

방사선조사와 마이크로파 온열요법이 기니아피그 심근에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실
이영식 · 이경자 · 이정식

= Abstract =

An Experimental Study on the Effects of Irradiation Combined with Microwave Hyperthermia on the Heart in the Guinea Pigs

Young Sik Lee · Kyung Ja Lee · Chung Sik Rhee.
Department of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University

Radiobiological and clinical evidences indicate that irradiation combined with hyperthermia produce a significant improvement in therapeutic effect of cancer.

Hyperthermia can enhance the radiation effect as a synergistic reaction in irradiation combined with hyperthermia. Hyperthermia sensitize radioresistant S-phase and inhibit cellular recovery from the sublethal damage.

Ninety guinea pigs were divided into 4 groups for the experiment of application of irradiation combined with hyperthermia on their heart ; (1) normal control group, (2) group receiving only hyperthermia, (3) group receiving a single dose of irradiation of 10, 20 and 30 Gy respectively, (4) group receiving varying single dose of irradiation like group (3) irradiation combined hyperthermia. Heating by 100 watt, 2450 MHz microwave hyperthermia on the heart was applied for 30 minutes maintaining 42~45°C immediately following irradiation.

Microscopic examination and calculation of thermal enhancement ratio were carried out and results were as follows :

1) Hyperthermia alone did not evoke much changes, compared to normal control group.

2) In the group of irradiation alone, myocardial muscle degeneration was noted in 10Gy irradiation and its severity was increased along with radiation dose.

3) In the group of irradiation alone, myocardial muscle necrosis was noted at 15 days after 20Gy irradiation. In the group of irradiation combined with hyperthermia, myocardial muscle necrosis was noted in 10Gy irradiation.

4) In the group of irradiation alone, interstitial fibrosis was noted at 15 days after 30Gy irradiation. In the group of irradiation combined with hyperthermia, interstitial fibrosis was noted at 15 days after 20Gy irradiation and its severity was increased along

with radiation dose.

5) The thermal enhancement ratio(TER) was 1.5 on the end point of interstitial fibrosis of the guinea pig heart.

서 론

실험재료 및 방법

열을 이용한 질병의 치료는 오래전부터 고려되어 왔으나 고열에 의한 선택적인 중앙치료의 최초 보고는 1866년 안면에 생긴 육종이 단독(erysipelas)에 이환된 후 종괴가 소멸되었다는 Busch¹⁾에 의한 보고부터 시작된다. 이후 Coley²⁾ 등이 1893년에 인공적으로 발열세균을 암환자에게 주입하여 치료를 시도하였으나 대부분 감염으로 인하여 실패하였다. 그러나 이런 경우 중앙의 소멸을 관찰할 수 있었으며 체온을 40℃로 유지하여야 한다고 하였다¹⁻²⁾.

방사선치료에 의한 암치료 효과를 높이기 위해서 계속적인 연구가 되어 왔으나 정상조직의 방사선 조사에 대한 제한된 내성과 중앙 조직 심부에 존재하는 저산소성 세포의 저항성이 방사선 치료 효과를 저하시키고 있다. 이를 개선하기 위한 한 방법인 온열요법으로 조직에 40℃에서 43℃ 사이의 열을 균일하게 가함으로써, 발생하는 생물학적 효과를 암치료에 이용하는 것이다. 그 후 많은 항암약물요법 및 면역요법과 함께 임상에서 많은 효과를 향상시키고 있다³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. 그 후 방사선치료의 발달로 종격동 임파선종양시 종격동에 고방사선 조사를 2회 시행한 경우 1년 후에 심낭삼출액, 심낭비후등이 발견되었다¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. 또한 토끼 심장에 방사선 조사후 생기는 조직변화를 관찰하였으며⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ Leach 및 Sugiura⁷⁾⁸⁾는 쥐 심장에서 방사선 조사시 조직변화에 대하여 보고하였다.

그러나 방사선조사와 온열요법을 병행시 정상심근에 미치는 영향과 또한 열증강율과 내용선량의 변화에 다른 심근에 대한 연구보고가 없다.

이에 저자는 기니아피그 심장에 방사선조사와 온열요법을 시행한 후 심근의 조직학적 변화를 관찰하고, 또한 온열요법과 방사선조사를 병용시 열증강율을 산출하여 암치료의 효과를 높이는 데 도움이 되고자 본 실험을 시행하였다.

A. 온열장치의 제작과 온열분포 측정방법

마이크로파 온열장치는 국산전자오븐(삼성(주) 제품)을 이용하여 조직내에 일정한 열량을 공급하기 위하여 진동수 2,450MHz이고 출력이 100 watt까지 조절이 가능하도록 고안하였다.

제작한 온열장치의 기본구조는 마이크로파를 발생시키는 발진회로, 마그네트론을 중심으로 출력을 조절한 변압기, 가열시간을 조절하는 타이머가 부착된 본체, 마이크로파를 분배하는 배분기와 동물 피부까지 마이크로파를 손실없이 전달시키는 송달형 동축전선과 방열안테나로 구성되었다. 조직내 온도 분포 측정은 두께가 0.2mm인 18 gauge와 길이 1m인 열전대(Copper constantan thermocouple)를 사용하였으며 온도측정과 자동제어를 위한 디지털 계측기 및 고주파 여파기등으로 구성된 온도측정장치는 측정체온의 오차를 0.1℃이내로 가능케 하였다(Fig. 1).

조직내 열을 전달하는 마이크로파 방열기는 코일 모양의 안테나 방사 원통형으로 제작되었으며 안테나 길이가 마이크로파 파장의 1/4이 되도록 나선형으로 제작하여 출력밀도를 증가시킬 수 있었고 조사범위에 맞추어 6cmφ의 원통형을 사용하였다(Fig. 2).

마이크로파에 의한 온도분포와 출력, 온도상승 관계를 관찰하기 위한 고풍관통은 인체조직과 전기적 특성이 유사한 Agar 관통으로서 0.24% NaCl용액에 한천(Gelidium jelly)을 넣고 100℃로 끓인 후 20cmφ×10cm 크기의 원통형 고풍관통을 제작 사용하였다.

관통에서의 측정은 표면방열기를 이용하여 마이크로파 전력을 20watt로 11분간 가열하여 표면에서는 44℃, 2cm와 4cm깊이에서는 각각 42℃와 40℃로 측정되었고 같은 온도로 일정기간을 유지시킬 수 있었다(Fig. 3, 4). 표면의 온도분포는 안테나 끝부분이 평균 1~2℃ 높았으나 방열

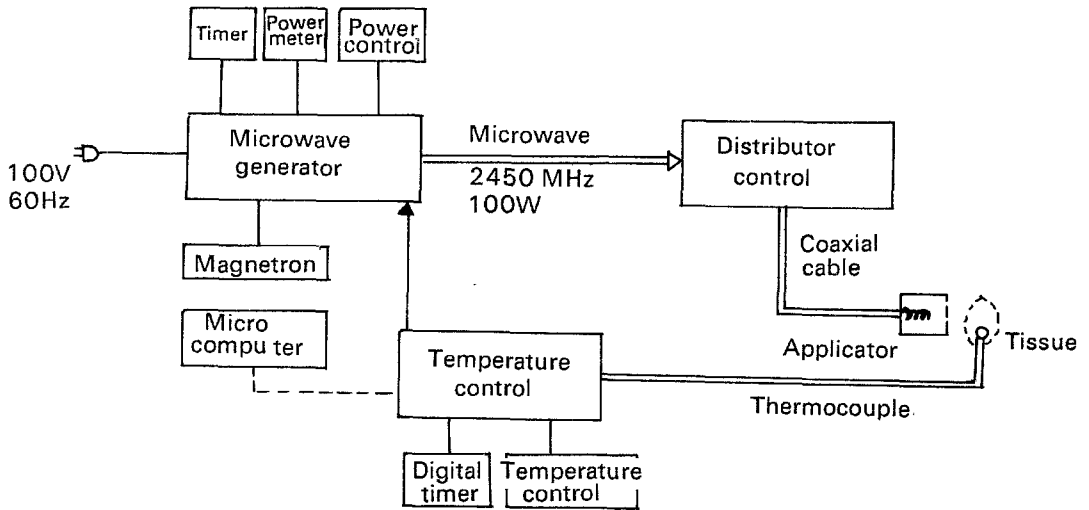


Fig. 1. Block diagram of the microwave hyperthermia system.

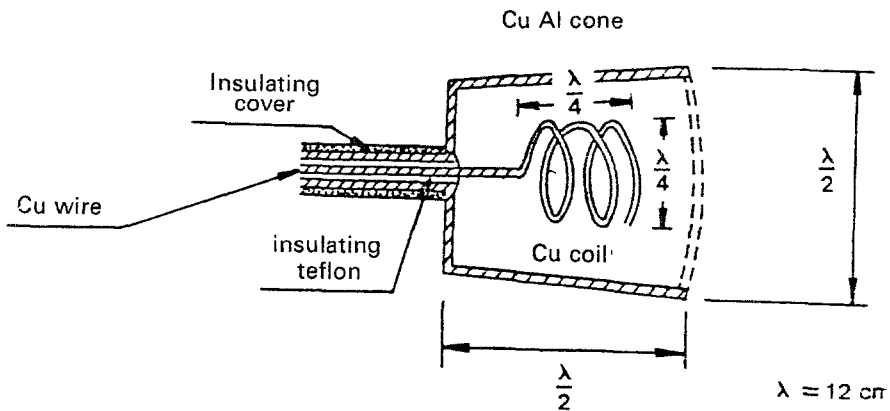


Fig. 2. Cross section of surface heat applicator with spiral antenna.

cone직경의 80%이내는 거의 균등한 온도분포를 나타내었다(Fig. 5).

B. 온도분포와 가열속도

온열에 의한 세포의 생존반응은 42~43°C에서 가장 급격한 변화를 가져오며 열활성화 임계점이 43°C로서 가온범위는 42~45°C가 유지되어야 우선 관통내에서 마이크로파의 전력과 가온시간에 따른 온열장치의 가열성능을 평가한 후 이 자료에 근거하여 기니아피그 심장조직에 적정온도분포를 얻을 수 있도록 가온시간 및 출력을 조절하였다.

기니아피그 심장조직내의 온도분포를 측정하기 위하여 기니아피그를 고정틀에 밀착킨 후 6cmφ의 방열기의 발사구를 흉부에 조준하고 피부에서 약

1cm거리에 고정시켜 가열하였다. 마이크로파의 전력을 30 watt로 6분간 가열한 후 25 watt로 감소시켜 Fig. 6과 같이 일정시간을 같은 온도로 유지할 수 있었고 피부표면과 조직내부 2cm, 4cm 깊이에서 각각 45°C, 42.3°C, 40°C로 측정되었다.

마이크로파의 출력과 깊이에 따른 온도분포는 Fig. 7과 같으며 40, 30, 25watt의 출력으로 6분간 가열한 후 조직내부 2cm 깊이까지 42~45°C를 유지할 수 있었다.

같은 가열조건에서 출력과 가열시간을 조절함으로써 체내의 온도를 예측할 수 있었으며 피부 표면 측정으로도 체내 온도분포를 10%이내의 오차로 조절할 수 있었다.

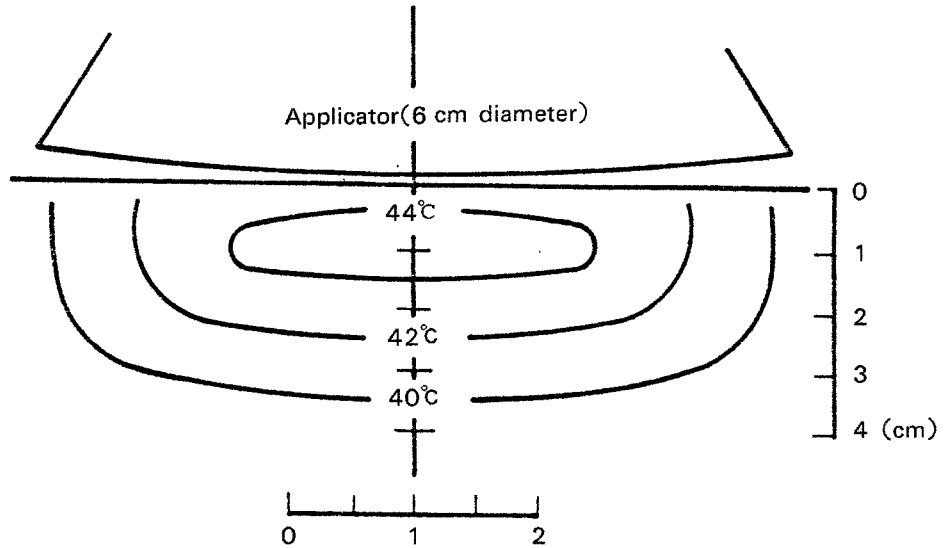


Fig. 3. Thermal distribution by surface heat applicator.

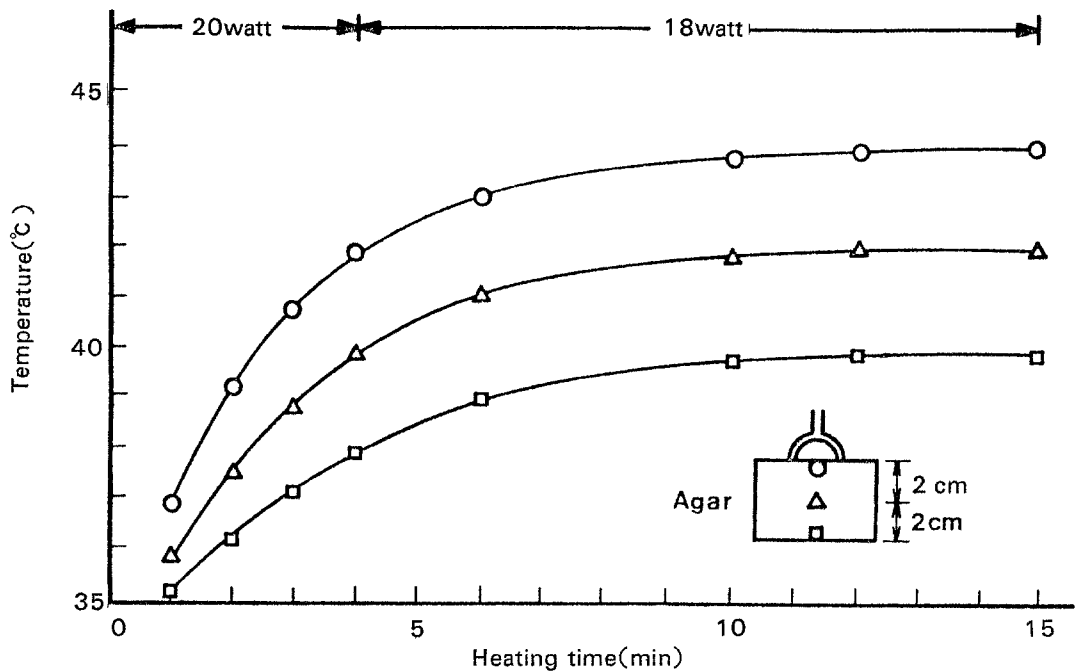


Fig. 4. Distribution of heat in an agar phantom with surface applicator.

C. 실험대상 및 방법

실험동물은 성별 구별없이 생후 5~6개월, 체중 400~500mg의 기니아피그 90마리를 대상으로 하였다. 그 중 정상대조군 6 마리, 온열요법군 12마리, 방사선조사군 36마리와 방사선조사와 온열요법의

병행군 36마리의 4군으로 대별하였고, 방사선조사군과 방사선조사와 온열요법의 병행군은 10Gy, 20Gy, 30Gy의 방사선량에 따라 각각 12마리씩 구분하였다(Table 1).

방사선조사는 6MV 선형가속기(Linear Accelerator NEC 1006X)에서 발생하는 6MV X-ray를

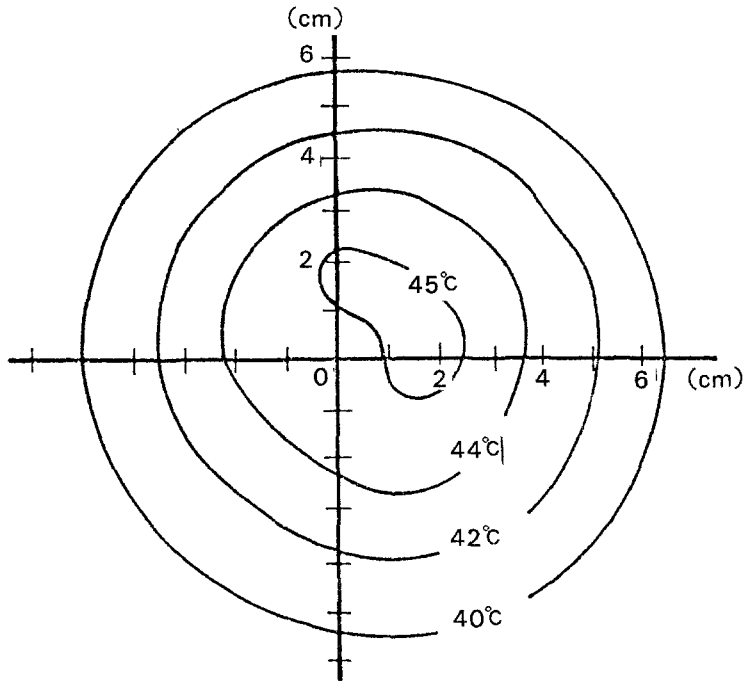


Fig. 5. Thermal flatness with 12cm diameter microwave applicator.

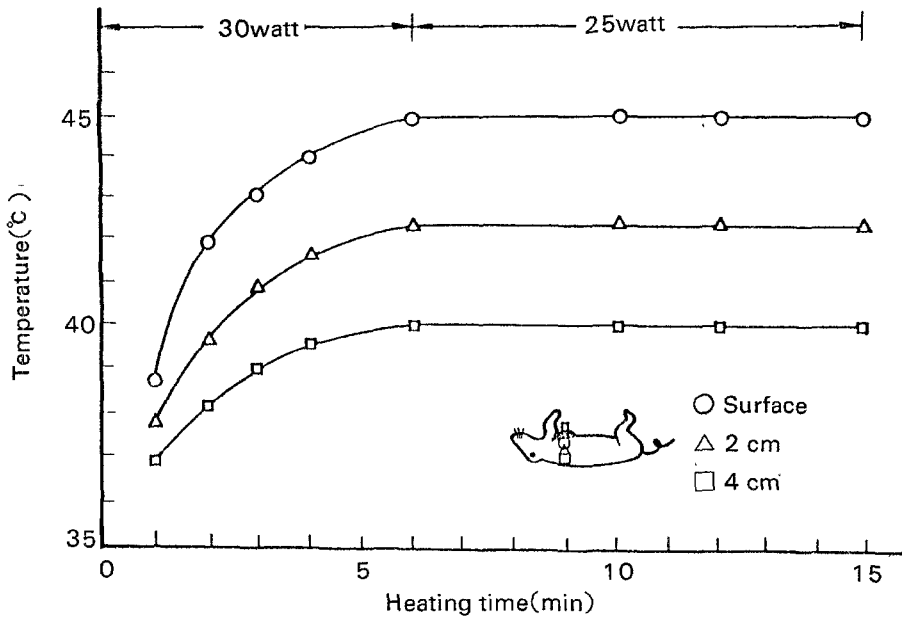


Fig. 6. Distribution of heat in a living guinea pig's tissue with surface applicator.

분당 2Gv의 선량을 단일조사하였으며 조사면은 기니아피그 흉부로 4×3cm 넓이로 정하였고 조사 거리는 50cm로 고정하였다. 방사선량을 동물체내

에 균등하게 조사하기 위하여 볼루스(bolus)와 판툼을 체표면에 사용하였다. 방사선조사 직후 같은 부위에 온열을 가하기

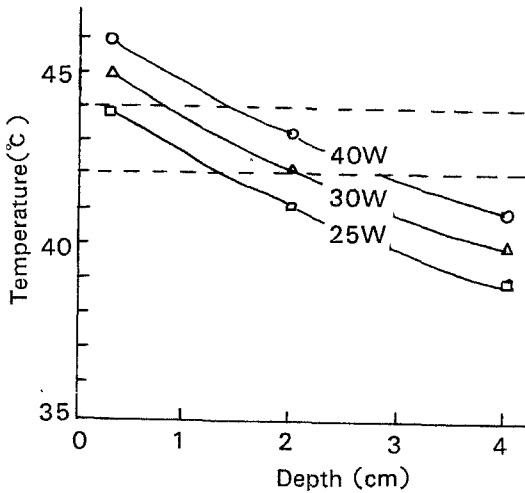


Fig. 7. Thermal depth dose by heat power with 2450 MHz microwave after 6 minutes' heat.

위하여 제작한 온열장치의 방사구를 기니아피그 흉부에서 1cm 거리에 고정시켜 폐조직의 온도를 42°C로 30분간 1 회의 온열요법을 하였다.

실험동물은 실험이 끝난 후 각 군에 따라 15일과 30일에 희생시켜 개흉한 다음 심장을 적출하였다. 적출한 심장은 광학현미경 검사를 위하여 1cm²의 절편을 Paraffin에 포매한 후 6 μ 으로 세편하여 Hematoxylin eosin 염색과 Masson trichrome 염색을 시행하였다.

전자현미경 검사를 위하여 1mm²의 조직을 1% OsO₄ in phosphate buffer (pH 7.4) 용액에 2 시간 고정시킨 후 알코홀로 탈수하고 Epon 812에 포매하여 박절한 후 Uranyl acetate와 Lead citrate로 염색하여 전자현미경(Hitachi Hu-600)으로 관찰

하였다.

심근의 광학현미경 및 전자현미경의 조직학적 변화를 토대로 하여 온열요법이 방사선 조사에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 열증강율을 구하였다.

실험 성적

A. 광학현미경적 소견

1. 정상대조군

정상대조군의 심근조직의 광학현미경적 소견으로는 심근섬유의 변성 및 괴사 소견은 없었으나 경한 간질조직의 부종이 관찰되었고 간질조직내 염증세포침윤이나 섬유증식 소견은 없었다(Table 2, 3 Photo 1).

2. 온열요법군

온열요법군 15일군 및 30일군 모두 정상대조군과 동일한 소견이 관찰되었다(Table 2, 3).

3. 방사선조사군

1) 방사선조사군(10Gy)

방사선과 10Gy 15일군에서는 간질조직내 부종이 정도로 관찰되었다. 정상 대조군 및 온열요법군과 비교해서 볼때 경한 부종을 나타냈다.

그러나 방사선조사 10Gy 30일군에서는 심근섬유의 변성이 경도내지 중등도 나타났고 일부는 국소적으로 경한 괴사도 관찰되었으며 간질조직내 부종이 대조군에 비하여 정도의 증가를 보였다

Table 1. Grouping of the guinea pigs

Group	Dose of radiation	Duration		No. of animals
		15days	30days	
Control		3	3	6
Hyperthermia		6	6	12
Radiation	10Gy	6	6	12
	20Gy	6	6	12
	30Gy	6	6	12
Radiation +	10Gy	6	6	12
	20Gy	6	6	12
Hyperthermia	30Gy	6	6	12
No. of animals		45	45	90

(Table 2, 3, Photo 2).

2) 방사선조사군(20Gv)

방사선조사 20Gv 15일군에서는 심근세포의 변성이 중등도로 나타났고 경한 괴사도 관찰되었다

(Photo 3). 간질조직내 부종은 방사선조사 20Gv

30일군에서도 심근세포의 변성 정도가 심하였고

괴사소견도 중등도로 증가되었다(Table 2, 3).

Table 2. Light microscopic findings of mvocardial muscle

Group	Dose of radiation	Duration	Morphologic changes	
			Degeneration, Necrosis	
Normal control			-	-
Hyperthermia		15	-	-
		30	-	-
Radiation	10Gv	15	-	-
		30	+ ~ ++	-
	20Gv	15	++	+
		30	++ ~ +++	+ ~ ++
	30Gv	15	+++	++
		30	+++	++
Radiation	10Gv	15	++ ~ +++	+
		30	+++	+
	20Gv	15	++	+
		30	++	+
Hyperthermia	30Gv	15	++	++
		30	+++	++

Note : - ; absence, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe

Table 3. Light microscopic findings of interstitial tissue

Group	Dose of radiation	Duration	Morphologic changes		
			Edema	Infl.	Fibrosis
Normal Control			-	-	-
Hyperthermia		15	+	-	-
		30	+	-	-
Radiation	10Gv	15	+ ~ ++	-	-
		30	+ ~ ++	-	-
	20Gv	15	+ ~ ++	-	-
		30	+	-	-
	30Gv	15	+ ~ ++	+	+
		30	+ ~ ++	+	+
Radiation	10Gv	15	++	-	-
		30	++	-	-
	20Gv	15	++	-	+
		30	++	-	+
Hyperthermia	30Gv	15	++	-	+
		30	++	-	+

Note : - ; absence, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe, Infl ; Inflammatory cells

3) 방사선조사군(30Gv)

방사선조사 30Gv 15일군에서는 심근세포의 변성이 심하게 관찰되었고 피사소견도 중등도로 나타났으며 간질조직내 소량의 염증세포의 침윤이 관찰되었으며, 경한 섬유증식도 동반되었다(Photo 4, 5).

방사선조사 30Gv 30일군에서는 방사선조사 30Gv 15일군과 유사한 심근세포 및 간질조직의 섬유증식 소견이 더욱 현저함을 알 수 있었다(Table 2, 3, Photo 6).

4. 방사선조사와 온열요법의 병행군

1) 방사선조사(10Gv)와 온열요법의 병행군

방사선조사 10Gv와 온열요법 병행의 15일군에서는 심근세포의 변성이 중등도로 나타났고 경한 피사소견도 관찰되었다. 또한 간질조직내 부종도 대조군에 비해 증가되었다(Photo 7).

방사선조사 10Gv와 온열요법 병행의 30일군에서는 심근세포 및 간질조직의 변화가 방사선 조사 10Gv 및 온열요법 병행의 15일군과 유사하였지만 피사는 좀 더 심하였다(Table 2, 3).

2) 방사선조사(20Gv)와 온열요법 병행군

방사선조사 20Gv와 온열요법 병행군의 15일군에서는 방사선조사 10Gv와 온열요법 병행의 15일군과 유사한 심근세포 및 간질조직의 변화를 나타냈다(Photo . 8).

그러나 방사선조사 30Gv 15일군에서는 심근세포 및 간질조직의 변화가 방사선조사 20Gv와 온열요법 병행의 15일군과 유사하였으며, 방사선조사 20Gv와 온열요법 병행의 30일군에서는 큰 정도의 변화는 없었다(Table 2, 3).

3) 방사선조사(30Gy)와 온열요법의 병행군

방사선조사 30Gy와 온열요법 병행의 15일군에서는 심근세포 및 간질조직의 변화가 방사선조사 20Gy와 온열요법 병행의 15일군과 유사하였다(Photo 9). 그러나 방사선조사 30Gy와 온열요법 병행의 30일군에서는 심근세포의 변성 및 피사가 방사선조사 20Gy와 온열요법 병행의 30일군에 비하여 증가되었고, 간질조직내 섬유증식 소견도 더욱 현저하였다(Table 2, 3, Photo 10, 11).

5. 열증강율의 산출

열증강율이란 동일한 생물학적 효과를 나타내는 방사선조사 단독시의 선량에 대한 방사선조사와 온열요법 병행시의 방사선량의 비를 말한다.

$$\text{열증강율} = \frac{\text{방사선조사 단독시의 방사선조사량}}{\text{온열요법을 병행시의 방사선조사량}}$$

본실험에서 간질조직내의 섬유증식의 정도를 비교할 때 방사선조사 20Gv와 온열요법 병행군에서의 섬유증식 정도가 방사선조사 단독시의 30Gv군과 동일함이 관찰되었으므로 간질조직의 섬유증식에 대한 열증강율은 1.5이었다.

B. 전자현미경적 소견

방사선조사 10Gv 15일군에서는 정상대조군(Photo 12)과 비교하여 내피세포와 혈관주위조직에 경도의 부종이 있었다(Photo 13).

또한 방사선조사 10Gv 30일군에서는 15일군보다 근원섬유가 불규칙적으로 배열되어 있었고 사립체의 종창이 있었으며, 내피세포와 혈관주위 부종이 중등도로 관찰되었다(Photo 14).

방사선조사 20Gv와 30Gv군에서는 근원섬유의 변성 및 파괴, 내피세포와 혈관주위 부종등이 10Gv 조사군에 비하여 심하게 나타났다. 또 사립체의 종창도 10Gv 조사군보다 정도가 심하게 나타났다. 즉, 10, 20, 30Gv로 선량이 증가함에 따라서 이상의 심근섬유의 변화가 더욱 현저하게 관찰되었다.

온열요법에서는 정상대조군과 별차이 없이 근원섬유, 사립체, 내피세포등이 잘 보존되어 있었고(Photo 15), 방사선조사와 온열요법 병행군에서는 방사선만 조사한 경우보다 현저하였으며 정도가 심하게 관찰되었다(Photo 16, 17).

고 찰

온열요법시 정상세포 및 종양세포에서 열효과가 기대되는 최적온도는 42~43℃로서 이미 체외 및 체내 실험에서 입증되어 상기온도 범위가 각종 동물 및 임상실험에 응용되고 있다⁴⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾.

온열요법에는 전신온열요법과 국소온열요법이 있으며 국소암치료에 전신온열요법은 시행상 난점이 많고 부작용이 커서 현재는 주로 국소온열

요법이 선택되고 있다. 국소온열요법에는 극초단파, 초음파, 고주파, 마이크로파 가열등이 있으며 이중 초음파는 국소온열이 용이하며 집속이 가능하고 가열중 온도측정이 쉽고 온열부위의 깊이를 조절할 수 있고 연조직의 침투성이 높아서 현재 임상적 적용이 시도되고 있다²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾.

마이크로파 가열은 작은 출력으로도 가온 효율이 높고 표면으로부터 2~3cm이내의 가열이 가능할 뿐아니라 비교적 균일한 열분포를 얻을 수 있다²²⁾²³⁾.

정상세포 및 종양에 미치는 온열요법의 기전은 완전히 파악되지 못하고 있으나 중등도 온도(42~43℃)에서 저산소 세포군이 정상세포에 비하여 열에 더욱 민감하고 전리방사선 조사에 의한 준치사손상 및 잠재적 치사 손상의 회복을 억제하여 치유를 높이고²²⁾²³⁾²⁷⁾, 세포주기중 방사선에 저항이 큰 S주기가 오히려 온열치료에서는 가장 감수성이 높음이 알려져 있고³⁾²⁷⁾, 또한 저산소 세포의 온열요법은 종양내 무기성 당분해작용(anaerobic glycolysis)를 촉진시켜 유산(lactic acid)형성의 가속으로 종양내 pH가 더욱 산성화되어 열에 감수성이 높아지며 온열요법시 정상조직에 비하여 온도가 더욱 상승한다²⁸⁾²⁹⁾.

대부분의 세포들은 43℃ 또는 그 이하의 온도에서는 10~50일 까지도 어떤 특별한 변화를 일으키지 않으나, 암치료에 방사선조사와 병용시 매우 효과가 있음을 규명하였다³⁾⁴⁾²⁹⁾. 본 저자의 경우도 온열요법 단독군과 정상군과 비교하여 심근조직의 변화가 없었다.

심장은 유방암이나 기관지암, 폐암, 폐문암, 임파선암, 종경동맥, 식도암등이 있는 경우 종격동에 방사선치료를 할 때 고방사선조사를 받게 되는데, 이때 심낭섬유화, 심낭삼출액등이 관찰되었다고 한다.¹¹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾. 또한 방사선조사후 유발하는 심근조직의 변화를 개, 쥐등에서 심전도로 관찰한 보고도 있었다¹²⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾.

방사선조사후 오는 심근조직의 변화는 McChesney등³⁹⁾에 의하면 15~20Gy 조사시 심근세포의 변성이 개에서 관찰되었고 간질조직의 섬유증식도 있었으며, 20Gy이상 조사시 심근조직에 국소괴사도 있었다고 보고하였다. Fajardo 및 Stewart¹⁸⁾에 의하면 토끼 심장에서 30Gy 조사후 70일 후에

방사선심장염이 발생하였고 Lauk등⁴⁰⁾에서는 쥐 심장에 15~20Gy 조사후 4개월 후에 방사선심장염을 관찰할 수 있었다.

또한 방사선조사에 의한 심근조직에 손상의 발생빈도 및 진행정도는 조사량의 증가와 기간이 길수록 더 심하였다¹²⁾¹⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾.

본 저자의 경우도 심근조직내에서 방사선조사량이 10Gy, 20Gy, 및 30Gy로 증가함에 따라서 심근세포의 변성, 괴사와 간질조직내 섬유증식이 더 심하게 관찰되었고, 15일군과 30일군에서는 병리조직학적 소견상 차이는 심근세포의 변성, 괴사와 섬유증식 변화가 더욱 현저함을 관찰할 수 있었으므로 이들 보고와 유사하였다. 단, 심낭삼출액은 볼 수 없었다.

방사선심장염 및 간질조직내 섬유증식에 대한 병리조직학적 기전은 모세혈관의 내피세포의 손상으로 인해서 모세혈관순환에 장애가 되고 또한 혈관투과성이 증가되어서 심근세포의 변성, 괴사 및 간질조직내 부종, 섬유증식등을 초래하게 된다⁹⁾¹⁷⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾.

Novi⁴⁵⁾, McChesney등³⁹⁾과 마찬가지로 본 저자의 경우도 방사선조사후의 전자현미경학적 소견을 보면 근원섬유의 변성 및 파괴, 내피세포와 혈관주위의 부종 및 사립체의 종창등을 보였는데, 10, 20, 30Gy 조사량이 증가할 수록 더 심한 소견을 보였다.

방사선조사에 의한 전자현미경학적 소견은 Adriamycin에 의한 조직학적 소견과 비슷함을 보였다¹⁶⁾.

McChesney등³⁹⁾에 의하면 내피세포 병변은 전자현미경으로 보면 방사선조사후 첫 며칠에 보이기 시작하여 약 60일까지 지속되며 Fajardo 및 Stewart¹⁸⁾는 방사선조사후 심근조직의 변화를 3단계로 나누었는데(1 단계 ; 첫 24시간, 2 단계 ; 2~70일, 3 단계 ; 70일후), 이중 2~70일 사이에는 전자현미경으로 내피세포의 손상을 관찰할 수 있었다고 한다.

본 저자의 경우는 15일, 30일까지 본 관찰이기 때문에 Fajardo 및 Stewart¹⁸⁾의 분류에 의하면 2단계에 속한다고 볼 수 있고 전자현미경으로 내피세포의 손상을 확인하는 동시에 관찰할 수 있었다.

정상조직에 온열요법과 방사선조사를 병행 실시하여 열증강율을 구한 실험적 보고로는 Field등⁴⁾이 마우스 피부에서 42°C 1시간 가열시 1.43, 장에서 1.56, 연골에서 1.41이었고, Robinson등³⁾에 의하면 마우스 피부에서 41°C, 42°C, 43°C로 1시간 온열요법을 시행한 경우 각각 1.18, 1.43, 2.06이었다. 또 Hume 및 Field²⁰⁾에 의하면 쥐의 장에서 31~34°C, 37°C, 41.3°C, 41.8°C, 42.1°C에서 각각 열증강율은 1.00, 1.13, 1.26, 1.65였다. 마우스 유방암에서 43°C로 1시간 가열시 열증강율은 1.20였고 백서 유방암의 방사선 치료시 열증강율은 1.81이었다²¹⁾.

또 Scott등⁴⁷⁾은 표피종양조직에서, Arcangeli등⁴⁸⁾은 인체종양조직에서 열증강율은 1.3~2.3이었고, 정상조직에서는 1.0~1.3이었다.

본 저자의 경우도 심근조직에 심한 간질조직의 섬유증식 변화를 기준으로 할 때, 30Gy 방사선조사군과 20Gy 방사선조사와 온열요법군에서는 동일한 정도로 관찰되었으므로 기니아피그 심근조직의 열증강율은 1.5로 산출되어지므로서, 다른 저자들의 보고와 비슷하였다.

저자는 본 실험을 통하여 방사선조사와 온열요법을 병행할 경우 방사선조사에 대한 상승효과가 관찰되었으므로 이를 병행 실시하는 경우 방사선조사에 대한 증강효과의 정도가 크다는 사실을 증명할 수 있었다. 그러나 이의 임상적 사용에는 정상조직과 종양조직의 반응을 비교하여 정상조직보다 높은 종양조직의 선택적 효과를 증강시켜야 하고, 암의 종류와 부위, 특히 심부암, 방사선 저항성 여부에 따른 다각적인 연구가 뒤따라야 하겠다.

결 론

방사선조사와 온열요법 병행시 온열요법이 정상심근조직의 방사선조사 효과에 미치는 영향을 연구하기 위하여 기니아피그 90마리를 대상으로 방사선조사와 마이크로파 온열요법을 단독 또는 병행하여 시행한 후 조직변화와 열증강율의 변동을 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 온열요법 단독군에서는 정상군과 비교하여 심근세포의 변성, 괴사와 간질조직의 섬유조직 변화가 없었다.

2) 심근세포의 변성은 방사선 10Gy 조사후에 나타나기 시작하여 방사선조사량이 증가함에 비례하여 그 정도가 심해졌다.

3) 심근세포의 괴사는 단독방사선조사군에서는 20Gy 조사후 15일에 나타났으며, 방사선조사와 온열요법 병행군에서는 10Gy 조사후 15일에 같은 변화를 관찰할 수 있었다.

4) 심근조직의 섬유증식 변화는 방사선조사 30Gy 15일 후에 나타나기 시작하였으며 방사선조사와 온열요법 병행군에서는 방사선 20Gy 조사후 15일에 나타나기 시작하였으며 방사선조사량이 증가함에 비례하여 정도가 심하였다.

5) 방사선조사와 온열요법을 병행하여 정상심근의 간질조직의 섬유증식을 관찰하여 얻은 열증강율은 1.5이었다.

열증강율의 산출은 앞으로 방사선치료시 암의 치료율을 향상시키기 위하여 귀중한 자료가 되리라 생각한다.

References

- 1) Busch W: Cited by koh KH: *Hyperthermia in cancer treatment(1)*, *Diagnosis & Treatment* 1987;7:307-313
- 2) Coley WB: cited by koh KH: *Hyperthermia in cancer treatment(1)*, *Diagnosis & Treatment* 1987;7:307-313
- 3) Robinson JE, Wizenberg MJ, McCready WA: *Radiation and hyperthermal response of normal tissue in situ*. *Radiology* 1974;113:195-198
- 4) File SP, Hume SP, Law MP, Myer R: *The response of tissues to combined hyperthermia and X-rays*. *Brit J Radiology* 1977;50:129-134
- 5) Saparetos A, Hopwood LE, Dewey WC, Raju MR, Gray JW: *Effect of hyperthermia on survival and progression of Chinese Hamster ovary cells*. *Cancer Reserch* 1978;38:393-400
- 6) Gillette EL: *Clinical use of thermal enhancement and therapeutic gain for hyperthermia combined radiation or drug*. *Cancer Research* 1984;44:4836-4841
- 7) Leach JE, Sugiura K: *The effect of high voltage roentgen rays on the heart of adult rats*. *Amer J Roent*:1941;45:414-425

- 8) Leach JE, Sugiura K : *High voltage roentgen rays on the heart of adult rats. Amer J Roent* 1942 : 48 : 81-87
- 9) Warren S: *Effects of radiation on normal tissue, VI. Arch Path* 1942:34:1070-1084
- 10) Vaeth JM, Fiegenbaum LZ, Merrill MD : *Effects of intensive radiation on the human heart. Radiology* 1961:76:755-762
- 11) Murphy: Cited by Masland DS, Rotz CT, Harris JH: *Postradiation pericarditis with chronic pericardial effusion. Ann Intern Med* 1962:69:97-102
- 12) Ruckdeschel JC, Change P, Martin RG, Byhardt RW, O'Connell MJ, Sutherland JC, Wiernik PH: *Radiation-related pericardial effusions in patients with Hodgkin's disease. 1975:54:245-259*
- 13) Jones A, Wedgewood J: *Effects of radiation on the heart. Brit J Radiology* 1960:33:138-158
- 14) Cohn KE, Stewart JR, Fajardo LF, Hancock EW: *Heart disease following radiation. Medicine* 1967: 46:281-298
- 15) Masland DS, Rotz CT, Harris JH: *Postradiation pericarditis with chronic pericardial effusion. Ann Intern Med.* 1968:69:97-102
- 16) Fajardo LF, Stewart JR, Cohn KE: *Morphology of radiation-induced heart disease. Arch Path* 1968:86: 512-519
- 17) Stewart JR, Fajardo LF, Cohn KE, Page V: *Experimental radiation-induced heart disease in rabbits. Radiology* 1968:91:814-817
- 18) Fajardo LF, Stewart JR: *Experimental radiation-induced heart disease. Amer J Path* 1970:89:299-316
- 19) Fajardo LF, Stewart JR: *Pathogenesis of radiation induced myocardial fibrosis. Lab Invest* 1973:29: 244-257
- 20) Hume SP, Field SB: *Hyperthermic sensitization of mouse intestine to damage by X-rays: the effect of sequence and temporal separation of the two treatment. Brit J Radiology* 1978:51:302-307
- 21) Park CI, Huh SJ, Ha SW: *An experimental study of the effect of hyperthermia on radiation therapy of mammary carcinoma of rat. J Korean Society of Therapeutic Radiology* 1984:2:167-171
- 22) Kim JH: *Hyperthermia in cancer treatment. Radiology* 1986:58:47-49
- 23) Koh KH: *Hyperthermia in cancer treatment(1). Diagnosis & Treatment* 1987:7:307-313
- 24) Leveen HH, Wapnik S, Piccone V, Falk G, Ahmed N: *Tumor eradication by radiofrequency therapy. JAMA* 1976:235:2198-2200
- 25) Raymond U, Noell KT, Woodward KT, Worde BT, Fish RI, Miller LS: *Microwave induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumor. Cancer* 1980:638-646
- 26) Yoon SC, Oho YK, Gil HJ, Chung SM, Shinn KS, Bank YW: *Effects of microwave hyperthermia on radiotherapy of human malignant tumors (analysis of clinical response of 42 patients), J Korean Society of Therapeutic Radiology* 1987:5:31-35
- 27) Dewy WC, Hopwood LE, Saparetos MS, Gerweck LE: *Cellular response to combination of hyperthermia and radiation. Radiology* 1977:123:463-474
- 28) Overgaard J, Bichel P: *The influence of hypoxia and acidity of the hyperthermic response of malignant cell in vitro. Radiology* 1977:123:511-514
- 29) Song CW, Kang MS, Rhee JG, Levitt SH: *The effect of hyperthermia on vascular function, pH, & cell survival. Radiology* 1980:137:795-803
- 30) Pierce RH, Hafermann MD, Kagan AR: *Changes in the transverse cardiac diameter following mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. Radiology* 1969:93:619-624
- 31) Byhardt R, Brace K, Ruckdeschel J, Chang P, Martin R, Wiernik P: *Dose and treatment factors in radiation related pericardial effusion associated with the mantle technique for Hodgkin's disease. Cancer* 1975:35:795-802
- 32) Mill WB, Balgan RJ, Kurichety P, Prasad S, Lee JY, Moller R: *Symptomatic radiation-induced pericarditis in Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol* 1984:10:2061-2065
- 33) Morgan GW, Freeman AP, Mclean RG, Jarvie BH, Gills RW: *Late cardiac, thyroid & pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol* 1985:11:1925-1931
- 34) Lederman GS, Sheldon TA, Caffey JT, Heraman TS, Gelman RS, Coleman N: *Cardiac disease after mediastinal irradiation for seminoma. Cancer* 1987: 60:772-776
- 35) Sintone SP, Totterman KJ, Salmo M, Siltanen P: *Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. Cancer* 1987:60:31-37

- 36) Philips SJ, Reid JA, Rugh R:Electrocardiographic & pathologic changes after cardiac X-irradiation dogs. *Heart J* 1964;63:524-533
- 37) Bishop VS, Stone HL, Yate J, Simek J, Davis JA: *Effect of external irradiation of the heart of cardiac output, venous pressure & arterial pressure. J Nuclear Med* 1965;6:645-650
- 38) Gillette EL, McChesney SL:Relationship of functional changes & radiation induced cardiomyopathy in dogs *Brit J Cancer* 1986;53:192-195
- 39) McChesney SL, Gillette EL, Power BE:Radiation induced cardiomyopathy in the dogs. *Radiat Research* 1988;113:120-132
- 40) Lauk S, Kiszal Z, Buschmann J, Trott R:Radiation induced heart disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:801-808
- 41) Stewart JR, Fajardo LF:Dose response in human experimental radiation-induced heart disease, Application of the nominal standard dose(NSD). *Radiology* 1971;99:403-408
- 42) Gillette EL, Sharon L, McChesney MS, Hoopes PJ:Isoeffect Curve for radiation-induced cardiomyopathy in dog. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:2091-2099
- 43) Evans ML, Graham MM, Mahler PA, Rasey JS: *Changes in vascular permeability following thorax*
- 44) Fonkalsrud EW, Sanchez M,Zerubavel R, Mahoney A:Serial changes in arterial structure following radiation therapy. *Sur Gynecol Obstet* 1975;145:395-400
- 45) Novi AM:Effects of low irradiation doses on the ultrastructure of the rat myocardium. *Virchow Arch (Zellpath)* 1969;2:24-31
- 46) Lefrak EA, Piyha J, Rosenheim S, Gottlieb JA:A Clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-313
- 47) Scott RS, Johnson RJ, Kowal H, Krishnamsetty Rm, Story K, Clay L:Hyperthermia in combination with radiotherapy. A review of five years experience in the treatment of superficial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1327-1333
- 48) Arcangeli G, Cividalli A, Nervi C, Creton C:Tumor control and therapeutic gain with difference schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1125-1134

□ 이영식 외 논문 사진부도 ① □

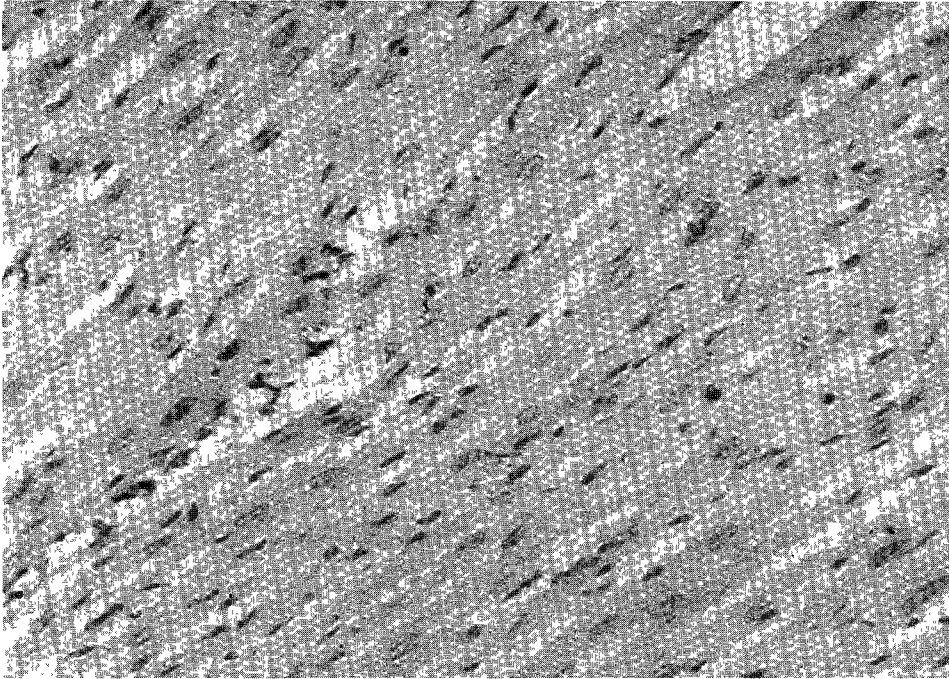


Photo 1. Light microscopic finding, normal heart, showing myocardial muscle & interstitial area(H & E, $\times 200$).

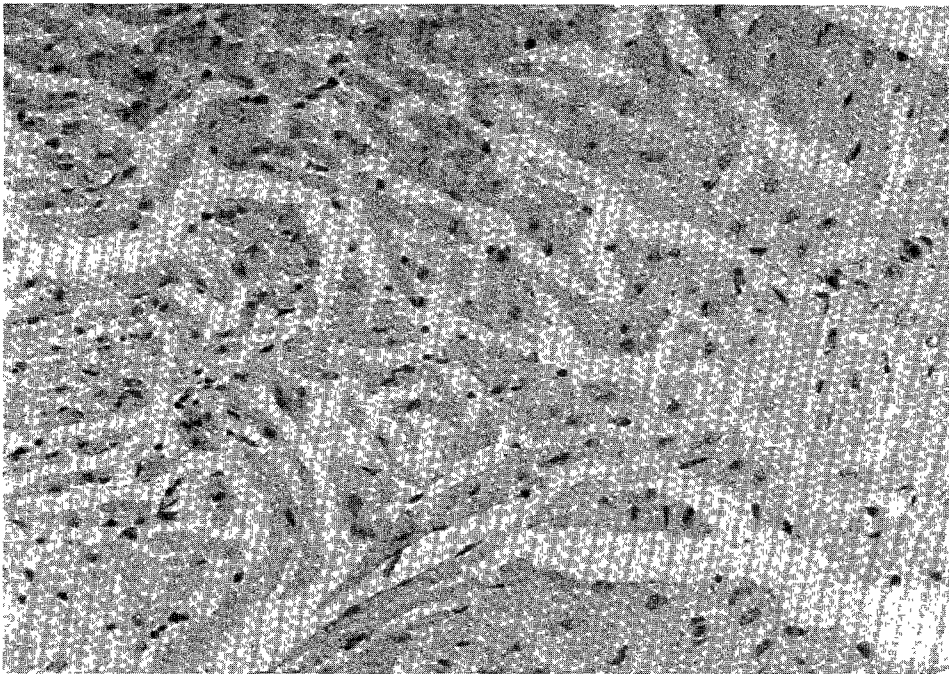


Photo 2. Light microscopic findings of heart, 30days after 10Gy irradiation, showing mild to moderate myocardial muscle cell degeneration(H & E, $\times 200$).

□ 이영식 외 논문 사진부도 ② □

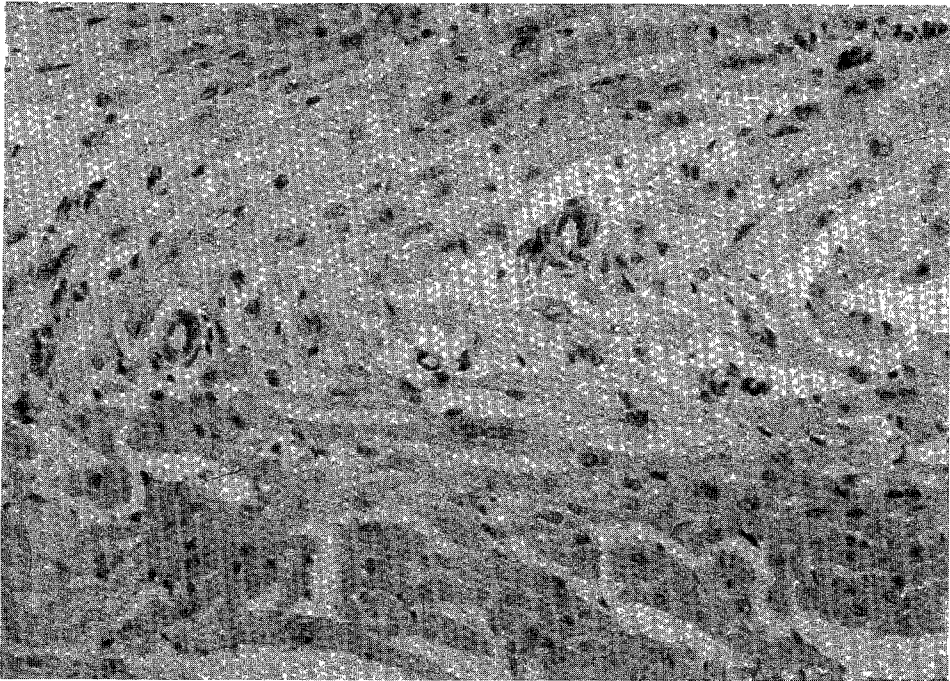


Photo 3. Light microscopic finding of heart, 15 days after 20Gy irradiation, showing moderate to severe mvocardial muscle cell degeneration(H & E, ×200).

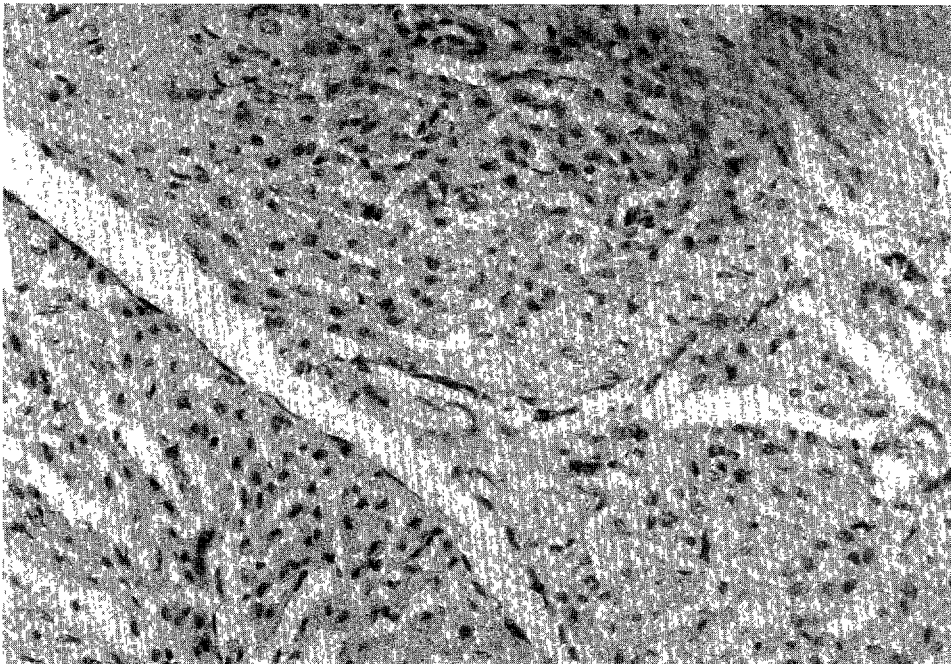


Photo 4. Light microscopic finding of heart, 15 days after 30Gy irradiation, showing severe mvocardial muscle cell degeneration(H & E, ×200).

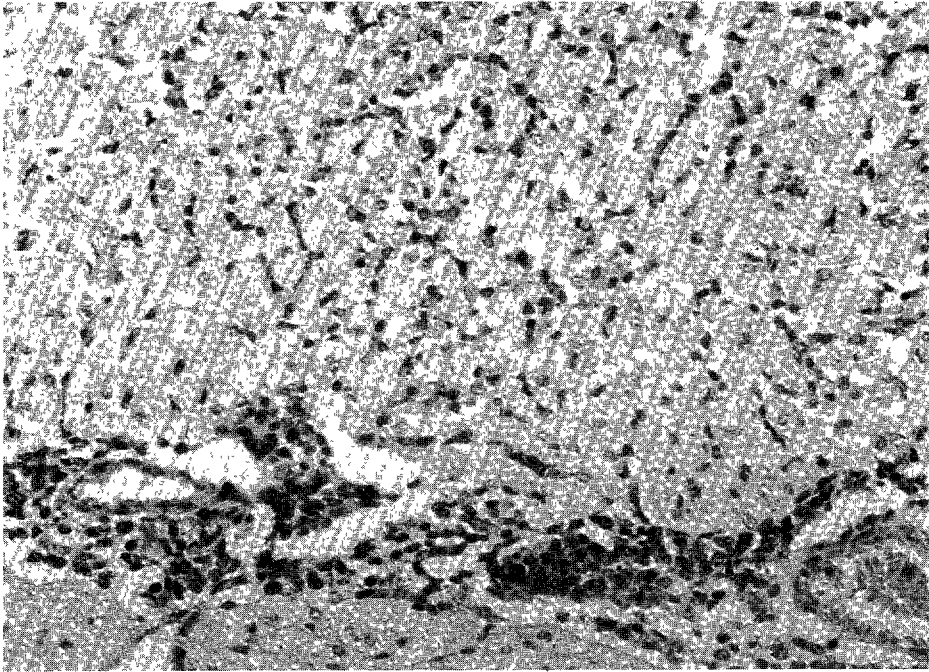


Photo 5. Light microscopic finding of heart, 15 days after 30Gy irradiation, showing inflammatory cells(H & E, $\times 200$).

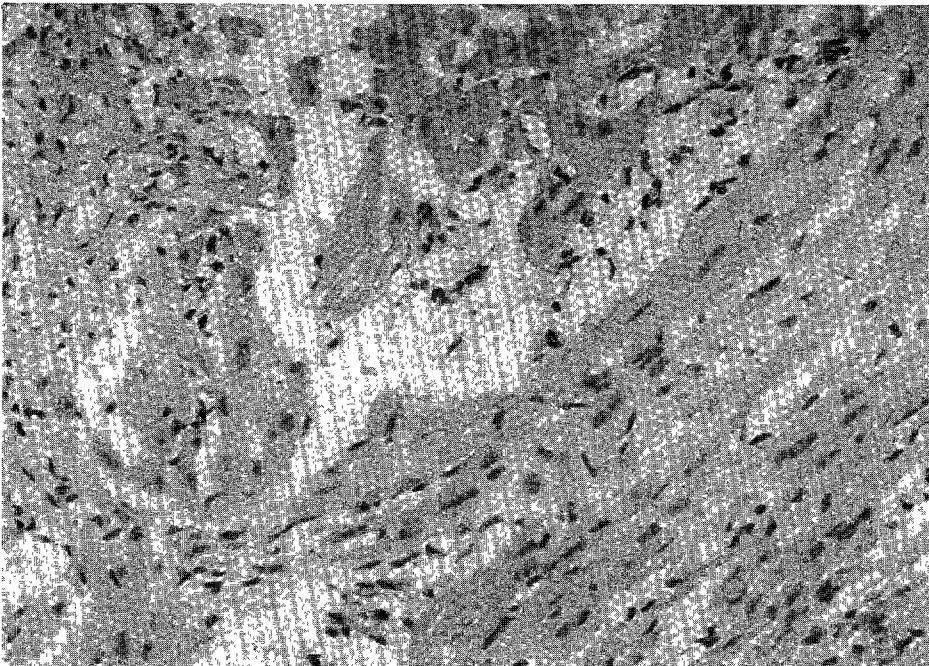


Photo 6. Light microscopic finding of heart, 30 days after 30Gy irradiation, showing severe myocardial muscle cell degeneration & moderate necrosis(H & E, $\times 200$).

□ 이영식 외 논문 사진부도 ④ □

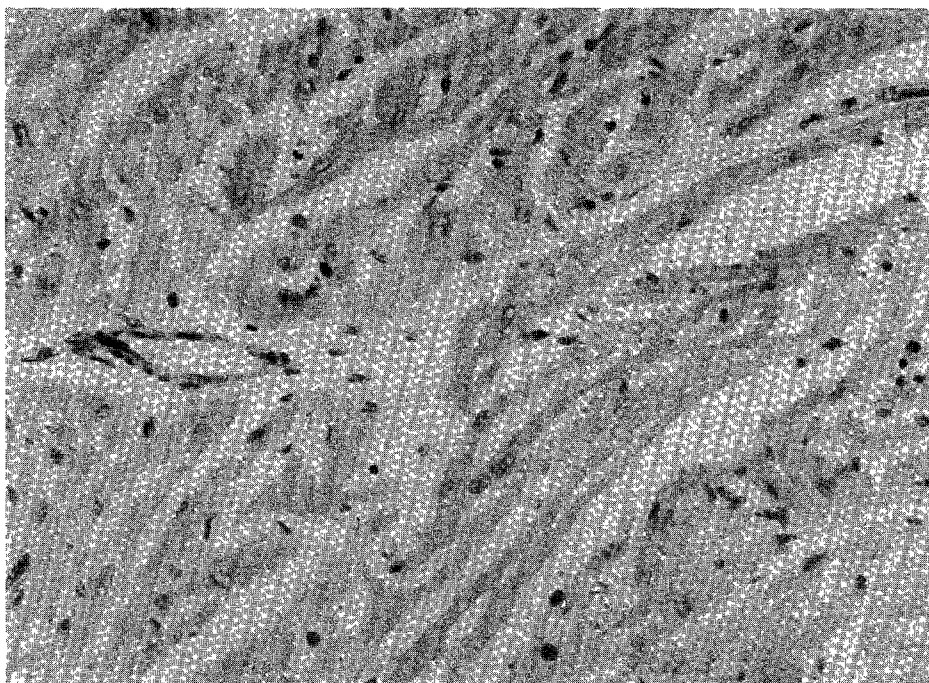


Photo 7. Light microscopic finding of heart, 15 days after 10Gy irradiation combined with hyperthermia, showing moderate to severe myocardial muscle cell degeneration(H & E, $\times 200$).

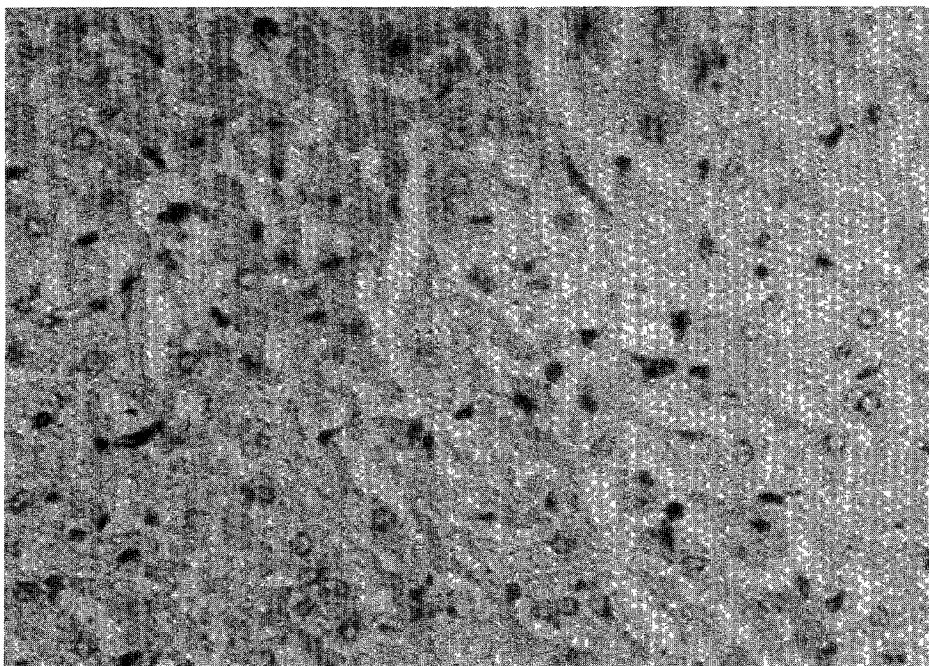


Photo 8. Light microscopic finding of heart, 15 days after 20 Gv irradiation combined with hyperthermia, showing moderate myocardial muscle cell degeneration(H & E, $\times 200$).

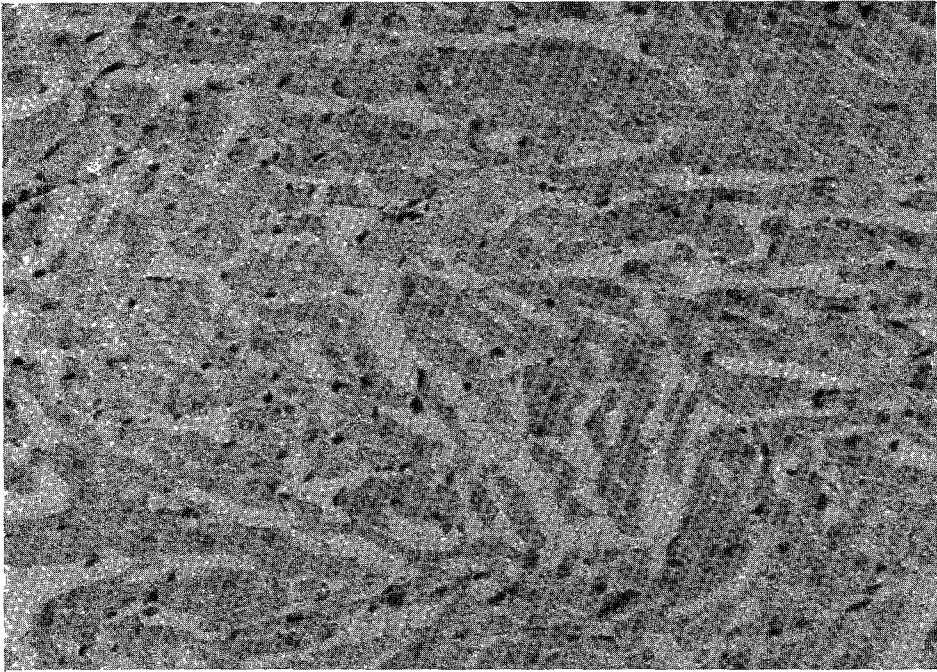


Photo 9. Light microscopic finding of heart, 15 days after 30 Gy irradiation combined with hyperthermia, showing moderate myocardial muscle cell degeneration & mild necrosis(H & E, $\times 200$).

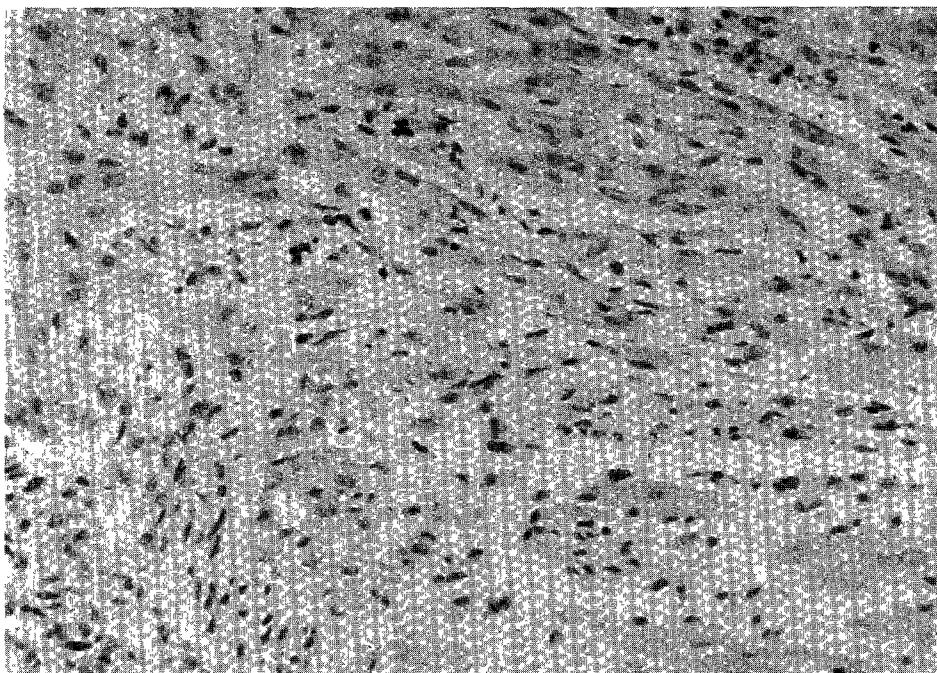


Photo 10. Light microscopic finding of heart, 30 days after 30Gy irradiation combined with hyperthermia, showing interstitial fibrosis(H & E, $\times 200$).

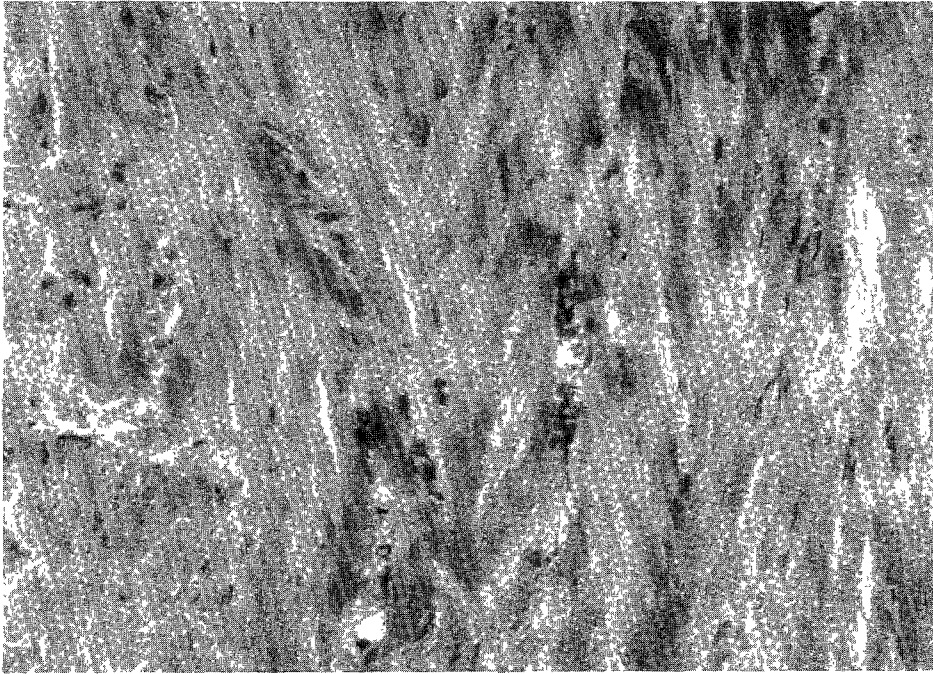


Photo 11. Light microscopic finding of heart, 30 days after 30Gy irradiation combined with hyperthermia, showing mild to moderate interstitial fibrosis(MT, $\times 200$).



Photo 12. Electron microscopic finding of normal heart. Myofibrils are well preserved with numerous mitochondria(*) & intercalated disc(arrows). Endothelial cells are also well preserved($\times 12000$).

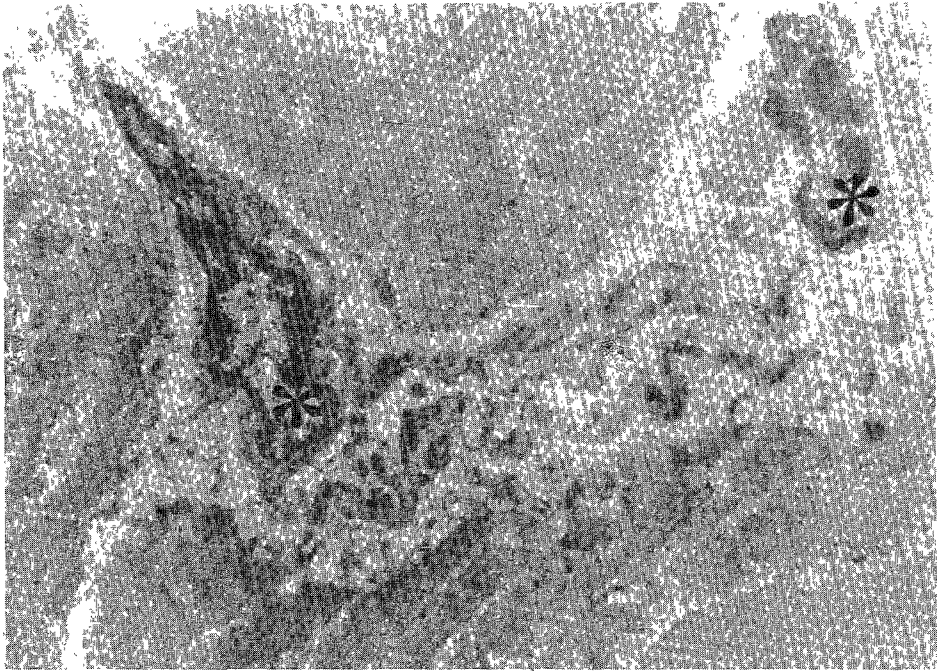


Photo 13. Electron microscopic finding of heart, 15 days after 10Gy irradiation.
Compared to Photo 12, endothelial cells(*) are rather prominent & perivascular edema is present($\times 8000$).

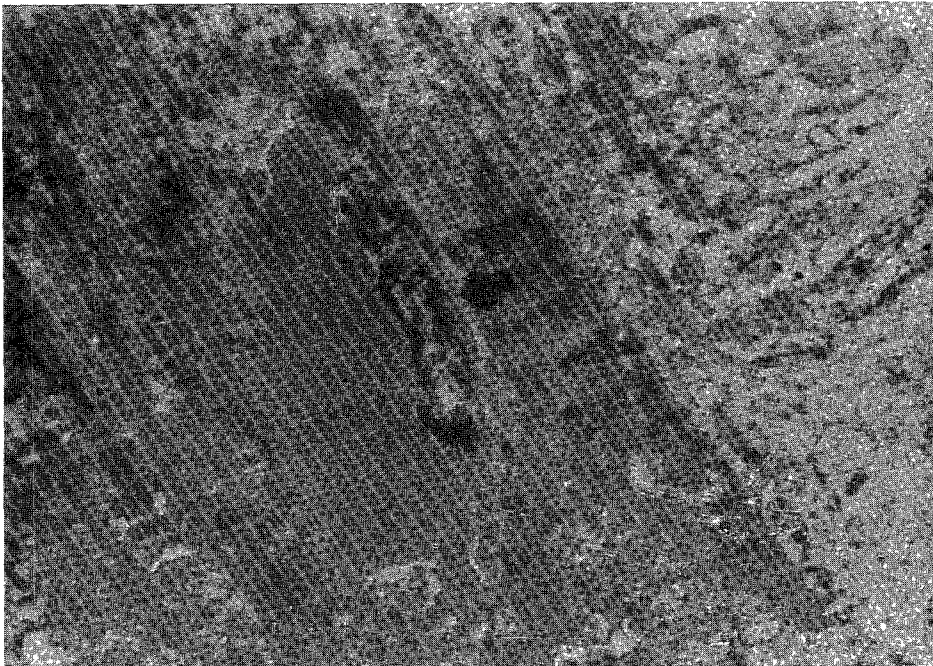


Photo 14. Electron microscopic finding of heart, 30 days after 10Gy irradiation.
The myofibrils are markedly distorted & degenerated with increased swollen mitochondria prominent endothelial cells(arrow) & perivascular edema($\times 7000$).

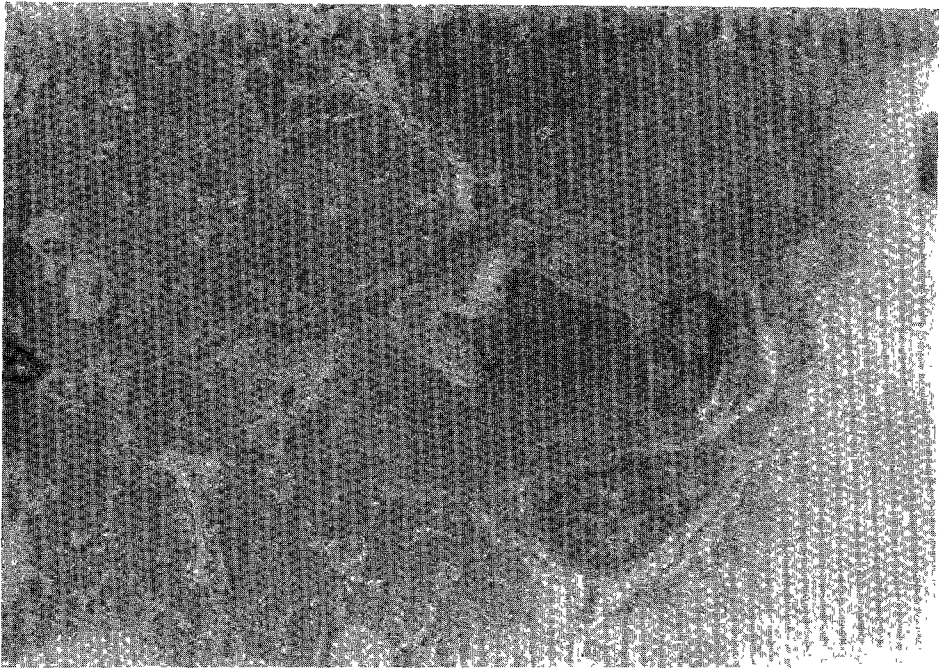


Photo 15. Electron microscopic finding of heart, 10 days after hyperthermia.
Myofibrils are well preserved with as blood vessels & intercalated disc($\times 6000$)

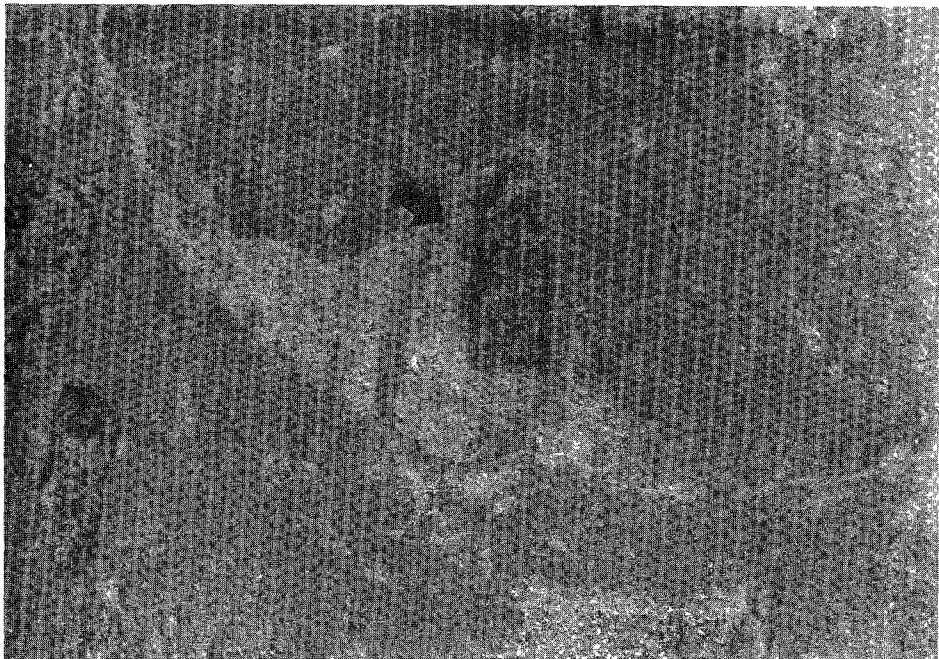


Photo 16. Electron microscopic finding of heart, 15 days after 10 Gy irradiation combined with hyperthermia.
Focal destruction of myofibrils are present as well as more prominent perivascular edema (arrow)($\times 6000$).

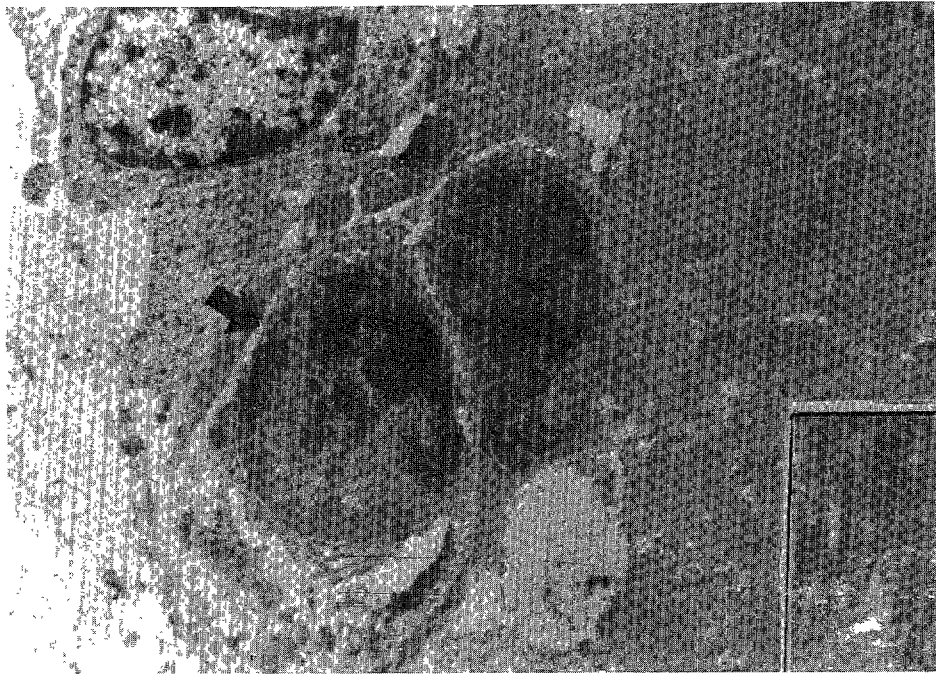


Photo 17. Electron microscopic finding of heart, 30days after 10Gy irradiation combined with hyperthermia.
Mvofibrils are focally degenerated, although intercalated disc are well preserved(inset).
The blood vessles show prominent endothelial cells with narrowed lumen(arrow)
($\times 10000$).