

방사선 치료에서의 방사선 생물학 (Biology in Radiation Therapy)

< 이 자료는 Jürgen Kiefer 지음 「Biological Radiation Effects」에서 발췌한 것임.

번역 : 김유현 · 최종학 >

방사선생물학상 경험은 방사선치료법에 영향을 주며, 또한 새로운 치료법 개발로 이어지고 있다.

광요법은 어떤 종류의 악성이 아닌 피부질환에 적용되고 있지만, 최근에는 피부 이외의 종양 치료에도 사용되고 있다. 전리 방사선은 암 치료에 널리 사용되고 있다. 광요법과 전리방사선에 의한 암치료의 기본적인 원리를 설명하고, 가능한 새로운 개발시험을 목적으로 한 실험 모델계를 설명한다. 두세 가지 예, 즉 새로운 형태의 방사선, 특히 심부-선량 분포가 좋은 방사선, 온열요법 등의 병용 또는 화학요법제의 병용 등에 관하여 논술한다.

1. 광요법

일설에 의하면, 자외선 피폭은 건강에 좋다고 하지만, 비타민 D 생성 외에 인체에 좋은 작용을 한다는 확고한 증거는 없다. 그러나, 광요법이 성공한 많은 예가 있었다.

빌리루빈 과잉혈증은 헤모글로빈의 분해 산물인 빌리루빈의 혈중 농도 상승이 특징이며, 신생아에서 간혹 나타난다. 이 대사산물의 분해를 촉진한다고 생각되는 청색광의 조사로 치료할 수 있다.

피부결핵의 자외선 치료는 오늘날에는 역사적 흥미밖에 없다. 1903년에 노벨상을 수상한 Dane Niels Finesn에 의해 도입된 것이다. 가장 중요한 것은 두 가지 특별한 피부질환, 백반(leucoderma)과 건선(psoriasis) 치료이다. 처음에는 색소가 없는 원형 부분이 선명한 빨간 점으로 둘러싸여 나타나는 것으로, 상피세포의 분열제어 이상에 의해 일어난다. 인구의 1~5%에 나타난다고 추정되고 있다. 이 질병의 고전적 치료법은 일련의 자외선 B를 조사하는 것이지만, 오늘날에는 광화학요법이 적용되고 있다. 광증감제를 국소 주사나 경구적으로 투여한 후 피부에 그 증감제 작용 스펙트럼이 극대가 되는 파장에 맞춘 자외선을 조사한다. 타르 제품이 이전에는 사용되었지만, 오늘날에는 솔라렌만이 사용되고 있다. 8-메토키시 솔라렌을 이용하였을 때에 가장 좋은 결과가 나오는 것 같다. 가장 많이 사용되는 파장은 360 nm 부

근, 즉 자외선 A영역이다. 따라서, 'PUVA'(=솔라렌 + 자외선(UV)-A)라는 이름이 붙여져 있다. PUVA가 시험관내 계에서 돌연변이를 일으키는 것으로 알려졌기 때문에, 발암 작용의 가능성을 고려하여야 한다. 그러나, 많은 환자의 관찰에서 피부 종양의 증거를 얻을 수 없었다. 그러나, 잠복기가 길 수 있기 때문에 주의가 필요하다.

헤마토폴필린 유도체가 많은 종양에 선택적으로 모인다고 알려져 있다(모든 종양이 아니다. 그 유명한 예가 눈의 악성 흑색종이다). 적당한 광선을 조사한 다음, 광역학작용에 의해 세포 치사가 생긴다. 흡수의 극대는 400 nm 부근에 있지만, 보다 약한 600 nm대가 보통 이용되고 있다. 그 이유중 하나는 이 영역에서는 조직 투과성이 보다 높기 때문이며, 레이저 광원이 이용되는 것도 또 하나의 이유이다. 레이저와 광섬유를 조합하여 사용하므로, 심부 즉 방광 등에 있는 종양도 치료할 수 있게 되었다. 더욱이 결과도 좋다. Hpd는 "Photofrin"이라는 이름으로 시판되고 있다.

2. 전리방사선에 의한 암치료

1) 개론

X선의 치료효과는 매우 빨리... X선 발견 후 1년도 채 지나지 않는 동안에... 알 수 있었으며, 미국의 물리학자 E. H. Grubbe(1896년, 시카고)에 의해 종양이 '치료'되었다. 방사선치료법은 물리학자나 기술자에 의해 장치의 개량이라는 협력이 있었지만, 오랜 동안 임상경험을 기초로 개발되어 왔다. 역사적으로 보면 방법의 착오도 있었지만, 막대한 양의 경험이 보고(寶庫)가 되었다. 오늘날 방사선 치료는, 외과 및 화학요법을 별개로 해도, 암을 치유하는 주요한 치료법의 하나이다. 방사선 생물학 분야는 나중에 발달한 것이며, 또한 어느 정도 별도로 개발되어 1940년 이후에 처음으로 상호 접근하였다. 암의 방사선 생물학에 관해서 보편적으로 설득력 있는 이론적 기반은 아직 부족하다고 할 수 있다. 종양 세포는 그 대응하는 정상세포보다 방사선 감수성이 크

다고 여겼던 초기 예상은 그 후 정밀한 검증에 의해 잘못임을 알았다. 암에 대한 방사선 생물학의 불확실성을 알고 있는 임상이라면 굳이 방사선 치료를 하려고 하지 않는다는 것은 확실할까? 이것은 물론 과장된 표현이지만, 임상경험이 정말로 이해되기까지는 아직 길이 멀다고 하는 어려운 상황을 잘 표현하고 있다.

방사선 생물학은 분명히 방사선 치료에 어느 정도 기여를 하여 왔다. 그것이 새로운 방법을 이끄는 임상 실무에 받아들여져, 이미 큰 성과를 올리고 있는 것도 있다. 그러한 시도는 실제로 치료를 하고 있는 임상과의 이론 지향형의 과학자 사이에서 끊임 없이 협력을 하고, 아이디어를 교환하고, 서로 연구를 계속하지 않는 한 성공할 수 없다. 이것을 성취하는 최선의 방법은 많은 나라에서 이미 이루어지고 있듯이, 암병원의 일부로서 방사선생물학 연구실을 설치하는 것이다.

종양은 따로 떨어진 것이 아닌 신체의 일부라는 것도 항상 명심하여야 한다. 치료의 본질적인 문제는 종양세포를 죽이는 것이 아니라—이것은 많은 선량을 이용하면 언제나 성취할 수 있다—, 주위의 정상세포의 적절한 기능을 손상하지 않는 것이다. 따라서, 문제의 열쇠는 선택성이다.

다음에 계속되는 절은 여러 목적을 갖고 있다. 하나는 방사선 생물학자가 실제 임상과 접촉을 하는 것과 ‘응용’ 방사선생물학으로 입문하는 것이다. 임상의는 너무 단순화시켰다는 느낌을 가질지도 모르지만, 단순한 실험 또는 이론 모델이 최종적으로 치료계획의 개선으로 이어지는 새로운 방법을 개발하는 유일한 길이라는 것은 틀림이 없다.

2) 방사선생물학의 실험 대상으로서의 종양

암이란 신체의 종합제어에서 벗어난 세포 증식을 말한다. 출발점은 원시세포(原始細胞)의 신생물로의 악성 변환이지만, 이것만으로는 종양 생성에 불충분하다. 악성 신생물의 특별한 성질은 그 딸세포의 전파이며, 그 결과 질병은 국소에 머무르지 않고 신체 여기 저기에 세포증식 병소를 만든다. 일반적인 경향과 반대로, 매우 느리게 증식하는 세포도 많다. 이것을 나타내기 위하여, 사람 종양의 몇가지 세포 동태 데이터를 표 1에 나타냈다.

표 1. 사람종양의 세포동태 데이터(Malaise, Chavandra와 Tubiana, 1973에 의함)

종 류	배가시간(일)	증식분율	소실율
배(胚)성	27	0.9	0.94
세망계	29	0.9	0.94
육종계	41	0.11	0.68
암종계	58	0.25	0.9
선암계	83	0.06	0.71

다. 분화 결여는 보편적인 기준으로는 알 수 없고, 잘 분화된 종양정도 존재한다. 그러나, 주위 조직으로의 통합은 없거나 매우 좋지 않다.

모식적으로는, 종양은 하나의 세포 재생계로 간주된다. 이 핵은 무한 증식력을 가진 간세포(幹細胞)로 되어 있고, 많건 적건 분화된 세포로 되며, 일정 시간 후에 생리적 나이 증가 또는 영양 불량으로 사망에 이른다. 정상적인 세포 재생계와는 대조적으로, 증식 속도는 신체 전체의 제어기구의 제어상태에 있지 않다. 그러나 이것은 모든 간세포가 항상 분열주기에 있다는 것을 의미하는 것은 아니다. 활발하게 증식하고 있는 분화 집단은 ‘증식분율’ g 라고 불린다. 또, 광범위한 세포 소실도 있어, ‘소실율’ l 라 불린다. 따라서, 성장은 다음 미분 방정식으로 기술할 수 있다:

$$\frac{dN}{dt} = g \cdot KN - lN \quad (1)$$

N 은 세포수이고, K 는 세포 주기 시간 t_c 와 관계하는 성장계수이며:

$$K = \frac{\ln 2}{t_c} \quad (2)$$

식 (1)은 물론 영양부족과 같은 제한인자를 무시할 수 있는 한계에서 적용할 수 있다. 이 범위에서는 지수 함수적 증식이 있고:

$$N = N_0 e^{(gK-1)t} \quad (4)$$

그 속도는, 분명히 증식분율과 소실율의 관계로 정해진다. ‘종양 배가 시간’ t_b 은 쉽게 구할 수 있는 파라미터로:

$$t_b = \frac{\ln 2}{g \cdot K - 1} \quad (5)$$

g 와 l 모두가 변하지 않는 양이 아니라 시간과 종양의 크기에 따라 변하며, 특히 보다 후기에 변한다.

무제어 증식은 조직의 탈편성(脫編成)을 일으키고, 그 결과는 일반적으로 세포와 모세혈관의 거리가 커지기 때문에 혈액 공급이 불충분해진다. 이 상황을 모식적으로 ‘종양 결절 모델’로서 그림 1에 나타냈다. 모세혈관의 직접 근방에 있는 세포는 공급이 좋다. 이어지는 영역은 영양과 산소 공급이 어느 정도 제한된 상태에 있는 세포로 되어 있어, 실제로는 증식하지는 않지만 살아 있다. 가장 바깥층은 괴사 세포층이다.

이와 같은 단순화한 모델에서 각종 방사선생물학적 고찰이 생긴다.

앞에 설명하였듯이, 방사선 치료의 본질적인 문제는 종양 세포를 죽이는 것이 아니라, 주위 세포, ‘종양상(腫瘍床)’을 보호하는 것이다. 대부분의 경우, 종양과 종양상은 거의 분리되어 있지 않기 때문에 공간선량 분포의 기하학적 문제가 생긴다. 컴퓨터단층기술이나 자기공명단층기술 등 영상화 기술의 도움에 의해 이 분야가 장족의 발

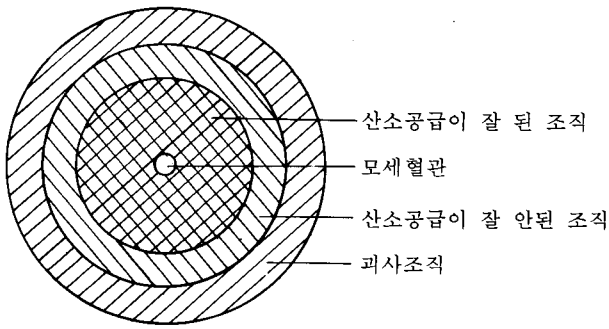


그림 1. 종양결절모델

전을 하게 되었다. 데이터는 컴퓨터에 축적되어 결국은 조사 모드를 제어한다. 이와 같은 정교한 기술을 갖고 있어도 정상조직을 손상시키지 않을 수는 없다. 방사선 치료를 개선하려고 하는 생각은 물리적, 화학적 또는 생물학적 수단이며, 모두 선택성 문제에 집중하고 있다.

필요한 입력 파라미터는 정상 조직의 내용선량이지만, 이것은 장기가 다르면 크게 달라진다. 표 2는 몇몇 '내용선량' $TD_{5/5}$ 의 일람표이다. $TD_{5/5}$ 란 임상 경험에 기초를 둔 것이지만, 5년 이내에 모든 합병증이 5% 이내에서 출현하는 선량이라고 정의할 수 있다. 실제의 수치는 방사선의 종류나 조사방법에 의존하고 있다. 이 예는, 최대 에너지가 1에서 6 MeV 사이에 있는 광자 방사선으로 분할 조사(주 10 Gy, 5회 분할, 주말에는 조사 없

표 2. 장기의 내용선량($TD_{5/5}$, 설명은 텍스트를 보라) : $TD_{5/5}$: 5년 이내에 있는 증후군이 1~5% 출현하는 선량(Rubin과 Casarett, 1973)

장 기	5년후의 장애	$TD_{5/5}$ Gy	조사야 혹은 그 크기
피부	궤양화	55	100 cm ³
소장	궤양화	45	100 cm ³
간	기능상실	35	전장기
신장	경화	23	전장기
정소	불임	5~15	전장기
난소	불임	2~3	전장기
유방(소아)	발육부전	10	5 cm ³
유방(성인)	괴사	>50	전장기
폐	염증, 섬유증	40	편측
심장	염증	40	전장기
골(소아)	발육정지	20	10 cm ³
골(성인)	괴사	60	10 cm ³
연골(소아)	발육정지	10	전조직
연골(성인)	괴사	60	전조직
골수	형성부전	20	국소
眼렌즈	백내장	5	전장기
태아	사망	2	전신

음)하는 경우이다. 부가적인 요인은 조사야의 크기로, 이것도 표 안에 주어져 있다. 표에서 예측할 수 있듯이, 큰 차이가 있음을 알 수 있다. 생식선이나 성장중인 장기 또한 눈도 특히 감수성이 높지만, 근육 조직은 상당한 저항성이 있다. 이것은 그것에만 한정되는 것은 아니지만, 문제가 되는 장기의 증식력에 관계되어 있다.

방사선 치료에 있어서 표준적 방법은 선량을 분할하여 조사하고, 건강한 조직을 보호하는 것이다. 치료센터 사이에 실제로 적용되는 것은 상당한 차이가 있고, 그 기초가 되는 원리에 관하여는 일치된 의견이 있는 것은 아니다. 그 방법의 이론적 근거를 발견하려는 많은 시도가 이루어지고 있다. 그 첫째 방법은 피부 내용선량에 기초를 둔 방법이다. 대부분의 치료법에서 피부는 최초로 조사되는 장기이며, 그것이 항상 선량의 한계를 정하는 것은 아니지만, 그 반응이 가장 문제가 된다. 출발점은 "STRANDQUIST곡선"이며, 어떤 효과를 나타내는 선량과 충분할 조사 시간이 함수관계에 있음을 나타내는 것이다. 다른 파라미터이지만, 피부 종양의 치유에 관하여도 같은 관계가 존재한다. 그림 2는 홍반생성 선량, 피부 내용선량과 피부 종양의 치유선량과의 관계를 정리한 것이다. 후자에 대한 곡선의 경사가, 다른 '생리적' 반응에 대한 곡선의 경사보다 완만한 것을 그림에서 알 수 있다. 이것은 어느 분할시간 계획에서는, 피부의 내용선량을 넘는 일 없이 종양을 치유할 수 있음을 의미한다. 종양과 비교하여 건강한 조직의 재생이 보다 높은 비율이라는 것을 알 수 있다. 분할마다 초기 손상은 양자가 동일하다. 종양에 있어서는 총손상 선량은 분할 회수에만 의존하지만, 건강한 피부에 있어서는 시간 요인이 부가된다. 이렇게 가정하면, 다음과 같이 기술할 수 있다:

$$\begin{aligned} \text{종양} : D_T &\approx N^a \\ \text{피부} : D_S &\approx N^a \cdot t^b \end{aligned} \quad (6)$$

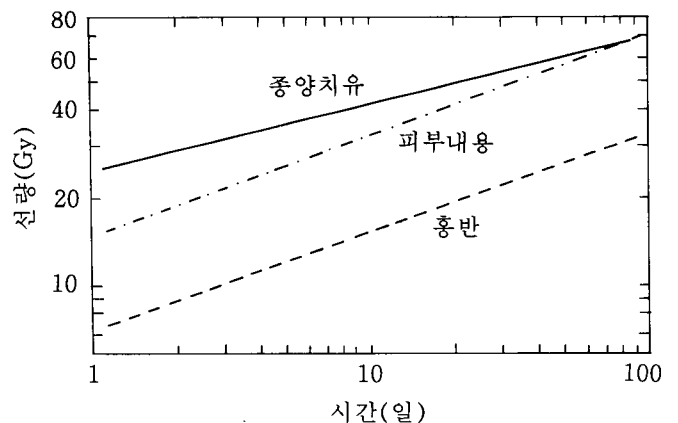


그림 2. 홍반생성선량, 피부내용선량과 피부종양의 치유선량에 대한 STRANDQUIST곡선(ELLIS 1968)

N은 분할 회수: t 총조사시간: D_T와 D_S는 효과를 만드는데 필요한 선량이다.

주 5회 분할에서는, 그림 2에서 a=0.22, 1일당 수정 조사 선량은 0.24가 된다. 피부 내용선량 곡선에서는 $\alpha + \beta = 0.33$ 이기 때문에, $\beta = 0.11$ (여기에서는 총조사시간을 생각할 수 있고, 수정은 필요 없다). 여기에서 내용 선량에 관하여 다음 관계가 유도된다:

$$D_s = NSD \cdot N^{0.24} \cdot t^{0.11} \quad (7)$$

여기에서 NSD는 비례계수이며, 수치로서 '1회 등가선량 nominal single dose'와 같다. 식(7)에서, 정상조직의 반응을 예측할 수 있어 'Ellis의 식' 또는 'NSD의 개념'이라 부른다.

유도식은 조금 상세하게 설명되어 있지만 그 기초가 되는 개념을 설명하는 것이 목적이며, 그 일반적 적용성을 '증명하는 것'이 목적은 아니다. 그 방법에는 수많은 가정이 포함되어 있어, 그것이 정당하다는 것을 증명하는 일은 어렵다. 피부의 급성반응만을 생각하고 있음을 잊어서는 안된다. 만발영향에 대한 보편화, 적어도 다른 장기에 대한 보편화는 의문시된다. 그러나, 이 식은 그것을 생각할 수 있는 상황에서는 유용하였다는 것을 증명하고 있다. 문헌에는 같은 개념에 기초한 많은 식이 있고, 실용화되지 않은 문헌이 많이 올라 있다.

최근 주목을 받고 있는 것은 1차·2차 선량-효과관계에서 얻은 것으로, 포유류 세포계에서 종종 볼 수 있다. '외삽 총선량'(extrapolated total dose, ETD)이 다음과 같이 정의되고 있다:

$$ETD = N \cdot D[1 + (\beta/\alpha)D] \quad (8)$$

(Barendsen, 1982)

여기에서 N은 선량 D의 분할회수이며, α 와 β 는 각각 1차와 2차 항의 계수이다. 비 β/α 가 중요한 역할을 수행한다. 이것은 조직과 방사선의 형태마다 크게 다르다. 그 몇가지 예를 표 3에 나타냈다. 정상조직의 만발영향에 대해서는, β/α 가 큰 것(표에 나타낸 α/β 는 적다)을 표에서 알 수 있다. 이 결과에서 이런 어려움을 피할 수 있게 되면, 더 많이 사용되게 된다.

표 3. 동물실험결과를 기초로 한 각종조직에 대한 α/β 비(Fower, 1984에 의함)

결절종양 ^{a)} :	
국소제어	9-18
증식지연	7-19
건강조직의 급성장해	
만발영향	1-6.3

^{a)} 다른 저산소상태에 기인하는 불균일성을 피하기 위해 결절에 의하여 무산소상태로 만든 종양

종양결절 모델(그림 1)로 돌아가서, 이러한 계가 분할 조사 되면 어떠한 일이 일어날 것인가? 모세혈관에 근접한 공급이 잘 되는 세포는 분열이 매우 왕성한데 대하여, 떨어져 있는 부분에서는 영양도 산소도 부족하기 때문에 분열은 일어나지 않는다. 따라서, 방사선 감수성 면에서는 매우 불균일한 집단이다. 최초의 조사는 주로 산소효과에 의해 모세혈관 주변의 세포를 죽인다. 이들이 소멸되면 보다 떨어진 부분에도 영양이나 산소가 공급되게 되며, 생존세포는 증식을 비롯해 새롭게 성장하기 시작한다. 이 세포의 방사선 저항성은 산소효과만이 아니라, 잠재적 치사손상에서도 회복된다. 이 세포가 어느 기간 동안 성장이 제한되어 있는 상태가 되면, 이 잠재적 치사손상에서의 회복에 적합한 상황이 된다. 따라서, 다음 분할 조사도 구조가 다른 집단에 대하여 이루어지게 된다. 전체의 감수성은 분할 사이의 회복과는 별도로 산소공급의 개선과 증식 세포의 비율 증가라는 점에서 결정된다. 최초 분열주기에 없었던 세포가 최초 조사 후 주기에 들어가게 된다. 이와 같은 요인은, 영어로 '방사선 생물학적 효과를 수식하는 4가지 R', 즉 회복 recovery, 재산소화 reoxygenation, 재분포(세포주기내의) redistribution, 재생 regeneration으로서 요약된다. 이 파라미터 중에서, 치료 결과에서 어느 것이 결정적인가는 알 수 없다.

저산소 부분의 존재는 방사선치료의 심각한 문제점이지만, 그것이 실제로 치료 가능성을 한정하고 있는가 아닌가에 관해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 수많은 방법, 예를 들면, '저산소' 증감제나 다른 형태의 방사선 사용 등이, 이 문제의 극복을 위하여 제기되고 있다. 그러나, 최초 저산소 상태에 있었던 세포가 제2분할 조사 시에는 산소 공급이 좋아지기 때문에, 분할이 이 어려운 상황을 개선하고 있음은 분명하다.

또 다른 문제는 종양의 재생으로 이것은 반복조사에 의해서만 대처할 수 있다. 종양상의 재생은 종양에 대항하는 좋은 수단이지만, 치유는 건강조직 자체의 장해를 수반하지 않고 종양만 선택적으로 억제시켰을 때에만 가능한 것이다. 이들 여러 요인의 상호작용이 궁극적으로 방사선요법의 치유가능성을 결정한다.

3) 실험 기술과 모델계

임상경험이 가장 중요하다는 것은 분명하지만, 그 데이터는 하나의 계에서 다른 계로 보편화되는 결론을 보통은 낼 수 없다. 따라서, 동물실험에 의한 보충이 특히 새로운 치료 방사선 개발의 경우에는 필요하다. 종양세포를 마우스나 랫 등 설치류에 이식하므로써 이것이 가능해진다. 그러나 그 결과를 사람에게 적용하기 전에 수많은 유보사항이 있다는 것을 잊어서는 안된다. 세포동태에 관한 파라미터가 이 경우에 중요 사항이다. 표 4에 전형적 실험 종양에 관한 데이터를 나타냈다. 표 1의

데이터와 비교하면, 상당한 차이가 있음을 바로 알 수 있다. 이것은 종양 연구에서 전부터 문제로 되어 온 것이다. 사람에 관한 최선의 모델계는 사람이다! 동물애호 문제를 떠나서도, 이 문제는 영장류 실험으로도 극복할 수 없는 문제이다.

표 4. 몇몇 실험종양에 관한 세포동태데이터(DUNCAN과 NIAS, 1977에 의함)

동물	code	종류	배가시간 /시간	증식분율	소실율
mouse	L1210	백혈병	10	0.95	0.05
rat	R1B5	섬유육종	24	0.45	0
rat	R1	횡문근육종	66	0.29	0.62
mouse	C ₃ H	유암	110	0.3	0.7

다른 하나의 문제는 면역 반응이다. 면역은 이식 종양에 대하여 반응을 일으키고, 결과를 바꾸어 버린다. 동일 유전자계 즉 같은 근교계(近交系) 동물에서 유래하는 세포를 사용하므로써 오차를 최소한으로 억제할 수 있다. 다른 하나의 방법은 그 동물에 생긴 종양을 사용하는 것이다. 그러나, 그러한 발생 빈도가 비교적 높은, 즉 '종양이 발생하기 쉬운'계에도 어려운 점이 있다. 그 반응이 전형적이 아니라는 것이다.

조사후 새로운 병소가 나타나는가 아닌가는 당연히 가장 흥미있는 점이다. 이것은 조사된 집단의 생존율에 의존하고 있다. 어느 실험 종양은 생체내 실험과 시험관내 실험을 동시에 시행할 수 있어, 따로 따로 생존율을 구할 수 있다. 그러한 실험결과도 그림 3에 나타냈다.

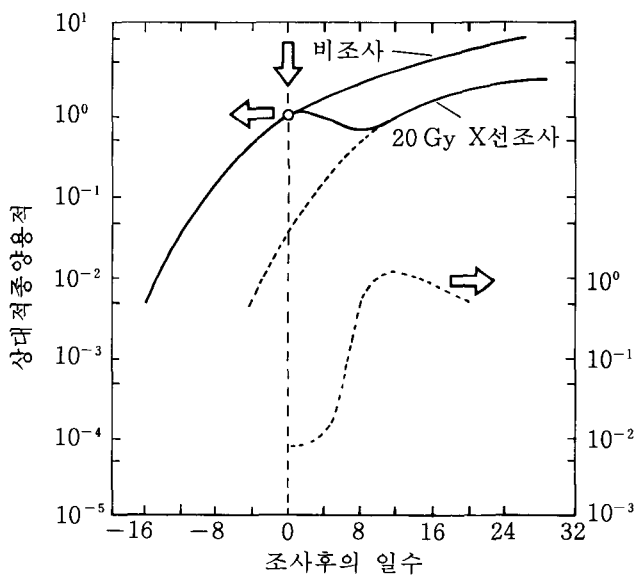


그림 3. 이식종양(쥐의 횡문근육종)의 X선(20 Gy) 조사 및 비조사후의 성장. 종양세포의 생존율(Hermens과 Barendsen 1969)

생존율은 종양 성장과 동시에 측정하였다. 생존율은 시간과 함께 100%까지 증가함을 알 수 있다. 이 사실은 종양의 재성장이 생존세포의 재생에서 시작됨을 증명하고 있다.

단순화시켜도, 동물 종양의 상태도 상당히 복잡하다. 보다 간단한 모델계가 어느 종의 기본적 메카니즘의 해명에 큰 도움이 된다. 흥미있는 방법은 스페로이드(spheroid) 사용이다. 특별한 배양 조건에서는, 배양 포유류 세포는 안정되어 그 크기가 어느 정도 제어되는 다세포 집합체를 형성한다. 이것은 '종양 결절'과 비슷하지만, 외부에서의 공급은 있다. 이런 계에서는 산소와 영양 결손의 영향을 쉽게 연구할 수 있다.

그림 4는 스페로이드 상태에서 조사하여, 플레이트 하기 전에 하나하나 떨어진 세포의 생존곡선을 나타낸다. 산소결핍의 영향은 호흡이 정지하는 24°C 온도에 의해 억제할 수 있다. 공기중 37°C에서 조사된 스페로이드 세포는 불균일 집단의 전형적 생존율을 나타낸다. 이것은, 저산소 스페로이드(곡선 1)와의 비교에서 알 수 있듯이, 상당부분의 저산소 세포가 있음을 시사하고 있다. 굵은 부분은 24°C에서는 없어지지만, 곡선은 더욱 복잡하다. 그 형태는 다른 부가적 요인에 의한 것에 틀림 없다. 하나의 그러한 요인은 세포와 조직 모양의 집합체의 상호 작용일 것이다. 단일 세포 현탁액의 생존 곡선과 스페로

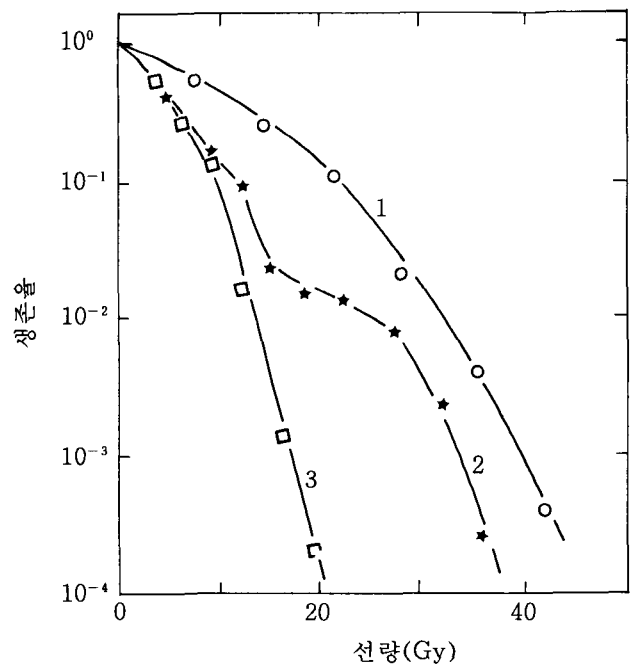


그림 4 스페로이드 상태에서 조사된 포유류 세포의 생존 곡선. 1: 질소 중에서의 조사, 2: 공기중 37°C에서 조사, 3: 공기중 24°C에서 조사. 저온에서는, 호흡이 적고, 내부로의 산소 공급이 촉진된다(Sutherland와 Durand, 1973)

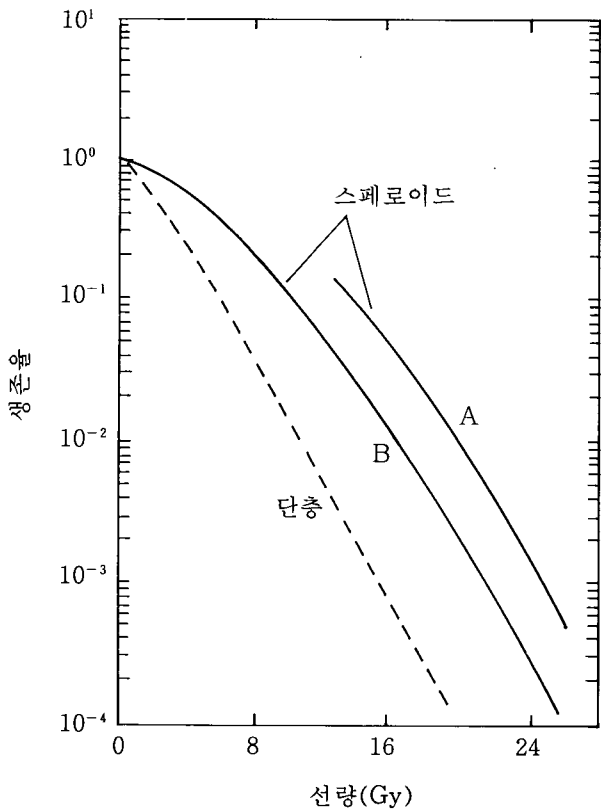


그림 5 단일 세포층에서 조사된 세포의 생존곡선과 스페로이드내에서 조사된 세포의 생존 곡선의 비교. 곡선 A는 스페로이드내 세포의 생존곡선, 곡선 B는 조사 스페로이드 내에서 이루어졌지만, 단일 세포 배양에서 계산된 생존곡선(Sutherland와 Durand, 1973)

이드 중에서 조사된 세포의 생존곡선을 비교하면(그림 5), 최종적인 경사는 같다는 것을 알 수 있다. 그러나, '그 곳에서의 *in situ*' 조사에서는 어깨가 한층 높고, 즉, n 과 D_0 값이 한층 크다. 같은 현상이 동물 조직에서도 발견되고 있다. 세포간 접촉이 회복에 이로운 것처럼 보이지만, 이것은 아직 추측 단계이며, 특히 어느 요인이 관여하고 있는가는 전혀 불분명하다. 잠재적 치사손상에서의 회복은 중요한 역할을 수행한다고 생각되지만, 이것도 증명되어야 한다. 어느 관점에서는 스페로이드가 조금이나마 생체내의 상황을 모방할 수 있다는 것이 실험에 의하여 밝혀지고 있다.

3. 방사선 치료에 대한 수식(修飾)과 새로운 수단

1) 방사선의 선질

여러번 설명하였듯이, 모든 새로운 수단의 궁극적인 목적은 종양과 건강조직 세포에 대한 작용의 차이를 개

선하는 데, 다시 말하면 선택성을 상승시키는데 있다. 선질에 관해서는 상호 관련있는 세 가지 방법이 있다:

1. 종양과 건강조직 사이의 선량 분포 차이의 상승
2. 종양에 대한 선택적 생물효과비(RBE)의 상승
3. 종양 내의 산소 증감비(OER)의 저하

원칙적으로는, 종양에만 방사선을 쬐이고 건강조직은 완전히 보호하는 것이 바람직하다. 이 목적은 적절한 심부선량 분포를 선택하므로써 달성할 수 있지만, 물리학적 및 생물학적 제약 때문에 결코 완전히는 달성할 수 없다. 매우 예리한 심부선량 극대치를 가진 경우에도, 상당한 선량이 주위조직에 흡수되고 있다. 게다가 종양은 결코 확실한 한계가 정해져 있는 것이 아니라, 건강조직이 그 중간에 존재하고 있다. 이것은 이상적 상황은 절대로 존재하지 않는다는 것을 의미한다. 그렇지만, 개선은 가능하다. 심부선량 곡선은 고에너지 광자와 전자 선빔이 그 에너지에 의존하고 있는 일정한 심부에 최대 에너지를 부여하지만, 극대부는 매우 샤프한 것이 아니며 선량 차는 오히려 적다. 이 점에 관하여, 최선의 방사선 형태는 광자이며, 또 다른 가속된 이온 및 π 중간자이다. 저에너지 X선과 중성자선은 거의 지수함수적인 심부 의존성 선량 분포를 가지며, 가장 나쁘다. 표면 조사의 경우는 예외이며, 매우 저에너지의 X선 혹은 전자선이 적용된다.

그러나, 공간분포는 매우 중요하기는 해도 문제의 한 면에 지나지 않는다. 생물학적인 방사선의 성질도 LET와 관련되어 있는 부가적인 요인이다. 이것은 중성자선의 경우에 크게 높은 RBE와 낮은 OER이 기대된다. 그러나, 이것은 조사 영역의 어느 일정 부분에 한정되어 있는 것이 아니며, 조사영역 전역에 관한 것이다. 따라서, 산소효과가 종양에만 특별히 중요한 작용을 하는 경우에만 이득이 있다. 이것이 정말 적합한가 아닌가는 아직 논쟁 중이다. 이들은 아주 좋은 심부선량 분포를 갖고(양자선 만큼 좋지는 않지만), 또 선량 극대치 면에서 높은 LET를 갖지만, 플랫부분에서는 낮다. 이것은 처음에 제시한 3점을 동시에 만족한다는 것을 의미한다. 이 입자선을 만들어 내기 위하여는 고도의 기술이 필요하며, 비용도 많이 든다는 것도 광범위한 이용에 제약을 주고 있다. 그 결과가 치유율의 개선과 이어지며 이들 기술비용 문제를 정당화할 수 있는가 아닌가는 현재 진행되고 있는 임상 시험을 기다릴 수 밖에 없다.

지금 설명한 형태의 방사선은 그 선량 피크가 너무나도 높고 종양의 일부 밖에 커버할 수 없기 때문에, 그 단색 에너지형태로는 임상에 이용할 수 없다. 이 문제는 실제 상황에 맞추어 또는 빔 에너지를 변조하므로써, '양성'시킬 수 있다. 특별한 감쇠필터를 사용하여 결함을 제거할 수 있다. 빔의 선질을 어느 정도 떨어뜨리는 것이 그 이득은 더욱 크다. 종양 내에서의 전리 밀도 증가

표 5. 각종 방사선의 종양내외의 RBE값(10% 生存)과 OER값
(a : RAJU와 Richman, 1972에 의함, b : Blakely, Tobias 등, 1980에 의함)

종류	에너지 MeV	외부		내부		비		선량비 D_1/D_a^0
		RBE	OER	RBE	OER	RBE_1/RBE_a	OER_a/OER_1	
$^{60}\text{Co}-\gamma$ 선	1.3	1	3	1	3	1	1	0.5
속중성자	14	3	1.8	3	1.8	1	1	0.4
π -중간자	65 ^{b)}	1	3	2	1.8	2	1.7	2.5
양자	150 ^{b)}	1	3	1	3	1	1	2
He-이온	600 ^{b)}	1	3	1.3	2	1.3	1.5	2
C-이온	4800	1	2.7	2	1.6	2	1.7	3.5
Ne-이온	8500	1.3	3	2	1.2	1.5	2.5	4.4
Ar-이온	22800	3.8	2.3	1.2	1.2	0.3	1.9	3.5

종양깊이 : 15 cm

*) 추정치

c) D_1 : 종양깊이에서의 선량 D_a : 표면선량

는 또, 생존곡선의 형태를 바꾸고 ... 어깨가 있는 곡선에서 지수함수형으로 ..., 그 결과, 선량분할 회복은 일어나지 않게 되며, 세포 주기 의존성 감수성 변동도 없어진다. 이것은, 선택성을 한층 상승시킨다.

기대되는 실제의 이득은 방사선의 형(型)특이성과 산소효과의 기여에 좌우된다. 표 5에 나타낸 데이터는 심부 15 cm의 종양을 상정한 것이다. 방사선 에너지는 선량 극대치가 종양의 중심이 되도록 항상 선택된다. 수치를 잘 보면 매우 흥미롭다. γ 선과 중성자선에는 차이효과와는 없고, 선량비도 좋지 않다. 단 OER만이 중성자선에서 일반적으로 낮다. π 중간자와 탄소 이온이 가장 적절한 것처럼 보인다. 특히 후자는 RBE와 선량비가 높고 OER도 낮아져 있다. 알곤과 같은 중이온은 RBE가 1이하로 내려가 보다 나쁜 결과가 된다. 중입자 문제는 그림 6에 2차원 표지로 그림으로 정리하였다.

여기에서는 RBE나 OER을 고려하여, 기대되는 이득을 각종 이온에 대하여 나타냈다. 이것에서 중 정도 원자핵 질량의 이온이 최대의 능력을 갖는 것을 알 수 있다. 그 생산이나 가속에 과도한 비용이 필요하지 않다는 점에서 이것은 환영받고 있다.

2) 온열요법과 방사선

시험관내의 연구에서는 세포는 온열에 의해 방사선 감수성이 높아지는 것이 밝혀지고 있다. 이 사실만으로 온열을 방사선 치료에 이용하려고 한다면 충분하지 않으며, 그 병용요법의 임상시험의 정당화에는 많은 요인이 필요하다. 이 문제는 ABE와 HIRAOKA(1985)에 의하여 정리되어, 여기에 요약하여 기록한다.

1. 42°C 이상의 고온에서는 세포는 지수함수형으로 죽는다.
2. 종양(적어도 어느 종의)은 혈관계가 부족하기 때문

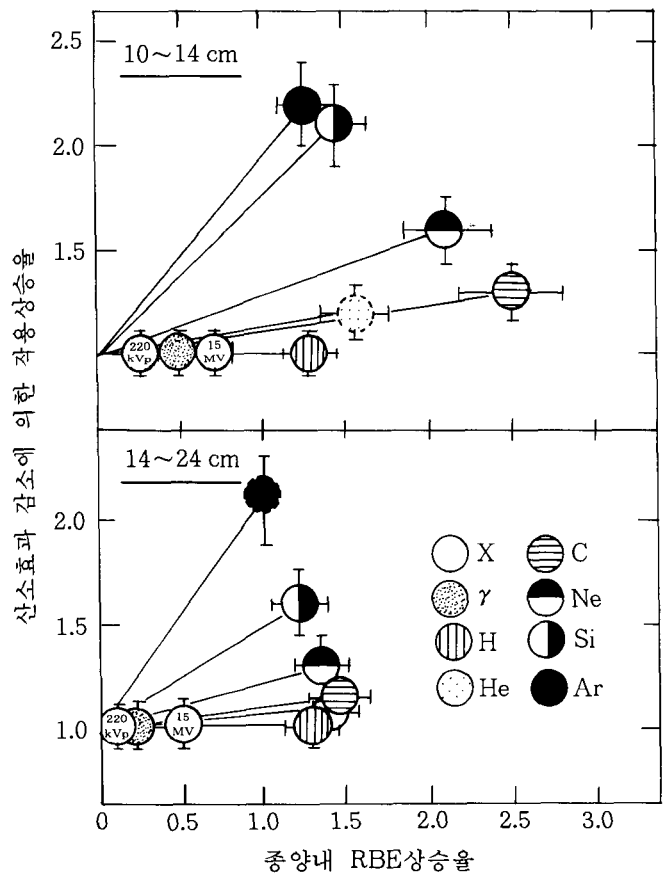


그림 6. 방사선치료에서 중이온 적용의 이득모식도.

상 : 소조사야, 하 : 대조사야.

종축은 산소효과감소에 의한 이득을 나타내고, 횡축은 종양 내에서 RBE의 상승을 나타낸다(BLAKELY 등, 1984)

에 건강조직보다 열을 잘 유지한다.

3. 종양은 열에 의해 감수성이 높은 저pH 및 영양부

죽 상태의 세포를 보유한다.

- 저산소 세포는 무산소세포처럼 열에 감수성이 높다. 따라서, 온열 요법과 방사선은, 상호 보완성을 갖는다.
- 열은 회복 과정을 선택적으로 저해한다.

온열요법은 수많은 기술적 문제가 있다. 심부에 있는 종양, 즉 도달하기 어렵기 때문에 방사선의 선량 측정에 비하여 열량 측정이 따라가지 못한다.

온열 내성에 관하여는 설명하지 않으면 안된다. 세포가 일단 가열되면 제 2차 온열처리에 대하여 저항성을 갖게 되며, 몇시간 지속된다. 이것은 분할치료 계획시에 고려하여야 한다.

이 두 가지 치료 처리의 순서도 중요하다. 시험관 내에서는, 두 가지 처리가 짧은 시간 간격으로 이루어지거나, 동시에 이루어졌을 때가 최대의 증감효과를 갖는 것으로 밝혀지고 있지만, 궁극적 목적이 선택성이므로 이것이 종양 치료에 최선인가 아닌가는 알 수 없다.

방사선 조사 후 2~6시간 안에 온열 처리를 할 때, 가장 좋은 치료 효과를 얻을 수 있는 것 같다. 동시 처리는 종양과 건강조직 사이의 온도차가 있을 때에만 이득이 있다.

실험결과와 예를 그림 7에 나타냈다. 이 계에서는 적어도 병용요법의 우월성이 증명되고 있다. 그림 8에 이질의 처음에 들었던 점을 그림으로 나타냈다. 온도가 42°C 이상이면, 건강조직에 비하여 종양이 방사선 감수성

이 높음을 알 수 있다.

임상시험 결과는 온열과 방사선 병용이 유용하다는 것을 증명하는 것 같다. 이것은, 가열이 별로 문제가 되지 않는 표층의 종양에서는 확실하다. 그러나, 심부에 있는 종양에 관하여는 상황을 그리 명확하지 않다. 국소에만 온열을 충분히 가하는 것은 기술적으로 어려운 문제이기 때문이다. 그러나, 앞으로 이 문제는 개선될 것으로 기대된다. 그 이유는 사용되는 장치는 비교적 저렴해서, 비용이 드는 시설을 필요로 하는 특별한 형태의 방사선보다도 온열요법은 쉽게 사용할 수 있기 때문이다.

3) 화학요법과의 병용

이것은 장래성이 많은 분야이지만, 체계적으로 요약하기 어려운 분야이기도 하다. 여기에서는 그 원리만을 설명하기로 한다. 이 방법은 이미 시도된 임상시험에서 보고되고 있듯이, 방사선치료에 새로운 힘을 줄 것으로 기대되고 있다.

병용요법에서는 세포독성제와 비독성 화학제를 구별하여야 한다. 일반적으로 제2그룹에서도 독성은 있지만, 이것은 치료의 일부가 아니라 바람직하지 않은 부작용이다.

방사선과 함께 세포 독성화합물을 사용하는 이론적 근거는 다음과 같이 정리할 수 있다.

- 국소적 방사선 치료 플러스 전신적 화학요법: 화학요법제의 부가적 용법에 의해, 종양세포는 방사선 치료에 의해 치료는 할 수 없어도 죽일 수는 있다.

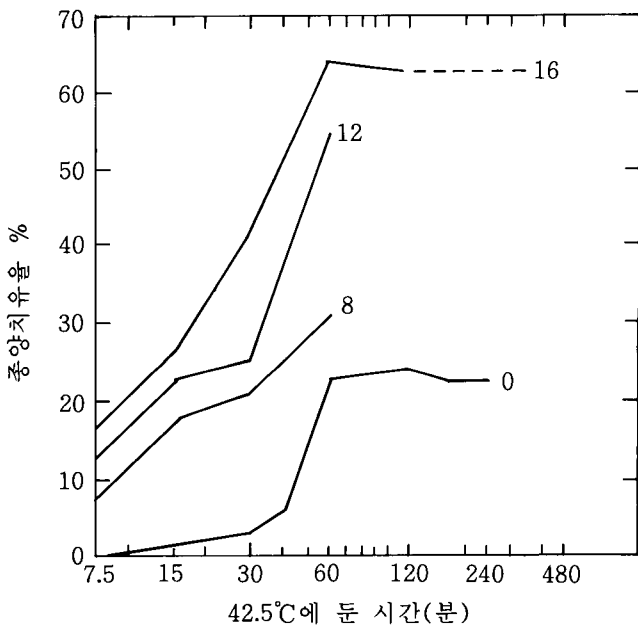


그림 7. 온열과 X선병용요법에 의한 실험종양의 치유율 (선량, Gy) 방사선만의 경우는 치유안됨(Overgaard 1978에 의함)

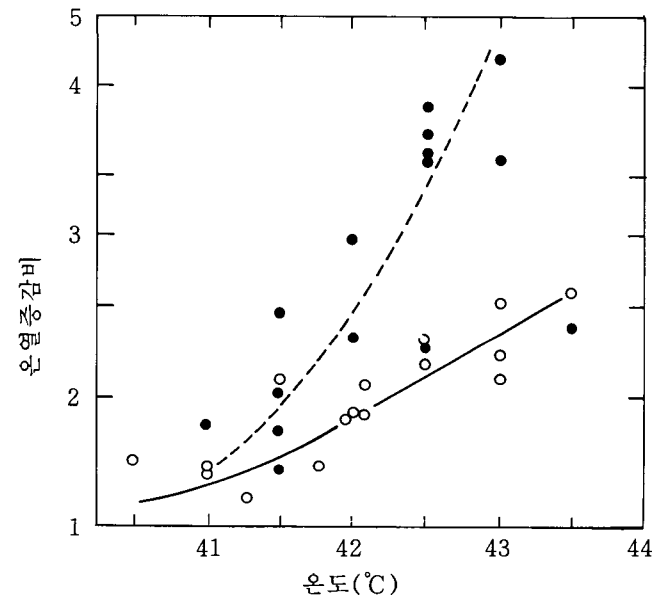


그림 8. 종양(●)과 건강조직(○)에 대한 온열증감비 (Overgaard 1978에 의함)

1. 예가 원발 종양의 방사선 치료이며, 소용량의 방사선 작용 유사물질에 의해 전이가 억제된다.

2. 추가 방사선요법 : 어느 종류의 조직 또는 장기, 즉 뇌 또는 중추신경계는 어느 종류의 화학물질에 특이적으로 감수성이 높다. 방사선은 이러한 장기에 사용되는 화학요법제의 '추가 자극제'로서 사용된다.

3. 상호 작용적 병용요법 : 많은 화학요법제는 세포 증식을 저해한다는 점에서 방사선과 같은 것이지만, 세밀한 점에서는 다르다. 방사선 유사 작용은, 예를 들면 방사선에 대하여는 감수성이 낮은 세포 주기에서 효과가 있기 때문에, 전체적으로 보다 큰 효과를 달성할 수 있다. 이것은 앞으로 체계적인 연구를 기대할 수 있는 흥미있는 측면이다.

종양세포에서의 방사선 효과의 강화는 종양에 선택적으로 그 방사선 감수성을 올릴 수 있다면, 비독성 물질에 의하여도 달성된다. 그 물질이 종양에 모이거나 또는 종양 특이적 성질에 의해 그 작용이 좌우된다면, 가능하다. '저산소 증감제'의 사용은 그 전형적인 예이다. 잠재적 치사 손상에서의 회복이 종양 치료에 중요한 역할을 수행하고 있다면... 그 결정적인 증명은 아직이지만..., 이 과정의 화학약품(저해제)도 도움이 될 것이다.

다른 한 방법은, 방사선 방호제에 의한 건강 조직의 선택적 방호이다. 종양조직의 혈관계가 적기 때문에 종양 조직내에서는 방호제의 농도가 낮다는 것을 생각할

수 있기 때문이다. 이 경우에는 부작용 없이 대용량을 사용할 수 있다.

그림 9는 병용요법에서의 각종 방법의 계통적 분류를 시도한 것이다. 실제의 예는 표 6에 나타내었지만, 전체를 망라한 것은 아니다. 일부 물질은 임상시험중이지만, 나온 결과는 최종 결론을 내기에는 이른 것 같다. 최근 활발하게 논의되고 있는 '저산소 증감제'는 이 그룹에 속한다.

이론적으로는 매우 매력이 있지만, 예견할 수 없는 부작용의 문제도 잊어서는 안된다. 다시 '저산소 증감제'가 그 예를 나타내고 있다. 임상적으로 이용하여 보면, 독성이 낮은 소용량에서도 중추신경계 장애를 일으킨다. 그 이유는 잘 알 수 없지만, 그러나 그것이 존재한다고 하는 사실이, 실험실에서 임상으로의 길은 항상 멀다는 것을 다시 증명하고 있다.

표 6. 방사선·화학병용 요법의 예

방사선 유사물질	빈크리스틴, 사이크로포스파미드, 브레오마이신, 아드리아마이신, 메트로트렉사트, 빈브라스틴
저산소세포 증감제	미소니다졸, 메트로니다졸
회복 저해제	악티노마이신-D, 히로독시우레아·5-플루오르우라실

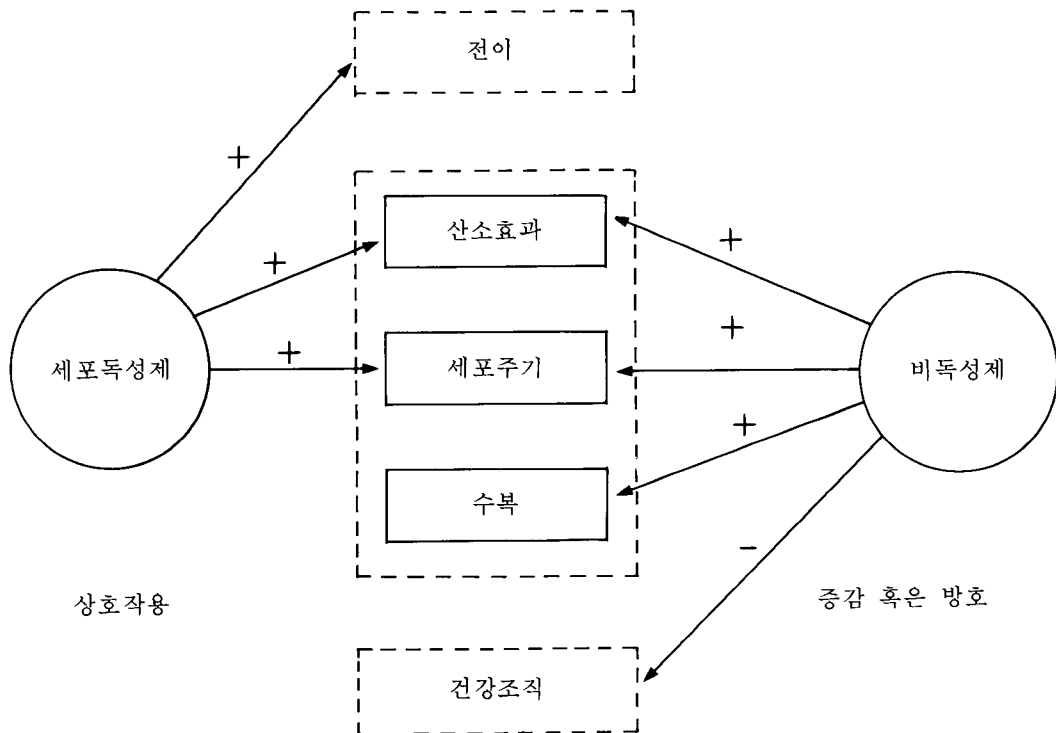


그림 9. 방사선과 화학물질의 병용요법 정리