에 따른 종양세포 사멸에 대한 더 많은 연구가 필요하며, 동시에 정상세포의 생존율에 대한 연구도 반드시 수행되어야 한다.

VII. 맺음말

양성자 및 탄소이온을 이용한 암 치료기기는 부작용이 없고 치료효과가 높은 꿈의 암 치료기로 평가되고 있다. 현재는 치료할 수 있는 암종과 환자군이 제한되어 있지만, 향후 확대될 것으로 전망된다. 이처럼 양성자

치료의 장점을 잘 알면서도 임상 횟수가 많지 않고 관련 임상 데이터가 충분하지 않은 이유는 이온 빔을 생성하기 위한 가속기와 겐트리 설비의 막대한 가격과 이를 위해 필요한 공간의 한계 때문이다. 레이저 기반 이온 가속은 이를 해결할 수 있는 가능성이 높은 기술이다.

독일, 영국, 일본 등 선진국은 이미 수년 전부터 레이저 기반 암 치료기 개발에 착수하여 관련 연구 인프라와 협력체계를 구축하고 수준 높은 연구를 하고 있다. 국내의 경우, 고등광기술연구소, 한국전기연구원, 원자력연구원 등에서 고출력 레이저 시스템을 구축하고 레이저 이온 가속에 기초가 되는 극한 영역 물리 분야 연구를 수행하고 있으며, 2010년부터 한국전자통신연구원은 지식경제부 지원을 받아 중앙 치료용 레이저 이온 가속 원천기술 개발 과제를 수행 중에 있다. 레이저 기반 암 치료기를 상용화하기 위해서는 높은 출력(1PW 이상)과 출력 안정성을 갖는 레이저 시스템 개발이 우선되어야 하며, 에너지 변환효율이 높은 타겟 소재 개발이 뒷받침되어야 한다. 아울러 발생된 이온 빔의 특성을 실시간을 분석하고 평가할 수 있는 측정 시스템과 치료에 적합하도록 빔을 콘트롤하는 장치도 함께 개발되어야 한다.

레이저 기반 암 치료기를 활용한 다양한 임상실험 결과를 얻는 것도 매우 중요한 과제이다. 이를 위해서는 의료기관에 속해 있는 암 전문의와 의학물리학자의 협력 연구는 필수조건이다.

전문가들은 레이저 이온 치료기의 상용화 시점을 향후 10년 이내로 내다보고 있다. 상용화가 이루어지는

(표 1) 레이저 가속 방식과 종래 사이클로트론 및 LINAC 방식의 비교

	Laser based therapy	Proton therapy	Therapy LINAC
Pulse duration	~ ps ... ns	~ ns	~ 4 μ s
Frequency	○ 10Hz	~ 10 MHz	~ 50Hz
Energy width $\Delta E/E_{\text{mean}}$	100%	$10^{-2}\%$	$10^{-2}\%$
Dose rate mean(Gy/min)	like others	~ 15	~ 3
peak(Gy/s)	~ 10^{11}	~ 30	~ 300
Number of pulses for 2 min treatment	○ 1200	10^9	~ 10^4
Diameter of gantry	?	11m	2.5m

시점에서 갖추어야 할 산업 인프라도 풀어야 할 숙제 중 하나이다. 치료기를 구성하는 대부분이 레이저 장비와 이에 소요되는 소모품이기 때문에 관련 산업이 보조를 맞출 수 있어야 한다. 국내 기업이 상용화를 추진한다고 할 때, 관련 장치·부품의 국산화도 함께 고려해야 한다. 마지막으로 레이저 이온가속 방식과 사이클로트론 및 선형가속기(LINAC) 방식에서 얻어진 양성자 빔의 특징은 <표 1>과 같다. 레이저 이온 가속방식이 미래의 저렴한 양성자 가속장치가 되기 위해서는 아래 표와 같은 위험요소(risk factors)들도 있다. 에너지 폭(energy width) 즉, 단일에너지(monoenergetic energy)를 얻을 수 있는 방법이 개발되어야 하며 고출력 레이저 시스템에서의 출력빈도(pulse frequency)도 향상되어야 한다.

CNS	Central Nervous System
CPA	Chirped-Pulse Amplification
fs	femto-second
MGH	Massachusetts General Hospital
RBE	Relative Biological Effectiveness
RPA	Radiation Pressure Acceleration
TNSA	Target Normal Sheath

참고문헌

- [1] H. Daido, M. Nishiuchi, A.S. Pirozhkov, "Review of laser-driven ion sources and their applications," Rep. Prog. Phys., vol. 75, 2012, pp. 056401.
- [2] P. Mora, "Plasma expansion into a vacuum," Phys. Rev. Lett., vol. 90, 2003, pp. 185002-1-4.
- [3] T. Esirkepov et al., "Highly efficient relativistic-ion generation in the laser-piston regime," Phys. Rev. Lett., vol. 92, 2004, pp. 175003-1-4.
- [4] D. Strickland and G. Mourou, "Compression of amplified chirped optical pulses", Optics Commun., vol. 55, no. 6, 1985, pp. 447-449.
- [5] S. A. Gaillard et al., "Increased laser-accelerated proton energies via direct laser-light-pressure acceleration of electrons in microcone targets," Phys. Plasm. vol. 18, 2011, 056710.
- [6] P.J. Gray and J.A. Efstathiou, "Proton beam radiation therapy for prostate cancer-Is the Hype (and the cost) justified?," Current Urology Reports, vol 14, no. 3, June 2013, pp. 199-208.
- [7] R.K. Mulhern et al., "Nerucognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma," J. Clin. Oncol., vol. 20, no. 24, Aug., 2005, pp. 5511-5519.
- [8] F. Sterzing, L. Grenacher, and J. Debus, "Radiotherapy of gastroesophageal junction cancer," Recent Results Cancer Res., vol. 196, 2012, pp. 187-199.
- [9] H. Paganetti, "Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy," Technol. Cancer Res. Treat, vol. 2, no. 5, Oct., 2003, pp. 413-426.
- [10] C. Allen et al., "Heavy charged particle radiobiology: Using enhanced biological effectiveness and improved beam focusing to advance cancer therapy," Mutat. Res., vol. 711, no. 1-2, June 2011, pp. 150-157.
- [11] A. Yogo et al., "Measurement of DNA double strand break yield in human cancer cells by high-current, short-duration bunches of laser-accelerated protons," Jpn. J. Appl. Phys., vol. 50, 2011.
- [12] D. Doria et al., "Biological effectiveness on live cells

용어해설

사이클로트론 고주파의 전극과 자기장을 사용하여 입자를 나선 모양으로 가속시키는 입자 가속기의 일종

싱크로트론 고주파 시스템과 자기장 세기를 동시에 입자의 회전 진동수에 동기화 하여 회전하는 입자의 궤도를 일정한 반경으로 유지하는 가속기

겐트리 양성자 빔의 방향을 변화시켜 치료를 보다 효율적으로 수행할 수 있는 장치

디바이 차폐(Debye sheath) 고밀도의 양이온으로 응축된 플라스마(plasma) 층으로, 전반적으로 높은 양전하를 가지며 접촉하고 있는 물체 표면에서 반대 극성을 띠는 음전하로 균형을 이룸.

ASE 레이저 빔이 유도방출되는 특성에 반하여 ASE는 자발방출되는 증폭된 빛으로 주 펄스의 시간상 주변으로 원치 않는 세기 분포를 나타냄.

Brachytherapy 종양 자체나 종양 근처에 관(tube), 카테타(catheter), 침(needle) 등을 이용하여 밀봉한 방사성동위원소를 직접 주입하여 방사선 치료를 하는 방법

γ -H2AX H2A.X는 chromosome을 구성하는 단백질 중 하나이다. 세포 내에서 DNA 이중나선이 절단 시에 인산화가 되는 데, 이를 γ -H2AX라 하며, 방사선 조사 시 세포 핵에 이러한 γ -H2AX가 형광염색을 통해 보여지는 것을 γ -H2AX foci라 함.

Gy(gray) 방사선 흡수선량의 단위

약어 정리

ELI	European Extreme Light Infrastructure
ASE	Amplified Stimulated Emmission

of laser driven protons at dose rates exceeding 109 Gy/s," AIP Adv., vol. 2, no. 1, Mar., 2012, pp. 011209.

[13]J. Bin et al., "A laser-driven nanosecond proton

source for radiobiological studies," Appl. Phys. Lett., vol. 101, no. 24, Dec., 2012, pp. 243701.