

<원저>

몬테카를로 방법을 이용한 치료용 방사성동위원소 사용 시 단일 세포에 대한 선량 분석

김정훈¹⁾·김유수^{1,2)}¹⁾부산가톨릭대학교 방사선학과·²⁾좋은삼선병원 영상의학과

Analysis of Radiation Dose on Single Cells Using Therapeutic Radioisotopes Using the Monte Carlo Method

Jung-Hoon Kim¹⁾·Yu-Soo Kim^{1,2)}¹⁾Department of Radiological Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan²⁾Department of Radiology, Good Samseon Hospital

Abstract Targeted radionuclides treatment (TRT) requires the establishment of treatment plans that consider various factors, such as the type of radionuclides, target organs, and administration methods. For this reason, in this study, the absorption dose of a single cell was analyzed according to the type of radioisotope used to treat target radionuclides. In this study, a simulation was performed on beta rays used in the treatment of target radionuclides at the cell level using MCNPX (ver. 2.5.0). First, according to the calculation formula, the beam path according to the type of radioisotope for treatment was calculated. Second, the amount of self-radiation by beta rays emitted from cell diameters of 5 μm and 10 μm cell nuclei was evaluated. As a result, it showed a high range proportional to the maximum energy of the beta-ray, and the highest self-dose distribution from ^{177}Lu radiation sources among therapeutic radioisotopes. This was analyzed as a result that is inversely proportional to the maximum energy of the beta-ray, and it suggests that the selection of a nuclide considering the range of the beta-ray is necessary in the treatment of target radionuclides in the future.

Key Words: Targeted radionuclide therapy, Monte carlo method, Radioisotope, Self-radiation, Absorbed dose

중심 단어: 표적 방사성 핵종 치료, 몬테카를로 방법, 방사성동위원소, 자가선량, 흡수선량

I. 서론

인체는 다양한 조직과 기관으로 이루어져 있으며, 기관은 모양과 크기가 다른 세포들로 이루어져 있다. 세포는 세포벽, 세포질, 핵으로 구성되어 있으며, 핵은 DNA 복제와 전사를 통해 기능을 조절하는 등 세포에서 가장 중요한 역할을 한다[1-2]. 일반적인 세포와 핵의 모양은 구형과 타원형으로 되어 있지만, 암세포는 다양한 크기와 모양을 가진다[3]. 사람의 전형적인 세포의 크기는 6 ~ 20 μm , 핵의 크기는 4 ~ 18 μm 정도이다[4]. 방사선을 이용한 암 치료에

있어 핵은 전리방사선의 표적이며, 암세포 내 핵의 DNA의 손상을 통해 암세포를 사멸시킨다. 이러한 방사선치료의 목표는 정상 세포에는 방사선량을 최소화하면서 종양세포에는 최대한의 방사선량을 조사하는 것이다[5]. 그 중 표적 방사성 핵종 치료(targeted radionuclide therapy; TRT)는 표적 종양세포에 적합한 방사성 의약품을 사용하여 치료하는 방법이다[6]. 방사성 의약품 치료는 사용할 방사성 핵종의 종류, 표적기관, 투여 방법 등의 다양한 요소를 고려하여 치료계획을 수립해야 한다[7].

기존 표적 방사성 핵종 치료에는 일반적으로 ^{131}I (Iodine),

This paper was supported by RESEARCH FUND offered from Catholic University of Pusan in 2022

Corresponding author: Yu-Soo Kim, Department of Radiology, Good Samseon Hospital, 326, Gaya-daero, Sasang-gu, Busan, 47007, Republic of Korea / Tel: +82-51-720-5981 / E-mail: dbtn1124@naver.com

Received 04 August 2022; Revised 29 August 2022; Accepted 26 September 2022

Copyright ©2022 by The Korean Journal of Radiological Science and Technology

⁹⁰Y(Yttrium) 등의 핵종이 이용되었으며, 현재에도 베타선을 방출하는 핵종들이 주를 이루고 있다[4,6]. 베타선은 불안정한 원자핵에서 방출되는 고속 전자의 흐름으로 최대 에너지(E_{max})를 기준으로 연속적인 에너지 분포를 나타내며, 광자선을 이용한 외부방사선치료(External beam radiation therapy, EBRT)에 비해 비정이 짧고, 짧은 거리 내 많은 에너지를 전달하는 특성을 가진다[8,9]. 베타선을 이용한 표적 방사성 핵종 치료에 있어서 종양세포 내 도달하는 흡수선량은 매우 중요한 요소이다[10]. 이러한 흡수선량을 평가하기 위해서는 선원 영역(source region)과 표적 영역(target region)에 대한 구분된 평가가 필요하다. 선원 영역은 방사성 핵종이 방출되는 공간 영역이며, 표적 영역은 선원 영역에서 발생된 방사선 에너지가 흡수되는 공간적인 영역을 의미한다. 따라서 표적 방사성 핵종 치료 시 흡수선량 평가의 목적에 따라 표적 영역은 설정될 수 있다[11]. 과거 방사성 핵종을 이용한 흡수선량 평가는 의료 내부 방사선량 위원회(Committee on Medical Internal Radiation Dose, MIRD)에서 제시된 수식에 의해 분석된 흡수선량 수치를 기준으로 제시되었다[12]. 또한, 방사선에 의한 흡수선량을 평가하는 방법은 크게 인체 모형(body phantom)을 이용한 측정과 몬테카를로 방법을 통한 계산 모델(computational model)을 이용하는 평가 방법이 있다. 인체 모형 평가법은 인체 모형 내 선원 영역에서의 방사성 물질을 측정할 다음 표적 영역에 계측기를 설치하여 방사선 흡수량을 평가하는 방법으로서, 측정 당시 환경이나 검출기의 종류에 따른 오차가 발생할 수 있다. 그에 반해 몬테카를로 방법을 통한 계산 모델은 방사선과 물질과의 상호작용 시 나타나는 통계적 특성(Statistical properties)을 효과적으로 모사할 수 있는 방법으로 제시되고 있다[13].

이에 본 연구에서는 몬테카를로 방법을 이용하여 표적 방사성 핵종 치료에 사용되는 치료용 방사성동위원소의 종류에 따라 세포 수준에서의 흡수선량을 평가하고 이를 분석하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 실험 재료

1) 표적 방사성핵종 치료에 사용되는 방사성동위원소

본 연구는 국제방사선방호위원회(International Commission on Radiological Protection, ICRP) 간행물 140에서 제시하고 있는 치료용 방사성동위원소 중 베타선을 방출하는 핵종을 대상으로 하였으며[7], 핵종에 대한 물리적 특성은 Table 1과 같다. Table 1에 제시된 방사성동위원소에서 방출되는 베타선 에너지와 방출 수율을 고려하여 방사선원에 대해 모사하였다.

2) 몬테카를로 방법을 이용한 단일 세포에 대한 구성

몬테카를로 방법은 통계적인 문제를 난수를 이용한 무작위적 표본 추출을 통해 전체 시행 횟수와 해당 조건을 만족하는 방정식, 함수, 적분의 해를 찾는 통계적인 계산 알고리즘이다. 본 연구에서는 로스알라무스 국립연구소(Los Alamos National Laboratory, LANL)에서 개발한 MCNPX (Monte Carlo N-Particle eXtended, Ver 2.5.0, USA) 프로그램을 사용하였으며[14], 표적 방사성 핵종 치료 시 세포 수준에서의 흡수선량 평가를 위해 단일 세포는 전체 직경 5 μm , 10 μm 두 가지의 구 형태로 구성하였다. 세포 내 중앙에는 직경 이 다른 구를 이용하여 세포핵, 세포질, 세포 표면을 Fig. 1과 같이 구성하였으며, 방사선에 의한 상호작용 계산이 끝나는 지점(Void)을 구분하기 위하여 반지름 0.01 cm의 구를 구성하였습니다. 세포 내부 구성은 세포핵과 세포질로 분리하였으며 구성은 2020년 연구[12]를 바탕으로 물(H_2O , $\rho=1 \text{ g/cm}^3$)을 기준으로 하였으며, 세포질 외부 세포 표면은 지질 성분(CH_2 , $\rho=0.92 \text{ g/cm}^3$)으로 모사하였다.

Table 1. Physical properties of therapeutic radioisotopes

(unit : MeV)

Radionuclides	Half life	β -ray energy (yield)
³² P (Phosphorus)	12.2 day	1.71(1)
⁸⁹ Sr (Strontium)	50.5 day	1.50(0.99)
¹³¹ I (Iodine)	8.0 day	0.606(0.896), 0.334(0.0723), 0.248(0.0208), 0.304(0.0065), 0.807(0.0039)
¹⁵³ Sm (Samarium)	46.2 day	0.694(0.896), 0.641(0.313), 0.803(0.184)
¹⁸⁸ Re (Rhenium)	17 hour	2.210(0.707), 1.965(0.258), 1.487(0.0185), 1.034(0.00683), 0.658(0.00492), 0.355(0.00205), 0.179(0.0011)
¹⁷⁷ Lu (Lutetium)	6.6 day	0.498(0.794), 0.177(0.1161), 0.385(0.090)
¹⁹⁸ Au (Gold)	2.6 day	0.961(0.0099), 0.285(0.00986)

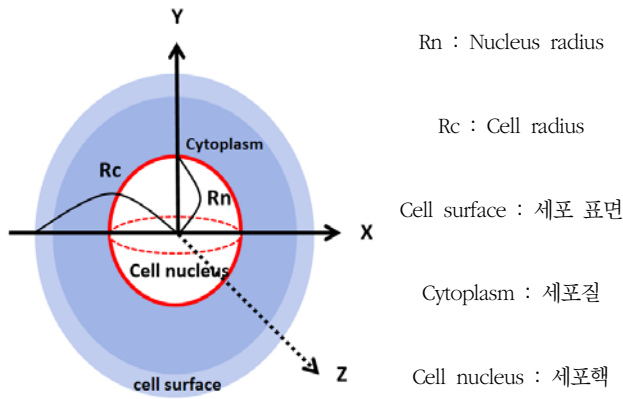


Fig. 1. Geometry for a single cell

2. 실험방법

1) 방사성동위원소의 에너지에 따른 비정

베타선은 연속적인 에너지 분포를 나타내는 특성상 방사성 핵종에서 방출되는 베타선 에너지에 따라 세포 내 비정이 달라지게 된다. 본 연구는 치료용 방사성동위원소에서 방출되는 에너지에 따른 세포 내 베타선의 입자 거동 및 형태를 평가하고자 이론적인 계산식(1,2)을 통해 베타선의 비정을 산정하였다[15].

$$R = 0.542E_{\max}^{-0.133} (0.8 < E < 3) \text{ [g/cm}^2\text{]} \quad \text{Eq.1}$$

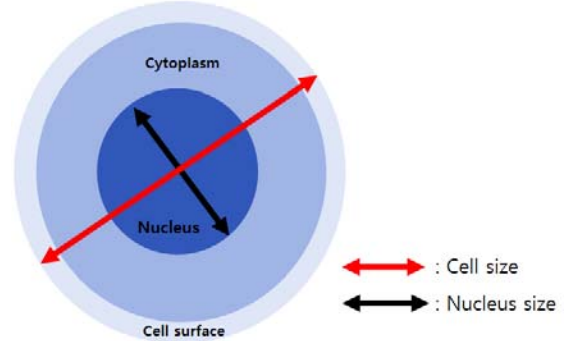
$$R = E_{\max}^{1.38} \times 0.407 (0.15 < E < 0.8) \text{ [g/cm}^2\text{]} \quad \text{Eq.2}$$

이때, R은 베타선의 비정, E_{\max} 는 베타선의 최대 에너지이다.

2) 방사성동위원소의 종류에 따른 세포 내 자가선량 평가

본 연구는 표적 방사성 핵종 치료 시 사용되는 베타선 방출 핵종을 대상으로 몬테카를로 전산모사를 이용하여 수행하고자 하였다. Fig. 2와 같이 모사한 단일 세포 직경 5 μm , 10 μm 의 세포를 기준으로 방사성동위원소가 존재하는 공간인 선원 영역을 세포핵으로 지정한 후 표적 영역을 세포질, 세포질, 세포 표면으로 설정하였다. 세포 구획에 따른 평균 에너지를 구하기 위하여 tally specification card는 F6 tally를 이용하여 각각의 영역 내 도달하는 단위 질량당 축적된 에너지 분포 (MeV/g)를 획득하였다. 획득한 에너지 분포에 대해 각 영역별 흡수선량($\mu\text{Gy/particle}$)으로 환산하였으며, 세포핵 내 존재하는 치료용 방사성동위원소 종류에

따른 흡수선량에 대해 분석하였다. 모의실험에 대한 반복횟수(nps)는 10^8 번 이상 수행하였으며, 결과에 대한 통계적 불확도(uncertainty)는 3% 이내로 신뢰성을 확보하였다.



Target region = cell nucleus Source region = Cell surface, Cytoplasm, cell nucleus

Fig. 2. Measurement area for a single cell

III. 결과

1. 방사성동위원소의 최대 에너지에 따른 베타선 비정 평가

방사성동위원소에서 방출되는 베타선의 최대 에너지에 따른 비정을 산정한 결과는 Table 2와 같다. ^{188}Re 선원에서 1.016 g/cm^2 로 가장 높은 비정을 보였고, ^{177}Lu 에서 0.155 g/cm^2 로 가장 낮은 비정을 나타내었다.

Table 2. Range of beta-rays according to the maximum energy of radionuclides

Radionuclides	Peculiarity	Maximum energy (MeV)	Range [g/cm ²]
^{32}P		1,710	0.793
^{89}Sr		1,500	0.680
^{131}I		0,686	0.241
^{153}Sm		0,694	0.245
^{188}Re		2,120	1,016
^{177}Lu		0,498	0.155
^{198}Au		0,961	0.387

2. 세포 내 자가선량 분석

1) 세포 직경 5 μm 에 따른 세포 자가선량(self-dose) 분석
세포 직경에 따른 세포 자가선량을 분석하고자 직경 5 μm

Table 3. Autonomous dose to cells (5 μm in diameter) by type of radionuclide (Unit : $\mu\text{Gy}/\text{particle}$)

Radionuclide	Composition of cell	Cell surface	Cytoplasm	Cell nucleus
^{32}P		3.74	5.82	0.15
^{89}Sr		3.79	5.87	0.16
^{131}I		4.41	6.61	0.17
^{153}Sm		4.21	6.38	0.16
^{188}Re		3.73	5.82	0.15
^{177}Lu		4.99	7.37	0.18
^{198}Au		3.98	6.09	0.16

Table 4. Autonomous dose to cells (10 μm in diameter) by type of radionuclide (Unit : $\mu\text{Gy}/\text{particle}$)

Radionuclide	Composition of cell	Cell surface	Cytoplasm	Cell nucleus
^{32}P		0.87	1.82	0.16
^{89}Sr		0.88	1.83	0.16
^{131}I		1.05	2.08	0.18
^{153}Sm		0.98	1.99	0.17
^{188}Re		0.87	1.82	0.16
^{177}Lu		1.17	2.29	0.19
^{198}Au		0.92	1.90	0.17

세포 내 핵에서 방출되는 베타선에 의한 자가선량을 평가하였다. 자가선량을 평가 결과, Table 3과 같이 평가한 베타선 방출 핵종 중 ^{177}Lu 의 자가선량이 세포표면 4.99 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포질 7.38 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포핵 0.18 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$ 로 가장 높은 선량을 보였다. 그에 반해 ^{188}Re 의 경우, 세포표면 3.74 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포질 5.82 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포핵 0.16 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$ 으로 가장 낮게 나타났다. 그 외 방사성 핵종의 경우, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{89}Sr , ^{32}P 의 순서로 자가선량이 점차 낮아지는 경향을 보였다.

2) 세포 직경 10 μm 에 따른 세포 자가선량(self-dose) 분석

10 μm 세포 내 핵에서 방출되는 베타선에 의한 자가 선량을 측정 한 결과, Table 4와 같이 직경 5 μm 세포 내 핵을 기준으로 측정 한 결과와 유사한 경향을 나타냈다. ^{177}Lu 의 자가 선량이 세포표면 1.17 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포질 2.29 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포핵 0.19 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$ 으로 가장 높은 선량을 보였고, ^{188}Re 의 경우, 세포표면 0.87 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포질 1.82 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$, 세포핵 0.16 $\mu\text{Gy}/\text{particle}$ 으로 가장 낮게 나타났다. 그 외 방사성 핵종의 경우, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{89}Sr , ^{32}P 의 순서로 자가선량이 낮아지는 경향을 보였다.

IV. 고찰

표적 방사성 핵종 치료는 기타 외부방사선치료(EBRT)에 비해 정상조직의 손상이 낮은 장점 때문에 과거부터 현재까지 이용되고 있는 치료 방법이다[16]. 표적 방사성 핵종 치료 시 표적 장기의 선량을 최대화하고 정상조직의 선량을 최소화하기 위해서는 사용하는 방사성 핵종의 종류에 따른 세포 자가선량에 대해 평가하는 것이 중요하다. 이에 본 연구에서는 몬테카를로 전산모사를 이용하여 치료용 방사성 동위원소의 종류에 따른 단일 세포의 자가선량을 분석하고자 하였다.

몬테카를로 전산모사를 사용하여 방사성 핵종의 종류에 따른 자가선량 분석을 통해 ^{177}Lu 이 가장 높은 선량 분포를 나타내었으며, 그 외 방사성 핵종은 ^{131}I , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{188}Re 순서대로 낮아지는 경향을 보였다. 이는 방사성 핵종의 종류에 따라 방출되는 베타선의 비정에 반비례하여 선량이 높게 나타난 것으로 분석된다.

본 연구 결과는 2020년 Ebrahim Kouhkan의 연구에서 제시한 것과 유사한 결과를 나타내었으며, 표적 방사성 핵종의 에너지에 따른 베타선의 비정이 세포의 자가선량을 결정하는 중요한 요소일 것으로 사료된다[1].

표적 방사성 핵종 치료 시 실제 측정 방법을 통한 세포 선

량을 평가하기에는 현실적으로 불가능하다. 그에 반해 몬테카를로 전산모사의 경우, 이상적인 컴퓨터 가상공간에서의 세포 단위 수준 입자 거동 및 선량 평가에 유용한 방법으로 제시되고 있다[17].

본 연구 몬테카를로 전산모사를 통해 표적 방사성 핵종의 종류에 따른 세포 자가선량을 분석하였다. 이를 통해 표적 방사성 핵종 치료 시 세포 선량에 대한 참고자료로서 활용 가능하다. 향후 본 연구를 바탕으로 추후 연구에서는 세포를 구성하는 세포 소기관의 크기 변화에 따른 선량 분석과 다중 세포에서의 자가선량 및 교차 선량에 대한 선량 분석이 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 몬테카를로 전산모사를 이용하여 표적 방사성 핵종 치료에 사용되는 치료용 방사성동위원소에 따른 세포 내 자가선량을 분석하였다. 세포 내 자가선량 분포는 세포 질, 세포 표면, 세포핵 순으로 점차 감소되었으며, 방사성 핵종 중 베타선 비정이 가장 짧은 ^{177}Lu 선원에서 가장 높은 자가선량을 나타낸다는 것을 확인하였다. 이에 따라 표적 방사성핵종 치료 시 암세포 내 높은 흡수선량 전달을 위해서는 방사성 핵종의 비정을 고려한 핵종의 선택이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- [1] Kouhkan E, Chegeni N, Hussain A. The Effect of Nucleus Size on the Cell Dose in Targeted Radionuclide Therapy—A Monte Carlo Study. *J Med Signals Sens*. 2020 Apr 25;10(2):113–8.
- [2] Tajik–Mansoury, MA, Rajabi H, Mozdarani H. Cellular s–value of beta emitter radionuclide’s determined using Geant4 Monte Carlo toolbox, comparison to MIRD s–values. *Iran J Nucl Med*. 2016; 24:37–45.
- [3] Webster M, Witkin KL, Cohen–Fix O. Sizing up the nucleus: Nuclear shape, size and nuclear–envelope assembly. *J Cell Sci*. 2009;122:1477–86.
- [4] Goddu SM, Howell RW, Rao DV. Cellular dosimetry: Absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S–values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments. *J Nucl Med*. 1994;35(2):303–16.
- [5] Kwon NH. Risk Analysis and Evaluation of Intensity Control Radiation Therapy Using FMEA Techniques. Graduate School of Kyung Hee University, Seoul; 2020.
- [6] vila A, Ferreira A, Quinto A, Morgat C, Hindi E, Champion C. Radiation doses from ^{161}Tb and ^{177}Lu in single tumour cells and micrometastases. *EJNMMI Physics*. 2020;1–9.
- [7] Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, Bolch WE. ICRP Publication 140 Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals; 2019.
- [8] Jung JM. Understanding Radioactive Drugs. *Hospital Pharmacy Journal*. 2016;33(3):211–7.
- [9] Lee BE. Radioactive Drug Management. *Hospital Pharmaceutical Society Journal*. 2016;33(3):268–77.
- [10] Kim KM, Im SM. Medical application of radiation internal absorption dose. *Nucl Med Mol Imaging*. 2008;42(2):164–71.
- [11] Loveinger R, Budinger TF, Watson EE. MRID primer for absorbed dose calculations revised edrrion; 1988. Available from: Ebook Library.
- [12] Tamborino G, Saint–Hubert D, Struelens L, Seoane DC, Ruigrok EA, Aerts A, et al. Cellular dosimetry of ^{177}Lu –Lu–DOTA–[Tyr3]octreotate radionuclide therapy: The impact of modeling assumptions on the correlation with in vitro cytotoxicity. *EJNMMI Physics*. 2020;7(1):1–19.
- [13] Kim KM. Clinical Affairs. Evaluation of absorption dose in treatment with radionuclides. *Nucl Med Mol Imaging*. 2006;40(2):120–6.
- [14] Kim JH, Cho YI. Dose Assessment of the Eye of the Operator in the Field of Angiography and Interventional Radiography. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2018;12(2):209–16.
- [15] Radiation Isotopes Association. Radiation Theory and Practice [Internet]. Radiation Isotopes Association; 2014. Available from: Ebook Library.
- [16] Zukotynski K, Jadvar H, Capala J, Fahey F. Targeted Radionuclide Therapy: Practical Applications and Future Prospects. *Biomark Cancer*. 2016 May 18; 8(Suppl 2):35–8.

- [17] Kim JH, Shin EH. Evaluation of spatial dose in the operating room during mobile X-ray fluoroscopy using the Monte Carlo method. Radiation Technology Science, 2021;44(3):205-10.

구분	성명	소속	직위
제1저자	김정훈	부산가톨릭대학교 방사선학과	교수
교신저자	김유수	좋은삼선병원 영상의학과	방사선사