

# 방사선수술의 물리학적 및 생물학적 배경

## Physical and Biological Background of Radiosurgery

서 태 석 | 가톨릭의대 의공학과 | Tae Suk Suh, PhD

Department of Biomedical Engineering, The Catholic University College of Medicine

E-mail : suhsanta@catholic.ac.kr

김 일 한 | 서울의대 방사선종양학과 | Il Han Kim, MD

Department of Radiation Oncology, Seoul National University College of Medicine

E-mail : ihkim@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(1): 16 - 26

### Abstract

**R**adiosurgery is a highly precise form of radiation therapy for the treatment of vascular lesions, certain primary or metastatic neoplasms, or functional disorders. Either intracranial or extracranial, which are inaccessible or unsuitable for surgical or other management. As the basis of radiation physics for radiosurgery, this article introduces radiation history, the method of radiation production, interaction mode of radiations with human, transfer of radiation energy to the tissue, and dose planning to generate a desirable dose distribution on the target site. Biologically, the goal of radiosurgery is to cause a precise damage only to the limited tissue within the target volume without exceeding the acceptable rate of complications. As the therapeutic ratio is a function of the volume irradiated, the total dose and dose per fraction used, and the level of acceptable risk, radiation oncologists or practitioners should consider various radiobiologic factors when using radiosurgery to obtain the maximum therapeutic ratio.

**Keywords :** Radiosurgery; Fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT); Radiobiology; Therapeutic ratio

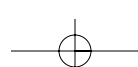
**핵심용어 :** 방사선수술; 분할정위방사선치료; 방사선물리; 방사선생물; 선량한계

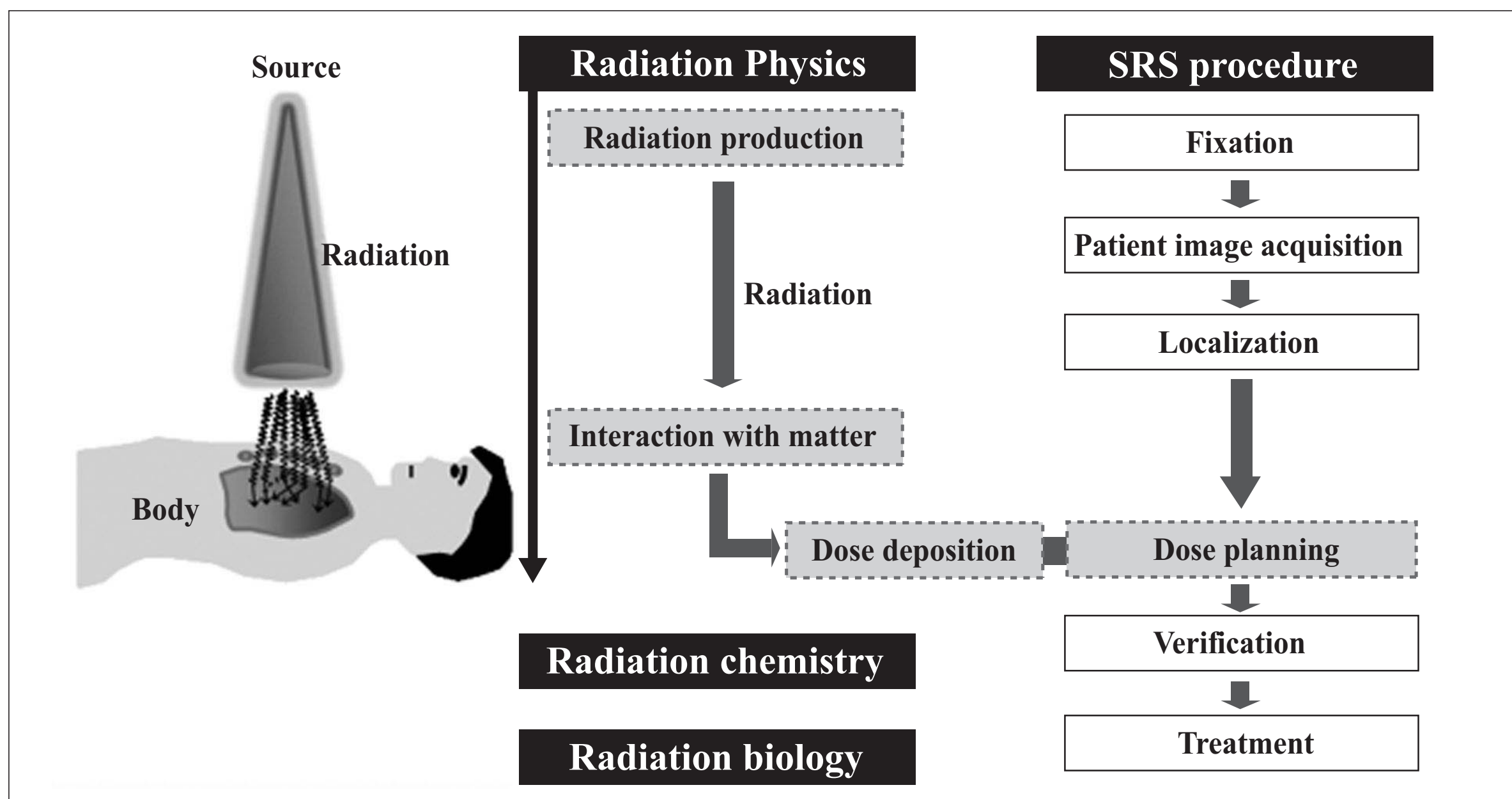
### 방사선수술의 물리학적 배경

방사선수술은 정위적 장치를 이용하여 치료하고자 하는 부위에 많은 양의 방사선을 한번에 조사하여 치료하는 방사선치료의 한 방법이다. 이와 같은 방사선수술을 위하여 3가지 형태의 방사선수술 방법이 이용된다. 첫째, 방사성 동위원소 Co-60으로부터 나오는 감마선을 이용하는 감마 나이프 치료, 둘째, 인공적으로 X선을 발생하여 치료하는

선형가속기 또는 사이버 나이프 치료방법, 셋째, 사이클로 트론 가속기를 이용하여 입자를 가속시켜 치료하는 양성자 및 중입자 치료 방법 등이 있다(1~4).

본 특집에서는 방사선수술에 이용되는 방사선이 어떻게 발견되었고 이러한 방사선은 어떤 원리로 발생하며 발생된 방사선이 인체와 어떤 반응을 거쳐 인체내 장기에 방사선이 집적되는 원리를 기술하고자 한다. 방사선 물리는 방사선 수술 과정에서 직·간접적으로 연관된다(Figure 1). 방사





**Figure 1.** Schematic diagram illustrating parts of radiation physics involved in radiosurgery. In order to understand the principle of radiosurgery four parts of radiation physics principles are involved in the radiosurgery procedure: radiation production; interaction with matter; dose deposition; and dose planning.

선 수술 관련 물리적 원리는 크게 방사선 발생원리, 방사선의 인체와의 작용, 인체내 방사선 흡수 과정 그리고 방사선 수술 과정의 하나인 방사선 수술 계획 등을 포함한다. 궁극적으로 인체내 흡수된 방사선에 의해 인체 조직이 전리(ionization) 및 여기(excitation)된 상태에서 인체내 화학적 반응이 일어나고 거기에 따라 암 및 정상조직에 영향을 주는 방사선 생물학적 효과가 발생하게 된다.

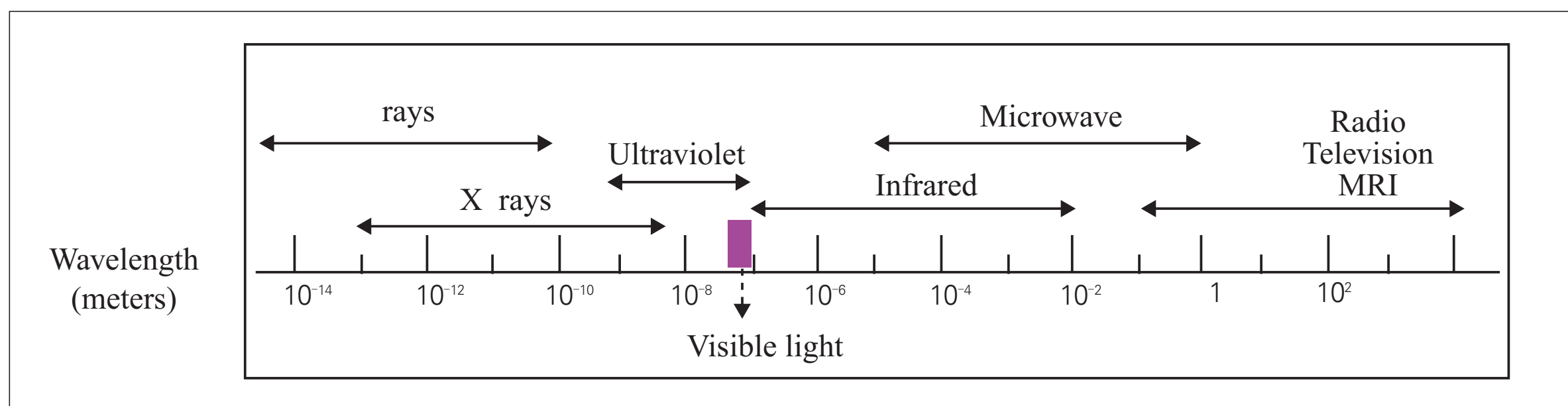
## 1. 방사선의 발견

1895년 독일의 물리학자 Wilhelm C. Roentgen은 Crookes관을 사용하여 음극선 연구를 하던중 우연히 X선을 발견하였다. 이후 많은 연구가 진행되어 X선은 고속의 전자가 물질과 충돌하여 정지할 때 방출되는 전자기파라는 것을 알게 되었다. 프랑스의 물리학자 Henri Becquerel은 1896년 우라늄(U)에서 X선과 성질이 유사한 방사선이 방출되고 있는 것을 발견하였다. 이처럼 방사선을 내는 성질을 방사능이라 하고 방사능을 갖는 원소를 방사성 원소라 하였다. 1898년에는 퀴리 부부(Pierre and Marie Curie)에

의해 또다른 방사성 원소인 라듐(Ra)이 발견되었다. 이후 1900년 프랑스의 화학자이자 물리학자인 Paul Ulrich Villard에 의해 우라늄 연구중 자기장에 의해 휘지 않는 감마선이 발견되었다. 이 외에도 양성자, 중성자, 헬륨이온 등의 입자 방사선이 발견되었다(5, 6).

방사선(radiation)은 공간이나 매질을 따라 전달 또는 방출되는 에너지의 흐름을 의미하며 에너지 전달매체에 따라 입자 방사선과 전자기파 방사선으로 구분할 수 있다. 또다른 분류 방법으로 방출되는 에너지의 크기에 따라 매질의 원자 또는 분자를 전리시킬 수 있는 전리방사선(ionizing radiation)과 에너지가 작아 전리시키지 못하는 비전리 방사선(non-ionizing radiation)으로 구분하기도 한다. 입자 방사선은 불안정한 핵이 분열할 때 발생하며  $\alpha$ 선, 중성자선, 양성자선,  $\beta$ 선 등이 있고 특수 가속기에 의해 발생하는 중입자선 등으로 구분된다. 전자기파 방사선은 파동 형태의 방사선으로 전자기파의 파장, 즉 에너지에 의해 구분된다(Figure 2). 넓은 의미의 전자기파는 우리가 일상에서 많이 사용하는 라디오파, 극초단파, 자외선, 가시광선, 적외선을





**Figure 2.** Classification of electromagnetic radiation.

포함하며 이러한 전자기파는 비전리 방사선이다. 그러나 보통 방사선이라 하면 일반적으로 파장이 0.01~10nm인 X선과 이보다 파장이 짧은 0.07~0.1nm 영역의 감마선을 의미한다. 엄밀히 말해 X선, 감마선은 파장을 제외한 성질이 같은 전자기파이며 다만 해당 전자기파 방사선의 생성 원인에 따라 X선과 감마선으로 나눌 수 있다.

## 2. 방사선 발생 원리

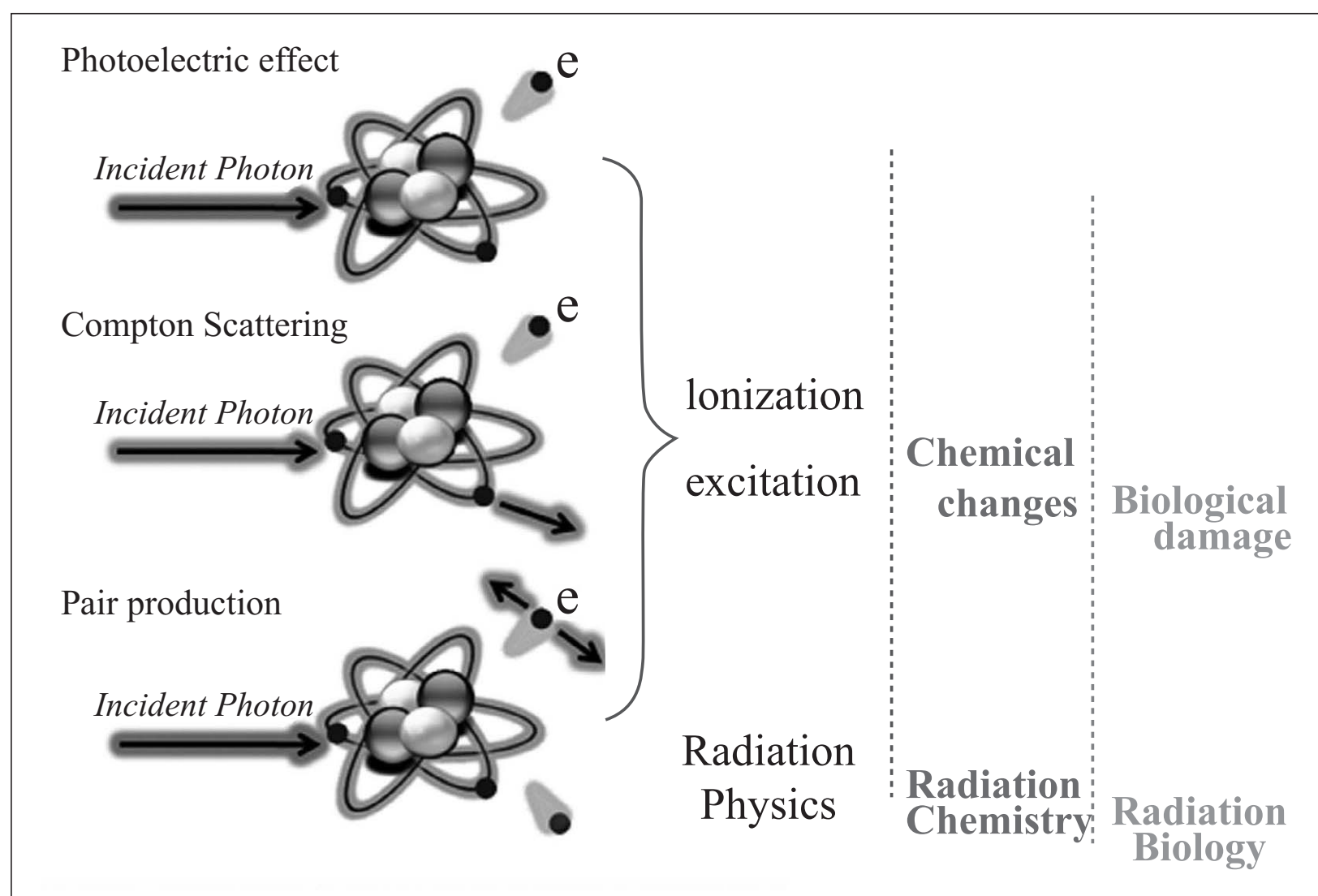
의료 분야에서 사용되는 방사선은 자연에 존재하는 방사성 동위원소에서 나오는 자연 방사선과 전위차 또는 가속기 원리에 의해 인위적으로 생성시킨 인위적 방사선이 존재한다. 먼저 방사성 동위원소에서 자연적으로 발생하는 원리는 다음과 같다. 원자는 양성자와 중성자로 이루어진 원자핵과 그 주위를 도는 궤도전자로 이루어져 있다. 양성자 수가 같은 원자일 지라도 원자핵 내의 중성자 수는 다른 원자가 존재하며 이러한 원자를 동위원소(isotope)라 한다. 이들 동위원소 중 일부는 자발적으로 핵 변환을 일으켜 안정된 원자핵으로 바뀌는 것도 있다. 이러한 핵 변환 과정에서  $\alpha$ ,  $\beta$ 선과 같은 입자 방사선과 감마선과 같은 파동 방사선이 발생된다. 방사선 수술에서는 Co-60 동위원소에서 발생된 감마선을 이용한 감마나이프가 대표적인 이용례이다. 방사선 수술에서 널리 이용되는 감마나이프는 Co-60이 붕괴될 때 나오는 1.17MeV와 1.33MeV의 감마선을 이용한다. Co-60은 베타 붕괴를 통해 Ni-60으로 변환되며 들뜬 상태의 Ni-60은 1.17MeV의 감마선을 방출한 후 다시 1.33MeV의 감마선을 방출하여 안정화된 Ni-60으로 변화된다. 따라서 감마나이프의 감마선은 실제 Ni-60 핵으로부터 나오는

감마선을 말한다(1).

자연적 방사선과는 달리 인위적으로 방사선을 발생시킬 수 있다. 1895년 뢰트겐이 X선을 발견할 때 X선관 양단에 수 백 kV의 관전압을 걸어 전자를 가속시켜 X선을 발생시켰다. 그러나 절연 등의 문제로 인해 진단용 X선관에 200kV 이상의 전압을 인가하는 것은 매우 어렵다. 또한 고전압을 얻는 것은 고도의 기술을 요하므로 100만V(1MV)의 고에너지 X선을 얻기 위해 가속기가 개발되었으며 방사선 수술에 이용되는 선형가속기와 사이클로트론도 이에 해당된다(7).

방사선수술에 사용되는 사이버나이프와 노발리스는 선형가속기를 통해 전자를 고에너지로 가속시켜 고에너지 X선을 발생시킨다. 선형가속기는 1929년 Wideröe에 의해 처음으로 만들어 졌으며 1956년 스탠포드에서 최초로 의료용 선형가속기를 이용한 암 치료를 시작하였다. 선형가속기는 magnetron이나 klystron에 의해 발생된 진행파(traveling wave) 혹은 정지파(standing wave)의 초단파를 가속관에 유도하여 전자총에서 가속관 내에 방출된 열전자를 순차적으로 가속시켜 가속관 외부에 위치한 타겟과 충돌시켜 고에너지 X선을 발생시킨다. 방사선 수술에 이용되는 선형가속기 에너지는 400만V(4MV)에서 600만V(6MV)가 주로 많이 사용된다.

사이클로트론은 가속시키고자 하는 전하를 띤 입자를 원형 궤도로 운동을 시키면서 여러번 되풀이시켜서 전하를 띤 입자에 가속전압을 주어 최종적으로 아주 높은 에너지의 고속 입자를 얻는 장치이다. 사이클로트론은 두 개의 D (dee)라 부르는 빈 금속 용기와 가속시키고자 하는 입자를 D (dee)라



**Figure 3.** Schematic diagram illustrating the interaction mode from X or  $\gamma$ -ray. X or  $\gamma$ -ray interact with the absorber to produce high speed electrons by three important mechanisms known as the photoelectric effect, Compton scattering, and pair production. The high speed electron produces a track along which ionization and excitation of atoms occur, and molecular bonds are broken, resulting in chemical change and finally producing biological damage.

부르는 두 개의 빈 금속 용기 사이에 방출하면 전하를 띤 입자는 두 개의 D 사이에 걸린 전기장에 의해 가속되어진다. D 사이에 걸린 전기장은  $+/-$  전압을 전하를 띤 입자가 두 개의 D 사이를 통과하는 것과 동조시켜 바꿔주게 되고 이로 인해 전하를 띤 입자는 전기장을 통과하면서 에너지를 얻게 된다. 현재 국립암센터에서 사이클로트론을 이용해 양성자를 가속시켜 치료에 이용하고 있다.

### 3. 방사선의 인체와의 반응

방사선의 종류에 따라 인체와의 반응은 차이가 있으며 방사선수술에 주로 이용되는 감마나이프의 감마선과 노발리스, 사이버나이프의 X선은 인체와 반응시 물리적 현상은 같다. 감마선과 X선의 차이는 두 전자기파의 발생기전에 있을 뿐 두 전자기파의 물리적 성질은 동일하다. 방사선수술에 주로 이용하는 4~6MV 수준의 X선과 1.17MeV와 1.33 MeV의 감마선은 인체와 광전 효과, 콤프톤 산란, 전자쌍생성과 같은 3가지 주요 반응을 일으키며 인체 조직에 에너지를 전달한다(8).

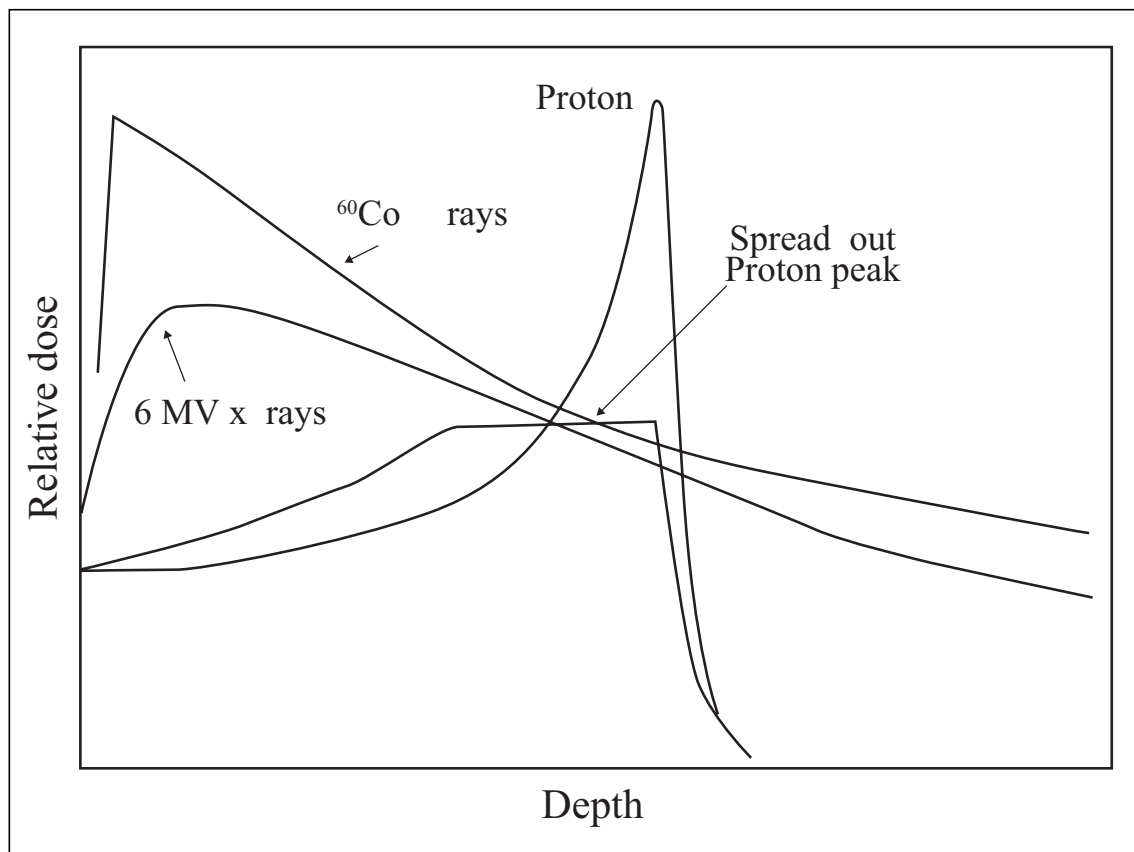
광 전 효 과 (Photoelectric effect)는 X선/감마선이 인체 조직의 원자와 반응할 때 원자에 속해 있는 궤도전자 중 하나가 방출되는 현상이다. 이 과정에서 X선/감마선의 에너지가 방출된 전자의 운동 에너지로 전환된다. 콤프톤 산란 (Compton scattering)은 X선/감마선이 전자와 충돌한 후 에너지를 잃고 일정 각을 가지고 산란되는 과정이다. 전자쌍 생성 (Pair production)은 고에너지의 방사선이 원자핵 근처를 통과할 때 방사선이 소멸되고 양전자와 음전자 한 쌍이 생성되는 반응이다. 다시 말해 방사선의 에너지가 두 개의 전자로 변환하는 것이다.

이와 같이 X선/감마선과 인체내 조직과의 1차 반응은 방사선이 조직 속의 원자내 전자 및 핵과 반응하여 고에너지의 전자를 발생시키며, 바로 이어서 이 고속전자는 조직내 원자의 최외각 전자를 전리(ionization) 및 여기(excitation) 시키며 에너지를 인체 조직에 전달하게 된다. 이러한 전리상태 및 여기 상태의 원자 및 분자들은 화학적 반응이 쉽게 일어날 수 있는 상태가 되며 이러한 화학변화(chemical change)를 통하여 생물학적 장애(biological damage)를 유발하게 되는 것이다. 암 조직이 괴멸되고 정상조직이 파괴되는 이유가 여기에 있는 것이다 (Figure 3).

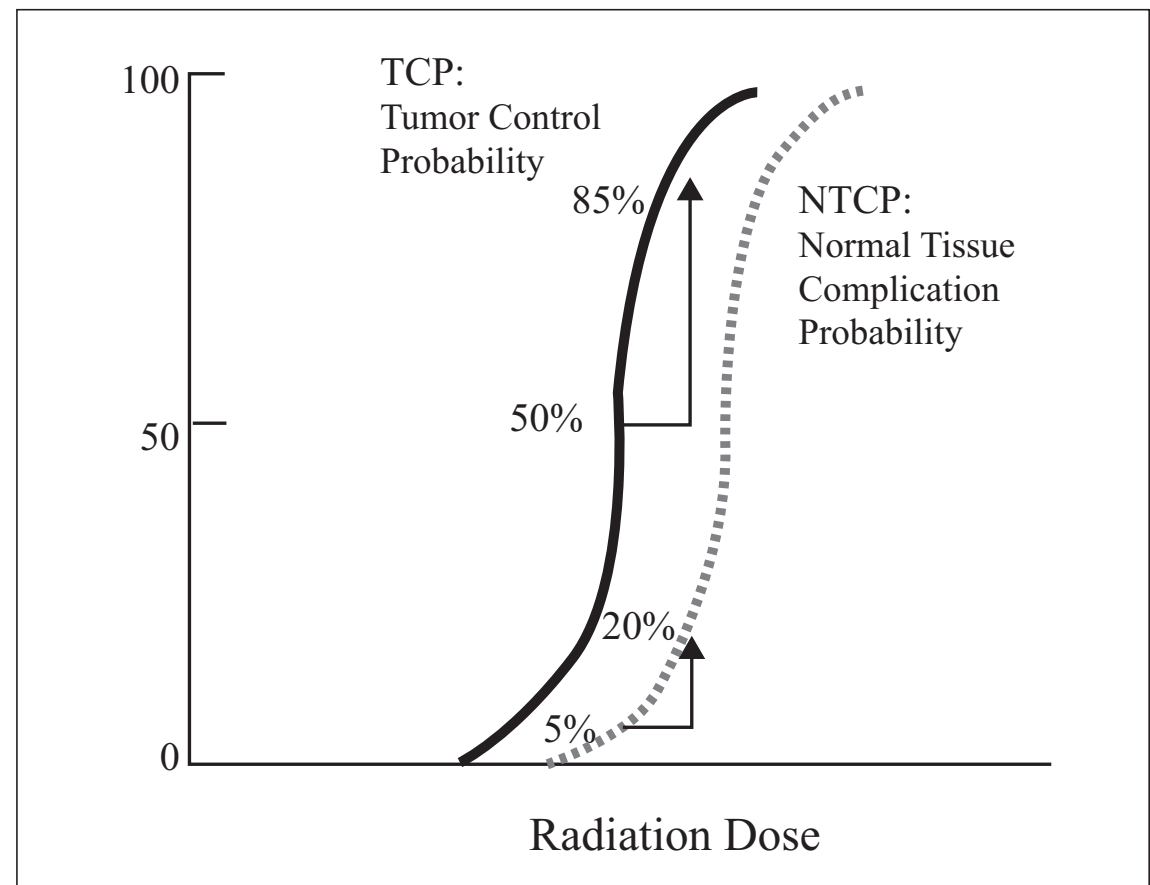
### 4. 인체내 방사선 흡수 과정

방사선과 인체와의 반응에서 일어나는 전리 및 여기 현상 정도에 따라 조사된 방사선의 양을 예측하게 되는데 궁극적으로 전리 현상 및 여기 현상의 정도를 방사선 흡수선량 (Absorbed dose) 형태로 표현하게 된다. 흡수선량 혹은 간단히 선량이란 단위질량의 물질에 흡수되는 방사선의 에너지로 정의된다. 흡수선량 D는 어떤 체적 내의 물질에 전





**Figure 4.** Comparison of dose distribution for three different radiations (Co-60  $\gamma$ -ray, 6MV X-ray, proton). If the target is located in deep seated area in the patient,  $\gamma$ -rays and x-rays would be unsatisfactory since they deposit more dose outside the target region than within it. By contrast, the single proton beam deposits more dose to the target than to the normal tissues along its entry path (10).



**Figure 5.** Tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP).

$$D = \frac{\overline{dE}}{md} \quad (1)$$

리 방사선에 의하여 부여된 평균 부여 에너지,  $\overline{dE}$ 를 체적 내의 물질의 질량,  $dm$ 으로 나눈 값이다(9).

흡수선량의 국제적 통용 단위는 Gy가 사용되며 1Gy는 1kg의 질량에 1J의 에너지가 전달되는 값이며 고전적 단위인 rad로는 100rad에 해당한다. 1Gy는 매우 큰 값이기 때문에 임상에서는 1Gy의 100분의 1인 cGy를 사용하기도 한다. 흡수선량은 모든 방사선에 적용된다.

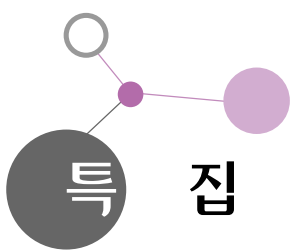
방사선이 인체에 조사되면 조사된 방사선의 종류와 에너지에 따라 인체 내에 전달되는 에너지 분포, 즉 흡수선량이 달라진다. 전자기와 방사선인 X선과 감마선의 경우, 위에서 설명한 여러가지 반응에 의해 에너지를 잃어간다. 그러나 인체 내에 전달된 에너지는 입사 순간부터 서서히 증가하다 최고점을 지나며 감소하는 양상을 보인다. 이는 X선/감마선과 인체와의 반응에 의해 생성된 전자들이 생성된 위치에서 에너지를 인체에 전달하지 않고 그 자체가 운동에너지를 가지고 전진하여 이동한 후 정지되기 때문이며 이를 buildup이라 부른다. 전자기와 방사선에 의한 인체내 선량을 깊이에 따라 비교해 보면 수 cm 깊이에서 최고값이 만들어지는 것을 확인할 수 있으며 이 깊이는 전자와 방사선의 에너지에 따라 달라진다. 이런 형상으로 인해 심부에 위치

한 종양을 치료하기 위해서는 심부의 종양에 주어지는 선량에 비해 방사선이 입사되는 표피 부위의 선량이 많아지는 문제가 생긴다. 이를 해결하기 위하여 방사선수술에서는 여러 부위에서 방사선을 조사해 심부에 위치한 종양에 주어지는 선량을 높여가는 방법을 사용한다(10).

이에 반해 입자 방사선은 일정 깊이에서 선량이 급격히 증가한 후 감소하게 되는데 이 때 급격히 증가하는 부위를 브래그 피크(Bragg peak)라 한다. 입자방사선수술에서는 이러한 브래그 피크를 이용하는데 전자기와 방사선을 이용한 수술에 비해 적은 부위 혹은 한 곳에서 방사선을 조사하여 치료할 수 있다. 따라서 이상적인 방사선 분포를 쉽게 얻을 수 있는 장점이 있다. Figure 4는 감마나이프에서 발생하는 감마선, 사이버나이프 또는 선형가속기에서 발생하는 X선 그리고 양성자선의 인체 깊이에 따른 선량 분포를 보여주고 있다.

## 5. 방사선수술 계획

인체내 방사선의 분포가 방사선의 종류와 에너지, 조사된 물질에 따라 달라지기 때문에 실제 방사선을 환자에게 조사하여 치료하기 이전에 얼마 만큼의 선량이 환자에게 전달되



었는가 사전에 예측하여야 한다. 이러한 과정을 방사선수술 계획이라 한다. 컴퓨터가 발달하기 이전에는 간단한 수식에 의해 대략적인 방사선량 분포만을 확인할 수 있었지만 컴퓨터의 발달에 힘입어 오늘날 방사선수술 계획은 매우 정밀하게 이루어지고 있으며 CT, MRI, PET 등의 환자영상을 이용하여 영상위에 방사선 분포를 구현하여 암 조직 및 기타 정상조직에 최적의 방사선이 조사되었는가를 확인하는 컴퓨터 방사선수술 계획을 수립하게 된다.

## 방사선수술의 생물학적 배경

1951년 스웨덴 신경외과 의사 Leksell에 의하여 처음 고안된 방사선수술은(11), 1968년 Leksell과 방사선물리

학자인 Larson이 정위적 방사선수술기기인 감마 유닛을 제작후 뇌질환 환자의 치료에 최초 적용한 이래 많은 환자들에게 혜택을 주고 있다(12). 방사선수술의 대상은 처음 원발성 및 전이성 뇌종양, 양성 뇌종양, 뇌동정맥기형 등의 뇌혈관 이상 등 뇌질환에 국한되었으나 현재는 체부의 원발성 및 전이성 종양으로 까지 대상이 대폭 확대되었다.

수술에 따르는 위험성이나 합병증을 최소화하면서 수술적 치료와 동등한 치료 효과를 얻는 데에 방사선수술의 목적이 있다면 이러한 목적 달성을 위하여 고려해야 할 방사선 생물학적 인자들은 아래와 같다.

### 1. 방사선량과 조사용적(Irradiated volume)

#### (1) 정상조직의 선량한계(Tolerance dose)

방사선이 종양 및 정상조직에 미치는 생물학적 효과는 “선량-효과”의 개념으로 설명할 수 있다. 방사선치료의 궁극적 목적이 목표 병변에는 고선량을 주면서 주위 정상조직에는 최소 방사선량을 조사함으로써 방사선에 의한 부작용을 극소화하여 최대의 치료 효율을 얻는 데에 있으므로 적

**Table 1.** Tolerance dose (TD5/5-TD50/5) to whole-organ irradiation

| Organ              | Single Dose (Gy) | Organ              | Fractionated Dose (Gy) |
|--------------------|------------------|--------------------|------------------------|
| Lymphoid           | 2~5              | Testes             | 1~2                    |
| Bone marrow        | 2~10             | Ovary              | 6~10                   |
| Ovary              | 2~6              | Eye (lens)         | 6~12                   |
| Testes             | 2~10             | Lung               | 20~30                  |
| Eye (lens)         | 2~10             | Kidney             | 20~30                  |
| Lung               | 7~10             | Liver              | 35~40                  |
| Gastrointestinal   | 5~10             | Skin               | 30~40                  |
| Colorectal         | 10~20            | Thyroid            | 30~40                  |
| Kidney             | 10~20            | Heart              | 40~50                  |
| Bone marrow        | 15~20            | Lymphoid           | 40~50                  |
| Heart              | 1~20             | Bone marrow        | 40~50                  |
| Liver              | 15~20            | Gastrointestinal   | 50~60                  |
| Mucosa             | 5~20             | Spinal cord        | 50~60                  |
| Skin               | 15~20            | Peripheral nerve   | 65~77                  |
| Peripheral nerve   | 15~20            | Mucosa             | 65~77                  |
| Spinal cord        | 15~20            | Brain              | 60~70                  |
| Brain              | 15~25            | Bone and cartilage | >70                    |
| Bone and cartilage | >30              | Muscle             | >70                    |
| Muscle             | >30              |                    |                        |

TD5/5 = TD of 5% toxicity in 5 yrs

TD50/5 = TD of 50% toxicity in 5 yrs

절한 방사선량을 결정함에 있어서 종양의 치유 확률 곡선과 주위 정상조직에서 나타나는 부작용확률 곡선과의 상호관계를 고려하여야 한다. Figure 5에서 보는 바와 같이 일정 선량에 선량을 추가하면 종양치유 확률이 50%에서 85%로 증가할 수 있으나 정상조직의 부작용발생 확률 또한 5%에서 20%로 증가하기 때문에 적절한 치료효과비(therapeutic ratio: probability of tumor cure/probability of complication)를 고려하여 선량을 결정하는 것이 중요하다. 특정 조직의 선량한계는 조사용적, 총 선량, 1회 조사선량 등과 연관된다고 알려져 있고(13, 14), 1989년에 Rubin 등은 각 장기별 선량한계를 보고하였다(Table 1).

#### (2) 조사용적(Irradiated volume) 대 방사선량

방사선 조사선량 결정시에 고려해야 할 중요한 인자는 조사 부위의 용적, 병소주위 중요 구조물(예를 들면 시신경, 얼굴신경, 뇌간 등)의 존재와 거리, 방사선 치료 기왕력 여부 등이며 그 중 조사부위의 용적은 방사선량과 함께 생물학적 효과를 평가할 때 가장 중요한 인자로 알려져 있다. Emami 등은 각 장기 별로 용적에 따른 선량한계를 보고하



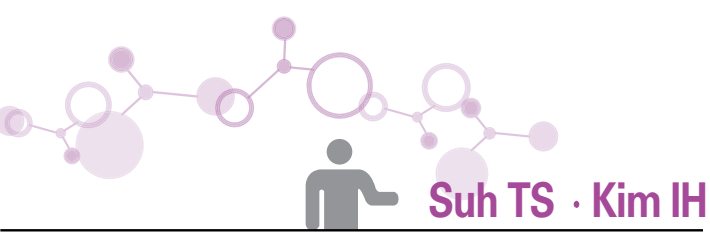


Table 2. Normal tissue tolerance to therapeutic irradiation

| Organ           | TD5/5 Volume |      |      | TD50/5 Volume |      |      | End Point                         |
|-----------------|--------------|------|------|---------------|------|------|-----------------------------------|
|                 | 1/3          | 2/3  | 3/3  | 1/3           | 2/3  | 3/3  |                                   |
| Kidney          | 50           | 30   | 23   | –             | 40   | 28   | Clinical nephritis                |
| Brain           | 60           | 50   | 45   | 75            | 65   | 60   | Necrosis infarction               |
| Brainstem       | 60           | 53   | 50   | –             | –    | 65   | Necrosis infarction               |
| Spinal cord     | 5cm          | 10cm | 20cm | 5cm           | 10cm | 20cm | Myelitis necrosis                 |
|                 | 50           | 50   | 47   | 70            | 70   | –    |                                   |
| Lung            | 45           | 30   | 17.5 | 65            | 40   | 24.5 | Pneumonitis                       |
| Heart           | 60           | 45   | 40   | 70            | 55   | 50   | Pericarditis                      |
| Esophagus       | 60           | 58   | 55   | 72            | 70   | 68   | Clinical stricture/perforation    |
| Stomach         | 60           | 55   | 50   | 70            | 67   | 65   | Ulceration/perforation            |
| Small intestine | 50           | –    | 40   | 60            | –    | 55   | Obstruction/perforation/fistula   |
| Colon           | 55           | –    | 45   | 65            | –    | 55   | Obstruction/perforation/fistula   |
| Rectum          | 75           | 65   | 60   | –             | –    | 80   | Severe proctitis/necrosis/fistula |
| Liver           | 50           | 35   | 30   | 55            | 45   | 40   | Liver failure                     |

Table 3. Kjellberg’s dose prescription recommendation for single fraction radiosurgery using proton beam derived from the 1% dose-volume isoeffect line for brain necrosis

| Collimator Size (cm) | Minimum Tumor Dose (Gy) |
|----------------------|-------------------------|
| 1.25                 | 27.50                   |
| 1.50                 | 25.00                   |
| 1.75                 | 22.50                   |
| 2.00                 | 20.00                   |
| 2.25                 | 18.75                   |
| 2.50                 | 17.50                   |
| 2.75                 | 16.50                   |
| 3.00                 | 15.00                   |

였는데(Table 2), Kutcher 등은 이러한 정상 조직의 부작용 발생확률과 선량-체적 히스토그램(dose-volume histogram, DVH)을 이용하여 정상조직손상확률(normal tissue complication probability, NTCP)을 발표하였다(15). 실제로 Nakamura 등은(16) 방사선수술 시행 환자들에서 발생하는 합병증은 조사 용적 및 병변 크기에 유의하게 영향 받음을 보고하였다.

(3) 방사선수술의 선량한계

그러나 3~4cm 이하의 소용적에 대하여 1회에 고선량의 방사선을 조사하는 정위적 방사선수술 기법을 적용하는 경우에는 기존의 선량한계와는 다른 기준이 적용된다. 방사선수술기법을 적용시에는 종양에는 고선량이 집중적으로 조사되지만 경계면에서 불과 수 mm 떨어진 부위에 인접해 존

재하는 정상조직에는 극히 적은 선량이 분포하게 된다. 이러한 방사선수술 기법의 선량분포상 장점인 급격한 선량분포 감소(rapid fall-off)가 분할 조사시의 방사선량에 비하여 10~15배 또는 그 이상의 고선량을 1회에 조사하여도 부작용이 증가하지 않는 배경이다. 그러나 방사선수술시에도 역시 조사용적이 증가할수록 선량 한계는 감소하게 된다. 뇌 질환에 대한 방사선수술시 Kjellberg은 정상 뇌조직에서 가장 심각한 방사선 수술 부작용인 뇌괴사가 발생할 확률 1%를 기준으로 dose-volume isoeffect line (Table 3)을 제시하여 선량 처방의 기준으로 제시한 바 있으며 이는 Loeffler 등이 뇌괴사가 발생할 확률 3%를 기준으로 integrated logistic formula로 제시한 dose-volume isoeffect line과 대동소이하다(17, 18). 뇌질환에 대한 단일조사 방사선수술시의 선량 한계는 뇌동정맥기형은 12~25Gy, 전이성 종양은 15~30Gy, 양성 종양의 경우 18~25Gy 정도이나 기능적 방사선수술의 경우에는 25Gy 이상의 고선량을 사용한다. 병변의 주위에 시신경에는 8Gy 이상이 조사되지 않도록 해야 한다.

2. 단일조사와 분할조사

(1) 분할방사선 조사의 장점

방사선수술은 단일조사 또는 과분할(hypofractionation) 방법을 적용하고 있으나 일반적인 방사선치료는 20~35회

정도의 분할조사 방법을 사용하고 있는데, 숫양의 거세(종양 조직을 대표)를 위하여 단일조사를 시행할 경우에는 음낭에 심한 피부(정상 조직을 대표) 손상을 유발하지만, 분할조사를 하게 되면 피부 손상 없이 거세가 가능하였다는 1930년대 Coutard와 Regaud의 실험에 근거한다. 종양 치료에서도 1회 치료에 비하여 정상조직의 부작용 발생 확률이 감소되면서 종양 치료 효과가 향상되는 분할조사가 현재까지 표준적인 기법으로 이용되고 있다.

분할조사의 방사선 생물학적 근거는 4R (repair, repopulation, redistribution, reoxygenation)에 기반을 두고 있다. 분할조사를 하면 각각의 방사선 조사 간격에 정상 조직에서는 핵산에 SSB (single strand breakage) 또는 DSB (single strand breakage) 등의 손상을 받은 세포의 상당 분획이 손상 회복(repair of sublethal damage)과 세포증식(repopulation)이 일어나 손상이 정상 상태로 회복될 뿐 아니라, 종양 조직의 경우에는 종양 세포가 방사선에 민감한 환경이 되도록 하는 재산소화(reoxygenation)와 세포주기의 재분배(redistribution of cell cycle) 현상이 일어나므로 종양 치유율이 높아져서 총체적 치료 효과가 향상될 수 있다는 것이다(19).

## (2) 분할정위 방사선치료(Fractionated Stereotatic Radiotherapy, FSRT)와 방사선수술

고선량을 사용하는 방사선수술시 방사선 부작용을 줄이며 치료 효과(therapeutic ratio)를 극대화시키기 위한 노력의 일환으로 기존의 정위방사선 수술의 장점과 통상적인 분할 방사선 치료의 이점을 살린 치료를 시행하게 되었는데 이것이 분할정위 방사선치료(fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT)라고 한다. 미국방사선종양학회는 정위 방사선 수술이 분할정위 방사선치료를 포괄하는 개념으로 정의하였다.

이렇게 방사선수술이 단일조사에 그치지 않고 분할조사가 가능했던 이유는 1980년 후반 선형가속기를 이용한 방사선수술 방법들의 개발 이후, 최근 들어 컴퓨터 기술의 급속한 발전에 따라 선형가속기를 이용한 방사선 수술의 시행이 가능하였기 때문이다. 분할정위 방사선 치료는 앞서 언급한 4R 이론에 따라 성장 속도가 빠른 종양에 재산소화(reoxy-

genation)와 재분배(redistribution)를 가능하게 함으로써 치료 효과를 증가시키고 정상조직은 회복(repair)과 세포증식(repopulation)을 통해 손상을 줄일 수 있을 것으로 알려져 있기 때문에 양성 종양 및 뇌동정맥기형 등의 뇌혈관 이상보다는 전이성 종양을 포함한 악성 종양에서 치료 효과(therapeutic ratio)를 높인다고 생각할 수 있다. 실제로 방사선 생물학의 대가인 Hall은 악성 종양, 즉 원발성 또는 전이성 뇌종양에서는 단일조사의 방사선수술보다는 분할정위 방사선치료를 시행해야 하고 양성 종양이나 뇌혈관 이상의 경우에는 분할정위 방사선치료보다는 단일 방사선수술을 해야 한다고 주장한 바 있다(20). 실제적으로는 안면신경 또는 청신경에 대한 부작용을 감소시킬 목적으로 일부 청신경초종에 대하여 또는 용적이 큰 뇌동정맥기형 등에 대하여는 과분할 기법이 추천된다.

분할정위 방사선치료는 치료가 하루에 끝나지 않는다는 단점이 있지만, 정위 방사선수술과 달리 비침습적이고 방사선 생물학의 이론적인 근거에 따라 악성 종양의 경우나 양성 종양 및 뇌혈관 이상 등에서도 방사선에 민감한 중요 구조물이 있는 경우는 정상조직의 손상을 최소화 하면서 보다 많은 선량을 조사할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

## 3. 선량률(Dose Rate)과 선량 균등률(Dose Homogeneity)

### (1) 선량률(Dose rate)

방사선량이 동일하더라도 방사선 조사시간의 차이에 따라 방사선 영향은 달라진다. 방사선의 선량률을 낮추는 것은 분할조사(fractionation)와 유사한 효과를 나타낸다. 감마나이프에서 이용되는 코발트-60은 반감기가 약 5년 정도로서 시간이 지나면서 선량률도 감소하게 된다. Larson은 선량률이 낮아짐에 따라서 정상 조직의 손상도 감소할 것이라는 가정을 하기도 했지만 실제로 현재까지는 방사선수술의 선량률과 효과에 대한 결론은 미확정된 상태이며(21), Flickinger 등은 방사선수술의 선량률이 정상조직에 미치는 영향을 뇌동정맥기형 환자의 영상에서 분석하였으나 임상적 연관성을 발견할 수 없다고 보고하였다(22).

### (2) 방사선량 균질성(Dose homogeneity)

방사선 조사부위의 선량 균질성과 정상 조직 부작용에 대





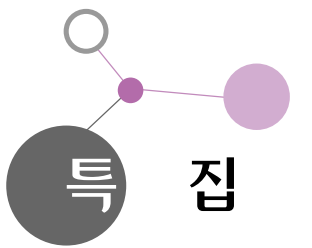
한 연구는 거의 없으나 일반적으로는 방사선수술시의 조사용적(irradiated volume)이 적은 경우에는 선량 균질성이 떨어지더라도 정상 조직에서의 부작용 발생 양상에 미치는 영향은 미미한다고 알려져 있다. 그러나 Kondziolka 등은 조사용적이 크고 방사선 수술 조사부위와 실제 병변 용적과의 일치성(conformality)이 낮아지면 선량의 불균질성(dose inhomogeneity)이 발생하고 이로 인하여 정상 조직의 부작용 발생률이 증가하기 때문에 선량 균질성을 최대한 향상시키는 방향으로 치료 계획을 수립해야 한다고 주장하였다(23).

#### 4. 방사선반응 조절제

오랜 동안 방사선수술을 포함하여 방사선치료의 효과를 향상시키기 위하여 방사선반응 조절제가 연구되고 있다. 우선 방사선 보호제로서 허혈에 의한 뇌세포 손상을 일으키는 자유 산소기에 대한 억제효과를 갖는 U-74389G는 1980년대 중반 허혈성 뇌졸중 치료제로 개발된 Lazaroid (21-aminosteroid) 화합물이며 항산화 효과가 있는 비당질 부신피질호르몬 제제의 일종으로 실험동물에서 방사선에 의한 뇌 손상 방지에 도움이 된다고 보고되었다(24). 혈관신생과정에 기여하는 hypoxic-inducible factor (HIF)를 안정화시킴으로써 방사선 손상을 감소시키는 작용을 하는 desferrioxamine은 실험동물의 혈류를 증가시켜 방사선에 의한 조직손상을 감소시킨다고 보고되었다(25). 이러한 약제를 사용함으로써 ‘치료 효과를 증가시킬 수 있을 것이다’라는 생각은 매우 고무적이지만 불행하게도 아직은 방사선수술과 관련된 방사선 방어제의 연구는 거의 없는 실정이다. 방사선 방어제의 이용은 치료 효과 향상에 직접적으로 영향을 줄 수 있는 매우 중요한 분야이므로 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 아울러 전통적인 방사선민감제로서 항암화학 제제, 저산소세포민감제, 새로운 표적치료제 등은 종양을 대상으로 하는 단일 또는 과분할 방사선 수술 및 분할정위 방사선 치료와의 병용효과가 기대된다.

#### 참고문헌

1. Coffey RJ, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery using the 201 cobalt-60 source Gamma Knife. In: Winn HR, Mayberg MR, ed. Neurosurgery clinics of north america. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 933-954.
2. Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT. Charged-particle radiosurgery of the brain. In: Winn HR, Mayberg MR, ed. Neurosurgery clinics of north america. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 955-990.
3. Friedman WA. LINAC radiosurgery. In: Winn HR, Mayberg MR, ed. Neurosurgery clinics of north america. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 991-1008.
4. Romanelli P, Heit G, Chang SD, Martin D, Pham C, Adler J. Cyberknife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg 2003; 81: 105-109.
5. Turner JE. About atomic physics and radiation. In: Turner JE. Atoms, radiation, and radiation protection. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 1995; 1-13.
6. Leif Gerward. Paul Villard and his Discovery of Gamma Rays. Physics in Perspective 1999; 1: 367-383.
7. Khan FM. Clinical Radiation Generators. In: Khan F.M. The physics of radiation therapy. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 45-68.
8. Johns HE, Cunningham JR. The interaction of ionizing radiation with matter. In: Johns HE, Cunningham JR. The physics of radiology. 4th ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1983: 133-166.
9. Bova FJ. Radiation Physics. In: Winn HR, Mayberg MR, ed. Neurosurgery clinics of north america. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 909-931.
10. Lutz W. Radiation physics for radiosurgery. In: Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD, ed. Stereotactic radiosurgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill, 1993: 7-15.
11. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 1951; 102: 316-319.
12. Leksell L. Cerebral radiosurgery I. Gammathalamotomy in two cases of intractable pain. Acta Chir Scand 1968; 134: 585-595.
13. Marks JE, Baglan RJ, Prassad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 243-252.
14. Marks LB, Spencer DP. The influence of volume on the tolerance of the brain to radiosurgery. J Neurosurg 1991; 75: 177-180.
15. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goiten M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 137-146.
16. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR,



- Larson DA, Wara W, McDermott MW, Sneed PK. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1313-1319.
17. Kjellberg RN, Hanamura TA, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1983; 309: 269-274.
  18. Loeffler JS, Alexander E, Siddon RL, Saunders WM, Coleman CN, Winston KR. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 673-677.
  19. Eric J, Hall JB. *Radiobiology for the radiologist*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 2000: 67-111
  20. Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of Radiosurgery: rationale for different treatment regimens for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 381-385.
  21. Larson DA. Radiosurgery and fractionation. *Radiosurgery* 1996; 1: 261-267.
  22. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock B. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 485-490.
  23. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery. *Prog Neurol Surg*. 2007; 20: 16-27.
  24. Buatti JM, Friedman WA, Theele DP, Bova FJ, Mendenhall WM. The lazard U-74389G protects normal brain from stereotactic radiosurgery-induced radiation injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 591-597.
  25. Hornsey S, Morris CC, Myers R. The relationship between fractionation and total dose for X-ray induced brain damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1437-1442.





## Peer Reviewer Commentary

### 윤 세 철 (가톨릭의대 방사선종양학과)

본 논문은 방사선종양학 분야에서 최첨단 치료 영역이며 신치료 기술인 방사선수술의 원리와 이론적 배경을 잘 설명하고 있다. 일반인은 물론 의료인들도 일상 생활에서 많이 접하고 있으면서도 다소 생소한 방사선의 발생 원리, 인체와의 반응, 인체내 흡수과정 그리고 방사선수술의 원리, 방법 및 과정 그리고 실시 가능한 기계들에 대해 필자들은 도표와 그림을 함께 이용해 설명하고 있다. 방사선수술은 외과적 수술이 불가능하거나 수술후 재발 또는 수술할 여건이 안되는 경우에 비수술적으로 간편하게 치료할 수 있는 방사선치료의 일종으로서 원발암과 전이암, 혈관기형 및 혈관종, 뇌기능 이상 등 방사선수술 대상과 범위가 다양해지고 있으며 전통적으로 해오던 일반(전통)적 방사선치료시 감수해야 했던 문제점과 치료의 한계점을 해결해 주고 있어 각광을 받고 있다. 그러나 각 방사선수술 대상 질환의 최적 크기, 숫자와 치료선량 및 인접 정상조직에 미치는 고선량 방사선 효과에 대한 추적-보완이 필요한 분야이기도 하다. 또한 전통적 방사선치료에서처럼 다양한 약제와의 병합치료 실시에 따른 예상 효과 및 부작용 등에 대한 연구가 병행되어야 하겠다.

### 안 용 찬 (성균관의대 방사선종양학과)

방사선을 질병의 치료에 적용한 역사는 뢰트겐에 의한 X-선의 발견과 큐리 부인에 의한 라듐의 발견으로부터 그다지 오랜 시간이 걸리지는 않았으며 수술, 항암화학요법과 더불어 방사선치료는 암 치료의 중추적 역할을 감당해왔다. 방사선치료의 기술은 기계공학, 전자공학 등의 발전과 더불어 현재까지 눈부시게 발전에 발전을 거듭해왔다. 방사선수술은 방사선에 의한 정상 조직의 손상을 최소화하면서 종양만을 효과적으로 억제할 수 있는 세기조절 방사선치료, 영상유도 방사선치료, 입자선치료 등과 아울러 여러가지 3차원 치료법 중 대표적인 치료 기술의 하나이다. 본 논문에서 필자들은 방사선수술의 물리학적 및 생물학적 배경에 관해 고찰한 바, 성공적인 방사선수술을 위해서는 방사선종양학 전문의와 의학물리학자는 물론, 관련 임상 전문의들간의 조화로운 협진이 필수적인 요소임을 강조하여야 하겠다.