

흰쥐의 방광에 방사선조사와 Cis-dichlorodiammineplatinum(II)의 효과에 관한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실

이 경 자

= Abstract =

An Experimental Study of the Effect of Radiation and Cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the Rat Bladder

Kyung Ja Lee

Department of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University

The response of the rat bladder to single dose of Cis-dichlorodiammineplatinum(II) (Cis-DDP), radiation(6-10 Gy), or combination of radiation and Cis-DDP was assessed from the histopathologic changes. For the combined treatment, a single dose of Cis-DDP(2.5 mg/kg) was given 30 min before or immediately after radiation. Cis-DDP alone, show inflammatory cells infiltrations in the submucosa, soft tissue and muscle layer of the bladder. A single fraction of 6 Gy of X-ray irradiation produced congestion and edema in the submucosa and its degree was increased by increasing radiation dose. The vacuolization in the mucosa and degeneration and edema in the muscle layer was developed after 8 Gy X-ray irradiation. In combination of Cis-DDP and radiation, the edema and congestion of the mucosa and degeneration and edema of muscle layer were developed in 6 Gy X-ray irradiation group and its degree was more than radiation alone group. There was no significant difference in the change of the bladder according to the timing of Cis-DDP administration before or after the radiation. In combined group of Cis-DDP and radiation, enhancement ratio was 1.33 in normal bladder as the endpoint was the degeneration of the muscle layer.

서 론

근래에는 암치료에 있어서 방사선조사와 항암제를 병용하는 경우가 많이 있으며 그 목적은 국소치료를 높이고 원격전이율을 감소시킴으로써 생존율을 향상시키는 것이다. 그러나 항암제가

정상조직에서 방사선의 효과를 증강시킬 경우 내선량의 변화를 일으킴으로써 합병증이 증가될 수 있기 때문에 임상에 응용하기전에 정상조직에 따라 증강여부와 증강정도를 파악해야 할 것이다.

Cis-dichlorodiammineplatinum(II) (이하 Cis-DDP로 약함)는 platinum복합체로서 1969년 Ro-

senberg 등¹⁾에 의하여 항암제로 처음 보고 되었으며 1971년 Zak와 Drobnik²⁾에 의하여 방사선조사와 작용하여 방사선의 효과를 증강시킬 수 있다고 발표한 이래 많은 실험연구를 통하여 Cis-DDP는 방사선감작제 (radiosensitizer)로 작용한다고 하였다³⁾⁴⁾⁵⁾. 또한 방사선조사 후에 생기는 준치사손상(sublethal damage)과 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지시킴으로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였다⁶⁾.

Cis-DDP는 근래에 와서 고환암, 난소암, 두경부암, 폐암, 식도암, 방광암등 많은 악성종양에 사용되고 있으나⁷⁾⁸⁾. 신장과 위장관에 독성이 있다는 보고가 있기 때문에 그 이용에 제한을 받고 있다⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾. Cis-DDP를 방사선조사와 병용시에 정상조직에도 증강효과가 있을 경우에 합병증이 증가되기 때문에 각 조직에 따라 증강여부와 증강정도를 파악하지 않으면 치료가능비(therapeutic ratio)를 높일 수가 없다. 방광은 골반강내 종양을 방사선치료하는 경우 방사선조사야에 포함되기 때문에 불가피하게 방사선손상을 받게 된다. 그러나 아직까지 방광에 Cis-DDP와 방사선조사를 병용하여 증강여부와 증강정도에 관한 확실한 보고가 없었다. 이에 저자는 흰쥐에 방사선조사와 Cis-DDP를 투여하여 방광의 조직학적 변화를 관찰함으로써 Cis-DDP가 방사선에 미치는 영향과, Cis-DDP투여와 방사선조사간의 시간 간격에 따른 방사선효과의 변화를 파악하기 위하여 본 실험을 시도하였다.

실험대상 및 방법

실험대상은 성별 구별없이 생후 4~5개월, 체중 200~300gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 42마리를 사용하였다(Table 1).

정상대조군은 방사선조사나 약물중독이 없는 흰쥐 2마리를 사용하였고, 약물단독군은 Cis-DDP 2.5mg/kg을 흰쥐 4마리의 복강내에 각각 주입하였다. 방사선조사 단독군은 방사선조사선량에 따라 6Gy, 8Gy, 10Gy의 3군으로 구분하여 각 군에 따라 4마리를 대상으로 하였다. 방사선조사와 Cis-DDP병용군은 2군으로 구분하여, 방사선조사 6,

Table 1. Grouping of rats

Group	Radiation dose(Gy)	No. of rats
Normal control		2
Cis-DDP		4
Radiation	6	4
	8	4
	10	4
Radiation + Cis-DDP		
	Radiation before Cis-DDP	
Radiation after Cis-DDP	6	4
	8	4
	10	4
Total		42

8, 10Gy를 조사한 후 즉시 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강내에 주입한 군과, 방사선조사전 30분에 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강내에 주입한 후 방사선조사를 6, 8, 10Gy를 조사한 군으로 구분하여 각 소군에 4마리의 흰쥐를 사용하였다.

방사선조사방법은 동물을 에테르 흡입마취 시킨 후 고정틀에 사지를 고정하고 6MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐 전복부에 각 군에 따라 6, 8, 10Gy의 X-선을 조사하였다. 방사선량을 전복부에 균등하게 조사하기 위하여 볼루스(bolus)와 판톰(phantom)을 적절히 사용하였으며 조사면은 7×12cm의 넓이로 하였다. 타겟과 조사면의 거리는 80cm로 고정하였다.

실험이 끝난 후 30일에 각 동물을 희생시킨 후 개복하여 방광을 적출하여 육안적으로 관찰한 후 광학현미경검사를 위하여 10% 중성포르말린에 고정된 후 Hematoxyln-Eosin 염색을 시행하여 관찰하였다. 전자현미경검사를 위하여 1mm³의 조직을 1% O₃O₄ 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 관찰하였다.

방광의 광학현미경 및 전자현미경의 조직학적 변화를 토대로 Cis-DDP가 방사선의 효과에 미치는 영향을 비교관찰하였다.

Table 2. Histopathologic changes of all groups

Group changes	Mucosa					Submucosa		Muscle			Infla cell
	Atro	Prol	Vacuo	Hemo	Slou	Cong	Edem	Deg	Vacuo	Edem	
Normal control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cis-DDP	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	SM,ST,MU
X-6 Gy	+	-	-	++	++	+	+	-	-	-	-
X-8 Gy	+	+	+	-	+	+	+	+	+	++	MS
X-10Gy	+	-	+	-	+	PV	+	+	-	-	MU
X-6 Gy+Cis-DDP	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	SM
X-8 Gy+Cis-DDP	+	-	++	-	-	PV	++	++	-	++	MU
X-10Gy+Cis-DDP	+	-	+	-	+	PV	+++	++~+++	-	+~++	MU
Cis-DDP+X-6 Gy	+	-	-	+	+	+	++	++	++	++	SM,MU
Cis-DDP+X-8 Gy	+	-	+	-	+	-	+++	++~+++	-	++	SM,ST
Cis-DDP+X-10Gy	+	-	+	-	-	PV	+++	++	-	++	-

*Atro : Atrophy Pro : Proliferation Vacu : Vacuolization Hem : Hemorrhage Slo : Sloughing Cong : Congestion Edem : Edema Deg : Degeneration Infla : Inflammatory PV : Prominent vessles MU : Mucosa SM : Submucosa MS : Muscle ST : Soft tissue - : Absent + : Minimal change ++ : Moderate change +++ : Severe change

실험 성적

총 42마리의 흰쥐 방광의 광학현미경학적 소견은 Table 2와 같다.

1. 정상대조군

정상대조군의 점막, 점막하조직 및 근층이 정상으로 관찰되었다(Fig. 1).

2. Cis-DDP 단독군

Cis-DDP 단독투여군은 방광점막의 경미한 위축과 점막하조직의 울혈과 부종이 관찰되었으며 급성 및 만성염증세포가 점막하조직, 주변연조직 및 근층에 침윤되었다.

3. 방사선조사군

방사선조사 6Gy군은 방광점막의 위축과 탈락, 중등도의 출혈 및 점막하조직의 부종이 보였다(Fig. 2). 방사선조사 8Gy군은 방광점막의 경미한 위축과 공포형성(vacuolization)이 관찰되었고 점막의 박리가 보였으며, 점막하조직에 부종과 울혈은 6Gy군과 비슷한 정도였으며, 근층에는 경미한 변성과 공포형성이 관찰되었고 염증세포가 침윤되었다(Fig. 3). 방사선조사 10Gy군에서 방광점막의 경미한 공포형성과 박리는 방사선조사 6Gy와

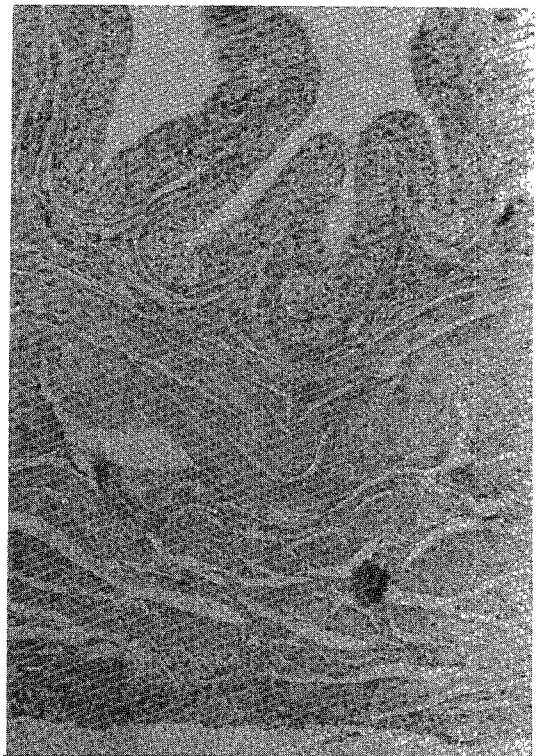


Fig. 1. Normal vesical wall with well preserved mucosa, submucosa, and muscle layer(H-E, X 40).

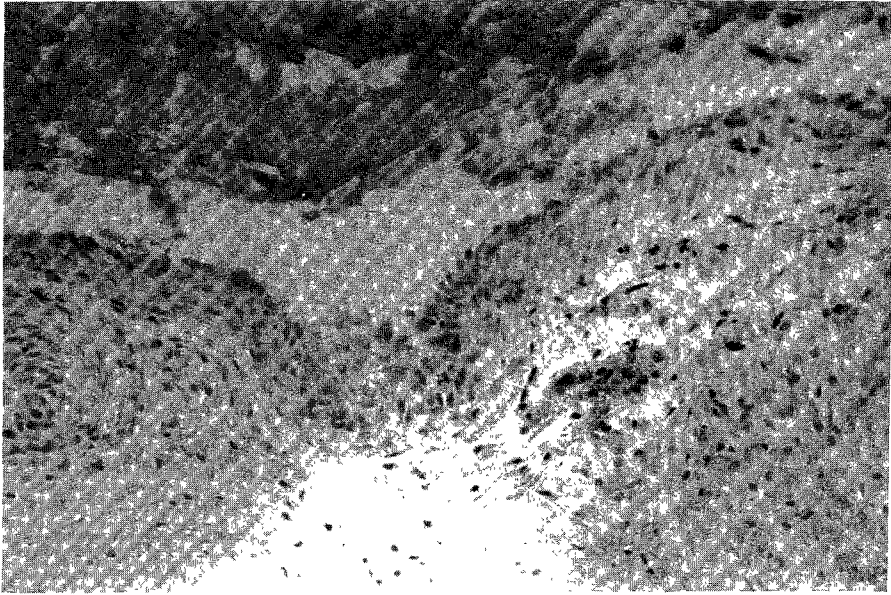


Fig. 2. Edematous submucosa lined by single or several layers of epithelial cells, showing intraluminal hemorrhage and detachment of mucosal epithelial cells(H-E, $\times 200$).

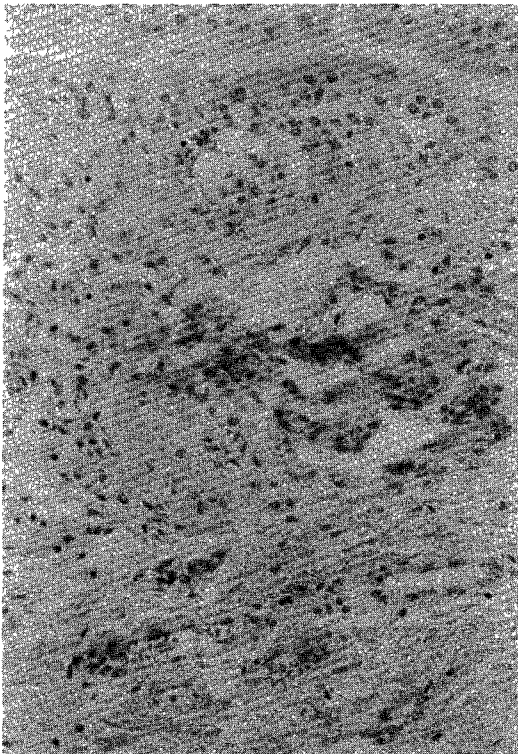


Fig. 3. Multiple intraepithelial cysts and submucosa edema with prominent blood vessels(H-E, $\times 200$).



Fig. 4. Marked submucosal edema and prominent blood vessels with focal atrophy and vacuolization of epithelial cells(H-E, $\times 100$).

8Gy군과 비슷한 정도로 보였으며, 점막하조직의 울혈되고 확장된 혈관은 방사선조사 6Gy와 8Gy군보다 정도가 심하였다. 근층에 경미한 변성과 점막에 만성염증세포가 침윤되어 있었다.

4. 방사선조사와 Cis-DDP 병행군

1) 방사선조사 후 Cis-DDP 투여군

방사선조사 6Gy군의 점막의 변화는 경미한 위축과 박리가 보였고 점막하조직에 경미한 울혈과 부종이 있었으며 염증세포가 침윤되어 있었고 근층에는 국소적인 경미한 변성이 관찰되었다. 방사선조사 8Gy군은 점막에 경미한 위축과 중등도의 공포형성이 관찰되었고 점막하조직에는 울혈되고 확장된 혈관과 부종이 방사선조사 6Gy군 보다 그 정도가 심하였으며, 근층에 중등도의 변성과 부종이 관찰되었고 염증세포가 침윤되어 있었다. 방사선조사 10Gy군에는 점막하조직의 확장되고 울혈된 혈관이 방사선조사 8Gy군 보다 더욱 현저하게 나타났고 심한 부종이 보였으며, 근층의 변성과 부종도 8Gy군에 비하여 그 정도가 심하여졌다(Fig. 4).

2) 방사선조사 전 Cis-DDP 투여군

방사선조사 6Gy군의 점막의 변화는 경미한 위축과 출혈 및 박리가 관찰되었고 점막하조직에는 경미한 울혈과 중등도의 부종이 있었고 근층에 중등도의 변성과 공포형성 및 부종이 나타났으며 염증세포가 점막하조직과 근육층에 침윤되어 있었다. 방사선조사 8Gy군은 점막에 중등도의 공포형성이 관찰되었으며 점막하조직의 확장되고 울혈된 혈관이 방사선조사 6Gy군 보다 더욱 현저하게 보였으며, 근층의 변성과 부종이 더욱 심해졌다(Fig. 5). 방사선조사 10Gy군은 방사선조사 8Gy군과 대동소이한 변화를 보여 주었다.

5. 전자현미경 소견

정상, 방사선 10Gy조사, 방사선 10Gy조사 전 Cis-DDP투여, 방사선 10Gy조사 후 Cis-DDP투여의 3개군에서 전자현미경 검사를 시행하였다. 3개군에서 나타나는 변화에 각 군간의 의미있는 차이는 없었으나 정상군(Fig. 6)에 비하여 점막세포에 종창된 사립체(mitochondria)의 수가 증가되고 이차 리소좀(secondary lysosome)과 소낭(vesicle)이 보

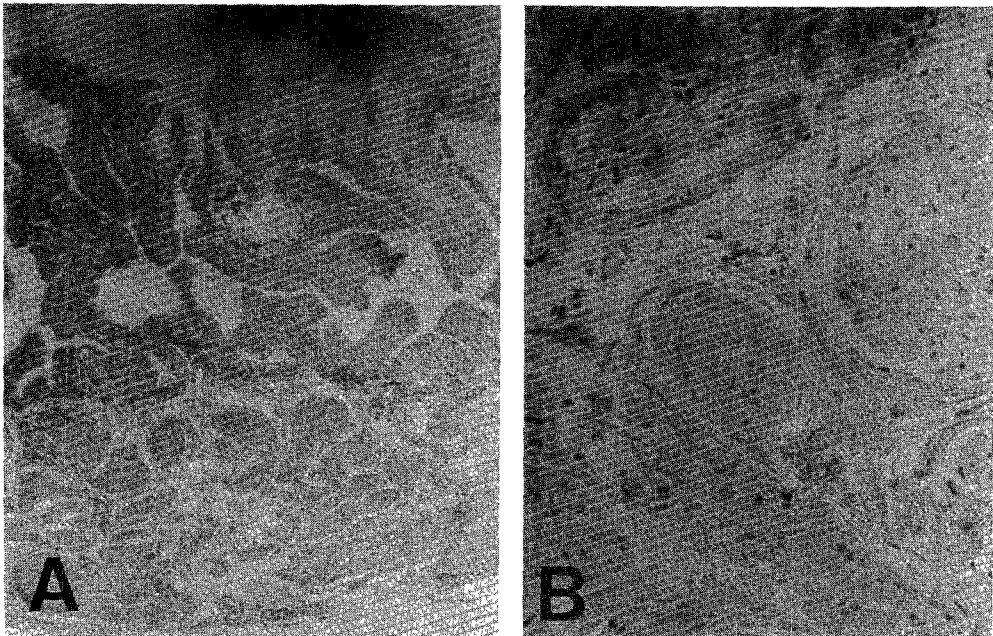


Fig. 5. A. Vesical mucosa with focal ulceration and intraepithelial cysts(H-E, $\times 40$). B The muscle layer shows prominent vacuolar degeneration(H-E, $\times 200$).

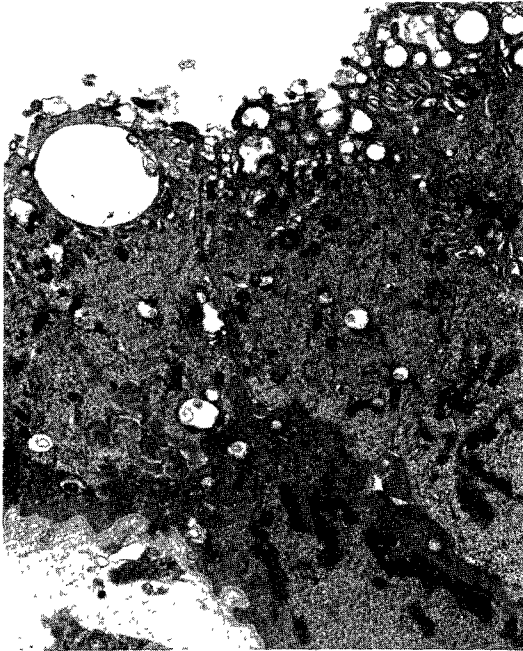


Fig. 6. Normal epithelial cells of urinary bladder. Superficial cells show many mitochondria and dilated vesicles($\times 12000$).

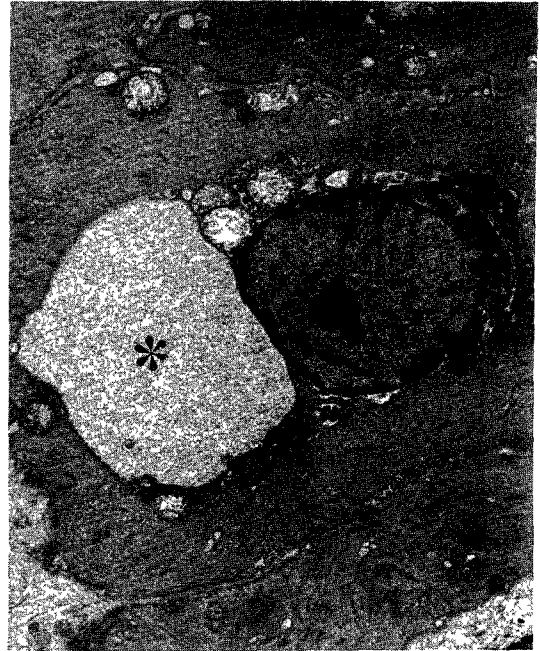


Fig. 8. Smooth muscle shows distended sarcoplasmic reticulum with granular material(asterisk) and swollen mitochondria($\times 12000$).

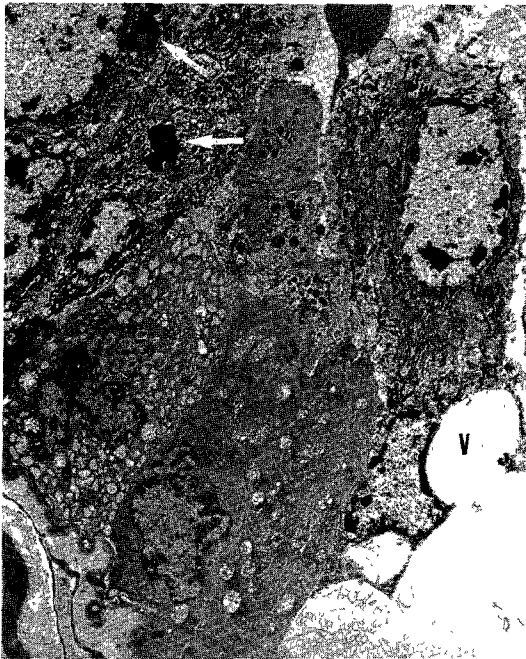


Fig. 7. Superficial cells show secondary lysosomes (Arrows), increased swollen mitochondria, and large vacuoles(V). The basement membrane is slightly thickened($\times 6000$).

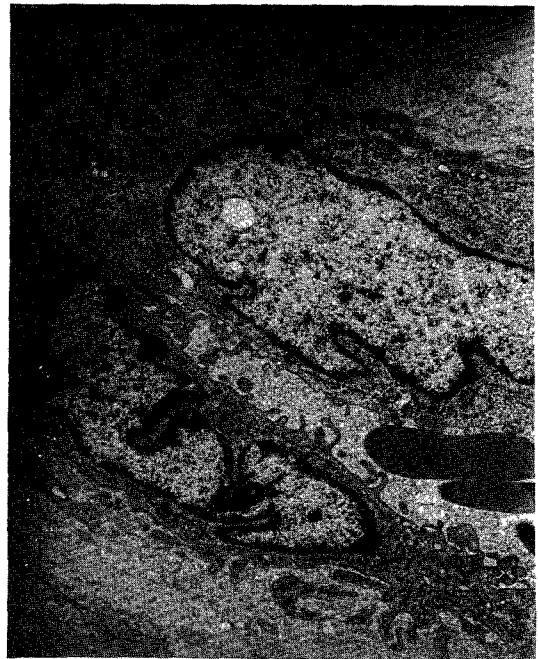


Fig. 9. The endothelial cells of blood vessels are edematous and bulging into the lumen with indented nuclear membrane. Intercellular gaps are intact($\times 12000$).

였으며(Fig. 7), 근층에 확장된 근세망(sarcoplasmic reticulum)과, 종창된 사립체(Fig. 8)가 관찰되었다. 또한 점막하혈관의 내피세포의 종창과 수축이 관찰되었으나(Fig. 9) 내피세포접점(endothelial cell junction)은 정상으로 유지되었다.

고 안

방사선에 의한 방광의 손상은 1927년 Dean¹²⁾이 처음으로 자궁경부암환자를 방사선치료시 합병증으로 온다는 사실을 보고하였으며 그 후 Graves 등¹³⁾이 방사선치료에 의한 심한 합병증으로 온 방광손상에 대하여 발표하였다. 방사선조사에 의한 방광의 병리조직학적 변화는 처음에 작은 수유동맥(nutrient artery)에서 서서히 시작하여 폐색성 동맥내막염(obliterative enarteritis)을 일으키고 섬유화로 인해 완전히 막히게 되며 반복된 혈전증(minor thrombosis)을 일으킨다. 이러한 변화에 의하여 방광벽에 혈액공급이 감소됨으로써 궤양을 일으킨후 감염이 된다고 하였다.

Hueper¹⁴⁾는 개의 방광에 12Gy의 방사선조사를 하여 시기에 따라 6군으로 구분하여 병리조직학적으로 관찰하였다. 방사선조사 후 2~4주에 급성반응으로 단순카타르성 방광염(simple catarrhal cystitis) 혹은 출혈성 방광염(hemorrhagic cystitis)을 일으키고 나머지 점막은 부종과 울혈(congestion)이 보이며 간혹 출혈이 산재하게 된다. 후기 반응은 방사선조사 후 3개월에서 10년까지 나타나며 방광벽이 경화되고 위축되며 이것은 유기질 가피형성(mineral incrustation)을 한다. 궤양주위에 수포성부종(bullous edema)과 방사형의 꼬인 혈관으로 둘러싸여 있다. 병리학적으로 초기변화는 점막하부종과 모세혈관이 울혈되고 확장되며 상피는 정상으로 유지된다. 후기변화는 상피가 변성되어 상피세포가 큰 공포로(large vacuole) 되고 과세포성핵(pyknotic nuclei)이 되며 임파구가 침윤되고 부종된 점막하조직이 확장된 모세혈관(ectatic capillary)으로 둘러싸인다. 상피가 변성되고 상피내 낭종(intraepithelial cyst)를 형성하며 상피는 박리되고 세포의 경계가 완전히 소실되고 심하게 팽창되어 낭종성 결합체 종괴(cystic syncytial mass)를 형성한다. 다수의 작은 궤양성 결손

부위에 백혈구와 섬유성막(leukocyte-fibrinous coat)으로 덮히지며 이것은 방사선조사 후 5주에 나타난다고 하였다.

Warren¹⁵⁾은 방사선조사 후 반응을 3단계로 구분하여 1단계는 일차홍반(primary erythema)으로서 방사선조사 후 24시간에 나타나며 2단계는 이차홍반(secondary erythema)으로서 방사선조사 후 3~4주에 오며 부종, 충혈(hyperemia)과 상피박리(epithelial desquamation)가 온다. 3단계는 방사선조사 후 1년 이상 후에 나타나며 궤양이 생기고 결합조직이 유리질화(hyalinization)되고 혈관벽이 두꺼워지며 근육층이 섬유화된다고 하였다.

Antonakopoulos 등¹⁶⁾은 흰쥐에 20Gy의 방사선조사를 시행하여 형태학적변화를 관찰하였다. 방사선조사 1개월 후에 요로점막(urothelium)은 기저층(basal layer)에 있는 리소솨(lysosome)의 수가 증가되었으며 기저세포(basal cell)는 괴사되고 대식세포(macrophage)는 상피로 침입한다. 방사선조사 후 3개월에는 요로점막에 세포하 손상(subcellular damage)이 오며 기저세포와 함께 중간세포(intermediate cell)의 손상이 온다. 각 세포는 매우 큰 리소솨를 갖고 있으며 부종이 생기고 세포질(cytoplasm)이 희박해진다. 혈관의 변화는 내피세포(endothelial cell)의 부종이 오고 리소솨의 수가 증가되며 혈관벽의 평활근(smooth muscle)에 대공포(large vacuole)가 보인다. 그의 방광벽의 평활근과 지지조직(supporting tissue)의 변화는 방사선조사 1주 후에 평활근에 변연성 핵농축(marginal pyknosis)과 수포(vesicle)가 현저해지고 1개월 후에 세포의 부종이 온다. 3개월 후는 평활근이 국소적이고 파괴되고 괴사가 생긴다. 신경세포는 방사선조사 1개월 후에 슈반세포(Schwann cell)에 육아물질(granulation material)로 팽창된다. 방사선조사 6개월 후 요로점막의 변화는 국소적으로 증식되고 표피세포(superficial cell)는 정상으로 분화되며 심부세포는 중등도의 비정형성, 핵의 불규칙성, 유기질의 침착(lipoid deposit)이 보이며 다양한 내형질세망(endoplasmic reticulum)과 골지조(Golgi cisternae)와 사립체(mitochondria)가 보인다.

저자의 실험결과 방사선조사 6Gy군은 방광점막의 경미한 위축과 중등도의 출혈 및 부종이 보

였으며 점막하조직의 경미한 울혈과 부종이 관찰되었다. 방사선조사 8Gy군은 방광점막의 경미한 위축과 공포형성(vacuolization)이 관찰되었고 점막이 박리되었으며, 점막하조직에 부종과 울혈은 6Gy군과 비슷한 정도였으며, 근층에는 경미한 변성과 공포형성이 관찰되었고 염증세포가 침윤되었다. 방사선조사 10Gy군의 전자현미경소견은 점막세포에 종창된 사립체의 수가 증가되고 이차리소좀(secondary lysosome)과 소낭이 보였으며 근층의 확장된 근세망과 종창된 사립체가 관찰되었으며 점막하혈관의 내피세포의 종창과 수축이 보임으로써 Antonakopoulos 등¹⁶⁾의 소견과 일치하였다.

근래에는 암치료에 방사선조사와 항암제를 병용하는 경우가 증가하고 있으며 항암제가 방사선에 작용하여 그 효과가 증강된다는 보고가 많이 있었다¹⁷⁾¹⁸⁾. Platinum complex가 항암작용이 있다는 사실은 1969년 Rosenberg¹⁾에 의해 처음 보고되었으며, 그 후 Cis-dichlorodiammineplatinum (II)가 사람에서 항암효과가 있다는 사실이 Hill 등¹⁹⁾에 의하여 밝혀졌으며, 근래에는 고환암, 난소암, 두경부암, 폐암, 식도암 및 방광암에 널리 사용되고 있으나⁷⁾⁸⁾ 신장과 위장관에 독성이 있다는 보고가 많이 있기 때문에 그 이용에 제한을 받고 있다⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾.

platinum제제와 전리방사선 모두 세포의 DNA에 변화를 일으키며 DNA의 같은 가닥(strand)에 2개의 근접된 guanine기에 결합하여 치사효과를 일으키므로써 방사선조사와 Cis-DDP를 병용한 경우 그 작용이 증강된다²⁰⁾. Cis-DDP가 방사선과 작용하여 그 효과를 증강시킨다는 사실은 처음 Zak와 Drobnik²⁾가 의해 보고되었으며 마우스에 Cis-DDP와 방사선조사를 전신에 단일조사하여 생존(survival)의 변화를 일으킨다고 하였다. Wodinsky 등²¹⁾은 P388 입과구성 백혈병을 마우스에 접종시키고 Cis-DDP와 전신에 방사선조사를 하여 수명을 연장시켰으며, Richmond와 Power³⁾는 Cis-DDP가 방사선의 감작제(radiosensitizer)로써 작용하며 특히 저산소세포에서 그 작용이 크다고 하였다. Douple⁶⁾ 등에 의하면 Cis-DDP가 방사선조사 후에 생기는 준치사손상(sublethal damage) 및 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의

한 세포회복을 저지한다고 하였다. 또한 Yan 등²²⁾은 Cis-DDP가 종양의 재산소화(reoxygenation)을 일으킴으로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였다. 그러나 아직까지 Cis-DDP가 방사선의 효과를 증강시키는 기전은 확실하게 밝혀지지 않았다.

항암제와 방사선조사를 병용한 경우 어떤 일정한 효과를 일으키는 정량적 종말점(endpoint)을 일으키는데 요구되는 방사선단독의 방사선선량과, 방사선조사와 항암제를 병용한 경우의 방사선선량과의 비율

(방사선단독시 방사선조사량 / 방사선과 약물병행시 방사선조사량)을 증강율(enhancement ratio) 혹은 투여량-효과인자(dose effect factor : DEF)라 한다. 증강율은 항암제의 종류, 정상조직과 종양의 종류, 방사선조사와 항암제투여와의 시간간격에 따라 다르다²³⁾. Cis-DDP와 방사선조사간의 시간 간격에 따라 증강정도가 다르다는 보고가 있으며 증강효과가 가장 높은 시기에 대해서 많은 연구가 되고 있다⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾. Overgaard와 Khan²⁶⁾은 C3H mammary carcinoma에 Cis-DDP와 방사선조사를 시행하여 동물의 50%가 국소제어(local control)되는 TCD₅₀을 관찰한 결과, 방사선조사 전 30분에 Cis-DDP를 준 경우 DEF가 1.7로 가장 높았고 방사선조사 직후와 4시간후는 1.2~1.3이었으며, 주위의 정상 피부의 증강효과는 없었다고 하였다. Cis-DDP와 방사선조사와의 상호작용의 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 방사선조사전에 Cis-DDP를 준 경우 증강효과가 높은 것은 Cis-DDP의 저산소세포에 대한 방사선감작효과가 있다고 할 수 있으며 방사선조사 후 Cis-DDP를 준 경우도 증강효과가 있는 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 1.34~2.16²⁴⁾²⁷⁾으로 보고되었으며 정상조직은 식도에서 1.5²⁸⁾, 공장 소낭선세포(jejunal crypt cell)는 1.22²⁹⁾, 피부는 1.08~1.35⁶⁾³⁰⁾, 신장은 1.1~1.3³¹⁾으로 다양하며 방광에서의 증강율에 대한 보고는 아직까지 발표되지 않았다. 방광은 골반내 종양에 방사선치료를 하는 경우 방사선조

사에 포함되어 필연적으로 방사선손상을 받게 된다. Cis-DDP는 단독으로도 방광암에 효과가 있으며 Soloway 등⁸⁾에 의하면 마우스에 이행세포암종(transitional cell carcinoma)를 접종시킨 후 방사선을 36Gy조사 하여 60%의 완치율을 보인 반면, 방사선조사 36Gy와 Cis-DDP를 병용하여 78%의 완치율을 보임으로써 Cis-DDP가 방광암에 방사선감작제로 작용한다고 하였으며 독성은 심하지 않았다고 하였다. Shipley 등³²⁾도 방광암 환자에 Cis-DDP와 골반내 완치목적의 방사선조사를 시행하여 방사선조사만으로 치료한 경우와 비교하여 국소치료율이 증가되었으며 독성은 더 심하지 않았다고 하였다.

저자의 실험결과에서 Cis-DDP 단독군의 변화는 방광점막의 위축과 경미한 점막하조직의 울혈과 부종이 관찰되었으며 염증세포가 점막하조직, 주변연조직 및 근층에 침윤되었다. 방사선조사와 Cis-DDP를 병용한 군의 조직학적변화는 근층의 변성과 공포형성 및 부종이 방사선선량 6Gy에서 나타나기 시작하였으며 이것은 방사선조사 단독군의 8Gy에서 나타나는 것과 비교하여 증강율이 1.33(8/6)으로 병행군에서 조기에 변화를 일으키고 정도가 보다 심하게 나타났으며, 병행군에서 Cis-DDP 투여와 방사선조사간의 시간간격에 따른 두 군간의 차이는 없었다. 점막하조직의 부종은 방사선조사, 단독군 보다 병행군에서 정도가 더 심하였으며 Cis-DDP 투여시간에 따른 두 군간의 차이는 관찰되지 않았다. 전자현미경 소견에서는 방사선조사 10Gy단독군과 병행군을 비교하여 차이를 관찰할 수 없었으며, 병행군의 두 군간의 차이도 없었다. Mothersill 등³³⁾은 정상 방광세포와 방광의 종양세포를 배양하여 방사선조사와 Cis-DDP를 투여한 결과 방사선조사와 Cis-DDP 단독으로는 정상 방광조직에 손상을 주고 종양세포에는 파괴의 효과가 없었으나 병행군에서는 종양에는 파괴효과가 있었으며 정상조직에는 손상을 주지 않으므로써 정상방광과 종양조직의 반응의 차이가 있다고 하였다. 그러나 아직까지 Cis-DDP가 방사선의 효과를 증강시키는 기전이 확실하게 밝혀지지 않았고 각 조직에 따라 증강정도가 다르기 때문에 방사선조사와 Cis-DDP를 병용하는 경우 치료율을 높이는 가장 효과적인 방법에 관한 연

구는 앞으로 더욱 필요하다고 사료된다.

결 론

Cis-DDP가 방광에서 방사선조사와 작용하여 방사선의 효과에 미치는 영향을 파악하기 위하여 흰쥐 42마리를 대상으로 방사선조사단독군(6-10 Gy), Cis-DDP 단독군(2.5mg/kg), 방사선조사(6-10Gy)와 Cis-DDP 병행군으로 분류하여 조직학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Cis-DDP 단독군의 변화는 염증세포의 침윤이 점막하조직, 주변연조직 및 근층에서 관찰되었다.

2) 방광의 방사선조사에 의한 초기변화는 점막하조직의 울혈과 부종으로 방사선조사 6Gy에서 나타나기 시작하여 방사선조사량이 증가할 수록 그 정도가 심하여졌으며 방광점막의 공포형성과 근층의 변성 및 부종은 방사선조사 8Gy에서 관찰되기 시작하여 방사선조사량이 증가할 수록 정도가 심하여졌다.

3) 방사선조사와 Cis-DDP 병행군에서는 점막하조직의 부종과 울혈이 방사선조사 6Gy에서 관찰되기 시작하였으며 그 정도가 방사선조사단독군에 비하여 심하였으며, 근층의 변성과 공포형성 및 부종도 방사선조사 6Gy에서 보이기 시작하여 방사선조사단독군의 8Gy군 보다 조기에 변화를 일으켰으며, Cis-DDP투여와 방사선조사와의 시간 간격에 따른 차이는 관찰할 수 없었다.

4) Cis-DDP를 방사선조사 전, 후에 투여함으로써 방사선의 효과를 증강시키며 정량적 종말점(endpoint)을 방광근층의 변성으로 할 경우 증강율은 1.33이었다.

References

- 1) Rosenberg B, Von Camp L, Trosko JE, Mansour VH : *Platinum compounds ; a new class of potent antitumor agents. Nature Lond* 1969 : 222 : 385
- 2) Zak M, Drobnik J : *Effect of cis-dichlorodiamminplatinum(II) on the post-irradiation on lethality in mice after irradiation with X-ray. Strahlentherapie* 1971 : 141 : 112-115
- 3) Richmond RC, Powers EL : *Radiation sensitization of bacterial spore by cis-dichlorodiammineplati-*

- num(II). *Radiat Res* 1976 : 68 : 251-257
- 4) Douple EB, Richmond RC : *Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. Brit J Cancer* 1978 : 37 : *supple III* 98-102
 - 5) Douple EB, Richmond RC : *Radiosensitization of hypoxic tumor cells by cis-and trans-dichlorodiammineplatinum(II). Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1369-1372
 - 6) Douple EB, Eaton WL, Talloh ME : *Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1383-1385
 - 7) Rozenweig M, Von Hoff DD, Sloavik M, Muggia FM : *Cis-diamminedichloro-platinum(II). New Cancer Drug Ann Int Med* 1977 : 86 : 803-812
 - 8) Soloway MS, Morris CR, Sudderth B : *Radiation therapy and cis-diammine-dichloroplatinum(II) in transplantable and primary murine bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1355-1360
 - 9) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheine E, Helson L, Krakoff IH : *High dose cis-platinumdiamminedichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer* 1977 : 39 : 1372-1381
 - 10) Kociba RJ, Sleight SD : *Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat. Cancer Chemother Reg* 1971 : 55 : 1-8
 - 11) Krakoff H : *Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum(II). Cancer Treat Rep* 1975 : 63 : 15 23-1525
 - 12) Dean AL : *Injury of urinary bladder following irradiation of uterus. Ann J Obst Gynec* 1933 : 25 : 667
 - 13) Graves RC, Kickham CJE, Nathanson IT : *The bladder complications of carcinoma of the cervix. Surg Gyne Obst* 1936 : 63 : 785
 - 14) Hueper WC, Fisher CV, Forero C, Thomson MR : *The pathology of experimental roentgen-cystitis in dogs. J of Urol* 1942 : 47 : 156-157
 - 15) Warren S : *Arch Path* 1942 : 14 : 1070 in *pathological changes in the bladder following irradiation. Br J Radiol* 1960 : 33 : 484-487
 - 16) Antonakopoulos GN, Hicks RM, Hamiltoj E, Berry RJ : *Early and late morphological changes(including of carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. Br J Cancer* 1952 : 46 : 403-416
 - 17) Cassdy JR, Tefft M, Filler RM, Jaffe N, Hellman S : *Consideration in the radiation therapy of Wilms' tumor. Cancer* 1973 : 32 : 598-608
 - 18) Concannon JP, Summers RE, Cole C, Weil C : *Effect of renal function-X-radiation combined with systemic actinomycin D. Am J Roent* 1970 : 108 : 141-148
 - 19) Hill J, Speer RJ, Loeb E, McLellan R, Hill NO, Kahn A : *Clinical experience with cisplatinum diamminedichloride(DDP) In advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy. Vol II. Baltimore, Univ. Park Press* 1972, p125
 - 20) Szumiel I, Nias AHW : *The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on chinese hamster ovary cells in vitro. Br J Cancer* 1976 : 33 : 450-458
 - 21) Wodinsky I, Swiniarski J, Kensler CJ, Venditti JM : *Combination radiotherapy and chemotherapy for P388 lymphocytic leukemia in vivo. Cancer Treat Rep* 1974 : 4 : 73
 - 22) Yan R, Durand 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
 - 23) Dewit L : *Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum(II) : A review of experimental and clinical data. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 : 13 : 403-426
 - 24) Douple EB, Richmond RC : *Enhancement of the potentiation of radiotherapy by platinum drugs in a mouse tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 501-503
 - 25) Kovacs CJ, Schenken LL, Burholt DR : *Therapeutic potentiation of combined cis-dichloridammineplatinum(II) and irradiation by ICRF-159. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1361-1364
 - 26) Overgarrd J, Kahan AR : *Selective enhancment of radiation response in a C3H mammary carcinoma by cisplatinum. Cancer Treat Rep* 1981 : 65 : 501-503
 - 27) Bartelink H, Kallmann RF, Rapacchiettu D, Hart AAM : *Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedules of cis-dichlorodiammineplatinum(II) and irradiation. Radiother Oncol* 1986 : 6 : 61-74
 - 28) Phillips TL : *Rationale for the selection of combined treatment schedule using fractionated radiation and chemotherapy in Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979

- : 5 : 1369-1372
- 29) Von der Maase H : *Interaction of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-diamminedichloroplatinum(II) in intestinal crypt cells. Br J Cancer* 1984 : 49 : 779-786
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Shipley WU, Combs LJ, Einstein AB, Soloway MS, Wajsbman E, Prout GR, NBCCG : *Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma ; A preliminary report of tolerance and local response. J of Urol* 1984 : 132 : 899-903
- 33) Mothersill C, Seymour CB, Cusack A, O' Brien A, Butler M : *The effect of radiation and cytotoxic platinum compounds on the growth of normal and tumor bladder explant cultures. Acta Oncol* 1990 : 29 : 179-184