

原子力病院 싸이클로트론 速中性子線の 放射線生物學的效果比(RBE)에 關한 研究

柳星烈・高京煥・趙澈九

治療放射線科

金成昊

癌病理學研究室

韓國에너지研究所 原子力病院

● 요 약 ●

原子力病院 싸이클로트론 中性子線の 放射線生物學의 特성과약을 위하여 생쥐를 이용하여 RBE를 측정하였다. 單一全身照射에 의한 생쥐空腸小囊腺細胞의 RBE는 2.8이었다. 이 RBE値는 相異한 組織이나 器管종류에 있어서 分割, 照射方法의 변화에 따라 相異하게 變하였다. 胃腸管 및 骨髓의 單一照射에 대한 RBE는 각각 1.5 및 1.9였고, 分割照射時 1회 照射量, 總照射量 및 分割횟수 등에 따른 RBE의 變化를 관찰하였다.

I. 緒 論

放射線의 生物學의 效果는 照射된 組織내에 생성되는 電離作用의 공간적분포에 영향을 받는다.^{1,2)} 전하를 가진 二次帶電粒子에 의한 그 飛跡上의 단 위거리당 에너지 付與量을 LET(Linear Energy Transfer)라 할 때, 速中性子는 原子核과 직접 작용하여 稠密한 電離作用을 일으키므로 高LET放射線에 속한다.³⁾

電離放射線의 放射線生物學의 效果比(RBE)는 같은 生物學의 效果(endpoint)를 표출해 내는데 필요한 基準放射線量의 中性子線の 放射線量에 대한 비율이다.⁴⁾ 基準방사선은 과거에는 250kVp X-線을 사용하였으나 현재는 ⁶⁰Co감마선을 흔히 사용한다. RBE(Relative Biological Effectiveness)에 영향을 미치는 가장 중요한 요인은 LET이다.

原子力病院에서는 1986년 10월부터 가동된 싸이클로트론으로 中性子線 治療를 시작한 바⁵⁾ 中性子線을 임상에 직접 이용하는데 필요한 生物學의 特性을 파악하기 위하여 RBE를 중심으로 일련의 동물실험을 수행하였고 그 결과 중 정상조직의 RBE와 分割照射方法의 변화에 따른 RBE의 變動을 검토하여 의의있는 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

II. 材料 및 方法

1. 速中性子線

原子力病院 中性子線 治療用 加速器 싸이클로트론은⁶⁾ 陽子를 50.5MeV로 加速하여 中性子線治療器(gantry)의 beryllium target에 충돌시켜 中性子線

을 발생시킨다. 따라서 최대에너지가 50.5MeV이며 평균에너지는 24MeV 정도이다. 透過깊이는 50% 深部線量率點이 14.4cm이며 Dmax는 13.5mm, 半陰影(penumbra)크기는 80%에서 20%까지 8mm이다. 치료기의 gantry는 360°full rotational isocentric 이며 SAD(source to axis distance)는 150cm이다. 深部線量 측정결과 本 中性子線 深部線量 分布는 本院 마이크로트론의 6MV X-線과 비슷하였다(Fig. 1).

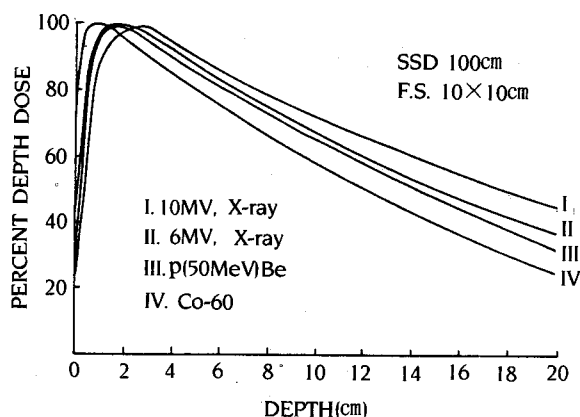


Fig. 1. Central axis depth dose distribution of photons and neutron using in Korea Cancer Center Hospital.

2. 實驗目標

본 실험의 목적은 本院 中性子線의 生物學的 特性을 파악하기 위한 動物實驗을 통한 연구의 일환으로 中性子線의 正常組織에 대한 RBE를 측정하고, 각각 相異한 組織 및 器管에서 相異한 分割照射方法에 따른 RBE의 변화를 검토하기 위한 것이다. RBE는 같은 生物學的 效果를 얻는 基準放射線量에 대한 中性子線 放射線量的 比를 말하며(式 1).

$$RBE = \frac{\text{基準放射線量}}{\text{같은 效果를 얻는 中性子線量}} \quad \dots(1)$$

基準放射線으로 本實驗에는 ^{60}Co 감마선을 사용하였다. 生物學的 效果는 全身 放射線照射에 의한 空

腸小囊腺細胞의 放射線損傷, 全身照射 後6日 50% 生存率(LD50/6), 全身照射 後30日 50%生存率 (LD 50/30) 등을 대상으로 하여 單一 및 分割照射에 따른 RBE의 변화를 검토하였다.

3. 實驗動物

대상동물은 생후 8~12週의 생쥐(ICR마우스)를 사용하였고 통상사료에 의하여 사용하였다.

1) 單一放射線照射에 따른 생쥐 空腸小囊腺細胞의 細胞生存曲線의 작성을 위하여 ^{60}Co 및 中性子線을 照射한 생쥐를 모두 2개 大實驗群으로 나누고 다시 각 大實驗群을 照射線量別로 6개 小實驗群씩 12개 小實驗群, 각 小實驗群 3마리씩 총 36마리를 사용하였다.

2) 分割放射線照射에 따른 생쥐 空腸小囊腺細胞의 細胞生存曲線 작성을 위하여 單一照射, 2時間 間격으로 2회 分割照射, 2시간 間격으로 3회 分割照射의 3개 大實驗群으로 각 大實驗群으로 照射線量別 4개 小實驗群으로 각 小實驗群당 3마리씩, 각각 ^{60}Co 照射群과 中性子線照射群을 동일하게 하여, 총 24개 小實驗群 총 72마리를 사용하였다. 上記 空腸小囊腺細胞 관찰은 각각 생쥐를 희생한 후 胃에서 5cm 遠位部の 空腸을 1cm 길이로 摘出한 후 각 摘出部에서 3개의 還狀空腸壁을 절단하여 현미경슬라이드를 제작하여 관찰함으로써 통계적 처리가 가능하도록 하였다.

3) LD50/6 측정을 위하여 單一照射(1f/1d), 24시간 間격 2일에 2회(2f/2d), 3일에 3회(3f/3d), 5일에 5회(5f/5d) 分割照射의 4개 大實驗群으로 각 大實驗群당 照射線量別 4개 小實驗群으로 각 小實驗群당 6마리씩, 각각 ^{60}Co 照射群과 中性子線照射群 동일하게 하여 총 32개 小實驗群 192마리를 사용하였고 6일까지 죽은 마리를 集計하였다. LD50/30의 경우도 동일한 방법으로 총 32개 小實驗群 192마리를 사용하였고 30일까지 죽은 마리를 集計하였다. 따라서 총 사용 생쥐는 492마리였다.

^{60}Co 照射群은 ^{60}Co 遠隔治療器 AECL-Theratron 780 및 Picker V-4M을 사용, 각각 SSD 80cm 및 60cm, 線量率 140cGy/min 및 129cGy/min로 照射하였다. 中性子線照射群은 中性子線治療器에서 SSD150cm로 線量率 平均 30neutron rad/min로 照射하였다. 中性子線 線量測定은 neutron ion chamber(Far West Technology Inc.) 및 water phantom electrometer system(Therados Co.)을 사용하였다.

생쥐空腸小囊腺細胞生存曲線은 全身照身後 空腸摘出 횡단면 당 再生小囊腺수를 현미경하에 計數하여 Withers and Elkind의 方法⁷⁾에 따라 再生小囊腺細胞數를 計算하였고 이를 semilogarithmic scale에 plotting하여 細胞生存曲線을 作成하였고 同一生存細胞數에 해당하는 放射線量을 上記曲線上에서 찾아 RBE를 구하였다.

LD50은 각 小實驗群 照射線量別 生存생쥐 數를 集計하여 Dragstedt-Behrens⁸⁾法에 의해 50%生存가능 放射線量을 산출하여 표를 작성하였고 동일결과에 해당하는 放射線量에 의해 RBE를 구하였으며 각각의 結果를 얻은 分割照射 횟수에 의해 1회당 中性子線 線量(fraction size)을 산출하였다.

III. 結果

單一全身照射에 의한 생쥐空腸小囊腺細胞의 RBE는 2.8이었으며 이를 本院中性子線의 基準RBE值로 설정하였다.(Fig. 2)

RBE의 相異한 組織 및 器管에서 分割 照射方法의 차이에 따른 變動을 검토하기 위하여 分割全身照射에 의한 마우스空腸小囊腺細胞의 RBE, LD 50/30 및 LD50/6를 구하였다. 이때 放射線照射 30日 후의 50%生存可能 放射線量은 骨髓死(bone marrow death)를 표현해 주는 것으로 骨髓의 生物學的 效果를 밝히기 위한 것이며, 6日 후의 50% 生存

可能 放射線量은 胃腸管死(intestinal death)를 표현해 주는 것으로 胃腸管의 生物學的 效果를 밝히기 위한 것이다.

分割照射에 의한 생쥐空腸小囊腺細胞의 生物學的 效果를 파악하기 위하여 2시간 간격으로 分割照射을 시행한 바 이 2시간의 간격은 空腸上皮細胞의 準致死損傷으로부터의 회복이 일어나는 최소한의 시간을 택한 것이다. 分割照射에 의한 마우스 空腸小囊腺細胞의 RBE는(Fig. 3) 單一照射時 2.8, 2회分割照射時 2.8, 3회分割照射時 3.0으로 分割照射에 따른

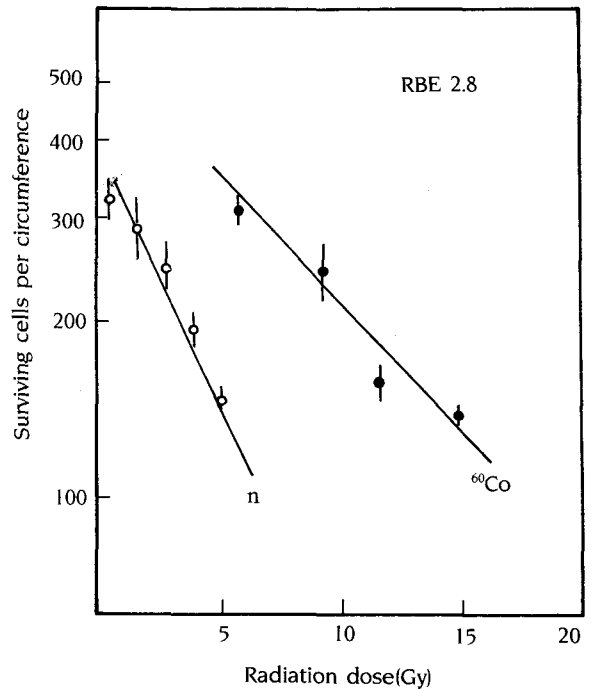


Fig. 2. Survival curve of mouse jejunal crypt cells in single whole body irradiation of photon and neutron. The obtained RBE is 2.8.

변화가 없었다.

마우스 骨髓 및 胃腸管의 放射線生物學的 效果를 分割照射方法에 따라 비교해 본바(Table 1) 單一照射에 대한 RBE는 骨髓가 1.9, 胃腸管이 1.5였으며, 분

割照射 횟수의 변화에 따라 변함을 볼 수 있었고 이 결과를 여러가지 도표로 작성하여 분석하였다. 分

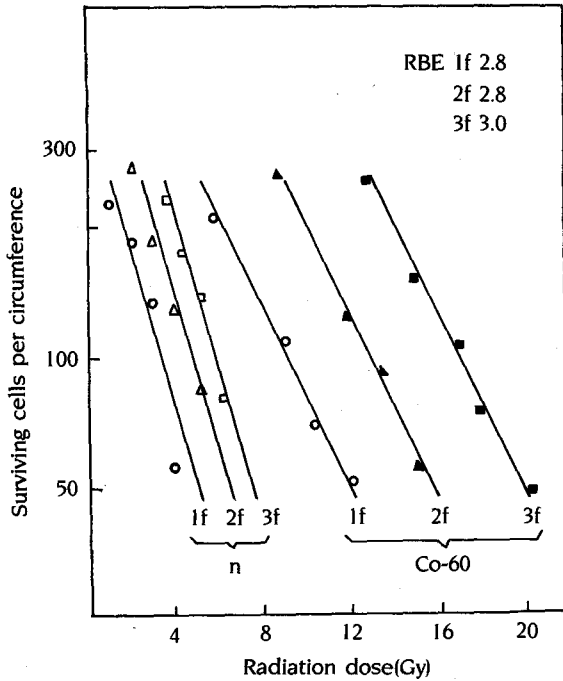


Fig. 3. RBE values of mouse jejunal crypt cells treated with fractionated irradiation.

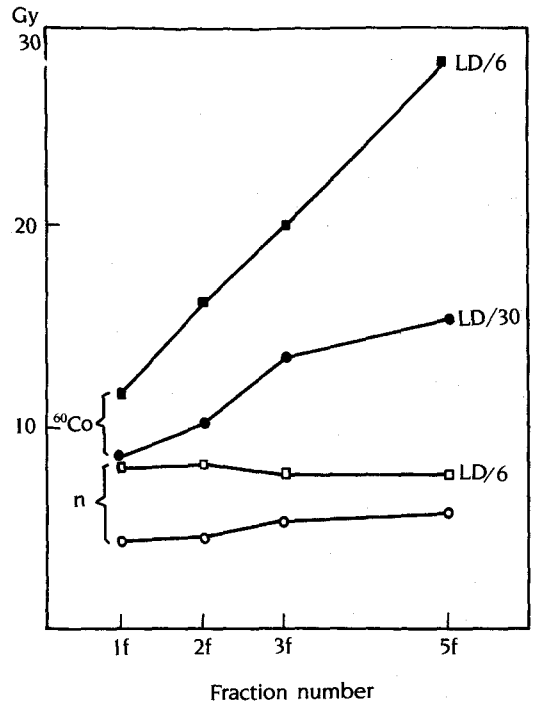


Fig. 4. Dose response of each biological endpoints treated with fractionated irradiation: 50% lethal dose significantly increased as increase of fraction number in Cobalt treated mice, instead of minimum change of neutron treated mice.

Table 1. Dose fractionation studies for each biological endpoints.

Endpoint	Fractionation Schedule	Total Dose(Gy)			Neutron (Gy/f)
		Neutron	Co-60 γ -rays	RBE	
LD 50/30	1f/1d	4.48	8.64	1.9	4.48
	2f/2d	4.75	10.20	2.1	2.38
	3f/5d	5.25	13.50	2.6	1.75
	5f/5d	5.48	15.12	2.8	1.10
LD 50/6	1f/1d	8.00	11.80	1.5	8.00
	2f/2d	8.08	16.00	2.0	4.04
	2f/3d	7.62	19.49	2.6	2.54
	5f/5d	7.19	28.00	3.9	1.44

割照射에 의한 50%生存可能照射量은(Fig. 4) 骨髓 및 胃腸管 공히 ^{60}Co 照射群에서 分割횟수의 증가에 따라 현저히 증가한 반면 中性子線照射群에서는 변화가 거의 없었다. 그 결과 산출한 RBE치는(Fig. 5) 胃腸管(LD_{50/6})은 分割횟수의 증가에 따라 현저히 증가한 반면 骨髓(LD_{50/30})는 分割횟수의 증가에 따라 증가하는 폭이 적었다. RBE치의 1회당 中性子線量 즉 fraction size에 대한 변화를 구해 본 바(Fig. 6) 胃腸管은 中性子線量에 따라 변화하는 폭이 컸고 骨髓는 中性子線量에 따른 변화가 적었다.

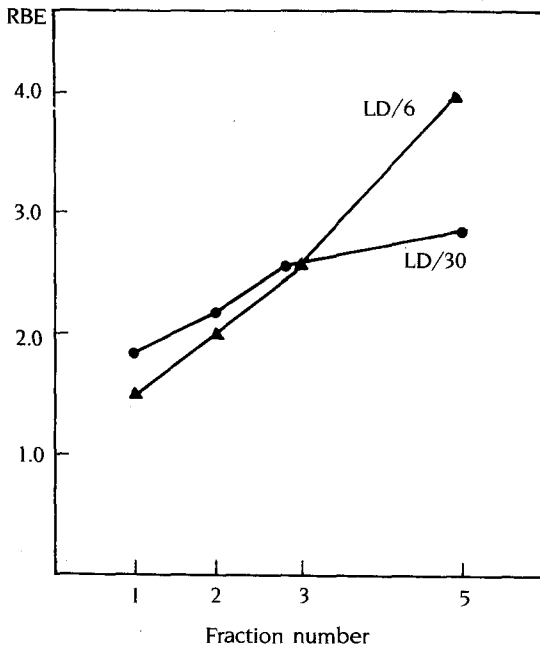


Fig. 5. RBE value of LD_{50/6} is markedly increased as increase of fraction number. RBE of LD_{50/30} increased moderately as increase of fraction number.

IV. 考 察

中性子線 治療를 임상에 적용하기 위하여 治療器를 설치한 후 최초의 放射線治療 方法의 설정에 있

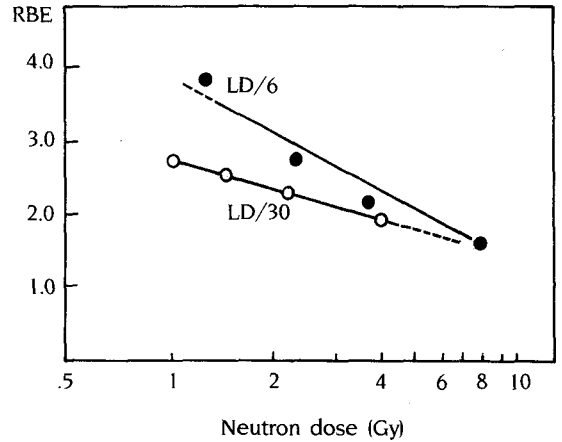


Fig. 6. RBE as a function of neutron dose. RBE is decreased as increase of neutron dose(fraction size), where RBE of LD_{50/6} reveals considerable variety instead of less variable change of RBE of LD_{50/30}.

어서 放射線生物學의 特性 구명은 매우 중요하다.⁹⁻¹¹⁾ 中性子線の 放射線生物學의 效果는 X線 또는 伽마 선과는 현저히 다르며 生物學의 對象에 따라 변화가 크므로 많은 細胞組織學의 實驗연구가 수행되어야 한다.^{12, 13)}

原子力病院 治療放射線科에서는 1986년 10월부터 이용중인 中性子線の 生物學의 特性을 파악하기 위하여 지속적인 放射線生物學의 實驗을 수행 중인데 그 결과는 임상치료시 線量分割照射 方法 결정에 직접 이용되는 요소이다.

생쥐空腸小囊腺細胞生存曲線을 이용한 放射線生物學의 研究의 技術은 널리 알려져 있다.^{14, 15)} 本 연구에서 일차적으로 單一全身照射에 의한 생쥐空腸小囊腺細胞의 RBE를 측정된 결과 2.8을 얻었으며 이 수치는 本 中性子線の 基準 RBE로 하였다. 이를 기초로하여 分割照射時의 RBE의 변화를 관찰하기 위하여 생쥐空腸小囊腺의 分割照射에 따른 RBE를 측정하였으며 그 결과 2회 및 3회 分割照射에 의한 RBE의 변화는 거의 없었다. 이 결과는 分割간격 2시간으로 인해 空腸上皮細胞의 準致死損傷으로 부터의 회복이 일어나지 않은것

인지 기타 生物學的 상태가 복합적으로 작용한 것인지는 밝혀낼 수 없었고 이에 관한 문헌도 찾기 힘들었으므로 本 實驗내용은 향후 재차 실험을 통하여 규명할 계획이다.

全身放射線照射에 의한 50% 生存可能線量 LD50를 산출하여 급성 胃腸管死 또는 骨髓死를 이용한 放射線生物學的 實驗은 흔히 이용되는 방법이다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 특히 RBE 측정에 많은 연구자들이 널리 이용하고 있으며^{9,10,12)} 따라서 연구자들 간의 비교가 용이하다. 또한 임상 中性子線治療時 腹部照射에 의한 胃腸管 합병증의 가능성을 탐지하고 파악하는데 필요한 자료가 된다.⁹⁾

單一放射線照射에 의한 胃腸管 및 骨髓의 RBE치는 연구자에 따라 차이가 많으며 이는 中性子線의 線質의 차이에 기인할 것으로 생각되고 있다.⁹⁾ 그러나 연구자들간의 차이가 있어도 1.0에서 3.0사이에 분포한다. 저자의 경우도 胃腸管 1.5, 骨髓 1.9 를 얻었다.

分割照射時의 경우 같은 效果를 얻는데 필요한 放射線량이 低LET放射線에서 分割횟수의 증가에 따라 커지는 것은 準致死損傷으로부터의 회복에 기인한다.^{20,21)} 그러나 高LET放射線에서는 準致死損傷으로부터의 회복이 적게 일어나므로 分割횟수에 放射線效果과 변화하지 않는다. 著者の 경우(Fig. 4)

⁶⁰Co照射群에서 分割照射횟수의 증가에 따라 LD50가 증가됨을 보았고 中性子線照射群은 分割횟수에 따른 放射線량의 변화가 거의 없었으며 準致死損傷으로부터의 회복이 많이 발생하는 胃腸管에서 그 차이는 더욱 뚜렷이 나타났으므로 이를 증명하는 결과를 얻었다. 그 결과 分割횟수 증가에 따라 胃腸管과 骨髓의 RBE도 증가함을 나타내었고(Fig. 5) 이 경우에도 胃腸管的 증가정도가 骨髓에 비해 더욱 심하였다.

또한 RBE는 中性子線 照射線량에 밀접한 관계가 있다.¹⁸⁾ 中性子線량이 적으면 RBE가 높고 많으면 RBE가 낮다. 이는 準致死損傷으로부터의 회복이 低LET放射線에 현저히 나타나므로 細胞生存曲線상의 shoulder에 해당하는 低線量에서 高線量보다 R-

BE가 높게되는 것이다.⁴⁾ 著者の 경우 再照射 線量の 증가에 따라 RBE가 감소하는 曲線을 얻었으며(Fig. 6) 胃腸管에서 더욱 변화가 크고 骨髓에서 덜하였으며 이 결과는 문헌에 나타난 他 연구자들의 결과와 일치하였다.^{9,10,11,16)}

V. 結 論

原子力病院 中性子線治療器의 P'(50.5MeV)Be 中性子線의 放射線生物學的 特性을 파악하기 위하여 RBE를 중심으로 실험하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 單一照射에 의한 생쥐空腸小囊腺細胞의 RBE는 2.8이었다.
2. 이 RBE値는 組織의 종류와 分割照射方法의 변화에 따라 相異하게 변화하였다.
3. 分割照射時 RBE는 1회照射量, 總照射量 및 分割횟수에 따라 변화하였다.

REFERENCES

- 1) Perez CA, Brady LW, High Linear energy transfer and heavy charged particles, *Principles and practice of radiation oncology*, pp. 298-309 J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1987.
- 2) Catterall M, Bewley DK, *Fast neutrons in the treatment of cancer*, Academic Press. Inc. London, 1979.
- 3) Fowler JF, *Nuclear particle in cancer treatment*, Adam Hilger Ltd. Bristol, 1981.
- 4) Hall EJ, *Radiobiology for the radiologist*, 2nd ed., Harper & Row, Pub. Hagestown, 1982.
- 5) 柳星烈, 高京煥, 趙徹九 等, 中性子線 放射線治療에 의한 各種 癌의 臨床治驗, 대한의학협

- 회지 30 , 1024-1030, 1987.
- 6) 朴柱植, 蔡鍾緒, 柳星烈, KCCH-50MeV Cyclotron의 眞空系統에 關한 研究, 放射線防禦學會誌 11 , 146-151, 1986.
 - 7) Withers HR, Elkind MM , Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation, *Radiat Biol* 17 , 261-267, 1970.
 - 8) 高應麟, 計量醫學通論, pp.61 新光出版社, 서울, 1986.
 - 9) Gasinska A, Watras J, Lazarska B, Byrski E, Witek I, Gedlek E, Dose-fractionation studies on mouse gut and marrow: An intercomparison of 250 KV X-rays and 5.6MeV fast neutrons, *Radiobiol Radiother*, 26 , 37-41, 1985.
 - 10) Skolyszewski J, Byrski E, chrzanowska A, Gasinska A, Reinfuss M, Huczowski J, Lazarska B, Michalowski A, Meder J , A Preliminary report on the clinical application of fast neutrons in Krakow, In *J Rad Oncol Biol Phys*, 8, 1781-1786, 1982.
 - 11) Hanson WR, Crouse DA, Fry RJM, Ainsworth EJ , Relative biological effectiveness measurements using murine lethality and survival of intestinal and hematopoietic stem cells after Fermilab neutrons compared to JANUS reactor neutrons and Co-60 gamma rays, *Rad Res*, 100 , 290-297, 1984.
 - 12) Withers HR, Mason K, Dubravsky N, Barkley HT, Brown BW, Smathers JB , Response of mouse intestine to neutrons and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle, *Cancer*, 34 , 39-47, 1974.
 - 13) Montour JL, Rogers CC, Theus RB, Attix FH , Biological characterization of a high energy neutron beam for radiation therapy, *Cancer*, 34 , 54-64, 1974.
 - 14) Withers HR, Elkind MM , Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum, *Rad Res*, 38 , 598-613, 1969.
 - 15) Wambersie A, Dutreix J, Gueulette J, Lelouch J , Early recovery for intestinal stem cells, as a function of dose per fraction, evaluated by survival rate after fractionated irradiation of the abdomen of mice, *Rad Res*, 58, 498-515, 1974.
 - 16) Redpath JL, David RM, Cohen L , Dose-fractionation studies on mouse gut and marrow : An intercomparison of 6-MeV photons and fast neutrons (E=25 Mev), *Rad Res*, 75 , 642-648, 1978.
 - 17) Geraci J, Jackson KL, Christensen GM, Thower PD, Fox MS , Cyclotron fast neutron RBE for various normal tissues, *Rad* 115 , 459-463, 1975.
 - 18) Hornsey S , The relative biological effectiveness of fast neutrons for intestinal damage, *Radiol*, 97 , 649-652, 1970.
 - 19) Hornsey S., Vatistas S, Bewley DK, Parnell CJ , The effect of fractionation on four day survival of mice after wholebody neutron irradiation, *Brit J Radiol*, 38 , 878-880, 1965.
 - 20) Suit H, Wette R , Radiation dose fractionation and tumor control probability, *Rad Res*, 29 , 267-281, 1966.
 - 21) Hornsey S, Andrezzi U, Warren PR , Sublethal damage in cells of the mouse gut after mixed treatment with X-rays and fast neutrons, *Brit- J Radiol*, 50 , 513-517, 1977.

The Relative Biological Effectiveness of KCCH-Cyclotron neutron

Seong Yul Yoo, M.D., Kyoung Hwan Koh, M.D. and
Chul Koo Cho, M.D.

Department of Therapeutic Radiology

Sung Ho Kim

*Laboratory of Cancer Pathology
Korea Cancer Center Hospital, KAERI*

• Abstract •

The relative biological effectiveness has been measured for the biological characterization of p^+ (50.5 MeV) Be neutron of KCCH-Cyclotron prior to clinical application. Measured RBE of mouse jejunal crypt cell in single whole body irradiation was 2.8. This RBE value is changed differently in different biologic systems such as mouse jejunal crypt cells, intestine and bone marrow in different irradiation method, so that in fractionated irradiation, RBE is variable to the different fraction size and total dose, and also variable to the number of fractions.