

방사성 옥소(¹³¹I)가 Guinea Pig의 간장에 미치는 영향

이 홍 식
경희대학교 의과대학

이 강 옥
건국대학교 축산대학

서 론

옥소(Iodine)는 생체 대사를 조절하는 갑상선과 밀접한 관계를 갖고 있어 이에 관해서는 오래 전부터 많은 연구가 거듭되어 왔다. (28,27,28)

1934년 Fermi⁽⁶⁾에 의하여 반감기 25분인 방사성 옥소(¹²⁸I)가 개발되어 Hertz 등⁽¹³⁾은 이를 토끼에 투여하여 ¹²⁸I가 갑상선에 선택적으로 집적(集積)된다는 사실을 밝혀 냈다. 그러나 ¹²⁸I은 반감기가 짧아 그 실용화가 부진하던 중 Livingood 및 Seaborg⁽¹⁶⁾에 의하여 반감기 8.07일 인 방사성 옥소(¹³¹I)가 개발되므로써 방사성 옥소를 이용한 갑상선 기능 연구 및 갑상선 질환의 치료가 Hamilton 및 Soley⁽¹²⁾ 그리고 Hertz 및 Roberts⁽¹⁴⁾에 의하여 시도된 이래, 오늘날에는 갑상선 질환의 진단과 갑상선 항진증의 치료에 ¹³¹I이 널리 이용되고 있다. (11) 하지만 방사성 옥소는 그 자체가 갖고 있는 특성에 의하여 ¹³¹I 투여후 일과성으로 나타나는 전신소양감(搔痒感), 근육통, 소화장애, 빈뇨(頻尿), 두통 등의 부작용과 아울러 너하수체 증양, 백혈병 유발 등 각종 방사선 장애증에 대하여는 아직까지 그 기전 등이 불명한 채로 남아 있다. (5,8,20,21,23)

저자들은 ¹³¹I을 인체의 갑상선 기능 항진증 치료량의 45배, 갑상선 암 치료량의 2.25배를 갑상선 기능 파괴량으로 하여 (7,24) guinea pig에 투여한 후 야기되는 간장(肝臟)의 조직학적 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

체중 450gm 내외의 성숙한 guinea pig(우) 60마리를 12개 군으로 나누어, 제 1군부터 6군까지를 대조군으로 하고 제 7군부터 12군까지를 실험군으로 하였다.

실험개시 1주일 전부터 예비 사육한 후 실험군은 한국 원자력 연구소에서 제조된 방사성 옥소(Na¹³¹I, C.F.)

를 멸균 증류수에 희석하여 체중 kg 당 4.5mCi씩 피하에 단회(單回) 주입하였다. 그 후 1일, 7일, 14일, 28일 및 42일 간격으로 각각 대조군과 함께 실험군을 도살하여 간장을 절취한 후 생리 식염수로 세척하여 Bouin액에 고정하고 일반적인 파라핀 포매 과정을 거쳐 hematoxylin-eosin 염색 후 경검하였다.

결 과

I-¹³¹ 투여 후 시간 경과에 따른 간장의 조직학적 변화는 제 1표에서 보는 바와 같다.

1 일군 : ¹³¹I 주입 후 제 1일째의 실험결과는 대체로 대조군과 같은 조직상을 보였다. 즉, 간세포나 간세포색에 별다른 변화가 없었으며 세포질 내에서도 공포형성이나 초자양변성을 찾아볼 수 없었다. 또한 동양혈관의 Kupffer 세포에도 변화가 없었으며 총혈이나 염증세포의 침윤소견을 전혀 볼 수 없었고 담관이나 간질조직의 변화도 관찰되지 않았다.

7 일군 : ¹³¹I 주입 후 제 7일째 되는 것의 실험결과는 다음과 같다. 간세포에 약간의 혼탁증상이 있었고 방사선상으로 배열되었던 간세포색이 정상구조를 잃고 약간 불규칙하게 되었으며, 간세포색 사이에 있던 동양혈관이 약간 확장되어 있었다. 그리고 확장된 동양혈관 내에는 물론 portal triad 내 혈관에 총혈상이 보였으며 간질조직내에 염증세포의 침윤이 있었다.

14 일군 : ¹³¹I 주입 후 제 14일째 되는 것의 실험결과는 다음과 같다. 간세포의 윤곽이 소실되었고 다소 차이는 있었으나 핵이 위축되었거나 붕괴되어 있었다. 일부의 세포질 내에서는 적색으로 염색되어 초자양 변성으로 보이는 이상소체(異常小體)가 보였으며 동양혈관은 심한 총혈상을 보였다(그림 1 참조). 그리고 지방 변성으로 추정되는 윤곽이 뚜렷한 원형의 공포를 다수 볼 수 있었고 동양혈관 주위의 Kupffer 세포는 그 수가 증가되어 있었다(그림 2 참조). portal triad 내 담관은 확장되어 있었으며 약간의 총혈과 함께 염증세포의 침

윤이 있었다(그림 3 참조).

28 일군 : ^{131}I 주입 후 제 28일 되는 소견은 다음과 같다. 세포질 내의 공포는 매우 작아졌고 핵은 윤곽이 희미하게나마 나타났으며 염색성이 약간 분명해져 간세포가 정상으로 회복되는 듯한 모습을 보여 주었다. 간세포색은 정상과 비슷했으나 동양혈관의 Kupffer 세포의 증가는 그렇게 많지 않았다. 그러나 약간의 충혈이 동양혈관에 있었다.

42 일군 : ^{131}I 주입 후 42일 째 소견은 다음과 같다. 많은 수의 간세포가 염기성 색소에 진하게 염색되었고 많은 핵분열상을 나타내었으며 동양혈관의 Kupffer 세포는 약간의 증식과 함께 중대를 보였다. 담관상피는 일반적으로 작아졌으며 핵은 농염되었고 주위에는 약간의 임파구가 침윤되어 있었으나 전체적으로 정상 복귀되는 듯한 수복성 변화를 나타내었다.

고 찰

Hamilton 및 Soley⁽¹²⁾ 그리고 Hertz 및 Roberts⁽¹⁴⁾ 가 임상분야에 ^{131}I 을 응용한 이래 Gorbman⁽⁹⁾이 ^{131}I 를 생쥐에 대량 투여한 결과 갑상선 인접 조직인 기관상피와 반회신경의 조직손상을 볼 수 있었다고 보고하므로써 많은 연구자들은 ^{131}I 이 생체에 미치는 영향에 깊은 관심을 모았다. 그러나 이점에 관하여 Gorbman⁽¹⁰⁾은 투여량을 조절하므로써 갑상선 인접조직에 아무런 손상 없이 갑상선만을 선택적으로 파괴시킬 수 있다고 했다. 이와 아울러 갑상선의 외과적 절제술과 동일한 효과를 내는 방사선을 이용한 새로운 갑상선 절제술(radiothyroidectomy)을 개발하므로써, 대부분의 연구자들은 ^{131}I 의 분할투여, 장기투여, 단회대량투여 등이 갑상선에 미치는 영향에 대하여 주로 연구하였다. 그러나 갑상선 이외의 다른 장기 특히 간장의 조직학적 변화에 대하여는 연구보고된 바 적다.

단지 Bloom⁽²⁾은 간세포가 방사선에 대하여 저항력이 강하다고 했으며 Ariel⁽¹⁾은 조사량, 조사방법, 방사선의 종류에 따라 형태학적 변화에 차이가 생기되 대량 조사시 간세포의 완전 파사가 가능하다고 했다.

Lee 등⁽¹⁷⁾은 ^{131}I 의 작용 시간과 갑상선의 파괴 정도가 비례하는 것을 관찰할 수 있었던 바, 본 실험에서도 투여한 ^{131}I 의 작용 시간에 비례하여 간세포의 퇴행성변화와 수복과정을 관찰할 수 있었다.

즉, ^{131}I 투여 후 시간 경과에 따라 동양혈관의 확장, 충혈, 간세포의 혼탁증장, 핵의 농축 및 붕괴, 실질조직 내의 염증세포 침윤, 간세포색의 변화 등을 볼 수 있었는데 14 일 군에서 가장 현저하였으며 28 일 군에서는 정상으로 회복되는 듯한 핵분열의 증가 등이 있었

다.

이와 같은 결과는 Ro 및 Lee⁽²²⁾가 체중 gm 당 0.01 ~ 10 μCi 의 ^{131}I 를 투여하여 10 주 동안 관찰한 결과 투여량과 시간경과에 따라 간장의 퇴행성 변화를 관찰할 수 있었다는 보고와 유사한 결과로 보여진다.

Mellen 및 Wentworth⁽¹⁸⁾는 체중 100gm 당 2 μCi 의 ^{131}I 을 복강내 투여하여 54 일 후 관찰한 결과 대조군에 비해 처리군의 간장 중량이 44%나 증가되었을 뿐 아니라 간장의 glycogen 함량이 거의 2배로 되었으며 전체적으로 간비대증을 보였다고 하였다.

한편 Snedecor 및 King⁽²⁵⁾은 ^{131}I 으로 갑상선을 파괴시킨 후 혈중 glucose 양의 감소와 함께 hypercholesteremia가 유발됨을 보고하였다.

White 등⁽²⁸⁾은 대량의 방사선을 외부에서 장기간 조사하는 경우 간경변증이 일어난다고 했으며, Nielson 등⁽¹⁹⁾은 갑상선 절제시 기초대사율이 저하된다고 보고하였다.

이와 같은 일련의 사실에 비추어 볼 때 본 실험의 결과에서 얻어진 ^{131}I 투여로 야기된 간장의 변화는 다음과 같은 두가지의 기점으로 추론할 수 있다. 즉, Bacq 및 Alexander⁽³⁾가 지적한 바와 같이, ^{131}I 를 대량 단회 투여하므로써 빚어진 방사선의 내부조사 때문에, 방사선 장애로 신진대사효소가 불활성화됨으로써 일어난 결과와 Kurland 등⁽¹⁵⁾이 지적한 바와 같이 ^{131}I 의 간장내 흡수도가 낮다는 점에서 이런 변화는 ^{131}I 의 대량투여에 의하여 갑상선이 파괴되므로써 Cardell⁽⁴⁾이 시사한 바와 같은 대사 흡몬의 생산분비에 이상이 생겨 야기된 것이라고 짐작되는 것이다. 그러나 이 점에 관해서는 좀 더 많은 연구가 보완되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

건강한 guinea pig(우)의 체중 kg 당 4.5mCi의 방사성 요소(Na^{131}I)를 투여한 후 1일, 7일, 14일, 28일 및 42일 후에 각각 도살하여 간장의 조직학적 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 간장은 ^{131}I 투여 후 시간 경과에 따라 간세포의 변성, Kupffer 세포의 증가, 실질 내의 염증세포의 침윤, 간세포색의 변화 등을 볼 수 있었는데 특히 14 일 군에서 그 변화가 현저하였다.

2. 이러한 간장의 변화는 28 일 군에 이르러 정상으로 회복되는 양상을 보였다.

謝辭 : 본 실험의 원활한 수행을 위해 각종 기기와 실험시설을 제공하여 물심양면으로 도와주신 원자력청 당국과 여러 연구관님들 그리고 심사청 박사님께 감사드립니다.

Table 1. Histological Changes of Guinea Pig Liver Treated with ^{131}I

Histological changes \ Group	1 day	7 day	14 day	28 day	42 day
Parenchymal cell					
Cloudy swelling	—	—	‡	+	—
Dissociation of cell cord	—	+	‡	+	—
Fatty change	—	—	‡	+	+
Abnormal body in cytoplasm	—	—	+	+	+
Sinusoid					
Kupffer cell mobilization	—	—	‡	+	+
Congestion	—	+	‡	+	—
Inflammatory cell infiltration	—	+	‡	+	—
Bile duct					
Dilatation	—	—	‡	+	—
Interstitium					
Congestion	—	+	+	—	—
Inflammatory cell infiltration	—	+	‡	+	+

— : no change + : slight change ‡ : moderate change

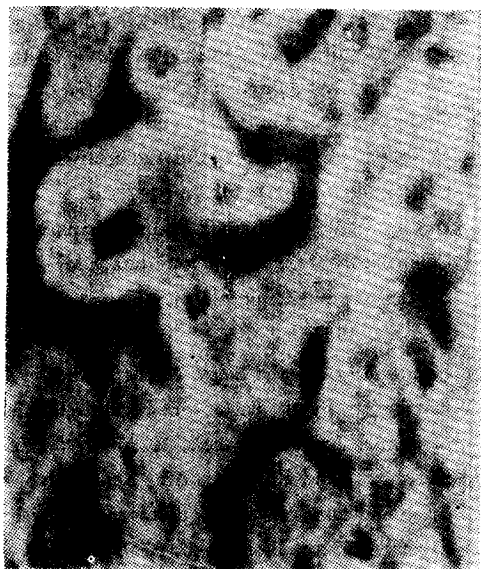


Fig. 1. The liver of guinea pig 14 days after administration of ^{131}I . The hepatic cells show cloudy swelling and the sinusoids are congested. H&E. $\times 400$.

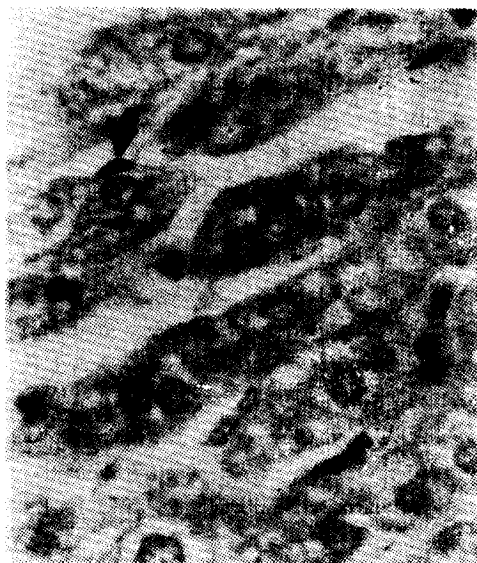


Fig. 2. The liver of guinea pig 14 days after administration of ^{131}I . The hepatic cells show fatty changes and the kupffer cells are prominent in dilated sinusoids. H&E. $\times 400$.

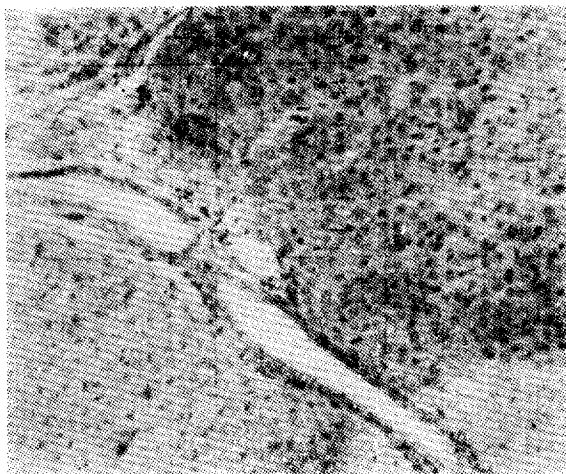


Fig. 3. The liver of guinea pig 14 days after administration of ^{131}I . Dilatation of bile ducts and infiltration of inflammatory cells are shown in the interlobular connective tissue. H&E. $\times 100$.

참 고 문 헌

1. Ariel, I.G.: The effect of single massive doses of roentgen radiation upon the liver. *Radiology*, 1951. 57 : 561.
2. Bloom, W.: *Histopathology of irradiation from external and internal sources*. McGraw Hill Co., New York, 1948.
3. Bacq, S.M., and Alexander, P.: Biochemical mechanism for cellular effects, the release hypothesis. *Fundamentals of Radiobiology*. Pergamon press, New York, 1961. 172.
4. Cardell, R.R.; Action of metabolic hormones on the fine structure of rat liver cells. *Am. J. Anat.* 1971. 131 : 21.
5. Dunn, J.T., and Chapman, E.M.: Rising incidence of hyperthyroidism after radioactive iodine therapy in thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.*, 1964. 271 : 1037.
6. Fermi, E.: Treatment of toxic goiter with radioactive isotope. *Nature*, 1934. 133 : 757.
7. Furth, J.: Morphological changes associated with thyrotrophic secreting pituitary tumor. *Am. J. Path.*, 1954. 30 : 421.
8. Furth, J., Dent, Burnett. W.T. Jr, and Gadsden E.L.: The mechanism of induction and the characteristics of pituitary tumors induced by thyroidectomy. *J. Clin. Endocrinol.*, 1955. 15 : 81.
9. Gorbman, A.: Effect of radiotoxic dosage of ^{131}I upon thyroid and continuous tissue in mice. *Proc. Soc, Exp. Biol. and Med.*, 1947. 66: 212.
10. Gorbman, A.: Funtional and structural changes consequent to high dosage of radioactive iodine. *J. Clin. Endocrinol.*, 1950. 10 : 1177
11. Hagen, G.A., Quellette R.P. and Chapman, E.M.: Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the treatment of thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.*, 1967. 277 : 559.
12. Hamilton, J.C., and Soley, M.H.: Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine. *Am. J. Physiol.*, 1939. 127 : 557.
13. Hertl, S., and Roberts, A.: Radioactive iodine as an indicator in study of thyroid physiology. *Proc, Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938. 35 : 510.
14. Hertz, S., and Roberts, A.: Application of radioactive iodine in therapy of grave's disease. *J. Clin. Invest.*, 1942. 21 : 31.
15. Kurland, G.S., Freediberg, A.S., and McManus, M.J.: Distribution of iodine (^{131}I) in tissue obtained at necropsy or at surgical operation in man.

- J. Clin. Endocrinol., 1951. 11 : 843.
16. Livingood, J.J., and Seaborg, G.T.: *Physiol. Rev.*, 1938. 18 : 775.
 17. Lee K.W., Lee, K.S., and Chung, Y.C.: Effect of the thyroid function on the adrenal gland, hypophysis and gonads in the guinea pig. *Korean J. Vet. Res.*, 1968. 8 : 110.
 18. Mellen, W.J., and Wentworth, B.C.: Observation on radiothyroidectomized chickens. *Poultry Sci.*, 1962. 41 : 134.
 19. Nielson, R.R., Loizzi, R.E., and Klitgard, H.M.: Metabolic changes in the intact rat and excised tissue after thyroidectomy. *Am. J. Physiol.*, 1961. 200; 55.
 20. Nofal, M.M., Beierwastes, W.H., and Panto, M. E.: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine-16 years experiences. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1966. 197: 605.
 21. Pochin, E.E.: Leukemia following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Br. Med. J.*, 1960. 2 : 1515.
 22. Ro, J.S., and Lee, M.H.: Histopathological studies of mice after administration of ¹³¹I. *Korean J. Nuclear Med.*, 1967. 1 : 185.
 23. Segal, R.L., Silver S., Yohalem, S.B., and Feiteberg, S: Myxedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism. *Am. J. Med.*, 1961. 31 : 354.
 24. Song, K.W., Whang, K.S., and Lee, Y.S.: Effect of ¹³¹I administration on Hematopoietic function. *Korean J. Nuclear Med.*, 1967. 1 : 200.
 25. Snedecor, J.G., and King D.B.: Effect of radiothyroidectomy in chickens with emphasis on glycogen and liver. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1964. 4 : 144.
 26. Sundermann, F.W., and Sundermann F.W. Jr.: Evaluation of thyroid and parathyroid functions. Lippincott Co., Philadelphia, 1967.
 27. Werner, S.C.: *The thyroid*. Hoeber-Haper Co., New York, 1962.
 28. White. I., Congdon, C.C., and David, P.W.: Cirrhosis of liver in rats following total body X-irradiation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1955. 15 : 1155.
 29. Wolstenholme, G.E.W., and Millar E.C.P.: *CIBA-Foundation colloquia on endocrinology.*(10) Regulation and mode of action of thyroid hormones. Little-Brown Co., Boston, 1957.

Effect of Iodine-131 Administration on the Liver of Guinea Pig

Heung Shik Lee, D.V.M., M.S.

School of Medicine, Kyung Hee University

Kang Wook Lee, D.V.M., M.S.

College of Animal Husbandry, Konkuk University

Abstract

This experiment was carried out to investigate the effect on the liver of guinea pig after administration of 4.5mCi per Kg. body wt. with iodine-131. The histological changes in the liver were degeneration of hepatic cells, congestion of sinusoids, dilatation of bile ducts, perivascular infiltration of lymphocytes, and dissociation of hepatic cords. A marked histological changes were produced after treatment for 14 days and the morphological recoveries were observed 28 days after the treatment.