

放射線 照射가 唾液腺組織에 미치는 影響에 關한 實驗的研究*

서울대학교 齒科大學 口腔外科學教室

金 圭 植

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECTS OF SINGLE DOSE X-RAY IRRADIATION OF SALIVARY GLANDS.

Kyoo Sik Kim, D.D.S.

Department of Oral Surgery, College of Dentistry, Seoul National University.

.....>Abstract<.....

It is well known that the irradiation effects of tissue cause serious tissue damages and functional abnormalities. The author has observed the postirradiation effects of salivary gland on histologic bases in rats.

Thirty male rats, about 200 Gram body weight, were anesthetized with urethan, and the mandibular region of each rats were received a single exposure of 700r radiation with 50cm SFD.

The animals were sacrificed at 1 day, 3 days, 1, 2, and 4 weeks postirradiatively. The submaxillary glands were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin, cut in 4-7 μ thick sections and stained hematoxylin and eosin.

The results are as follows;

1. At initial stage of experiment, the epithelial cells of ducts were swollen, and revealed hydropic degeneration and necrosis. But these were proliferated at 4 weeks after irradiation.
2. The lumen of interlobular duct was dilated, and periductal and periacinous interstitial connective tissue were proliferated at the end of experiment.
3. The acini were atrophied and the granules of serous cells were decreased.
4. The periductal and periacinous blood vessels were congested, dilated, and thrombosed.
5. The capsule of gland revealed necrosis and massive neutrophilic infiltration, but the eosinophilic infiltration was absent.

.....

* 本 論文의 研究費의 一部는 1977年度 서울대학교 齒科大學 附屬病院 臨床研究費로 充當되었음.

一 目 次

第1章	緒 論
第2章	實驗材料 및 方法
第3章	實驗成績
第4章	總括 및 考按
第5章	結 論
	參考文獻
	寫眞附圖

第1章 緒 論

放射線이 口腔癌의 治療目的으로 많이 利用되고 있으나 放射線에 依한 組織損傷이 病巢以外의 正常隣接組織에도 나타나 口腔內에 여러가지 變化를 惹起시키고 있다. 이러한 放射線에 依한 生體組織의 反應에 對한 研究은 이미 많은 學者들의 報告가 있어왔고 放射線에 依한 損傷程度는 勿論 照射方法, 照射量 및 組織 또는 臟器의 特性에 따라 左右됨은 周知의 事實이다^{9, 10}.

이러한 放射線에 依한 生物學的 反應은 細菌毒, 熱 또는 局所貧血로 因하여 惹起되는 損傷과 거의 同一하며¹², 細胞들은 生殖能, 細胞分裂 및 分化 등에 많은 影響을 받으며 細胞內 여러器官들 即 核, 細胞膜, Mitochondria 등에 生化學的 및 形態學的 變化가 招來된다^{1, 17}.

이로 因하여 細胞吸收 및 代謝障礙는 終末에는 組織의 壞死를 가져온다⁹.

1949年 Brown⁹은 日本 Hiroshima와 Nagazaki의 原爆被害者들을 對象으로 口腔 및 咽喉粘膜의 變化를 報告한 以來 많은 學者들이 口腔組織에 對한 放射線醫學的 檢討를 施行하였다.

Goepf(1965)⁹는 原爆被害 日本어린이들에서 珐瑯質形成不全症과 乳齒의 齶蝕發生率이 높았음을 報告하였고, Tribondeau等¹⁶(1965)는 特히 發育期에 있는 齒牙에서 齒質形成에 障礙가 甚하다 하였다.

Regato¹³와 Frank⁷은 放射線照射를 받은 患者에서 齒牙齶蝕症發生率이 增加하며 이는 唾液腺의 變化에 依한 間接的인 影響에 依하여 나타나는 現象이라 하였고, 唾液腺의 放射線照射에 依한 變化는 唾液腺의 機能低下는 勿論 唾液腺組織의 損傷과 唾液의 物理的 및 化學的 組成의 變化를 가져온다. Wallen¹⁹, Rubin과 Casarett¹²等은 各組織 및 臟器의 放射線에 對한 敏感度를 觀察한바 있으며, 敏感度를 照射量에 따라 放射線高感受性(Radiosensitive), 放射線感受性(Radioresponse) 및 放

射線抵抗性(Radioresistant) 組織으로 分類하였고 唾液腺은 Radioresponsive한 組織에 屬한다 하였다.

그러나 唾液腺의 放射線照射에 依한 組織學的 變化에 對한 體系의인 研究은 稀有한바 著者는 白鼠 顎下腺에 X-線을 照射하여 唾液腺의 組織學的 變化를 觀察한바 있어 이를 報告하는 바이다.

第2章 實驗材料 및 方法

第1項 實驗材料

體重 200Gm. 內外的 雄性白鼠를 對象으로 하였고, 飼料는 既定固形飼料를 供給하였다.

第2項 實驗方法

對照群 5匹과 實驗群 25匹에 照射距離 50cm로 하여 700r의 X-線을 照射한 後 1日, 3日, 1週日, 2週日, 4週日 間隔으로 各各 5匹씩 屠殺하고 顎下腺을 切除하여 10% 中性 Formalin에 固定하였다. 組織標本은 通法에 依하여 Paraffin包埋한 後 4~7 μ 의 切片을 製作하여 Hematoxylin-Eosin 重染色하여 鏡檢하였다.

第3章 實驗成績

I. 對照群: 顎下腺은 主導管, 小葉間導管(Interlobular Duct), 小葉內導管(Intralobular Duct) 및 많은 腺胞로 構成되고 있다. 主導管과 Interlobular Duct는 單層의 立方上皮로 被覆되고, 核은 圓形으로 中心部에 位置하고 있다. Intralobular Duct는 圓柱狀으로 細胞質은 好酸性으로 核은 圓形 또는 卵圓形으로 基底部에 位置하고 있었다. 腺胞는 많은 圓錐形의 空泡와 顆粒을 갖고있는 漿液腺細胞로 構成되고 核은 圓形으로 基底部에 內腔은 觀察할 수 없었다.

II. 實驗群

第1日群: 腺胞 및 Interlobular Duct, Intralobular Duct의 組織像은 對照群과 大差없었으나 各細胞의 染色性은 對照群에 比하여 弱染되고, 特히 核은 Hematoxylin에 弱染되고 있다. 排泄管 및 腺胞周圍血管은 澀血되고, 때때로 出血巢를 본다.

第3日群: 腺胞의 輪廓은 뚜렷하고, 腺細胞는 顆粒狀이며, 萎縮되고 核은 圓形 또는 卵圓形으로 Hematoxylin에 弱染되었다. Interlobular 및 Intralobular Duct의 被覆上皮는 膨大되고 水樣性變性を 일으키고 細胞質의 好酸性은 消失되고, 內腔은 觀察할 수 없었다. 腺胞間 및 排泄管周圍 血管들은 充血되고 血栓을 形成하고 있으며, 被膜結締織에서는 甚한 中性嗜好白血球 浸潤과 浮腫像을 보이고 血管은 澀血되어 있었다.

第7日群: 腺細胞들은 顆粒이 減少되었고, 萎縮像을 보며, 核은 濃縮되고 細胞의 境界가 不明하였다.

排泄管上皮는 壞死像을 보이며, 核은 濃縮되고 細胞의 境界가 不明하며 輪廓만 보일 뿐이다. 腺胞보다도 排泄管들이 廣範圍한 部分을 차지하고 있으며, 排泄管 上皮의 染色度는 3日群에서와 같았고, 內腔은 一部에서 單觀察할 수 있었다. 腺胞와 排泄管周圍의 血管은 充血, 脹腫되어 있었고, 被膜部分은 甚한 中性嗜好白血球와 小圓形細胞 浸潤을 보며 部分的으로 壞死되어 있었다.

第2週群: 腺胞는 萎縮되어 少數細胞의 集團으로 나타나며 그밖의 所見은 第1週群과 같았으나 Interlobular Duct는 部分的으로 囊腫性變化를 보이고 被覆上皮는 單一細胞層으로 立方上皮이나 上皮配列이 均一하지 않으며 增殖像을 보이며, 또 上皮層下의 基底膜 境界가 不明確하였다. Intralobular Duct에서 被覆上皮의 細胞質은 水樣性變化를 보이며, 部分的으로 液化性壞死를 일으키고 排泄管周圍 結締織은 增殖되고 血管들은 充血되고 血栓을 形成하고 있었다. 또한 小圓形細胞의 浸潤을 보이고 있었다.

第4週: Intralobular Duct의 被覆上皮는 多角形으로 膨大된 像을 보이며 數個의 Intralobular Duct가 서로 融合되어 있으며, 腺胞들은 反對로 萎縮像을 보였으며, 腺細胞 輪廓이 不明確하고 顆粒은 消失되고 核은 卵圓形으로 基底部 또는 中心部에 位置하고 있었다.

Interlobular Duct의 內腔은 넓어져 囊腫像을 이루고, 排泄管周圍에서 結締織의 增殖을 보이며 血管들은 充血되어 있었다.

第4章 總括 및 考按

1911年 Bergonie와 Sepeder²⁾가 放射線照射後 數時間後에 唾液腺腫脹이 일어난 10例의 臨床例를 報告한 以來 많은 學者들이 唾液腺과 放射線照射와의 關係를 觀察하여 왔었다.

Cerelose³⁾는 頭頸部癌으로 放射線照射를 받은 84名의 患者中 21名의 患者가 放射線照射後 5~6時間 以內에 唾液腺腫脹이 始作되어 8乃至 12時間에 最高에 達한 後 漸次 腫脹이 衰退하였음을 觀察하였고 이와는 反對로 Evans⁶⁾와 Van Salis¹⁸⁾는 唾液腺의 急激한 變化가 나타나지는 않는다고 하였다. Kashima¹¹⁾는 放射線照射를 받은 患者들에서 初期症狀으로 例外없이 口腔乾燥症이 나타나며 이는 唾液腺의 組織學的變化에 基因한다고 하였으며, 이같은 變化를 耳下腺과 顎下腺에서 觀察하였다. 또한 그는 耳下腺과 顎下腺에서 急性炎症性反應으로 中性嗜好白血球, 好酸球 및 形質細胞의 浸潤을 보며 腺組

織에 變性이 惹起됨을 觀察하였다.

著者の 動物實驗에서 初期에는 血管의 充血像을 보였고 腺細胞 및 排泄管上皮的 核의 染色性 消失을 보아 細胞의 代謝가 中止된 것이 아닌가 生覺되며 甚한 炎症性反應은 被膜에서 顯著하였고, 腺組織에서는 輕微하였고 好酸球의 浸潤은 없었다.

Schafer¹⁴⁾와 English⁵⁾도 動物에서 보다는 사람에게서 炎症像이 더욱 甚하였음을 報告한바 있다.

Kashima,¹¹⁾ Shafer¹⁵⁾ 등은 腺細胞의 顆粒이 顯著하게 減少되며 腺細胞의 細胞膜은 消失되고 核은 濃縮되고 腺胞의 境界가 不明確하였음을 觀察하였고, 著者の 實驗에서도 腺細胞의 顆粒은 減少되었고 核은 濃縮되고 壞死像을 보이며 腺細胞의 境界도 不明確하였다. 또 腺胞들은 萎縮像을 보이고 있었다.

Kashima等도 放射線照射를 받은 患者의 耳下腺 및 顎下腺에서 腺組織이 萎縮됨을 報告하였고 排泄管이 擴張되나 輪廓이 繼續維持되고 排泄管上皮는 變化가 없었다 하였고나 著者の 實驗에서는 Interlobular Duct의 擴張과 輪廓은 維持되나 Intralobular Duct의 上皮는 實驗初부터 水樣性變化를 보이며 腫脹되고 內腔을 觀察할 수 없었고, 部分的으로 壞死像을 보였고 實驗 第2週와 第4週에서는 排泄管上皮的 增殖像을 觀察할 수 있었다. 또한 腺胞 및 排泄管周圍의 結締織의 增殖像을 보였다.

Robins¹²⁾는 放射線照射에 例外없이 나타나는 가장 顯著的한 組織의 變化는 血管組織이라하였고, 放射線照射後 即時 血管의 擴張 血管內皮細胞의 腫脹, 血管의 破裂 및 出血, 充血 및 血栓의 形成이라 하였고, 著者の 實驗群에서도 實驗初부터 第4週에 이르기까지 繼續 血管의 充血像과 血栓像을 觀察할 수 있었다.

Kashima는 頭頸部 放射線照射를 받은 33名의 患者에서 血清 Amylase와 Uninary Amylase가 增加함을 觀察한바 있고, 이러한 現象은 照射量과 關係된다 하였다.

Regato¹³⁾와 Frank⁷⁾ 등은 放射線照射가 唾液腺의 機能을 減少시키며, 唾液의 量, pH, 粘度 및 物理化學的 組成의 變化를 가져온다 하였다.

이러한 唾液腺機能의 變化는 放射線照射에 依한 唾液腺組織의 損傷에 依하여 惹起되는 現象이라 看做되며 사람에게서와 動物間에는 어느 程度의 差가 있다고 생각된다.

第5章 結 論

著者は 體重 200Gm 內外의 雌性白鼠를 對象으로 하여 700r의 X-線을 白鼠顎下腺에 照射하여 1日, 3日,

1週, 2週, 4週後 그 反應을 病理組織學的으로 觀察한바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 排泄管上皮는 照射後 初期에는 腫脹되고 水樣性變性を 일으키고 部分的으로 壞死되었고, 末期에는 增殖像을 보였다.

2. Interlobular Duct는 擴張되어 囊腫像을 보였고 排泄管周圍 結締織은 增殖되었다.

3. 腺細胞의 顆粒은 減少되고 腺胞는 萎縮되었다.

4. 腺胞 및 排泄管周圍의 血管들은 充血擴張되고 血栓像을 보였다.

5. 被膜은 壞死되고 中性嗜好白血球의 浸潤을 보였으나 好酸球의 出現은 없었다.

REFERENCES

- 1) Anderson Hospital and Tumor Institute: Cellular Radiation Biology. 18th Symposium on Fundamental Cancer Research, Houston, Williams & Wilkins Co. 1965.
- 2) Bergonie, J., & Speder, E.: Sur quelques formes de réactions précoces apies des irradiation Roentgen. Arch. élect. méd., 19: 241, 1911.
- 3) Brown, W.E., Jr.: Oral Manifestations Produced by Early Irradiation, J. Am. Dent. Assoc. 38: 754, 1949.
- 4) Ceresole, G.: A la connaissance des réactions précoces apies des irradiation Roentgen. Arch. élect. med., 20: 304, 1912.
- 5) English, J.A., Wheatcroft, M.G., Lyon, H.W., & Miller, C.: Long-term Observations of Radiation Changes in Salivary Glands & General Effects of 1,000r to 1,750r of X-Ray Radiation Locally Administered to Head of Dogs, Oral Surg. Oral Med. & Oral Path. 8: 87, 1955.
- 6) Evans, J.C., & Ackerman, L.V.: Irradiated & Obstructed Submaxillary Glands Simulating Cervical Lymph Node Metastasis. Radiology, 62: 550, 1954.
- 7) Frank, R.M.: Acquired Dental Defects & Salivary Lesions after Irradiation for Carcinoma, J. Am. Dent. Assoc. 70: 868—883, 1965.
- 8) Ghidoni, J.J.: Light & Electron Microscopic Study of Primate Liver 36—48 Hours after High Doses of 32Million Electronvolt Protons. Lab. Invest., 16: 268, 1967.
- 9) Goepp, R.A.: Physical, Chemical & Radiation Changes in the Oral Cavity. In Tiecke's Oral Pathology, New York, 1965, McGraw-Hill Co, pp.728—744.
- 10) Gorlin, J.R., & Goldman, M.H.: Effects of Ionizing Radiation. Thoma's Oral Pathology, 6th ed. 1970, pp.213, C.V. Mosby Co.
- 11) Kashima, H.K., Kirkham, W.R., & Andrews, J.R.: Postirradiation Sialadenitis: A Study of the Clinical Features, Histopathologic Changes & Serum Enzyme Variations following Irradiation of Human Salivary Glands. Am. J. Roentgenol., Radium Ther., Nucl. Med., 94: 271, 1965.
- 12) Rubin, P., & Casarett, G.W.: Clinical Radiation Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1968. pp.850,894.
- 13) Regato, J.A.: Dental Lesions Observed after Roentgen Therapy in Cancer of Buccal Cavity, Pharynx & Larynx. Am. J. Roentgenol., 42: 404, 1939.
- 14) Schafer, W.G.: Effect of Single & Fractionated Doses of Selectively Applied X-Ray Irradiation on Histologic Structure of Major Salivary Glands of Rat. J. Dent. Res., 32: 796, 1953.
- 15) Shafer, G.W., Hine, K.M., & Levy, M.B.: A Textbook of Oral Pathology, 3rd ed 1974, W.B. Saunder Co. p.515.
- 16) Tribondeau, L., & Recamier, D.: Alterations des yeux et du squelette facial d'un chat nouveau-né par roentgenisation. C.R. Soc. Biol., 58: 1031, 1905.
- 17) Tsinga, E., & Casarett, G.W.: Mitochondria and Radiation Sensitivity of Cells. U.S. Atomic Energy Commission Report UR-666, 1965.
- 18) Van Salis, H.: Zu den Roentgenveränderungen nach Bestrahlung der Gland Submaxillaris. Strahlentherapie, 17: 395, 1924.
- 19) Wallen, S. Effects of Radiation of Normal Tissues. Arch. Path.. 34: 443, 1942.

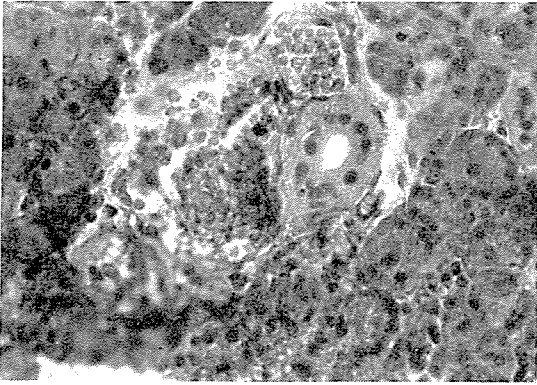


Fig. 1. Photomicrograph of 3 days after irradiation. Note the congestion, thrombosis, extravasation of periductal and periglandular interstitial connective tissue. ($\times 400$)

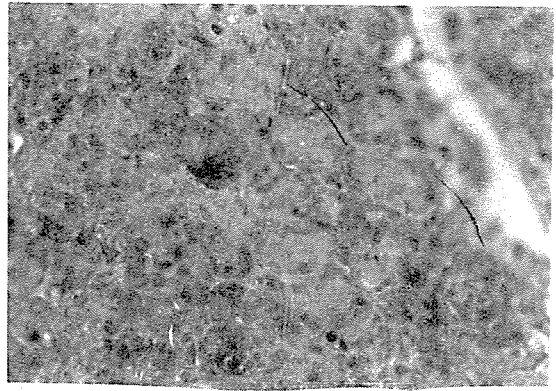


Fig. 2. Photomicrograph of 3 days after irradiation. Note the decreased cytoplasmic granules loss of cellular outline of acinar cells. ($\times 400$)

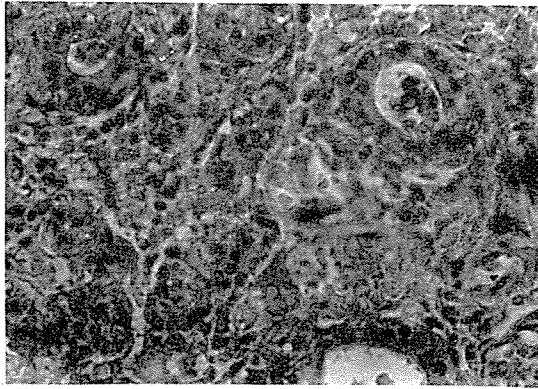


Fig. 3. Photomicrograph of 1 week after irradiation. Note the inflammatory reaction, necrosis of acini and interlobular duct plugged with inflammatory exudate. ($\times 400$)

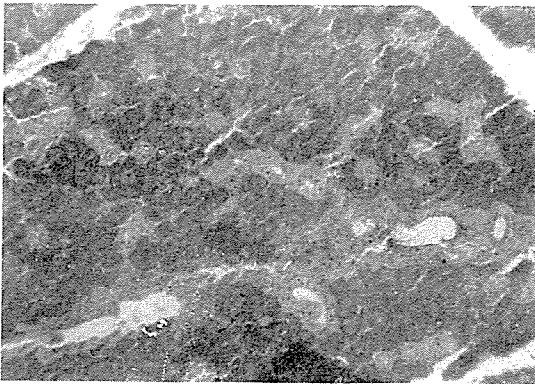


Fig. 4. Photomicrograph of 2 weeks after irradiation. Note the ductal proliferation, atrophy of acini and periductal fibrosis. ($\times 100$)

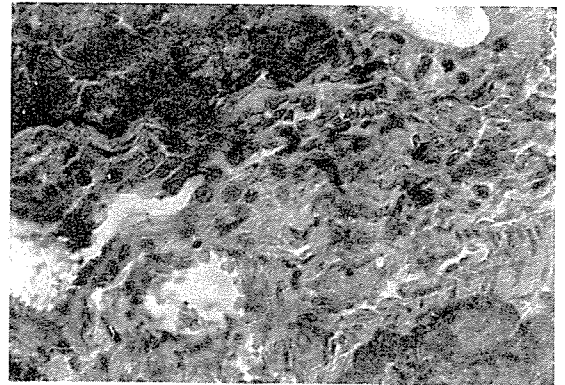


Fig. 5. Photomicrograph of 4 weeks after irradiation. Note the periductal fibrosis and dilatation of duct lumen. ($\times 400$)