

<원저>

몬테칼로 기법을 이용한 방사선 선량증가 물질에 따른 선량증가 효과 평가

- A Monte Carlo Study of Dose Enhancement according to the Enhancement Agents -

<sup>1)부산가톨릭대학교 보건과학대학 방사선학과·^{2)부산대학교병원 방사선종양학과}
김정훈¹⁾·김창수¹⁾·황철환²⁾</sup>

— 국문초록 —

Monte Carlo 시뮬레이션을 이용하여 MV X, γ 선에서의 선량증가 효과를 평가하였다. MCNPX code를 이용하여 ICRU 평판형(Slab) 모의피폭체를 전산모사하였으며, 입사 광자의 에너지, 선량증가 물질의 종류 및 농도에 따른 영향을 분석하였다. 선량증가 물질은 금(aurum), 가돌리늄(gadolinium), 요오드(iodine), 산화철(iron oxide)에 대해 비교 평가하였으며, 입사에너지는 선형가속기에서 발생된 4, 6, 10, 15 MV X선의 스펙트럼과 Co 60의 γ 선원을 사용하였다. 모의피폭체 내에 7, 18, 30 mg/g 농도의 물질을 삽입하였으며, 선량증가 효과의 정량적 평가를 위해 선량증가비를 산출하였다. X선의 입사에너지가 낮을수록, 선량증가 물질의 농도가 높을수록 높은 선량증가비를 나타내었으며, 최대 선량증가비는 금 1.079, 가돌리늄 1.062, 요오드 1.049, 산화철 1.035를 보여 금, 가돌리늄, 요오드, 산화철 입자 순으로 높은 선량증가 효과를 보였다. 이러한 결과는 *In-vivo*, *vitro* 연구의 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어: 몬테칼로 시뮬레이션, 선량증가 물질, 선량증가비

1. 서 론

방사선 선량증가 현상은 종양조직 내부에 높은 원자번호와 전자밀도를 가지는 물질이 존재함에 따라 방사선과 물질 간의 상호작용 단면적을 높여 종양 부위에 대한 흡수 에너지를 높이는 방법이다¹⁻³⁾. 방사선 물리학적 상호작용은 광전효과(photoelectric effect), 콤프턴 산란(compton scattering), 전자쌍생성(pair production) 등으로 설명할 수 있으며⁴⁾, 이러한 작용으로 인해 발생된 2차 전자의 증가는 방사선 선량증가 현상에 기여한다⁵⁾. 방사선치료 측면에서 방사선 선량증가 현상은 종양의 국소제어율(tumor control probability, TCP)을 높이면서 주변 정상장기에 대한

장애율(normal tissue complication probability, NTCP)을 낮게 유지하여 치료가능비(therapeutic ratio, TR) 증가를 기대할 수 있다⁶⁾. 이러한 방사선 선량증가에 대한 효과는 수년 간 체내외(*In-vivo*, *vitro*) 실험과 전산모사(Monte Carlo simulation)를 통해 다수의 선행 연구가 활발히 진행되어지고 있다. 선량증가에 이용되는 물질로는 금(aurum, Au), 가돌리늄(gadolinium, Gd), 요오드(iodine, I) 등이 보고되고 있으며⁷⁻⁹⁾, 선량증가 효과는 물질의 종류, 나노입자의 크기 및 농도, 입사에너지에 따라 다양한 형태의 결과를 보이고 있다¹⁰⁾. Zhang 등은 Ir-192 선원을 이용한 근접치료(brachytherapy) 전산모사 실험에서 금 나노입자를 적용하여 30% 이상의 선량증가 현상을 보고하였으며¹¹⁾, Bahreyni

This paper was supported by RESEARCH FUND offered from Catholic University of Pusan

Corresponding author: Chulhwan Hwang, Departments of Radiation Oncology, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan-si, 49241 Korea/ Tel: +82-51-240-7458 / E-mail: hchguy@gmail.com

Received 15 February 2017; Revised 1 March 2017; Accepted 15 March 2017

등은 금과 가돌리늄 나노입자 간 비교 연구에서 금 입자의 높은 선량증가 효과를 보고한 바 있다¹²⁾. 또한 최근에는 초상자성 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 조영제로 우수한 효과를 보이는 산화철(iron oxide, Fe₂O₃)에 대해 선량증가 물질로의 활용이 일부 보고되고 있다¹³⁾. 산화철을 이용한 자기공명영상은 고형압의 림프절 전이를 효과적으로 진단할 수 있으며, 우수한 생체적합성, 체내안전성, 표적지향성 및 높은 조영 증강을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 하지만 방사선 선량증가 물질에 대한 효과와 관련된 보고는 제한적이다. 이에 본 연구에서는 모의피폭체를 전산모사하여 기존 보고되어진 선량증가 물질을 포함하여 산화철에 대한 선량증가 효과를 정량적으로 비교하였으며, 입사에너지, 선량증가 물질의 농도에 따른 영향에 대해 Monte carlo 시뮬레이션 기법을 적용하여 비교 분석하였다.

II. 재료 및 방법

1. Monte Carlo 모델링

Monte carlo를 통한 전산 모사는 통계적 랜덤 추출(random number sampling)을 이용하는 방법으로 다양한 물질에 대해 3차원 구조에서 선원 수송을 모사할 수 있다¹⁵⁾. 본 연구에서는 미국 로스알라모스 국립 연구소(Los Alamos National Laboratory, LANL)에서 제작된 MCNPX(Monte Carlo N-Particle Transport Code, ver 2.5, USA) code를 적용하였으며, 모의피폭체는 국제방사선단위위원회(International Commission on Radiological Unit and Measurement, ICRU)의 평판형(Slab) 모의피폭체(30×30×15 cm³)를 이용하였다. 내부 물질은 ICRU 조직(tissue)으로 구성하였으며, 물질의 구성은 ICRU 39를 준수하였다(Table 1)¹⁶⁾.

입사 에너지의 전자평형 영역(build-up region)을 고려하여 평판형 모의피폭체의 표면으로부터 수직방향으로 5-10 cm 지점에 선량증가 물질을 위치시켰으며, 5 mm 간격으로 계수 셀(tally cell)을 설정하여, 깊이에 따른 선량변화와 선량증가 효과를 분석하였다(Fig. 1). 입사에너지는 4, 6, 10, 15 MV X선과 Co-60 γ 선에 대해 거동 모사하였다. X선은 미국 Varian medical systems 사의 2300 CD 선형 가속기의 선질 스펙트럼을 이용하였으며^{17,18)}, Co-60 γ 선원은 1.17, 1.33 MeV의 단일 스펙트럼을 적용하였다. 선원과 모의피폭체 표면까지의 거리는 100 cm, 조사야의 크기는 10×10 cm²로 하였으며, 물질 내에서 광자와 전자선에 대해

Table 1 Material specification of ICRU tissue

Symbol	Element	Atomic number	Atomic weight	Weight fraction	Density (g/cm ³)
O	oxygen	8	15,999	0,762	1,0
H	hydrogen	1	1,0079	0,101	
C	carbon	6	12,011	0,111	
N	nitrogen	7	14,006	0,026	

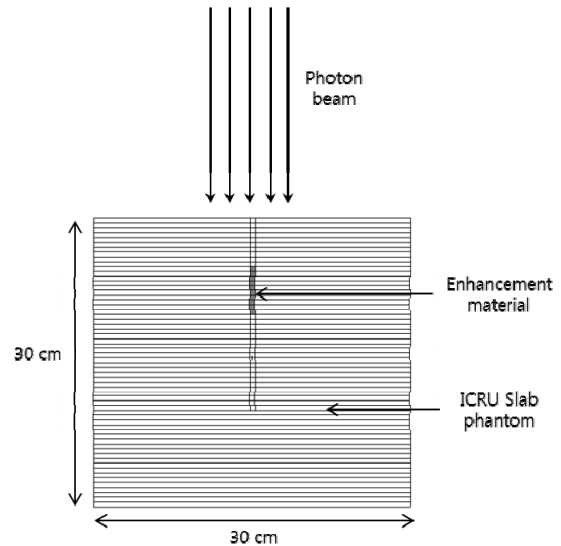


Fig. 1 Schematic representation of the Monte Carlo simulation geometry for dose enhancement agent

추적 모사하였다. 이때 입자 추적에너지의 하한값은 1 keV로 지정하였으며, 단위 질량당 흡수된 에너지(MeV/g)를 MCNPX Tally 6을 사용하여 획득하였다¹⁹⁾. 또한 입자 거동 모사는 3% 이내의 통계적 불확도 만족을 위해 2×10^7 반복 시행하였다.

2. 선량증가 물질의 모사

선량증가 물질은 금, 가돌리늄, 요오드, 산화철을 적용하였으며, 물질의 농도는 Mesbahi 등의 선행 연구를 고려하여 7, 18, 30 mg/g에 따른 선량증가 효과를 획득하였다²⁰⁻²²⁾. 또한 각각의 물질에 따른 원자량, 밀도를 고려하여 농도에 따른 구성 물질의 비율을 산정하였으며, 선량증가 효과의 정량적 비교 분석을 위하여 선량증가비(dose enhancement factor, DEF)를 산출하였다. 이는 식 (1)과 같이 평가할 수 있다²³⁾.

$$DEF = \frac{\text{Energy deposition cells with enhancement agent}}{\text{Energy deposition cells without enhancement agent}} \quad \text{식(1)}$$

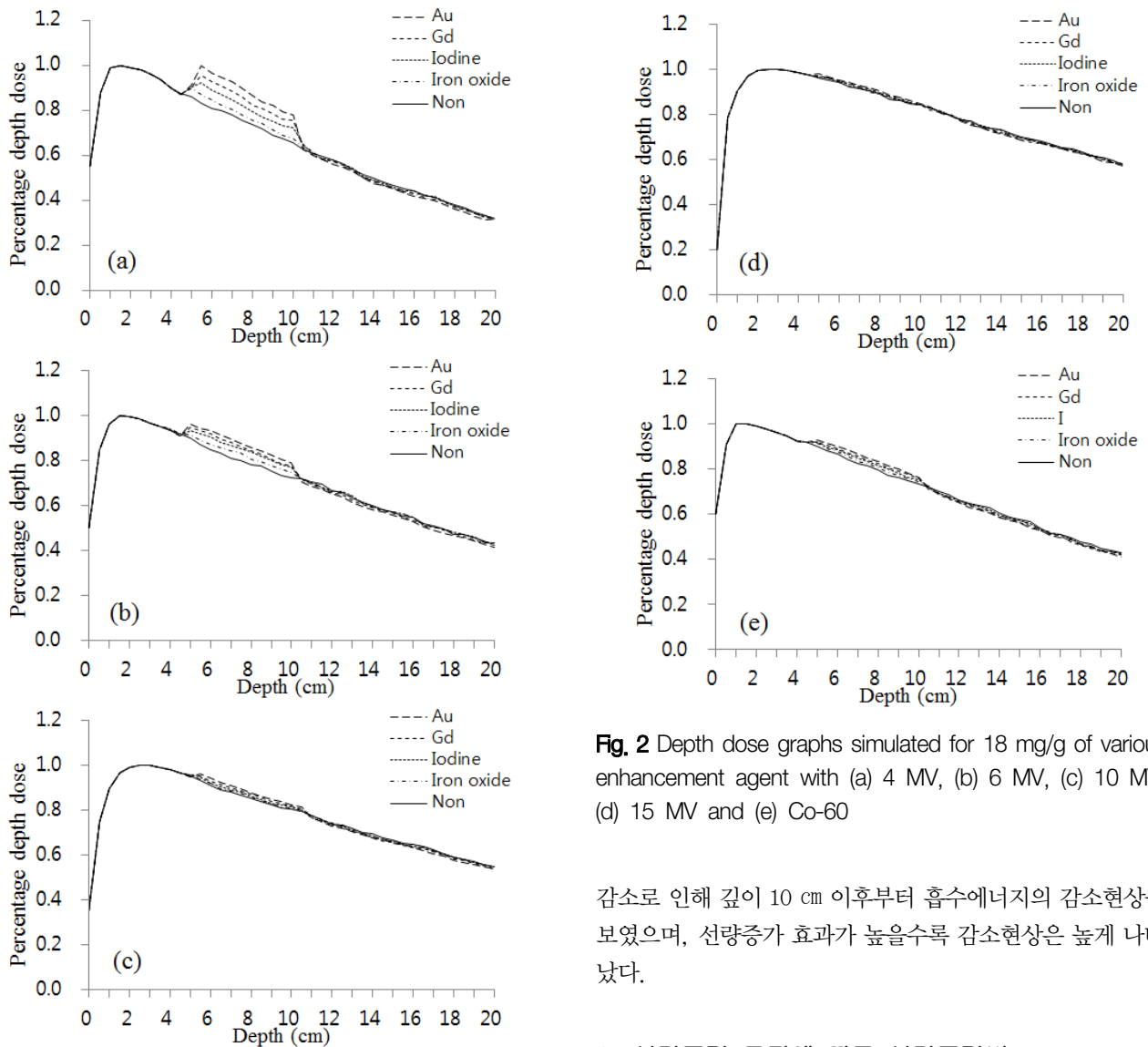


Fig. 2 Depth dose graphs simulated for 18 mg/g of various enhancement agent with (a) 4 MV, (b) 6 MV, (c) 10 MV, (d) 15 MV and (e) Co-60

감소로 인해 깊이 10 cm 이후부터 흡수에너지의 감소현상을 보였으며, 선량증가 효과가 높을수록 감소현상은 높게 나타났다.

III. 결 과

1. 입사에너지에 따른 선량증가

ICRU 조직으로 구성된 평판형 모의피폭체 내에서 깊이에 따른 심부 흡수 에너지 변화를 획득한 후, 이를 바탕으로 하여 선량증가 물질의 종류, 입사에너지, 물질의 농도에 따른 선량증가 효과의 차이를 분석하였다.

Fig. 2는 18 mg/g의 물질 농도에서 선량증가 물질의 종류, 입사에너지에 따른 선량증가 효과의 차이를 나타내었다. 모든 선량증가 물질에서 X선의 입사에너지가 낮을수록 높은 선량증가 효과를 보였으며, 금, 가돌리늄, 요오드, 산화철 입자 순으로 높은 증가 효과를 나타내었다. 또한 선량증가 물질에 의한 입사 광자 플루언스(particle fluence)의

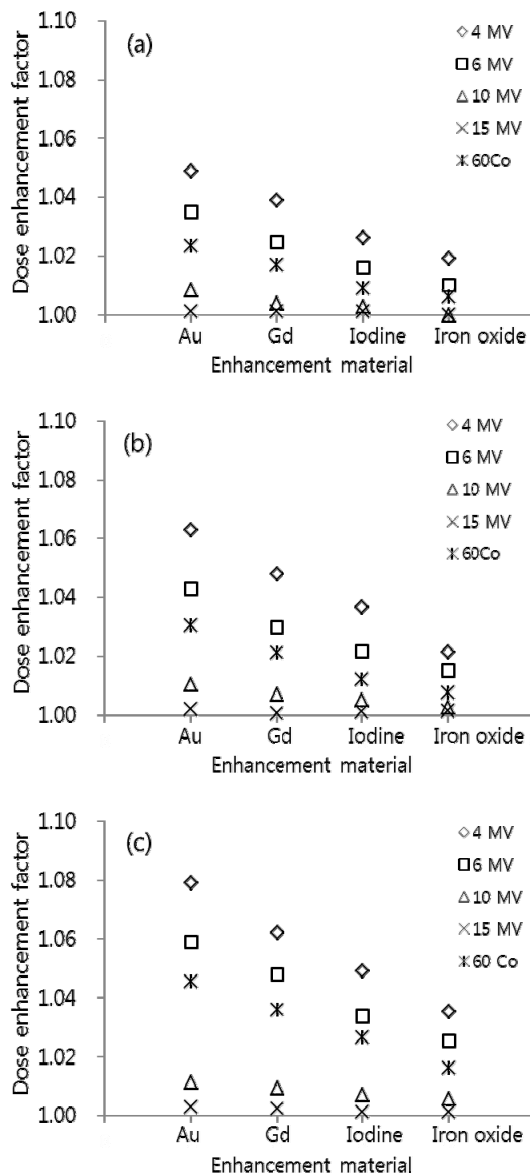
2. 선량증가 물질에 따른 선량증가비

Fig. 3은 선량증가 물질의 농도에 따른 입사에너지와 선량증가 물질의 선량증가비를 나타낸 것으로 7, 18, 30 mg/g 순으로 높은 선량증가비를 보였으며, 10 MV 이상의 고에너지 X선에 비해 6 MV 이하의 X, γ 선에서 상대적으로 높은 증가 효과를 나타내었다. 또한 금 입자에서 가장 높은 선량증가 효과를 보였으며, 물질의 농도가 높을수록 물질 간의 선량증가비의 변화는 현저한 차이를 확인할 수 있었다.

Table 2는 본 실험에서 적용되었던 선량증가 물질의 종류, 입사에너지, 농도에 따른 선량증가비를 나타내었다. 금 입자의 30 mg/g 농도를 적용한 경우, 4 MV에서 1.079, 6 MV에서 1.059, 10 MV에서 1.011, 15 MV에서 1.003, 60Co γ 선에서 1.045의 선량증가비를 확인할 수 있었으며, 반면에 산화철에서는 4 MV에서 1.035, 6 MV에서 1.025, 10 MV에서 1.006, 15 MV에서 1.001, Co 60 γ 선에서 1.016을 보여

Table 2 Dose enhancement factor for various enhancement agent, beam quality and concentration

	Enhancement agent											
	Aurum			Gadolinium			Iodine			Iron oxide		
	Material concentration (mg/g)											
	7	18	30	7	18	30	7	18	30	7	18	30
4 MV	1,049	1,063	1,079	1,039	1,048	1,062	1,026	1,037	1,049	1,019	1,021	1,035
6 MV	1,035	1,043	1,059	1,025	1,030	1,048	1,016	1,022	1,034	1,010	1,015	1,025
10 MV	1,009	1,010	1,011	1,004	1,007	1,009	1,003	1,005	1,007	1,000	1,003	1,006
15 MV	1,001	1,002	1,003	1,001	1,001	1,002	1,001	1,001	1,001	1,000	1,001	1,001
60Co	1,024	1,030	1,045	1,017	1,021	1,036	1,009	1,012	1,027	1,006	1,008	1,016

**Fig. 3** Dose enhancement factor for various enhancement agent with concentration of (a) 7 mg/g, (b) 18 mg/g and (c) 30 mg/g

금 입자에 비해 상대적으로 낮은 선량증가비를 보였다.

물질 간의 선량증가비 차이는 4, 6 MV X선에서 현저하게 나타났으며, 10 MV 이상의 고에너지 X선에서는 상대적으로 낮은 차이를 보였다. 또한 물질 농도와 입사에너지에 따른 선량증가비의 변화는 금, 가돌리늄, 요오드, 산화철 입자 순으로 나타나 선량증가 효과가 큰 물질일수록 농도와 입사 에너지에 대한 의존성을 확인할 수 있었다.

IV. 고 찰

높은 원자번호와 전자밀도를 가지는 선량증가 물질의 존재는 방사선과 물질의 반응 단면적(cross section) 증가로 이어지고, 이는 국소부위에 대한 흡수 에너지 증가로 이어진다²⁴⁾. kV X선 영역에서 일어나는 물질 내 상호작용은 주로 광전효과에 의한 반응이며, MV X선 영역에서는 콤프턴 산란과 전자쌍생성의 작용 확률이 높은 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 광전효과는 물질의 원자번호에 대해 발생 확률의 높은 의존성을 나타내고 있으나, 콤프턴 산란과 전자쌍생성은 물질의 원자번호에 상대적으로 낮은 의존성을 보임에 따라 선량증가 물질에 의한 선량증가 현상은 kV X선에 비해 MV X선에서 낮은 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다²⁰⁾. 황 등이 보고한 kV, MV선에서 금 나노입자로부터 발생하는 2차 전자의 발생량 자료에 따르면 kV X선에서 150-1,600배 이상의 발생을 보인 반면, MV X선에서는 2-20배의 발생을 보여 이러한 영향을 뒷받침하고 있는 것으로 사료된다²⁶⁾. 하지만 심부 깊이에 위치한 종양 치료를 위한 방사선은 MV 단위의 에너지 영역이 주를 이루고 있다는 점에서 다양한 선량증가 물질에 대한 MV X선의 선량증가 효과 연구의 확대가 필요하다고 할 수 있다²⁷⁾.

선량증가 물질은 화학적 안전성과 생체 적합성을 고려하여 주로 금, 가돌리늄 등에 대한 다수의 선행 연구가 보고되

고 있다. Daniel 등이 보고한 6 MV에서 금, 가돌리늄에 대한 선량증가비 연구에 따르면, 20 mg/g 금 입자에서 1.038, 가돌리늄에서 1.025를 나타내었다²⁸⁾. 본 연구에서는 18 mg/g 농도에서 각각 1.043, 1.30을 보여 근사한 선량증가비를 확인할 수 있었다. 또한 산화철에서는 6 MV에서 최대 1.035의 선량증가비를 보여 금, 가돌리늄에 비해 낮은 증가효과를 확인할 수 있었다. 산화철은 약제의 캡슐(drug carrier), 조영증강, 선량증가제 등으로 사용이 보고되고 있으나, 선량증가 물질과 관련 연구는 다소 제한적이다²⁹⁾. Huang 등의 자료에 따르면 kV X선에서는 산화철에 대해 의미있는 선량증가 효과를 보고한 바 있으나²⁹⁾, MV X선에 대해서는 지속적인 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

방사선 선량증가에 대한 체내의 실험은 나노입자의 적용과 조직내 EPR(enhanced permeability and retention) 현상으로부터 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 본 연구와 같은 전산모사 형태의 연구는 체내의 실험을 위한 예비연구로서의 가치를 가질 것으로 사료되어진다.

V. 결 론

선형가속기에 발생된 MV X선으로부터 금, 가돌리늄, 요오드, 산화철에 대한 선량증가 효과를 비교 분석하고, 입사 에너지, 물질의 농도에 따른 영향을 Monte Carlo 기법을 적용하여 평가하였다. 선량증가 물질의 종류, 입사에너지, 농도에 따라 선량증가비의 뚜렷한 차이를 보였으며, 이러한 결과는 종양조직에 보다 많은 선량을 전달함으로써 치료가 능비 향상과 주변 정상조직에 대한 보호효과를 높이는데 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

Acknowledgement

본 논문은 2016년도 부산가톨릭대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 수행된 것임.

REFERENCES

- Berbeco R, Korideck H, Ngwa W et al. In vitro dose enhancement from gold nanoparticles under different clinical MV photon beam configurations. *Med Phys* 39(6), 3900, 2012
- Brun E, Sanche L, Sicard-Roselli C. Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution. *Colloids Surf B* 72, 128-134, 2009
- Butterworth KT, Wyer JA, Brennan-Fournet M et al. Gold nanoparticles: from nanomedicine to nanosensing. *Nanotechnol Sci Appl* 1, 45-66, 2008
- Faiz M, Khan, The physics of radiation therapy, Fourth edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins
- James F. Hainfeld, F. AvraHam Dilmanian, Daniel N. Slatkin, Henry M. smilowitz: Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *Journal of pharmacy and pharmacology* 60, 977-985, 2008
- John and Lyman, Complication probability as assessment from dose-volume histograms, *Radiation Research*,104, 13-19, 1985
- Perez-Lopez CE, Garnica-Garza HM. Monte Carlo modeling and optimization of contrast-enhanced radiotherapy of brain tumors. *Phys Med Biol.* 56, 4059-72, 2011
- Chithrani DB, Jelveh F, Jalali F et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res*, 173, 719-728, 2010
- Duc G, Miladi I, Alric C, et al, Toward an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticle, *ACS nano*, 5, 9566-74, 2011
- Ghorbani M., Bakhshabdi M., Dose enhancement by various nanoparticles in prostate brachytherapy, *Australas Phy Eng Sci Med*, 36, 431-440, 2013
- Zhang SX, Gao J, Buchholz TA et al. Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using GNPs: a Monte Carlo simulation study. *Biomed Microdevices* 11,(4), 925-933, 2009.
- Bahreyni Toossi MT, Ghorbani M, Mehrpouyan M et al. A Monte Carlo study on tissue dose enhancement in brachytherapy: a comparison between gadolinium and gold nanoparticles. *Australas Phys Eng Sci Med*, 35, 177-185, 2012
- Khoei SI, Mahdavi SR, Fakhimikabir H, Shakeri-Zadeh A, Hashemian A., The role of iron oxide nanoparticles in the radiosensitization of human pros-

- tate carcinoma cell line DU145 at megavoltage radiation energies. *Int J Radiat Biol*, 90(5), 351–356, 2014
14. Corot C, Warlin D, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI: contrast media pharmaceutical company R&D perspective. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 5, 411–22, 2013
 15. Kang SK, Ahn SH, Kim CY, A study on photon dose calculation in 6 MV Linear Accelerator Based on Monte Carlo Method, *Journal of Radiological Science and Technology*, 34(1), 43–50, 2011
 16. ICRU. Stopping Powers for Electrons and Positrons, Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1984. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 37
 17. Baumgartner A., Steurer A. and Maringer F., Simulation of photon energy spectra from Varian 2100C and 2300C/D Linacs: Simplified estimates with PENELOPE Monte Carlo models, *Applied Radiation and Isotopes*, 67, 2007–12, 2009
 18. Asghar M, Michael F, Mahmoud A, et al, Monte Carlo calculation of Varian 2300C/D Linac photon beam characteristics: a comparison between MCNP4C, GEANT3 and measurements, *Applied Radiation and Isotopes*, 62, 467–77, 2005
 19. Pelowitz D. B., MCNPX user's manual 2.7.0. LANL Report LA-CP-11-00438, Los Alamos National Laboratory, 2011
 20. Mesbahi A, Jamali F, Gharehaghaji, N et al, Effect of photon beam energy, gold nanoparticle size and concentration on the dose enhancement in radiation therapy *BioImpacts*, 3, 29–35, 2013
 21. Delaram Pakravan, Mahdi Ghorbani, Mehdi Momennezhad, Tumor dose enhancement by gold nanoparticles in a 6 MV photon beam: a Monte Carlo study on the size effect of nanoparticles, *NUKLEONIKA* 58, 275–280, 2013
 22. Mohammad Taghi Bahreyni Toossi, Mahdi Ghorbani, Leila Sobhkhiz Sabet, Fateme Akbari, Mohammad Mehrpouyan, A Monte Carlo study on dose enhancement and photon contamination production by various nanoparticles in electron mode of a medical linac *NUKLEONIKA*, 60, 489–496, 2015
 23. Ramesh N. and Sharma S., Dose enhancement in gold nanoparticle-aided radiotherapy for the therapeutic photon beams using Monte Carlo technique, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11, 94–97, 2011
 24. Butterworth KT, Mcmacho SJ, Taggart LE, Radiosensitization by gold nanoparticles: effective at megavoltage energies and potential role of oxidative stress, *Transl Cancer Res*, 2, 269–79, 2013
 25. Faiz M. Khan, The physics of radiation therapy, Fourth edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins
 26. ChulHwan Hwang, Se-Sik Kang, Jung-Hoon Kim, A Monte Carlo Study of Secondary Electron Production from Gold Nanoparticle in Kilovoltage and Megavoltage Energies. *J. Korean Soc. Radiol.*, 10, 153–159, 2015
 27. McMahon S., Mendenhal M. and Jain S., Radiotherapy in the presence of contrast agents: a general figure of merit and its application to gold nanoparticle, *Phys Med Biol*, 53, 5635–51, 2008
 28. Daniel G, Vladmir F. Eduardo G. Kujtim L, Geoffrey G, Monte Carlo study of Radiation Dose Enhancement by Gadolinium in Megavoltage and High Dose Rate Radiotherapy, *PLOS ONE*, 9, 1–7, 2014
 29. Huang FK, Chen WC, Lai SF, et al. Enhancement of irradiation effects on cancer cells by cross-linked dextran-coated iron oxide (CLIO) nanoparticles. *Phys Med Biol*, 55, 469–482, 2010

•Abstract

A Monte Carlo Study of Dose Enhancement according to the Enhancement Agents

Jung-Hoon Kim¹⁾·Chang-Soo Kim¹⁾·Chulhwan Hwang²⁾

¹⁾*Departments of Radiological Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan*

²⁾*Departments of Radiation Oncology, Pusan National University Hospital*

Dose enhancement effects at megavoltage (MV) X and γ -ray energies, and the effects of different energy levels on incident energy, dose enhancement agents, and concentrations were analyzed using Monte Carlo simulations. Gold, gadolinium, Iodine, and iron oxide (Fe_2O_3) were compared as dose enhancement agents. For incident energy, 4, 6, 10 and 15 MV X-ray spectra produced by a linear accelerator and a Co - 60 γ -ray were used. The dose enhancement factor (DEF) was calculated using an ICRU Slab phantom for concentrations of 7, 18, and 30 mg/g. The DEF was higher at higher concentrations of dose enhancement agents and at lower incident energies. The calculated DEF ranged from 1,035 to 1,079, and dose enhancement effects were highest for iron oxide, followed by iodine, gadolinium, and gold. Thus, this study contributes to improving the therapeutic ratio by delivering larger doses of radiation to tumor volume, and provides data to support further in vivo and in vitro studies.

Key Words : Monte Carlo simulation, Dose enhancement agent, Dose enhancement factor