

방사선조사와 Cis-dichlorodiammineplatinum(II)가 흰쥐의 신장에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실
이 경 자 · 이 정 식

= Abstract =

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

Kyung Ja Lee · Chung Sik Rhee

Department of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University

The effect of radiation and Cis-dichlorodiammineplatinum(II)(Cis-DDP) in combination was studied in the renal histopathologic changes of the rat. The histologic evaluation was performed 30 days after the single dose of Cis-DDP(2.5mg/kg) and X-ray irradiation(6, 8, 10 Gy, single dose) and combination of Cis-DDP and X-ray. For the combined treatment, a single dose of Cis-DDP was given 30 min before or immediately after radiation(pre-and post-radiation group).

Cis-DDP alone, showed mild necrosis, degeneration, hemorrhage and focal inflammatory cell infiltrations in the renal tubule and mild congestion of the glomerulus. In radiation alone, edema of the glomerulus and tubular degeneration was seen with 10 Gy and 8 Gy, respectively. With combined chemotherapy and radiation, edema of glomeruli and tubular degeneration was seen with 8 and 6 Gy irradiation, respectively in both pre-and post-radiation group. Tubular necrosis and degeneration and interstitial inflammatory cell infiltrations were more marked in pre-radiation group. When the edema of glomerulus was used as an endpoint, the enhancement ratio was 1.25 in normal rat kidney.

서 론

Cis-diamminedichloroplatinum II(이하 Cis-DDP)는 근래에 많이 사용되는 항암제로서 특히 고환암, 난소암, 방광암 및 두경부암에 효과가 있는 것으로 알려져 있으나¹⁾²⁾ 신장과 위장관에 독성이 있기

*본 연구는 1991학년도 이화여자대학교 교수학술연구비 지급에 의한 것임.

때문에 그 이용에 제한을 받고 있다³⁾⁴⁾⁵⁾. Cis-DDP는 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시킨다는 보고가 많이 되고 있으나 아직까지 그 기전은 확실하게 밝혀지지 않았다. Cis-DDP는 platinum complex로서 그 작용기전은 DNA 분자의 교차결합(cross-linking)과 세포주기(cell cycle)의 G₂에서 유사분열(mitosis)을 방해함으로써 DNA의 합성을 억제하는 것이며⁶⁾⁷⁾ Cis-DDP의 세포독성

□ 이경자외사진부도 ① □

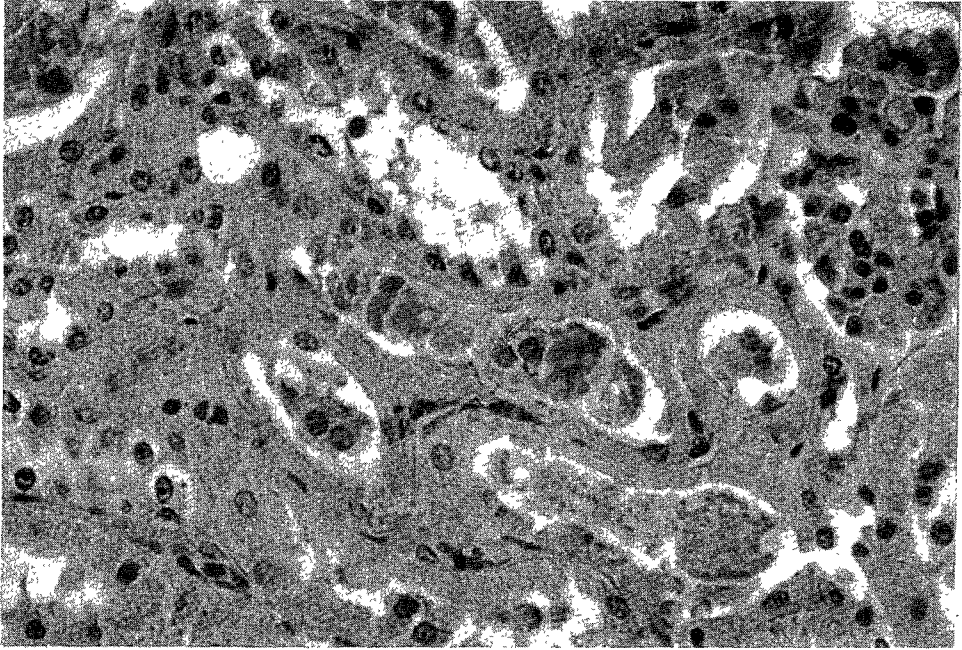


Fig. 1

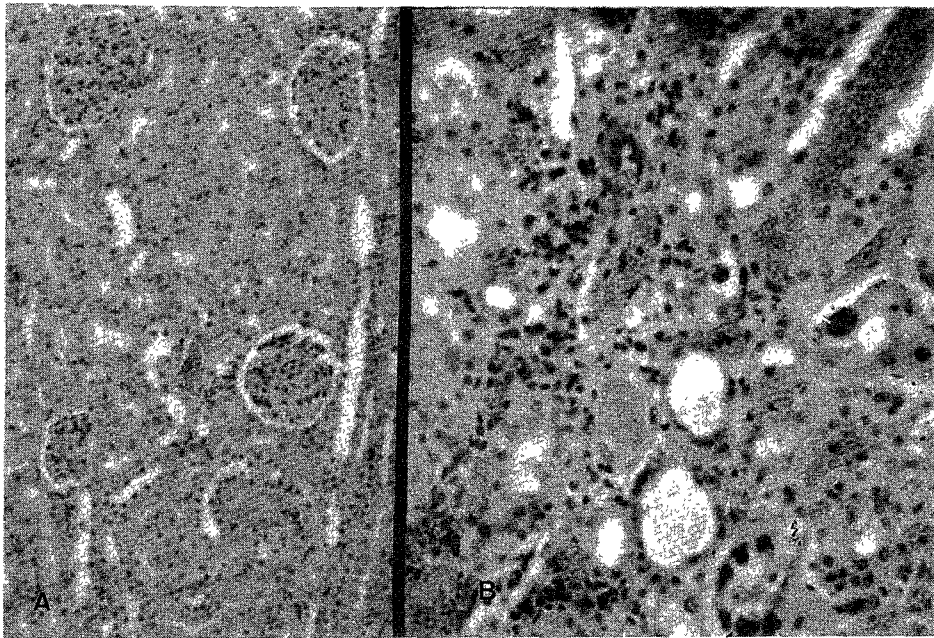


Fig. 2

□ 이경자외 사진부도 ② □

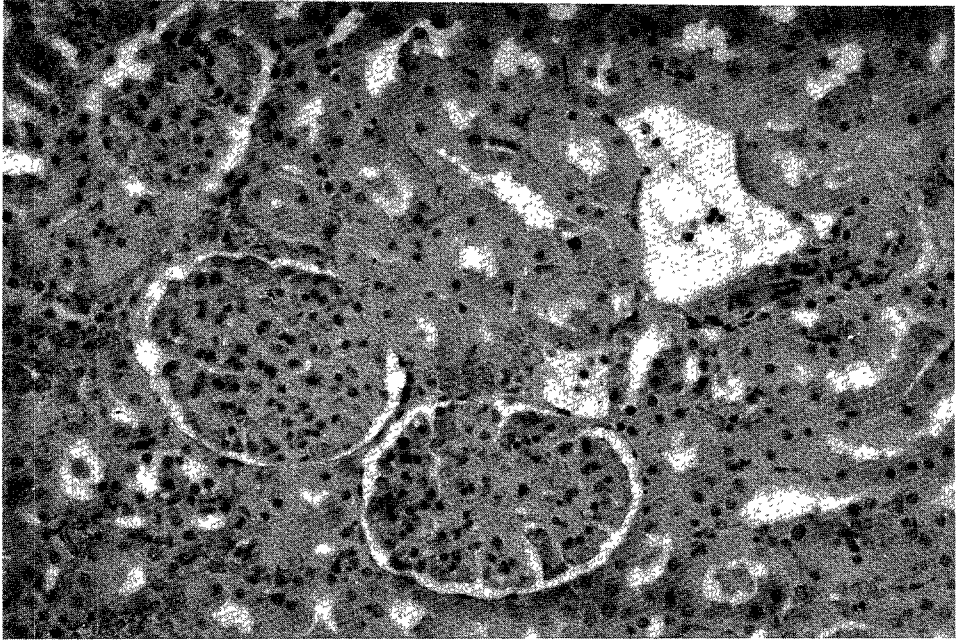


Fig. 3

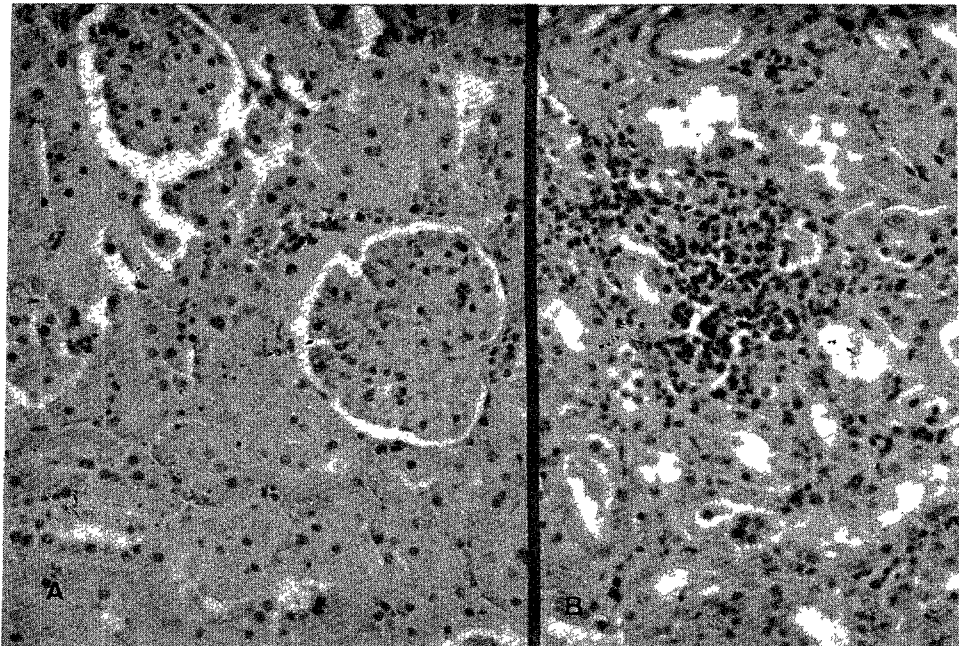


Fig. 4

□ 이 경 자 외 사 진 부 도 ③ □

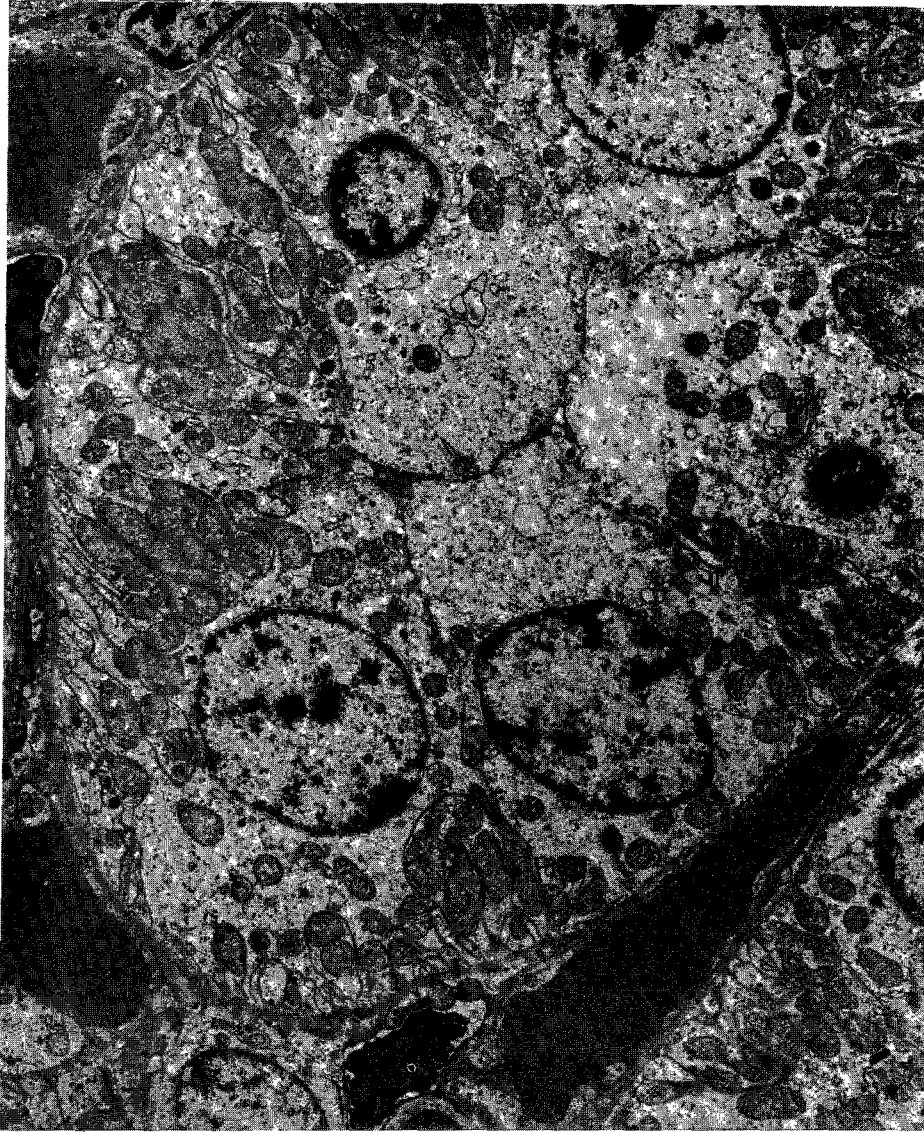


Fig. 5

□ 이경 자외 사진부도 ④ □

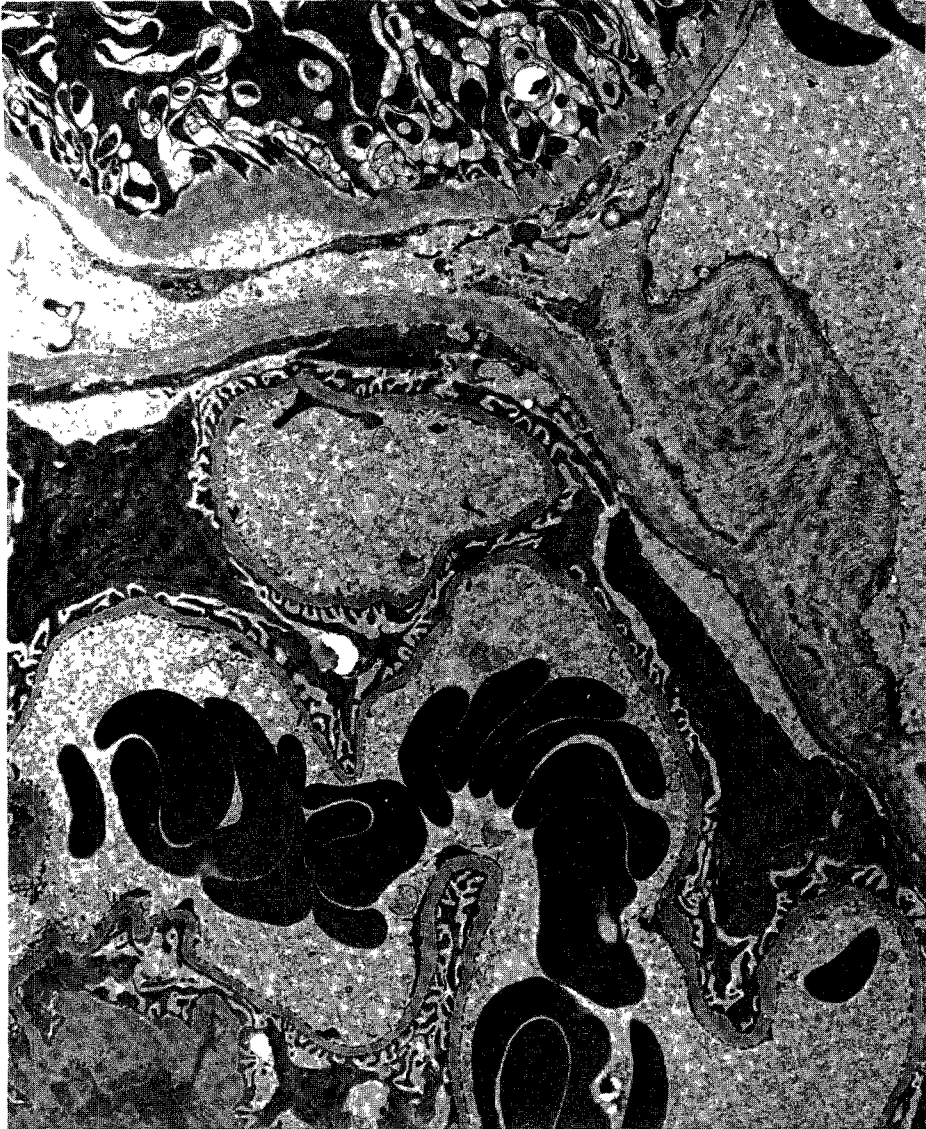


Fig. 6

□ 이경자외사진부도 ⑤ □

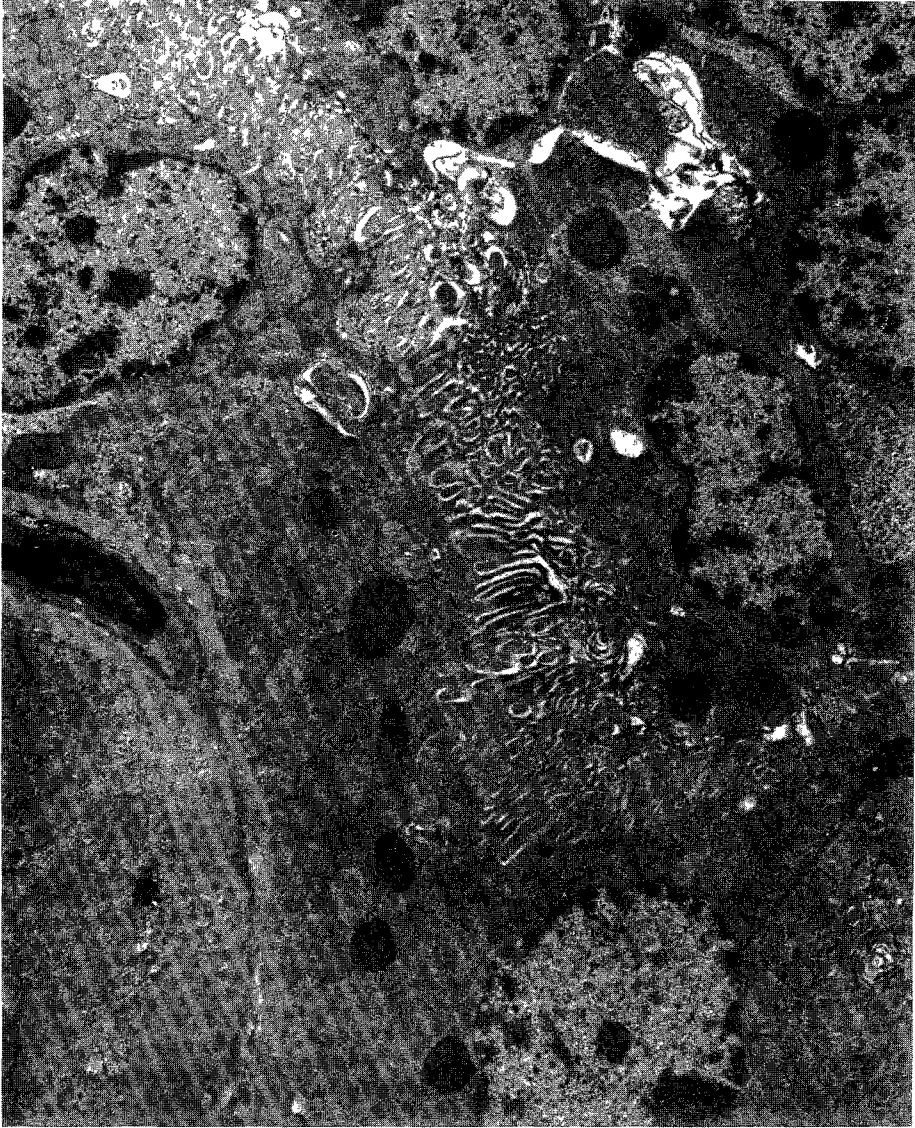


Fig. 7

□ 이경 자외 사진부도 ⑥ □

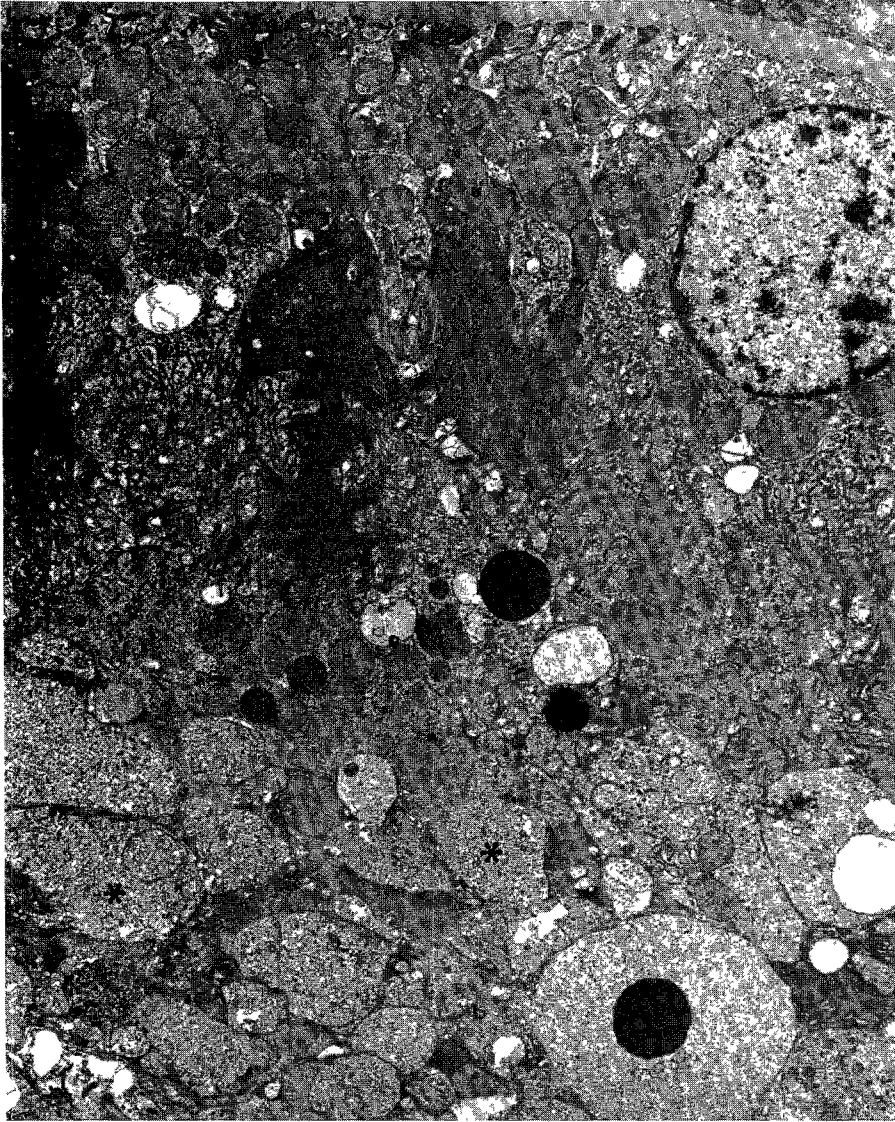


Fig. 8

(cytotoxicity)에 대한 연구는 많은 생체내 및 시험관내 실험에서 증명되어져 왔다⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾.

방사선조사와 항암제를 병용하는 경우 항암제가 방사선의 효과에 변화를 일으킨다는 사실은 Actinomycin-D, adriamycin, 5-fluorouracil, BCNU, cyclophosphamide와 bleomycin등으로 많은 연구가 되어 왔으며¹¹⁾ 근래에 Cis-DDP는 방사선과 작용하여 그 효과를 증강시킬 수 있는 상가작용(additivity)으로서 뿐만 아니라 저산소에서의 방사선감작제(radiosensitizer)로 작용하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 이러한 Cis-DDP의 방사선에 대한 증강작용은 정상 조직과 종양의 종류¹³⁾¹⁴⁾, 방사선조사와 Cis-DDP 투여간의 시간간격에 따라 다양하다¹⁵⁾.

신장은 방사선에 민감할 뿐 아니라 Cis-DDP 자체가 신장에 독성이 있기 때문에³⁾¹⁶⁾ 방사선조사와 Cis-DDP를 병용하는 경우 증강효과가 크고 신손상이 클 것으로 예측되나 아직까지 정상 신장의 조직학적변화를 관찰하여 증강을 연구한 보고가 적었다. 이에 저자는 흰쥐의 신장에 방사선조사와 Cis-DDP를 투여하여 신장의 조직학적 변화를 관찰함으로써 Cis-DDP가 방사선에 미치는 영향과 증강정도를 파악하기 위하여 본 실험을 시도하였다.

실험대상 및 방법

실험대상은 성별의 구별없이 생후 4~5개월, 체중 200~300gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 44마리를 사용하였다(Table 1).

정상대조군은 방사선조사와 약물중독이 없는 흰쥐 4마리를 사용하였고, 약물단독군은 Cis-DDP 2.5 mg/kg을 흰쥐 4마리의 복강내에 각각 주입하였다. 방사선 조사단독군은 X-ray조사 선량에 따라 6Gy, 8Gy, 10Gy의 3군으로 구분하여 각군에 8마리를 사용하였다. 방사선조사와 Cis-DDP병용군은 2군으로 구분하여 X-ray 조사 선량에 따라 각각 6Gy, 8Gy, 10Gy를 조사한 후 즉시 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강내에 주입한 군과, 방사선조사 전 30분에 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강내에 주입한 후 X-ray 6Gy, 8Gy, 10Gy를 각각 조사하였으며 각 소군에 4마리를 사용하였다.

방사선조사는 동물을 에테르 흡입마취 시킨 후 고정틀에 사지를 고정하고 6MV 선형가속기(Linear

Table 1. Grouping of rats

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

accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐의 전복부에 조사하였다. 방사선량을 전복부에 균등하게 조사하기 위하여 볼루스(bolus)와 판텀(phantom)을 적절히 사용하였으며 조사면은 7×12cm의 넓이로 하고 타겟트와 조사면간의 거리는 80cm로 고정하였다.

실험이 끝난 후 30일에 각 동물을 희생시킨 후 개복하여 양측 신장을 적출하고 육안적으로 관찰한 후 광학현미경검사를 하기 위하여 10% 중성포르마린에 고정한 후 Hematoxlin-Eosin염색을 시행하여 관찰하였다. 전자현미경검사를 위하여 1mm³의 조직을 1% OsO₄ 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.

실험성적

실험이 끝난 후 동물을 희생시킨 후 양측 신장을 적출하여 육안적으로 관찰하여 본 결과 육안적인 변화는 없었으며 광학현미경학적 소견은 Table 1과 같았다.

1. 정상대조군

신장의 사구체와 세뇨관이 정상으로 유지되어 있었다.

Table 2. Histopathologic changes of all groups

Group	Glomerulus			Tubule			
	changes	Congestion	edema	Degen	Infla	Necrosis	Hemorr
Normal control		-	-	-	-	-	-
Cis-DDP		+ ~ ++	-	+	foc	+	+
X-6 Gy		+	-	-	-	-	+
X-8 Gy		+	-	+	-	-	+
X-10 Gy		++	+	+	-	-	+
X-6Gy+ Cis-DDP		+	-	+	-	-	+
X-8Gy+ Cis-DDP		+	+	+	-	-	+
X-10Gy+ Cis-DDP		+	+	+	+	-	+
Cis-DDP+ X-6 Gy		++	-	+	+ ~ ++	+	++
Cis-DDP+ X-8 Gy		++	+	+	++	++	++
Cis-DDP+ X-10Gy		++	++	++	++	++	++

Deg : Degeneration, Infl : Inflammatory cell infiltrations

Hemorr : Hemorrhage, Foc : Focal

- : Absent + : Minimal change ++ : Moderate change

2. Cis-DDP 단독군

신사구체의 경미한 울혈과 신세뇨관의 변성과 만성염증세포가 국소적으로 침윤되어 있었으며 경미한 괴사와 출혈이 관찰되었다(Fig. 1).

3. 방사선조사 단독군

방사선조사 6Gy군은 신사구체의 경미한 울혈과 출혈 이외에는 이상소견이 보이지 않았다. 8Gy군은 신사구체의 경미한 변성이 관찰되었고 10Gy군은 신사구체의 경미한 부종과(Fig. 2-A), 신세뇨관의 변성 및 박리와 핵농축(pyknotic nucleus)이 보였으나(Fig. 2-B) 신세뇨관의 괴사는 보이지 않았다.

4. 방사선조사와 Cis-DDP 병행군

1) 방사선조사 후 Cis-DDP 병행군

방사선조사 6Gy와 Cis-DDP 병행군은 방사선조사 6Gy 단독군과 비교하여 대동소이 하였으며, 신사구체의 부종은 방사선조사 8Gy와 Cis-DDP 병행군에서 보이기 시작하여 방사선조사 단독의 10Gy군보다 조기에 관찰되었으며 신세뇨관의 변화는 변

성과 핵농축으로 방사선조사 단독군과 비교하여 만성염증세포의 침윤의에는 차이가 없었다(Fig. 3).

2) 방사선조사 전 Cis-DDP 병행군

신사구체의 변화는 방사선조사 후 Cis-DDP 투여군과 비슷하여 신사구체의 부종은 방사선조사 8Gy 병행군에서 관찰되었다. 신세뇨관의 변화는 방사선조사 단독군 혹은 방사선조사 후 Cis-DDP 병행군과 비교하여 괴사가 심하게 나타났으며(Fig. 4-A) 변성, 출혈 및 염증세포 침윤의 정도가 더 심하였다(Fig. 4-B).

5. 전자현미경소견

정상군, Cis-DDP 단독투여군, 방사선조사 10Gy군, 방사선 10Gy조사 전 Cis-DDP 병행군과 방사선 10Gy조사 후 Cis-DDP 병행군에서 시행하였다. 정상군은 신세뇨관의 상피와 기저막이 잘 유지되어 있었다(Fig. 5). Cis-DDP 단독투여군에서는 신사구체는 정상이었으며 신세뇨관의 변성과 기저막의 비후가 관찰되었고(Fig. 6), 방사선조사 10Gy군은 신세뇨관의 상피에 진한 전자체(electron dense

body)와 공포(vacuole)가 보였다(Fig. 7). 방사선조사 10Gy 조사 후 Cis-DDP 병행군에서는 신세노관의 변성이 관찰되었으며, Cis-DDP투여 후 방사선조사 10Gy병행군에서 상피에 진한 전자체와 괴사체(necrotic debris)가 관찰되었다(Fig. 8).

고 안

항암제가 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실은 1959년 D'Angio¹⁷⁾가 Wilms 종양 치료시에 Actinomycin-D와 방사선조사를 병용하여 피부반응과 방사선폐염이 심하게 일어남을 보고한 이래 항암제와 방사선의 상호작용에 관하여 많은 연구가 되어 왔다.

암치료에서 항암제와 방사선조사를 병용하는 경우 어떤 일정한 효과를 일으키는 정량적 종말점(endpoints)을 이루는데 요구되는 방사선조사단독시의 방사선량과, 방사선조사와 항암제를 병용한 경우의 방사선량의 비율을 증강율(enhancement ratio) 혹은 투여량-효과인자(dose-effect factor: DEF)라 한다. 증강율은 항암제의 종류¹⁸⁾¹⁹⁾, 약용량²⁰⁾²¹⁾, 방사선조사와 항암제 투여시간의 간격²²⁾, 정상조직과 종양의 종류²³⁾ 및 방사선조사선량²⁴⁾에 따라 다양하다.

Cis-DDP는 근래에 가장 많이 쓰이는 항암제 중 하나이며 platinum complex로서 1969년 Rosenberg²⁵⁾에 의하여 박테리아에서 세포분리를 억제한다는 사실이 처음 보고되었다. 그 후 Cis-DDP가 마우스 종양의 성장을 억제한다는 것이 밝혀졌으며²⁶⁾, Hill등²⁷⁾에 의하여 사람에서 항암효과가 있다고 알려진 이래 최근에는 고환암, 난소암, 두경부암, 폐암, 식도암 및 방광암에 널리 쓰이고 있는 항암제이다¹⁾²⁾.

Cis-DDP가 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실은 Zak와 Drobnik²⁶⁾에 의하여 발표되었으며, Cis-DDP와 방사선 모두 세포의 일차 표적세포(primary target)가 염색체 DNA로서 세포 사효과(cell killing effect)에서 상가작용(additivity) 이상이라 하였다. Richmond와 Power²⁸⁾는 Cis-DDP가 방사선의 감작제(radiosensitizer)로서 작용하며 특히 저산소세포에서 그 작용이 크다고 하였다. Double등²⁹⁾에 의하면 Cis-DDP가 방사선조사

후에 생기는 준치사손상(sublethal damage) 및 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포 회복을 저지시킨다고 하였으며 또한, Yan등³⁰⁾은 Cis-DDP가 종양의 재산소화(reoxygenation)을 일으킴으로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였다. 그러나 Cis-DDP가 방사선의 효과를 증강시키는 정확한 기전은 아직까지 밝혀지지 않았으며 이런 증강효과가 정상조직에도 있을 경우에는 정상조직의 방사선에 대한 내선량(tolerable dose)의 변화가 오기 때문에 합병증이 증가되어 치료율은 오히려 감소된다.

Cis-DDP와 방사선조사를 병용한 경우에 증강율은 정상조직의 종류와 종양에 따라 다양하며 종양에서는 1.34~2.16¹³⁾¹⁵⁾으로 보고 되었으며 정상조직 중 식도는 1.5³¹⁾, 공장의 소낭선세포는 1.22³²⁾ 피부는 1.08~1.35²⁹⁾³³⁾로 보고되었다.

신장은 방사선에 민감한 장기이며 Cis-DDP는 자체가 신장에 독성을 일으키는 항암제이기 때문에 복부종양을 방사선치료와 Cis-DDP를 병용하는 경우 더욱 심한 손상을 받게 될 것으로 추측되나 정상 신장의 조직학적 변화를 관찰하여 증강율을 연구한 발표는 아직 없었다.

Cis-DDP는 2.5mg/kg이상 투여한 경우에 신장손상을 가져오며 조직학적변화는 광학현미경학적으로 피질과 수질의 경계부(corticomedullary transition zone)의 신세노관상피에 응고괴사(coagulation necrosis)를 일으키며 신사구체의 손상은 일으키지 않는다. 초기변화는 상피작용과 변성으로 핵비대, 핵의 비정형성, 세포질의 공포화가 생기고 특히 상피에 응고괴사가 생긴다. 전자현미경소견은 근위세노관(proximal tubule)의 손상으로 특징적인 핵전자농도(nuclear electron density), 핵의 분리와 세포질의 형태의 변형과 공포화의 증가, 사립체(mitochondria)의 농축과 핵의 전반적인 변성이 보인다³⁴⁾. 저자의 Cis-DDP단독군의 광학현미경소견은 신사구체의 경미한 울혈과 신세노관의 변성과 국소적인 염증세포침윤 및 괴사가 나타났으며 전자현미경소견은 신세노관의 만연성 변성이 보였으며 신사구체는 정상으로 유지되었다.

방사선조사에 의한 신장의 손상은 1904년 Buermann과 Linser³⁵⁾에 의하여 처음으로 발표되었으며 1927년 Domagk³⁶⁾에 의하여 급성 방사선신염은

만성 신사구체신염(glomerulonephritis)과 같은 조직학적 변화라고 하였다. 과거에는 방사선신염은 신사구체보다는 신세뇨관의 병변으로 변성과 간질성 섬유화가 강조되었으나 근래에 와서는 신사구체병변이 더욱 현저하다고 하였다.

Russel³⁷⁾은 방사선신염의 근본적인 병리학적 변화는 피막의 섬유화, 세뇨관의 변성과 위축, 사구체의 초자화 및 섬유화라고 하였다. Mostofi와 Berdjes³⁸⁾는 방사선에 의한 신손상을 세가지로 분류하여 첫째, 신세뇨관 상피세포의 울혈과 부종이고, 둘째, 결절성 신경화증으로 인한 신세뇨관의 피사와 위축, 셋째, 신사구체염으로 인한 사구체손상으로 구분하였다. Luxton³⁹⁾은 사람에서 방사선조사 23Gy를 5주간 시행하여 방사선신염을 일으킨다고 하였다. Rosen과 Swerdlow등⁴⁰⁾에 의하면 사람에서 방사선신염의 광학현미경학적 소견은 신사구체의 모세혈관환상선(capillary loop)이 커지고 세포저하증으로 보이며 원섬유성(fibrillary) PAS에 양성물질로 인하여 막히게 된다. 세동맥과 중동맥에 약간의 섬유화가 보이고 만연성 간질부종과 단핵구 세포의 침윤이 간혹 보인다. 전자현미경학적 소견은 내피세포의 수종과 공포가 보이며 호농성비말(osmophilic droplet)을 포함하고 있다고 하였다. 방사선에 의한 신장의 손상부위의 순서는 동물의 종류에 따라 다르다. 개와 토끼는 처음에 간질성 섬유화와 신세뇨관의 변성이 오고 신사구체의 위축은 후기에 온다⁴¹⁾. Madrazo등⁴²⁾에 의하면 흰쥐에서 30Gy의 방사선조사를 한 후 1시간에 전자현미경 소견은 사립체의 변화가 오고 8~24시간 후에는 근위성 신세뇨관의 초자질비말의 중등도의 변화가 온다. 2일 후에 신사구체의 변화로 세포가 수종되고 기저막이 약간 비후된다. 15일 후에는 더욱 심하여 신사구체의 기저막이 심하게 비후되고 세포가 수종된다. 15일 후에는 더욱 심하여 신사구체의 기저막이 심하게 비후되고 세포가 수종된다. 20일 후에는 원위극세뇨관의 핵농축이 보이며 간질조직의 국소적인 섬유화가 보인다. 26~45일 후에는 헨레고리의 국소적인 피사가 오고 2개월 후에는 신사구체병변이 현저해지고 기저막의 비후가 더욱 심해지고 신사구체의 소방세포(tuft cell)가 감소된다. 간질성 섬유화가 만연성으로 증가되고 대부분의 세뇨관은 위축되고 신장은 축소된다고 하였다.

저자의 실험결과는 방사선에 의한 변화는 신세뇨관의 변성이 8Gy군에서 나타나기 시작하였으며 10Gy군에서는 신사구체의 부종과 신세뇨관의 변성 및 핵농축이 나타났고 전자현미경조건에서 신세뇨관상피에 진한 전자채와 소수의 공포가 보였으며 이는 Madrazo등⁴²⁾의 결과와 유사하였다.

Cis-DDP와 방사선조사와의 시간간격에 따른 증강율에 대한 연구는 많이 되고 있으며 Overgaard와 Khan¹⁴⁾은 C3H mammary carcinoma에 Cis-DDP와 방사선조사를 병행하여 동물의 50%가 국소제어(local control)되는 TCD₅₀을 관찰하여 방사선조사 전 30분에 Cis-DDP를 투여한 경우의 증강율은 1.7로 가장 높았고 방사선조사 직후와 4시간 후는 1.2~1.3이었으며 정상 피부반응에는 증강효과가 없었다고 하였다. Dritschilo등⁴³⁾은 chinese hamster(V-79)세포에 Cis-DDP와 방사선 조사를 하여 고평부상태(plateau phase)의 준치사손상의 회복이 억제됨을 관찰한 결과 Cis-DDP를 방사선조사 1시간 후에 투여한 경우 가장 현저히 억제되었다고 하였다. Cis-DDP가 방사선의 효과를 증강시키는 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았으나 Cis-DDP를 방사선조사 전에 투여한 경우에 그 효과가 증강되는 것은 Cis-DDP가 방사선감작제로 작용한다고 할 수 있으며, Cis-DDP를 방사선조사 후에 투여한 경우에 증강효과가 높은 것은 방사선조사에 의한 준치사손상의 회복을 억제하는 작용이라고 할 수 있다.

저자의 실험결과는 방사선조사와 Cis-DDP투여 병행군에서 신사구체의 부종은 방사선조사 단독군은 10Gy에서 나타났으며 병행군은 Cis-DDP투여시간을 방사선 조사 전, 후에 관계없이 8Gy군에서 나타났고 Cis-DDP를 방사선조사 전에 투여한 군에서 더 심한 부종을 보임으로서 Cis-DDP가 방사선에 의한 준치사손상을 감소시키며, 또한 방사선감작제로 작용함을 시사하였다.

신사구체의 부종을 정량적 종말점(endpoints)으로 볼 때 증강율은 1.25(10/8)로서 Stewart등⁴⁴⁾이 신장의 기능을 관찰하여 얻은 증강율 1.1~1.3과 유사한 결과를 얻었다. 신사구체의 변성은 병행군의 6Gy군에서 나타나기 시작하였으며 방사선조사 단독군은 8Gy에서 나타남으로써 병행군에서 조기에 발생한 것으로 보이나 Cis-DDP투여 단독군에서도 신사구체의 변성이 있었기 때문에 방사선조사 단

독에 의한 변화라기 보다는 Cis-DDP에 의한 변화가 가해진 것으로 볼 수 있었다. 신세뇨관의 염증세포침윤과 출혈은 병행군에서 방사선조사 단독군에 비하여 더욱 심하였다. 신세뇨관의 괴사는 방사선조사 단독군과 방사선조사 후 Cis-DDP 투여군에서는 볼 수 없었으며 Cis-DDP 투여 단독군에서 경미하게 나타났고, 방사선조사 전 Cis-DDP 투여군의 8Gy와 10Gy에서 중등도로 나타났기 때문에 신세뇨관의 변화는 Cis-DDP가 방사선감작제로 작용한 것을 시사하였다. 이러한 저자의 실험결과에 의하면 방사선에 의한 변화는 주로 신사구체의 일어나며 Cis-DDP를 방사선조사 전에 투여함으로써 방사선감작제로 작용한다고 할 수 있으며, 신사구체의 부종을 정량적 종말점으로 볼 때 증강율은 1.25이었으며 이를 토대로 하여 복부의 종양에 방사선조사와 Cis-DDP를 병용하는 경우 방사선조사량을 조절함으로써 신장의 손상을 감소시킬 수 있는 기초적 자료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

신장에 방사선조사와 Cis-DDP를 투여하여 신장에서 Cis-DDP가 방사선에 미치는 영향을 파악하기 위하여 흰쥐를 대상으로 Cis-DDP투여군(2.5mg/kg), 방사선조사단독군(6-10Gy), Cis-DDP(2.5mg/kg)와 방사선조사병행군의 3군으로 분류하여 신장의 조직학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) Cis-DDP 단독투여에 의한 신장의 변화는 신세뇨관의 변성, 괴사 및 염증세포의 침윤이 관찰되었으며 신사구체의 변화는 울혈이외에는 특이한 소견이 없었다.
- 2) 방사선조사에 의한 신장의 변화는 신사구체의 부종으로 10Gy군에서 관찰되었고 신세뇨관의 변성은 8Gy군에서 나타났다.
- 3) 방사선조사와 Cis-DDP 병행군에서는 Cis-DDP투여시간이 방사선조사, 전, 후에 관계없이 신사구체의 부종은 8Gy 병행군에서, 신세뇨관의 변성은 6Gy 병행군에서 관찰되기 시작하였으며, 신세뇨관의 괴사는 Cis-DDP를 방사선조사 전에 투여한 군에서만 나타났으며 신세뇨관의 변성과 염증세포침윤이 Cis-DDP를 방사선조사 전에 투여

한 군에서 더욱 심하였다.

- 4) Cis-DDP를 방사선조사 전, 후에 투여함으로써 Cis-DDP가 신장에서 방사선조사의 효과를 증강시키며 정량적 종말점(endpoints)을 신사구체의 부종으로 할 경우 증강율은 1.25이었다.

References

- 1) Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slovik M, Muggia FM : *Cis-diamminedichloro-platinum (II)*. *New Cancer Drug Ann Int Med* 1977 ; 86 : 803-812
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Kociba RJ, Sleight SD : *Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat*. *Cancer Chemother Rep* 1971 ; 55 : 1-8
- 5) Krakoff H : *Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum(II)*, *Cancer Treat Rep* 1975 ; 63 : 1523-1525
- 6) Heinen E, Bassleer, R : *Mode of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on mouse ehrlich ascites tumor cell*. *Biochem Pharmacol* 1976 ; 25 : 1871-1875
- 7) Rossenberg B : *Possible mechanisms for the antitumor activity of platinum coordination complexes*. *Cancer chemotherapy Rep* 1975 ; 59 : 589-598
- 8) Gale GR, Atkins LM, Meischen SJ, Smith JR, Walker Jr, EM : *Chemotherapy of advanced L1210 leukemia with platinum compounds in combination with other antitumor agents*. *Cancer Treat Rep* 1977 ; 61 : 445-450
- 9) Ghanta VK, Jones MT, Woodard PA, Durant JR, Hiramoto RN : *Cis-dichlorodiammineplatinum (II) chemotherapy in experimental murine myeloma MOPC 103E*. *Cancer Research* 1977 ; 37 : 771-794
- 10) Heinen E, Bassleer R : *Cytological and cytochemical analysis of the effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on chick fibroblasts cultivated in vitro*.

- Chemotherapy* 1976 : 22 : 253-261
- 11) Phillips TL : *Chemical modification of radiation effects.* *Cancer* 1977 : 39 : 987-999
 - 12) Douple EB, Richmond RC, Logan ME : *Therapeutic potentiation in a 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
 - 13) 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
 - 14) Overgaard J, Khan AR : *Selective enhancement of radiation response in a C3H mammary carcinoma by cisplatin.* *Cancer Treat Rep* 1981 : 65 : 501-503
 - 15) Bartelink H, Kallmann RF, Rappaccliettu 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
 - 16) Krakoff H : *Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum(II)* *Cancer Treat Rep* 1975 : 63 : 1523-1525
 - 17) D'Angio GJ, Farber D, Maddock CL : *Potentiation of X-ray effects by actinomycin -D.* *Radiology* 1959 : 73 : 175-177
 - 18) Phillips TL, Fu KK : *Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues* *Cancer* 1976 : 37 : 1186-1200
 - 19) Phillips TL, Fu KK : *Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissue.* *Cancer* 1977 : 40 : 487-494
 - 20) Begg AC, Fu KK, Schrieve EC, Phillips TL : *Combined chemotherapy of a solid murine tumor with cyclophosphamide and radiation : The effect of time, dose and assay method.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1433-1439
 - 21) Byfield JE, Calbro-Jones P, Klisak I, Kulhanion F : *Pharmacological requirements for obtaining sensitization of human tumor cell in vitro to combined 5-fluorouracil or Florafur and X-rays.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 1923-1937
 - 22) Fu KK : *Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy.* *Cancer* 1985 : 5 : 2123-2130
 - 23) Phillips TL, Fu KK : *The interaction of drug and radiation effects on normal tissue.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 : 4 : 59-64
 - 24) 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
 - 25) Rosenberg B, Von Camp L, Trosko JE, Mansour VH : *Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents.* *Nature Lond* 1969 : 222 : 385
 - 26) 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
 - 27) Hill J, Speer RJ, Loeb E, McLellan R, Hill NO, Kahn A : *Clinical experience with cisplatin diamminedichloride(DDP) In advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy Vol II* Baltimore, Univer Park Press 1972 p125
 - 28) Richmond RC, Powers EL : *Radiation sensitization of bacterial spore by cis-dichlorodiammineplatinum(II)* *Radiat Res* 1976 : 68 : 251-257
 - 29) 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
 - 30) 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
 - 31) 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
 - 32) Von der Maase H : *Interaction of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-diamminedichlorplatinum(II) in intestinal crypt cells.* *Br J Cancer* 1984 : 49 : 779-786
 - 33) 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
 - 34) Lehance D, Winston A, Gray R, Daskal Y : *The effect of diuretic pre-treatment on clinical morphological and ultrastructural cis-platin induced nephrotoxicity.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1393-1399

- 35) Baerman G, Linser P : *Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen*, cited in *Radiation Nephritis. Am J Clin Path 1964* : 411-487-502
- 36) Domagk G : *Roentgenstrahlenschädigungen der Niere beim Menschen*, cited in *Radiation Nephritis. Am J Clin Path 1964* : 41 : 487-502
- 37) Russel H : *Renal sclerosis, "post-radiation nephritis" following upon irradiation of upper abdomen. Edinburg Med 1953* : 60 : 474
- 38) Mostofi FK, Berdijes CC : *The kidney pathology of radiation. Baltimore William and Wilkins chap 24* : 1971
- 39) Luxton RW : *Radiation nephritis : A long term study of 54 patients. Lancet 2* : 1221-1224, 1961
- 40) Rosen S, Swerdlow MA, Muehrcke RC, Pironi C : *Radiation nephritis. Am J Clin Path 1964* : 41 : 487-502
- 41) Hartman FW, Bolliger A, Doub HP : *Experimental nephritis produced by irradiation. cited in Radiation Nephritis. Am J Clin Path 1964* : 41 : 487-502
- 42) Madrazo A, Suzuki Y, Churg J : *Radiation nephritis : Acute changes following dose of radiation. Am J path 1969* : 54 : 507-527
- 43) Dritschiole A, Piro AJ, Kelman MD : *The effect of cisplatinum on the repair of radiation damage in plateau phase chinese hamster(V-79) cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979* : 5 : 1345-1349
- 44) Stewart F, Bohlken S, Begg A, Bartelink H : *Renal damage in mice after treatment with cisplatin alone or in combination with X-irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986* : 12 : 927-933

□ Legends for figures □

- Fig. 1. Light microscopic findings of kidney after Cis-DDP administration(H & E, ×200) : Congestion of glomerulus and slight degeneration of tubular epithelium.
- Fig. 2. Light microscopic findings of kidney after 10Gy X-ray irradiation : A : Slight edema of glomerulus (H & E, ×200) B : Marked degeneration of tubular epithelium with pyknotic nuclei and congested blood vessels and inflammatory cell infiltration in interstitium(H & E, ×200).
- Fig. 3. Light microscopic findings of kidney after 8 Gy X-ray irradiation followed by Cis-DDP administration(H & E, ×200) : Edema and congestion of glomerulus and degeneration with pyknotic nuclei of tubules.
- Fig. 4. Light microscopic findings of kidney after Cis-DDP administration followed by 8 Gy X-ray irradiation : A : Necrotic tubules and glomeruli showing pyknotic nuclear clumps(H & E, ×200) B : Focal Infiltrations of chronic inflammatory cells(H & E, ×200).
- Fig. 5. Electron microscopic findings of normal kidney(×5,000) : Normal tubular epithelium and basement membrane
- Fig. 6. Electron microscopic findings of kidney after Cis-DDP administration(×6,000) : Degeneration of tubular epithelial cells with thickened basement membrane.
- Fig. 7. Electron microscopic findings of kidney after 10 Gy X-ray irradiation(×6,000) : Electron dense bodies and vacuoles in tubular epithelium.
- Fig. 8. Electron microscopic findings of kidney after Cis-DDP administration followed by 8 Gy X-ray irradiation(×6,000) : Electron dense bodies and necrotic debris(*) in tubular epithelium.