[1)]

전폐조사로 유발된 마우스의 급성폐손상에 대한 스테로이드의 효과

대구효성가톨릭대학병원 방사선과*, 영남대학교 의과대학 치료방사선과학교실†
계명대학교 의과대학 병리학교실‡

성낙관* ·신세원† ·권건영‡

=Abstract=

The Effects of Steroid on Acute Lung Injury in the Mouse Induced by Whole Lung Irradiation

Nak Kwan Sung, M.D.*, Sei One Shin, M.D.† and Kun Young Kwon, M.D.‡

*Department of Radiology, Taegu Hyosung Catholic University Hospital, Taegu,
†Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Yeungnam University,
‡Department of Pathology School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Purpose : To investigate ultrastructural changes of the mouse lung induced by whole lung gamma irradiation and to evaluate the effect of prophylactic administration of steroid against acute lung injury.

Materials and Methods : One hundred and twenty ICR mice were used and whole lung was irradiated with telecobalt machine. Whole lung doses were 8 and 12Gy, and 10mg of methyl prednisolone was administrated intraperitoneally for two and four weeks. At the end of the observation period, mice were sacrificed by cervical dislocation. The lungs were removed and fixed inflated. Histopathological examination of acute radiation injuries were performed by light microscopic and transmission electron microscopic examination.

Results : Control group with 8Gy is characterized by damage to the type I pneumocyte and the endothelial cell of the capillary, edema of alveolar wall and interstitium, and fibroblast proliferation. Control group with 12Gy is characterized by more severe degree of type I pneumocyte damage and more prominant inflammatory cell infiltration. Destructed cell debris within the alveolar space were also noted. After steroid administration, 8Gy experimental group showed decreased degree of inflammatory reactions but fibroblast proliferation and basal lamina damages were unchanged. Experimental group with 12Gy showed lesser degree of inflammatory reactions similar to changes of 8Gy experimental group.

본 논문은 1997년 1월 5일 접수하여 1997년 3월 3일 채택되었음.
통신저자 : 신세원 대구시 남구 동면 5동 317-1 영남의대 치료방사선과

Conclusion : These studies suggest that the degree of interstitial edema and inflammatory changes were related to radiation dose but proliferation of the fibroblast and structural changes of basal lamina were not related to radiation dose. Experimental administration of steroid for 2 to 4 weeks after whole lung irradiation suggest that steroid can suppress alveolar and endothelial damages induced by whole lung irradiation but proliferation of the fibroblast and structural changes of basal lamina were not related to administration of steroid.

Key Words : Whole lung irradiation, Acute radiation injury, Steroid

서 론

20세기 초반 이온화 방사선이 악성종양의 치료에 적극적으로 이용되면서 방사선이 폐에 미치는 영향에 관하여 부검이나 동물실험을 통한 보고가 시작되었으며 최근들어 폐암이나 유방암 등의 흉부종양에 대한 방사선치료가 성행하면서 방사선에 의한 폐손상에 대한 관심이 고조되고 있다[1-6]. 아무리 치료기술이 발달하더라도 정상 폐조직의 일부는 고선량 부위에 포함되기 때문에 폐의 손상은 피할 수가 없다. 사람의 폐는 수 gray(이하 Gy)의 방사선만 조사되더라도 모든 환자에서 조직학적으로 방사선조사와 연관된 병변이 발견되지만 임상적으로 증상을 보이는 경우는 5%에서 15%에 국한된다[2]. 방사선에 의한 급성폐손상이 비교적 흔하게 발생하지는 않지만 발생하는 경우에는 환자의 삶의 질을 저하시키거나 생존기간을 감소시킬 수 있으며 심한 경우에는 치명적일 수도 있다[3].

이제까지 알려진 바에 의하면 방사선조사후 폐손상의 발생과 연관되는 인자는 방사선 조사량, 방사선의 조사방법과 조사부위에 포함된 폐의 용적등이며[4], 항암제를 방사선치료와 병용하는 경우에는 폐손상이 더욱 심해질 수 있다고 한다[5]. 특히 전신 방사선조사가 요구되는 대부분의 혈액질환에는 항암제치료가 기본적으로 적용되는 경우가 많으므로 골수이식을 위한 전신조사를 시행하는 경우에는 더욱 정밀한 치료계획과 폐손상을 최소로 할 수 있는 치료법이 요구된다[6]. 임상적으로 급성 방사선폐렴이 발생하는 경우 대부분의 환자는 특별한 치료없이 회복되지만 환자의 전신상태가 극히 불량한 경우나 조사범위가 넓은 경우에는 유효폐용적의 감소를 일으켜서 환자의 삶의 질에 커다란 영향을 미칠 수 있다[7]. 방사선조사에 의한 급성 폐손상이 발생하는 경우에 관찰되는 병리학적인 변화는 급성 기관지염과 폐포손상으로서 사람에 있어서 방사선조사후 4주일 이내의 소견에 대한 보고는 거의 없으나[8] 폐포상피세포와 모세혈관 내피세포의 손상이 중요하다고 보고되고 있다[9-11].

방사선에 의한 급성폐손상을 방지하기 위하여 1951년에 Bergman 등[12]이 프레드니솔론을 방사선폐렴의 치료에 이용하였으며 Macht 등[13]은 dicoumarol을 투여하여 혈관의 혈전증을 방지하고 섬유소생성을 억제하여 방사선폐렴을 예방하였다. 최근 Dorie 등[14]과 박[15]은 interleukin 1이 방사선조사에 의한 폐독성에 보호효과가 있음을 보고하였다. 그러나 방사선조사후 아무런 증상이 없는 경우나 방사선학적으로 폐조직의 변화가 없는 경우에는 폐의 병변이 병리학적으로 증명된 경우가 드믈고 더욱이 방사선조사후 2주일에서 4주일에 나타날 수 있는 급성폐손상에서 스테로이드의 영향을 형태학적으로 검토한 보고는 거의 없다[16].

본 연구는 임상적으로 방사선폐렴이 발현되기 이전 상태의 급성폐손상을 주된 관찰대상으로 하였으며 전폐조사량에 따른 폐의 급성변화를 확인하고 전통적으로 방사선폐렴의 치료에 가장 중요하게 이용되는 스테로이드의 효과를 확인하기 위하여 실험동물의 전폐에 단회 방사선조사를 실시하여 조사된 방사선량에 따른 폐의 미세구조의 변화를 병리학적으로 확인하고 스테로이드 투여에 따른 형태학적인 변화를 방사선 조사후 경과기간에 따라 분석 검토하여 방사선조사와 연관된 급성폐손상의 실체파악에 유익한 정보를 얻고 방사선에 의한 급성폐손상의 예방 및 적절한 치료에 필요한 기초자료를 마련하기 위하여 시행되었다.

대상 및 방법

실험동물은 배합사료로 사육한 생후 30일 정도인 체중 25±2g의 ICR 마우스 120마리를 암수 구별없이 사용하였다. 실험은 대조군과 실험군으로 나누어 시행되었으며 대조군은 다시 두 개군으로 구분하여 방사선

Table 1. Specification of Control Groups
(Number of mouse)

Groups	I	II	III	IV
	8Gy	12Gy	8Gy+N/S*	12Gy+N/S*
2week	4	4	4	4
4week	4	4	4	4

N/S* : normal saline 0.2ml

Table 2. Specification of Experimental Groups
(Number of mouse)

Groups	I	II
	8Gy+PDS	12Gy+PDS
2week	6	6
4week	6	6

PDS : prednisolone 0.2ml (10mg/kg B.W.)

조사에 의한 변화를 확인하기 위하여 전폐 방사선조사만 시행한 군과 전폐 방사선조사와 스테로이드의 투여량과 동일한 용량의 생리식염수를 투여한 군으로 하였으며(Table 1), 각군당 4마리씩 방사선조사후 2주일과 4주일에 희생시켰다.

실험군은 방사선조사와 스테로이드 투여를 병합한 군으로서 방사선조사량에 따라 다시 8Gy 조사군과 12Gy 조사군으로 나누었으며(Table 2), 방사선조사후 2주일과 4주일간 병리조직학적 검사를 위하여 희생시킬 때까지 스테로이드를 매주 2회씩 복강내로 주사하였으며 2주일과 4주일에 각각 6마리씩 희생시켰다.

먼저 $LD_{10/30}$실험을 시행하여 30일간 실험동물의 생존여부를 확인한 후 계획되었다. 전폐조사량과 스테로이드 투여량과 투여방법은 문헌을 검토하여 결정하였으며, 이를 토대로 pilot실험을 하여 실험방법의 적합여부를 확인하였다. 방사선조사는 실험동물을 마취시킨 후 앙와위를 취하여 본 교실에서 특수 제작한 고정틀위에 사지를 고정시키고 조사야이외의 부위는 6cm두께의 납으로 차폐하여 불필요한 피폭을 방지하였다. 전폐조사의 조사야의 크기는 3×4cm로서 마우스의 폐전체를 충분히 포함하도록 하였으며 방사선원은 본원에 설치 가동중인 코발트 원격치료기(6,000 Ci, ATC, Canada)를 사용하여 단회 방사선조사를 실시하였다. 방사선조사에서 조사선량의 기준부위는 마우스 흉부의 피하 0.5cm지점이었으며 마우스 폐전체에 균등한 방사선량이 조사되는지를 확인한 후 방사선조사를 실시하였다.

대조군에 사용된 생리식염수는 주사용 생리식염수(중외제약, 한국)를 마우스 체중 25g당 0.2ml를 주 2회 방사선조사후 2주일에서 4주일까지 복강내로 주사하였으며 실험군에 대한 스테로이드는 메칠 프레드니솔론(Solu-Medrol, Upjohn, U.S.A.)으로서 마우스 체중 kg당 10mg씩을 0.2ml가 되도록 동봉된 증류수로 희석하여 실험동물을 희생시킬 때까지 방사선조사후 2주일과 4주일까지 주 2회 복강내로 주사하였다. 스테로이드를 투여하는 방법은 투여량의 정확성을 기하기 위하여 복강내 주사를 선택하였으며, 주사하는 횟수는 매일 주사를 하는 경우에는 주사자체에 의한 스트레스로 마우스의 체중감소가 올 수 있으며 한주일에 한번 주사하는 경우에는 방사선에 의한 폐포염의 진행과정에 아무런 효과가 없기 때문에[17] 주 2회를 선택하였다.

병리조직학적 검사는 광학현미경적 관찰과 투과 전자현미경적 관찰을 병행하였으며 광학현미경적 관찰을 위하여 방사선조사후 2주와 4주에 마우스를 희생시켜 hematoxylin 및 eosin염색을 통상적인 방법으로 시행하여 방사선에 의한 폐손상에서 흔히 발견되는 폐포상피세포의 손상, 간질의 부종, 모세혈관의 충혈, 폐포벽의 염증세포 침윤, 섬유모세포의 증식, 교질섬유속의 증가, 모세혈관과 소동맥의 혈전, 폐포내에 유리질막 형성여부, 기관지 점막의 괴사, 편평상피화생, 기관지의 확장여부 등의 소견중에서 방사선조사후 2주에서 4주에 주로 발견되는 폐포상피세포의 변화, 염증세포의 침윤정도, 섬유모세포의 증식정도, 교질섬유속의 증가를 중심으로 관찰하였다.

투과 전자현미경적 관찰은 실험동물에서 폐장을 적출한 즉시 2.5% glutaraldehyde 용액에 2시간 전고정하고 1% O_sO_4에 2시간 동안 후 고정하였다. 고정된 조직은 단계적으로 에칠알콜로 탈수한 후 propylene oxide로 치환하고 epon혼합물에 포매하였다. 포매가 완료된 조직은 1μm 두께로 박절하여 toluidine blue 용액으로 단염색한 후 관찰부위를 정한 다음 diatome knife를 사용하여 초박절기(MT-5000 Sorvall Co. U-SA)로 40-60nm 두께로 초박절편을 제작하여 urany acetate와 lead citrate로 이중 전자염색하여 투과전자현미경(TEM Hitachi-600, Japan)으로 가속전압 75kV 하에서 관찰하였다.

본 연구에서는 방사선에 의한 급성폐손상이 주로 일어나는 폐포상피 세포와 모세혈관의 내피세포를 중심으로 관찰하였으며, 폐포의 대식세포 및 간질조직의 변화도 관찰하였다.

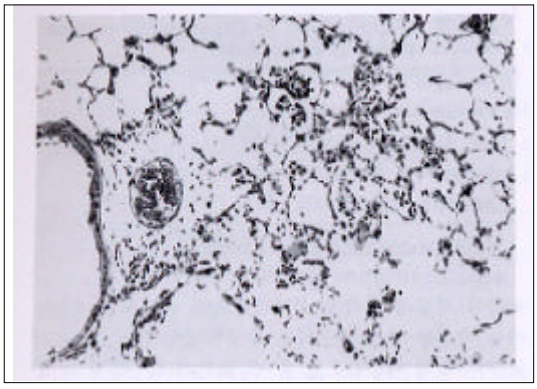

Fig. 1. Light micrograph shows minimal parenchymal changes, inflammatory cell infiltration and capillary congestion of the mouse lung at 4 weeks postradiation in 8Gy control group (H&E, × 40).

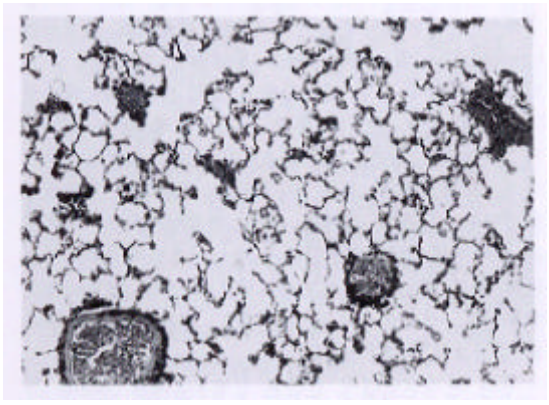

Fig. 2. Light micrograph shows slightly decreased inflammatory cell infiltration and capillary congestion of the mouse lung at 4 weeks postradiation in 8Gy experimental group (H&E, × 40).

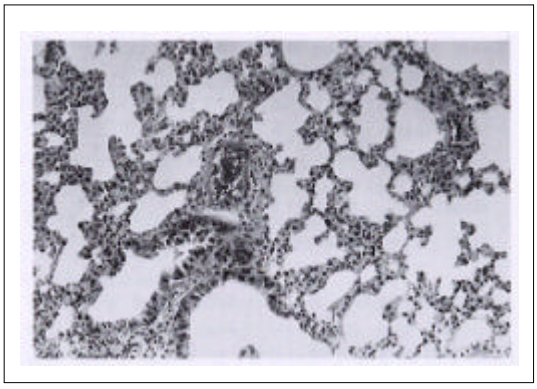

Fig. 3. Light micrograph shows minimal parenchymal hemorrhage and collapse of the mouse lung at 4 weeks postradiation in 12Gy control group. The edema of alveolar wall and inflammatory cell infiltration are more prominant than those of 8 Gycontrol. Abundant macrophages are seen in alveolar space (H&E, ×40).

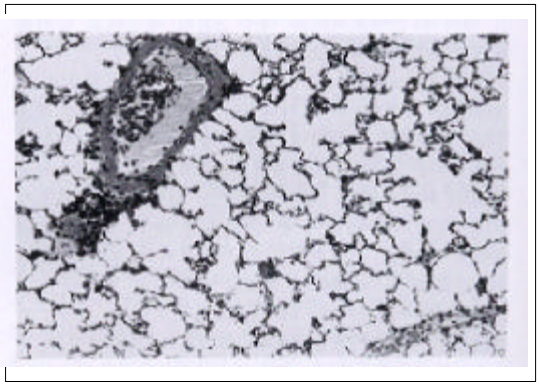

Fig. 4. Light micrograph shows diminution of alveolar collapse, alveolar wall edema and inflammatory cell infiltration at 4 weeks postradiation in 12Gy experimental group. Destoyed cell debris are seen within alveolar space (H&E, × 40).

결 과

1. 광학현미경적 소견

8Gy의 방사선만 조사한 대조군에서는 조사 후 2주일부터 경미한 염증세포의 침윤과 폐포 모세혈관의 울혈이 관찰되었으며, 폐실질은 경미한 부종과 폐포의 용적감소가 조사후 4주일까지 지속되었으나 폐의 섬유화는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 방사선조사와 생리식염수를 투여한 대조군에서도 폐포 모세혈관의 울혈과 경미한 폐실질의 변화를 보여 병리조직학적으로 방사선만 조사한 대조군과 큰 차이를 보이지 않았다.

8Gy의 방사선조사와 스테로이드를 2주일간 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 염증세포의 침윤이 다소 감소된 상태로 관찰되었으며 4주일간 투여한 실험군에서도 2주일간 투여한 대조군과 비슷하였다 (Fig. 2).

12Gy의 방사선만 조사한 대조군에서는 방사선조사 후 2주일과 4주일이 경과한 후 관찰된 소견은 8Gy 조사군과 비교하여 염증세포의 침윤이 다소 증가된 양상을 보였고 폐포강내에는 파괴된 조직파편이 산재해 있었으며 이들을 탐식한 대식세포가 많이 보였다.

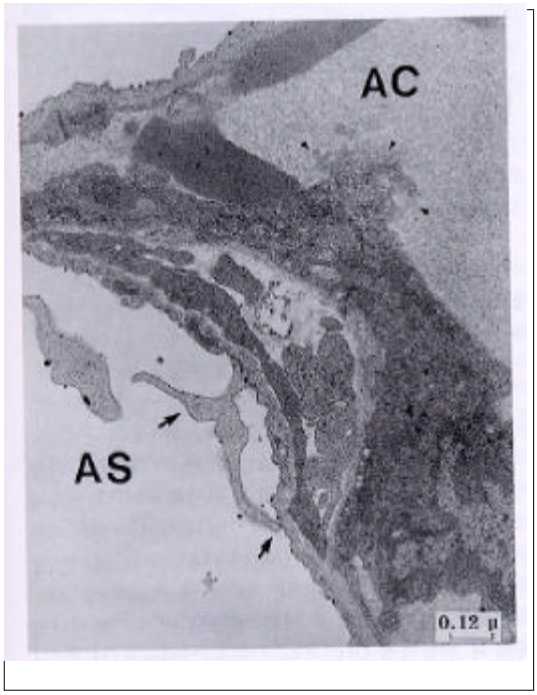

Fig. 5. Electron micrograph of part of a capillary and a type 1 pneumocyte shows partially papillary protruding cytoplasm (arrows) and swelling of endothelial cell and intraluminal protrusion of endothelial cell cytoplasm (arrow heads) at 4 weeks postradiation in 8Gy control group (TEM, Uranyl acetate and lead citrate, × 17,000). AC : Alveolar capillary, AS : Alveolar space.

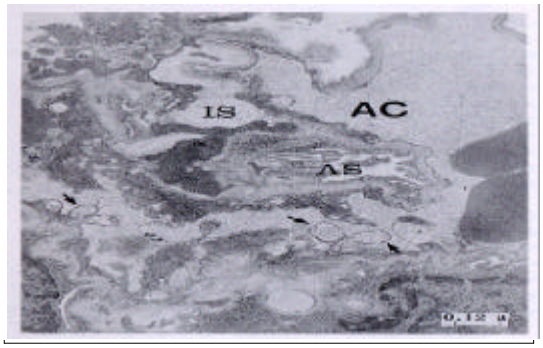

Fig. 7. Electron micrograph of an alveolar space and part of a capillary shows markedly disarrayed and collapsed alveolar structures with focal bleb formation and protrusion of capillary endothelial cytoplasm(arrows) at 4 weeks postradiation in 12Gy control group (TEM, Uranyl acetate and lead citrate, × 17,000). AC : Alveolar capillary, AS : Alveolar space, IS : Interstitium.

폐실질에는 경미한 출혈이 보였으며 폐포벽의 부종과 폐포의 용적감소로 인한 무기폐가 전 폐야에 산재해 있었다(Fig. 3).

12Gy의 방사선조사와 스테로이드를 투여한 실험군에서는 대조군에서 보이던 현저한 염증변화가 없거나 미약하였으며 8Gy 실험군과 유사한 소견이 관찰되었다. 폐포강내에는 파괴된 조직파편으로 채워져 있었으며 대식세포의 탐식작용이 증가되어 있었다. 폐포벽의 부종과 무기폐는 대조군과 비교하여 감소되어 보였다 (Fig. 4).

2. **투과 전자현미경적 소견**

8Gy의 방사선만 조사한 대조군과 방사선과 생리식염수를 투여한 대조군에서는 폐포상피세포의 종창과 간질의 부종이 경미하였다. I형 폐포상피세포의 변화가 주된 변화로서 부분적으로 세포질이 파괴 되거나 폐포강내로 돌출하였으며, II형 폐포상피세포의 세포질 내에는 표면활성물질을 함유한 다층판체의 급격한 감소가 관찰되었으나 II형 폐포상피세포의 증식은 관찰

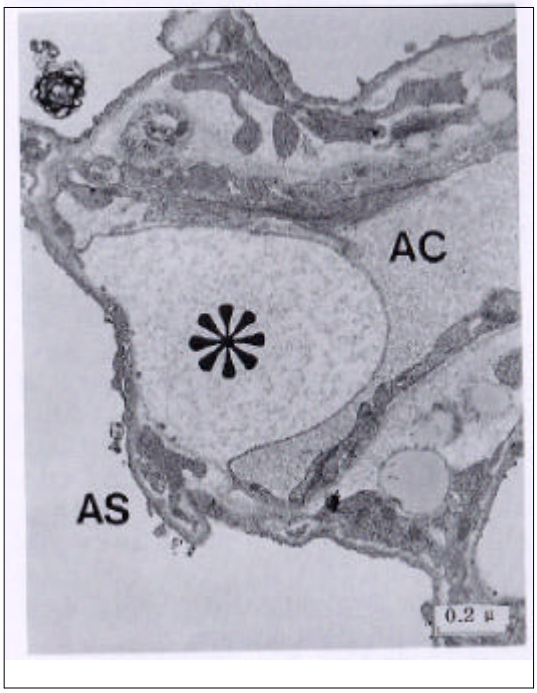

Fig. 6. Electron micrograph of part of a capillary shows a prominant cytoplasmic vacuole (asterisk) in endothelial cell at 4 weeks postradiation in 8Gy experimental group (TEM, Uranyl acetate and lead citrate, × 13,600). AC : Alveolar capillary, AS : Alveolar space.

되지 않았다. 부분적으로 파괴된 세포 잔해물이 좁아진 폐포강내에 흩어져 있었고 이들을 탐식한 대식세포의 수가 증가되었다. 폐포 모세혈관은 경미한 확장을 보였고 모세혈관 내강에는 호중구와 혈소판이 모여 있었으나 혈전형성은 없었다. 폐포 모세혈관의 내피세포의 세포질은 부종을 보이고 원형질막은 부분적으로 파괴되면서 모세혈관 강내로 돌출하는 소견을 볼 수 있었다. 폐포 주위에는 섬유모세포의 증식이 있는 부위와 기저판의 파괴를 보이는 부위가 있었다 (Fig. 5).

8Gy 실험군에서는 대조군과 비교하여 염증세포의 침윤 및 간질의 부종은 감소하였으며 폐포 상피세포의 손상정도가 미약하였다. 폐포강내에는 파괴된 세포 잔해물이 산재해 있었으며 이들을 탐식한 대식세포가 많이 관찰되었다. 폐포 모세혈관은 확장이 거의 없었으며 모세혈관 내피는 대조군과 비교하여 현저하게 경미한 종창만 보였으며 내피세포에는 크기가 다양한 많은 공포가 관찰되었다. 섬유모세포의 증식과 기저판의 파괴를 보이는 정도는 대조군과 비교하여 차이가 없었다(Fig. 6).

12Gy 대조군에서는 8Gy 대조군과 비교하여 염증세포의 침윤과 폐포상피의 손상이 두드러졌으며, 폐포강은 허탈 및 경화로 인하여 심한 구조변형을 보였다 폐포강내에는 파괴된 세포파편이 많이 존재하였고 대식세포의 탐식작용이 현저하게 증가되어 관찰되었다. 폐포 모세혈관은 8Gy 대조군에 비해 많이 확장되었으며, 간질의 부종을 심하게 동반하였다. 폐포 모세혈관의 내피세포의 세포질은 심하게 종창되어 모세혈관 강내로 돌출하였다. 기저막은 현저하게 불규칙하게 비후되거나 분절되어 심하게 왜곡되었으며, 섬유모세포의 증식을 보이는 부위가 있었으나 폐의 섬유화를 제시하는 뚜렷한 소견은 보이지 않았다(Fig. 7).

12Gy 실험군에서는 대조군과 비교하여 폐포 상피세포의 손상이 경미하였고 모세혈관 내피세포의 종창과 간질의 부종이 경미하였으며, 대조군에서 보이던 심한 염증변화도 많이 감소하였다. 그러나 섬유모세포의 증식과 기저판의 왜곡 및 파괴는 대조군과 비교하여 차이가 없었다(Fig. 8).

고 안

최근 암환자의 증가와 더불어 방사선치료가 각종 암의 치료에 많이 이용되면서 방사선에 의한 폐손상에 대하여 많은 연구가 있어왔다[1-11]. 방사선조사에 의한 폐 손상의 명확한 기전은 아직 정립되지 않았지만 방사선이 조직내 산소와 반응하여 superoxide free radical(O^-)을 생성하고 이때 생성된 O_2^-는 조직내의 수분과 반응하여 OH^- 등의 강력한 산화제를 생산하여 직접 세포막을 파괴하거나 세포막의 지질에 작용하여 lipid peroxidation을 일으켜 폐포 모세혈관의 내피세포를 변성시키거나 파괴시켜 폐포벽의 투과성을 증가시키므로 방사선폐렴이 초래된다고 알려져 있다[8]. 한편 Roswit 등[18]은 면역반응의 이상현상설로 설명하고 있으며 방사선조사에 의해 T-림프구가 활성화되어서 방사선폐렴이 발생한다고 하였으며 Smith[19]는 자가면역현상이 원인이라고 했다.

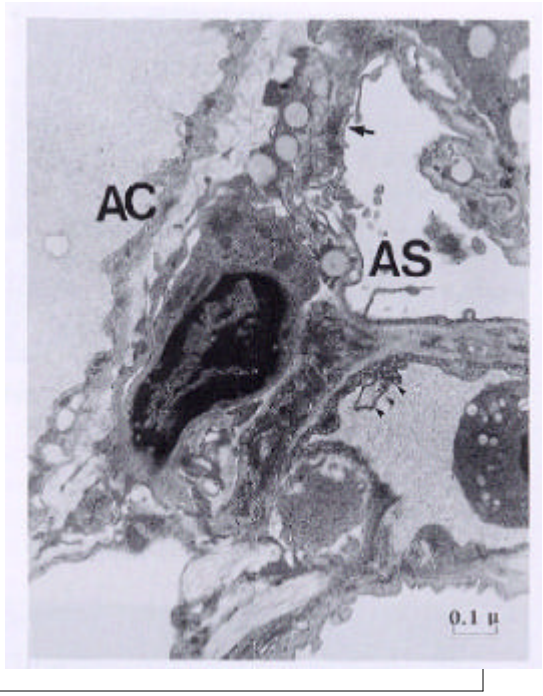

Fig. 8. Electron micrograph of part of alveolar capillaries and an alveolar spaces shows mild swelling of type 1 pneumocytes(arrows) and intraluminal projection of endothelial cell cytoplasm (arrow heads) at 4 weeks postradiation in 12Gy experimental group(TEM, Uranyl acetate and lead citrate, × 10,200). AC : Alveolar capillary, AS : Alveolar space.

일반적으로 방사선조사에 의한 폐손상은 방사선조사량, 조사범위, 조사 후 경과시간에 따라 정도가 다르며 개체에 따른 차이가 많다[20]. 현재까지의 보고에 의하면 6Gy를 단회조사하는 경우에도 폐조직에 실질적인 변화가 초래될 수 있으며, 분할치료를 하는 경우

에는 30Gy 이하에서는 특별한 변화가 없고, 40Gy 이상을 조사하면 대부분에서 폐의 변화가 올 수 있다고 한다[21]. 임상적으로 매우 심한 호흡기 증상을 호소하는 급성 방사선폐렴은 통상적인 분할치료법으로 40Gy 이상의 방사선을 4주에서 6주간에 걸쳐 조사한 경우에 8%에서 15%의 환자에서 발생하는 것으로 보고되고 있다[17]. 본 연구에서 방사선량을 8Gy를 선택한 것은 Fryer 등[22]이 인체를 대상으로 1회에 10Gy를 전폐에 조사한 경우 84%에서, 8 Gy를 조사한 경우에는 26%에서 방사선폐렴이 발생했다는 보고와 오늘날 전신조사에 가장 많이 사용되기 때문이며[23], 12Gy를 선택한 것은 본 연구에 사용된 실험동물과 유사한 마우스의 LD50이 12.5Gy이므로[24] 12Gy를 선택하였다. 폐의 조직밀도를 감안한 전폐선량이 10Gy인 경우에는 40%에서 방사선폐렴의 발생 가능성이 있으며, 8Gy인 경우에는 5%의 위험성이 있으므로 만약 폐에 단회조사를 시행하는 경우에는 정상 폐의 한계선량을 고려하여야 한다[10, 25].

폐의 방사선손상에서 조사후 시간경과에 따른 병리학적인 변화를 보면 방사선 조사후 40일 이내는 삼출성시기로서 부종, 충혈, 모세혈관과 소동맥의 혈전, 폐포세포의 비정형화 및 증식, 폐포강내에는 탈락된 세포가 나타날 수도 있으며 유리질막이 형성되기도 한다[26]. 손상이 매우 심한 경우에는 기관지점막의 괴사, 편평상피화생 및 기관지 확장도 보일 수 있으나 방사선조사후 10-16주에 나타나는 소견이므로[27] 본 연구에서는 관찰되지 않았다.

방사선생물학적으로 방사선조사에 의한 정상조직의 손상은 분열이 왕성하게 일어나는 세포에서 더 심하게 나타나며[28], 폐조직에서는 폐포 상피세포, 섬유모세포, 모세혈관의 내피세포와 대식세포가 가장 심하게 손상을 받으나[9-11], I형 폐포상피세포와 모세혈관 내피세포가 가장 방사선에 취약하다[29]. 방사선조사에 의해 I형 폐포 상피세포가 손상을 받으면 상피세포의 변성이 일어나며 심한 경우 상피세포의 괴사로 인하여 기저막이 폐포강내의 공기에 노출될 수도 있다.

만약 II형 폐포 상피세포의 손상이 발생하면 표면활성물질의 분비가 줄어들어 폐포강의 크기가 줄어들고 간질조직과 폐포강내에 단백성분이 함유된 액체가 충만되어 심한 경우 유리질막이 형성되고 염증세포의 침윤이 관찰된다[30]. 정상적인 폐포상피세포는 상피아래 결체조직세포의 증식을 억제하고 있으나 상피세포가 여러 가지 외적인자에 의해 손상을 받으면 상피세포의 억제작용이 장해를 받아서 결체조직세포가 증식되고 모세혈관 내피의 손상이 동반되면 폐간질의 섬유화가 초래된다. 폐포의 대식세포는 이러한 섬유생성과정에 영향을 끼치는 fibronectin, alveolar macrophage-derived growth factor, interleukin-1, platelet-derived growth factor와 transforming growth factor-β 같은 화학물질들을 분비하여 다양한 변화를 일으킬 수 있으므로 방사선조사후 어느 시점에 병리학적인 검사를 시행하느냐에 따라 서로 상이한 변화가 관찰될 수 있다. 본 연구에서는 방사선조사후 2주일과 4주일에 병리학적인 검사를 시행한 것은 Ward 등[31]에 의하면 백서에서 15Gy를 단회 전폐조사한 후 2주일이 경과하면 방사선학적 검사상 간질성 폐부종이 최초로 관찰되기 때문이다.

본 연구결과 12Gy의 방사선조사후 2주일과 4주일에 빈번히 관찰되던 간질성 폐부종과 폐포벽의 비후소견이 방사선조사후 4주일간 스테로이드를 병합투여한 실험군에서는 많이 줄어들었으며, 폐포 상피세포의 변화도 대조군에 비해 손상이 경미한 상태로 4주까지 지속되었다. 이것은 스테로이드가 방사선조사에 의한 조직내 비만세포의 수를 감소시킨다는 Ward 등[31]의 보고와 관련이 있다고 생각되었다. 방사선조사를 받은 폐포 모세혈관의 내피세포는 변성되어 전자현미경으로 관찰하면 세포질내에 전자밀도가 낮은 공포로 나타난다.

손상이 지속되면 모세혈관의 내강이 좁아지고 혈전이 생길 수도 있으며 내피세포의 기저판은 비후되거나 내피의 재생이 반복된 모습인 다층형태를 보이기도 한다[32]. Bergman 등[12]이 방사선폐렴이 발생한 직후 곧바로 프레드니솔론을 지속적으로 투여한 결과 폐렴증상이 완화되었으며 최소한 3주일간 폐포염의 발생이 억제됨을 병리학적으로 증명하였다. 이 결과에 기초하여 오늘날에도 방사선폐렴의 치료에는 스테로이드가 가장 필수적인 치료제로 많이 이용되고 있다[33].

본 연구에서 스테로이드를 투여한 후 관찰된 소견에서 폐포의 용적감소, 간질의 부종 및 염증반응이 현저하게 감소된 것은 스테로이드의 항염증작용이 중요한 역할을 한 것으로 생각되었으며, 스테로이드가 폐포 활성물질의 분비를 증가시키고 II형 폐포상피세포의 증식을 일으킨다는 Gross 등[34]의 주장과 일치하였다. 한편 본 연구의 대조군에서 관찰되었던 기저판의 비후나 분절 및 왜곡의 정도는 실험군에서 대조군의 소견과 서로 유사하였으므로 스테로이드의 투여가 손상받은 기저판의 복구에는 큰 효과가 없는 것으로 생각되었다.

방사선조사 후 4주일은 기질화시기의 초기단계로서[20] 본 연구에서는 방사선조사후 4주일에 관찰한 전

자현미경 소견에서 모세혈관 주위에 교원섬유속을 확인할 수 있었는데 이것은 이 등[35]이 보고한 6주 보다 다소 이른 것이며 스테로이드 투여여부에 상관없이 시간이 경과함에 따라 점점 증가되었다.

본 연구에 이용된 스테로이드이외에 방사선폐렴을 예방하기 위한 방법으로 시도된 것으로 Macht 등[13]은 dicoumarol을 투여하여 혈관의 혈전증 및 섬유소생성을 방지하여 폐의 섬유증식을 막음으로 방사선폐렴을 예방하였으며, interleukin 1을 투여하여 방사선만 조사한 경우나 항암제와 병합치료로 유발된 폐독성에 보호효과가 있음을 보고하기도 하였다[14, 15]. 또한 Ward 등[36]은 angiotensin-converting enzyme(ACE)의 억제제인 captopril을 투여한 후 60Gy의 방사선을 조사한 백서에서 폐동맥압과 중심정맥압을 감소시킨 결과 방사선조사로 발생한 폐부종을 줄였다고 하였다. 그러나 임상적으로 효과가 인정되어 널리 사용되고 있는 약제는 스테로이드뿐이므로[33] 본 연구는 중요한 의미를 지니는 것으로 생각되었다. 특히 흉부에 고선량의 방사선을 조사한 후 생길 수 있는 급성폐손상이나 전신조사후에 발생하는 폐손상에서 환자의 상태가 호전되기도 전에 방사선폐렴이 발생하거나 2차적인 세균이나 virus의 감염으로 치료의 효과를 떨어뜨리거나 심하면 사망할 수도 있으므로[36] 방사선손상을 예방하기 위하여 스테로이드를 투여하여 치료량에 훨씬 못미치는 용량에서도 방사선폐렴의 발생이 지연이나 약화되는 양상을 병리조직학적으로 확인할 수 있었으므로 향후 더욱 많은 종류의 동물실험을 위한 기본적인 자료로 이용할 수 있으리라 생각되었다.

결 론

방사선조사에 의한 마우스의 급성 폐손상에 대한 스테로이드의 영향을 확인하기 위한 실험결과는 다음과 같았다.

1) 8Gy 대조군의 광학 현미경적 관찰에서 경미한 염증세포의 침윤과 부분적인 무기폐가 보였으며, 폐포 모세혈관의 울혈이 있었다. 전자 현미경적 관찰에서 I형 폐포상피세포의 세포질내에는 표면활성물질을 함유한 다층판체의 급격한 감소가 관찰되었고 부분적으로 파괴된 세포잔해물이 좁아진 폐포강내에 흩어져 있었다. 폐포 모세혈관의 확장 및 울혈이 보였으며, I형 폐포상피세포는 부분적으로 세포질의 파괴 및 폐포강내로 돌출하였고 II형 폐포상피세포의 증식은 관찰되지 않았다. 내피세포의 세포질은 부종을 보였고 원형질막은 부분적으로 파괴되면서 모세혈관 강내로 돌출하는 소견을 보였다. 폐포주위 간질조직에는 섬유모세포의 증식과 부종이 있었으며, 폐포 강내에는 세포잔해물이 산재해 있었고 이들을 탐식한 대식세포의 수가 증가되었다.

2) 8Gy 실험군의 광학 현미경적 관찰에서 염증반응의 정도가 다소 감소하였으나 전반적으로는 대조군과 큰 차이는 없었다. 전자현미경적 관찰에서도 대조군과 비교하여 염증세포의 침윤 및 간질의 부종은 감소하였으나 폐포 강내의 대식세포의 수는 차이가 없었다. 모세혈관 내피세포의 종창은 감소하였으나, 내피세포에는 공포가 보였다. 대조군과 비교하여 폐포상피의 손상은 감소하였으나, 섬유모세포의 증식정도는 비슷하였다.

3) 12Gy 대조군의 광학 현미경적 관찰에서 8Gy 대조군과 비교하여 폐포상피의 손상과 염증반응이 더욱 심하였고 무기폐가 전 폐야에 산재해 보였다. 전자 현미경적 관찰에서는 8Gy 대조군과 비교하여 염증세포의 침윤, 폐포상피세포의 손상 및 간질의 부종이 더 심하였다. 폐포의 구조가 허탈 및 경화로 인하여 크게 변형을 보였고 기저막은 현저하게 불규칙해지고 비후되거나 분절되었다.

4) 12Gy 실험군의 광학 현미경적 관찰에서 12Gy 대조군과 비교하여 염증성 변화가 약하거나 거의 없었으며 폐포벽의 부종과 무기폐는 많이 감소되어 보였다. 전자 현미경적 관찰에서 폐포상피세포의 손상이 경미하였고, 모세혈관 내피세포의 종창과 간질의 부종은 많이 감소하였다. 대조군에서 보이던 심한 염증변화는 다소 감소하였으나 교원섬유 및 섬유모세포의 증식은 대조군과 차이가 없었다.

이상의 결과를 요약하면 모든 군에서 폐의 섬유화를 제시하는 소견은 관찰되지 않았으며, 방사선조사에 의한 염증반응, 폐포 상피세포, 모세혈관 내피세포의 손상정도 및 간질의 부종은 방사선량이 증가함에 따라 더 심하였으며, 스테로이드를 투여한 후 손상이 현저하게 감소하는 것은 스테로이드가 방사선조사에 의한 급성폐손상의 발현 및 손상에 보호효과가 있음이 부분적으로 인정되나 기저판의 비후, 분절, 왜곡 및 섬유모세포의 증식에는 효과가 없었으므로 스테로이드를 방사선조사에 의한 급성폐손상에 보편적으로 사용할 수는 없다고 생각되었으며 임상적으로 적용하기전에 더욱 많은 연구와 검토가 필요하리라 생각되었다.

참 고 문 헌

1. **Brady LW.** The changing role of radiation oncology

in cancer management. Cancer 1983; 51:2506-2514
2. **Komaki R, Cox JD.** The lung and thymus. In : Cox JD : Moss' radiation oncology rationale technique results. 7th ed. St. Louis, Mosby Co. 1994; 320-326
3. **Tarbell NJ, Chin LM, Mauch PM.** Total body irradiation for bone marrow transplantation. In : Mauch PM and Loeffler JS : Radiation oncology technique and biology. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1994; 387-404
4. **Salazar OM, Rubin P, Keller B, Scarantino C.** Systemic (half-body) radiation therapy: Response and toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4:937-950
5. **Einhorn L, Krause M, Hornback N, Furnas B.** Enhanced pulmonary toxicity with bleomycin and radiotherapy in oat cell lung cancer. Cancer 1976; 37:2414-2416
6. **Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, et al.** Tota body irradiation for bone marrow transplantation: The Memorial Sloan-Kettering cancer center experience. Radiotherapy and Oncology, Suppl. 1990; 1:68-81
7. **Abratt RP, Willcox PA.** The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31(4):915-919
8. **Gross NJ.** Pulmonary effects of radiation therapy. Ann Int Med 1977; 86:81-92
9. **Travis EL, Hanley RA, Fenn JO, Klobukowski CJ.** Pathologic changes in the lung following single and multifraction radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2:475-490
10. **Fowler JF, Travis EL.** The radiation pneumonitis syndrome in half-body irradiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4:1111-1113
11. **Ward WF, Molteni A, Solliday SH, Jones GR.** The relationship between endothelial dysfunction and collagen accumulation in irradiated rat lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:1985-1990
12. **Bergman M, Graham EA.** Pneumonectomy for severe irradiation damage of the lung. J Thor Surg 1951;22:549 (**서현숙, 이정식. 방사선폐렴의 발생과 촉진요인에 관한 고찰. 대한치료방사선과학회지** 1987; 5(2):19-129 **재인용**)
13. **Macht SH, Perlberg H Jr.** Use of anticoagulant (dicumarol) inventing post-irradiation tissue changes in the human lung : Preliminary report. AJR 1950; 63:335
14. **Dorie MJ, Bedarida G, Kallman RF.** Protection by interleukin 1 against lung toxicity caused by cyclophosphamide and irradiation. Radiat Res 1991; 128:316
15. **박복환.** Interleukin **투여가 방사선 반복조사에 의한 내피세포에 미치는 영향에 관한 연구. 박사학위논문, 경북대학교 대학원**, 1994:1-24
16. **Moss WT, Haddy FT, Sweany SK.** Some factors altering the severity of acute radiation pneumonitis : variation with cortisone, heparin, and antibiotics. Radiology 1960; 75:50-54
17. **Ward HE, Kemsley L, Davies L, Holecek M, Berend N.** The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. Radiat Res 1993; 136:22-28
18. **Roswit B, White DC.** Radiation injuries of the lung : A fresh perspective, AJR 1977; 129:127-136
19. **Smith JC.** Radiation pneumonitis; A review. Ann Rev Respir Dis 1963; 87:647-655
20. **송치성, 조우호, 임정기. 방사선에 의한 폐손상의 전산화 단층촬영 소견. 대한방사선의학회지** 1988; 24(2): 253-258
21. **Libshitz HI, Shuman LS.** Radiation-induced pulmonary change : CT findings. J Comput Assist Tomogr 1984; 8:15-19
22. **Fryer CJH, Fitzpatrick PJ, Rider WD, Poon P.** Radiation pneumonitis : Experience following a large single dose of radiation. Int J Radiat Oncol Bio Phys 1978; 4:931-936
23. **Lawton CA.** Radiation therapy for bone marrow transplant. In Cox JD : Moss' radiation oncology rationale technique results. 7th ed, St. Louis, Mosby Co. 1994:937-950
24. **Travis EL, Thames HD, Watkins TL, Kiss I.** The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 52: 909-919
25. **Dyk JV, Keane TJ, Kan S, Rider WD, Fryer CJH.** Radiation pneumonitis following large single dose irradiation : A re-evaluation based on absolute dose to lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7:461-467
26. **Heitzman ER.** The lung : Radiologic-pathologic correlations. 2nd ed, St. Louis, Mosby Co. 1984:235-352
27. **Fajardo LF.** Pathology of radiation injury. New York, Masson, 1982:34-46
28. **Hall EJ** : Radiobiology for the radiologist. 3rd ed, New York, J. B. Lippincott Co, 1988:40-68
29. **Addis BJ** : Diffuse alveolar damage. In Symmers WStC : Systemic pathology. 3rd ed, New York, Churchill Livingstone, 1990:55-68
30. **Papadimitriou JM, Henderson DW, Spagnolo DV.** Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases, London, Churchill Livingstone, 1992:265-266

31. **Ward HE, Kemsley L, Davies L, Holecek M, Berend N.** The pulmonary response to sublethal thoracic irradiation in the rat. Radiat Res 1993; 136:5-21
32. **Vracko R, Benditt EP.** Capillary basal lamina thickening and duplication in relationship to endothelial cell death and replacement. J Cell Biol 1970; 17:281-285
33. **Russell LB, Michael OG.** Pulmonary toxicities. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM: Current cancer therapeutics. Philadelphia, Current medicine, 1994: 272-278
34. **Gross NJ.** Radiation pneumonitis in mice. Some effects of corticosteroids on mortality and pulmonary physiology. J Clin Invest 1980; 66:504-510
35. **이기남, 남경진, 박병호, 정진숙, 이형식.** 방사선 조사에 의한 가토 폐의 손상에 관한 실험적 연구: 연부조직 X-선, 고해상 전산화단층촬영 및 병리소견의 비교. 대한방사선의학회지 1994; 31(4):657-666
36. **Ward WF, Lin PP, Wong PS, Behnia R, Jalali N.** Radiation pneumonitis in rats and its modification by the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril evaluated by high-resolution computed tomography. Radiat Res 1993; 135:81-87
37. **Browne MJ, Pizzo PA.** Pulmonary infections in the immunocompromised host. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH. Thoracic oncology. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1989:660-680

= 국문초록 =

전폐조사로 유발된 마우스의 급성폐손상에 대한 스테로이드의 효과

대구효성가톨릭대학병원 방사선과*, 영남대학교 의과대학 치료방사선과학교실†
계명대학교 의과대학 병리학교실‡

성낙관*· 신세원† · 권건영‡

목 적: 방사선량에 따른 급성폐손상을 병리조직학적으로 분석하고 예방목적으로 투여한 스테로이드의 효과를 확인하여 방사선에 의한 폐손상의 감소방안을 모색하고자 한다.

대상 및 방법: 생후 30일 정도인 체중 25±2g의 ICR 마우스 120마리를 암수 구별없이 사용하였고, 대조군은 전폐선량이 각각 8Gy와 12Gy인 방사선조사만 시행한 군과 방사선조사와 생리 식염수를 투여한 또다른 군으로 하였으며, 실험군은 방사선조사와 스테로이드를 복강내로 투여한 군으로 하여 방사선량과 스테로이드투여에 따른 급성폐손상의 양상을 광학 현미경 및 투과 전자현미경을 이용하여 병리조직학적으로 분석하였다.

결 과: 8Gy 대조군에서는 경미한 염증세포의 침윤, I형 폐포상피세포는 세포질이 파괴되거나 폐포강내로 돌출하였으며, 폐포 모세혈관은 경미하게 확장되었고 내피세포의 세포질과 간질은 경한 부종을 보였다. 8Gy 실험군에서는 대조군에서 보였던 폐포상피세포 및 내피 세포의 변화가 정도가 매우 약하였으나 섬유모세포의 증식과 기저판의 파괴정도는 대조군과 비슷하였다. 12Gy 대조군에서는 8Gy 대조군과 비교하여 염증세포의 침윤이 증가되었고 폐포강내에는 파괴된 조직파편이 산재해 있었으며 폐실질의 출혈과 무기폐가 관찰되었다. 12Gy 실험군에서는 대조군에서 보이던 현저한 염증변화가 많이 감소하였으며 폐포벽의 부종과 무기폐는 대조군과 비교하여 많이 감소되었으나 섬유모세포의 증식과 기저판의 왜곡 및 파괴는 차이가 없었다.

결 론: 방사선조사에 의한 급성폐손상은 전폐조사량이 8Gy에서 12Gy로 증가함에 따라 염증세포의 침윤, 폐포상피세포의 손상, 모세혈관 내피세포의 손상, 간질의 부종정도가 증가하였으며, 방사선조사후 스테로이드를 2주일에서 4주일간 투여한 결과 이들 소견이 많이 감소하였으나 섬유모세포의 증식정도와 기저판의 변화는 조사된 방사선량이나 스테로이드투여여부와 무관하였다.