

금 나노입자를 활용한 두부 모의피폭체에서의 선량증가 효과 평가

Evaluation of Dose Enhancement by Gold Nanoparticles using Mathematical Head Phantom

황철환*, 박은태**, 김정훈***

부산대학교병원 방사선종양학과*, 인제대학교 부산백병원 방사선종양학과**
부산가톨릭대학교 보건과학대학 방사선학과***

Chulhwan Hwang(hchguy@gmail.com)*, Eun-Tae Park(linacpet@hanmail.net)**
Jung-Hoon Kim(donald@cup.ac.kr)***

요약

두부 모의피폭체를 활용하여 MV X, γ 선에서의 선량증가 효과와 금 나노입자의 크기, 물질의 농도에 대한 의존성을 평가하였다. MCNPX code를 이용하여 Monte Carlo 시뮬레이션 기법을 적용하였으며, 입사 에너지는 4, 6, 10, 15 MV X선, Co-60 γ 선을 사용하였다. 두부 모의피폭체 내에 종양을 묘사하고 내부에 25, 75, 125 nm 직경의 금 나노입자를 삽입하였다. 나노입자의 농도는 5, 15, 25 mg/g을 적용하였으며, 선량증가 물질이 없을 때를 기준으로 하여 선량증가비를 산출하였다. 입사 에너지가 낮을수록, 선량증가 물질의 농도가 높을수록 높은 선량증가비를 나타내었다. 나노입자의 크기는 입사 에너지가 낮고, 물질의 농도가 높을수록 상대적으로 높은 의존성을 보였다. 금 나노입자를 이용한 선량증가 효과를 나타내는데 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

■ 중심어 : | 금 나노입자 | 선량증가 효과 | 몬테칼로 | 모의피폭체 |

Abstract

The effect of dose enhancement was evaluated using Snyder head phantom, dependence on size of gold nanoparticle and material concentration in megavoltage X, γ -ray. Monte Carlo simulation using MCNPX was used for 4, 6, 10, 15 MV and Co-60 γ -ray. Described the tumor in Snyder head phantom, gold nanoparticle of 25, 75, 125nm diameter was inserted inside tumor. Concentration of dose enhancement material was used for 5, 15, 25 mg/g and dose enhancement factor was calculated on the basis of the no dose enhancement material. The lower incident energy and the higher concentration of material were that high dose enhancement factor is indicated. The size of gold nanoparticle had relatively high dependence on lower incident energy and higher concentration of material. It will increase dose inside the tumor, and be additional effect of use of gold nanoparticles in radiation therapy.

■ keyword : | Gold Nanoparticle | Dose Enhancement | Monte Carlo | Head Phantom |

I. 서론

방사선치료는 종양조직의 제어율(tumor control probability, TCP)을 높임과 동시에 정상조직의 장애가능성(normal tissue complication probability, NTCP)을 충분히 낮게 유지함으로써 치료가능비(therapeutic ratio, TR)를 높이는 것이 중요하다[1][2]. 치료가능비를 높이기 위한 방법으로는 온열치료, 동시 항암화학 요법, 방사선 선량 증가와 같이 다양한 형태의 방법이 보고되고 있다[3-5]. 그 중 방사선 선량증가(dose enhancement) 현상은 높은 원자번호, 전자밀도를 가지는 물질이 종양조직 내에 존재함으로써 물질과 상호작용의 단면적(cross section)을 높이고, 그 결과로 광전자(photoelectrons), 오제전자(auger electrons)의 발생 증가로 인해 종양 조직의 선량을 증가시킬 수 있는 방법이다[6]. 선량증가 물질을 투여한 동물 실험군에서 높은 생존율이 다수 보고된 바가 있으며, 체내외(*In vivo, vitro*)연구와 전산 모사(Monte carlo simulation)의 형태로 다양한 연구가 진행되고 있다[7-9]. 선량증가 물질로는 금(anrum, Au), 요오드(Iodine, I)를 포함한 여러 입자의 사용이 보고되고 있으며[10][11], 입자의 크기는 종양조직 내에서의 흡수 현상과 EPR(enhanced permeability and retention) 효과를 고려하여 400 nm 이하의 입자(nanoparticle)의 형태가 보고되고 있다[12]. 특히, 금 나노입자는 높은 반응 단면적과 화학적 안정성으로 선량증가 연구에 많이 이용되고 있다[13][14]. Michael K. 등은 물 팬텀 내 금 나노입자가 존재하는 경우에 2차 전자 발생의 증가와 비정의 변화를 보고한 바 있으며[15], Hainfeld J. 등은 6 MV X선에 대해 금 나노입자를 사용하여 1.17배의 선량증가비(dose enhancement factor, DEF)를 보고한 바 있다[16]. Monte carlo 기법을 적용한 선행 연구에 따르면 선량증가 물질의 농도와 입사 방사선의 에너지에 따라 선량증가 현상의 차이를 보고하고 있으나, 나노입자의 크기와 고에너지 X선에 대한 선량증가 효과에 대한 비교 연구는 제한적이다. 이에 본 연구에서는 두부 인체모의피폭체(snyder head phantom)를 활용하여 종양조직을 묘사하고, MV X선, γ 선을 사용하여 금 나노입자에 대한 물질 농도, 나노입자의 크기, 입사 에너지에 따른 선량증가 효과에 대해 Monte carlo 시뮬

레이션 기법을 적용하여 비교 분석하였다.

II. 재료 및 방법

1. Monte Carlo simulation

Monte Carlo 시뮬레이션은 통계적 무작위 표본 추출(random number sampling)을 기반으로 하는 방법으로 다양한 물질과 선원 수송을 묘사할 수 있다[17]. 본 연구에서는 미 로스 앨러모스 국립연구소(Los Alamos National Laboratory)에서 개발한 MCNPX(Monte Carlo N-Particle Transport Code, ver 2.5.0, USA) code를 이용하였으며, 모의피폭체는 Snyder 등이 수학적 식을 기반으로 하여 개발한 두부 모의피폭체(Mathematical Snyder head phantom)를 사용하였다. Snyder 모의피폭체는 3개의 타원을 이용하여 뇌실질, 두개골, 두피층으로 구성되어 있으며[18][19], 그 구성 물질은 ICRU(International Commission on Radiation Units & Measurement) 46 보고서를 따르고 있다[20]. 본 연구에서는 Snyder 모의피폭체의 뇌실질 중앙에 직경 5 cm의 가상 종양을 묘사하였으며, 두피 표면부터 수직 방향 5 mm 간격으로 계수 셀(tally cell)을 지정하여 깊이에 따른 선량 변화와 종양 체적의 선량을 획득하였다.

선질은 활용도를 고려하여 4, 6, 10, 15 MV X선과 Co-60 γ 선을 적용하였으며, MV X선은 Varian사의 2300 CD 선형가속기의 선질 스펙트럼을 사용하였다[21]. 모의피폭체의 수직 방향에서 선속 입사하였으며, 선원과 모의피폭체 간 거리는 100 cm으로 설정하였다. 또한 매질 내에서 광자와 전자선에 대해 거동 묘사하였으며, 추적 하한 에너지는 1 keV로 설정하였다. MCNPX Tally 6을 이용하여 종양 체적과 계수 셀에 대해 단위 질량당 흡수 에너지(MeV/g)를 획득하였으며[22], 통계적인 불확도 3% 이내를 위해 반복 계산은 5×10^7 시행하였다.

2. 선량증가 물질의 묘사

종양 내부에 선량증가 물질 묘사를 위한 농도와 나노입자의 크기는 Hainfeld 등의 선행 연구를 토대로 하여

5, 15, 25 mg/g 농도와 25, 75, 125 nm의 입자크기를 적용하였다[9][10][23]. 금 나노입자 크기에 따른 부피, 밀도, 질량 등을 고려하여 각 농도에 따른 금 나노입자의 개수를 산출하였으며, MCNPX Lattice, u, fill card를 이용하여 반복 구조물 형태로 입자 크기와 농도에 따른 나노입자를 종양 내부에 묘사하였다[22][Fig. 1]. 선량증가 효과의 비교 분석을 위해 종양 체적의 선량증가비를 계산하였다. 선량증가비 DEF는 식 (1)로 평가 할 수 있다[24].

$$DEF = \frac{\text{Dose deposited with gold nanoparticle}}{\text{Dose deposited without gold nanoparticle}} \quad \text{식(1)}$$

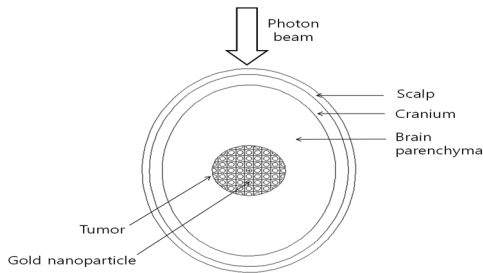


Fig. 1. The Schematic representation of the Monte Carlo simulation geometry through repeated structure. The gold nanoparticles were described by expanding 105 times.

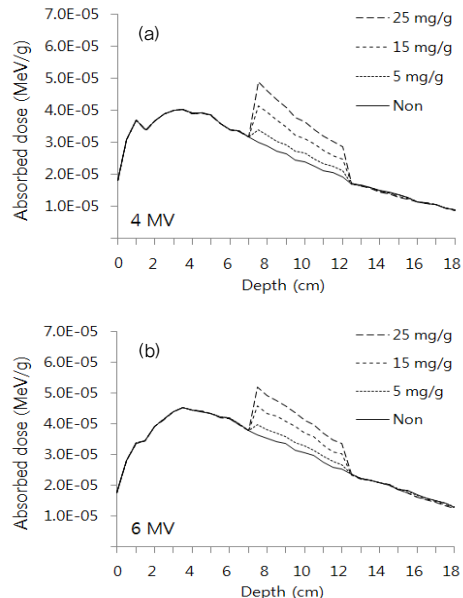
III. 실험결과

선량증가 효과 확인을 위해 입사 에너지에 따라 선량증가 물질이 없는 상태에서 종양 체적의 흡수선량을 먼저 획득하였으며, 이를 바탕으로 하여 금 나노입자의 크기, 농도, 입사 에너지에 따른 차이를 분석하였다. [Fig. 2]는 75 nm 금 나노입자에 대해 모의피폭체의 깊이에 따른 선량 변화를 나타내었다. 모든 에너지 영역에서 금 나노입자의 농도가 높을수록 선량증가 효과가 높게 나타났으며, 15 MV, 10 MV, Co-60, 6 MV, 4 MV 순으로 높은 증가 효과를 보여 입사 에너지가 낮을수록 상대적으로 높은 선량증가 효과를 보였다. 또한 종양 내부에서의 선량증가 효과로 인한 광자 플루언스(fluence)의 감소로 종양의 뒷 부분에서는 선량감소 효과를 확인할

수 있었다.

[Fig. 3]은 나노입자의 크기 변화에 따른 선량증가 차이를 나타내었다. 나노입자 크기 변화에 따라 5, 15, 25 mg/g 순으로 높은 선량증가 효과를 보여, 농도가 높을수록 나노입자 크기의 높은 의존성을 확인할 수 있었다. 또한 15 MV, 10 MV, Co-60, 6 MV, 4 MV 순으로 나노입자 크기에 따른 큰 차이를 보였으며, 특히 Co-60, 15 MV, 10 MV에 비해 4, 6 MV X선에서 큰 차이를 확인할 수 있었다.

[Table 1]은 본 연구에서 적용된 모든 금 나노입자의 농도, 크기, 입사 에너지에 따른 종양 체적의 선량증가비를 나타내었다. 125 nm 나노입자 크기의 25 mg/g 농도를 적용한 경우, 4 MV 에서 1.110, 6 MV에서 1.076, 10 MV에서 1.027, 15 MV에서 1.017, Co-60에서 1.034의 선량증가비를 보였다. 나노입자 크기에 따른 차이는 4 MV, 25 mg/g인 경우 25 nm와 125 nm에서 6.5%를 보였으며, 15 mg/g에서는 2.1%, 5 mg/g에서는 0.4%를 보였으며, 6 MV, 25 mg/g의 경우에는 25 nm와 125 nm에서 4.9 %, 10 MV에서 1.8%, 15 MV에서 1.4%, Co-60에서 2.3%의 차이를 보여 입사에너지가 낮을수록 나노입자 크기에 따른 선량증가비의 차이를 확인할 수 있었다.



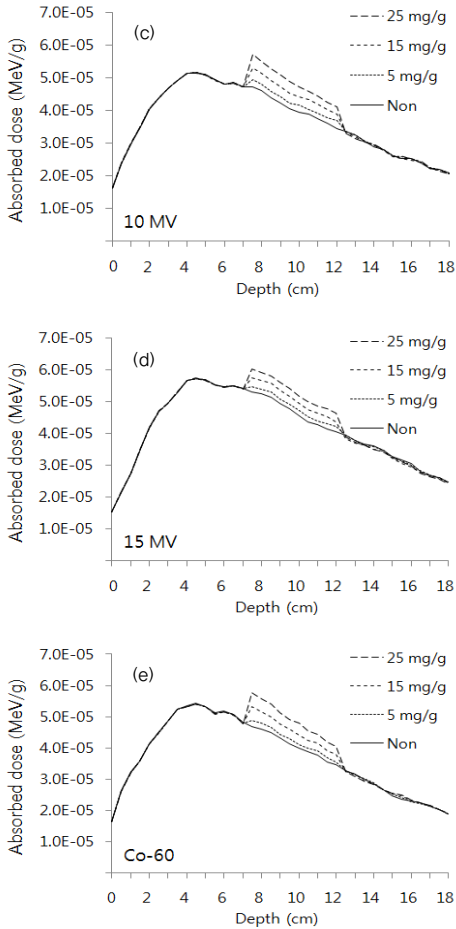


Fig. 2. The calculated dose enhancement factor (DEF) of depth dose for 75 nm gold nanoparticle inside tumor with (a) 4 MV, (b) 6 MV, (c) 10 MV, (d) 15 MV and (e) Co-60.

IV. 고찰

금 나노입자의 영향으로 조직과 물질 간에 방사선의 흡수 차이가 유발되고, 이로 인해 결국 중앙조직 내에서 더 많은 선량 흡수를 발생하게 된다[25]. 선량 흡수의 차이는 물질과 상호작용의 반응 단면적 (cross section) 증가로 설명할 수 있으며, 금 입자와 조직 간의 상호작용은 광전효과(photoelectric effect), 콤프턴 산란 (compton scattering) 등으로 설명할 수 있다[26]. 조직

과 금 나노입자의 원자번호 차이로부터 발생하는 상호작용은 콤프턴 산란에 비해 광전효과와 반응 단면적을 상대적으로 높이므로, 1 MeV 이하의 X선에서 높은 선량증가비를 나타내는 것으로 보고되고 있다[27][28].

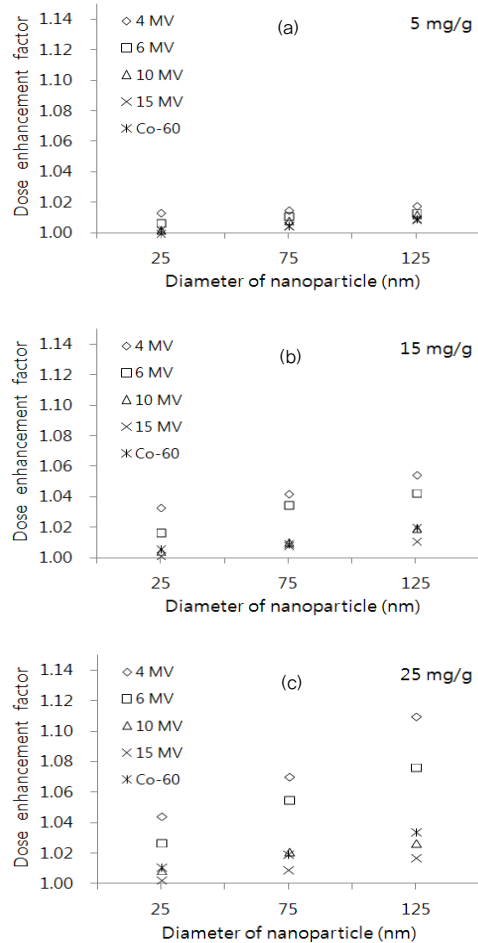


Fig. 3. The dose enhancement factor(DEF) for diameter of gold nanoparticle with (a) 5 mg/g, (b) 15 mg/g and (c) 25 mg/g.

Mesbahi 등의 Monte carlo 시뮬레이션에 따르면 6 MeV 광자에서는 1.01의 선량증가비를 보였으나 keV 광자에서는 최대 3.0 이상의 선량증가비를 나타내었으며, 특히 금 나노입자의 K각 결합에너지에 가장 가까운 90 keV에서 가장 높은 선량증가비를 확인할 수 있었다 [29]. 하지만 현재 방사선치료에 사용되는 에너지는

대부분 MV 단위의 고에너지 X선이 주를 이루고 있으며, 에너지 스펙트럼 또한 연속 스펙트럼 분포를 가진다. 이러한 점에서 선행 보고된 결과는 일부 제한점을 가지고 있는 것으로 사료된다. 선행 연구와 차별점으로는 인체와 유사한 형상과 구성물질을 고려한 모의피폭체를 전산모사에 적용하였으며, 실제 방사선치료에 사용되는 에너지 스펙트럼을 활용하여 입사 에너지, 나노입자의 크기, 선량증가 물질 농도에 따른 선량증가비 분석에 의미를 부여할 수 있을 것으로 사료된다. 입사 에너지는 15 MV, 10 MV, Co-60, 6 MV, 4 MV 순으로 높은 선량증가비를 보여, 에너지가 낮을수록 높은 선량증가 효과를 나타내었다. Co-60 선원은 평균에너지 1.25 MeV의 γ 선을 방출하므로 저에너지 MV X선의 평균에너지에 비해 상대적으로 높아 위와 같은 결과를 나타낸 것으로 사료된다.

Table 1. The dose enhancement factor (DEF) for tumor volume for different nanoparticle diameter, beams and concentrations.

Beam Energy	Diameter of nanoparticle (nm)								
	25			75			125		
	Concentration (mg/g)								
	5	15	25	5	15	25	5	15	25
4 MV	1.013	1.033	1.045	1.015	1.042	1.071	1.017	1.054	1.110
6 MV	1.006	1.016	1.027	1.011	1.035	1.055	1.013	1.042	1.076
10 MV	1.001	1.005	1.009	1.008	1.010	1.021	1.012	1.019	1.027
15 MV	1.000	1.001	1.003	1.005	1.008	1.010	1.009	1.011	1.017
Co-60	1.002	1.006	1.011	1.005	1.009	1.019	1.009	1.020	1.034

나노입자의 크기에 따른 차이에서는 입자가 클수록 높은 선량증가 효과를 나타내었으며, 저 에너지와 높은 농도에서 상대적으로 큰 의존성을 보였다. 나노입자의 크기에 대한 영향을 보고한 *In vivo* 연구에 따르면 14, 50, 74 nm의 나노입자중 50 nm에서 가장 높은 선량증가비를 보였으나 이는 입자크기의 직접적인 영향보다 특정조직 내에서 집적(uptake)효율이 높으므로 발생한 것으로 보고하였다[30]. 이러한 점에서 추후 조직내 집적 효율과 나노입자의 크기에 따른 선량증가의 영향에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

방사선치료에 사용되고 있는 MV X선 에너지 스펙트럼을 사용하여 선량증가 효과에 대해 분석하고, 입사 에너지, 나노입자의 크기, 선량증가 물질의 농도에 대한 선량증가 효과의 차이를 Monte Carlo 시뮬레이션을 통해 평가하였다. 입사 에너지가 낮고 물질의 농도가 높을수록 높은 선량효과비를 나타내었으며, 나노입자의 크기는 물질의 농도가 높고, 저에너지 MV X선일수록 선량증가 효과에 차이를 보였다.

참고 문헌

- [1] T. John and Lyman, "Complication probability as assessment from dose-volume histograms," Radiation Research, Vol.104, pp.13-19, 1985.
- [2] 김영재, 장영일, 지연상, 한재복, 최남길, 장성주, "4차원 방사선 치료시 Body fix의 유용성 평가," 한국콘텐츠학회논문지, Vol.13, No.5, pp.420-426, 2013.
- [3] J. E. Sardi, M. A. Boixadera, and J. J. Sardi, "A critical overview of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer," Curr Oncol Rep, Vol.6, pp.463-70, 2004.
- [4] H. P. Kok, J. Crezee, and N. A. Franken, "Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions," Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol.88, pp.739-45, 2014.
- [5] L. Sim, A. Fielding, and M. English, "Enhancement of biological effectiveness of radiotherapy treatments of prostate cancer cells in vitro using gold nanoparticle," Coogee Beach, Sydney, International Nanomedicine Conference, 2011.
- [6] S. H. Cho, "Estimation of tumor dose enhancement due to GNPs during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study," Phys Med

- Biol, Vol.50, pp.163-173, 2010.
- [7] M. Y. Chang, A. L. Shiau, and Y. H. Chen, "Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice," *Cancer Sci*, Vol.99, pp.1479-1484, 2008.
- [8] D. B. Chithrani, S. Jelveh, and F. Jalali, "Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy," *Radiat Res*, Vol.173, pp.719-728, 2010.
- [9] J. F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, and D. N. Slatkin, "Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles," *J Pharm Pharmacol*, Vol.60, pp.977-85, 2008.
- [10] P. Reti, S. Pinel, and M. Toussaint, "Nanoparticle for radiation therapy enhancement: the key parameters," *Theranostics*, Vol.5, pp.1030-1045, 2015.
- [11] W. Ngwa, H. Korideck, and A. Kassis, "In vitro radiosensitization by gold nanoparticles during continuous low-dose-rate gamma irradiation with I-125 brachytherapy seeds," *Nanomedicine*, Vol.9, pp.25-27, 2013.
- [12] S. McMahon, M. Mendenhall, and S. Jain, "Radiotherapy in the presence of contrast agents: a general figure of merit and its application to gold nanoparticle," *Phys. Med. Biol.*, Vol.53, pp.5635-5651, 2008.
- [13] K. T. Butterworth, J. A. Coulter, and S. Jain, "Evaluation of cytotoxicity and radiation enhancement using 1.9 nm gold particles: potential application for cancer therapy," *Nanotechnology*, Vol.21, pp.295101, 2010.
- [14] S. Jain, D. G. Hirst, and J. M. O'Sullivan, "Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy," *Br J Radiol*, Vol.85, pp.101-13, 2012.
- [15] K. Micheal, C. James, and B. C. Devika, "Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electron production," *Med. Phys.*, Vol.38, pp.624-631, 2011.
- [16] D. B. Chithrani, D. B. Jelveh, S and F. Jalali, "Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy," *Radiat Res.*, Vol.173, pp.719-728, 2010.
- [17] 박주경, 이승훈, 차석용, 이선영, "간외 담도암 고선량률 관내근집방사선치료 시 몬테카를로 시뮬레이션을 통한 주변장기의 선량평가 연구," *한국콘텐츠학회논문지*, Vol.14, No.2, pp.467-474, 2014.
- [18] W. S. Snyder, H. L. Fisher Jr, M. R. Ford, and G. G. Warner, "Estimates for Absorbed Fractions for Monoenergetic Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom," *Journal of Nuclear Medicine*, Vol.47, 1969.
- [19] O. K. Harling, R. G. Zamenhof, and J. A. Bernard, "Monte Carlo based dosimetry and treatment planning for neutron capture therapy of brain tumors, in neutron beam design, development and performance for neutron capture therapy," Plenum, New York, pp.283-305, 1990.
- [20] ICRU Report 46, Photon, electron, proton, and neutron interaction data for body tissues. International Committee on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1992.
- [21] A. Baumgartner, A. Steurer, and F. Maringer, "Simulation of photon energy spectra from Varian 2100C and 2300C/D Linacs: Simplified estimates with PENELOPE Monte Carlo models," *Applied Radiation and Isotopes*, Vol.67, pp.2007-2012, 2009.
- [22] D. B. Pelowitz, MCNPX user's manual 2.7.0. LANL Report LA-CP-11-00438, Los Alamos National Laboratory, 2011.
- [23] J. Chow, M. Leung, and D. Jaffray, "Monte carlo simulation on a gold nanoparticle irradiated by electron beams," *Physics in Medicine and*

Biology, Vol.57, pp.3323-3331, 2012.

- [24] N. Ramesh and S. Sharma, "Dose enhancement in gold nanoparticle-aided radiotherapy for the therapeutic photon beams using Monte Carlo technique," *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, Vol.11, pp.94-97, 2011.
- [25] K. T. Butterworth, S. J. Memacho, and L. E. Taggart, "Radiosensitization by gold nanoparticles: effective at megavoltage energies and potential role of oxidative stress," *Transl Cancer Res*, Vol.2, pp.269-279, 2013.
- [26] Faiz M. Khan, *The physics of radiation therapy*, Fourth edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
- [27] S. J. McMahon, M. H. Mendenhal, and S. Jain, "Radiotherapy in the presence of contrast agents: a general figure of merit and its application to gold nanoparticle," *Phys Med Biol*, Vol.53, pp.5635-5651, 2008.
- [28] N. R. Kakade and S. D. Sharma, "Dose enhancement in gold nanoparticle-aided radiotherapy for the therapeutic photon beams using Monte Carlo technique," *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, Vol.11, pp.94-97, 2015.
- [29] A. Mesbahi, F. Jamali, and N. Gharehaghaji, "Effect of photon beam energy, gold nanoparticle size and concentration on the dose enhancement in radiation therapy," *BioImpacts*, Vol.3, pp.29-35, 2013.
- [30] D. B. Chithani, S. Jelveh, and F. Jalali, "Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy," *Radiat Res*, Vol.173, pp.719-728, 2010.

저 자 소 개

황 철 환(Chulhwan Hwang)

정회원



- 2013년 2월 : 부산가톨릭대학교 대학원 방사선학과(이학석사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 부산가톨릭대학교 대학원 방사선학과(박사과정)
- 2006년 7월 ~ 현재 : 부산대학교 병원 방사선종양학과

<관심분야> : 전산화방사선치료계획, 방사선선량증가

박 은 태(Eun-Tae Park)

정회원



- 2015년 2월 : 부산가톨릭대학교 대학원 방사선학과(이학박사)
- 2000년 5월 ~ 현재 : 인제대학교 부산백병원 방사선종양학과

<관심분야> : 방사선치료선량 및 측정

김 정 훈(Jung-Hoon Kim)

정회원



- 2003년 2월 : 경희대학교 원자력 공학과(공학석사)
- 2007년 2월 : 경희대학교 원자력 공학과(공학박사)
- 2009년 3월 ~ 현재 : 부산가톨릭대학교 방사선학과 부교수

<관심분야> : 방사선량 평가, 문항개발 및 분석