

## 방사선 치료후 시간경과에 따른 염색체이상 빈도의 변화

김미숙 · 이춘자 · 하성환 · 송명재\* · 김희근\*

서울대학교, 한국전력공사 기술연구원\*

### 요 약

임파구의 염색체이상 빈도로부터 피폭자의 흡수선량을 구하는 방법은 사고로 인해 급성 피폭을 받는 경우 유용하게 사용될 수 있다. 그러나 방사선 피폭 후 시간이 경과함에 따라 불안정 염색체이상을 가진 임파구는 감소하게 된다. 이에 방사선 치료후 시간 경과에 따른 불안정 염색체이상 빈도의 변화를 규명하고자 한다.

전골반에 50.4 Gy의 방사선 치료를 받은 총 20명의 자궁경부암 또는 자궁내막암 환자를 대상으로 41개의 검체를 얻었다. 채혈의 시기는 방사선 치료후 1일 3주, 6주, 9주, 12주, 24주, 52주, 104주, 156주, 208주, 520주로 하였다. 이들 말초혈액의 임파구에 대해 전혈미세배양을 실시한 후 임파구의 불안정 염색체이상을 관찰하여 Ydr, Qdr, Qdra를 얻었다.

Ydr 값은 방사선 치료가 끝난 직후부터 3주까지 plateau를 보였고 이후 감소하는 경향이였다. Ydr의 평균값은 치료후 3주에 0.29에서 급격히 감소하여 2년후 0.05로 감소하였으며 이후 5년까지 서서히 감소하였다. 회귀분석을 실시한바  $Ydr = 0.259 \times \exp(-0.0429 T) + 0.0560 \times \exp(-0.00106 T)$  (time in weeks)로 나타났다. Qdr 값은 치료 직후부터 24주까지 1.51 전후로 거의 변화가 없었으며 이후 감소하여 52주 이후에는 1.17 전후로 거의 일정하였다. Qdra 값은 치료 직후부터 12주까지 1.10 전후이며 이후 감소하여 52주 이후에는 0.81 전후였다.

피폭 후 시간경과에 따른 Ydr 값의 감소는 두 component exponential 모델을 잘 맞고 이식을 이용하여 생물학적 선량측정이 가능하다. Qdr 값 및 Qdra 값은 피폭후 시간경과가 짧은 경우 피폭선량을 추정하는 지표로 사용할 수 있다.

중심단어 : 생물학적 선량측정, 염색체이상, 과거피폭

## 서 론

현대사회에서 방사선이 산업용 및 의료용으로 다양하게 이용되면서 방사선 피폭이 불가피하게 증가되었다. 예기치 못한 불의의 사고나 핵전쟁 등과 같은 상황하에서 피폭량 추정에는 당시의 상황을 인체모형 등을 이용하여 재구성함으로써 계산을 통해 흡수선량을 추정할 수는 있으나 시간이 많이 걸릴 뿐 아니라 계산에 필요한 정보를 정확하게 얻을 수 없는 경우가 많다. 이런 경우 방사선 피폭에 의하여 나타나는 생체내의 변화를 측정하여 이로부터 피폭량을 추정하는 생물학적 선량측정법이 유용하다. 생물학적 선량측정법 중 말초혈액 임파구의 염색체이상 빈도로부터 피폭자의 흡수선량을 비교적 짧은 시간내에 매우 정확하게 알아낼 수 있는 방법을 여러 학자들이 연구하여 왔다[1]. 순환계에 존재하는 임파구는 방사선에 균일한 감수성을 보이고 대부분 휴지기( $G_0$ )에 존재하므로 임파구에 나타나는 염색체이상 빈도는 방사선량과 선량-반응의 관계가 있음이 잘 밝혀져 있다[2,3,4]. 그리고 염색체이상 빈도를 이용하는 세포유전학적인 방법은 임파구를 체외에서 방사선조사하여 측정되는 염색체이상의 빈도로부터 작성한 표준 곡선을 피폭된 신체에도 동일하게 적용하여 전신피폭의 선량추정에 그대로 적용할 수 있다[5]. 또한 신체의 부분피폭시 피폭부위의 평균 흡수 선량을 알 수 있을 뿐 아니라 [6] 피폭 후 시간이 경과한 후에도 과거에 받은 피폭량을 알 수 있는 것으로 알려져 있다[7]. 그 예로 원자폭탄에 피폭후 수십년이 지난 생존자들의 임파구 염색체 이상으로부터 피폭선량을 추정하는데 성공한 것을 들 수 있다[8].

불안정 염색체이상의 빈도를 이용하는 생물학적 선량측정법으로 불안정 염색체이상 중 dicentric (이하 D라 함) 염색체와 ring(이하 R이라 함)

염색체의 빈도를 가장 많이 이용하는데 이는 두 가지 염색체이상의 모양이 가장 뚜렷하여 판독자간의 편차를 최소화할 수 있기 때문이다. D 염색체와 R 염색체의 빈도를 실제 생물학적 선량추정에 사용하기 위해 다음과 같은 지표를 사용한다. 관찰된 총 임파구중 D 염색체와 R 염색체의 빈도의 분율인  $Y_{dr}$  값은 전신피폭시 피폭자의 평균 흡수선량의 지표로 사용한다. Sasaki[9]는  $Q_{dr}$  및  $Q_{dra}$  값을 제안하였는데 이는 모두 부분 피폭 및 피폭 후 장시간 경과 후에 사용하는 지표이다.  $Q_{dr}$  값은 D 염색체 및 R 염색체를 갖는 임파구중 D 염색체와 R 염색체의 빈도이며  $Q_{dra}$  값은 D 염색체, R 염색체 또는 acentric (이하 A라 함) 염색체를 갖는 임파구중 D 염색체와 R 염색체의 빈도를 말한다. Dolphin[6]이 제안한 D 염색체를 갖는 세포 중 D 염색체의 빈도를 이용하는 값은 부분피폭시 또는 균일하지 않게 피폭된 경우에 피폭부위의 평균 흡수선량 및 신체에 대해 피폭된 부위의 분율을 알기 위해 사용할 수 있다. 이 방법은 Sasaki의  $Q_{dr}$  값[9]과 거의 동일하다.

피폭 후 시간이 경과한 경우 불안정 염색체 이상을 가진 세포의 사멸과 정상적인 세포의 증식에 의해 불안정 염색체 이상 빈도가 감소하고 따라서  $Y_{dr}$  값도 시간경과에 따라 감소하게 된다.  $Y_{dr}$  값이 시간경과에 대해 일정한 관계가 성립한다면 이를 이용하여 피폭 직후의  $Y_{dr}$  값을 역산함으로써 시간이 경과한 후에도 생물학적 선량 추정이 가능하겠다. 그러나 IAEA의 보고에 의하면 생물학적 선량추정을 위해 시간 경과를 고려한 자료는 연구자마다 상당히 달라 개인에 따라 많은 요인이 관여하는 것으로 알려져 있다[10].

Sasaki[7]의  $Q_{dr}$ 과  $Q_{dra}$  방법 및 Dolphin의 방법은 방사선에 피폭된 불안정 염색체이상을 가진 임파구중 D 염색체와 R 염색체의 분율로 정상적 세포의 증식에 의한 회색의 효과가 배제

되므로 부분피폭을 받은 경우 또는 과거 피폭 선량을 측정하는데 사용할 수 있다. 그러나 실제로 장시간이 경과한 후에는 불안정 염색체이상의 빈도가 매우 적어 이를 적용하는 데에는 어려움이 있다.

다른 방법으로 불안정 염색체가 아닌 안정 염색체이상을 이용할 수 있다. 불안정 염색체는 시간의 경과에 따라 감소하지만 안정 염색체는 계속적인 세포의 증식이 가능하여 오랜기간이 지난 후 안정 염색체이상의 빈도를 이용한 선량측정이 가능할 수 있겠다. Ankylosing spondylitis 환자의 연구에 의하면 그 값이 30년이 지난 후에도 계속 유지되었다. 그러나 안정 염색체이상의 빈도를 이용하는 선량 측정 방법은 염색체의 banding technique을 필요로 하여 많은 시간을 요할 뿐 아니라 숙련된 관측자들에 의한 검경으로도 많은 오차가 생길 수 있는 것으로 알려져 있다[10].

시간경과에 따른 염색체이상 빈도의 변화에 관한 연구는 사고로 피폭당한 사람 또는 방사선 치료 환자를 대상으로 하여 피폭 후 또는 치료 후 시간 경과에 따른 염색체이상 빈도를 추적하였다. 사고에 의한 경우는 대부분 일회의 피폭이며 동일인에 대해 계속 추적관찰을 실시하여 시간에 따른 염색체이상 빈도의 감소를 잘 보여 줄 수 있으나 그 수가 극히 제한되어 있고 연구자에 따라 상당히 다른 감소 양상을 나타내고 있다. 방사선 치료를 시행한 경우는 환자에 따른 선량, 치료부위, 조사야 및 분할횟수가 동일한 환자를 대상으로 할 경우 염색체이상 빈도와 시간의 변화를 규명하는데 필요한 자료로 이용할 수 있다. 지금까지 ankylosing spondylitis[11,12,13] 및 seminoma 환자[14,15] 또는 자궁경부암 환자[16,17,18,19]가 대상으로 연구되었고 이런 질병의 경우 치료 후 생존자가 많아 추적 관찰이 용이하고 방사선 치료가 개인마다 차이가 적은 점 등의 잇점을 가지고

있다.

본교실에서 안 등[20]과 이 등[21]은 이미 체외 방사선 조사를 통해 표준용량-반응곡선을 얻은 바 있으며 치료중 조사선량의 증가에 의한 Ydr과 Qdr의 변화는 다른 저자[22]에 의해 연구되었다. 본 연구는 방사선 치료 후 시간의 경과에 따른 불안정 염색체이상 빈도의 변화를 규명하여 과거 피폭선량 추정에 필요한 기본 자료를 제공하기 위하여 실시되었다. 이러한 방사선 조사 후의 시간경과에 따른 염색체이상 빈도의 변화를 정확히 규명함으로써 방사선 작업종사자 등에서 암 발생 등 방사선에 의한 만성효과로 나타날 수 있는 현상이 발생하였을 경우 생물학적 선량측정법을 이용하여 과거의 피폭선량을 추정할 수 있는 근거 자료로 삼을 수 있겠다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 환자군 및 치료방법

전골반에 동일한 조사량을 받은 자궁경부암 환자 18명과 자궁내막암 환자 2명을 대상으로 하였다. 염색체이상을 초래할 수 있는 것으로 알려진 화학적 또는 물리적 돌연변이원에 노출된 과거력이 없고 치료 과정상 화학요법을 받은 적이 없는 환자만을 포함하였다. 환자의 나이는 33세에서 62세 사이이었고 중앙값은 46세이었다. 이들의 말초혈액에서 모두 41개의 검체를 얻었다. 한 명의 환자를 제외한 모든 환자는 근치적 수술후 보조적 방사선 치료를 받은 환자이었다. 수술을 시행하지 않은 1명의 환자는 전골반 조사후 다음날 시행하는 검사에만 포함하였고 이후 자궁강내 치료를 받아 추적 관찰에서 제외하였다. 방사선 치료는 6 MeV X선을 사용하여 전후와 좌우의 조사야로 전골반에 50.4 Gy의 방사선 조사를 시행하였다. 5명의 환자는 방사선 치료후 1일, 3주,

Table 1. Patient characteristics and elapsed time

case	stage (FIGO)	age (year)	treatment volume(cm <sup>3</sup> )	weeks after the last exposure
1	IB	54	4478	0*, 3, 9, 12
2	IIA	56	5080	0, 3, 6, 9, 12, 24
3	IB	44	4455	0, 3, 6, 12, 24
4	IIA	42	4838	0, 3, 6, 9, 12, 24
5*	IB	46	4613	3, 6, 9, 12
6*	IIB	35	4230	0, 48
7	IIB	35	3878	0
8	IB	46	5080	24
9	IB	33	4830	24
10	IIA	62	4320	52
11	IIA	41	4848	104
12	IB	49	4658	104
13	IB	44	5190	156
14	IB	53	4785	208
15	IB	45	4140	208
16	IIA	55	4500	208
17	IB	51	4935	260
18	IB	48	4800	260
19	IA	46	3773	260
20	IIB	44	3780	520

\* These patients had carcinoma of endometrium, others had carcinoma of uterine cervix

# means 1 day after radiation therapy

6주, 9주, 12주, 24주까지 계속적인 추적관찰을 시도하였다. 그 외의 환자는 각각 방사선 치료후 1일, 24주, 52주, 104주, 156주, 208주, 260주 및 520주에 채혈하였다(Table 1).

## 2. 전혈 미세배양 및 harvest

배양액은 RPMI 1640(Gibco, USA)에 56°C에서 30분간 열처리한 우태아 혈청(Fetal Bovine Serum, Gibco, USA) 10%와 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 pH가 6.8에서 7.2 범위가 되도록(1.2g/L) 첨가하고 PSN Antibiotic mixture을 1% 농도가 되도록 첨가하였다.

전혈미세배양은 멸균된 15 ml 용량의 시험관 (Costar, USA)에 배양액 4.5 ml와 전혈을 0.5 ml씩 넣어 모두 5.0 ml에 세포분열 촉진물질로 M type의 phytohemagglutinin(Gibco, USA)을 0.075 ml 첨가하여 배양기(CO<sub>2</sub> Incubator, Napco, USA)에서 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 및 포화수증기 상태하에서 45시간 배양한 다음 방추사형성 억제물질인 Colcemid(10 µg/ml, Gibco, USA)를 0.05 ml 넣은 후 3시간 동안 더 배양하였다.

배양이 끝나면 시험관을 원심분리기(Beckman, USA)에 넣고 1,000 rpm으로 10분간 원심 분리한 후 상층액을 제거하고 여기에 저장액(hypotonic solution)으로서 0.075M의 KCl 용액을 test tube

mixer(Scientific Industries, USA)를 이용하여 10 ml를 서서히 혼합하면서 넣은 다음 37°C 수조에 넣고 10분간 방치하였다. 1,000rpm으로 8분간 원심분리한 후 상층액을 제거하고 고정하였으며 고정액으로는 무수 메타놀과 빙초산(glacial acetic acid)을 3대 1의 비율로 혼합한 용액을 사용하였다. 고정액은 사용 직전에 혼합하여 사용하였으며 test tube mixer를 이용하여 혼합하면서 총량이 10ml 될 때까지 서서히 첨가하였다. 한 차례 고정이 끝난 후 1,000 rpm으로 8분간 다시 원심분리하여 상층액을 버린 후 동일한 방법으로 침전물이 최대한 풀리고 원심분리 후 상층액이 맑아질 때까지 2회 내지 3회 고정을 반복하였다.

고정이 끝나면 원심분리하여 남은 상층액이 침전물부피의 약 두배 정도가 되도록 상층액을 제거한 후 Pasteur pipet을 이용하여 침전된 cell pellet을 남아 있는 소량의 상층액과 잘 섞은 다음 증류수로 미리 적신 slide glass(Corning, USA) 위에 약 50cm 높이로부터 두세 방울씩 떨어뜨려 slide glass 위에 고루 퍼지도록 한 후 공기중에서 건조시켰다. 완전히 건조된 후 slide glass를 Giemsa 용액(BDH, Germany)으로 염색하였다.

### 3. 현미경 검경 및 scoring

염색된 표본은 현미경하에서 100배율로 관찰하면서 핵분열중기에 해당하는 세포를 찾아 1,000배로 확대하여 관찰하였다. 이 때 염색체의 갯수가 46개 전후가 되는지의 여부를 확인하고 또한 염색체의 밀도와 각각의 염색체 형태가 염색체 이상의 존재유무 및 빈도의 확인에 적합한지를 파정한 후 적합한 경우에 한하여 계측하였다.

본 실험에서는 불안정 염색체이상으로 D 염색체, centric 또는 acentric R 염색체 그리고 A 염색체의 빈도를 계측하였다. 하나의 염색체에 세개

이상의 중심체가 보이는 polycentric 염색체는 관찰되는 중심체의 수효에서 1을 뺀 횟수만큼의 D 염색체를 관찰한 것으로 간주하였다. IAEA[11](1986)에서 권고한 대로 D 염색체 또는 R 염색체와 같이 동반된 A fragment는 excess A 염색체에서 제외되었다. 관찰하는 세포의 수는 최소한 100개 이상이 되도록 목표를 정하였다.

### 4. Parameter 및 분석방법

계측된 불안정 염색체이상 빈도로부터 Ydr 값, Qdr 값 및 Qdra 값을 계산하였다. Ydr은 관찰된 총 임파구중 평균 D 염색체 및 R 염색체 수를 말한다. Qdr은 D 염색체 및 R 염색체를 갖는 임파구중의 평균 D 염색체 및 R 염색체 수이며 Qdra는 D 염색체, R 염색체 또는 A 염색체를 갖는 임파구중의 평균 D 염색체 및 R 염색체 수를 말한다. Ydr 값과 시간경과와의 관계를 함수화하기 위해 3주부터 260주까지 각 시간경과마다 환자들의 평균값을 분석하였고 사용된 모델은 2 component exponential 모델을 이용하였다.

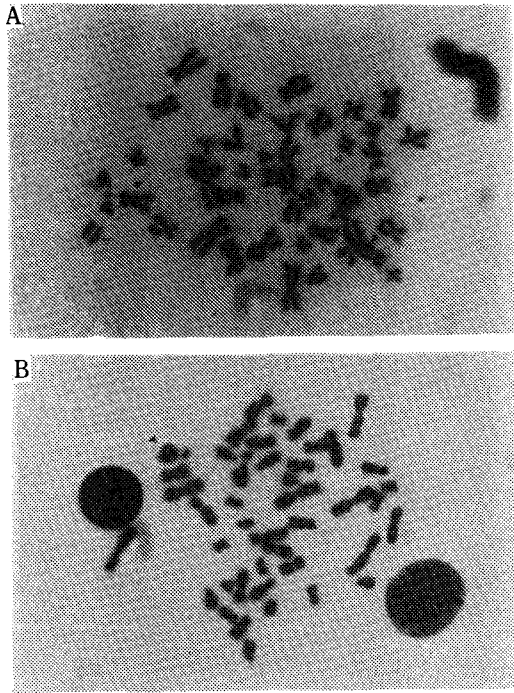
## 연구 결과

총 8089개의 metaphase에 있는 세포를 관찰한 결과 15%인 1223개의 세포에서 불안정 염색체가 관찰되었다. 현미경으로 관찰된 특징적인 불안정 염색체이상의 모습은 Fig. 1에서 보는 바와 같다. D 염색체, R 염색체 및 A 염색체의 관찰된 총 수는 각각 1245개, 47개 및 797개로써 R 염색체수 및 A 염색체는 D 염색체 수의 3.8% 및 64% 였다. 한 세포에 1개의 D 염색체를 갖는 세포(1 D)는 600개, 2개의 D 염색체를 갖는 세포(2 D)는 159개, 3개의 D 염색체를 갖는 세포(3 D)는 71개, 4개의 염색체를 갖는 세포는 26개, 5개의 D 염색체를

Table 2. Number of unstable chromosome aberration &amp; cells with unstable aberration

Case No.	elapsed time*	cells scored	No cells		No. cells with aberration						No. Aberration		
			D+R	D+R+A	1D	2D	3D	4D	R	A	D	R	A
1	0	303	26	35	23	3	—	—	1	11	29	1	12
	3	161	27	36	17	7	1	2	—	19	42	—	20
	9	295	29	41	22	5	2	—	1	15	38	1	22
	12	172	19	29	13	3	3	—	1	17	28	1	25
2	0	198	24	40	19	2	1	1	2	19	30	2	23
	3	123	15	20	12	2	1	—	—	5	19	—	5
	6	241	34	51	25	4	2	2	5	27	47	5	43
	9	149	16	31	12	3	1	—	—	15	21	—	16
	12	54	5	8	4	—	1	—	1	4	7	1	4
	24	135	15	21	13	2	—	—	1	11	17	1	11
3	0	189	52	69	39	7	5	—	1	24	68	1	28
	3	122	27	33	15	8	3	1	—	10	44	—	12
	6	166	36	45	26	10	—	—	1	14	46	1	16
	12	64	14	15	7	6	1	—	—	4	22	—	6
	24	165	27	32	19	4	1	1	2	12	34	2	16
4	0	88	20	21	14	3	3	—	1	5	29	1	7
	3	394	84	117	53	13	7	8	2	54	132	2	91
	6	233	37	57	22	8	7	—	2	30	59	2	48
	9	137	21	24	14	6	—	1	3	5	30	3	10
	12	100	15	22	9	3	2	1	—	14	25	—	28
	24	264	36	40	21	8	4	3	2	18	61	4	36
5	3	111	22	26	15	5	1	(1)*	—	7	33	—	11
	6	42	7	9	3	3	1	—	—	3	12	—	5
	9	72	12	14	5	5	1	1	—	3	22	—	4
	12	200	25	36	14	5	5	1	2	18	43	2	33
6	0	460	73	82	48	11	9	2	5	56	105	5	96
	52	168	7	9	5	1	—	—	1	6	7	1	6
7	0	339	38	69	22	9	4	1(1)*	2	28	61	2	44
8	24	472	22	50	16	1	3	1	2	34	31	2	41
9	24	107	4	6	1	3	—	—	—	2	7	—	2
10	52	241	20	37	11	5	1	—	2	23	24	2	29
11	104	223	9	18	9	1	—	—	—	11	11	—	11
12	104	180	9	9	9	—	—	—	—	1	9	—	1
13	156	108	2	3	2	—	—	—	—	2	2	—	3
14	208	239	3	11	2	1	—	—	—	8	4	—	9
15	208	214	14	15	12	—	—	—	2	3	12	2	3
16	208	213	8	9	7	—	1	—	—	3	10	—	4
17	260	225	4	5	3	—	—	—	1	4	3	2	4
18	260	211	11	14	10	1	—	—	—	3	12	—	3
19	260	205	6	11	5	1	—	—	—	5	7	—	9
20	520	306	3	3	2	—	—	—	1	—	2	1	0
Total		8089	878	1223	600	159	71	26(2)	44	553	1245	47	797

\* 5 Dicentric, # weeks



**Fig. 1. Microscopic appearance( $\times 1000$ ) of chromosome aberrations.**

- A. Two dicentric chromosomes(solid arrow heads), and two acentric fragment pairs(open arrow heads) are seen
- B. Ring chromosome(arrow head)

갖는 세포(5 D)는 2개로 1 D가 가장 많았다. 4 D는 1년이상 경과된 환자에서는 발견되지 않았다. 방사선 치료 후 1년내 1 D는 523개, 2 D는 149개, 3 D 69개, 4 D 26개, 5 D 2개로 1 D에 대한 비로 보면 각각 28%, 13%, 5%, 0.4% 였다. 반면 1년 경과 후 1 D 77개, 2 D 10개, 3 D 2개로 1 D에 대한 비로 보면 각각 12%, 2.6% 였다. 따라서 1년이 경과시 2 D 세포가 상대적으로 크게 감소함을 보여주었다. 각 환자의 시간 경과에 따른 불안정 염색체이상빈도와 세포당 D 염색체, R 염색체 및 A 염색체의 갯수는 Table 2에 상세히 기술하였다.

방사선 치료후 24시간에 채혈하여 얻은 6명 환자의 Ydr 값은 0.10에서 0.37로 개인간의 차이를 보였다(Table 3). 5명의 환자에서 24주까지 주기적으로 추적이 가능하였다. 방사선 치료후 3주까지는 1번 환자를 제외하고 모두 비슷한 값을 보여 최소한 3주까지는 피폭 직후의 Ydr 값이 그대로 유지되고 있음을 보여주었다. 3주부터 24주까지 개인에 따라 부분적으로 약간의 증감을 보이지만 감소하는 경향이였다(Fig. 2). 1번 환자는 Ydr 값이 치료 직후 0.10에서 2주 후 0.26으로 증가하였다. 이 환자의 임파구 수는 치료전 1350/mm<sup>3</sup>에서 36

**Table 3. Ydr at various times\* after radiation therapy**

0	3	6	9	12	24	52	104	156	208	260	520
0.10 <sup>1#</sup>	0.26 <sup>1</sup>		0.13 <sup>1</sup>	0.17 <sup>1</sup>		0.11 <sup>10</sup>	0.04 <sup>11</sup>	0.02 <sup>13</sup>	0.02 <sup>14</sup>	0.02 <sup>17</sup>	0.01 <sup>20</sup>
0.16 <sup>2</sup>	0.15 <sup>2</sup>	0.22 <sup>2</sup>	0.14 <sup>2</sup>	0.15 <sup>2</sup>	0.13 <sup>2</sup>		0.05 <sup>12</sup>		0.07 <sup>15</sup>	0.06 <sup>18</sup>	
0.37 <sup>3</sup>	0.36 <sup>3</sup>	0.28 <sup>3</sup>		0.34 <sup>3</sup>	0.22 <sup>3</sup>				0.05 <sup>16</sup>	0.03 <sup>19</sup>	
0.34 <sup>4</sup>	0.36 <sup>4</sup>	0.26 <sup>4</sup>	0.22 <sup>4</sup>	0.25 <sup>4</sup>	0.25 <sup>4</sup>						
	0.30 <sup>5</sup>	0.29 <sup>5</sup>	0.31 <sup>5</sup>	0.24 <sup>5</sup>							
0.24 <sup>6</sup>						0.05 <sup>5</sup>					
0.19 <sup>7</sup>					0.07 <sup>8</sup>						
					0.07 <sup>9</sup>						
0.23	0.29	0.26	0.20	0.23	0.15	0.08	0.05	0.02	0.05	0.04	0.01
$\pm 0.105$	$\pm 0.087$	$\pm 0.031$	$\pm 0.084$	$\pm 0.075$	$\pm 0.084$	$\pm 0.42$	$\pm 0.007$		$\pm 0.023$	$\pm 0.071$	

\* weeks # indicates case number

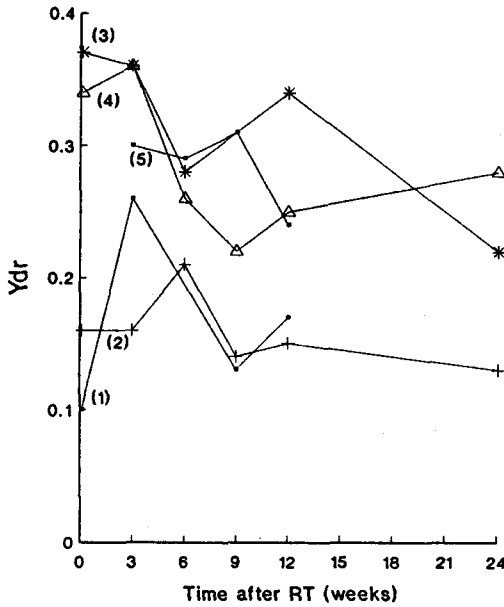


Fig. 2. Change of Ydr by time interval in five patients

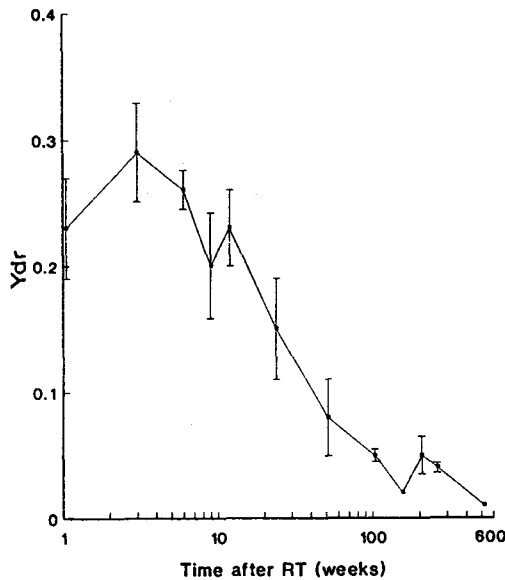


Fig. 3. Change of the mean of Ydr by time interval. The vertical bars represent one standard error.

Gy를 받은 시점에서 임파구수가  $360/\text{mm}^3$ 으로 감소하였고 치료가 끝난 시점에서 다시  $689/\text{mm}^3$ 로 증가하여 다른 환자와 다른 양상을 보였다.

모든 환자의 평균 값은 2년까지 시간경과에 따라 급격히 감소해서 초기의 가장 높은 값의 17%인 0.05로 떨어진 후 5년까지 비슷하게 유지되었다(Fig. 3). 그러나 5년 및 10년이 지난 경우에도 Ydr 값은 0.02, 0.06, 0.03 및 0.01로 방사선치료를 하기 전 자궁경부암 환자에서 관찰된 값인 0.001에서 0.006 보다 높게 나타났다. 회귀 분석은 2 component exponential 모델을 사용하였고 그 식은  $Ydr = 0.259 \times \exp(-0.0429 T) + 0.0560 \times \exp(-0.00106 T)$  이었다(Fig. 4). 따라서 Ydr 감소의 반감기가 다른 2종류가 존재하고 각각의 반감기

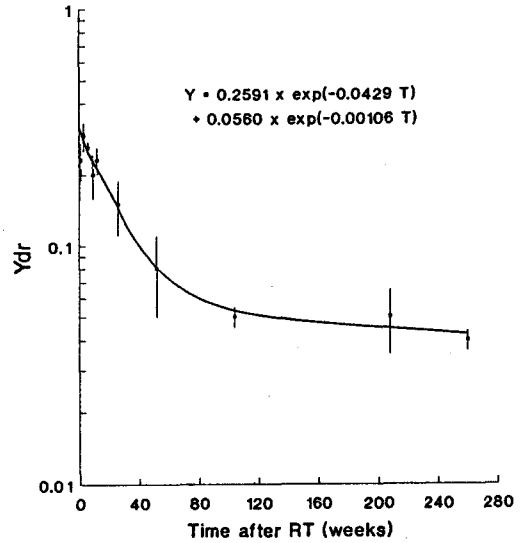


Fig. 4. Regression curve of change of Ydr by time interval. The decline in Ydr was described by two superimposed exponential curves representing two lymphocyte populations with different efficiencies in eliminating dicentric chromosome. The vertical bars represent one standard error.



Table 4. Qdr at various times\* after radiation therapy

0	3	6	9	12	24	52	104	156	208	260	520
1.20 <sup>1*</sup>	1.56 <sup>1</sup>		1.34 <sup>1</sup>	1.53 <sup>1</sup>		1.30 <sup>10</sup>	1.11 <sup>11</sup>	1.00 <sup>13</sup>	1.33 <sup>14</sup>	1.25 <sup>17</sup>	1.10 <sup>20</sup>
1.33 <sup>2</sup>	1.27 <sup>2</sup>	1.47 <sup>2</sup>	1.31 <sup>2</sup>	1.33 <sup>2</sup>	1.20 <sup>2</sup>		1.00 <sup>12</sup>		1.00 <sup>15</sup>	1.10 <sup>18</sup>	
1.37 <sup>3</sup>	1.63 <sup>3</sup>	1.31 <sup>3</sup>		1.34 <sup>3</sup>	1.33 <sup>3</sup>				1.25 <sup>16</sup>	1.17 <sup>19</sup>	
1.50 <sup>4</sup>	1.68 <sup>4</sup>	1.65 <sup>4</sup>	1.57 <sup>4</sup>	1.67 <sup>4</sup>	1.86 <sup>4</sup>						
	1.50 <sup>5</sup>	1.71 <sup>5</sup>	1.83 <sup>5</sup>	1.88 <sup>5</sup>							
1.51 <sup>6</sup>						1.14 <sup>6</sup>					
1.66 <sup>7</sup>					1.50 <sup>8</sup>						
					1.75 <sup>9</sup>						
1.42 ± 0.165	1.52 ± 0.160	1.54 ± 0.181	1.51 ± 0.241	1.55 ± 0.235	1.49 ± 0.230	1.22 ± 0.113	1.06 ± 0.078	1.00	1.19 ± 0.172	1.17 ± 0.075	1.00

\* weeks # indicates case number

Table 5. Qdra at various times\* after radiation therapy

0	3	6	9	12	24	52	104	156	208	260	520
0.86 <sup>1*</sup>	1.17 <sup>1</sup>		0.95 <sup>1</sup>	1.00 <sup>1</sup>		0.70 <sup>10</sup>	0.56 <sup>11</sup>	0.67 <sup>13</sup>	0.36 <sup>14</sup>	1.00 <sup>17</sup>	1.00 <sup>20</sup>
0.80 <sup>2</sup>	0.95 <sup>2</sup>	0.98 <sup>2</sup>	0.68 <sup>2</sup>	1.00 <sup>2</sup>	0.86 <sup>2</sup>		1.00 <sup>12</sup>		0.93 <sup>15</sup>	0.86 <sup>18</sup>	
1.00 <sup>3</sup>	1.33 <sup>3</sup>	1.31 <sup>3</sup>		1.47 <sup>3</sup>	1.13 <sup>3</sup>				1.11 <sup>16</sup>	0.64 <sup>19</sup>	
1.43 <sup>4</sup>	1.21 <sup>4</sup>	1.07 <sup>4</sup>	1.38 <sup>4</sup>	1.14 <sup>4</sup>	0.83 <sup>4</sup>						
	1.27 <sup>5</sup>	1.33 <sup>5</sup>	1.57 <sup>5</sup>	0.94 <sup>5</sup>							
1.35 <sup>6</sup>						0.89 <sup>6</sup>					
0.91 <sup>7</sup>					0.88 <sup>8</sup>						
					1.17 <sup>9</sup>						
1.06 ± 0.267	1.19 ± 0.145	1.11 ± 0.155	1.15 ± 0.404	1.11 ± 0.214	0.93 ± 0.215	0.80 ± 0.329	0.78 ± 0.311	0.67	0.80 ± 0.392	0.83 ± 0.181	1.00

\* weeks # indicates case number

는 16 주 및 651 주로 나타났다.

Qdr의 평균값은 치료후 1일, 3주, 6주, 9주, 12주 및 24주까지 각각 1.42, 1.52, 1.54, 1.51, 1.55, 1.49로서 1.51 전후로 시간경과에 관계없이 일정하게 유지되었다(Table 4). 이후 감소하여 52주 부터 평균값은 1.17 전후로 24주 이전의 결과보다 낮은 수치를 나타냈으며 다시 plateau를 보였다(Fig. 5). 104주 이후 관찰된 10명의 환자중 4명의 환자는

Qdr 값이 1.0으로 생물학적 선량측정에 이용할 수 없는 수치이었다. Qdra 평균값은 치료 직후부터 3주, 6주, 9주, 12 주까지 각각 1.06, 1.19, 1.11, 1.15, 1.11 으로서 1.10 전후로 거의 일정하게 유지되었다 (Table 5). 이후 평균값은 감소하여 52주, 104주, 156주, 208주, 260주, 520주에 각각 0.80, 0.78, 0.67, 0.80, 0.83, 1.00으로 0.81 전후였다(Fig. 6).

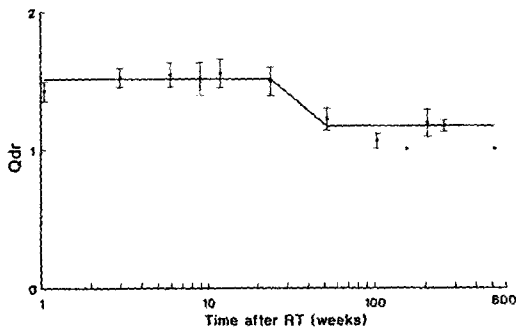


Fig. 5. Change of mean of Qdr by time interval. The vertical bars represent one standard error.

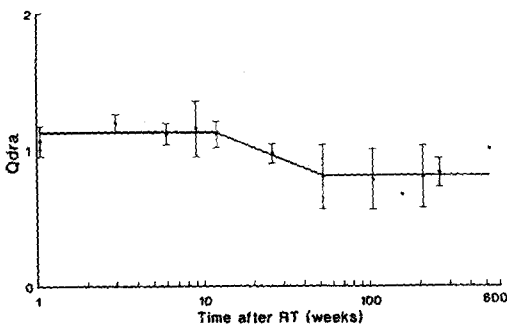


Fig. 6. Change of mean of Qdra by time interval. The vertical bars represent one standard error.

## 고찰

말초혈액 임파구의 불안정 염색체를 이용한 선량측정 방법은 가장 예민한 생물학적 선량측정 방법의 하나로 알려져 왔다. 본 교실에서 급성피폭의 경우 피폭자의 혈액을 채혈하여 피폭선량을 추정할 수 있는 Ydr 값의 표준 용량-반응 곡선이 이미 보고되었다. 그러나 불안정 염색체를 갖는 임파구는 시간이 경과함에 따라 감소한다. 따라서 급성피폭시 선량을 구하는데 있어 사용하는 Ydr

값도 시간이 경과함에 따라 감소하므로 과거 피폭선량 측정에 그대로 이용할 수 없다. 그러나 시간경과와 Ydr 값의 상관관계를 수식으로 나타낼 수 있으면 피폭 후 시간이 경과하더라도 피폭 직후의 Ydr 값을 계산할 수 있고 선량측정이 가능할 수 있다. 또한 Sasaki[9]가 제안한 Qdr 값을 이용하는 방법이 있다. Qdr은 시간 경과에 따라 전혀 영향을 받지 않는 생물학적 선량측정의 지표로서 한번도 체내에서 세포 분열을 하지 않은  $X_1Cu$  임파구중 D 염색체와 R 염색체의 빈도를 말한다. Sasaki[9]는  $X_1Cu$  임파구를 D 염색체나 R 염색체 또는 A 염색체를 가지는 임파구로 정의하였다. 또한 A 염색체를 가지지 않는 D 염색체 및 R 염색체를 가진 세포는 2번 이상의 세포분열을 한 것으로 가정하여  $X_1Cu$  임파구에서 제외하였다. 이들은 이런 방법을 이용하여 원폭피폭 이후 22년이 지난 후 히로시마와 나가사키의 원폭피해자의 말초 혈액을 이용한 생물학적 선량측정을 시행하였다. 피폭선량을 물리학적 선량측정으로 구한 값과 Qdra 값으로 구한 생물학적 선량측정이 잘 일치됨을 확인하였다. 과거 선량을 추정하는데 불안정 염색체이상을 이용하는 방법 외에 안정 염색체이상을 이용할 수 있지만 많은 시간을 요할 뿐 아니라 많은 오차가 발생할 수 있다[10]. 또한 Kleinerman 등[18]의 보고는 안정염색체를 이용할 경우 낮은 선량에서는 선량과 빈도가 비례하지만 고선량시 개인간의 편차가 심해져 생물학적인 선량측정이 용이하지 않다고 하였다.

본 실험과 같이 시간경과에 따른 Ydr 값의 변화를 추적하여 과거 피폭 시의 생물학적 선량측정에 필요한 자료를 얻고자 하는 연구는 많지 않다. 그 이유는 인체에 인위로 방사선을 조사한 후 추적 관찰할 수가 없고 동물 실험은 인간과

다른 임파구의 kinetics를 가져 사람에게 동일하게 적용할 수 없기 때문이다[23]. 따라서 이에 대한 연구는 그 대상을 사고로 피폭받은 경우와 장기간 방사선에 노출된 종사자 또는 방사선치료를 받은 환자를 주로 하였다. 그러나 사고로 피폭을 받은 경우 연구자마다 심한 개인차를 보여 간단히 시간의 함수로 나타내기가 힘들다. 환자를 대상으로 하는 경우 개인간의 오차를 줄이기 위하여 동일한 방사선 치료를 받은 경우가 시간의 함수를 구하는데 보다 정확할 수 있다.

본 실험은 시간 경과에 따른 염색체이상 빈도의 함수만을 고려하기 위하여 자궁경부암 또는 자궁내막암 환자를 대상으로 하여 치료부위 및 범위, 분할조사량 또는 치료선량을 동일하게 하여 개인간의 차이를 극소화하려고 하였지만 개인마다 Ydr 값은 차이를 보이고 있다. Barrios 등[24]은 방광암 및 유방암 환자의 방사선치료 후 불안정 염색체이상 및 안정 염색체이상의 빈도를 관찰한 바 염색체이상 빈도의 개인적인 차이가 존재했다. 그러나 Bauchinger 등[14]의 24-30 Gy를 조사받은 seminoma 환자를 대상으로 한 실험에서는 치료직후 Ydr 값은 0.21에서 0.29로 개인차가 거의 없었고 integral dose가 증가함에 따라 불안정 염색체이상 빈도가 증가함을 보였다. Matsubara[25]는 여러 질환의 환자를 대상으로 방사선 치료를 하는 중 방사선량에 대한 불안정 염색체이상 빈도를 연구하였다. 환자에 따라 조사야와 조사선량이 다르기 때문에 intergral dose를 사용하여 조사선량이 증가함에 따른 세포당 염색체이상빈도를 관찰하였다. 이들은 치료중 조사량이 적은 경우 Ydr 값의 개인차가 적지만 고선량이 될 수록 개인차가 심해지고 기울기가 완만해짐을 관찰하였다. 따라서 분할 조사시 선량이 많아지고 치료기간이 길수록 Ydr 값은 시간에 따른 임파구의 kinetics에 영향 받는 것 같다. 본 실험의 1번 환

자의 경우처럼 치료 직후의 값이 다른 경우와 비교하여 낮은 값을 보이고 또한 3주가 경과후 의미 있게 증가한 것도 이런 임파구 kinetic의 영향으로 이해된다. 따라서 시간경과와 Ydr 간의 관계를 규명하기 위한 연구에서 개인간의 차이를 최소한으로 줄이기 위해서는 짧은 기간내 소량의 방사선 치료를 받는 환자군이 가장 이상적일 것으로 보인다.

본 실험에서 치료 직후부터 24주까지 추적 관찰이 가능한 5명의 환자에서 Ydr 값의 감소 양상이 조금씩 다른데 그 이유는 명확하지 않다. 많은 연구에서 피폭후 단시간이 경과한 경우 시간에 따른 Ydr 값의 변화는 개인마다 심한 차이를 보여 준다. Dolphin[26], Buckton[27] 및 Bauchinger 등[14]은 Ydr 값이 처음부터 급격히 줄어든다는 보고를 하였고 Preston[23] 및 Buckton[12, 13, 27]은 각각 5주 및 20주까지 plateau를 보이다가 줄어든다는 보고를 하였다. 반면 피폭후 일정기간 까지 증가하는 보고[11,25,28,29]를 한 경우도 있다. Scheid 등의 연구 결과[28]는 사고로 피폭을 받은 후 추적검사에서 10개월까지 증가하다가 감소하는 현상을 보였다. Scheid 등은 이와 같은 현상은 dicentric의 cluster가 우연히 많이 모였기 때문에 발생한 것으로 의미가 없는 것으로 결론 내었다. 그러나 Matsubara[25] 등은 다음과 같이 가정했다. 임파구가 방사선 조사를 계속적으로 받음으로 인해 PHA 자극에 대한 활동성이 감소되는 반면 어느 정도 시간이 경과 되면 상당량 피폭된 세포도 면역반응이 회복되므로 PHA 자극에 반응하여 Ydr 값이 증가될 수 있다. 본 실험에서 추적 관찰한 환자는 한 명의 환자를 제외하고는 최소한 3주까지는 plateau를 보이다가 감소하였다. 1명의 환자는 치료기간중 임파구의 kinetics가 다른 환자와 달라서 생긴 것으로 추정된다. 본 실험 및 여러 논문에서 보여준대로 방

사선 피폭 후 단시간 경과시 심한 개인 차이로 인해 Ydr 값을 이용한 생물학적 선량측정은 용이하지 않다. Littlefield 등[30]의 연구는 방사선 사고로 인한 2명의 피폭자의 혈액을 피폭 후 35일, 123일 및 143일에 채혈하여 불안정 염색체 이상을 관찰하였다. 물리학적 선량측정으로 거의 전신에 8 Gy를 받은 것으로 추정되는 사람은 143일째의 Ydr 값이 35일째의 값의 약 50%로 감소한 반면 4 Gy를 받은 것으로 추정되는 사람의 Ydr 값의 변화는 시간경과에도 불구하고 오히려 상승하여 두사람 사이의 격심한 차이를 보였다. Stephan [31]등도 사고로 인해 피폭된 2명의 피폭자를 대상으로 film badge 및 물리학적 선량측정으로 그 피폭선량을 추정했고, 생물학적 선량측정방법의 검증을 위해 채혈을 실시하였는데 피폭 직후가 아닌 피폭 후 각각 103일 및 215일에 가능하였고 Ydr 값을 구하였다. 이때 시간경과를 고려하여 피폭 직후의 Ydr 을 구할시 Brewen 등[32]과 Preston 등[23]의 연구 결과는 103일과 215일에 구한 Ydr 값에 각각 2배 및 3배를 곱해야 되는 반면 Buckton[27]의 연구 결과는 각각 1배 및 1.4배를 곱해야 되어 큰 차이를 보였고 후자의 경우로 계산시 물리학적 선량 측정과 심한 차이를 보여 주었다. 본 실험의 결과는 각각 1.3배 및 1.8배를 곱해야 되는 것으로 나온다. 또한 Ishihara 등[33]도 사고로 인한 6명의 피폭자를 대상으로 한 경우 Ydr 값은 피폭후 2개월 내에는 상당히 개인차가 심하고 6개월까지 안정된다고 하였다. 따라서 현재까지의 연구로는 피폭후 몇 주가 경과한 경우는 Ydr 감소 양상의 개인차가 심하여 선량측정이 힘들다고 지적하였다[10].

장시간이 경과후 Ydr 값은 시간에 따른 함수 관계가 존재하는 연구는 다수 있다. 그러나 생물학적 선량측정보다 T 임파구의 수명을 구하기 위한 시도로 많이 연구되어 왔다. 이경우 Ydr 과

시간경과에 따른 함수를 구하기 위한 모델은 exponential한 함수[11, 12,14, 16, 17]를 많이 이용하였다. 이런 모델을 이용하여 계산된 T 임파구의 평균수명은 530일[16]에서 1600일[120]까지 다양하였다. 본 실험은 Buckton 등[27]이 이용한 2 component exponential 함수로 나타나는 모델에 잘 적용되었고 구한 식은  $Ydr = 0.259 \times \exp(-0.0429 T) + 0.0560 \times \exp(-0.00106 T)$  (time in weeks)로 처음 기울기가 가파른 exponential curve의 반감기는 16주이며 기울기가 완만한 경우는 그 반감기가 651주였다. 이는 수명이 서로 다른 두 종류의 임파구가 있음을 시사한다. 사고로 인해 방사선 피폭을 받은 동일인을 장기간 추적하여 Ydr 값의 변화를 연구하는 경우는 많다. Scheid[28]의 연구는 사고로 방사선 피폭을 받은후 4년간 계속 추적한 바 Ydr 값이 피폭후 10주에 최대치인 0.02에 이르렀다. 이후 25주까지 급격히 감소하여 최대치의 10%인 0.002로 떨어진후 4년까지 거의 plateau를 보였다. 이러한 Ydr과 시간관계를 하나의 exponential curve로 나타내면 그 반감기 및 평균수명은 8.5 개월 및 12.3 개월이었다. Preston[23]의 연구는 5주까지 Ydr 값이 0.23으로 plateau를 보이다가 이후 약 10주까지 급격히 감소하여 0.13으로 떨어진 후 또다시 추적 기간까지 plateau를 보여 exponential 한 감소형태를 보이지는 않았다고 보고하였다. Evans[34,35]에 의하면 처음 2, 3년간은 연간 약 50%의 감소를 보이다가 이후 22년까지 서서히 감소하는 양상이었다. Buckton 등 [12,13]에 의하면 20주까지 plateau를 보이고 처음 4년간은 연간 약 43%의 감소를 보이며 이후는 연간 14%의 감소를 보인다고 하였다. 따라서 시간에 따른 염색체이상 빈도의 감소는 시간경과에 따라 exponential 하게 감소하지만 개인에 따라 감소의 양상이 매우 다른 것으로 추정된다.

또한 아주 오랜시간이 경과하면 Ydr 값을 이

용한 피폭선량의 추정은 거의 의미가 없게 된다. Bauchinger 등[14]도 seminoma 환자를 대상으로 한 실험에서 시간경과에 따른 불안정 염색체 이상의 변화는 5년 이상이 경과시 불안정염색체의 수가 매우 적어 시간경과의 함수로 피폭직후의 Ydr 값을 추정하면 심한 오차가 발생할 것으로 추정하였다. Leonard[20]의 경우 사고로 피폭을 받은 피폭자와 ankylosing spondylitis 환자의 Ydr 값이 10년 경과시 거의 동일한 값으로 Plateau를 보였다. 14년이 지난 경우 0.02, 19년 경과후 0.01, 20년 경과된 경우 0.03 및 0.018을 보여 본실험의 10년 경과된 환자와 비슷한 값을 보였다. 그러나 이 값은 방사선 피폭을 받지 않은 대조군보다는 훨씬 높은 값이다. 따라서 10년 이상이 경과한 경우 Ydr 값은 Bender 등[36]이 제안한 대로 방사선 피폭을 받은 적이 있다는 것을 시사하는 증거로 사용함이 타당하겠다.

20년 이상이 경과한 경우에는 시간경과에 따라 불안정염색체이상 빈도의 감소 형태가 국소부위에 방사선 치료를 한 경우와 사고로 인한 전신 피폭 또는 신체의 넓은 부위가 피폭된 경우와 다를 것으로 추정된다. Kleinerman 등[18]은 원폭에 의해 전신피폭이 되는 경우와 자궁경부암의 방사선 치료처럼 부분 조사가 되는 경우는 오랜 시간이 경과 후 염색체이상의 양상이 다름을 연구하였다. 이들은 자궁경부암 환자를 대상으로 방사선 치료를 받은 환자군과 수술만 시행한 환자군의 평균 23년 후의 염색체이상 빈도를 후향적 조사를 실시한 결과 불안정염색체이상은 방사선 치료를 받지 않은 군과 비교하여 차이가 없었다. 이는 Sasaki[8], Awa 등[37,38] 및 Loewe[7]이 피해자에서 거의 20년 이후에도 염색체이상빈도가 정상인보다 높고 이를 통해 선량추정을 한 연구 및 Buckton이 15년 이상이 지난 ankylosing spondylitis 환자에서 염색체이상 빈도가 정상보다 높

다는 사실과 차이가 있다. 또한 안정 염색체이상 빈도는 방사선을 시행한 군이 시행하지 않은 군보다 의미있게 높았으나 원폭피해자 및 ankylosing spondylitis 환자와 비교하였을때 전체 골수의 평균 선량이 같더라도 안정 염색체이상의 수치가 훨씬 낮았다. 이것은 자궁경부암 환자를 치료시 방사선량이 인체의 일부분에만 고선량을 받는 반면 원폭 피해자의 경우와 ankylosing spondylitis 환자는 전신피폭 및 상당히 넓은 부분이 피폭되어 염색체이상 빈도가 높고 또한 선량이 낮아 불안정 염색체 및 안정 염색체가 한 세포에 모두 일어나는 경우가 적어 오랜시간이 경과하더라도 mitotic death가 적기 때문인 것으로 설명하였다. 따라서 본 실험은 20년 이상 추적한 대상이 없는 관계로 증명할 수 없으나 신체의 일부분만 고선량으로 피폭시 오랜 시간이 경과한 경우에는 염색체이상 빈도를 통한 생물학적 선량추정은 불가능할 것으로 추정된다.

이와 같이 피폭 후 단기간 또는 20년 이상이 경과한 경우를 제외하고 Ydr 값은 시간경과에 따라 exponential 하게 감소한다. 이론적으로 Ydr 값의 시간경과에 따른 함수를 구하여 과거의 피폭량을 계산할 수 있고 또한 시도[39,40,41]된 바 있지만 Bender[36]가 언급한 대로 시간의 경과에 따른 Ydr 값의 감소는 개인마다 입파구의 면역학적 기능을 포함하여 여러 값에 영향을 받는 바 그 함수로 개인의 생물학적 선량추정을 적용시 주의가 필요로 하겠다. 또한 아직 확실한 시간경과에 따른 Ydr의 함수가 없고 개인 마다 심한 차이를 보이고 있으며 이는 피폭 후 초기에 더욱 심하며 일반적으로 exponential 한 식의 적용은 5년 이상이 경과시 타당하다고 하였다[10].

Ydr 값과 시간경과의 함수를 이용한 과거 피폭선량추정 방법의 Qdr 및 Qdra 방법을 이용하여 과거 선량피폭을 계산할 수 있다. 이러한 방법은

부분피폭 또는 균일한 피폭이 되지 않은 경우 피폭된 부위의 평균 흡수선량측정 및 피폭된 부위의 전신에 대한 분율을 구하기 위해 Dolphin[9] 및 Sasaki[6]에 의해 제안된 값이다. Dolphin이 제안한 값은 D 염색체를 갖는 세포 중 평균 D 염색체의 빈도를 말하며 이는 한 세포당 2개 이상의 D 염색체를 갖는 세포가 많아야 하므로 고선량의 피폭을 받은 경우에 적용해야 하며 피폭 부위의 분율을 계산시 새로운 정상세포의 증식에 의해 영향 받는 관계로 피폭 후 수주내에 관측해야 한다[10]. Sasaki[6]가 제안한 Qdra 방법은 방사선에 의해 손상받은 세포 즉 불안정염색체를 갖는 세포중 D 염색체와 R 염색체의 빈도를 구하는 것으로 손상받지 않은 세포에 의한 회색의 효과가 배제되므로 부분피폭시 선량계산뿐 아니라 시간경과에 의해 발생하는 불안정염색체의 소실과 정상적인 세포의 증식에 의해 영향받지 않는다. 그리고 A 염색체를 갖는 빈도가 Poisson 분포를 한다고 가정하고 체외 실험에서 Ydra를 구하지 않았다면 A 염색체를 제외하고 D 및 R 염색체를 가진 세포중 이들의 빈도(이하 Qdr이라 함)를 계산하여도 되며 이는 Dolphin에 의해 제안된 방법과 동일하게 된다. 그러나 이 방법을 사용시 Dolphin에 의한 것과 마찬가지로 세포당 2개 이상의 D 염색체 및 R 염색체를 갖는 세포가 많아야 되는 문제가 있다[10]. Littlefield 등[30]이 방사선 피폭 발생 후 35일, 123일 및 143일에 Ydr 값과 Qdra 값 또는 Dolphin[9]에 의해 제안된 contaminated Poisson method을 사용 피폭선량을 추정하였다. 이 기간내 Ydr 값의 시간 경과에 따른 심한 개인간 차이와 달리 Qdra 값과 Dolphin[9]에 의해 제안된 방법은 시간경과에 따라 개인간의 차이를 보이지 않았다. 또한 Ishihara[33]의 연구 역시 사고로 인해 부분피폭이 심한 2명을 대상으로 한 경우, Ydr 값은 피폭후 2달간 심한 차를 보이고 6개월

부터 안정된 값을 보인 반면 Qdr 값은 피폭후 400일 및 200일까지 비교적 일정하였다. 본 실험에서도 Qdr 값과 Qdra 값이 24주 및 12주까지 시간경과에 관계없이 일정하게 유지하였다. 따라서 피폭후 단시간 경과후 Sasaki의 방법 및 Dolphin의 방법은 생물학적 선량측정의 좋은 지표임을 말해준다.

그러나 Dolphin의 방법 및 Sasaki의 Qdr과 Qdra 방법은 장시간 경과시 D 염색체 또는 R 염색체를 포함한 세포의 급격한 감소로 인해 많은 오차를 발생하게 된다. 본 실험에서도 Qdr 값과 Qdra 값이 24주 및 12주 경과이후 감소하였다. 물론 Sasaki[8]는 수십년이 경과한 후라도 Qdra 방법을 이용한 선량측정이 가능함을 보여주고 있다. 원폭 피폭 후 22년이 경과한 후 피폭자들의 말초혈액을 이용하여 관측된 Qdra 값은 0.10에서 1.06까지 다양하였고 이 값은 원폭이 투여된 곳으로부터의 거리와 잘 연관이 되었다. 그러나 이러한 선량측정은 전신피폭으로 불안정염색체를 가진 세포가 많았기 때문이며 또한 피폭자 1명당 수천에서 거의 만개에 이르는 세포를 관측한 경우에 가능하다.

## 결론

말초혈액 임파구의 염색체이상 빈도로부터 과거 방사선 피폭량을 추정하는데 필요한 자료를 얻기 위하여 골반부에 동일한 방사선 치료를 받은 환자를 대상으로 방사선치료 후 염색체이상 빈도의 변화 양상을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Ydr의 평균값은 치료후 3주에 0.29에서 급격히 감소하여 2년후 0.05로 감소하였으며 이후 5년까지 서서히 감소하였다.

2. 피폭 후 시간경과에 따른 Ydr 값의 감소는  $Ydr = 0.259 \times \exp(-0.0429 T) + 0.0560 \times \exp(-0.00106 T)$  (time in weeks)의 함수에 잘 맞는다. 이 식을 이용하면 방사선 피폭 후 시간이 경과한 경우 피폭 직후의 Ydr 값을 구할 수 있으므로 생물학적 선량측정이 가능하다.

3. Qdr 값 및 Qdra 값은 피폭 후 각각 24주 및 12주까지 시간경과에 관계없이 일정하게 유지하였고 그 값은 각각 1.51 및 1.10 전후였다.

따라서 방사선 피폭후 12주 이내의 경우에는 Qdr 또는 Qdra 값이, 그 이상이 경과한 경우 Ydr 값이 과거 피폭선량 측정에 유용한 지표로 판단되었다.

### 참고문헌

1. J. Zoetelief and J.J. Broerse, "Dosimetry for radiation accidents : present status and prospects for biological dosimeters." *Int. J. Radiat. Biol.* **57**, 737-750(1990).
2. R.J. Preston RJ, J.G. Brewen and K.P. Jones, "Radiation-induced chromosome aberrations in Chinese hamster leukocytes : A comparison of in vivo and in vitro exposure." *Int. J. Biol.* **21**, 397-400(1972).
3. J.F.P. Clemenger and D. Scott, "A comparison of chromosome aberration yields in rabbit blood lymphocytes irradiated in vitro and in vivo." *Int. J. Radiat. Biol.* **24**, 487-496(1973).
4. G. Guedeney, J.S. Malabet and M.T. Doloy, "Chromosomal aberrations in Cynomologus peripheral lymphocytes during and after fractionated whole-body  $\gamma$ -irradiation." *Int. J. Radiat. Biol.* **55**, 861-870(1989).
5. M. Tubiana, J. Dutreix and A. Wambersie, "Introduction to radiobiology." Taylor & Francis, London, 1990.
6. M.S. Sasaki. "Use of lymphocyte chromosome aberrations in biological dosimetry : possibilities and limitations", in : *Radiation-induced chromosome damage in man*, R. Alan ed., pp. 585-604 Liss Press, New York(1983).
7. W.E. Loewe and E. Mendelsohn, "Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki." *Health Phys.* **41**, 663-666(1981).
8. M. S. Sasaki and H. Miyata, "Biological dosimetry in atomic bomb survivors." *Nature* **220**, 1189-1193(1968).
9. G.W. Dolphin, D.C. Lloyd and R.J. Puppott, "Chromosome aberration analysis as dosimetric technique in radiological protection." *Health Physics* **25**, 7-15(1973).
10. *Biological dosimetry ; chromosomal aberration analysis for dose assessment*, Technical reports series No. 260, IAEA, Vienna(1986).
11. K.E. Buckton, P.A. Jacobs and W.M. Court Brown, "A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis." *Lancet* **6**, 676-682(1962).
12. K.E. Buckton, W.M. Court Brown and P.G. Smith, "Lymphocyte survival in men treated with X-ray for ankylosing spondylitis." *Nature* **214**, 470-471(1967).
13. K.E. Buckton, G.E. Hamilton and Paton, "Chromosome aberrations in irradiated ankylosing spondylitis patients." in : *Mutagen-Induced Chromosome Damage in Man*, H.J. Evans and D.C. Lilyd, eds., pp. 142-150, Edinburgh University Press, Edinburgh(1978).

14. M. Bauchinger, E. Schmid and H. Braselmann, "Time-effect relationship of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes after radiation therapy for seminoma." *Muta. Resear.* **211**, 265-272(1989).
15. R.H. Martin, A. Radermaker and K. Hildebrand, "A comparison of chromosomal aberrations induced by in vivo radiotherapy in human sperm and lymphocytes." *Muta. Resear.* **226**, 21-30(1989).
16. A. Norman, M.S. Sasaki and R.E. Ottoman, "Lymphocyte lifetime in women." *Science* **147**, 745(1965).
17. A. Norman, M.S. Sasaki and R.E. ottoman, "Elimination of chromosome aberrations from human lymphocyte." *Blood* **27**, 706-714(1966).
18. R. Kleinerman, L.G. Littlefield and R.E. Tarone, "Chromosome aberrations in peripheral lymphocytes and radiation dose to active bone marrow in patients treated for cancer of the cervix." *Radiat. Resear.* **119**, 176-190(1989).
19. A. Leonard, G.H. Deknuds and E.D. Leonard, "Persistence of chromosome aberrations in an accidentally irradiated subject." *Radi. Protec. Dosimet.* **22**, 55-57(1988).
20. 안용찬, 하성환, "체의 방사선조사시 인체 말초혈액 임파구의 염색체이상 빈도에 관한 연구", 대한방사선방어학회지, **18(2)**, 1-15(1993).
21. 이춘자, 하성환, "저선량방사선에 의한 염색체이상 빈도", 대한치료방사선과학회지, **11(2)**, 233-240(1993).
22. 윤형근, 이선영, 하성환. "방사선 분할 조사시 염색체이상 빈도에 관한 연구", 게재예정.
23. R. J. Preston, J.G. Brewen and N. Gengozian, "Persistence of radiation-induced chromosome aberrations in marmoset and man." *Radiat. Resear.* **60**, 516-524(1974).
24. L. Barrios, M.S. Caballin and R. Miro, "Cytogenetic effects of radiotherapy : frequency and types of chromosome aberrations." *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **19**, 371-375(1990).
25. S. Matsubara, "Chromosomal damages in circulation lymphocytes induced by therapeutic irradiation." *Bull. tokyo Med. Dent. Univ.* **16**, 261-288(1969).
26. G. W. Dolphin, "Biological dosimetry with particular reference to chromosome aberration analysis. A review of methods Handling of radiation accidents", in : *Proc. Int. Symp.*, pp. 215-224 IAEA, Vienna(1969).
27. K.E. Buckoton, "Chromosome aberrations in patients treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis" in : *Radiation-induced chromosome damage in man.* R. Alan, ed., pp. 491-511, Liss Press, New York(1983).
28. W. Scheid, J. Weber and H. Traut, "Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by an X-radiation accident : result of a 4-year postirradiation analysis." *Int. J. Radiat. Biol.* **54**, 395-402(1988).
29. S. Matsubara, J. Horiuchi and T. Okuyama, "Chromosome aberrations in the peripheral lymphocytes induced by brachytherapy and external cobalt teletherapy." *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**, 1085-1094(1985).
30. L.G. Littlefield, E.E. Joiner and S.P. Colyer, "The 1989 San Salvador <sup>60</sup>Co radiation accident : cytogenetic dosimetry and follow-up evalua-



- tions in three accident victims." *Radiat. Protec. Dosimet.* **35**, 115-123(1991).
31. G. Stephan, W. Hadnagy, C. Hammermaier, et. al., "Biologically and physically recorded doses after an accidental exposure to  $^{60}\text{Co}$  gamma ray." *Health Phys.* **44**, 409-411(1983).
  32. J.G. Brewen, R.J. Preton, and L.G. Littlefield, "Radiation-induced human chromosome aberration yields following an accidental whole-body exposure to  $^{60}\text{Co}$  gamma rays." *Radiat. Res.* **49**, 647-656(1972).
  33. T. Ishihara, "Chromosome aberration in persons accidentally exposed to  $^{192}\text{Ir}$  gamma rays." *J. Radiat. Res.* **14**, 328-335(1973).
  34. H.J. Evans, "Cytogenetic studies on industrial populations exposed to mutagens." in : *Indicators of gene toxic exposure*, B.A. Bridge, B.E. Butterworth and I.B. Weinstein, eds., pp. 325~336 Banbury Report **13**. Cold Spring Harbor Press, New York(1982).
  35. H. J. Evans, "Cytogenetic and allied studies in populations exposed to radiations and chemical agents." in : *Assessment of risk from low-level exposure to radiation and chemicals*, A.D. Woodhead, C.J. Shellabarger, V. Bond et. al., eds., pp. 429-451, Plenum Press, New York (1985).
  36. M. A. Bender, A.A. Awa, A.L. Brooks, et. al., "Current status of cytogenetic procedures to detect and quantity previous exposures to radiation." *Mutat. Res.* **196**, 103-159(1988).
  37. A.A. Awa, "Chromosome damage in atomic bomb survivors and their offspring-Hiroshima and Nagasaki", in : *Radiation induced chromosome damage in Man*, T. Ishihara and M. S. Sasaki, eds., pp. 433-454, Liss Press, New York(1983).
  38. A.A. Awa, T. Sofuni, T. Honda, et. al., "Preliminary reanalysis of radiation-induced chromosome aberrations in relation to past and newly revised survivors", in : *Biological dosimetry*, Eisert and M. L. Mendelsohn, eds., pp. 77~82, Springer Press, Berlin(1984).
  39. D.C. Lloyd, R.J. Purrott, E.J. Reeder, "The incidence of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from unirradiated and occupationally exposed people." *Muta. Res.* **72**, 523-532(1980).
  40. M.L. Randolph and J.G. Brewen, "Estimation of whole-body doses by means of chromosome aberrations observed in survivors of the Hiroshima A-bomb." *Radiat. Res.* **82**, 393-407 (1980).
  41. M.A. Bender and R.M.A. Wong, "Biological indicators of radiation quality" in : *Reevaluations of dosimetry factors Hiroshima and Nagasaki*, V.P. Bond and J.W. Thiessen, eds., CONF-81 0928, U.S. pp. 223-240, Department of Energy, Washington, DC(1982).

## Change of Frequency of Chromosome Aberration by Time Interval after Radiation Therapy

Mi-Sook Kim, Chun-Ja Yi, Sung-Whan Ha, Myung-Jae Song\*, Hee-Jeun Kim\*

*Department of Therapeutic Radiology and Cancer Research Institute,  
Seoul National University College of Medicine Research Center,  
Korea Electric Power Corporation\**

### ABSTRACT

It is good method to use frequency of chromosome aberration in lymphocytes for a biological dosimetry in cases of accidental exposure to radiation. But in cases of past exposure, biological dosimetry is limited because the frequency of aberration decreases by time after exposure. To provide a basic data for estimation of past radiation exposure, the changing pattern of frequency of unstable chromosome aberration by time interval after exposure was studied.

Observation was made on peripheral lymphocytes of 41 blood samples from 20 patients treated for uterine cervical carcinoma and endometrial carcinoma. The patients received 50.4 Gy radiation to whole pelvis. Elapsed times after the completion of radiation therapy were 1 day, 3, 6, 9, 12, 24, 52, 104, 156, 208, 260 and 520 weeks. All the blood sample were microcultured. The Ydr, Qdr and Qdra were calculated from frequency of unstable aberration.

Ydr did not decrease for 3 weeks after radiation therapy, and thereafter, decreased very rapidly and reached 0.05 at two years after radiation therapy and decreased very slowly until 5 years after radiation therapy. Relationship between unstable chromosome aberration and time interval after radiation therapy was described as

$$Ydr = 0.259 \times \exp(-0.0429 T) + 0.0560 \times \exp(-0.00106 T) \quad (\text{time in weeks})$$

Qdr remained constant at 1.51 until 24 weeks after radiation therapy and then decreased to 1.17 at 52 weeks. Thereafter, it did not change. Qdra remained constant at 1.10 for 12 weeks after radiation therapy and decreased to 0.81 at 52 weeks. Thereafter, it remained constant.

Two superimposed exponential Ydr disappearance rate suggests that it is possible to calculate the past exposure dose. When the elapsed time after exposure is short, Qdr and Qdra are useful parameters for biological dosimetry for past radiation exposure.

*Key Words* : Biological dosimetry, Past exposure, Chromosome aberration, lymphocyte