

Cis-dichlorodiammineplatinum(II)가 흰쥐 폐의 방사선 손상에 미치는 영향에 관한 실험적 연구*

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실
이 경 자

= Abstract =

An Experimental Study of the Effect of Cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the Radiation-induced Lung Damage in Rat

Kyung-Ja Lee

Department of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University

The effects Cis-dichlorodiammineplatinum(II) (Cis-DDP) on the irradiated lung were assessed by histopathologic changes. In radiation alone group, right lung of rats were exposed to X-ray 10, 15, 20, 30, 40 Gy in a single dose and in combined group, Cis-DDP(6mg/kg) was administered immediately after irradiation of same dose of X-ray of radiation alone group. Histopathologic examination was done after 4 weeks after experiments. The early histopathologic changes of lung by irradiation was patchy infiltrations of macrophage in the alveolar space, desquamation of the alveolar septae and perivascular inflammatory cell infiltrations which was appeared in 10 Gy irradiated group and was more aggravated with increasing radiation dose. The destruction of alveolar septae was noted in 20 Gy irradiation group and it was severer in 30 Gy and 40 Gy group. In combined group of radiation and Cis-DDP, the destruction of alveolar septae was appeared in 15 Gy group and the changes of alveolar space such as edema and hemorrhage was diffuse and severer than radiation alone group. Degenerative changes of vascular endothelial cells and alveolar epithelial cells with type II pneumocytes proliferation were more prominent in combined group than radiation alone group in electron microscopic findings. This result suggests Cis-DDP enhance the radiation pneumonitis of rat lung and enhancement ratio was 1.3 as the endpoint was the destruction of the alveolar septae.

서 론

폐는 방사선에 민감한 장기로서 폐암을 포함하여 흉부에 발생한 악성종양을 방사선치료시에 불가피

*본 논문은 이화여자대학교 의과대학 동창회 학술연구재단의 연구보조로 이루어짐.

하게 손상을 받게 된다. 폐에 방사선조사를 시행할 경우 초기에 방사선폐염을 일으키고 말기에는 방사선섬유화를 초래하며 이에 대한 임상적 및 실험적 연구가 많이 되어 왔다¹⁾²⁾³⁾. 최근에는 암치료에 방사선조사와 항암제를 병행하는 경우가 점차 증가되고 있으며, 이는 방사선치료는 국소적 제어율을

높이고 항암제 투여는 원격전이를 감소시킴으로써 생존율을 높인데 목적이 있다. 항암제 중에는 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시키는 작용이 있다는 사실이 알려져 있으며, 이런 증강 효과가 정상조직에서도 있을 경우 합병증이 증가 되어 치료가능비(therapeutic ratio)는 오히려 감소 되기 때문에 임상에 사용하기 전에 많은 실험연구가 요구된다.

Cis-dichlorodiammineplatinum(이하 Cis-DDP)은 platinum complex로서 1969년 Rosenberg등⁴⁾에 의하여 항암제로 처음 보고된 이래 근래에 가장 많이 사용되는 항암제 중 하나로서 특히 고환암⁵⁾, 난소암⁶⁾, 두경부암⁷⁾, 폐암과 식도암⁸⁾ 및 방광암⁹⁾에 효과가 있다고 알려져 있다. 또한 Cis-DDP는 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실이 많은 실험연구에서 입증되고 있다¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾. Cis-DDP가 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시키는 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았으나 방사선조사 후에 생기는 준치사손상(sublethal damage)과 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지시키는 작용이 있다고 하였으며¹³⁾, 또한 저산소세포에서 방사선감작제(radiosensitizer)로서 작용한다고 하였다¹⁴⁾¹⁵⁾. 이러한 항암제의 방사선에 대한 증강효과는 항암제의 종류¹⁶⁾¹⁷⁾ 조직의 종류¹⁸⁾¹⁹⁾, 방사선조사와 항암제 투여간의 시간간격에 따라 다르다²⁰⁾. 항암제 중 adriamycin, bleomycin, cyclophosphamide와 mitomycin-C는 폐의 방사선손상을 증강시킨다고 알려져 있으나²¹⁾, Cis-DDP의 폐에 대한 방사선효과의 증강여부는 확실하지 않다. 이에 저자는 흰쥐의 폐에 방사선조사와 Cis-DDP를 투여하여 폐의 조직병리학적 변화를 관찰함으로써 방사선조사선량에 따른 변화와 Cis-DDP가 폐에서 방사선의 효과를 증강시키는 여부와 정도를 파악하기 위하여 본 실험 연구를 시도하였다.

실험대상 및 방법

실험대상은 성별 구별없이 생 후 4~5개월, 체중 200~300gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 48마리를 사용하여 정상대조군, Cis-DDP 투여군, 방사선조사단독군, 방사선조사와 Cis-DDP투여 병용군의 4군으로

Table 1. Grouping of rats

Group	Radiation dose(Gy)	No. of rats
Normal control		4
Cis-DDP		4
Radiation	10	4
	15	4
	20	4
	30	4
	40	4
Radiation + Cis-DDP	10	4
	15	4
	20	4
	30	4
	40	4
Total		48

대별하였다(Table 1). 정상대조군은 방사선조사와 약물사용이 없는 흰쥐 4마리를 사용하였으며, Cis-DDP 투여군은 Cis-DDP(Cisplan, 동아제약) 6mg/kg을 흰쥐의 복강내에 주입하였다. 방사선조사 단독군은 방사선량에 따라 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 30 Gy 및 40 Gy의 5군으로 분류하여 단일조사하였다. 방사선조사와 Cis-DDP병용군은 방사선조사 직후에 Cis-DDP를 투여한 군으로 방사선량은 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 30 Gy 및 40 Gy로 방사선조사단독군과 같은 방사선량을 조사하였으며, Cis-DDP는 6mg/kg을 방사선조사 직후에 복강내에 주입하였으며 각 방사선량에 따른 소군에 4마리의 흰쥐를 사용하였다. 방사선조사방법은 흰쥐를 에테르로 가볍게 흡입마취한 후 고정틀에 사지를 고정하고 6 MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐의 우측폐에 조사면은 4×4cm로 각군에 따른 X-선량을 단일조사하였다. 타겟트와 조사면의 거리는 80cm로 고정하였다.

실험이 끝난 후 30일에 각 군의 흰쥐를 희생시키고 개흉하여 우측폐를 적출하여 육안적으로 관찰한 후 광학현미경검사를 위하여 10% 중성포르말린에 고정된 후 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하여 관찰하였다. 전자현미경검사를 위하여 1mm³의 조직을 1% OsO₄ in phosphate buffer(pH 7.4) 용액에 2시간 고정시킨 후 알코올로 탈수하고 Epon

Table 2. Histopathologic changes of all groups

Group changes	Alveolar space			Alveolar septae		B.V	
	Ede	Macro	Hemo	Desqua	Con & Ede	Dest	INfl
Normal control	-	-	-	-	-	-	-
Cis-DDP	-	+	-/+	-	+	-	+
X-10 Gy	-	+	-	+	-	-	+
X-15 Gy	-/+	+	-	-/+	-	-	+
X-20 Gy	+++	+/++++	+++	+/++++	+++	+++	+/++++
X-30 Gy	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
X-40 Gy	+++	+++	+/++++	+/++++	+++	+++	+++
X-10 Gy+Cis	-	+	-	-/+	-	-	+/+++
X-15 Gy+Cis	+/+++	+/+++	+	+/+++	-	+/+++	++
X-20 Gy+Cis	+++	+/++++	+/++++	+/++++	+++	+++	+/++++
X-30 Gy+Cis	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
X-40 Gy+Cis	+++	+++	+/++++	+++	+++	+++	+++

B.V. : Blood vessel, Ede : Edema, Macro : Macrophage, Hemo : hemorrhage, Desqu : Desquamation, Con : Congestion, Dest : Destruction, Infl : Inflammatory cell infiltrations, Cis : Dis-DDP
 - : Absent change, + : Minimal change, ++ : Moderate change, +++ : Severe change

812에 포매하여 박절한 후 Uranyl acetate와 Lead citrate로 염색하여 전자현미경(Hitachi Hu-600)으로 관찰하였으며 폐의 광학현미경과 전자현미경검사를 토대로 Cis-DDP가 흰쥐의 폐에서 방사선의 효과에 미치는 영향을 관찰하였다.

실험성적

방사선조사와 Cis-DDP투여한 후 30일에 각군의 동물을 희생시키고 개흉하여 폐의 육안적 소견을 관찰한 결과, 정상대조군과 비교하여 상이점은 발견되지 않았으며 각군의 조직학적 변화의 광학현미경 소견은 Table 2와 같다.

1. 정상대조군

흰쥐폐의 폐포강(alveolar space), 폐포중격(alveolar septa)과 혈관은 정상으로 유지되어 있었다 (Fig. 1).

2. Cis-DDP 투여군

폐포강에 대식세포(macrophage)가 국소적으로 나타났으며 폐포중격의 울혈과 부종이 경미하여 보였고 혈관주위에 염증세포의 침윤이 국소적으로 있었다.

3. 방사선조사 단독군

방사선량 10 Gy군은 폐포강에 약간의 대식세포가

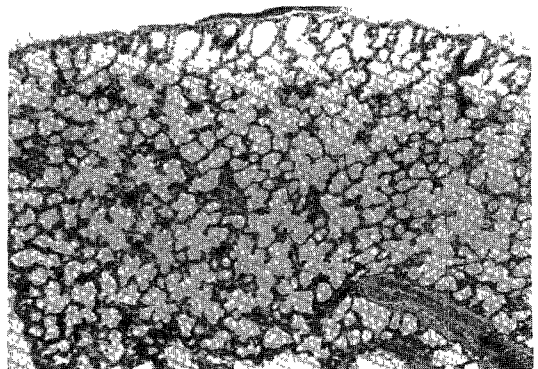


Fig. 1. Normal lung of rat(H-E, ×16).

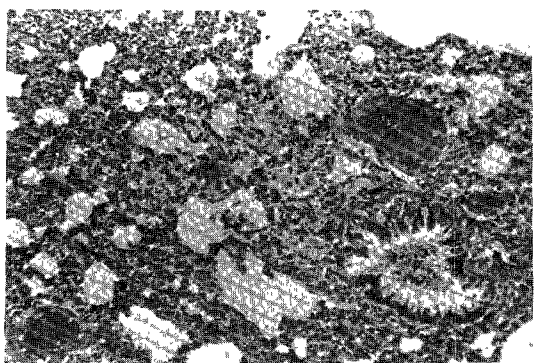


Fig. 2. X-ray 10 Gy(H-E, ×40) : Patchy infiltration of macrophages in alveolar spaces and congestion of septal blood vessels.

침윤되기 시작하였으며 폐포중격은 경미하게 박리 (desquamation)되었고 혈관주위에 염증세포가 경미하게 침윤되었다(Fig. 2). 방사선량 15 Gy군은 폐포강의 부종이 처음으로 나타났으며 혈관주위의 염증세포침윤은 10 Gy군보다 좀더 심하게 보였다. 방사선량 20 Gy군은 폐포강의 부종과 출혈이 심하였으며 대식세포가 더욱 많이 침윤되었고 폐포 중격의 박리, 울혈과 부종 및 파괴가 심하여 방사선폐염의 소견을 보여 주었으며, 혈관의 변화는 혈관벽의 변성과 혈관주위의 염증세포침윤은 15 Gy군보다 심하였다(Fig. 3). 방사선량 30 Gy군과 40 Gy군은 폐포강의 변성과 부종, 혈관의 울혈과 염증세포의 침윤이 더욱 심하였다(Fig. 4).

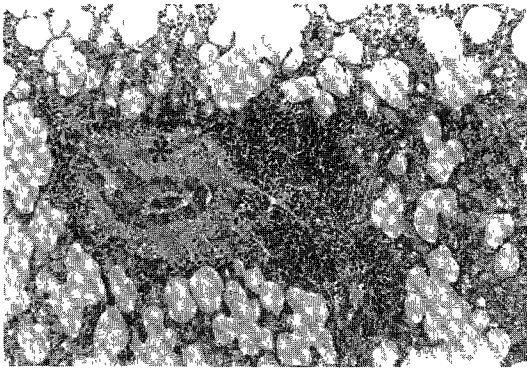


Fig. 3. X-ray 20 Gy(H-E, $\times 26$) : Perivascular edema and infiltration of chronic inflammatory cells are noted as well as edematous fluid and desquamated cells in alveolar spaces.

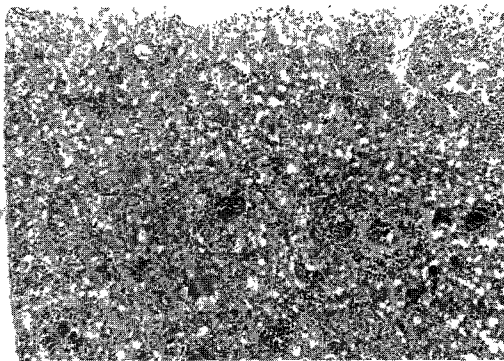


Fig. 4. X-ray 30 Gy(H-E, $\times 25$) : Marked degenerative changes of alveolar septae with edema, congested blood vessels, and perivascular infiltration of inflammatory cells.

3. 방사선조사와 Cis-DDP 병용군

방사선량 10 Gy 병용군에서 폐포강에 대식세포가 경미하게 침윤되었으며 폐포중격의 박리가 보이기 시작하였고 혈관주위에 염증세포가 침윤되어 방사선조사 단독의 10 Gy군과 유사하였다. 방사선량 15 Gy 병용군에서 폐포강의 부종과 출혈이 보였고 폐포중격의 파괴가 나타나기 시작하였으며 폐포중격의 박리는 방사선 조사 단독군에 비하여 더욱 심하였다. 방사선량 20 Gy 병용군은 폐포강의 심한 부종과 출혈 및 대식세포의 출혈이 심하였고 폐포중격의 박리와 파괴, 혈관주위의 염증세포침윤도 심하였으며(Fig. 5), 방사선량이 증가할 수록 더욱 심하여졌다. 방사선량 30 Gy와 40 Gy병용군에서

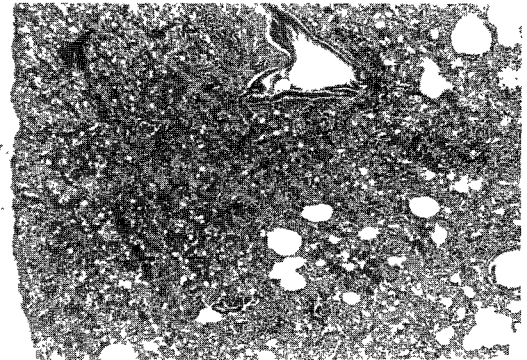


Fig. 5. X-ray 20 Gy and Cis-DDP(H-E, $\times 16$) : Marked edema and hemorrhage in alveolar spaces and degeneration of alveolar septae are noted.

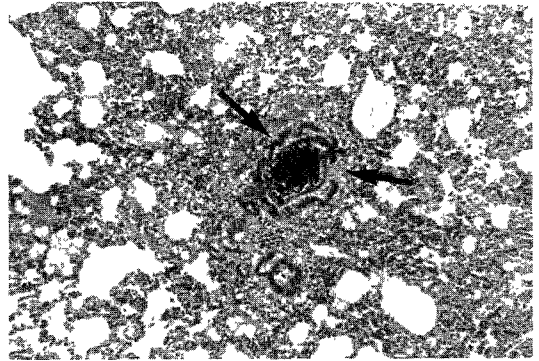


Fig. 6. X-ray 40 Gy and Cis-DDP(H-E, $\times 25$) : Degenerated vascular wall(arrows) with perivascular edema is noted as well as edema fluid in alveolar spaces.

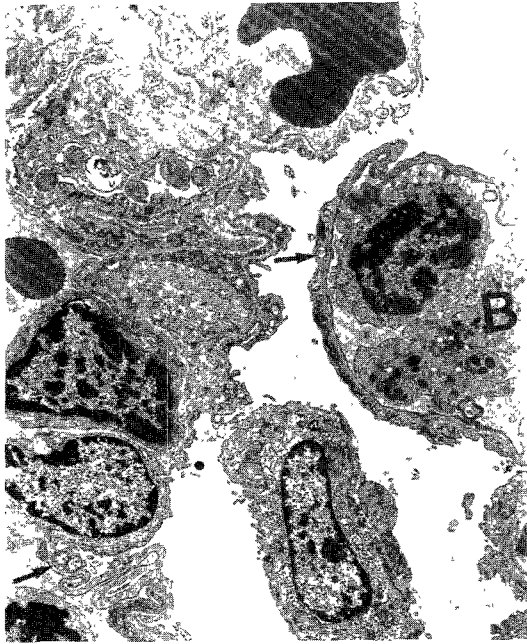


Fig. 7. X-ray 20 Gy($\times 5950$) :
Type I alveolar epithelial cell cytoplasm with swollen mitochondria(arrow) is noted with several basophils(B) in vascular lumen.

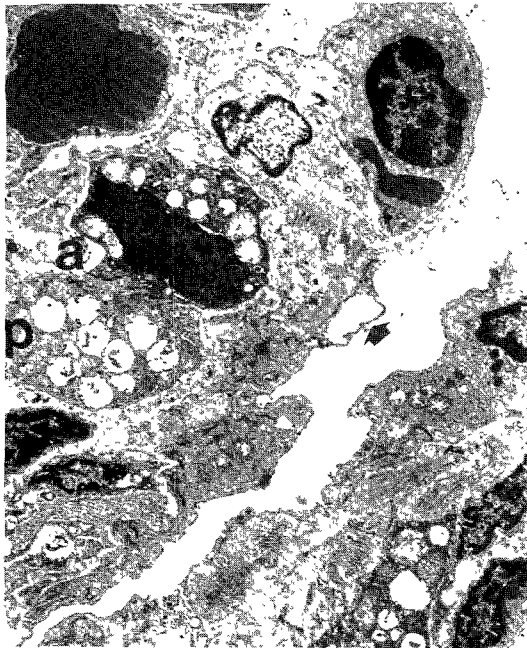


Fig. 8. X-ray 40 Gy($\times 5950$) :
Two type II alveolar epithelial cells(P) are present in collapsed alveolar space(a) and vacuolar changes(arrow) are noted in cytoplasm of type I alveolar epithelial cells.

폐포상피와 혈관내피세포의 변성이 더욱 심하였다 (Fig. 6).

4. 전자현미경 소견

정상, 방사선조사 단독의 20 Gy와 40 Gy군, 방사선조사와 Cis-DDP병용군의 20 Gy과 40 Gy군의 5군에서 전자현미경검사를 시행하였다. 방사선량 20 Gy군에서 폐포상피세포의 변성과 사립체(mitochondria)의 증창이 보였고 혈관내에 염기성세포가 나타났다(Fig. 7). 방사선량 40 Gy군에서 폐포상피의 손상이 20 Gy군에 비하여 더욱 심하였으며 투명한 공포형성을 하였고(Fig. 8) 2형 폐포세포가 증가함으로써 변성기후에 오는 재생기임을 보여 주었다. 방사선량 20 Gy 병용군은 폐포세포의 심한 변성과 사립체의 증창, 내형질세망(endoplasmic reticulum)의 확장과 융모상 세포질(villous cytoplasm)이 현저하였으며(Fig. 9) 혈관기저막이 중등도로 비후되었다. 방사선량 40 Gy병용군은 폐포상피세포의 심한 변성과 2형 폐포세포의 증식과 혈

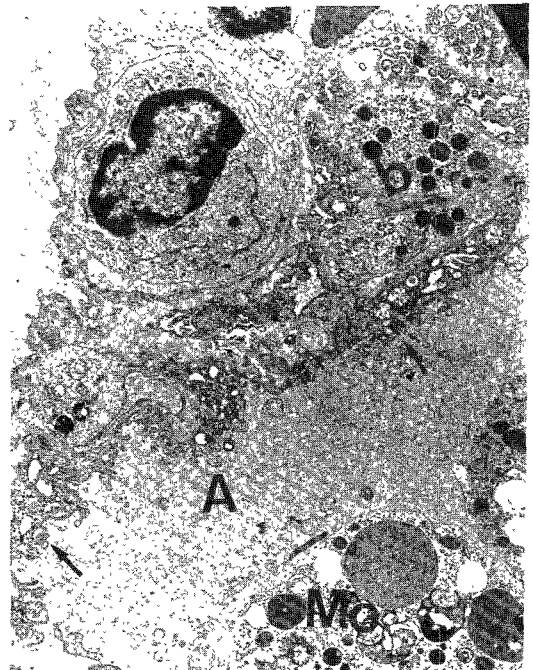


Fig. 9. X-ray 20 Gy and Cis-DDP($\times 6800$) :
Alveolar epithelial cells show villous cytoplasmic process(arrow). Dilated endoplasmic reticulum, and degenerated mitochondria. Two macrophages(Mo) are present in alveolar space(A) and two basophils(b) are noted in alveolar setpum.



Fig. 10. X-ray 40 Gy and Cis-DDP($\times 8500$) : Alveolar epithelial cells(arrows) and endothelial cells of blood vessel(curved arrow) show degenerative changes.

관내피세포의 변성이 보였다(Fig. 10). 방사선조사와 Cis-DDP 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 폐포상피의 변성과 혈관내피세포의 변성이 더욱 심하게 일어남을 볼 수 있었다.

이상의 실험결과를 폐의 방사선손상의 초기변화는 폐포세포의 변성으로 2형 폐포세포의 증식이 오며 혈관내피세포의 변성이라고 할 수 있었으며 특히 폐포중격의 파괴는 중요한 변화라고 볼 수 있었기 때문에 정량적 종말점을 폐포중격의 파괴로 하여 방사선조사 단독군은 20 Gy에서, 병용군은 15 Gy에서 각각 나타남으로써 증강율은 1.3이었다.

고 안

폐의 실질세포(parenchymal cell)는 방사선에 민감하지 않으나 폐는 한 기관으로서 방사선에 민감하여 방사선조사선량의 제한을 받게 된다. 폐는 폐암을 포함하여 Hodgkin씨병, 식도암 등의 흉부에 발생한 악성종양에 방사선치료를 시행하는 경우 불가피하게 손상을 받게 된다. 방사선에 의한 폐의

손상은 1921년 Groover등²²⁾이 처음 보고한 후 1922년에 Hines²³⁾, Tyler와 Blackman²⁴⁾은 방사선폐염의 임상적 및 방사선학적 소견에 관하여 자세하게 기술하였고, Evans와 Leucutia²⁵⁾는 방사선폐염의 임상적 및 조직병리학적 변화를 보고하였다. 폐에 방사선조사를 시행하면 초기에 방사선폐염을 일으키고 말기에 폐의 섬유화를 초래한다. 방사선에 의한 폐손상의 조직병리학적 변화는 동물과 사람에서 많은 연구가 되어 왔다. Warren과 Spencer²⁶⁾는 사람에서 방사선폐염의 병리조직학적 변화는 폐포강유리질막(hyaline membrane)을 형성하고 폐포세포의 부종과 파괴 및 종창이 초기에 보이고 말기에는 혈관에 유리질화와 섬유소가 보이며 기관지벽에 섬유소가 나타난다고 하였으며, 방사선폐염의 근본형태는 유리질형성이고 손상의 원발병소는 폐포상피와 모세혈관의 내피세포라고 하였다. 그 후 방사선폐염의 원발병소를 혈관의 손상²⁷⁾²⁸⁾, 1형과 2형 폐포세포²⁹⁾³⁰⁾, 또는 림프관의 손상³¹⁾, 면역반응³²⁾의 여러 학설이 나왔으나 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. Wara등³³⁾은 방사선을 6~8 Gy이상 조사하면 방사선폐염을 유발할 수 있다고 하였으며, Travis³⁴⁾는 방사선폐염에 대한 한계선량(threshold dose)을 11 Gy, 방사선섬유화의 한계선량은 13 Gy라고 보고하였다. Kurohr와 Casarett³⁵⁾는 흰쥐의 폐에 방사선을 24 Gy 조사한 후 2주에 방사선폐염이 나타났으며 9주까지 지속되었고, 24 Gy에서 36 Gy를 조사한 후 폐의 섬유화가 4주에서 나타나기 시작하여 9주에는 빈도가 더욱 높았다고 하였다. Gross³⁶⁾는 폐의 방사선손상을 급성기, 중간기, 만성기의 3단계로 분류하였으며, 급성기는 방사선조사 후 2개월, 중간기는 2~9개월, 만성기는 9개월이후로 각각의 조직학적 변화를 기술하였다. 급성기의 조직학적 변화는 1형과 2형의 폐포세포(pneumocyte)의 변성과 간질강(interstitial space)의 부종 및 염증세포의 침윤이 보이며 폐포강(alveolar space)의 섬유소와 출혈이 나타나고 대식세포(macrophage)의 수가 증가된다. 모세혈관은 종창되며 폐색되고 내피세포의 변화를 초래한다. 중간기의 조직학적 변화는 1형 폐포세포의 수가 감소되고 2형 폐포세포는 커지고 수가 증가되며 비정상적인 형태를 보인다. 간질강에 단핵세포, 비만세포(mast cell), 염증세포 및 결합조직이 침윤되고 폐포강은

작아진다. 모세혈관의 변화는 더욱 심해져서 혈소판과 섬유소와 콜라겐으로 막히게 된다. 만성기는 1형 폐포세포의 수가 더욱 감소되고 2형 폐포세포는 정상크기와 정상 수로 된다. Travis등³⁷⁾은 폐의 방사선손상을 삼출성, 증식성, 회복성의 3단계로 분류하여 초기의 삼출성은 방사선조사 후 2~4개월, 증식성은 3~6개월 후, 회복성은 4~6개월에 나타나며 방사선에 의한 폐의 변화는 간질세포와 폐포강의 부종, 상피세포의 특이한 변화, 레티쿨린의 변화와 간질내에 교원질의 증가라고 하였으며, 폐손상의 원발병소는 혈관의 손상이고 2형 폐포세포는 표면활성물질(surfactant)의 형성장애를 일으켜서 무기폐(atelectasis)을 일으킨다고 하였다.

저자의 실험결과는 X-선 10 Gy와 15 Gy조사 후 4주에 폐포강에 대식세포가 약간 침윤되고 폐포중격의 박리가 경미하게 보였으며 혈관주위에 염증세포침윤이 나타나기 시작하였다. X-선 20 Gy조사 후 폐포강의 부종과 출혈, 폐포중격의 박리와 파괴 및 부종과 울혈이 나타남으로서 전형적인 방사선 폐염의 소견을 보여 주었다. X-선 30 Gy와 40 Gy군에서 방사선폐염의 소견이 만연성으로 보였으나 방사선섬유화는 보이지 않아 X-선 조사 후 4주까지 방사선에 의한 급성변화를 보여 주었다. 전자현미경소견은 X-선 20 Gy군에서 폐포세포의 변성과 사립체의 종창이 보였으며 혈관내피세포의 변성이 나타났고 2형 폐포세포가 증가되었으며 이는 폐포세포의 변성 후에 오는 재생기임을 알 수 있었으며, X-선 40 Gy군에서 폐포세포와 혈관의 변성이 더욱 심하였다.

최근에는 암치료에 방사선조사와 항암제를 병용하여 시행하는 경우가 점차 증가되고 있으며, 항암제 중에는 방사선의 효과를 증강시키는 작용이 있어서 이 증강효과가 정상조직에서도 있을 경우 합병증이 증가되어 치료가능비(therapeutic ratio)는 오히려 감소될 수 있기 때문에 임상에 적용하기 전에 많은 실험연구가 요구된다. 방사선조사와 항암제를 병용함으로써 항암제가 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실은 1959년 D'Angio등³⁸⁾이 Wilms씨종양 치료시 방사선 조사와 Actinomycin-D를 병용하여 방사선폐염과 피부반응이 더욱 심해짐을 보고한 이래 방사선조사와 항암제간의 상호작용에 관하여 많은 관심을 갖게 되었다.

항암제와 방사선조사를 병용한 경우 어떤 일정한 효과를 정량적 종말점(endpoint)으로 하여 정량적 종말점을 일으키는데 요구되는 방사선단독의 방사선량과, 방사선조사와 항암제를 병용한 경우의 방사선량의 비율을 증강율(enhancement ratio), 혹은 투여량-효과인자(dose effect factor : DEF)라 한다. 증강율은 항암제의 종류¹⁶⁾¹⁷⁾, 종양과 정상조직의 종류¹⁸⁾¹⁹⁾, 방사선조사와 항암제 투여와의 시간간격에 따라 다양하다²⁰⁾.

증강율

$$= \frac{\text{방사선조사단독시 방사선량}}{\text{방사선조사와 약물병용시 방사선량}}$$

Cis-DDP는 square-planar platinum coordination complex으로서 1969년 Rosenberg등⁴⁾에 의하여 항생 및 항암의 작용이 있다고 하였으며, 그 후 많은 악성종양에 사용되는 항암제로서 특히 고환암⁵⁾, 난소암⁶⁾, 두경부암⁷⁾과 폐암⁸⁾에 좋은 반응을 보인다고 하였다. Cis-DDP가 방사선조사와 작용하여 방사선의 효과를 증강시킬 수 있다는 사실은 1971년 Zak와 Drobnik³⁹⁾에 의하여 보고한 이래 많은 동물실험에서 입증되고 있다. Cis-DDP의 방사선에 대한 증강작용의 기전은 platinum약제가 방사선과 같이 세포의 DNA에 변화를 일으키며 DNA의 같은 가닥(strand)에 2개의 근접된 guanine에 결합하여 치사효과를 일으키므로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 알려져 있다⁴⁰⁾. Richmond와 Power⁴¹⁾는 Cis-DDP가 방사선의 감작제(radiosensitizer)로서 작용하며 특히, 저산소세포에서 그 작용이 크다고 하였으며, Douple등¹³⁾은 Cis-DDP가 방사선조사 후에 생기는 준치사손상(sublethal damage)과 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지한다고 하였다. 또한 Yan등⁴²⁾은 Cis-DDP가 종양의 재산소화(reoxygenation)를 일으키므로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였으나 아직까지 Cis-DDP의 방사선에 대한 증강효과의 기전은 확실하게 밝혀지지 않았다.

Cis-DDP와 방사선조사간의 시간간격에 따라 증강정도가 다르며 증강효과가 가장 높은 시기에 대하여 많은 연구가 되어 왔다. Overgaard와 Khan⁴⁴⁾은 C3H mammary carcinoma에 Cis-DDP와 방사선조사를 병행하여 동물의 50%가 국소제어(local

control) 되는 TCD₅₀을 관찰한 결과, 방사선조사 전 30분에 Cis-DDP를 준 경우 증강율이 1.7로 가장 높았고 방사선조사 직후와 4시간후는 1.2~1.3이었으며, 주위의 정상 피부의 증강효과는 없었다고 하였다. Twentyman등⁴⁴⁾은 종양에서 Cis-DDP와 방사선조사간의 시간간격에 따라 종양의 성장억제(growth delay)의 차이가 없었다고 하였으며, Douple등¹³⁾도 피부반응을 관찰하여 시간간격에 다른 증강정도의 차이가 없었다고 보고하여 Cis-DDP와 방사선조사간의 시간간격에 따른 증강효과에 대한 보고는 다양하였다. Cis-DDP의 방사선효과에 대한 증강작용의 기전은 밝혀지지 않았으나 방사선조사 전 Cis-DDP를 투여한 경우 증강효과가 높은 것은 Cis-DDP의 저산소세포에 대한 방사선감작효과가 있다고 할 수 있으며, 방사선조사 후 Cis-DDP를 투여한 경우 증강효과가 높은 것은 방사선조사에 의한 준치사손상(sublethal damage)의 회복을 저지하는 작용이 있다고 할 수 있다.

Cis-DDP와 방사선조사를 병용하여 증강율은 종양의 종류, 정상조직의 종류에 따라 다르며 종양에서는 1.34~2.16¹⁸⁾²⁰⁾으로 보고 되었으며 정상조직 중 식도는 1.5⁴⁵⁾, 공장의 소낭선세포는(jejunal crypt cell)는 1.22⁴⁶⁾, 피부는 1.08~1.35⁴⁷⁾, 신장은 1.1~1.3⁴⁸⁾으로 다양하다. Maase등²¹⁾은 마우스에서 방사선 조사와 Cis-DDP를 병용하여 폐의 손상을 호흡수와 치사율(lethality)을 정량적 종말점으로 하여 관찰한 결과, Cis-DDP 단독투여군에서 폐 호흡수의 변화가 없으므로 Cis-DDP자체는 폐의 손상을 일으키지 않는다고 하였다. Cis-DDP투여와 방사선조사병용군에서 Cis-DDP투여를 방사선조사 전·후 시간간격에 관계없이 증강율은 1.0으로써 Cis-DDP가 폐에서 방사선의 효과를 증강시키지 않는다고 하였으나, 조직학적 변화를 관찰한 보고는 없었기 때문에 저자는 폐에 방사선조사와 Cis-DDP투여를 병용하여 초기의 조직병리학적 변화를 토대로 하여 증강여부와 증강정도를 관찰하였다. 저자의 실험결과 광학현미경조건을 토대로 하여 폐포강의 출혈과 폐포중격의 파괴가 방사선조사 단독군은 20 Gy에서 나타나기 시작하였으며 병용군은 15 Gy에서 보이기 시작하였다. 전자현미경조건에서 폐포상피세포의 변성과 혈관기저막의 변성이 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 더욱

심하였다. 폐포중격의 파괴는 폐의 방사선손상의 중요한 초기변화이므로 정량적 종말점을 폐포중격의 파괴로 하여 증강율은 1.3이었으며 이는 Maase등²¹⁾이 보고한 증강율 1.0과는 상이하였으나 Stewart등⁴⁸⁾의 결과인 1.3과는 동일하였다. 앞으로 이를 토대로 하여 방사선조사와 Cis-DDP를 병용할 경우 방사선량을 조절하거나 Cis-DDP투여용량을 감소시킬 수 있는 기초적 자료가 될 수 있으며, 종양에서의 증강율과 비교 관찰함으로써 치료 가능성을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

Cis-DDP가 폐에서 방사선과 작용하여 방사선손상에 미치는 영향을 파악하기 위하여 흰쥐 48마리를 대상으로 방사선조사 단독군(10, 15, 20, 30, 40 Gy single dose), Cis-DDP(6mg/kg) 투여군, 방사선조사 후 Cis-DDP를 투여한 병용군으로 구분하여 일측 폐의 조직병리학적변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 폐에 방사선에 의한 방사선폐염의 조직학적 변화는 폐포상피세포와 혈관 내피세포의 변성으로서 광학현미경상 대식세포의 침윤, 폐포중격의 박리와 혈관 주위의 염세포침윤이 10 Gy군에서 나타나기 시작하여 방사선량이 증가할 수록 그 정도가 심하였다. 폐포강의 부종은 15 Gy군에서, 폐포강의 출혈과 폐포중격의 부종, 울혈 및 파괴는 20 Gy군에서 나타났으며 방사선량이 증가할 수록 심하였다. 전자현미경조건에서 폐포상피세포의 변성으로 공포형성과 2형 폐포세포가 증가되었다.

2) 방사선조사와 Cis-DDP 병용군은 광학현미경상 10 Gy군의 변화는 방사선 조사 단독군과 유사하였으며, 폐포강의 출혈과 폐포중격의 파괴가 15 Gy에서 나타나기 시작하였고 폐포중격의 박리도 방사선조사 단독군보다 심하게 나타났다. 전자현미경조건에서 폐포세포와 혈관내피세포의 변성이 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 더욱 심하게 나타남으로서 방사선폐염이 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 저선량에 나타나고 더욱 심하게 일어남을 보여 주었다.

3) 방사선과 Cis-DDP를 병용하여 폐손상의 초기변화로서 폐포중격의 파괴를 정량적 종말점으로

하여 증강율은 1.3이었다.

References

- 1) Brown RF : *Development of experimental radiation pneumonitis. Arch Path* 1956 : 71 : 437-444
- 2) Smith JC : *Experimental radiation pneumonitis. The American Review of Respiratory Disease* 1963 : 87 : 656-665
- 3) Prato FS, Kurdaysk R, Saibil EA, Carutters JS, Rider WD, Norman A : *The incidence of radiation pneumonitis as a results of single fraction upen half body irradiation. Cancer* 1976 : 30 : 71-78
- 4) Rosenberg B, Von Camp L, Trosko JE, Mansour VH : *Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents. Nature Lond* 1969 : 222 : 385
- 5) Highby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland HJ : *Diammine-dichloroplatinum- a phase I study showing response in testicular and other tumor. Cancer* 1974 : 33 : 1219
- 6) William CJ, Meed B, Arnold A, Green J, Buchardaw R, Whitemoure M : *Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma : Initial experience using a platinum-based combination. Cancer* 1982 : 49 : 1778-1783
- 7) Wittes RE, Brescia R, Young CW, Golbey BD, Krakoff RH : *Combination chemotherapy with cis-platin and bleomycin in tumors of the head and neck. Oncology* 1975 : 32 : 202-207
- 8) Rozencweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia JM : *Cis-diammineplatinum(II). New Cancer Drug Ann Int Med* 1977 : 86 : 803-812
- 9) Herr HW, Yogoda A, Bata M, Sogani PC, Whitmore Jr WF : *Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. Cancer* 1983 : 52 : 2205-2208
- 10) Douple EB, Richmond RC, Logan ME : *Therapeutic potentiation in mouse mammary tumor and in intracerebral rat brain tumor by combined treatment with cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. J Clin Hemat Oncol* 1977 : 7 : 585-603
- 11) Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL : *Radiation-induced DNA damage and lethality in E Coli as modified by the antitumor agent cis-dichlorodiammineplatinum(II). Radiat Res* 1977 : 71 : 447-460
- 12) Richmond RC, Powere FL : *Radiation-sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiamminplatinum (II). Radiat Res* 1976 : 68 : 251-257
- 13) Douple EB, Eatons WL, Talloh ME : *Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1383-1385
- 14) Douple EB, Richmond RC : *Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. Brit J Cancer* 1978 : 37 : suppl III 98-102
- 15) Douple EB, Richmond RC : *Radiosensitization of hypoxic tumors cells by cis-and trans-dichlorodiammineplatinum(II). Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1369-1372
- 16) Phllips TL, Fu KK : *Quantitation of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissue. Cancer* 1976 : 37 : 1186-1200
- 17) Phillips TL, Fu KK : *Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissue. Cancer* 1978 : 40 : 487-494
- 18) Bartelink H, Kallmann RF, Rapcchietta D, Hart AAM : *Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedule of cis-dichlorodiammineplatinum(II) and irradiation. Radiother Oncol* 1986 : 6 : 61-74
- 19) Phillips TL, Fu KK : *The interaction of drug and radiation effets on normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 : 4 : 59-64
- 20) Fu KK : *Biologic basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer* 1985 : 5 : 2123-2130
- 21) Von der Maase H, Overgaard J, Vaeth M : *Effect of cancer chemotherapeutic drgus on radiation-induced lung damage in mice. Radiother Oncol* 1986 : 5 : 245-257
- 22) Groover TA, Christie AC, Meritt EA : *Observation on the use of the copper filter in the roentgen treatment of deep-seated malignancies. South Med J* 1992 : 15 : 440-444 In *Ann Int Medicine* 1977 : 86 : 81-92
- 23) Hines LE : *Fibrosis of the lung following roentgen-ray treatment of tumor JAMA* 1922 : 79 : 720-722
- 24) Tyler AF, Blackman JR : *Effect of heavy radiation on the pleura and lungs. J Radiol* 1922 : 3 : 469-475
- 25) Evans WA, Leucutia T : *Intrathoracic changes induced by heavy radiation. Am J Roentgenol* 1925 : 13 : 203-220
- 26) Warren S, Spencer J : *Radiation reaction in the lung. Am J Roentgenol & Rad Therapy* 1940 : 43 : 682-701

- 27) Adamson LYR, Bowden DH, Wyatt JP : *A pathway to pulmonary fibrosis on ultrastructural study of mouse and rat following radiation to the whole body and hemithorax. Am J Path* 1979 : 58 : 481-498
- 28) Maisin JR : *The ultrastructure of the lung of mice exposed to a supra-lethal dose of ionizing radiation on the thorax. Radiat Res* 1970 : 44 : 545-564
- 29) Bennett DE, Millim RR, Ackerman LV : *Bilateral radiation pneumonitis : a complication of the radiotherapy of bronchogenic carcinoma. Cancer* 1969 : 23 : 1001-1004
- 30) Faulkner CS, Connolly KS : *The ultrastructure of ⁶⁰Co radiation pneumonitis in rats. Lab Invest* 1973 : 28 : 543-553
- 31) Smith JC : *Radiation pneumonitis : Case report of bilateral reaction after unilateral irradiation. Ann Rev Resp Dis* 1964 : 89 : 264-269
- 32) Madrozo A, Suzuki Y, Ching J : *Radiation pneumonitis : Ultrastructural changes in the pulmonary alveoli following high doses of radiation. Arch Path* 1973 : 96 : 262-268
- 33) Wara WM, Phillips TL, Margolis LW, Smith V : *Radiation pneumonitis : A new approach to the deviation of time dose factors. Cancer* 1973 : 32 : 547-551
- 34) Tavis EL : *The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 : 6 : 345-347
- 35) Kurohara SS, Casarett GW : *Effect of single thoracic X-ray exposure in rats. Radiat Res* 1972 : 52 : 263-290
- 36) Gross NJ : *Pulmonary effects of radiation therapy. Am Int Med* 1977 : 86 : 81-92
- 37) Travis EL, Harley RA, Fenn JO, Klobiukowski CJ, Hargrove HB : *Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977 : 2 : 475-490
- 38) D'Angio GJ, Farber D, Maddok CL : *Potentiation of X-ray effects by actinomycin-D. Radiology* 1959 : 73 : 175-177
- 39) Zak M, Drobnik J : *Effect of cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the post-irradiation on lethality in mice after irradiation with X-ray. Strehelentherapie* 1971 : 141 : 112-115
- 40) Szumiel I, Nias AHW : *The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on chine hamster ovary cells in vitro. Br J Cancer* 1976 : 33 : 450-458
- 41) Richmond RC, Power FL : *Radiation sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiammineplatinum (II). Radiat Res* 1976 : 68 : 251-257
- 42) Yan R, Duran RE : *The response of hypoxic cells in SCL VII murine tumor to treatment with cisplatin and X-ray. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 : 20 : 271-274
- 43) Overgaard J, Kahn AR : *Selective enhancement of radiation response in a C3H mammary carcinoma by cisplatin. Cancer Treat Rep* 1981 : 65 : 501-503
- 44) Twentymen PR, Kellman RF, Brown JM : *The effects of time between X-irradiation and chemotherapy on the growth of three solid mouse tumors III. Cis-diamminedichloroplatinum. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1365-1367
- 45) Phillips TL : *Rationale for the selection of combined treatment schedule using fractionated radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1369-1372
- 46) Von der Maase H : *Interaction of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-dichlorodiamminplatinum(II) in intestinal cryp cells. Br J Cancer* 1984 : 49 : 779-786
- 47) Von der Maase H : *Effect of cancer chemotherapeutic drugs in the radiation-induced skin reaction in mouse feet. Br J Radiol* 1984 : 57 : 697-707
- 48) Stewart FA, Bohlken S, Bartelink H : *Renal damage in mice after treatment with cis-platinum alone or in combination with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 927-933