

흰쥐의 간에서 Paclitaxel(Taxol)이 방사선에 미치는 효과

이화여자대학교 의과대학 치료방사선과, 병리학교실*
이 경 자 · 구 혜 수*

= Abstract =

The Effect of Paclitaxel(Taxol) on the Radiation in the Rat Liver

Kyung-Ja Lee · Heasoo Koo*

Department of Therapeutic Radiology and Pathology, College of Medicine,
Ewha Womans University*

Objectives : Paclitaxel(Taxol) is a chemotherapeutic agent with potent microtubule stabilizing activities that arrests cell cycle in G2-M. Since G2-M is the most radiosensitive phase of the cell cycle, paclitaxel has potential as a cell cycle-specific radiosensitizer. This study was designed to investigate the effects of paclitaxel to radiotoxicity in normal rat liver.

Materials & Methods : A single intraperitoneal infusion of paclitaxel(10mg/kg), and a single irradiation(8 Gy, x-ray) to the whole abdomen, and combination of irradiation(8 Gy, x-ray) 24 hours after paclitaxel infusion were done in Sprague-Dawley rats. The incidence of mitosis, apoptosis and parenchymal changes of the liver were evaluated at 6 hours, 24 hours, 3 and 5 days, respectively.

Results : Paclitaxel and irradiation significantly increased mitosis at 6 hours and apoptosis was increased by irradiation at 6 and 24 hours. Increased numbers of apoptosis at 3 days by paclitaxel alone was not significantly different from control. Combination of paclitaxel and irradiation showed significantly increased numbers of mitosis and apoptosis at 6 hours. The degree of necrosis of hepatocyte was not significantly different between 3 groups.

Conclusion : Since the incidence of mitosis, apoptosis and hepatocyte necrosis were not increased by paclitaxel infusion 24 hours before irradiation, paclitaxel did not show radiosensitizing effect in this experimental condition. Studies with conditions similar to clinical situation will be the next step to define the radiosensitizing effects of paclitaxel.

KEY WORDS : Paclitaxel · Radiation · Liver · Mitotic arrest · Apoptosis.

서 론

Paclitaxel(Taxol)은 Western yew(주목)인 Taxus

brevifolia의 껍질에서 추출한 texane 고리를 가진 di-terpene 화합물로서 1970년초 NCI에서 처음 분리하여 항유사분열제(antimitotic drug)로 알려졌다¹⁾나 1971년 설치류에서 항암효과가 있다는 사실이 밝혀졌다¹⁾. Pa-

clitaxel의 종양세포에 대한 작용기전은 정확하게 알려져 있지 않으나 부적절한 미소관집합(microtubule assembly)을 촉진하여 소관중합체(tubulin polymer)의 형성을 안정화시키는 미소관 억제제(microtubular inhibitor)로 알려져 있다²⁾. 이러한 세포에서의 미소관의 변화는 대부분 세포주기의 G2/M시기에 일어나기 때문에 세포분열이 정지되며 결과적으로 세포가 G2, M상태에서 축적되어 동기화(synchronizing)되고, 정지된 세포는 apoptosis와 괴사에 의하여 죽게 된다³⁾⁴⁾⁵⁾. 이러한 paclitaxel의 작용이 세포주기 중 방사선에 가장 예민한 G2, M시기에 일어나기 때문에 paclitaxel이 방사선감작제의 작용이 있다는 사실은 처음 1992년 Tishler등⁶⁾⁷⁾이 보고하였다. 또한 paclitaxel이 미소관을 집합시키고 안정화를 촉진함으로써 G2, M시기에서 세포를 정지시킨다는 생물학적 근거를 기초로 하여, 세포주기 중 방사선에 가장 예민한 G2, M시기가 가장 예민할 것으로 가정하여 세포주기에 따라 특별한 방사선감작제의 가능성을 시험하였다. 그 후 사람과 설치류의 체외실험에서 paclitaxel이 방사선감작제의 효과가 있다는 많은 연구보고가 발표되었다⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾. 그러나 paclitaxel의 방사선감작제의 효과가 세포주, paclitaxel의 농도 및 방사선 조사와 paclitaxel주입과의 시간간격을 따라 다양하며 감작효과의 기전이 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았다. Paclitaxel은 특히 유사분열과정에서 작용하기 때문에 종양세포와, 정상세포 중 분열속도가 빠른 세포로서 골수, 구강점막, 위장관점막, 모공이 특히 영향을 받게 된다⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. Hruban등¹⁴⁾은 사람에서 위장관 중 유사분열의 정지효과와 세포괴사는 식도에서 가장 현저하며 위, 소장, 대장 및 간에서도 일어난다고 하였다. Paclitaxel과 방사선조사를 병용하는 경우 증식력이 높은 정상세포로서 구강, 식도 및 위장관의 점막에는 급성 합병증의 위험이 따르게 된다¹⁵⁾¹⁶⁾. 임상에서 위장관에 비정상적인 유사분열 정지(mitotic arrest)와 세포괴사를 일으키며 점막염이 문제가 되어 paclitaxel의 용량이 제한을 받게 된다¹³⁾. 방사선에 급성반응을 보이는 정상세포가 종양세포보다 더 방사선에 감작되는 경우 독성으로 인하여 치료가능비(therapeutic ratio)가 감소된다¹⁵⁾. 그러나 종양세포가 정상세포 보다 방사선감작효과가 더 크거나, paclitaxel과 방사선조사간의 시간간격을 조절하여 정상세포를 보호할 수 있는 경우 치료가능비가 높아짐에 따라 임상적으로 종양의 치료효과를 높일 수 있

게 된다.

정상세포 중 paclitaxel의 방사선감작제의 효과에 관한 연구는 대부분 소장의 점막세포를 관찰하였으며 간에 관한 연구는 거의 없었다. 간은 복부의 악성종양에 방사선치료를 시행할 경우 손상을 받게 된다. 간은 일반적으로 방사선에 예민하지 않은 기관으로 알려져 왔으나, 1942년 Warren¹⁷⁾은 많은 동물실험의 연구결과에도 불구하고 사람의 간은 방사선에 예민도에 대한 어떤 결론을 내릴 수 없다고 하였다. 사람에서 방사선에 의한 간손상의 병리학적 변화는 1924년 Case와 Warthin¹⁸⁾이 처음 보고하였고 주 변화는 담도의 손상이라고 하였으며, 그 후 Frydle과 Schrottenbaum¹⁹⁾은 괴사가 먼저 나타난 후 섬유화가 일어난다고 하였다. 그러나 방사선에 의한 간손상의 조직학적변화의 주 원인은 연구자에 따라 다르며 정확하게 밝혀지지 않았으나 가장 많이 나타나는 변화는 괴사와 섬유화이다. 방사선에 의한 세포사는 생식세포사(reproductive death)와 세포통합성(loss of cell integrity)의 상실로서 두가지의 기전으로 설명되며, 세포통합성의 상실에는 괴사와 apoptosis가 포함된다¹²⁾. Apoptosis는 예정세포사(programmed cell death)로서 1972년 Kerr등²⁰⁾에 의하여 처음 기술되었으며, 1982년 소장의 소낭선 세포에서 방사선이 apoptosis를 유도하여 세포사가 일어나는 과정이 발표되어 저선량의 방사선에 의한 세포사의 주 원인이 apoptosis라고 하였고²²⁾, 정상세포에서도 apoptosis가 일어난다고 하였으나²³⁾, 아직까지 apoptosis의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.

이에 저자는 흰쥐의 복강내에 paclitaxel을 주입 후 24시간에 복부에 방사선조사를 시행하여 간의 병리조직학적 변화와 간의 유사분열수와 apoptosis를 관찰하여, 정상 간에서 paclitaxel이 방사선에 미치는 효과를 관찰하고자 본 연구를 시도하였다.

실험대상 및 방법

1. 실험동물 및 분류

실험동물은 생후 4~5개월, 체중 200~300gm의 암컷, 흰쥐(Sparague-Dawley) 52마리를 대상으로 하여 정상대조군, paclitaxel군, 방사선조사군, paclitaxel과 방사선 병용군으로 분류하였다(Table 1). 정상대조군은 방사선조사나 약물을 투여하지 않은 흰쥐를 사용하였고,

Table 1. Grouping of experimental animals

Group	Observation time				No. of animals
	6 hours	24 hours	3 days	5 days	
Normal control	4				4
Paclitaxel	4	4	4	4	16
Radiation	4	4	4	4	16
Paclitaxel+ radiation	4	4	4	4	16
Total No. of animals					52

paclitaxel군은 paclitaxel(Taxol, Mead Johnson, USA) 10mg/kg을 복강내에 1회 주입하였다. 방사선조사군은 흰쥐의 전복부에 8 Gy를 단일조사하였다. Paclitaxel과 방사선 병용군은 paclitaxel(10mg/kg)를 복강내에 주입한 후 24시간에 방사선조사를 방사선조사군과 동일한 방법으로 시행하였다.

2. 방사선조사 방법

흰쥐를 katamin(카타라, 유한양행, 50mg/ml) 60 mg/kg을 복강내 주사로 마취한 후 고정틀에 사지를 고정하고 6MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X, Japan)를 사용하여 흰쥐의 복부에 8 Gy를 단일조사하였다. 타겟과 조사면간의 거리는 80cm로 고정하였으며 분당 선량은 2 Gy로 조사하였다.

3. 병리조직학적 관찰

실험이 종결된 후 각군에 따라 6시간, 24시간, 3일, 5일에 동물을 경추전위로 희생시키고 개복하여 간을 절제한 후 10% 중성포르말린에 고정한 후 Hematoxylin-Eosin염색을 시행하여 광학현미경으로 간의 조직학적 변화를 관찰하였다. 관찰방법으로 유사분열수와 apoptosis의 수는 광학대(400배)에서 관찰되는 수를 열번씩어 평균을 구하였다.

4. 통계학적 분석

각 군의 유사분열수와 apoptosis의 수의 측정결과는 group t-test를 이용하여 검정하였고 유의수준 0.05 구간에서 통계학적 의의를 분석하였다.

실험결과

1. 유사분열 변화

정상군의 유사분열의 빈도는 평균 2.25개이었으며 (Fig. 1), paclitaxel군은 6시간에 평균 28개로 정상군

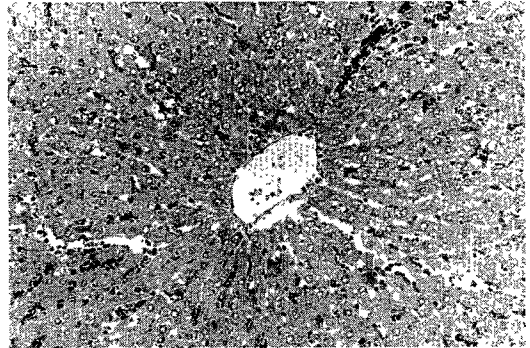


Fig. 1. Normal liver shows core like arrangement of hepatocytes with no necrosis or cellular atypia(H&E, $\times 20$).

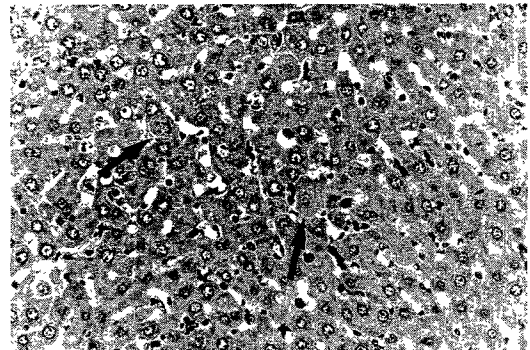


Fig. 2. Many mitotic figures are noted in hepatocytes(arrows) at 6 hours after paclitaxel injection(H&E, $\times 80$).

에 비하여 심하게 증가되었으며(Fig. 2) 24시간에 정상으로 회복되었다(Table 2). 방사선조사군은 6시간에 평균 6개로 정상군에 비하여 약간 증가되었으며 24시간에 정상으로 회복되었다. Paclitaxel과 방사선병용군은 6시간부터 5일까지 정상군과 차이가 없었다.

2. Apoptosis 변화

정상군에서 apoptosis의 발현빈도는 평균 2개이었으

Table 2. Effects of paclitaxel and radiation on mitosis in liver

Time/Group	Normal control	Paclitaxel	Radiation	Paclitaxel+radiation
6 hours	2.25±0.63	28.0 ± 8.04*	6.00±1.29*	12.00±1.41*
24 hours	2.25±0.63	8.25± 6.29	4.25±1.11	3.75±2.75
3 days	2.25±0.63	18.25±11.01	3.50±1.26	3.50±2.50
5 days	2.25±0.63	1.25± 0.25	3.75±1.03	1.25±0.25

Mean±SEM(Standard error of the mean)

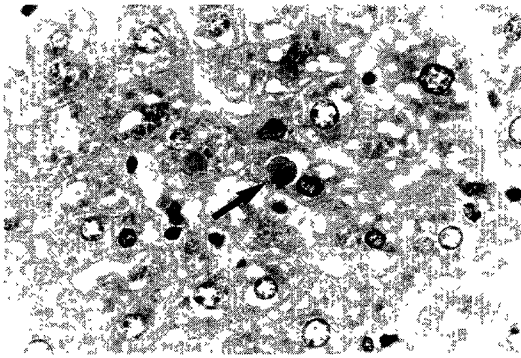
* : P<0.05 versus normal control

Table 3. Effects of paclitaxel and radiation on apoptosis in liver

Time/Group	Normal control	Paclitaxel	Radiation	Paclitaxel+radiation
6 hours	2.00±0.58	3.75±2.14	8.25±2.06*	8.75±2.02*
24 hours	2.00±0.58	1.50±0.50	7.25±0.85*	5.50±2.53
3 days	2.00±0.58	13.25±6.54	2.75±0.85	6.75±3.66
5 days	2.00±0.58	1.50±0.50	2.75±0.85	1.75±0.75

Mean±SEM(Standard error of the mean)

* : P<0.05 versus normal control

**Fig. 3.** Apoptosis are occasionally noted in degenerating hepatocytes(arrow) at 6 hours after radiation.

며 paclitaxel군은 6시간 부터 5일 까지 정상군과 차이가 없었다(Table 3). 방사선조사군은 6시간과 24시간에 평균 각각 8.25개, 7.25개로 정상군에 비하여 증가되었으며(Fig. 3), 3일에 정상으로 회복되었다. Paclitaxel과 방사선병용군에서 6시간에 평균 8.75개로 정상군에 비하여 증가되었으나 방사선조사군과는 차이가 없었다.

3. 기타 병리조직학적 변화

정상군의 간세포는 규칙적으로 유지되어 있었다(Fig. 1). Paclitaxel군은 간세포의 괴사가 6시간부터 5일까지 중등도로 보였으며 시간에 따른 차이는 없었다(Table 4). 방사선조사군에서 6시간에 간세포의 괴사가 경미하게 나타났으며 24시간에서 3일까지 중등도, 5일에 심하게 나타났으며(Fig. 4) 시간이 경과함에 따라 정도가 심하여졌다. Paclitaxel과 방사선병용군에서 간세포의 괴

Table 4. Histopathologic changes in liver

Group/Changes	Focal necrosis of hepatocyte
Normal control	-
Paclitaxel	
6 hours	++
24 hours	+~+++
3 days	+~+++
5 days	++
Radiation	
6 hours	+
24 hours	++
3 days	++
5 days	++~++++
Paclitaxel+radiation	
6 hours	+~+++
24 hours	+~+++
3 days	+
5 days	+

- : negative change + : mild change, ++ : moderate change, +++ : severe change

사는 6시간에서 5일까지 경미하게 나타났으며 방사선조사군에 비하여 괴사의 정도의 차이는 없었다.

고안 및 결론

근래에는 암치료에 다각적인 방법을 이용하여 그 효과를 높이고자 한다. 특히 방사선치료와 항암제를 병용하는 경우가 많으며 그 목적은 방사선치료는 국소제어율을 높이고 항암제는 중앙이 전신적으로 전이되는 것을 방지

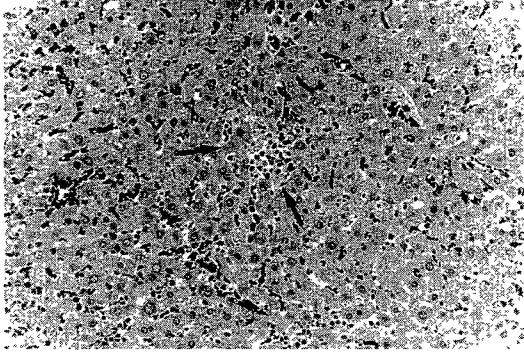


Fig. 4. Necrosis of hepatocytes with infiltration of macrophages(arrows) are frequently noted at 5 days after radiation(H & E, $\times 50$).

함으로써 생존율을 높이는데 있다. 또한, 항암제가 선택적으로 방사선의 효과를 증강시킬 수 있는 경우, 항암제와 방사선치료를 병용하여 치료의 효과를 방사선치료 단독요법보다 높일 수 있는 장점을 갖게 된다. 항암제의 이상적인 약물은 그 자체가 세포독성을 갖고 있으며 방사선의 효과를 감작시킬 수 있는 감작제의 역할을 할 수 있는 것이다.

Paclitaxel은 texane고리를 가진 diterpene 화합물로서 1970년초 NCI에서 처음 분리하여 처음에는 항유사분열제(antimitotic drug)로 알려졌으며 1971년 항암효과가 있다고 밝혀진 이래¹⁾, 근래에는 다른 항암제에 불응성인 난소암, 유방암, 폐암 및 악성흑색종에 효과가 있는 항암제로 널리 쓰이고 있다²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾. Paclitaxel은 미소관의 집합을 촉진시키고 분해를 방지함으로써 세포주기 중 유사분열기에 세포를 정지시킴으로서 세포가 G2/M시기에 축적되고 정지된 세포는 죽게된다²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾. 또한, G2/M시기는 방사선에 가장 예민한 세포주기이므로 paclitaxel과 방사선조사를 병용할 경우 paclitaxel이 방사선의 효과를 증가시키는 감작제로 작용할 수 있다고 기대하게 되었다⁶⁾⁷⁾. 이러한 가설을 시험하기 위하여 클론형성 및 비클론형성의 효력검정을 통하여 많은 체외실험이 시행되었으나 아직까지 정확한 기전과 증강효과는 밝혀지지 않았다⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾²⁸⁾. 사람과 설치류에서 세포주, paclitaxel의 농도, paclitaxel의 주입시간과 효력검정 방법이 일치하지 않기 때문에 서로 비교하기는 어렵지만 일반적으로 일치되는 6가지의 결론은 다음과 같다²⁹⁾. 첫째, 활성적으로 순환하는 세포가 비순환 세포(noncycling plateau phase cell) 보다 방사선감작효과

가 더 크다. 둘째, 세포독성과 감작제 증강율(sensitizer enhancement ratio)은 세포주에 따라 다르다. 즉, 세포자체의 내인성 예민도가 다르다. 셋째, paclitaxel의 농도가 낮을수록 방사선감작효과가 크다. 넷째, 방사선감작과 세포주기의 교란은 paclitaxel에 노출되는 시간에 좌우되며 농도가 낮을수록, 노출되는 시간이 길수록 크다. 다섯째, paclitaxel에 의한 방사선감작효과는 유사분열의 억제에 필요하나 G2/M 정지자체가 방사선의 예민도를 증가시키는 것은 아니다. 여섯째, 세포자체의 내성, 즉, 방사선 생존곡선의 α 부분²⁸⁾, G1 저지와 같은 세포주기의 교란의 운동성 감수성(kinetic susceptibility)³⁰⁾, 그 외에 소관에 의해 조절되는 세포의 기능들이 약물과 방사선간의 반응에 영향을 준다³¹⁾.

Paclitaxel를 종양치료에 사용할 경우 급성반응을 하는 정상세포가 종양세포보다 더 방사선에 감작작용이 큰 경우는 독성으로 인하여 합병증이 커짐으로서 치료가능비가 감소된다¹⁵⁾. 따라서 정상세포와 종양세포에서의 감작제 증강율을 비교 관찰하여 임상에서 사용해야 할 것이다. Paclitaxel은 유사분열과정에 작용을 하기 때문에 분열속도가 빠른 종양세포와 정상세포 중 증식이 강한 골수, 구강점막, 위장관점막, 모공 등이 주로 영향을 받아서 독성을 일으킨다⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. Hruban등¹⁴⁾은 사람에서 위장관 중 유사분열 정지는 식도에서 가장 현저하게 나타나며 위, 소장, 대장, 및 간에서 유사분열정지와 세포사를 일으킨다고 하였다. 저자의 결과 paclitaxel을 주입 후 6시간에 흰쥐의 간에 유사분열수가 정상군에 비하여 증가되었으며 24시간에 정상으로 회복되었다. 병리조직학적변화는 apoptosis는 일어나지 않았으며 간세포의 괴사가 6시간부터 5일까지 증등도로 나타남으로서 paclitaxel은 유사분열정지와 세포사를 일으킴을 알 수 있었다.

간은 복부의 악성종양에 방사선치료를 시행할 경우 손상받게 된다. 사람에서 간의 방사선에 의한 효과는 1924년 처음으로 Case와 Warthin¹⁷⁾에 의하여 보고되었으며, 가장 흔한 변화는 괴사와 섬유화이나 병리조직학적 변화의 주 기전은 확실하게 밝혀지지 않았다. 방사선에 의한 세포사는 생식세포사(reproductive death)와 세포통합성의 상실로서 두가지 기전으로 설명되며, 세포통합성의 상실에는 괴사와 apoptosis가 포함된다²⁰⁾. Apoptosis는 예정세포사(programmed cell death)로서 1972년 Kerr등²¹⁾에 의하여 처음 기술되었으며, 1982

년 소장의 소낭선세포에서 저선량의 방사선이 apoptosis를 유도하여 세포사가 일어난다고 알려졌다²²⁾. 방사선 또는 항암제는 소뇌, 신장 및 고환등의 증식성 미숙 세포에서 apoptosis를 일으키고²²⁾ 대부분 성숙된 세포에서는 apoptosis를 일으키지 않으나, 예외적으로 유사분열이 된(postmitotic cell) 타액선과³³⁾ 성숙된 림프세포에서도³⁴⁾ 방사선에 의한 세포사의 주 원인이 apoptosis라고 하였으나³⁵⁾³⁶⁾ 아직까지 apoptosis의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 피사와 apoptosis의 차이점은 apoptosis는 정상조직이나 기관에서 일어날 수 있으며, 독성 또는 온열요법에 의해서도 일어날수 있다³⁷⁾. 또한 피사는 DNA의 퇴행(degradation)이 일어나기전에 세포막의 통합성이 소실되나 apoptosis는 DNA가 먼저 퇴행된 후 세포막의 통합성이 소실되며³⁸⁾ 피사는 염증반응을 일으키나 apoptosis는 염증반응을 일으키지 않는 차이점이 있다²¹⁾. Milas등³⁹⁾은 마우스의 유방암에서 apoptosis는 방사선조사 후 4~6시간에 최대치를 보이며 12시간에 정상으로 회복된다고 하였다.

Hendry등²²⁾은 소낭선세포에서 방사선조사 후 3~6시간에 세포분열없이 apoptosis가 일어난다고 하였다. 저자의 결과 정상 간에서 방사선조사 후 6시간에 apoptosis가 보였으며 24시간 까지 지속되어 3일에 정상으로 회복되었으며, 간세포의 피사는 방사선조사 후 6시간에 경미하게, 24시간과 3일에 중등도, 5일에 심하게 보임으로서 방사선조사 후 시간이 경과함에 따라 피사의 정도가 심하여졌다.

Paclitaxel과 방사선조사를 병용하여 paclitaxel이 방사선감작제의 효과가 있다는 보고 중 하나로 Milas등³⁹⁾은 체내실험에서 paclitaxel 60mg/kg을 마우스의 유방암과 난소암에서 정맥주사로 1회 주입한 후 방사선조사한 결과 유사분열이 정지된 세포가 많이 증가되었으며, 그 후 수시간내에 apoptosis를 보였고, 방사선은 유사분열이 정지된 세포를 apoptosis에 의하여 파괴한다고 하였다. 그러나 체외실험에서 유사분열의 정지가 최대로 되는 시간과 최대의 방사선상승작용이 되는 시간은 일치하지는 않는다고 하였다. 즉, 유사분열이 정지된 세포율이 paclitaxel을 주입 후 방사선조사와의 간격이 1시간인 경우는 4%, 9시간은 30%, 24시간은 12%로서 9시간에 최대치를 보였으나, 감작제 증강율은 각각 1.47, 1.70, 2.49로서 방사선감작효과는 약물주입시간과 방사선

조사간의 시간간격이 길수록 증가되었다. 이것은 방사선 조사를 paclitaxel을 주입한 후 24시간에 시행한 경우 paclitaxel이 빠르게 종양의 재산소화를 일으켜서 강한 apoptosis를 일으킨다고 설명하였다. 그러나 임상에서 난소암 환자에서 급성 위장관의 방사선에 대한 내성의 한계로 방사선과 항암요법을 병용할 경우 paclitaxel투여 후 24시간에 방사선조사를 한 결과 정상 장관의 방사선에 대한 내성이 증가되었으며, 이것은 간세포(stem cell)의 가속화된 재생으로 설명하였다. 따라서 paclitaxel을 주입한 후 24시간에 방사선조사를 함으로써 종양에는 방사선감작제의 효과를 주고 정상세포는 보호할 수 있다고 하였다. Mason등²⁹⁾은 paclitaxel을 주입한 후 마우스의 정상 공장점막의 유사분열수와 apoptosis를 24시간 동안 관찰한 결과, 처음 유사분열의 정지는 주입 후 2~4시간에 최대를 보이고, 그 후 1~3시간은 지연기(lag period)가 있었으며, apoptosis는 점차 증가되어 6시간에 최대치가 되었고, 그 후 회복이 되기 시작하여 24시간에는 간세포(stem cell)가 완전히 회복되었다. Paclitaxel 10mg/kg을 1회 주입 후 유사분열의 정지상태가 최대가 되는 2~4시간 후 방사선조사를 시행한 경우 방사선의 효과가 증강되지 않았으며 paclitaxel(40mg/kg)를 1회 주입 후 방사선조사를 시행한 경우 증강을 1.07로 방사선의 효과가 최대로 증가되었으며, 이것은 방사선의 감작효과라기 보다 paclitaxel자체의 소낭선세포에 대한 독성작용으로 간주된다고 하였다. 반대로 paclitaxel을 주입 후 24시간에 방사선조사를 시행한 경우 감작제 증강율이 0.89~0.92로서 방사선 방어효과가 있었으며, 이유는 paclitaxel에 의한 소낭선세포의 최대 재생효과가 있기 때문이라고 하였다. 따라서 paclitaxel주입과 방사선조사간의 시간간격, 정상세포와 종양세포에 따라 증강유무의 정도가 다르다. 이에 저자는 정상 간에서 paclitaxel이 방사선감작제의 효과에 관한 연구보고는 없었기 때문에 paclitaxel을 방사선조사 전 24시간에 주입하여 간손상을 관찰하였다. 저자의 결과 paclitaxel과 방사선병용군에서 6시간에 유사분열의 정지와 apoptosis를 보였으며 24시간에 정상으로 회복되었다. 간세포의 피사는 6시간 부터 5일 까지 경미하게 나타났으며 이는 방사선조사군에 비하여 간의 apoptosis와 피사가 심하지 않았다. 따라서 정상 간에서 paclitaxel을 방사선조사 전 24시간에 주입할 경우 방사

선의 감작제의 효과가 없음을 알 수 있었다. 앞으로 paclitaxel의 방사선감작제로서의 효과를 정확하게 파악하기 위하여 여러 종류의 정상세포와 종양세포를 비교하고, paclitaxel의 용량, paclitaxel과 방사선조사간의 시간간격을 변화시켜서 관찰하는 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

연구목적 :

Paclitaxel은 소관종합체의 형성을 안정화시키는 미소관 억제제로서 이 작용이 주로 세포주기의 G2-M시기에 일어나기 때문에 방사선 감작제의 가능성이 있는 항암제이다. 흰쥐의 간에서 paclitaxel과 방사선조사를 병용하여 paclitaxel이 방사선의 효과에 미치는 영향을 파악하기 위한 실험연구이다.

방 법 :

흰쥐 52마리를 대상으로 정상대조군, paclitaxel군, 방사선조사군과 paclitaxel과 방사선병용군으로 분류하였다. Paclitaxel군은 paclitaxel(10mg/kg)을 복강내에 1회 주입하였으며, 방사선조사군은 전복부에 8Gy x-ray를 단일조사하였으며, 병용군은 paclitaxel(10mg/kg)을 주입 후 24시간에 방사선조사(8 Gy)를 시행하였다. 실험완료 후 6시간, 24시간, 3일 및 5일에 간의 병리조직학적 변화를 관찰하였다.

결 과 :

Paclitaxel군은 유사분열수가 6시간에 증가되어 24시간에 정상으로 회복되었다. 방사선조사군은 조사 후 6시간과 24시간에 apoptosis가 발현하였으며 3일 후 정상으로 회복되었다. 간세포의 괴사는 paclitaxel군, 방사선조사군 및 병용군에서 모두 나타났으며 괴사의 정도는 3군에서 차이가 없었다.

결 론 :

Paclitaxel주입 후 6시간에 유사분열정지가 유발되었으며 24시간에 정상으로 회복되었고 apoptosis는 발현되지 않았다. 방사선조사 후 6시간과 24시간에 apoptosis가 유발되었으며 3일에 정상으로 회복되었다. 간세포의 괴사는 paclitaxel군, 방사선조사군 및 병용군에서 모두 나타났으며 3군에서 정도의 차이가 없었다. 따라서 paclitaxel을 방사선조사 24시간 전에 주입하여 간세포에서 방사선감작제의 효과는 없었다.

References

- 1) Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT : *Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from taxus brevifolia.* *J Am Chem Soc* 1971 ; 93 : 2325-2327
- 2) Schiff PB, Fant J, Horwitz SB : *Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol.* *Nature* 1979 ; 277 : 665-667
- 3) Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchel JB : *Cytotoxic studies of paclitaxel(Taxol) in human tumor cell lines.* *Br J Cancer* 1993 ; 68 : 1104-1109
- 4) Rowinsky Ek, Cazenave LA, Donehower RC : *Taxol : A novel investigational antimicrobutule agent.* *J Natl Cancer Int* 1990 ; 82 : 1247-1259
- 5) Bhalla K, Ibrado AM, Tourkina E, Tang C, Mahoney ME, Huang Y : *Taxol induces intranucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia cells.* *Leukemia* 1993 ; 7 : 563-568
- 6) Tishler RB, Schiff PB, Geard CR, Hall EJ : *Taxol a novel radiation sensitizer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 22 : 613-617
- 7) Tishler RB, Geard CR, Hall EJ, Schiff PB : *Taxol sensitizes human astrocytoma cell to radiation.* *Cancer Res* 1992 ; 52 : 3495-3497
- 8) Choy H, Rodriguez FF, Koester S, Hilsenbeck S, Von Hoff DD : *Investigaion of taxol as a potential radiation sensitizer.* *Cancer* 1993 ; 71 : 3774-3778
- 9) Hei TK, Piao CQ, Geard CR, Hall EJ : *Taxol and ionizing radiation : Interaction and mechanisms.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 267-271
- 10) Steren A, Sevin B, Perras J, Angioli R, Nguyen H, Guerra L, Koechli O, Everette HE : *Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation.* *Gynecol Oncol* 1993 ; 48 : 252-258
- 11) McGuire WP, Rowinsky EK, Rosensheim NB, Grumbine FC, Effinger DS, Armstrong DK, Donehower RC : *Taxol : A unique antineoplasticagent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm.* *Ann Inter Med* 1989 ; 111 : 273-379
- 12) Cook JA, Teague D, Fisher J, Liebmann JE : *Radiosensitization of Chinese hamster V79 cell by taxol.*

- Radiat Oncol Invest* 1993 ; 1 : 103-110
- 13) Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arback SA, Donehower RC : *Clinical toxicity encountered with paclitaxel(Taxol)*. *Semin Oncol* 1993 ; 20 : 1-15
 - 14) Hruban RH, Yardley JH, Donehower RC, Boetnott JR : *Taxol toxicity : Epithelial necrosis in the gastrointestinal tract associates with polymerized microtubule accumulation and mitotic arrest*. *Cancer* 1989 ; 63 : 1944-1950
 - 15) Bissett D, Kaye SB : *Taxol and taxotere- Current status and future prospectes*. *Eur J Cancer* 1993 ; 29 : 1228-1231
 - 16) Vokes EE, Weichselbaum RR : *Concomitant chemotherapy : Rationale and clinical experience in patients with solid tumor*. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 911-934
 - 17) Warren S : *Effects of radiation on normal tissue IV. Effects of radiation on gastrointestinal tract, including salivary gland, liver and pancreas*. *Acta Path* 1942 ; 34 : 749-787
 - 18) Case JT and warthin AS : *Occurance of hepatic lesions in patients treated by intensive deep roentgen irradiation*. *Am J Roentgenol & Rad Therapy* 1924 ; 12 : 27-46
 - 19) Frydle V and Schrottenbarum M : *Leherschadigungen durch Roentgenherapie nach totaler Nephrektomie propter carcinoma Grawitz der rechten Niere Z, Aerztl Fortbild(Jena)* 1962 : 56 : 1155-1159. Cited in *Am J Path* 1966 ; 48 : 597-611
 - 20) Langley RE, Quartuccio SG, Kennealy PT, Coleman CN, Bump EA : *Effecy of cell clyce stage, dose rate and repair of sublethal damage on radiation-induced apoptosis in F9 teratocarcinoma cell*. *Radiat Res* 1995 ; 144 : 90-96
 - 21) Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR : *Apoptosis : A basic biological phenomenon with wide- ranging implications in tissue kinetis*. *Br J Cancer* 1972 ; 26 : 239-257
 - 22) Hendry JH, Potten CS : *Intestinal cell radiosensitivity : A comparison for cell death assayed by apoptosis or by a loss of clonogenecity*. *Int J Radiat Biol* 1982 ; 42 : 621-628
 - 23) Merrit AJ, Potten CS, Kemp CM, Hickman JA, Balmain A, Lane DP, Hall PA : *The role of p53 in sontaneous and radiation-induced apoptosis in the gastrointestinal tract of normal and p53-deficient mice*. *Cancer Res* 1994 ; 54 : 614-617
 - 24) Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paitta E : *Phase I trial of Taxol in patients with advanced malignancies*. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 1171-1177
 - 25) Wiernik P, Schwartz E, Einzig A, Strauman JJ, Lipton RB, Dutcher JP : *Phase I trial of Taxol given as a 24-hour infusion every 21 days : Responses observed in metastatic melanoma* *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1232-1239
 - 26) Holmes FA, Walters RS, therialult RL, Forman AD, Newton Lk, Rahe MN, et al : *Phase II trial of taxol : An active drug in the treatment of metastatic breast cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 1797-1805
 - 27) Brown T, Havlin K, Weiss G, Cagnola J, Koeller J, Kuhn, et al : *Phase I trial of taxol given by a 6-hour intravenous infusion*. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1261-1267
 - 28) Liebmann J, Cook JA, Fisher J, Teague D, Mitchell JB : *Changes in radiation survival curve parameters in human tumor and rodent cells exposed to paclitaxel(Taxol)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 559-564
 - 29) Mason KA, Millas L, Peters LJ : *Effect of paclitaxel (Taxol) alone and in combination with radiation on the gastrointestinal mucosa*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 1381-1389
 - 30) Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB : *The influence of Cremophor EL on the cell cycle effect of paclitaxel(Taxol) in human tumor cell lines*. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994 ; 53 : 331-339
 - 31) Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC : *Taxol : A novel investigational antimicrotubule agent*. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 1247-1259
 - 32) Gobe GC, Axelsen RA, Harnon BV, Allan DJ : *Cell death by apoptosis following x-irradiation of neonatal kidney*. *Int J Radiat Biol* 1988 ; 54 : 567-576
 - 33) Stephens LC, Schulthesis TE, Price RE, Ang KK, Peters LJ : *Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands*. *Cancer* 1991 ; 67 : 1539-1543
 - 34) Yamada T, Ohymann H, Kinjo Y, Watanabe M : *Evidence for the internucleosomal breakage of chro-*

- matin in rat thymocytes irradiated in vitro. Radiat Res* 1981 ; 85 : 544-553
- 35) Lichter AS, Lawrence TS : *Recent advances in radiation oncology. New Engl J Med* 1995 ; 332 : 371-370
- 36) Haimovitz-Friedman A, Kan CC, Ethleiter K, Persaud RS, McLoughlin M, Fuks E, Kolesnick RN : *Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. J Exp Med* 1994 ; 180 : 525-535
- 37) Sellins KS, Cohen JJ : *Hyperthermia induces apoptosis in thymocytes. Radiat Res* 1991 ; 126 : 88-95
- 38) Carson DA, Ribeiro JM : *Apoptosis and disease. Lancet* 1993 ; 34 : 1251-1254
- 39) Milas L, Hunter NR, Mason KA, Kurdoglu B, Peters LJ : *Enhancement of tumor radioresponse of the murine mammary carcinoma by paclitaxel. Cancer Res* 1994 ; 54 : 3506-3510