

## 흰쥐 장에서 Cis-Diammine Dichloro Platinum(II)의 방사선손상에 대한 효과

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실 및 의과학연구소  
이 경 자 · 이 정 식

= Abstract =

### The Effect of Cis-Diammine Dichloro Platinum(II) on Radiation Injury in the Rat Bowel

Kyung-Ja Lee · Chung Sik Rhee

*Department of Radiology, College of Medicine and Ewha Medical Research Center,  
Ewha Womans University*

**Objective :** This experimental study was performed for evaluate the effects of cis-diamminedichloroplatinum(II)(cis-DDP) on the radiation injury of rat bowel by histopathologic changes.

**Method and materials :** Rats were exposed to entire abdomen by a single doses of X-ray(6-10 Gy) without or with cis-DDP(2.5mg/kg). Rats were divided into 3 groups such as radiation alone, cis-DDP alone and combined group. In combined group, cis-DDP was given 30 minutes before or immediately after irradiation.

**Results :** Cis-DDP induced the inflammatory cell infiltrations with focal necrosis of the mucosa in the small bowel and no abnormal change in the large bowel. In radiation alone group, mucosal necrosis, submucosal fibrosis and muscular necrosis were prominent changes in small bowel and submucosal fibrosis in the large bowel. The submucosal fibrosis in the small bowel was appeared in 10 Gy of radiation alone group and 8 Gy of cis-DDP infusion after radiation and 6 Gy of cis-DDP infusion before radiation of combined group. In the large bowel, submucosal fibrosis was noted in 8 Gy of radiation alone group and 8 Gy of cis-DDP infusion after radiation and 6 Gy of cis-DDP infusion before radiation of combined group. In the small bowel, the enhancement ratio was 1.67 in a group of cis-DDP infusion before radiation and 1.25 in a group of cis-DDP infusion after radiation as the end point was the submucosal fibrosis. In the large bowel, the enhancement ratio was 1.33 in a group of cis-DDP infusion before radiation and 1.0 in a group of cis-DDP infusion after radiation as the end point was the submucosal fibrosis.

**Conclusion :** This study suggested that cis-DDP enhance the radiation effect in the small and large bowel especially when cis-DDP was infused before radiation.

**KEY WORDS :** Radiation injury · Cis-DDP · Rat bowel.

## 서 론

장은 복강내의 악성종양에 방사선치료를 하는 경우 불가피하게 방사선손상을 받는 장기이며 특히 소장은 방사선에 예민한 기관 중 하나이다. 또한 근래에는 암치료에 다각적 방법으로 수술, 방사선치료 및 항암제를 병행하는 경우가 많이 있으며 방사선치료는 국소적 제어율을 높이고 항암제는 원격전이를 감소시킴으로써 생존율을 높이는 데 목적이 있다. 방사선치료와 항암제를 병행하는 경우 항암제가 방사선의 효과를 증강시키는 작용이 있는 약물로서 Actinomycin D, adriamycin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, BCNU, bleomycin 등이 알려져 왔으며<sup>11</sup> 그 후 항암제와 방사선과의 상호작용에 관한 많은 연구가 되고 있다<sup>23,40</sup>. 근래에 가장 많이 이용되는 항암제 중 하나로 cis-diamminedichloroplatinum(II) (이하 cis-DDP)은 platinum complex로서, 특히 난소암<sup>5</sup>, 고환암<sup>6</sup>, 두경부암, 방광암<sup>7</sup> 및 자궁경부암<sup>8</sup>에 효과가 있다. 또한, cis-DDP는 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시키는 상가작용(additivity)<sup>9</sup>, 혹은 저산소세포에서 방사선감작제(radiosensitizer)<sup>10,11</sup>로 작용한다는 사실이 생체내 및 시험관내 실험에서 증명되어지고 있다. 이러한 항암제의 방사선에 대한 증강효과는 항암제의 종류<sup>12,13</sup>, 종양과<sup>14</sup> 정상조직의 종류<sup>15</sup>, 방사선조사와 항암제투여간의 시간 간격에<sup>16</sup> 따라 다양하다.

Cis-DDP 자체가 위장관에 손상을 주는 항암제이므로 방사선조사와 cis-DDP를 병용할 경우 정상조직인 장에 방사선의 효과가 증강되어 합병증이 증가될 가능성이 높다. 따라서 방사선조사와 cis-DDP를 병행하여 정상 장의 증강율(enhancement ratio)를 파악함으로써 치료가능비(therapeutic ratio)를 높일 수 있다. 이에 저자는 흰쥐의 전복부에 방사선조사와 cis-DDP를 투여하여 장의 조직학적 변화를 관찰함으로써 cis-DDP가 방사선에 미치는 영향과 증강정도를 파악하기 위하여 본 실험을 시도하였다.

## 실험대상 및 방법

실험동물은 성별의 구별없이 생 후 4~5개월, 체중 200~300gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 44마리를 대상으로 하였다(Table 1). 정상대조군은 방사선조사나 약물

을 투여하지 않은 흰쥐를 사용하였고, 약물단독군은 cis-DDP(Cisplan, 동아제약) 2.5mg/kg을 흰쥐 복강에 주입하였으며 각군에 4마리를 사용하였다. 방사선조사 단독군은 X-ray 조사선량에 따라 6 Gy, 8 Gy 및 10 Gy의 3군으로 분류하여 각군에 4마리를 사용하였다. 방사선조사와 cis-DDP투여 병행군은 방사선조사 전 cis-DDP 투여군과, 방사선조사 후 cis-DDP투여군의 2군으로 분류하였으며 이를 다시 방사선조사 선량에 따라 6 Gy, 8 Gy 및 10 Gy군으로 구분하였다. 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 방사선조사 전 30분에 cis-DDP 2.5mg/kg을 동물의 복강에 주입한 후 방사선조사를 하였으며, 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 방사선조사를 시행한 후 즉시 cis-DDP 2.5mg/kg를 복강에 주입하였다. 방사선조사는 동물을 에테르로 가볍게 흡입마취한 후 고정틀에 사지를 고정하고 6MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐의 복부에 단일 조사하였다. 방사선을 복부에 균등하게 조사하기 위하여 볼루스(bolus)와 판톰(phantom)를 적절히 사용하였으며 조사면은 7×12cm의 넓이로 하고 타겟트와 조사면간의 거리는 80cm로 고정하였다.

실험이 종결된 후 30일에 각 군의 동물을 희생시키고 개복하여 소장과 대장을 절제한 후 육안적으로 관찰하였으며, 광학현미경학적 검사를 하기 위하여 10% 중성포르마린에 고정된 후 Hematoxylin-Eosin염색을 시행하여 관찰하였다. 전자현미경검사는 1mm<sup>3</sup>의 조직을 1%OsO<sub>4</sub>

Table 1. Grouping of experiments

Group	Radiation dose(Gy)	No. of rat
Normal		4
Cis-DDP		4
Radiation	6	4
	8	4
	10	4
Radiation + cis-DDP		
	Cis-DDP after Radiation	
Cis-DDP before Radiation	6	4
	8	4
	10	4
Total		44

**Table 2.** Histopathologic changes of the small bowel

Groups	Rad.Dose Change (Gy)	Mucosa			Submucosa		Muscle	
		ED	IF	NC	GA	FB	NC	BV
Normal	-	-	-	-	-	-	-	-
Cis-DDP	-	+ - + +	+ (F)	-	-	++	-	-
RT	6	-	+	-	-	-	-	-
	8	+	+	+	-	-	+	-
	10	+	+++	+	-	+	+	vasculitis
RT+cis-DDP	6	+	+	+	-	-	-	-
	8	+	+	+	-	+	+	-
	10	+	++	+	-	+	+	-
Cis-DDP+RT	6	+	+	+	-	+	-	-
	8	+	++	+	+	+	+	(small infarct)
	10	+	++	+	++	++	++	++

ED : Edema, IF : Inflammatory cell infiltrations, GA : Gland atrophy

F : Focal, FB : Fibrosis, NC : Necrosis, BV : Blood vessel, RT : Radiation

- : absent change, + : minimal change, ++ : moderate change, +++ : severe change

in phosphate buffer(pH 7.4)용액에 2시간 고정시킨 후 알코홀로 탈수하고 Epon 812에 포매하여 박절한 후 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 전자현미경(Hitachi Hu-600)으로 관찰하였으며, 장의 광학현미경 소견과 전자현미경 소견을 토대로 cis-DDP가 흰쥐의 장에서 방사선조사에 미치는 영향을 비교 관찰하였다.

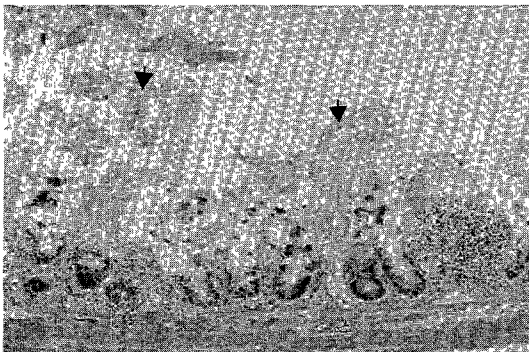
## 결 과

### 1. 소장의 병리학적 소견

#### 1) 광학현미경소견(Table 2)

##### (1) 정상대조군

점막, 점막하조직 및 근층이 정상으로 유지되어 있었다.



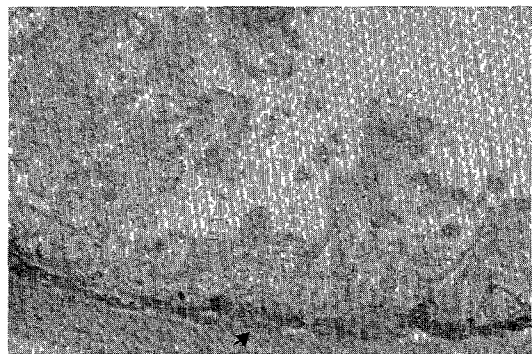
**Fig. 1.** Cis-DDP alone, small bowel : Chronic inflammatory cell infiltrations in the mucosa and nonspecific mucosal necrosis(arrow)(H & E).

##### (2) Cis-DDP군

점막에 정도의 염증세포침윤과 국소적인 괴사가 관찰되었다(Fig. 1).

##### (3) 방사선조사군

방사선조사 6 Gy군에서 점막에 정도의 부종과 염증세포침윤이 관찰되었으며 8 Gy군에서 점막에 정도의 괴사와 근층의 괴사가 보였다. 10 Gy군에서 점막에 심한 염증세포의 침윤과 점막하조직에 정도의 섬유화(Fig. 2)와 혈관염(Fig. 3)의 소견이 보였다. 방사선에 의한 초기 변화로 점막의 염증세포침윤, 괴사, 점막하조직의 섬유화 및 근층의 괴사가 관찰되었으며 점막의 염증반응은 6 Gy에서 나타나기 시작하여 방사선 선량이 증가할 수록 심하여졌다. 점막하조직의 섬유화는 10 Gy에서 근층의 괴사는



**Fig. 2.** X-10 Gy, small bowel : Necrosis of mucosa and submucosal fibrosis(arrow)(H & E).

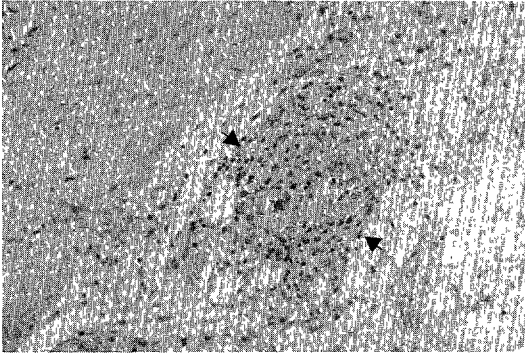


Fig. 3. X-10 Gy, small bowel : Perivascular chronic inflammatory cell infiltrations(arrow)(H & E).

8 Gy에서 나타나기 시작하였다.

(4) 방사선조사와 cis-DDP병행군

① 방사선조사 후 cis-DDP투여군

6 Gy병행군에서 점막의 괴사가 국소적으로 보였으며 점막하조직의 섬유화는 8 Gy병행군에서 나타나기 시작하였으며 그 외의 변화는 방사선조사 단독군과 유사하였다.

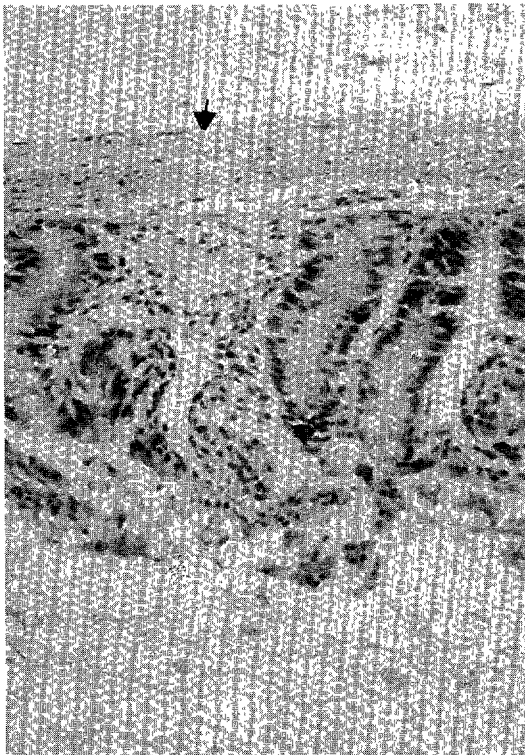


Fig. 4. Cis-DDP before X-10 Gy, small bowel : Atrophy of mucosa(arrow)(H & E).

② 방사선조사 전 cis-DDP투여군

점막하조직의 섬유화가 6 Gy병행군에서 나타나기 시작하였고 근층의 위축과 경색이 보임으로서 방사선조사 후 cis-DDP투여군에 비하여 초기에 심한 변화가 관찰되었다(Fig. 4).

2) 전자현미경 소견

Cis-DDP투여군은 점막에 표제성 괴사와 만성 염증세포의 침윤이 관찰 되었다. 방사선조사 8 Gy군은 경색(infarction)이 보였으며 방사선조사 10 Gy군은 내피의 종창과 섬유성 콜라겐의 증가와 혈관주위에 염증이 관찰되었다(Fig. 5). 10 Gy의 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 점막하조직의 염증세포의 침윤, 점막의 만연성 변성과 핵농축(pyknosis), 상피에 공포와 많은 전자물질(electron dense body)이 보였다(Fig. 6). 방사선조사전 cis-DDP투여군은 점막의 변성과 위축이 보였으며 점막하조직에 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

이상의 소장에서의 변화를 종합하여 보면 점막의 괴사는 방사선조사 단독군은 8 Gy, 방사선조사와 cis-DDP병행군은 cis-DDP투여시간에 관계없이 6 Gy에서 나타나기 시작하였다. 점막하조직의 섬유화는 방사선조사 단독군의 10 Gy군에서, 방사선조사 후 cis-DDP투여군의 8 Gy군

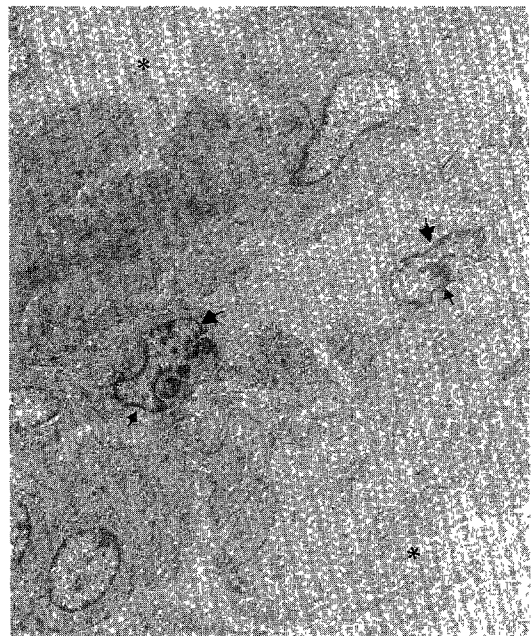


Fig. 5. X-10 Gy, small bowel : Swollen endothelium (arrow) with increased fibrocollagenous tissue(\*) in electron microscopy( $\times 5000$ ).

에서, 방사선조사 전 cis-DDP투여군의 6 Gy군에서 나타났다. 근층의 괴사는 3군 모두 8 Gy에서 보였다. 점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증가율이 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.67(10 Gy/6 Gy), 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 1.25(10 Gy/8 Gy)이었다.

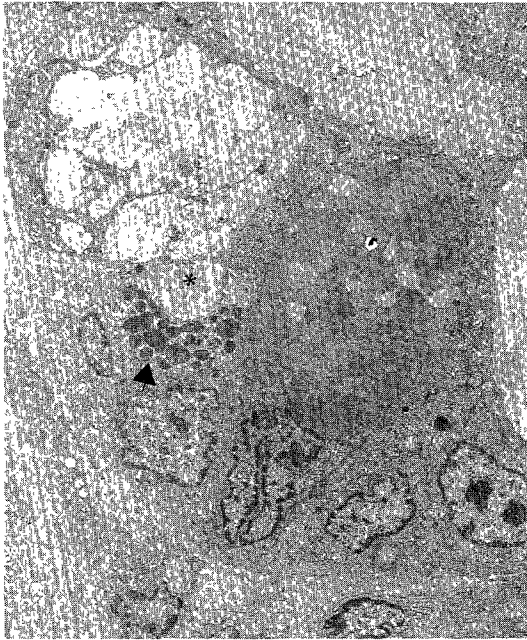


Fig. 6. Cis-DDP after X-10 Gy, small bowel : Clear vacuoles(\*) at epithelium with numerous electron dense bodies(arrow) in electron microscopy(X 5000).

## 2. 대장의 병리조직학적 소견

### 1) 광학현미경 소견(Table 3)

#### (1) 정상대조군

점막, 점막하조직 및 근층이 정상으로 유지되어 있었다.

#### (2) Cis-DDP투여군

점막에 경미한 염증세포침윤이 나타났으며 점막하조직과 근층은 정상으로 유지되어 있었다.

#### (3) 방사선조사 단독군

6 Gy군에서 점막의 부종과 염증세포침윤이 관찰되었다. 8 Gy군에서 점막의 변화는 6 Gy군과 유사하였으며 점막하조직의 섬유화는 경미하게 보였으며(Fig. 7), 10 Gy군에서 점막하조직의 섬유화가 더 심하여졌다.



Fig. 7. Cis-DDP after X-8 Gy, large bowel : Submucosal fibrosis(arrow)(H & E).

Table 3. Histopathologic changes of the large bowel

Groups	Rad.Dose Change (Gy)	Mucosa					Submucosa		Muscle
		ED	IF	NC	GA	GB	FB	ED	NC
Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
Cis-DDP		-	+	-	-	+	-	-	-
RT	6	+	+	-	-	+	-	-	-
	8	+	+	-	+	+	+	-	-
	10	+	+	-	+	+	++	-	-
RT+cis-DDP	6	+	+	-	-	+	-	-	-
	8	+	+	-	+	+	+	-	-
	10	+	+	-	+	+	++	+ - + +	-
Cis-DDP+RT	6	+	++	+	+	+	+	-	-
	8	+	+	+	+	+	+	-	-
	10	+	++	++	++	+	++	+	-

ED : Edema, IF : Inflammatory cell infiltrations, NC : Necrosis  
GA : Gland atropy, GB : Goblet cell, FB : Fibrosis  
RT : Radiation

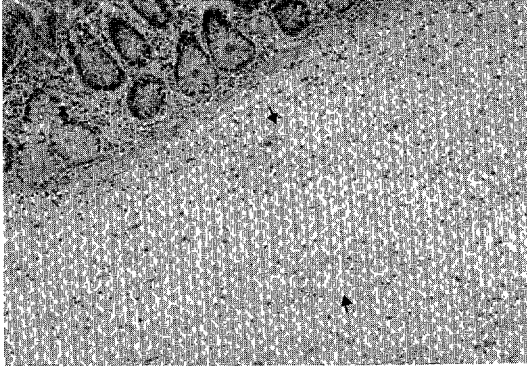


Fig. 8. Cis-DDP after X-10 Gy, large bowel : Severe submucosal edema(arrow)(H & E).

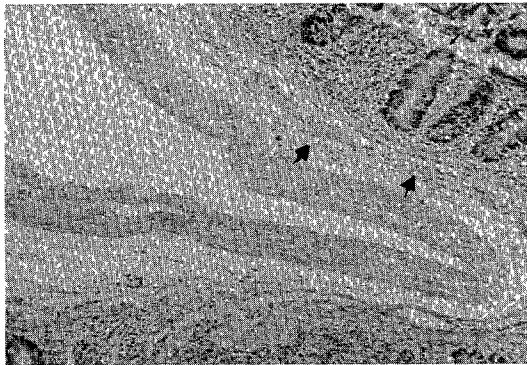


Fig. 9. Cis-DDP before X-6 Gy, large bowel : Atrophy of mucosa(small arrow) and submucosal fibrosis(large arrow)(H & E).

#### (4) 방사선조사와 cis-DDP 병행군

##### ① 방사선조사 후 cis-DDP투여군

6 Gy병행군에서 점막의 부종과 염증세포침윤이 관찰되었으며 점막하조직의 섬유화가 8 Gy에서 관찰되어 방사선조사 단독군과 유사하였으며, 10 Gy병행군에서 점막하조직의 심한 부종이 관찰되었다(Fig. 8).

##### ② 방사선조사 전 cis-DDP투여군

점막의 괴사와 점막하조직의 섬유화는 6 Gy병행군에서 나타나기 시작하여(Fig. 9) 10 Gy 병행군에서 더욱 심하였으며, 이는 방사선조사 후 cis-DDP투여군과 비교하여 초기에 더 심한 변화를 보였다.

#### 2) 전자현미경 소견

방사선조사 10 Gy군에서 점막상피의 변성이 관찰되었으며(Fig. 10) 방사선조사 전 cis-DDP 투여군에서 점막상피의 변성과 많은 염증세포의 침윤이 관찰되었고(Fig.

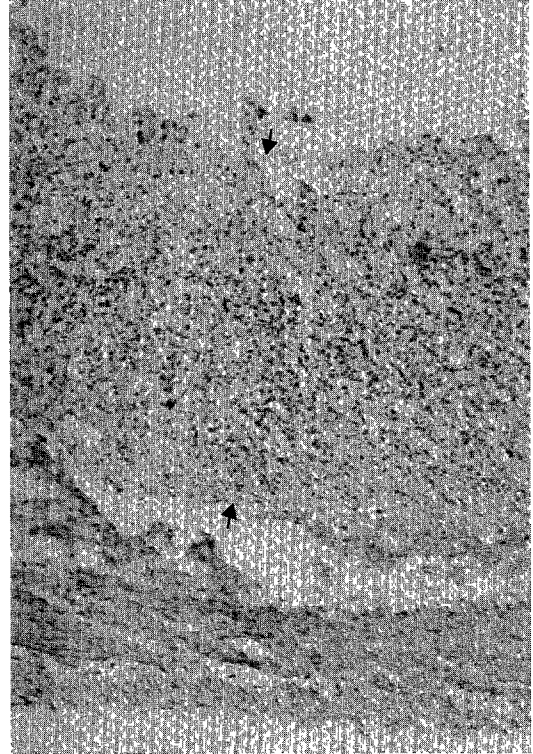


Fig. 10. Cis-DDP before X-10 Gy, large bowel : Degeneration of epithelium and inflammatory cell infiltrations in the mucosa(arrow)(H & E).

11) 모세혈관의 내피의 증창, 섬유성 콜라겐의 증가와 많은 공포가 관찰되었다(Fig. 12).

이상의 대장의 변화를 종합하여 보면 점막의 괴사는 방사선조사 단독군과 방사선조사 후 cis-DDP투여군에서는 관찰되지 않았으며 병행군에서 방사선조사 전 cis-DDP 투여군의 6 Gy에서 나타나기 시작하여 10 Gy군에서 심하여졌다. 점막하조직의 섬유화는 방사선조사 단독군과 방사선조사 후 cis-DDP병행군 모두 8 Gy에서 나타났으며 방사선조사 전 cis-DDP병행군은 6 Gy에서 관찰되었으며 방사선 선량에 비례하여 정도가 심하여졌다.

점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증강율은 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.33(8 Gy/6 Gy), 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 1.0(8 Gy/8 Gy)이었다.

## 고 안

Cis-DDP가 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강

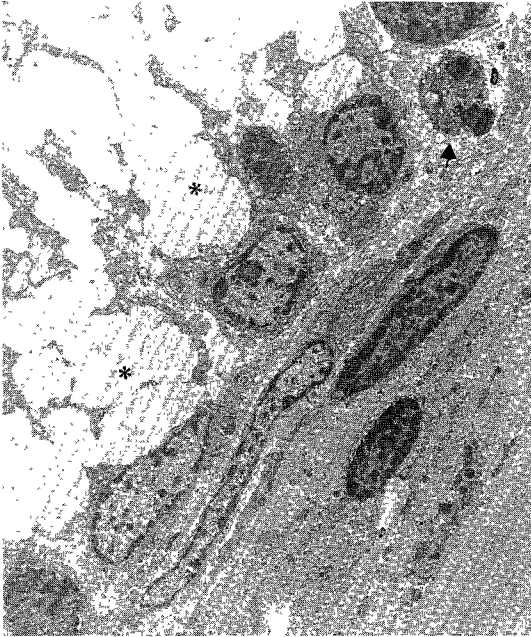


Fig. 11. X-10 Gy, large bowel : Degeneration of epithelium and pyknosis(arrow) and vacuoles(\*) at epithelium in electron microscopy(X6000).

시킨다는 사실은 1971년 Zak와 Drobnik<sup>17)</sup>에 의하여 처음 발표되었으며, cis-DDP와 방사선 모두 세포의 일차 표적세포(primary target)가 염색체의 DNA로서 세포사 효과(cell killing effect)에서 상가작용(additivity)이상의 효과가 있다고 하였다. 그 후 Richmond와 Power<sup>11)</sup>는 cis-DDP가 방사선의 감작제(radiosensitizer)로서 작용하며 특히 저산소세포에서 그 작용이 크다고 하였다. Douple등<sup>18)</sup>에 의하면 cis-DDP가 방사선조사 후에 생기는 준치사손상(sublethal damage) 및 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지시킨다고 하였으며 Yan<sup>19)</sup>등은 cis-DDP가 종양의 재산소화(reoxygenation)을 일으킴으로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였으나 아직까지 cis-DDP의 방사선에 대한 증강효과의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 이러한 항암제의 방사선에 대한 증강효과가 정상조직에도 있을 경우 정상조직의 방사선에 대한 내선량(tolerable dose)의 변화가 오기 때문에 합병증이 증가되어 치료가능성은 오히려 감소된다. 장은 자궁경부암, 난소암, 혹은 방광암 등의 복강내 방사선치료를 하는 경우 불가피하게 방사선손상을 받게 되는 장기로서 cis-DDP자체가 위장관에 독성이 있기 때문에<sup>20)</sup> cis-DDP와 방사선조사를 병행할 경우 장의

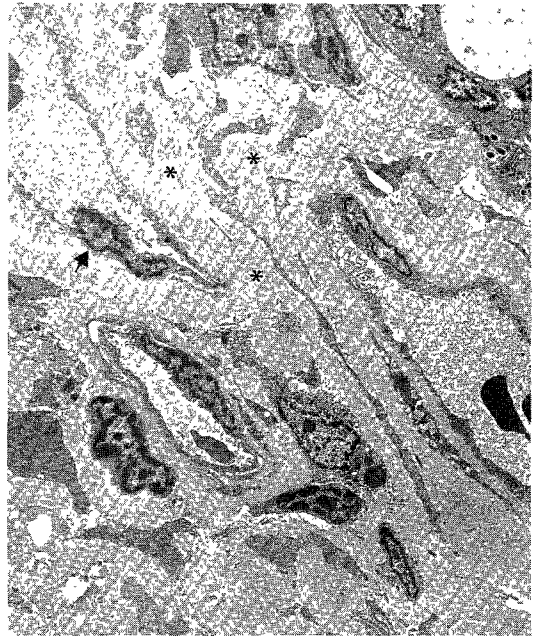


Fig. 12. Cis-DDP before X-10 Gy, large bowel : Swelling of capillary endothelium(arrow) with increased fibrocollagenous connective tissue(\*) in electron microscopy(X4000).

방사선에 대한 내선량의 변화를 일으키며 따라서 합병증이 증가될 가능성이 있으므로 정상 장의 증강율을 파악함은 필수적이다.

Cis-DDP는 platinum complex로서 1969년 Rosenberg<sup>21)</sup>에 의하여 박테리아에서 세포분리를 억제한다는 사실이 처음 보고 되었으며, Hill등<sup>22)</sup>에 의하여 사람에게서 항암효과가 있다는 사실이 알려진 이래 최근에는 난소암<sup>5)</sup>, 고환암<sup>6)</sup>, 방광암<sup>7)</sup>, 자궁경부암<sup>8)</sup>, 두경부암, 폐암 및 식도암에<sup>23)</sup> 널리 쓰이는 항암제이다. Cis-DDP는 위장관과 신장에 독성이 있으며<sup>24)25)</sup>, 위장관의 증식능력(proliferative activity)을 억제하는 작용이 있다. Burholt등<sup>26)</sup>은 마우스에 cis-DDP를 주입한 후 대장의 증식능력을 관찰한 결과 cis-DDP의 용량이 4mg/kg까지는 대장의 증식능력이 약간 억제되었고 8mg/kg 이상 준 경우 현저하게 억제되었으며, 이 억제현상은 cis-DDP주입 후 24시간에 가장 심하였고 5일 후에는 정상으로 회복되었다고 하였다. Wondergem등<sup>27)</sup>은 cis-DDP를 주입한 후 공장(小腸)의 소낭선세포를 측정한 결과 cis-DDP의 용량이 4mg/kg까지는 소낭선세포가 감소되지 않았고 6mg/kg 이상 주입한 경우 감소되었다고 하였다. Ito, Komaki 및

Milas<sup>28)</sup>는 마우스에서 cis-DDP를 13mg/kg복강내 주입하여 대장의 소낭선세포의 생존수가 감소되지 않으므로써 cis-DDP자체는 대장의 소낭선세포의 손상을 일으키지 않는다고 하였다. Cis-DDP의 위장관에 미치는 영향에 관한 연구는 대부분 급성변화로 소낭선세포의 증식능력을 정량적 종말점으로 하였으며 조직학적변화에 관한 연구보고는 거의 없었다. 저자의 실험결과는 cis-DDP(2.5mg/kg)투여에 의한 소장 조직학적 변화는 점막에 정도의 염증세포의 침윤과 국소적으로 괴사가 관찰되었으며 대장의 변화는 점막에 경미한 염증세포의 침윤만 관찰되어 소장에 주로 변화를 일으킨다고 할 수 있었다.

위장관은 방사선에 예민한 기관으로 복강내 악성종양에 방사선치료를 시행하는 경우 방사선 선량에 제한을 받게 되는 주 원인이 된다. 방사선손상은 급성과 만성으로 구분하며 만성변화는 저선량에도 올 수 있기 때문에 문제가 된다. 위장관에 방사선조사를 하면 초기변화는 급속히 재생되는 점막의 상피세포의 손상이 오며, 후기변화는 초기에 생긴 변화의 결과로 온다는 가설과, 서서히 증식되는 세포 즉, 점막하조직의 혈관조직, 결합조직 및 근육층의 손상으로 온다는 가설이<sup>29)</sup> 있으나 아직까지 정확한 표적 세포(target cell)는 알려져 있지 않다. Jensen등<sup>30)</sup>은 흰쥐의 소장에 방사선조사를 17~21 Gy시행하여 급성변화는 점막의 궤양, 상피의 비정형성과 장막의 비후로 방사선조사 후 2주에 나타나며 만성변화는 혈관경화증(vascular sclerosis), 섬유화, 림프질의 울혈과 ileitis cystica profunda로서 방사선조사 후 6~8주에 나타난다고 하였다. Trott등<sup>31)</sup>은 흰쥐의 대장에 방사선을 23 Gy조사한 후 30일에서 200일까지 조직학적변화를 관찰하여 방사선에 의한 일차적인 손상은 점막과 점막하기질(stroma)의 미세혈관이며, 점차 점막의 위축이 오고 점막과 점막하동맥의 내막증식증(intimal proliferation)과 내피하부종(subendothelial edema)이 온다고 하였다. 만성변화는 초기에 생긴 점막의 위축에 염증반응과 괴사(necrosis)를 일으키며, 이차적으로 박테리아의 감염이 동반되어 혈관의 혈전증(thrombosis)이 와서 결국 궤양을 일으키며 궤양이 깊게 들어가면 장의 폐색을 일으킨다고 하였다. 그러나 Terry등<sup>32)</sup>은 만성변화의 원인은 점막하조직의 섬유화로 점막근층(muscularis mucosa)이 딱딱하고 비정상적으로 콜라겐이 침윤되어 협착증이 온다고 하였다. 또한 Dewit등<sup>33)</sup>은 흰쥐의 직장에서 방사선의 일차반응은 점막하조직의 섬유화이고 이차적으로 점막이 위

축되고 염증반응으로 궤양을 일으킨다고 하였다.

장의 방사선손상의 측정으로 급성변화는 장의 소낭선세포의 소집락 측정검사(microcolony assay)를 이용하며 만성변화는 치사율이나 조직학적 변화를 점수제도를 이용하는 방법이 있다. 또한 만성변화는 주로 섬유화가 일어나기 때문에 콜라겐을 측정하는 방법이 이용된다. Black등<sup>34)</sup>은 흰쥐의 대장에 방사선조사를 하여 대장의 손상을 조직학적으로 궤양, colitis cystica profunda, 비정형성상피재생(atypical epithelial regeneration), 섬유화 및 혈관경화증(vascular sclerosis)의 5종류로 분류하였으며 손상의 정도를 정량분석하기 위하여 grade 1에서 3까지 구분하여 관찰하였다.

저자는 방사선조사 후 30일에 소장과 대장의 조직학적 변화를 관찰한 결과 소장의 변화는 점막의 괴사, 점막하층의 섬유화와 근층의 괴사가 주 변화로서 급성과 만성변화가 동반된 상태였다. 소장점막의 괴사는 8 Gy, 점막하층의 섬유화는 10 Gy, 근층의 괴사는 8 Gy에서 각각 관찰되었다. 대장의 변화는 점막하층의 섬유화로서 8 Gy에서 나타나기 시작하였으며 10 Gy에서 더 심하여졌으며 점막과 근층의 괴사는 관찰되지 않았다. 따라서 소장과 대장의 방사선손상의 만성변화로 점막하조직의 섬유화가 가장 중요한 변화이었다.

항암제와 방사선조사를 병행하는 경우 어떤 일정한 효과를 일으키는 정량적 종말점(end points)을 이루는데 요구되는 방사선조사 단독시의 방사선 선량과, 방사선조사와 항암제를 병용한 경우의 방사선 선량의 비율을 증강율(enhancement ratio) 혹은 투여량-효과인자(dose-effect factor : DEF)라 한다. 증강율은 항암제의 종류<sup>12)</sup>,<sup>13)</sup>, 약용량<sup>35)36)</sup>, 방사선조사와 항암제 투여시간의 간격<sup>16)</sup>, 정상조직과 종양의 종류<sup>14)15)</sup> 및 방사선조사 선량<sup>37)</sup>에 따라 다양하다. Cis-DDP와 방사선조사간의 시간 간격에 따라 증강정도가 다양하며 가장 적당한 시기에 대해서 많은 연구가 되고 있으나 아직까지 증강율이 가장 높은 시기는 확실하게 밝혀지지 않았다.

Overgaard와 Khan<sup>38)</sup>은 C3H 유암에 cis-DDP와 방사선조사를 시행하여 동물의 50%가 국소제어(local control)되는 TCD<sub>50</sub>을 관찰한 결과, 방사선조사 전 30분에 cis-DDP를 투여하여 투여량-효과인자가 1.7로 가장 높았고 방사선조사 직후와 4시간후는 1.2~1.3이었으며, 주위의 정상 피부의 증강효과는 없었다고 하였다. Cis-DDP와 방사선조사와의 상호작용의 기전은 아직 확실하



게 밝혀지지 않았으나 방사선조사전에 cis-DDP를 투여한 경우 증강효과가 높은 것은 cis-DDP의 저산소세포에 대한 방사선감작효과가 있다고 할 수 있다(more than additive effect). 방사선조사 후에 cis-DDP를 투여하여 약간의 증강효과가 있는 것은 방사선조사에 의한 준치사 손상(sublethal damage)의 회복을 저지하는 작용이 있다고 할 수 있으며, 또한 cis-DDP자체의 항암효과라고 할 수 있다(additive effect)<sup>39)</sup>. 그러나 정상조직의 종류에 따라 증강정도가 다르기 때문에 각 조직에 따른 증강정도를 파악함으로써 합병증을 감소시키고 치료율을 높일 수가 있다. Cis-DDP와 방사선조사를 병용하여 증강율은 종양에서는 1.34~2.16<sup>14)40)</sup>으로 다양하며 정상조직 중 식도는 1.5<sup>41)</sup>, 공장의 소낭선세포는 1.22<sup>42)</sup>, 피부는 1.08~1.35<sup>43)</sup>로 보고 되었다. 장에서 방사선조사와 cis-DDP를 병행하여 cis-DDP가 방사선의 효과에 미치는 영향에 관한 연구는 Ito등<sup>28)</sup>에 의하여 보고 되었다. Cis-DDP(13mg/kg)와 전신에 방사선을 13.5 Gy 조사 후 5일에 대장의 소낭선세포의 생존수를 정량적 종말점으로 하여 방사선조사 2시간전에 cis-DDP를 투여한 경우 증강율이 1.5, 방사선조사 후 2시간에 투여한 경우 1.4로서 cis-DDP투여를 방사선조사 전에 할 경우에 방사선조사 후에 투여한 경우보다 효과적이라고 하였다. Dewit등<sup>39)</sup>이 마우스의 직장내 방사선조사와 cis-DDP를 병행하여 방사선에 초기에 반응을 보이는 점막의 변화로 소낭선세포의 상실은 방사선 단독군 보다 cis-DDP와의 병용군에서 증강되었으나, 방사선에 후기에 반응을 보이는 점막하조직의 섬유화에는 cis-DDP가 방사선의 효과를 증강시키지 않았다고 하였다. Maase등<sup>44)</sup>은 방사선과 cis-DDP를 병행하여 폐에서 증강효과가 없다고 하였으며, Stewart등<sup>45)</sup>은 신장에서 증강율이 1.1~1.3으로 보고하였다. 저자의 실험결과 소장에서 점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증강율은 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.67, 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 1.25이었다. 대장에서 점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증강율이 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.33, 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 1.0이었으며 점막의 괴사와 염증세포침윤도 방사선조사 전 cis-DDP투여군에서 심하게 관찰되었다. 저자의 결과는 방사선조사와 cis-DDP를 병행하여 증강율이 소장에서는 cis-DDP투여시간이 방사선조사 전, 후 관계없이 cis-DDP가 방사선의 효과를 증가시키나 대장에서는 방사선조사 전 cis-DDP투여군에서만 증가되고

방사선조사 후에 투여한 경우에는 증가되지 않았다. 따라서 cis-DDP의 방사선에 대한 증강효과는 소장과 대장이 다르고 cis-DDP를 방사선조사 전에 투여한 군에서 더 심한 변화를 일으킨다고 할 수 있겠다. 이를 토대로 복부의 종양에 방사선치료와 cis-DDP를 병행할 경우 cis-DDP를 방사선조사전에 투여함이 더 효과적이라 할 수 있겠다. 그러나 증강율이 정상조직과 종양이 다르기 때문에 앞으로 종양에서의 증강율을 관찰함이 필요하다. 또한 방사선을 분할조사하고 cis-DDP의 용량을 증가시켜 증강율의 변화를 관찰하여 방사선과 cis-DDP와의 상호작용에 관한 연구가 더욱 시행되어져야 한다고 사료된다.

## 요 약

### 목 적 :

흰쥐의 복부에 방사선조사와 cis-DDP를 투여하여 소장과 대장의 조직학적 소견을 토대로 하여 cis-DDP가 장관에서 방사선손상에 미치는 영향을 관찰 한다.

### 방 법 :

흰쥐의 복부에 방사선조사군(6~10 Gy), cis-DDP(2.5mg/kg)투여군, 방사선조사와 cis-DDP 병행군으로 분류하였다. 방사선조사군은 전복부에 선형가속기를 이용하여 단일조사하고 cis-DDP투여군은 복강내 1회 주입하였다. 병행군은 방사선조사 전 30분에 cis-DDP투여군과 방사선조사 직후 cis-DDP투여군으로 분류하며 cis-DDP는 복강내 주입하였다. 실험완료 후 30일에 동물은 개복하여 소장과 대장의 조직학적 소견을 광학현미경과 전자현미경으로 비교 관찰하였다.

### 결 과 :

소장에서 cis-DDP단독군은 점막에 경도의 염증세포침윤과 국소적인 괴사가 관찰되었다. 방사선조사 단독군에서 점막의 괴사는 8 Gy, 방사선 조사와 cis-DDP병행군의 6 Gy에서 관찰되었다. 점막하조직의 섬유화는 방사선조사 단독군은 10 Gy, 방사선조사 전 cis-DDP 투여군은 8 Gy, 방사선조사 후 cis-DDP 투여군은 6 Gy에서 나타나기 시작하였으며 8군의 괴사는 3군 모두 8 Gy에서 관찰되었다. 소장에서 점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증강율은 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.67, 방사선조사 후 cis-DDP 투여군은 1.25이었다. 대장에서 점막하조직의 섬유화는 방사선조사 단독군과 방사선조사 후 cis-DDP투여군의 8 Gy에서 관찰되었으며 방사

선조사 전 cis-DDP투여군의 6 Gy에서 관찰되었으며 점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증강율은 방사선조사 전 cis-DDP 투여군은 1.33, 방사선조사 후 투여군은 1.0이었다.

#### 결 론 :

점막하조직의 섬유화를 정량적 종말점으로 하여 증강율이 소장에서 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.67, 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 1.25이었다. 대장에서 증강율은 방사선조사 전 cis-DDP투여군은 1.33, 방사선조사 후 cis-DDP투여군은 1.0이었다. Cis-DDP는 소장과 대장에서 방사선의 효과를 증강시키며 특히 cis-DDP를 방사선조사 전에 투여한 경우 방사선손상이 증가되었다.

### References

- 1) Phillips TL : *Chemical modification of radiation effects. Cancer* 1977 ; 39 : 987-999
- 2) Trott KR : *Radiation-chemotherapy interaction. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 ; 12 : 1409-1413
- 3) Landuyt W, von der Schueren E, Aug KK : *The effect of actinomycin D on radiation-induced reactions of the lip mucosa of mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 1503-1512
- 4) Rubin P : *Late effects of chemotherapy and radiation therapy : a new hypothesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 5-34
- 5) Williams CJ, Meed B, Arnold A, Green J, Buchadnan R, Whitemouse M : *Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma : Initial experience using a platinum-based combination. Cancer* 1982 ; 49 : 1778-1783
- 6) Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland HJ : *Diammine-dichloroplatinum- a phase I study showing response in testicular and other tumor. Cancer* 1974 ; 33 : 1219
- 7) Herr HW, Yagoda A, Bata M, Sogani PC, Whitmore Jr WF : *Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. Cancer* 1983 ; 52 : 2205-2208
- 8) Jobson V, Homesley H, Muss H, Welander C, Ferree C, Wells B : *Cisplatin chemotherapy followed by radiotherapy in patients with advanced cervical carcinoma. Clin Oncol* 1984 ; 3 : 170
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Richmond RC, Powers FL : *Radiation sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiammineplatinum (II). Radiat Res* 1976 ; 68 : 251-257
- 12) Phillips TL, Fu KK : *Quantitation of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissue. Cancer* 1976 ; 37 : 1186-1200
- 13) Phillips TL, Fu KK : *Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissue. Cancer* 1978 ; 40 : 487-494
- 14) Bartelink H, Kallmann RF, Rapcchietta D, Hart AAM : *Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedule of cis-diamminedichloroplatinum(II) and irradiation. Radiother Oncol* 1986 ; 6 : 61-74
- 15) Phillips TL, Fu KK : *The interaction of drug and radiation effects on normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 ; 4 : 59-64
- 16) Fu KK : *Biologic basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer* 1985 ; 5 : 2123-2130
- 17) Zak M, Drobnik J : *Effect of cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the post-irradiation on lethality in mice after irradiation with X-ray. Strahlentherapie* 1971 ; 141 : 112-115
- 18) Douple EB, Eaton WL, Tolloh ME : *Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 ; 5 : 1383-1385
- 19) Yan R, Duran RE : *The response of hypoxic cells in SCC VII murine tumors to treatment with cisplatin and X-rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 271-274
- 20) Kobica RJ, Sleight SD : *Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum(NSC-119875) in the male rat. Cancer Chemother Rep* 1971 ; 55 : 1-8
- 21) Rosenberg B, von Camp L, Trosko JE, Mansour

- VH : *Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents. Nature Lond* 1969 : 222 : 385
- 22) Hill J, Speer RJ, Loeb E, McLellan R, Hill NO, Kahn A : *Clinical experience with cisplatinium diamminedichloride(DDP), In advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy Vol II Baltimore, Univer Park Press, 1972, p125*
  - 23) Rosenberg M, von Hoff DD, Sloavik M, Muggia FM : *Cis-diamminedichloro-platinum(II). New Cancer Drug Ann Int Med* 1977 : 86 : 803-812
  - 24) Dewit L, Begg AC, Köhler Y, Stewart FA, Bartelink H : *Influence of dis-diamminedichloroplatinum (II) on mouse duodenal crypt stem cell survival after multifraction X-ray treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 : L 11 : 1809-1816
  - 25) Krakoff H : *Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinium(II). Cancer Treat Rep* 1975 : 63 : 1523-1525
  - 26) Burholt Dr, shenken LL, Kovacs C, Hagemann RF : *Response of the murine gastrointestinal epithelium to cis-dichlorodiammineplatinium II : Radiation combination. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1377-1381
  - 27) Wondergem J, Bulger RE, Siddik ZH, Leygraaf JW, Straebel FR, Alonso M, Travis EL, Bull JMC : *A comparison of thermal enhancement of cis-diamminedichloroplatinum(II) induced renal and intestinal toxicities by whole body hyperthermia in the rat. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 : 16 : 1551-1556
  - 28) Ito H, Komaki R, Milas LM : *Protection by WR-2721 againt radiation plus cis-diamminedichloroplatinum II caused injury to colonic epithelium in mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 : 28 : 899-903
  - 29) Ito H, Meistrich ML, Barkley HT, Thames HD, Milas L : *Proliferation of acute and late radiation damage of the gastrointesinal tract by WR-2721. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 211-219
  - 30) Jensen MH, Sauer T, Devik F, Nygaard K : *Late changes following single dose roentgen irradiation of rat small intestine. Act Radiolog Oncol* 1983 : 22 : 299-303
  - 31) Trott KR, Breiter N, Spiethoff A : *Experimental studies on the pathogenesis of the chronic radiation ulcer of the large bowel in rats. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 1637-1643
  - 32) Terry NHA, Denekamp J, Maughan RL : *RBE values for colo-rectal injury after caesium 137 gamma-ray and neutron irradiation I. single doses. Brit J Radiol* 1983 : 56 : 257-265
  - 33) Dewit D, Oussoren Y, Bartelink H : *Early and late damage in the mouse rectum after irradiation and cis-diamminedichloroplatinum(II). Radiat Oncol* : 1987 : 8 : 57-69
  - 34) Black WC, Goweze LS, Yhas JM, Kligerman MM : *Quantitation of the late effects of X-radiation on the large intestine. Cancer* 1980 : 45 : 444-451
  - 35) Begg AC, Fu KK, Schrieve EC, Phillips TL : *Combined chemotherapy of a solid murine tumor with cylophosphamide and radiation : The effect of time, dose and assay method. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1433-1439
  - 36) Byfield JE, Calbro-Jones P, Klisak I, Kulhanion F : *Pharmacological requirements for obtaining sensitization of human tumor cell in vitro to combined 5-flurouracil or Ftorafur and X-rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 1923-1937
  - 37) Lamey WB, Longerbeam MB, Hopkins HA, Carter WH : *Solid tumor models for the assessment of different treatment modalities : XXI. Comparison of difference radiation dose schedules alone or in combination with cyclophosphamide. Cancer* 1983 : 51 : 1012-1020
  - 38) Overgaard H, Khan AR : *Selective enhancement of radiation response in a C3H mammary carcinoma by cisplatinium. Cancer Treat Rep* 1981 : 65 : 501-503
  - 39) Dewit L : *Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloro-platinium(II) : A review of experimental and clinical data. Int J Raidat Oncol Biol Phys* 1987 : 13 : 403-426
  - 40) Douple EB, Richmond RC : *Enhancement of the potentiation of radiotherapy by platinum drugs in a mouse tumor. Int J Raidat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 501-503
  - 41) 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
  - 42) Von der Maase H : *Interaction of radiation and adriamycine, bleomycin, mitomycin C or cis-diamminedichloroplatinum(II) in intestinal crypt cells. Br J Cancer* 1984 : 49 : 779-786

- 43) Von der Maase H : *Effect of cancer chemotherapeutic drugs on the radiation-induced skin reaction in mouse feet. Br J Radiol* 1984 : 57 : 697-707
- 44) Von der Maase H, Overgaard J, Vaeth M : *Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. Radiother Oncol* 1986 : 5 : 245-257
- 45) Stewart FA, Bohlkens, 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