

最新 放射線 治療技術에 關하여

Recent Status of Cancer Radiation Therapy



柳 星 烈

〈原子力病院 治療放射線科長〉

1. 緒 論

방사선치료란 방사선을 이용하여 癌을 치료하는 것을 말한다. 즉 인체 내부에서 증식하고 있는 癌細胞를 高에너지 방사선으로 致死시키며 주위 정상장기 조직세포는 피해를 주지 않는 生物學的 效果를 얻어내는 것이다.

양성종양(일반적으로 혹이라 부르는 것)은 조직의 이상증식이지만 原發部位 조직과 거의 비슷한 성질의 세포로 되어 있으며, 일정한 정도 이상은 증식하지 않고, 주위 장기에 기능적 장애를 초래하지 않으며, 종양세포가 원격전이를 하지 않는 것이므로 방사선치료에 적응(indication)되지 않는다. 즉 이러한 양성종양세포는 주위 정상세포와 방사선생물학적으로 거의 다를 바 없어 종양세포만 선택적으로 치사시킬 수 없다.

암세포(악성종양)는 급격한 증식과 이로 인해 原發病巢 장기 뿐 아니라 주위장기로 침식해 들어가서 장기의 기능을 황폐화시키고, 임파계 또는 혈관을 따라 遠位部로 轉移하여 전혀 다른 장기에서도 증식하는 성질을 가지며, 급격한 증식에 의해 인체의 영양에너지를 흡수 소모하고, 독소를 방출하여 인체를 사망에 이르게 하는 것이다. 따라서 정상세포와 다른 방사선생물학적 특성을

나타내므로 방사선치료가 가능한 것이다.

그러나 암세포의 발생은 정상세포조직내에서 始發하는 것이므로 암조직 세포층의 일부 또는 대부분은 정상장기조직세포와 혼합되어 있다. 방사선치료는 이를 구분하지 않고 照射하므로 방사선이 조사되는 부위의 정상세포는 損復을 입지 않고 암세포만 제거되어야 한다. 따라서 암세포를 선택적으로 제거하기 위하여 방사선의 생물학적 특성을 파악하고 방사선 선질을 적절히 이용하여 정확한 치료를 행할 수 있는 知見이 매우 중요하다.

2. 放射線 治療機

방사선치료에 이용되는 機器로는 外部照射에 사용되는 것으로 방사성동위원소에서 방출되는 감마선을 이용하는 장치(코발트원격치료기 등)와 X-선을 방출하는 加速機가 있고 近接照射에 사용되는 것으로 방사성동위원소 밀봉선원이 있다.

X-선 발생장치는 Roentgen이 X-선을 발견하고 의학적으로 이용하기 시작할 때 부터 암치료에 사용된 오랜 역사를 가지고 있다. 그러나 과거의 300KV 이하 에너지의 치료기로는 극심한 합병증 등 사용상의 문제점이 많아 현재는 심부

치료에는 거의 사용하지 않고 있다. 1950년대 부터 사용하기 시작한 코발트원격치료기는 평균 감마에너지가 1.25 MeV로서 심부 암 치료에 획기적인 장점을 나타냄으로써 방사선치료가 메가볼트, 즉 고에너지 시대로 접어들게 된 계기가 되었다. 또한 기계의 회로가 단순하고 작동기술이 간단하며 일정한 방사선을 방출하는 안정된 기종이므로 사용이 간편하여 현재도 많은 병원에 설치되어 있다.

1960년대 부터 사용되기 시작한 線型加速機 (Linear accelerator)는 제작하기에 따라 더욱 높은 에너지의 X-선을 방출하며 또한 電子線治療도 가능하게 되어 정상장기 보호와 암조직의 집중적 방사선조사의 방법이 더욱 발전되게 되었다. 또한 가속기와 핵물리학의 발전에 더불어 중성자선, 양성자선, 중간자선 알파선 등의 고에너지 입자선조사가 가능해짐에 따라 암세포의 선택적 치사효과에 대한 연구는 더욱 활발해졌다.

한편, 상기한 외부조사시에 피할 수 없는 정상조직에 대한 방사선조사를 더욱 줄이기 위하여 응용된 近接照射 (Brachytherapy)는 각종 방사성동위원소를 線源으로 사용하여 인체내 환부에 직접 삽입하여 치료하는 방법이다.

3. 放射線의 物質에 대한 作用

방사선이 생물체에 어떤 영향, 즉 細胞死를 일으키는 현상을 생물학적효과 (biologic effect)라 할 때, 암세포에 대한 생물학적효과를 얻는데 대한 작용기전은 방사선의 電離作用에 의한 것이다. 따라서 고에너지 photon이나 粒子線의 전리작용이 생물학적효과를 나타내는 것이며 그 현상은 방사선의 종류, 양 및 에너지 등 물리학적 상태에 따라 다르다.

入射된 방사선이 생물체에 照射될 때 그 조직 구성성분중 가장 많은 물分子의 전리가 방사선 효과를 일으키는 영향이 가장 크다. 물分子의 전

리는 생물학적으로 毒性을 가지는 OH遊離基 (free radical)를 발생시키며 이 독성유리기가 20 Å 거리 이내에 있는 DNA의 구조를 파괴하여 이를 非活性化시킨다. 이러한 작용기전을 간접 작용 (indirect action)이라 한다. 한편 물분자 전리과정을 거치지 않고 생물체 구성분자, 즉 DNA를 직접 파괴하는 경우 이를 직접작용 (direct action)이라 하며, 高 LET 放射線에서 볼 수 있는 현상이다.

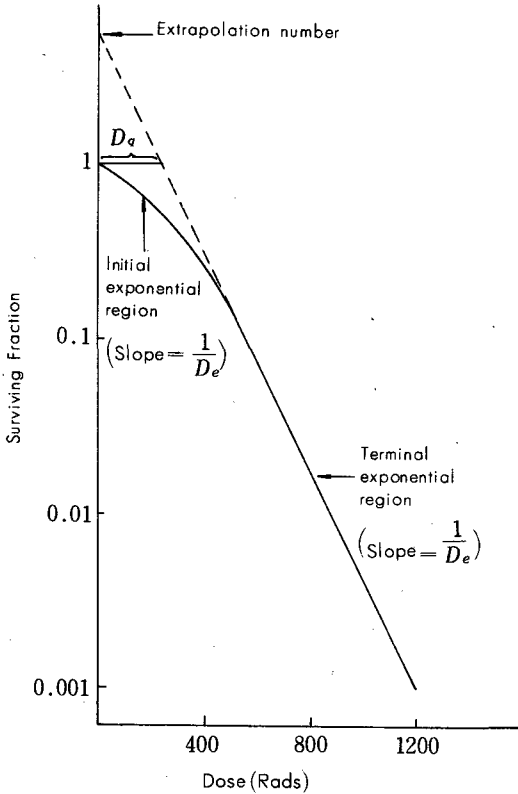
인체를 하나의 system으로 보면 이는 각종 장기로 구성되어 있고, 장기는 그 장기의 기능을 발휘하는 독특한 조직으로 구성되며, 조직은 조직성분을 이루는 특징적인 세포들로 구성되고, 세포를 인체구성의 기본단위로 볼 때, 세포의 재생과 사멸을 유지하는 요소인 染色體 (chromosome)는 생명유지의 기본요소인 DNA가 중요한 구성성분이라 할 수 있다. 따라서 DNA의 손상 여부는 세포의 생존, 나아가 조직의 유지에 결정적인 작용을 하므로 이 원리를 이용하여 암세포의 선택적 치사를 유도하게 된다.

일반적으로 방사선의 생물학적효과를 초래하는 인체내의 target은 핵막 또는 세포막의 단백질, DNA 등 고분자물질로 생각되고 있으며, 이는 방사선에 의한 손상을 쉽게 입을 수 있는 구조 때문인 것으로 풀이되고 그 중 DNA가 가장 중요한 target으로 간주되고 있다.

4. 放射線의 生物學的 特性

암조직을 하나의 세포집단으로 본다면 일정한 방사선 조사에 의해 세포의 치사소멸 현상은 생물학적계통 (biologic system)에서 흔히 나타나는 指數函數的 減少 (exponential decrease)를 한다. 이 현상을 semilog paper에 그리면 직선으로 나타나며, 이 직선의 기울기가 클수록 세포치사율이 높고 방사선민감상태를 표현한다 (Fig 1). 이 그림을 세포생존곡선 (cell survival curve)이라 한다.

(Fig. 1) A typical cell survival curve shown initial shoulder followed by straight portion as increasing of radiation dose. (Reference No.3)



감마선 또는 X-선의 경우 전리화작용이 매우 활발하게 일어나고 간접작용에 의해 DNA손상을 초래하므로 소량의 방사선 조사시에는 세포치사율이 떨어져 같은 세포생존곡선상 최초의 저선량 부위는 곡선부로 존재한다. 이 곡선부위를 shoulder라 하고 이는 세포의 準致死線量에 대한 회복 (repair) 때문이다. 즉 한개의 세포에 여러개의 target이 존재할 때, 전리화에 의한 손상을 가함이 모든 target에 일어나지 못하면 세포는 손상으로부터 회복된다. 암세포는 정상세포보다 회복이 매우 늦으며 이를 이용하여 정상세포가 회복한 후 재차 방사선조사로 암세포가 더욱 많이 치사된다.

방사선이 생물학적 작용을 일으키는데 산소가

중요한 역할을 한다. 산소가 결핍된 세포는 방사선에 저항성이므로 이때 산소를 충분히 공급해 주면 쉽게 치사된다. 이 차이를 산소증강율 (oxygen enhancement ration; OER)이라 하고 일반 방사선의 경우 2.5 내지 3배이다. 암조직은 그 중심부에 혈관분포가 나빠 산소를 충분히 공급받지 못해 산소결핍세포가 존재하게 된다. 따라서 산소결핍세포를 재산소화 시키는 방법 또는, 산소유무에 무관한 치료법의 개발이 필요하게 된다.

모든 세포는 세포분열주기의 각 분기에 따라 방사선감수성이 다르다. 즉 M(세포분열), G1(제1휴식기), S(단백질합성기), G2(제2휴식기)에 따라 다르며 특히 S기 후반에 감수성이 제일 적어 치사가 용이하지 않으며 M기에 가장 예민하다.

이상의 방사선생물학적 특성으로 살펴보면 산소효과, 세포의 손상으로부터의 회복, 세포분열 주기 등에 따라 방사선에 의한 치사율의 변화가 있다. 이를 극복하여 암세포손상을 극대화 시키는데 매우 중요한 방법이 방사선조사량의 분할요법이다. 즉 전 방사선량을 1회에 조사하지 않고 1일 150~200 rad씩 주 5회 총 5~8주 등으로 분할하여 조사하는 것은, 첫째 종양내 산포결핍세포가 제 1일 조사 후 24시간 동안 재산소화 되어 방사선 민감상태로 전환하도록 하며, 둘째 방사선손상으로부터의 회복력의 차이를 이용하여 암세포가 회복이 불충분한 상태에서 다음 조사로 암세포치사율을 높이도록 하며, 셋째 세포주기상 방사선 저항성인 주기에 있는 세포가 시간이 경과함에 따라 방사선 민감성인 주기로 바뀌어 치사될 수 있도록 할 수 있기 때문이다.

5. 各種 放射線治療 技術

1) 감마線 治療

X-선 발생장치와 달리 동위원소 선원에서 발생하는 방사선을 이용하는 것이므로 발생장치의

구조는 매우 간단하다. 따라서 선원에 대한 차폐방어와 반감기의 경과에 따른 선원교체 등의 문제를 제외하면 線質의 안정성, 치료기의 간편성, 에너지의 동질성 등의 장점이 있다.

코발트는 방사선치료가 고에너지 시대로의 발전에 큰 공헌을 한 방사선원이다. 고에너지 방사선치료의 장점은 最高深部線量率點(maximum depth dose)이 피부표면보다 깊은 곳에 위치하여 피부보호효과가 있고, 골조직과 연부조직의 흡수선량이 동일하여 골조직 보호효과가 있고, 심부선량이 높으며 따라서 주위 정상조직·흡수선량이 감소하는 점 등이다. 반면 코발트는 半陰影(penumbra)이 커서 照射野 주변부의 sharpness가 떨어지는 단점이 있다.

2) X-線 治療

고에너지 X-선을 발생시키는 장치는 線型加速機(linear accelerator) 또는 回轉型加速機(microtron) 등 고에너지 加速裝置를 사용한다. 이러한 가속기는 그 제작에 따라 4MV부터 수십 MV까지 높은 에너지의 방사선을 방출할 수 있으므로 투과력이 높으며, 照射野 주변부의 Sharpness가 좋아 주위장기로 가는 조사량을 최소한으로 줄일 수 있다.

3) 電子線 治療

고에너지 X-선 발생장치에서 가속시키는 전자선을 X-선 전환장치를 사용하지 않고 그대로 방출하면 전자선에 의한 치료가 가능하다. 전자선은 粒子線이므로 심부에 깊이까지 침투하지 않아 치료하고자 하는 부위보다 더 깊이 위치한 정상조직 보호에 매우 유효하다. 일반적으로 10MV 이상의 X-선을 발생시키는 가속기에서 약 6~10종 이상 여러 에너지의 전자선을 얻을 수 있어 에너지별 전자선을 선택하여 사용할 수 있다.

4) 中性子線 治療

중성자는 전자의 1,800배의 중량을 가지며 전기적으로 중성을 띠우므로 그 독특한 물리적 특성에 의해 물질에 작용할 때 전리작용이 강하여

LET가 높고 생물학적 효과는 주로 직접작용에 의해 細胞死를 초래하는 高LET放射線이다. 고LET 방사선은 저LET 방사선에 저항성인 산소결핍세포의 치사율도 높아 OER이 낮고, 세포분열 주기에 따른 방사선 감수성의 변화가 적어 방사선 저항성인 시기에도 방사선효과가 높으며, 직접작용에 의한 細胞死를 초래하므로 세포생존곡선상 shoulder가 없어 세포의 회복이 잘 일어나지 않아 세포포 치사율이 높으므로 곡선의 경사가 급격하다.

이러한 고LET 방사선의 특성은 산소결핍세포가 많이 함유되어 있는 진행된 壞死性癌의 치료에 유효할 것으로 간주된다. 예를 들어 중성자선의 OER은 약 1.6 전후이며, 알파선은 거의 1이다. 기타 암 종류에 따라 중성자선에 특히 유효한 암이 있고 이들의 방사선효과에 대한 연구는 아직 진행 중이다. 그러나 정상조직에 대한 생물학적 효과도 높으므로 정상조직 손상으로 인한 합병증 유발 등이 아직 문제점으로 있다.

또한 중성자선을 발생시키는 가속기인 cyclotron은 제작비가 매우 고가이며, 그 설치 및 유지관리에 많은 인적 및 물적 자원이 요하므로 일반 병원에서 쉽게 이용할 수 있는 가속기는 아니다.

5) 重粒子線 治療

중입자선은 양자선, 알파선, 중간자선, 그 외에 nitrogen, carbon, boron, neon, argon, helium 등이 현재까지 임상적 또는 실험적으로 사용되고 있으며 이를 방출하는 가속기는 cyclotron, synchrocyclotron 또는 대용량 linear accelerator 등이 있다. 양자선은 중량이 크고 전기적으로 양성이므로 물질속 일정한 깊이에서 급격히 감속하며 대량의 전리작용을 일으켜 이른바 Bragg-peak를 이룬다. 따라서 이를 적절히 이용하면 인체내 일정한 깊이의 암치료에 매우 좋은 선량분포를 얻을 수 있고 照射野 주변부가 sharp하여 정상조직 보호에 매우 좋은 효과를 얻을 수 있다.

기타 각종 고LET 중입자선들도 이와 유사한

효과를 얻을 수 있으나 대부분 150 MeV 이상 고 에너지 가속장치를 요하므로 시설비가 엄청나서 단순한 의료용으로 시설하기는 불가능하며 핵물리 실험실에서 의학적 응용에 관한 연구로 이용되고 있다.

6. 治療效果를 증가시키는 追加의 方法

상기한 여러가지 방사선치료로도 모든 암을 완전히 치료해낼 수는 없다. 따라서 방사선요법에 보조적으로 또는 단독으로 사용되어 치료효과를 더욱 증가시키는 방법들에 대한 연구도 많이 이루어져 있다.

1) 近接照射 (Brachytherapy)

방사성동위원소를 직접 암조직에 삽입하여 집중적으로 많은 방사선량을 줄 수 있고 주위 정상장기를 최대한 보호할 수 있는 방법으로서 근자에 흔히 사용되는 동위원소는 ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I 등이 있다. 이 방법은 암조직에 근접한 동위원소에서 방출하는 방사선을 이용하는 것이므로 부근의 정상조직은 inverse square law에 의해 방사선 노출이 급격히 감소하여 최대한 보호할 수 있게 된다. 그 종류로는 특별한 도구 (applicator)를 사용하여 口腔 및 子宮 등 외부로부터 쉽게 접근할 수 있는 體腔내에 삽입하는 腔內治療 (Intracavitary irradiation), 동위원소를 노출된 암조직 표면에 접촉시켜 치료하는 接觸治療 (contact irradiation), 바늘형태로 제작된 동위원소침을 암조직내에 찔러 넣는 刺入治療 (Interstitial irradiation) 등이 있다.

2) 溫熱療法 (Hyperthermia)

42°~43°C의 溫熱은 암세포 치사효과가 있다. 온열 그 자체 만으로도 효과가 있고 방사선치료와 병행하면 방사선치료에 저항성인 상태에도 치사율이 높아 방사선 치료효과를 증가시킨다. 체내 局所組織의 온도를 원하는 온도까지 상승시키기 위하여 사용되는 加溫方法은 microwave, 초음파,

고주파 등이 있으며 사용되는 주파수는 약 0.5M Hz부터 2,500MHz까지 다양하다.

방사선은 에너지가 체내 물질과 작용하여 물리적인 손상을 가하는 것이지만, 온열요법은 열이 세포의 단백질을 변형시켜 비활성화 하는 신진대사의 장애를 초래하여 세포치사를 유도하는 것이므로 산소의 유무, 세포분열주기 등의 방사선 저항상의 상태와 무관하므로 방사선의 약점을 보완할 수 있다. 암조직의 산소결핍세포는 무산소대사로 인해 발생하는 乳酸이 축적되어 온열에 대한 손상을 더욱 심하게 받는 원인이 되며, 혈관분포가 적어 열을 식히지 못하여 정상장기보다 열손상을 더욱 많이 받게 된다.

3) 放射線 敏感劑 (Radiosensitizer)

방사선이 세포의 target에 간접작용으로 손상을 일으킬 때 산소가 손상을 그대로 유지하는 固定效果를 발휘하며 산소결핍세포는 손상으로부터 회복될 수 있다. 이때 방사선 민감제는 산소 대신 손상의 고정효과를 내므로서 산소결핍세포의 회복을 방지하여 암치료 효과를 증가시키는 것으로 低酸素細胞敏感劑 (hypoxic cell sensitizer)가 그것이다. 그 외에 간접적으로 항암제 등을 사용시 세포의 손상이 가중되어 방사선에 대한 세포치사효과가 증가될 수 있다.

4) 기타

앞서 언급한 고LET 방사선의 사용으로 산소결핍세포 또는 방사선 저항성의 주기에 있는 세포의 치사효과를 높이며 준치사선량에 대한 손상으로부터의 회복을 방지하는 방법, 일반 방사선을 사용할 때에도 분할조사를 더 많이 나누어 시행하므로서 암세포 치사율을 높이는 超分割照射 (multifractionation), 수술시복부의 암에 대해 주위 정상장기를 방사선 조사범위 밖으로 옮긴 후 암조직에만 직접 방사선조사를 하는 手術中照射法 (intraoperative irradiation) 등 전문적인 여러가지 방법을 동원하여 암치료 효과를 증대시킨다.

7. 治療補助裝置의 이용

방사선치료시 정상장기의 보호는 암조직에 더 많이 조사량을 줄 수 있기 때문에 상기한 여러 원리는 생물학적인 특성을 이용한 것이며, 그 외에 물리적으로 정상장기를 보호하고 암조직에 많이 조사될 수 있도록 하기 위하여 다음과 같은 보조 장치들을 이용하고 있다.

1) Simulation

암조직이 몸속 어느 부위에, 어느 크기로, 어느 깊이에 존재하는가를 진단용 X-선 투시장치에 의해 투시하고 측정하여 치료방법을 결정하는 과정이다. 이 방법에 의해 방사선의 조사범위, 조사방향, 조사범위에서 빼야 될 부분, 주위 정상장기와의 거리 등을 파악한다.

2) Computer planning

Simulator로 측정하고 파악된 조사선량, 조사방향, 치료범위 등 치료방법을 수정 보완하고 최종 결정을 하는 계산과정이다. 가장 적절한 선량분포를 얻기 위하여 정확한 等線量曲線(isodose curve)을 작성해야 하며 이는 과거 손으로 직접 계산하여 작성하였으나, 좀 더 정확하고 또한 많은 환자를 신속히 처리하기 위해 현재는 program이 되어 있는 minicomputer를 사용하고 있다.

3) 기타 보조기구

照射野内に 포함되는 정상장기를 방사선 피폭으로부터 보호하는 차폐벽돌이 있다. 차폐물질은 正格으로 만들어져 있는 납제제와 환자마다 해부학적 구조에 맞게 제작하여 사용하는 低温 熔解性 합금물질이 있다.

방사선이 두가지 이상의 방향에서 동시에 조사될 때 각 방사선이 화합하는 부위의 선량분포를 균등히 하기위한 wedge filter가 있으며, 경사면에 조사시 放射線 線源에 가까운 곳과 먼 곳에서의 선량분포 변동을 보상해 주는 tissue compensator, 고에너지 방사선의 피부보호효과에 역으로 피부조사 선량을 증가시켜 주기 위한 b-

olus 등, 여러가지 보조기구가 있다.

8. 結 論

방사선에 의한 암치료는 방사선물리학 및 생물학의 발달과 임상 치료기술의 발전에 힘입어 많은 발전이 이루어졌으며, 현재 치료가 가능한 암환자 수는 날로 증가하고 있다. 그 궁극적 원리는 정상조직을 얼마나 보호하고 암조직에 적절한 방사선을 얼마나 집중적으로 조사할 수 있는가에 좌우되며, 이를 위하여 의학적 측면 뿐 아니라 물리학적 및 생물학적인 끊임없는 연구의 뒷받침이 요구되고 있고 또한 이것이 방사선치료의 밝은 미래를 기대할 수 있는 토대가 되고 있다.



《Reference》

1. Catterall, M. and Bewley, D. K. : Fast neutrons in the treatment of cancer. Academic Press, London, 1979
2. DeVita, V. T., Hellman, S. and Rosenberg, S. A. : Cancer, Principles and practice of oncology, 2nd ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1985
3. Fletcher, G. H. : Textbook of radiotherapy, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980
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 and Wilkins, Baltimore, 1984
6. Moss, W. T. et al : Radiation oncology, rationale, technique, and results. 5th ed. The C. V. Mosby Co., St Louis, 1979
7. Particles and radiation therapy second international conference : Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Vol.3 complete 1977