

# 高에너지 放射線으로 單一照射한 白鼠胃의 病理組織學的 變化에 關한 研究

高麗大學校 醫科大學 治療放射線科

崔 明 宣 · 徐 源 赫

= Abstract =

## The Pathological Changes of Stomach in Experimental Rats following Single Irradiation of Supervoltage

Myung Sun Choi, M.D. Won Hyuck Suh, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The pathological changes of stomach of the rat following 1,000 rad and 1,800 rad single exposure by Cobalt-60 has been made with 50 experimental rats.

The dose of 1,000 rad and 1,800 rad single exposure were equivalent of biologic effect of 2,500 rad in 2 1/2 weeks and 6,000 rad in 6 weeks.

Following single exposure, the groups of rat were terminated in 1,2,4,8,12 weeks intervals and the stomach were fixed to formalin solution immediatly after dissection.

The pathological changes were as follows:

1. Following 1,000 rad single exposure, the stomach show only mild to moderate submucosal edema in 4,8,12 weeks group. 1 and 2 weeks group show no changes.
2. Following 1,800 rad single exposure, 32%(8/25) of rats were dead by radiation effect and all other groups of stomach revealed variable pathological changes such as submucosal edema, squamous dysplasia, squamous papilloma as well as squamous cell carcinoma.
3. Optimal tolerance dose to the stomach was 4,500~5,000 rad when irradiation given by supervoltage. The entire stomach was included within the irradiation field, the dose to the stomach should not exceed 6,000 rad.
4. In conclusion, the radiation injury to the stomach were more direct radiation effects to the gastric mucosa rather than secondary changes of radiation injured vessels.

### 緒 論

胃의 放射線에 依한 組織 變化中 胃粘膜의 損傷은 放射線에 依한 直接的인 影響이 血管損傷으로 因하여 오는 二次的인 影響보다 크다는 것은 잘 알려진 事實이다.

放射線治療中 上腹部는 흔히 放射線 治療部位에 包

含되게 되며 放射線에 對한 感受性이 比較的 높은 胃<sup>1)</sup>, 小腸, 脊髓, 腎 및 肝等이 있으므로 治療放射線科 醫師가 各別히 有念하여야 한다.

그리고 호즈킨스씨 病, 淋巴腫, 辜丸癌, 睪臟癌, 胃癌, 또는 경우에 따라서 子宮頸部癌, 膀胱癌, 直腸癌, 左側腎癌, 卵巢癌, 前立腺癌 등에서 大動脈 周圍의 轉移된 淋巴腺 腫을 治療하기 위해 放射線을 照射하게 되는데 胃가 흔히 治療照射野에 部分的으로 包含되기

때문에 上腹部 治療時 有念하여야 하며 一般적으로 人體에 放射線 照射量 1,600 rad 을 分割照射 했을때 胃의 靨分 分泌가 增加했고 1,600~2,000 rad 照射後 4~6週에는 無酸症이 超來된다고 하였다<sup>2)</sup>.

高에너지인 코발트-60 遠隔治療裝置로 照射時 胃가 放射線에 견디어 낼 수 있는 照射線量은 4,500~5,000 rad<sup>1)</sup>이며 放射線 照射野에 胃가 어느 정도 包含되어 있는가에 따라 放射線 照射에 對한 影響이 다른 것으로 알려졌다.

分割 照射된 胃粘膜炎의 病理組織學的 變化로는 大部分의 粘膜炎이 얇아지거나 腺細胞萎縮等이 나타나며 때로는 潰瘍 및 穿孔도 볼 수 있다. 그리고 胃粘膜炎의 變性이 오더라도 粘膜炎의 細胞週期가 빠르기 때문에 再生도 빠르다.

반면 放射線 照射는 胃潰瘍의 한 治療方法으로 使用된 적도 있었다. 卽 胃潰瘍 患者 3,000名에게 放射線 治療로 照射線量 1,500~2,000 rad 을 分割 照射한 結果 58%에서 治療效果를 보았다고 했으며 放射線 照射로 因한 二次의 惡性腫瘍 發生報告는 없었다<sup>3)</sup>.

腹部的 各種 惡性腫瘍 治療時 上腹部가 흔히 放射線 照射를 받게되며 그중 가장 예민한 胃, 小腸等의 放射線에 依한 損傷에 對해서 이미 報告된 바는 있으나 高에너지 코발트-60 遠隔治療裝置로 治療한 後 發生한 胃腸管 損傷에 關한 實驗報告는 아직 없었던바 이에 저자는 實驗 白鼠에 코발트-60 遠隔治療裝置로 單一照射後 胃를 摘出 療理組織學的으로 觀察한 바 有益한 成績을 얻었기에 文獻考察과 아울러 報告하는 바이다.

## 實驗材料 및 方法

### 1. 材 料

體重 180~250 gm 의 白鼠 51마리를 使用하였고 放射線 照射는 코발트-60 遠隔治療裝置(ELDORADO 6)를 利用했다.

### 2. 實驗 方法

가) 1마리는 對照群으로 犧牲하여 胃의 病理組織學的의 檢査를 施行하였다.

50마리의 白鼠는 25마리씩 二群으로 나누어 1,000 rad 와 1,800 rad 을 單一照射하였다. 一群, 二群各 25마리는 放射線 照射後 各 1, 2, 4, 8, 12週에 5마리씩 胃를 摘出하여 胃壁의 放射線 照射에 病理組織學的의 變化를 觀察하였다(Table 1).

나) 高 에너지 放射線 照射하기 前 白鼠를 펜토달

Table 1. The Distribution of Experimental Groups of 50 Rats

Group	after irradiation	Numbers of rat
1,000 rad irradiation	1 week	5
	2 weeks	5
	4 weeks	5
	8 weeks	5
	12 weeks	5
1,800 rad irradiation	1 week	5
	2 weeks	5
	4 weeks	5
	4 weeks	5
	12 weeks	5

(Pentotal) 0.2~0.3 C.C 를 筋肉注射하여 麻醉시킨 후 白鼠를 나무板에 固定하고 胃部位를 1門 照射野로 4×4 cm 의 放射線 照射部位에 包含되도록 하였다(Fig. 1).

다. 放射線 照射方法은 코발트-60 遠隔治療裝置를 利用하여 分當照射線量 48.7 rad 로 1,000 rad 와 1,800 rad 을 各各 前面 腹部에 一回 照射하였으며 이때 線原皮膚距離는 60 cm, 照射野는 4×4 cm 로 하였다.

라. 放射線 照射後 各各 1, 2, 4, 8, 12週에 白鼠 胃를 摘出하여 곧 formalin 液에 固定하였다.

마. 胃組織은 Hematoxylin-Eosin 染色으로 組織標本을 製作하여 觀察하였다.

## 實驗 成績

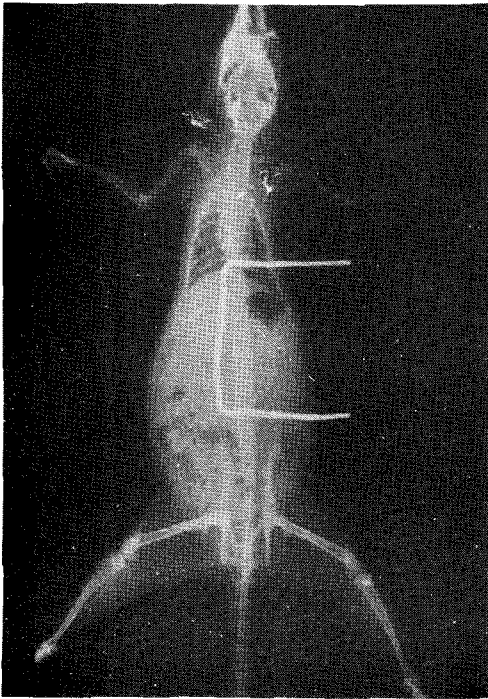
1,000 rad 을 1회 照射한 1群에서는 實驗期間中 白鼠가 致死된 例는 없었다.

1,800 rad 을 1회에 照射한 2群에서는 放射線 照射後 2~8日사이에 6마리, 15日에 1마리, 45日에 1마리 등 모두 8마리가 致死됐다.

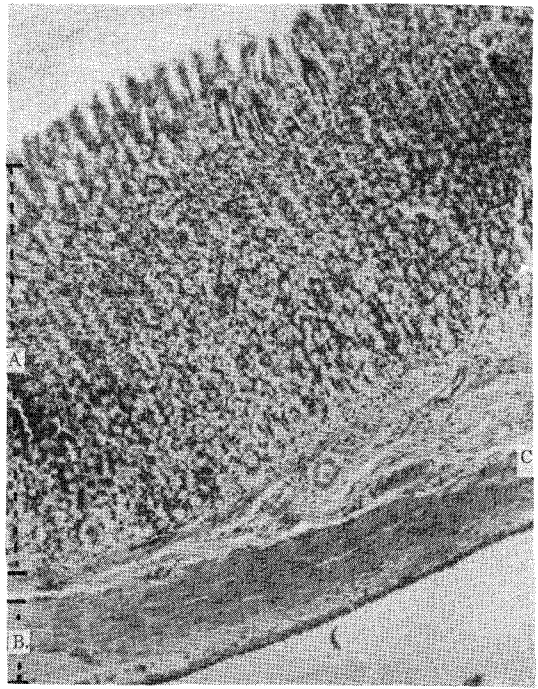
對照群 胃壁의 病理組織學的의 所見은 胃粘膜炎, 血管 및 筋肉層 모두 形態가 規則的이고 正常所見을 보였다(Fig. 2).

1群인 1,000 rad 單一照射群의 胃의 病理組織學的의 所見은 一週와 二週에서 別로 特記할만한 組織變化를 볼 수 없었고 4週에서 5마리중 2마리에서 胃粘膜炎下의 浮腫만을 보여 주었다(Fig. 3),

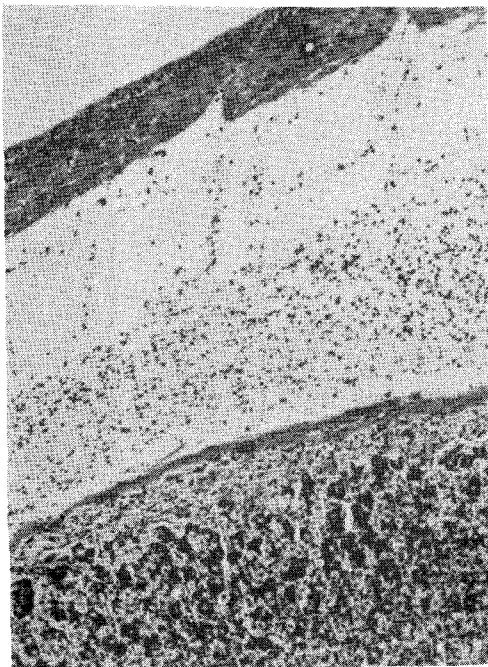
그리고 8週에서 5마리중 3마리와 12週에 5마리에서



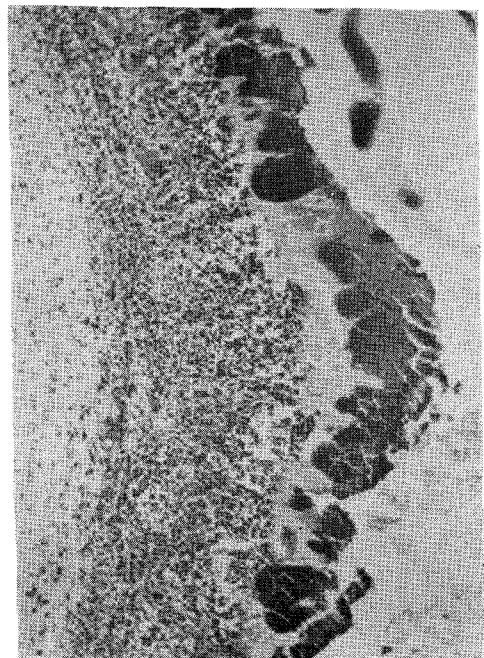
**Fig. 1.** Localization film for irradiation of rat stomach.



A. mucosal layer B. muscular layer C. vessel  
**Fig. 2.** Normal Findings of stomach of the rat.



**Fig. 3.** Findings of stomach of the rat showing submucosal edema following 1000 rad single exposure (4 weeks after irradiation).



**Fig. 4.** Findings of stomach of the dead rat.



Fig. 5. Findings of stomach of the rat showing following 1800 rad single exposure (2 wks after irradiation).

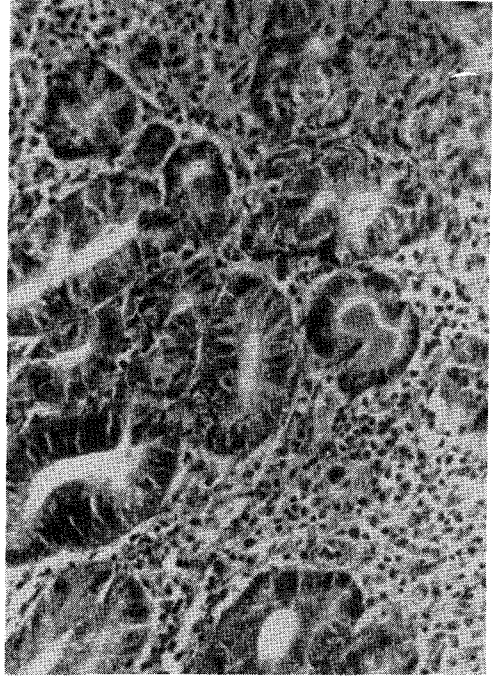


Fig. 6. Findings of stomach of the rat showing severe dysplasia following 1800 rad single exposure (4 wks after irradiation).



Fig. 7. Findings of stomach of the rat showing squamous papilloma following 1800 rad single exposure (8 wks after irradiation).

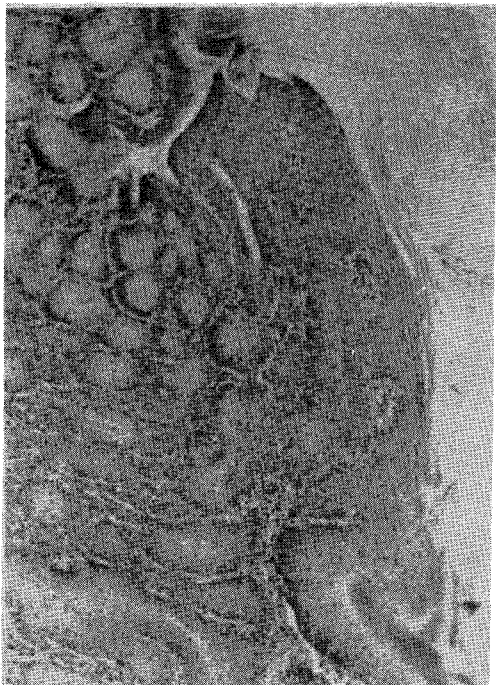


Fig. 8. Findings of stomach of the rat showing sq. cell ca. following 1800 rad single exposure (8 wks after irradiation).

Table 2. Findings of the Rat Stomach Following 1,000 Rad Single Exposure

After irradiation	rat No.				
	1.	2.	3.	4.	5.
1 week	N.C	N.C	N.C	N.C	N.C
2 weeks	N.C	N.C	N.C	N.C	N.C
4 weeks	N.C	E	E	N.C	N.C
8 weeks	E	E	E	E	N.C
12 weeks	E	E	E	E	E

N.C: No changes

E: Submucosal edema

Table 3. Findings of Stomach of the Rat Following 1,800 Rad Single Exposure

After irradiation	rat No.				
	1.	2.	3.	4.	5.
1 week	E	D	D	D	E
2 weeks	D	D	M.E.	D	M.E.
4 weeks	M	U	D	M	Dp
8 weeks	Ca	P	M	D	P
12 weeks	M	M	P	M	P

D: dead

E: submucosal edema

Dp: severe dysplasia

U: ulcer of mucosa

M: squamous metaplasia

P: squamous papilloma

Ca: squamous cell carcinoma

는 모두가 胃粘膜下의 浮腫을 보였고 血管이나 다른 部位에서는 特記할만한 變化를 觀察할 수 없었다(Table 2).

2群인 1,800 rad 單一照射群의 胃의 病理組織學的 所見은 實驗中 致死한 8마리의 胃粘膜 全例에서 壞死와 浮腫을 보였다(Fig. 4).

그리고 一週에서 生存한 2마리 모두 胃粘膜下 浮腫을 볼 수 있었다.

二週에서 살아 남은 2마리에서는 胃粘膜下 浮腫과 扁平上皮化生을 보여 주었다(Fig. 5).

四週에서 살아 남은 4마리중 2마리에서 扁平上皮化生을 보였고(Fig. 5) 1마리에서는 胃粘膜의 潰瘍을 보였고 남은 1마리에서는 심한 異形化를 보였다(Fig. 6).

八週에서 살아 남은 4마리중 2마리에서 扁平上皮乳頭腫을 보였고(Fig. 7) 1마리에서 扁平上皮化生, 남은 1마리에서 扁平上皮癌을 보였다(Fig. 8).

十二週에서 살아 남은 5마리중 2마리에서 扁平上皮乳頭腫을 보였고 3마리에서 扁平上皮化生을 보였다(Table 3).

## 考 察

上腹部에 放射線 照射時 胃의 損傷程度는 照射線量, 照射野 및 放射線 에너지差等에 따라 다르게 나타나는 것은 周知의 사실이다<sup>1)</sup>.

惡性腫瘍을 治療하기 위하여 上腹部에 放射線을 照射한 後 放射線에 依한 胃의 損傷에 關하여 追跡研究한 報告가 比較的 많았으나<sup>1,4-9)</sup> 實驗에 依한 動物 胃粘膜의 病理組織學的 變化에 關한 觀察 報告는 드물며 (Table 4)<sup>10)</sup>, 더우기 우리나라에서는 報告된 바 없다. Brecher等<sup>10)</sup>의 實驗研究 成績에 의하면 개와 쥐를 對象으로 全身에 致死線量을 照射後 三日째 犧牲시킨 實驗動物의 胃粘膜은 正常이었고 小腸에서는 심한 潰瘍을 보여 주었고 6日째 犧牲된 群에서는 胃幽門部 細胞의 浮腫을 보였고 胃底部의 細胞는 正常이었다.

12日째 犧牲群에서는 胃幽門部나 胃底部 모두 細胞가 損傷된 것을 볼 수 있었으며 쥐의 경우 胃粘膜이 完全回腹이 되었다.

Lusbaugh와 Nowel<sup>11)</sup>은 實驗白鼠에 中性子(Neu-

Table 4. Types of Gastric Injury and Their Incidence in Relation to Tissue Dose<sup>11)</sup>

Type of injury	No. of cases			
	15	32	61	22
% no injury	80%	75%	50%	37%
% injured	20%	25%	50%	63%
ulcer with perforation or obstruction	—	—	11%	18%
ulcer	7%	—	15%	14%
gastritis	—	21%	21%	32%
dyspepsia	13%	3%	2%	—
radiation dose to tissue	2,500r~3,400 r	3,500r~4,400 r	4,500r~5,400 r	5,500r~6,400 r

Table 5. Review of Literature<sup>12)</sup>

Author	Year	No. of cases	Cases followed		Interval(Year)	Gynecologic malignancies	
			No.	%		No.	%
Schmitz	1934	578	578	100	6(av)	1	0.17
Costolow	1941	1,009	986	98	2.5~13.5	4	0.40
Corscaden	1946	1,100	958	88	6.7(av)	17	1.90
Crossen	1947	526	526	100	5(av)	5	0.95
Montgomery	1952	1,232	831	69	0.5~21	12	1.40
Hunter	1954	765	644	84	5~20	3	0.50
Palmer, Spratt	1956	1,670	721	43	10~20	51	6.60
Stander	1957	964	735	76.5	10~24	19	2.60
Rubin	1960	489	310	64	5~33	7	2.20

av: average

tron)線照射後 胃粘膜의 增殖과 腺癌을 誘發한 것을 報告하였다.

저자의 本實驗에서 1,000 rad 單一照射群에서는 胃粘膜下에 浮腫程度의 變化를 觀察하였고 이는 다른 實驗報告와 比較的 一致되며 1,800 rad 單一照射群에서는 主로 扁平上皮化生과 扁平上皮 乳頭腫을 보였으며 한 마리에서 扁平上皮癌을 觀察했다.

放射線 照射後 二次的으로 發生한 癌에 關한 文獻報告는 많으며<sup>7,12-15)</sup> 이들 文獻의 內容은 良性腫瘍이나 子宮出血, 良性淋巴腫, 關節炎, 結核等の 治療方法으로 220~250 kVp X線 發生裝置 機械나 라디옴등을 使用하였고 照射線量도 500~2,500 rad로 差異가 많았으며 二次的으로 癌이 發生한 期間은 대체적으로 6~10年後인 것으로 報告된 바 있다(Table 5).

高에너지를 使用한 放射線 治療後 二次的으로 發生

한 癌의 報告는 文獻을 찾을 수 없었으며 底에너지 放射線照射後 몇年間の 期間이 지난 후 二次的인 癌이 發生하는 것을 미루어 보아 著者の 경우 2,800 rad 單一照射群에서 8週만에 扁平上皮癌을 觀察한 것은 앞으로 더 연구관찰하여야 할 것 같다. 그러나 上皮癌이 1例에서 觀察된 點은 照射前 潛伏癌일 可能性을 排除할 수는 없다.

惡性腫瘍의 전형적인 治療照射線量은 6,000 rad을 6週에 30회에 걸쳐 分割照射하는 것으로 假定標準 照射線量(Nominal standard dose=NSD)이라 하여 NSD 1,800 ret로 表示하며 이는 1,800 rad을 單一照射한 것과 生物學的 影響이 같다고 가정한 照射線量이며 時間, 照射量, 分割, 즉 Time, Dose, Fractionation = TDF=100%라 定하였다. 이는 100%完快를 가져온다고 가정한 照射線量이며 이러한 TDF 基準에 依하면

Table 6. Nominal Standard Dose<sup>4)</sup>

Nominal standard dose (NSD) in rets refers to the biologic effect of a fractionated radiotherapy treatment regimen, facilitation comparison of widely different treatment plans.

The quantity, NSD is defined by the equation

$$D = NSD \times N^{0.24} \times T^{0.11}, \text{ Where}$$

D=total dose delivered,

N=number of fractions and

T=the over all time in days.

The unit for NSD is the ret(rad equivalent therapy) which is the dose of Cobalt-60 gamma rays.

The NSD corresponds to the tolerance at the tumor site of the normal tissue-the limiting factor in treatment.

The NSD applies mainly to tissues or organs with epithelial surface.

1,000 rad 單一照射群은 NSD=1,000 ret 로 2,500 rad 을 二週半에 걸쳐 照射한 것과 같고 1,800 rad 單一照射群은 NSD=1,800 ret 로 6,000 rad 을 6週에 照射한 것과 生物學的 效果가 같으며 이를 說明한 基準은 위의 도표와 같다(Table 6)<sup>4,5)</sup>.

本 實驗에서의 2,500 rad 照射(1,000 rad 單一照射) 時는 胃粘膜下浮腫外에는 別다른 變化가 없었고 6,000 rad 照射群(1,800 單一照射)에서 모두 胃粘膜의 放射線으로 因한 損傷을 觀察하였다.

臨床實驗이나 本 實驗成績에서 胃가 放射線에 전될 수 있는 照射線量은 4,500~5,000 rad 이며 6,000 rad 以上時는 100%에서 胃의 損傷이 오는 것을 觀察된 點을 미루어 胃全體가 放射線 照射野에 包含된 때는 5,000 rad 以上을 照射할 수 없다는 點을 本 實驗成績을 通하여 알 수 있었다.

## 結 論

高에너지 放射線 照射에 依한 胃의 病理組織學的 變化를 觀察하기 위하여 白鼠를 두群으로 나누어 1群은 1,000 rad 을 單一照射, 2群은 1,800 rad 을 單一照射後 1,2,4,8 및 12週에 白鼠를 犧牲시켜 胃의 變化를 病理組織學的 檢査하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 1,000 rad 群은 모두 生存하였으나 1,800 rad 群에서 8마리가(8/25=32%) 死亡했다.

2. 放射線 照射에 依한 胃의 損傷은 直接的 影響이며 1,000 rad 單一照射群에서는 胃粘膜下 浮腫을 4,8,12週에서 보였고 1,800 rad 單一照射群에서는 胃粘膜下 浮腫, 扁平上皮化生, 粘膜異形化, 扁平上皮 乳頭腫 및 한마리에서 扁平上皮癌을 보이는 多樣한 變化를 觀察하였다.

3. 扁平上皮化生과 潰瘍은 1,800 rad 照射後 4週 및 12週에서 보였고 扁平上皮乳頭腫과 扁平上皮癌은 8週에서 보였다.

以上の 成績結果로 미루어 보아 高에너지 放射線 照射時 腹部에 單一 1,800 rad(1,800 ret=6,000 rad) 以上の 照射는 全例에서 胃의 損傷이 超來되었으며 이는 放射線에 依한 微細血管 損傷보다는 直接的인 損傷에 依한 것으로 推測된다.

## REFERENCES

1. ACR: *Radiation Biology and Radiation Pathology Syllabus*. Chicago, Ill 81-94, 1975.
2. Findlay, J; Newaishy G, Sircus W, et al J: *Role of gastric irradiation in management of peptic ulceration and esophagitis*. *Br Med J* 3: 769-771, 1974.
3. Fajardo LF: *Pathology of Radiation Injury*. MD Masson publishing USA Inc.
4. Hall E: *Radiobiology for the radiologist*. Harper and Row Publishers, 1978.
5. Roswit B, Malsky S, Reid C: *Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum*. *Am J Roentg enol* 114:460-475, 1977.
6. Decosse J, Rhodes R, Wentz W, et al *The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract*. *Ann Surg* 170:369-384, 1969.
7. Cram A, Pearlman N, Jochimsen P: *Surgical management of complications of radiation injured gut*. *Am J Surg* 133:551-553, 1977.
8. Little J: *Cellular effects of ionizing radiation*. *N Engl J Med* 278: 308-315, 369-376, 1968.
9. Bloomer W, and Hellman S: *Normal tissue responses to radiation therapy*. *N Engl J Med* 293:80-83, 1975.

10. Brecher G, Cronkite E, Conard R, et al: *Gastric lesion in experimental animals following single exposure to ionizing radiation. Am J Pathol 34:105-120, 1958.*
  11. Lushbaugh C: *Fatal hyperplastic lesion in neutron exposed mice. Arch Pathol 74:297-303, 1962.*
  12. Anderson R, Doughty W, Stone R, et al J: *Spontaneous and radiation related neoplasms in germ free mice. Arch Pathol 94:250-254, 1972.*
  13. Rubin P, Ryplansky A, Dutton A: *Incidence of pelvic malignancies following irradiation for benign gynecologic conditions. Am J Roentgenol 85:503-514, 1961.*
  14. Slaughter D, Southwick H: *Mucosal carcinomas as a result of irradiation. Arch Surg 74:420-429, 1957.*
  15. Little J: *Environmental hazards-ionizing radiation. N Engl J Med 275:929-938, 1966.*
-