— J. Korean Soc Ther Radiol Oncol : Vol. 16, No. 2, June, 1998 —

전골반 방사선 분할 조사시 방사선량에 따른 염색체이상 빈도의 변화 양상

단국대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실*

윤 형 근 · 하 성 환*

Chromosomal Aberration in Fractionated Radiotherapy

Hyong Geun Yun, M.D. and Sung Whan Ha, M.D.*

Department of Therapeutic Radiology, Dankook University College of Medicine, Chungnam
Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : This study was tried to evaluate the effect of the partial body fractionated irradiation on the frequency of chromosomal aberration.

Materials and Methods : In three patients with uterine cervix carcinoma, chromosomal aberrations were analyzed during fractionated external beam radiotherapy. Radiation field included whole pelvis and total dose was 5040 cGy in 28 fractions.

Results : The values of the frequency of dicentrics and rings(Ydr) in pre- irradiated peripheral lymphocytes in three patients were 0.0060, 0.0000, and 0.0029, respectively. The frequency of dicentrics and rings, estimated during the course of radiotherapy, increased with radiation dose and best fitted to the linear equation, $Ydr=7.31\times10^{-5}$ D(cGy)$+1.45\times10^{-2}$. The frequency of dicentrics and rings among the cells with dicentric and/or ring(Qdr) also showed increasing tendency and best fitted to the linear equation, $Qdr= 1.01\times10^{-4}$ D(cGy)$+1.04$.

Conclusion : Ydr increased linearly with radiation dose in the dose range of our study, and Qdr showed increasing tendency with dose.

Key Words : Biological dosimetry, Chromosomal aberration, Lymphocyte, Fractionated radiotherapy

서 론

물리학적 선량계를 착용하지 않은 상태에서의 사고 피폭과 같이 피폭선량을 알 수 없거나 물리학적 선량계를 착용한 경우에도 인체에 대한 유효 피폭선량을 정확히 알 수 없는 경우가 있다. 이러한 경우 피폭자를 진단하고 치료하기 위해서는 정확한 유효 피폭선량을 아는 것이 중요하며 인체에 나타나는 방사선의 영향을 계측함으로써 역으로 선량을 추정할 수 있는 생물학적 선량측정이 필수적이다. 생물학적 선량측정에는 말초 혈액 림프구의 염색체이상(chromosomal aberration) 빈도를 이용하는 방법이 가장 널리 이용되고 있다.

계측된 염색체이상의 빈도로부터 방사선량을 추정

본 논문은 한전연구비의 지원으로 이루어졌음.이 논문은 1998년 2월 25일 접수하여 1996년 4월 20일 채택되었음. 책임저자 : 윤형근, 충남 천안시 안서동 산16-5 단국의대 치료방사선과학교실

하는데에는 주로 dicentric과 ring 이상이 이용된다. 이는 dicentric과 ring

이상은 형태학적으로 구분이 뚜렷하여 관찰자간의 차이가 적기 때문이다. 총 분열기 림프구 중의 dicentric과 ring의 빈도(Ydr) 및 염색체 이상(dicentric 및 ring)을 가진 세포들 중 dicentric과 ring의 빈도(Qdr)가 생물학적 선량측정에 이용된다.

저자들은 자궁경부암으로 전 골반에 균일하게 방사선 치료를 받은 환자를 대상으로 말초혈액 림프구의 염색체이상빈도를 정기적으로 측정함으로써 반복 피폭에 의한 염색체이상빈도의 변화 양상을 구명하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

원발성 자궁 경부암으로 서울대학교병원 치료방사선과에서 골반 전체에 선형가속기로 원격방사선치료 중인 환자들을 대상으로 하였으며 다른 암이나 혈액학적 혹은 유전적 질환, 다른 시기나 다른 부위의 방사선 치료, 항암치료나 chloramphenicol 등의 약물 복용, 그전 일년 이내의 상당량의 진단영역의 방사선(예; 상부위장관 조영술)의 폭로 등이 없었던 것을 확인하였다. 대상환자들은 골반전체를 포함하는 15×15cm^2 조사면으로 1회에 180cGy씩, 약 6주간 28회에 걸쳐 5,040cGy의 방사선 치료를 시행받았다. 첫번째 치료 직전과 180cGy, 360cGy, 900cGy, 1800cGy, 2700 cGy, 3600cGy, 4500cGy, 5040cGy의 방사선 치료를 시행한 후 각각 24시간 후에 5ml의 말초혈액을 채취하였다.

2. 전혈 미세배양 및 harvest

배양액은 RPMI 1640(Gibco, USA)에 56℃에서 30분간 처리한 우태아혈청(Gibco, USA)을 10%가 되게 넣고 $NaHCO_3$ 용액을 pH가 중성이 되도록 2g/L 정도 넣은 후 penicillin/streptomycin 용액을 1% 농도가 되도록 첨가하였다.

멸균된 T-25 flask(Falcon, USA)에 배양액 9ml와 전혈 1ml를 넣어 10ml로 만든 후 phytohemagglutinin (Gibco, USA)을 0.2ml 첨가하여 배양기(Vision, Korea)에서 37℃, 5% CO_2의 조건하에서 46시간 배양한 후 colcemid(10μg/ml, Gibco, USA)를 0.05ml 넣은 후 2시간 더 배양하여 총 48시간 동안 배양하였다.

배양이 끝나면 시험관을 1,000rpm으로 10분간 원심분리한 후 상층액을 제거하고 저장액인 0.075M의 KCl 용액 10ml를 서서히 혼합하면서 넣은 다음 37℃ 수조에 넣고 10분간 방치하였다. 1,000rpm으로 8분간 원심분리한 후 상층액을 제거하고 무수 메탄올과 빙초산(glacial acetic acid)을 3:1로 혼합한 고정액으로 고정하였다. 고정액은 사용 직전에 혼합하였고 고정시 고정액을 총량이 10ml가 될때까지 서서히 첨가하였다. 한 차례의 고정이 끝나면 1,000rpm으로 8분간 원심분리 후 다시 상층액을 버리는 방법을 반복하여 2회 이상 고정하였다.

고정이 끝나면 원심분리 후 남는 상층액이 침전물 부피의 약 두배 정도가 되도록 상층액을 제거한 후 Pasteur pipette을 이용하여 침전된 세포 pellet을 남아있는 소량의 상층액과 잘 섞은 다음 증류수에 미리 적셔 두었던 slide glass(Corning, USA) 위에 약 50cm 높이에서 두세 방울씩 떨어뜨려 slide glass 위에 고루 퍼지도록 한 후 공기중에서 건조시켰다. 완전히 건조된 후 Giemsa 용액(BDH, Germany)으로 5

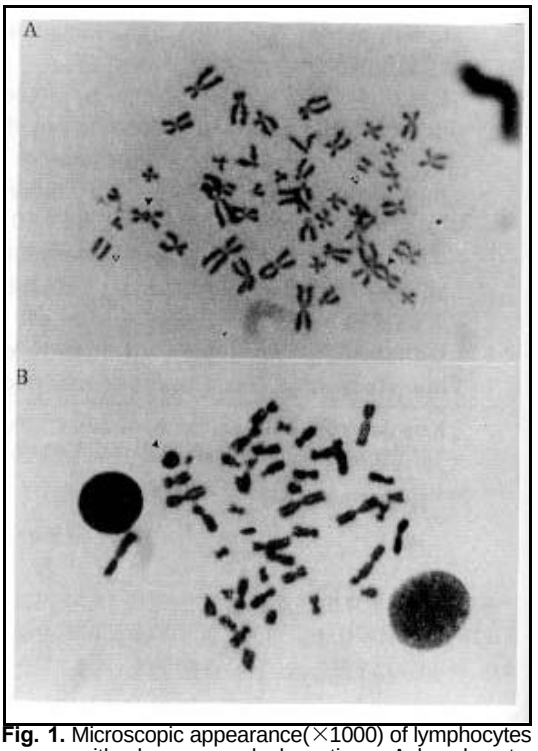

Fig. 1. Microscopic appearance(×1000) of lymphocytes with chromosomal aberrations. A lymphocyte with two dicentrics(solid arrow heads), and two acentric fragment pairs (open arrow heads) (A), and a lymphocyte with a ring(B).

분간 염색하였다.

3. 염색체

염색된 slide를 100배의 배율에서 검색하여 46개 전후의 염색체로 구성된 핵분열 중기의 림프구를 선택하여 1000배로 확대하여 관찰하였다(Fig. 1). 3개 이상의 중심체를 가진 염색체가 나타나는 경우는 중심체 수에서 1을 뺀 횟수 만큼의 dicentric 이상을 관찰한 것으로 취급하였다. 계측된 각각의 Ydr, Qdr의 선량과의 관계를 보기 위해서는 SAS(Statistical Analysis System; SAS Institute, 1990)의 PC version 6.04를 이용 선형회귀하였다.

결 과

방사선 조사 전에 채취한 혈액에서는 case 1에서는 500개의 림프구 중 3개에서 1개씩의 dicentric이 발견되었고 ring은 나타나지 않았으며 Ydr은 0.006이었고, case 2에서는 300개의 림프구 중 dicentric이나 ring이 없었고, case 3에서는 350개의 림프구 중에서 1개의 dicentric만이 발견되었다. 방사선량에 따른 림프구당의 dicentric과 ring을 합한 수의 분포를 보면 900cGy 이하에서는 2개 이상의 dicentric이나 ring을 가진 림프구가

Table 2. 방사선량에 따른 림프구당 Dicentric Chromosome과 Ring Chromosome의 분포 (Case 2)

Radiation Dose (cGy)	림프구당 dicentric＋ring수						
	0	1	2	3	4	5	6
0	300	0	0	0	0	0	0
180	198	7	1	0	0	0	0
360	76	5	0	0	0	0	0
1800	80	9	0	0	0	0	0
2700	216	29	5	0	0	0	0
3600	219	30	5	3	0	0	0
4500	122	24	5	2	1	0	1
5040	105	27	5	3	2	0	0

Table 3. 방사선량에 따른 림프구당 Dicentric Chromosome과 Ring Chromosome의 분포 (Case 3)

Radiation Dose (cGy)	림프구당 dicentric＋ring수						
	0	1	2	3	4	5	6
0	349	1	0	0	0	0	0
180	289	8	3	0	0	0	0
360	234	13	2	1	0	0	0
1800	113	13	3	1	0	0	0
2700	247	33	17	3	0	0	0
3600	195	37	13	3	2	0	0
4500	93	16	17	2	2	0	1
5040	73	5	10	2	0	0	0

Table 4. 방사선량에 따른 Ydr의 변화

Radiat Dose (cGy)	Ydr (DR)			Ydr (DRA)		
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 1	Case 2	Case 3
0	0.0060	0.0000	0.0029	0.0140	0.0067	0.0058
180	0.0218	0.0437	0.0467	0.0461	0.0874	0.123
360	0.0261	0.0617	0.0800	0.0654	0.123	0.164
900	0.0513	—	—	0.128	—	—
1800	0.158	0.101	0.169	0.306	0.292	0.446
2700	0.246	0.156	—	0.508	0.344	—
2880	—	—	0.253	—	—	0.603
3600	0.237	0.191	0.320	0.492	0.549	0.800
4500	0.328	0.323	0.534	0.870	0.974	1.282
5040	0.346	0.380	0.344	0.733	1.303	0.811

Ydr (DR) ; D, R의 빈도
Ydr (DRA) ; D, R, A의 빈도

적었고 1800cGy 이상에서는 상당수 나타났고 3600cGy 이상

에서는 3개 이상의 dicentric 이나 ring을 가진 림프구도 상당수 나타났다(Table 1-3).

각 선량에 따른 dicentric과 ring의 빈도(Ydr)는 모든 case에서 방사선량 증가에 따라 증가 하였으며 (Table 4), Ydr의 각 측정치들로부터 구한 선형 회귀식은 case 1에서는 Ydr=6.98×10-5 D(cGy)+9.84×10-3(r2=0.9719)이었고, case 2에서는 Ydr=6.55×10^{-5} D(cGy)+8.13×10^{-3}(r^2=0.9380)이었고, case 3에서는 Ydr=8.32×10^{-5} D(cGy)+27.8×10^{-3}(r^2=0.8687)이었고, case 1, 2, 3의 모든 측정치들로부터 구한 선형 회귀식은 Ydr=7.31×10^{-5} D(cGy)+14.5×10^{-3}(r^2=0.8798)이었다(Fig. 2).

Dicentric이나 ring을 가진 림프구 중의 dicentric과 ring의 빈도를 나타내는 Qdr (d,r)은 각 case에서 방사선량 증가에 따라 대체로 증가하는 양상은 보이고 있지만 증가폭이나 증가경향이 일정치 않았다(Table 5). Qdr의 각 측정치들로부터 구한 선형 회귀식은

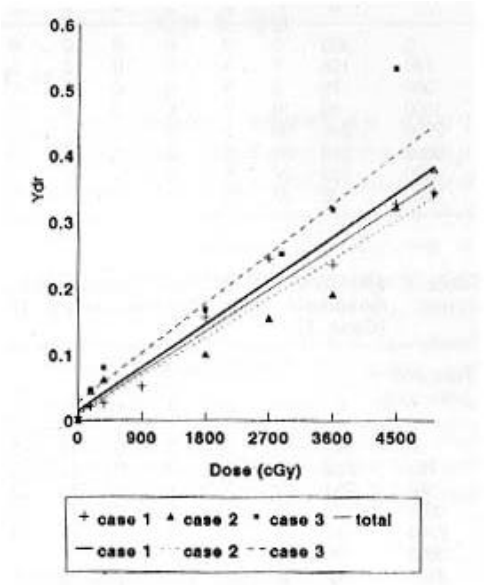

Fig. 2. Changes in Ydr during fractionated radiotherapy.

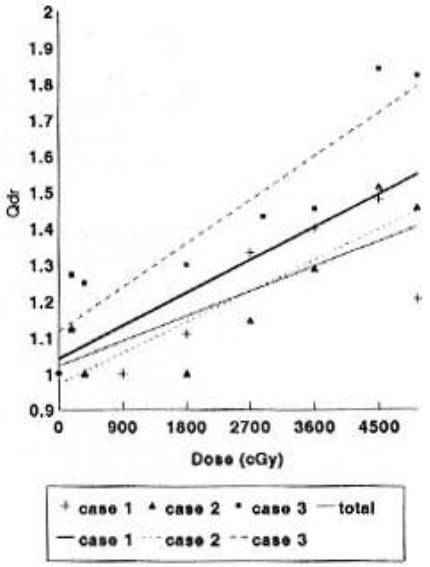

Fig. 3. Changes in Qdr(d,r) during fractionated radiotherapy.

Table 5. 방사선량에 따른 Qdr의 변화

Radiat Dose (cGy)	Qdr (DR)			Qdr (DRA)		
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 1	Case 2	Case 3
0	1.000	—	1.000	0.750	0.000	1.000
180	1.125	1.125	1.273	0.692	0.900	0.778
360	1.000	1.000	1.250	0.533	0.625	1.111
900	1.000	—	—	0.889	—	—
1800	1.110	1.000	1.299	0.898	0.643	1.000
2700	1.333	1.147	—	1.143	0.709	—
2880	—	—	1.434	—	—	0.916
3600	1.400	1.289	1.455	1.333	0.754	0.988
4500	1.483	1.515	1.842	0.977	0.862	1.296
5040	1.207	1.459	1.824	0.875	0.850	1.148

Qdr (DR) ; D, R 가진 림프구 중의 D, R의 빈도
Qdr (DRA) ; D, R, A 가진 림프구 중의 D, R의 빈도

case 1에서는 Qdr=7.63×10^{-5} D(cGy)＋1.02(r^2=0.6401)이었고, case 2에서는 Qdr=9.50×10^{-5} D(cGy)＋0.972 (r^2=0.7707)이었고, case 3에서는 Qdr=13.4×10^{-5} D (cGy)＋1.12(r^2=0.8622)이었으며, case 1, 2, 3의 모든 측정치들로부터 구한 선형 회귀식은 Qdr=10.1×10^{-5} D(cGy)＋1.04(r^2=0.5912)이었다(Fig. 3).

고 찰

사람의 말초 혈액 림프구는 80% 가량이 재순환 pool 에 속해 있어서 비교적 빨리 순환한다. 림프구는 대부분 성숙된 세포로서 세포주기는 G0 기 즉 합성기 이전에 속하며 대림프구로부터 나온 것으로 추정되는 0.2% 미만의 세포만이 스스로 세포주기를 진행하여 세포분열을 하는 것으로 알려져 있다.[1] 말초 혈액 림프구를 용하여 염색체 이상을 계측하는 과정은 PHA phytohemagglutinin) 등의 성장 인자를 가하여 세포분열을 유도하고 세포분열 중기에서 염색체의 형태학적 이상을 관찰하는 것으로 이에 이용되는 비대칭적 염색체이상(asymmetric chromosomal aberration) 으로는 dicentric, centric ring 및 acentric fragment pair 등이 있으며 이들은 모두 합성기 이전의 염색체에 생긴 손상(breakage)이 비대칭적으로 결합하고 합성기에서 그것이 다시 복제되어 생긴다. 그중 dicentric은 염색체간의 교환(interchromosomal exchange)에 의한 것이고 centric ring은 염색체내 교환(intrachromosomal exchange)에 의한 것이며 이 각 과정에서 동시에 acentric pair가 생긴다. 또한 terminal deletion 또는 interstitial deletion에 의하여 acentric fragment pair가 발생한다. 대부분의 chemical mutagen과 자외선은 주로 염색분체이상(chromatid aberration) 만을 일으키기 때문에 염색체이상(chromosome aberration)은 방사선의 영향을 특이적으로 반영하는 것으로 간주할 수 있어 생물학적 방사선량 측정에 가장 널리 이용된다. 계측된 염색체 이상의 빈도로부터 방사선량을 추정하는데에는 주로 dicentric과 ring 이상이 이용된다. 이는 dicentric과 ring 이상은 형태학적으로 구분이 뚜렷하여 관찰자간의 차이가 적기 때문이다. 총 분열기 림프구 중의 dicentric과 ring 의 빈도(Ydr) 및 염색체 이상(dicentric 및 ring)을 가진 세포들 중 dicentric과 ring의 빈도(Qdr)가 생물학적 선량측정에 이용된다.

즉, Ydr = (dicentric 수＋ring 수)/
(관찰된 mitosis의 총 수)

Qdr (d,r) = (dicentric 수＋ring 수)/
(dicentric이나 ring을 가진 림프구수)

이중 Ydr은 전신에 균일한 피폭이 이루어진 후 비교적 짧은 시간내에 혈액을 채취하였을 때 전신흡수선량을 잘 반영한다. 그러나 신체의 일부분이 피폭되는 경우는 피폭된 림프구와 피폭이 되지 않은 림프구가 혼합되기 때문에 그 만큼 희석의 효과가 나타난다. 신체의 일부분이 균일한 방사선에 피폭되고 24시간 경과한 후 림프구를 검사한 경우에는 희석을 감안하면 Ydr×(전신 체중/피폭부분의 체중)의 값이 흡수선량을 어느 정도 잘 반영할 것으로 기대할 수 있다. 또한 림프구의 반감기가 90% 정도는 3년 정도이고 10% 정도는 하루 내지 10일로 알려져 있어서 혈액 채취시기가 지연되는 경우에는 그 사이에 피폭된 세포가 일부 소멸되고 피폭이 안된 새로운 정상림프구가 생기기 때문에 Ydr은 감소한다.[1] 반면 Qdr은 불안정 염색체이상(unstable aberration)을 가진 세포들(모두 피폭된 세포들로 간주함)만을 대상으로 dicentric과 ring의 빈도를 구하는 것이므로 신체의 부분피폭시 피폭림프구의 희석 문제를 극복할 수 있고 혈액 채취가 지연될 경우에도 타당한 지표가 될 수 있다.[2]

본 교실에서는 2Gy 내지 12Gy의 고선량 영역[3]과 1.5Gy 이하의 저선량 영역[4]에서 방사선 1회 조사시의 말초혈액 림프구의 표준곡선을 작성하여 보고한 바 있다. 그러나 사고 등에 의한 일시피폭 이외에 방사선 작업종사자에서와 같이 비교적 장기간에 걸쳐 반복적으로 방사선에 피폭되는 경우 방사선 피폭에 의하여 림프구의 염색체이상의 빈도가 증가되며 동시에 시간경과에 따라 림프구 정상수명도달에 의한 염색체이상의 빈도 감소가 동반된다. 따라서 반복조사시의 생물학적 선량측정을 위하여는 염색체이상빈도의 증가 양상 및 감소 양상을 확인할 필요가 있다. 그러나 방사선 작업종사자에서의 소량 방사선의 반복 피폭의 경우는 방사선량이 일정하지 않으며 또한 균일하지 않아 직접적인 연구 대상으로는 불충분하여 암치료 목적으로 일정기간에 걸쳐 신체 일부에 균일한 방사선이 분할 조사된 경우를 대상으로 염색체 이상의 빈도를 측정함으로써 반복조사에 의한 염색체이상빈도의 변화 양상을 구명할 필요가 있다.

본 연구에서는 신체의 일부분에 분할조사를 하였으므로 in vitro로 혹은 전신에 균일하게 한번에 조사하는 경우와 비교하면 결과의 분석에 다음과 같은 두가지 요소가 추가되어야 한다. 즉 신체의 일부분에만 방사선 조사하는 부분조사라는 점과 분할조사라는 점에서 각각 염색체이상의 빈도에 미치는 영향을 고려할 필요가 있다.

비교적 적은 양의 방사선이 전신에 1회 조사된 경우 방사선에 의한 각 염색체이상의 빈도는 Poisson 분포를 따르게 된다. 림프구당 평균적 염색체이상빈도를 Y라고 하면, 하나의 림프구에 n개의 염색체이상이 나타날 확율 Pn은 $Pn=(e^{-Y}\cdot Y^n)/n!$이며 염색체이상이 없을 가능성은 $P_0=e^{-Y}$이다. 따라서 $Qdr=Y/(1-e^{-Y})$의 관계를 가진다.

신체의 일부에 방사선이 조사된 부분조사의 경우는 방사선에 조사되지 않은 림프구와 혼합되므로 이 경우의 림프구당 평균 염색체이상 빈도 Y'= fY(단 f는 림프구 중 방사선에 피폭된 분획)의 관계를 가진다. 즉 부분조사시의 Ydr은 전신조사시의 Ydr에 피폭체중/전신체중의 비를 곱한 수치에 해당한다. 180cGy 체외조사(전신조사와 동일) 시의 Ydr은 본 연구실의 표준곡선에서 0.295였고 본 연구의 대상 환자들의 선형회귀식으로부터 구한 180cGy에서의 Ydr은 case 1, 2, 3에서 각각 체외조사(전신조사) 시 Ydr의 7.59%, 6.75 %, 14.47%였다. Case 1, 2, 3에서의 피폭부분의 체중의 전신체중에 대한 백분율이 각각 8.57%, 8.30%, 9.67% 임을 감안하면 부분 피폭시의 Ydr과 전신피폭시의 Ydr의 희석비율과 연관성이 있다는 점을 알 수 있다.

분할조사를 시행할 경우에는 방사선조사 회수에 따라 염색체이상빈도가 증가한다. n번의 fraction 들로 이루어진 분할조사시 fraction 간의 간격이 잠재 치사손상(sublethal damage)이 충분히 회복될 만큼 긴 경우는 각 fraction은 거의 동일한 효과를 나타내게 되어 전체효과는 각 fraction 의 효과를 더한 것이 된다.[5] 즉 $Y=nY_1$(Y_1; 한 fraction에 의해 생기는 염색체이상빈도). 즉 in vitro 실험이나 전신조사를 분할조사로 시행한 경우는 이러한 공식이 근사적으로 적용될 수 있다.

신체 일부분에만 분할조사를 시행하는 경우도 앞의 신체 일부분 조사시의 공식에 의해 1회 조사시 평균 염색체이상빈도(Y'=fY)를 구할 수 있으며 그 부위에 계속 n회의 방사선이 조사될 경우 발생하게 되는 총 염색체이상 Yn'은 $Yn'=n\times Y'=n\times f\times Y$가 되므로 분할조사시 말초혈액에서의 염색체이상의 수는 근사적으로 fraction 수에 비례적으로 증가하는 것으로 볼 수 있다.

그러나 실제로 신체 일부분의 방사선 조사시의 선량을 전신 조사시의 해당 선량과 관련 지우려 할 때 고려해야 할 상황은 훨씬 복잡하다. 혈액의 순환에 의해서 방사선을 받지 않은 림프구와 받은 림프구가 혼합된다는 점이 문제가 되며 방사선을 많이 받은 세포들은 세포사(interphase death)를 일으켜 제거되기도 하고 in vitro 조건에서의 첫 번째 세포주기의 진행이 지연되어 분열기로의 진입이 늦어지게 되어 말초 혈액을 이용한 염색체이상의 측정시 선량을 과소 평가할 가능성이 있다. Lloyd 등(1977)은 48시간 배양시 50 cGy 조사 후는 10%, 700cGy 조사 후는 90%의 분열기 세포가 줄어 드는 것을 관찰하였고 그것이 세포사(interphase death)에 의한 것인지 분열지연(mitotic delay)에 의한 것인지를 밝히기 위해 분열지연의 영향에 대해 연구한 바가 있다.[6] 그 결과 분열지연이 비교적 높은 선량에서 일어나지만 그 지연시간은 몇 시간 정도로서 48시간 배양후의 값에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났고 따라서 방사선 조사후의 48 시간 세포배양시에 보이는 세포분열 중기 상태의 림프구의 감소는 주로 세포사등에 의해 이루어졌을 가능성이 제시되었다. 또한 Lloyd 등의 동일한 실험에서는 dicentric을 가진 세포들이 방사선을 받았으나 염색체이상이 없는 세포들보다 첫 번째 세포 주기로 진입하는 것이 지연되며 dicentric의 갯수가 많은 세포가 dicentric 갯수가 하나인 경우보다 진입 시간이 더 지연되는 것으로 나타났는데 이러한 효과는 전신에 수백 cGy를 일시에 받는 경우는 영향을 줄 수도 있지만 400cGy 정도 까지를 신체의 일부에 조사하는 경우는 전신 선량의 추정치를 크게 낮추지는 않을 것으로 시사되었고 따라서 이 경우 48내지 52시간의 배양시간이 여전히 적합할 것으로 나타났다. 1983년에 Sasaki 등의 저자들도 500cGy 정도까지는 분열지연이 뚜렷하지 않은 것으로 주장하였다.[2]

특히 장기간의 분할조사를 시행할 때는 림프구의 사멸과 동시에 림프구 감소에 따른 새로운 정상림프구의 증가가 중요해진다. 1969년에 Matsubara 등은 실험적 연구를 통해 장기간 분할조사에 의한 치료를 행한 환자들의 말초혈액의 림프구들 중 염색체이상을 가진 림프구들의 분획은 대체로 30-40%에서 포화된다고 설명하고 있으며 그 원인을 새로운 림프구의 보충이 장기적으로는 분할조사에 따른 염색체이상을 가진 세포들의 수와 균형을 이룬다는 의견을 제시했다.[7] 이 연구에 포함된 대상환자들의 방사선 조사야가 비교적 작으며 매우 이질적인 집단의 측정치를 임의로 분류해서 결과를 설명하려 했기 때문에 그 해석에는 주의가 필요하다고 생각되지만 시사하는 바가 크다. 이 저자들은 같은 논문에서 Ydr은 개인차가 심했지만 전체적으로 회귀 분석시에 집적선량의 1.25 승에 비례하는 것으로 보고하였다. 또한 이 저자들은 집적선량이 커질수록 림프구의 숫자가 줄어서 고선량에서는 방사선

조사 전 수준의 약 40%로 감소하였으며 림프구수가 방사선 조사전의 수준이 되는 데는 3주 이상 걸린 것으로 나타났으며 림프구수의 회복 속도와 선량사이에는 뚜렷한 관계는 없었다고 보고하였다. 이들은 여러가지 가정하에서 이론적으로 구한 염색체이상을 가진 세포의 분획과 실제의 측정치를 비교할 때 분할 치료의 초기에는 양자간에 큰 차이가 없는데 비해 후기에는 상당히 차이가 나게 되는 이유를 새로운 림프구가 말초혈액으로 보충되기 때문으로 보았으나 이 경우도 세포사의 영향을 받을 것으로 생각되며 경우에 따라서는 순환이 느린 림프구의 pool에서 많은 양의 방사선을 받은 세포가 말초혈액으로 보충되는 경우도 있을 수 있기 때문에 여러가지 복잡한 양상이 나타날 수도 있는 것으로 생각된다. 림프구의 보충이 이루어 질 수 없는 in vitro 실험의 고선량에서나 동물을 이용한 전신조사 실험에서 세포사의 영향은 이미 입증 되어 있다.

1989년에 Guedney 등이 사람과 chromosome kinetics가 매우 유사한 것으로 그들 스스로 입증한 바 있는 rhesus monkey를 일회에 전신조사한 경우와 전신에 분할치료 한 것을 비교한 연구에서는 이러한 말초 림프구수의 변화와 염색체이상수의 변화가 잘 나타나 있다.[8] 우선 일일 선량 40-60cGy 씩 5회에 걸쳐 전신조사하였을 때의 염색체이상은, 매일 매일의 새로 생긴 염색체이상이 서로 거의 독립적인 것으로, 즉 additive한 것으로 나타났다(단 60cGy에서는 기대치보다 다소 염색체이상의 빈도가 적었음). 이 들은 급성 방사선 조사후 첫 몇일 동안은 주로 세포의 사멸로 인해 림프구수가 줄어들고 그 후에는 림프구에서 말초혈액으로 림프구가 들어오기도 하고 림프구가 분열능에 의해서 림프구가 생기기도 해서 림프구가 늘어나기 시작하지만 원상회복에는 최소 3주 이상의 시간은 걸린다고 보고 림프구수 감소의 기울기 자체가 선량 측정의 한 지표가 될 수도 있을 것으로 보았다. 시간경과에 따라 불안정 염색체이상빈도가 줄어드는 것은 방사선을 받은 림프구수 자체가 줄어들 뿐 아니라 정상적으로 림프구가 가질 수 있는 분열능에 의해서나 그 밖의 분열촉진물질에 의해서나 불안정 염색체이상을 가진 림프구들이 선택적으로 사멸되기 때문인 것으로 설명되고 있다.

또 하나의 해석을 어렵게 만드는 요인은 림프구 중에서 B 림프구와 T 림프구의 방사선 조사시의 반응이 서로 다르다는 점이다. 1980년의 Schwartz 등의 연구에 의하면 방사선에 조사되지 않은 혈액을 48시간 배양한 경우에는 보이는 분열기림프구 중 10% 이상이 B 림프구이지만 B 림프구가 방사선에 더 민감하기 때문에 선량을 증가시킴에 따라 전체 분열기 림프구 중 B 림프구의 비율이 급격히 떨어지게 된다.[9] 그러나 방사선 조사시에도 염색체이상의 빈도에서는 B 림프구와 T 림프구간에 뚜렷한 차이가 없는 것으로 나타났다. B 림프구는 50cGy 정도의 상당히 적은 방사선량에서도 생존 분획이 상당히 낮아 신체 일부분에 방사선 조사한 후 염색체이상을 측정할 때의 과소평가의 원인이 될 수도 있으며 노령화 등의 원인으로 연구 대상이 되는 사람들의 이 두가지 림프구의 숫자의 비가 달라질 때 염색체이상의 측정 결과에 개인차를 일으키는 한 원인이 될 수도 있는 것으로 생각된다. 이와같이 Ydr 값에는 과소평가와 변이를 가져올 수 있지만 Qdr값은 이 요인에 의하여 큰 영향을 받지 않을 것으로 생각된다.

방사선의 조사 부위와 조사면의 크기도 측정 결과에 영향을 줄 수 있다. Matsubara 등(1969)의 연구에서는 같은 집적선량에서도 조사면의 크기에 따라 염색체이상을 가진 림프구의 빈도가 달라지는 것으로 나타났다.[7] 또한 체내의 림프구의 분포가 균일한 것은 아니므로 조사부위에 따라 측정 결과가 영향을 받을 수 있다. 또한 조사면 전체의 흡수선량이 균일하지 않아도 영향을 받을 가능성이 있다. 그 밖에 림프구가 완전히 재순환하지는 않는다는 점도 신체 일부분 조사의 측정결과를 해석할 때 생기는 곤란한 문제이다.

실제 방사선 치료 중인 환자들을 대상으로 한 연구들이 몇번 이루어졌다. 1988년에 Diener 등[10]은 Hodgkin's disease로 mantle field의 방사선 치료를 시행한 1명의 환자를 대상으로 치료진행에 따른 염색체이상빈도의 변화양상을 기술하였는데 20Gy까지는 linear function과 linear quadratic function 양쪽에 엇비슷하게 부합되는 증가양상을 보이다가 20Gy 이후부터는 증가폭이 둔화되었으며 염색체이상빈도가 음수의 quadratic term을 갖는 linear quadratic function으로 표시되었다. 1981년의 Antione가 20례의 유방암 환자로 행한 연구에서는 염색체이상빈도가 선형의 선량 반응 관계를 나타내었다. 1969년의 Matsubara 등의 연구에서는 이미 제시된 바와 같이 Ydr이 집적선량의 1.25 승에 비례하는 경향을 보였다. Diener의 연구에서 고선량에서 포화되는 듯한 양상을 보인 것은 mantle 조사야의 치료 범위가 넓어서 중첩되는 선량효과로 인하여 세포사의 증가 등이 이루어졌기 때문인 것으로 생각된다. 반면 Matsubara 등의 연구는 조사야가 비교적 좁았던 점이 포화가 일어나지 않은 이유가 아닌가 생각된다.

위에서 살펴본 내용들을 종합해 보면 분할 치료시 대체로는 염색체이상빈도가 선량에 따라 선형적으로 증가하지만, 조사면이

크거나 선량이 많아질 경우는 주로 세포사의 증가에 의해서 그리고 치료 기간이 길어질 경우는 세포사와 림프구 보충과 불안정 염색체이상의 소멸 등에 의해서 염색체이상의 빈도증가가 둔화되어 어느 정도 포화되어 가는 양상도 나타날 수 있다고 판단된다. 그 밖에 분열지연 등 여러 요인은 비교적 영향이 적은 것으로 사료된다.

결 론

자궁 경부암으로 전 골반에 균일하게 약 6주간의 방사선 치료를 받은 환자를 대상으로 치료기간동안 말초혈액 림프구의 염색체이상빈도를 정기적으로 측정하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 대상환자 세명의 말초혈액 림프구의 방사선 치료전의 Ydr은 각각 0.0060, 0.0000, 0.0029였다.

2) 방사선 치료의 분할조사의 과정 중 말초 혈액 림프구의 Ydr은 방사선량 증가에 따라 유의하게 선형적으로 증가하였으며 그 회귀식은 $Ydr=7.31\times10^{-5}$ D(cGy)$+1.45\times10^{-2}$(r^2=0.8798)이었다.

3) Qdr(d,r)도 방사선량 증가에 따라 증가하였으며 그 회귀식은 $Qdr=1.01\times10^{-4}$ D(cGy)$+$1.04(r^2=0.5912) 이었다.

따라서 신체 일부에 방사선을 분할 조사할 경우 일정범위 이하의 방사선량에서는 방사선에 의한 염색체이상의 빈도가 직선적으로 증가함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. **IAEA.** Technical reports series No. 260; Biological dosimetry : chromosomal aberration analysis for dose assessment. Vienna, IAEA, 1986; 1-69
2. **Sasaki MS.** Use of lymphocyte chromosome aberrations in biological dosimetry : possibilities and limitations. In Radiation-induced chromosome damage in man. Alan R. Liss, New York 1983; 585-604
3. 안용찬. 체외 방사선조사시 인체 말초혈액 임파구의 염색체이상 빈도에 관한 연구(1992년도 서울대학교 대학원 의학석사 학위논문).
4. 이춘자, 하성환. 저선량방사선에 의한 염색체이상빈도. 대한치료방사선과학회지 1993; 11:230-240
5. **Dale RG.** The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Brit J Radiol 1985; 58:515-528
6. **Lloyd DC, Dolphin GW, Purott RJ, et al.** The effect of x-ray induced mitotic delay on chromosome aberration yields in human lymphocytes. Mut Res 1977; 42:401-411
7. **Matsubara S.** Chromosomal damages in circulating lymphocytes induced by therapeutic irradiation. Bull Tokyo Med Dent Univ 1969; 16:261-288
8. **Guedeney G, Malarbet JL, Doloy MT.** Chromosomal aberrations in Cynomolgus peripheral lymphocytes during and after fractionated whole-body γ-irradiation. Int J Radiat Biol 1989; 55:861-870
9. **Schwartz JL, Gaulden ME.** The relative contributions of B and T lymphocytes in the human peripheral blood mutagen test system as determined by cell survival, mitogenic stimulation, and induction of chromosome aberrations by radiation. Environ Mut 1980; 2:473-485
10. **Diener A, Stephan G.** The induction of chromosome aberrations during the course of radiation therapy for Morbus Hodgkin. Radiat Res 1988; 114:528-536

= 국문 초록 =

전골반 방사선 분할 조사시 방사선량에 따른 염색체이상 빈도의 변화 양상

단국대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실*

윤 형 근 · 하 성 환*

자궁 경부암으로 전 골반에 균일하게 방사선 치료를 받은 3명의 환자들을 대상으로 말초혈액 림프구의 염색체이상 빈도를 정기적으로 측정함으로써 반복 피폭에 의한 염색체이상 빈도의 변화 양상을 구명하고자 하였다. 방사선 조사전에 채취한 혈액에서 얻은 Ydr 값은 0.0060, 0.0000, 0.0029였다. 방사선량이 증가함에 따라 Ydr 값은 직선적으로 증가하였고 측정치들로부터 구한 선형 회귀식은 $Ydr=7.31\times10^{-5}\ D(cGy)+1.45\times10^{-2}$(r2=0.8798)이었다. Qdr(d, r)값도 선량 증가에 따라 직선적으로 증가하는 양상을 보였으며 회귀식은 $Qdr=1.01\times10^{-4}\ D(cGy)+1.04$($r^2$=0.5912)이었다. 따라서 신체 일부에 방사선을 분할 조사할 경우 일정범위 이하의 방사선량에서는 방사선에 의한 염색체이상의 빈도가 직선적으로 증가함을 알 수 있었다.