

방사선 조사후 관찰한 가토 폐의 병리학적 변화

동아대학교의과대학 치료방사선과학교실¹, 병리학교실², 해부학교실³, 진단방사선과학교실⁴

이형식¹ · 최영민¹ · 허원주¹ · 정진숙² · 유영현³ · 이기남⁴

= Abstract =

Pathologic Changes in the Rabbit lung Following Single Dose Irradiation

Hyung Sik Lee¹, M.D., Young Min Choi¹, M.D., Won Joo Hur¹, M.D., Jin Sook Jeong², M.D.
Young Hyun Yuh³, M.D. and Ki Nam Lee⁴, M.D.

*Department of Radiation Oncology¹, Pathology², Anatomy³, Diagnostic
Radiology⁴, Dong-A University, College of Medicine*

The damage which radiation produces in tissues such as the lungs can be discussed at the molecular, biophysical, cellular, and organ levels. The cellular effects of irradiating the lungs are related to the histologic and clinical sequelae. In the present study the right lung of rabbits were exposed to single dose of 20 Gy of X-irradiation.

Animals from each group were sacrificed monthly for 6 months postexposure. Sections of lung were examined by light microscopy(LM) and by transmission electron microscopy(TEM). Multiple exudative lesions were seen at 2 months after the 20Gy irradiation, and they progressed to a proliferative and then reparative fibrotic lesion by 6 months. Changes in epithelial lining of lung components, particularly the presence of type II pneumocytes were found by both LM and TEM. Capillary endothelial damages were less pronounced. The possible implication of cellular components in radiation pneumonitis and fibrosis is discussed.

Key Words : Radiation pneumonitis, fibrosis, rabbit

서 론

방사선 치료가 종양환자의 치료에 적극적으로 도입된 이래 탁월한 효과에 대한 연구와 더불어 부작용에 대한 연구 또한 활발하였다^{1,2)}. 그 중 흉부 방사선 조사가 불가피한 폐암, 유방암, 종격동암 및 Hodgkin's 림프종등의 방사선 치료후의 부작용으로 발생하는 방사선 폐렴 및 폐섬유화 현상은 임상증상과 진단 방사

선학적인 소견만으로 확진이 힘들고 조직병리학적 확진이 힘들기 때문에 방사선 조사면적 및 방사선 조사량에 따른 발생빈도가 보고자에 따라 상이하여 0-100% 까지 범위가 넓게 보고되고 있다³⁾. 만성적으로 진행하여 폐섬유화 현상이 심해지면 호흡곤란에 의한 3-8%의 사망율을 보고하고 있다⁴⁾. 이에 대해 다양한 실험동물을 대상으로 많은 연구가 있었지만 현재까지도 뚜렷한 병리기전의 규명 및 치료방법이 제시된 결과는 없는 실정이다. 저자들은 가토의 일측 폐에 방사선을 조사하여 실험적으로 유도한 방사선 폐렴을 시간 간격을 두고 조직병리학적 소견의 관찰을 통하여

* 이 논문은 1992년도 동아대학교 의과대학 학술연구 조성비로 이루어졌음

병인 규명을 위한 기초 실험의 일환으로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

체중 2.5-3kg의 New Zealand 가토 24마리를 실험동물로 사용하였으며 실험기간 중 모든 토끼는 일정한 사료로 대기압하의 같은 환경에서 사육하였다.

가토의 마취는 Thiopental(Pentothal) 1-1.25% 용액을 사용하여 15-25mg/kg를 귀의 연변 정맥에 정맥 마취하였다. 방사선 조사는 평균 7×6cm의 조사면적으로 좌측 폐는 남을 이용하여 차폐하고 6MV X-ray 선형가속기로 우측 전폐의 중심부에 20Gy를 단일 조사하였다(Fig. 1). 방사선 조사후 가토 폐의 급, 만성 조직병리학적 변화를 규명하고자 평균 4마리씩 4주 간격으로 희생시켰다. 토끼의 희생은 호흡을 유지토록 마취후 흉부를 절개하고 기관을 묶은 후 폐를 적출하여 10% neutral buffered formalin 용액에 고정하였다. 방사선이 조사되지 않은 좌측폐를 대조군으로 삼고 우측폐의 육안적 소견 및 현미경적 소견을 관찰하였고 28주째 폐 섬유화 병변이 확인하였던 폐조직은 전자 현미경적 소견을 관찰하였다. 병변 조직의 병리조직학적 관찰은 H & E 염색이외에, 교원 섬유증의 증가에 의한 섬유화 유무를 알기 위하여 Masson's trichrome 염색을 시행하였고, reticulin fiber를 관찰하기 위하여 Gomori 법의 reticulin 염색을 시행하였다.

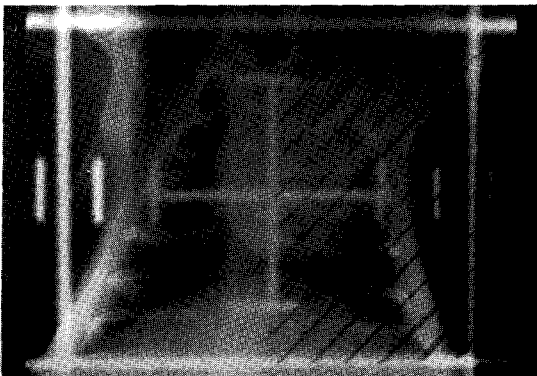


Fig. 1. Simulation film for rabbit's right lung irradiation.

결 과

1). 대조군

전 예에서 방사선이 조사되지 않은 좌측폐는 육안 소견이 정상이었고 현미경적 소견 역시 정상 폐포 조직을 유지하고 있었다.

2). 방사선 조사군

1) 육안적 소견

방사선이 조사된 가토의 우측폐는 1개월 전까지는 특이한 육안적 변화는 관찰할 수 없었다. 1개월째부터는 국소적으로 회백색의 작은 결절성 병소가 부분적으로 출현하기 시작하였지만 폐 자체의 위축은 관찰되지



Fig. 2. Cut surfaces of rabbit's right lungs after 20Gy irradiation(a:1mon, b:2mon, c:6mon). Focally, ill-defined whitish nodular lesions presented at early phase, and the nodules are increasing in number and size, showing partly conglomerations(arrow). Markedly shrunken lung with diffuse and advanced lesions are noted at late phase.

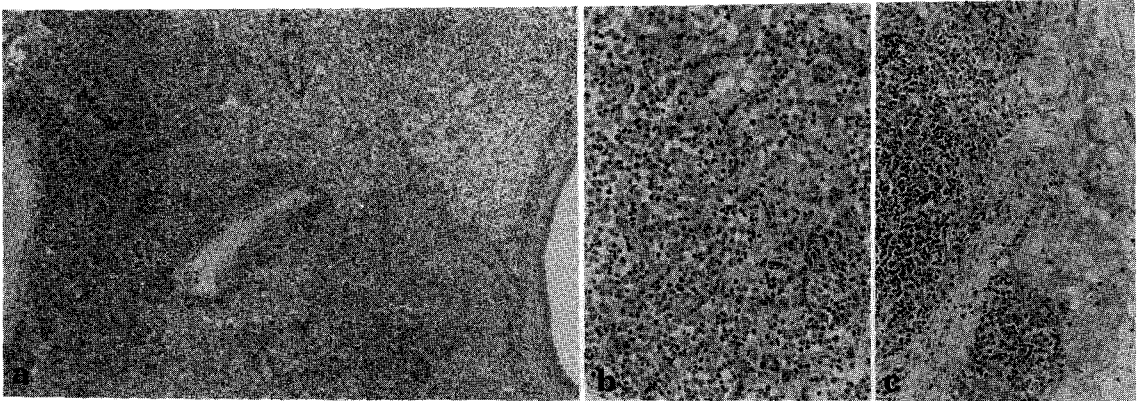


Fig. 3. At 2 month after irradiation, alveolar spaces are compactly filled with lymphocytes, macrophages, neutrophils and prominent eosinophils. Interstitium is slightly widened, showing infiltration of similar cells(a : H&E, $\times 40$, b : H&E, $\times 100$). Lymphoplasm cell infiltration and mild fibrosis of peribronchial wall are noted, accompanied with mild dysplasia of proliferating lining epithelium(c : H&E, $\times 100$).

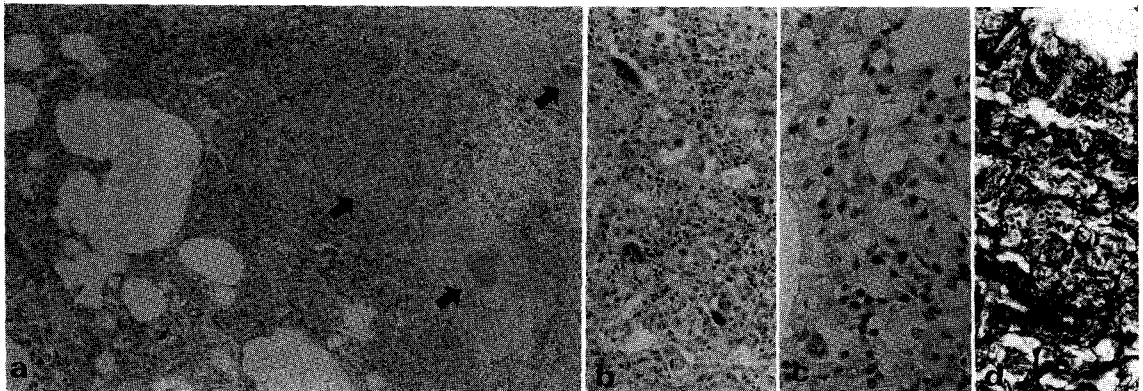


Fig. 4. Lesion at 3-5 months after irradiation reveals rather collapsed alveolar spaces, partly honey-comb appeared, and vasculitis of small arteries(arrow.) (a : H&E, $\times 40$). Bizarre multinucleated giant cells and foamy histiocytes in addition to macrophages, eosinophils and lymphocytes are appeared in air spaces(b : H&E, $\times 100$). Interstitium is widened and replaced by infiltration of foamy histiocytes and lymphoplasm cells (c : H&E, $\times 200$), and fibrosis. Reticulin stain shows increased coarse reticulin fibers along the alveolar walls(d : Gomori's method, $\times 100$).

않았다(Fig. 2a). 2개월째부터 백색의 결절성 병변이 확연하여지면서, 집합결절을 일부 형성하였으며 점차 폐용적의 위축이 관찰되기 시작하였다(Fig. 2b). 6개월째 관찰한 폐의 용적은 약 1/2로 감소함을 관찰하였다. 또한 위축된 우측폐의 병변은 미만성으로 나타났으며 백색의 견고한 결절성 병소가 확연하였다(Fig. 2c). 특이한 점은 전 24예중 23예에서 우측, 전폐 방사선 조사를 하였음에도 불구하고 상, 중엽부에만

병변이 관찰되었다.

2)광학 현미경학적 소견

4주 간격으로 실험동물을 희생시켜 광학 현미경적 관찰을 시도하여 대표적인 1-2개월, 3-5개월, 및 6개월째의 병변에 대한 소견을 종합해 보았다. 제 1, 2형 폐포세포, 폐모세혈관, 기관지 및 세기관지벽을 중심으로 1개월째까지는 경도의 간질부종 소견과 경미한 울혈, 확장 및 적혈구유출등이 관찰되었고 폐포강

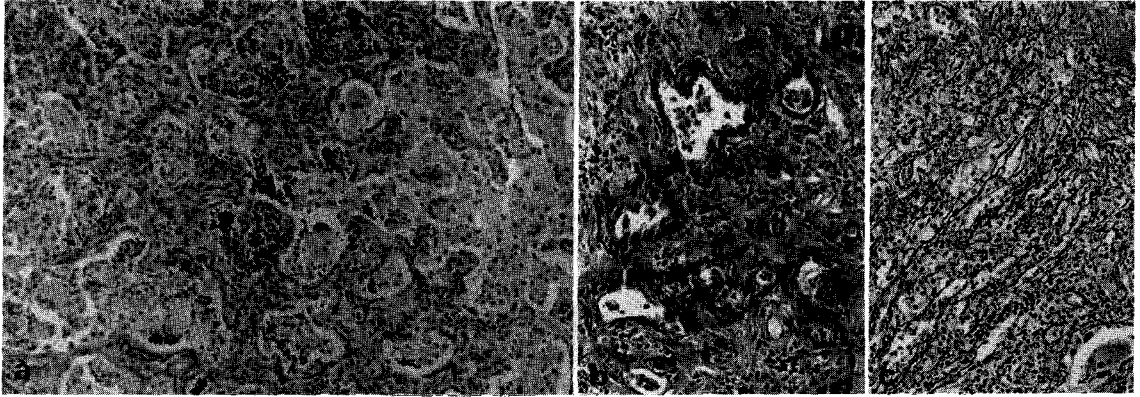


Fig. 5. At 6 month after irradiations, the irradiated lung represents diffuse and advanced fibrosis with tortuous and fragile alveolar parenchyma(b : Masson trichrome, $\times 100$). Partly, the alveolar spaces are lined by proliferating and atypically enlarged pneumocytes, prominently and are filled with a few macrophages and multinucleated giant cells(a : H&E, $\times 100$). Reticulin fibers are more increased in amount around the alveolar wall and adventitia of blood vessels(c : Gomori's method, $\times 100$).

내의 단백성 물질과 단핵구세포 및 대식세포의 침윤이 관찰되었다. 이러한 병변들은 드물게 국소적으로 나타났고, 제 1, 2형 폐포세포의 변화는 뚜렷하지 않은 일종의 염증 반응의 일환으로 생각되었다. 2개월째에는 폐포강내의 세포수는 현저하게 증가되어 있었고, 일부 단백성 물질들이 차 있었다. 이들 세포들중에는 단핵구와 대식구외에 많은 수의 호산구가 있었다. 간질은 다소 넓어져 있었으며, 단핵구와 호산구의 침윤 이외에 경미한 세포의 교원질 증가가 관찰되었다. 기관지와 세기관지 주위의 단핵구 침윤과 섬유화 외에 기관지 상피세포의 경미한 이형성을 동반한 증식을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 1개월-2개월 사이의 병리조직학적 소견은 삼출성 병변의 소견과 일치하고 있지만 가토의 경우 비교적 초기에 대상적인 섬유화 병변이 관찰되었다.

3-5개월째 가토폐의 폐포강내에는 세포수가 점점 감소한 반면에, 거품모양의 세포질(foamy cytoplasm)을 가진 대식세포 및 조직구세포와 다양한 모양의 다핵대세포(multinucleated giant cell)의 출현을 관찰할 수 있었다. 늑막하 일부 조직에서는 벌집 모양의 조직 형태 및 확장된 간질에서는 단핵구, 호산구 이외에도 거품모양의 대식세포와 섬유 모세포로 생각되어지는 방추형 혹은 난형의 세포들이 관찰되었다. 일부 소동맥에서 벽이 두꺼워지면서, 염증세포가 침윤하고

섬유양 삼출액(fibrinoid exudate)이 나타나는 혈관염증양상의 소견을 관찰할 수 있었지만 현저하지는 않았다(Fig. 4). 기관지와 세기관지의 상피세포의 이형성증을 동반한 증식은 점점 진행되어 있었으며, 특히 하계 기관지 벽의 평활근 세포증식을 볼 수 있었다. 간질과 기관지주위 벽에서 중등도의 섬유화와 reticulin fiber의 증가를 관찰할 수 있었다. 이들의 소견은 증식성 그리고 재생성병변의 혼재된 양상이었다. 이러한 소견으로 미루어 점차 폐섬유화의 진행을 알 수 있었다. 6개월째에는 가토폐의 폐포벽을 따라서 뚜렷하며 다소 비정형적인 폐포세포의 증식과 진열을 관찰할 수 있었다. 폐포강내의 세포는 대식구, 다핵대세포, 거품모양의 대식세포 혹은 조직구(foamy histiocyte)들이 수는 많지 않지만 관찰할 수 있었다. 간질의 섬유화가 진행되어 구조가 불분명하고 파괴된 폐포들도 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 이러한 소견들은 증식성 재생 병변 및 섬유화 현상으로의 이행을 의미한다고 하겠다.

3) 전자 현미경학적 소견

6개월째 육안적 소견 및 현미경학적 소견에서 폐의 섬유화 현상이 뚜렷한 2예를 전자 현미경학적 관찰을 하였다. 정상 폐 조직의 구조는 다발적으로 파괴되었고 폐포벽의 현저한 확장 소견이 관찰되었고 폐포 내강과 접하고 있는 제 1형 폐포세포는 심한 비후 소견

을 보이지는 않았으나 여러 세포 소기관들이 관찰되는 등 다소 비후된 모습을 보였다. 폐포중격이 두터워진 소견이 관찰되었으며 중격내에 교원섬유의 현저한 증가가 관찰되어 섬유화 현상이 현저함을 확인하였다 (Fig. 6). 제 2형 폐포세포는 내강을 향해서 돌출한 비후적 모습을 보이며 세포 내부에는 커다란 층판체 (lamella bodies)들이 뽕뽕하게 들어차 있는 소견을 보여 이는 층판체에서 표면활성물질(surfactant)을

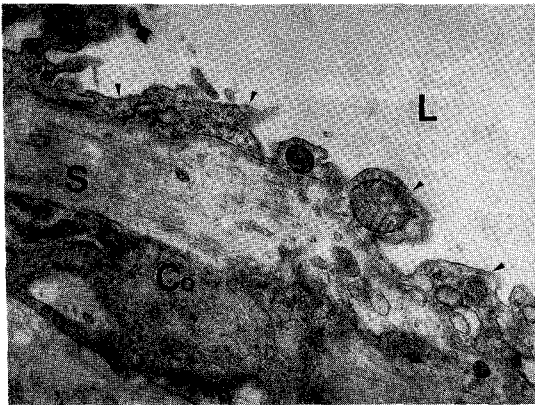


Fig. 6. Markedly widened alveolar walls(L) from an animal exposed to 20 Gy at 6 months post-exposure with increased interstitial collagen (Co) and thickened alveolar septum(S). Mild hypertrophic type I pneumocytes (small arrows) attached to the alveolar wall are noted by EM ($\times 28,000$).

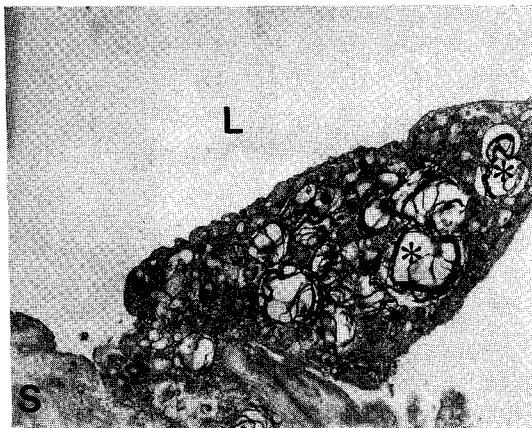


Fig. 7. Atypical type II pneumocyte attached to an alveolar wall containing large abundant lamella bodies (*)($\times 9500$).

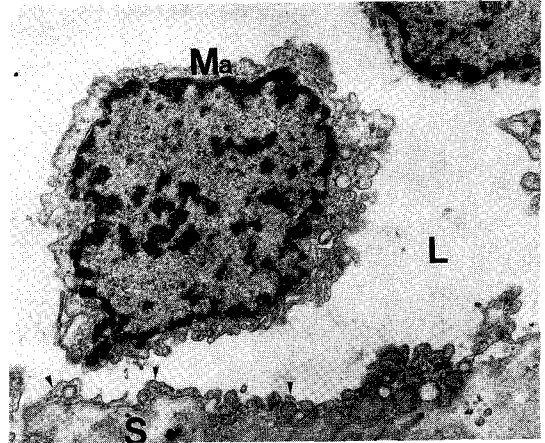


Fig. 8. Transmission electron micrograph of atypical bizarre macrophages(Ma) often observed in the alveola lumen of animals exposed to 20 Gy at 6 months post-exposure($\times 14,000$).

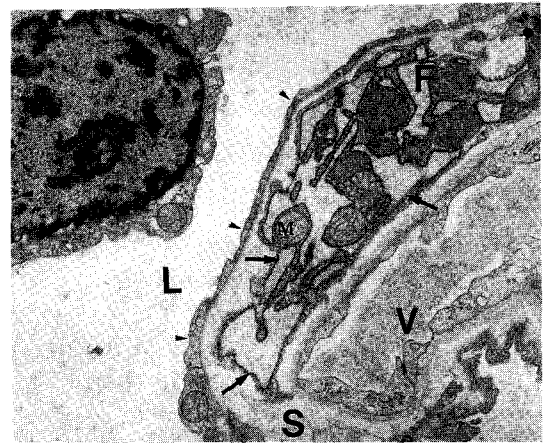


Fig. 9. The atypical bizarre fibroblastoid cells (F) noted at 6 months post-exposure are, exhibiting a large amount of RER, a large, sometimes more than one, mitochondria(M)($\times 15,000$).

저장하는 기능과 연관시켜 보면 표면활성물질내의 지질성분(lipid composition)의 변화와 더불어 특징적인 변화로 간주할 수 있겠다(Fig. 7). 폐포 내강에는 대포식세포들로 보이는 세포들이 흔히 관찰되었고 이 세포의 외면은 심하게 주름을 이루고 있어서 마치 거품처럼 보였다(Fig. 8). 폐포중격에서 관찰되는 섬유모세포에서는 심하게 확장된 내형질세망(RER)들을 관

찰할 수 있었으며 이들 사이에 사립체(mitochondria)들이 갇혀 있는 모습을 보였다(Fig. 9). 이러한 소견은 섬유모세포의 분비 활성이 높음을 반영하며 방사선에 대한 특징적인 변화로 생각할 수 있었다.

고 찰

방사선 조사시 임상적으로 관찰되는 폐손상은 방사선 폐렴과 섬유화로 대별되며 이는 각각 독립적으로 발현할 수 있는 병변으로 알려져 있고⁵⁻⁸⁾ 이러한 현상을 규명하기 위하여 실험동물을 대상으로한 많은 병리조직학적 연구가 이루어졌다⁹⁻¹³⁾. 폐의 방사선 손상에 대한 연구는 다양한 방사선량, 조사 시간, 분할조사 계획으로 진행되었다. 실험동물로는 대체로 쥐(rats or mice)가 사용되었고 일측폐의 20Gy 단일조사가 적절하다는 보고를^{10,11)} 토대로 가토에 적용한 바, 가토는 이차 폐소염의 형성이 불완전하여 약물을 이용한 실험적 방사선 섬유화의 관찰에는 부적절하다는 연구 보고도 있었지만¹⁴⁾ 본연구에서와 같이 방사선을 이용한 섬유화 현상의 실험적 유도에는 특별한 어려움이 없었다. 전예에서 급성 방사선 장애로 인한 실험동물의 희생은 없었고, 방사선이 조사된 폐의 병리학적인 이상소견을 관찰할 수 있었다. 특이한점은 24예중 23예에서 상, 중엽부의 병변이 뚜렷하여 이는 폐엽간의 산소 분획의 차이에 의한 결과로 추론하였다. 또한 2-4개월째의 광학 현미경의 소견에서도 비교적 초기에 대상적인 섬유화 병변이 관찰되었다. 이는 방사선량과 연관이 있는지 가토폐의 방사선 감수성의 결과 인지는 다양한 방사선 조사량을 이용한 연구가 병행되어야 할 것으로 생각하였다. 전자 현미경의 발달과 더불어 많은 보고가¹⁵⁻¹⁷⁾ 있지만 본 연구의 결과처럼 폐장을 구성하는 거의 모든 구조물의 변화가 있으므로 병리학적인 병인론의 규명은 사실 한계가 있다고 할 것이다. 공통적인 관찰 소견들은 단계별로 뚜렷한 시간 구분을 할 수는 없지만 2개월까지의 삼출성 기간(exudative phase), 2개월에서 4개월(혹은 6)까지의 증식성 기간(proliferative phase) 및 6(혹은 9)개월 이후의 재생성 기간(reparative phase)으로 구분하며 각각의 세세한 소견들은 다소 차이가 있으나 Travis등이 관찰한 것 처럼 폐포강내의 대식세포 침윤, 폐포벽에서의 단핵성 염증세포의 출현, 폐포벽 혹은 폐포강내의

섬유소 관찰등이 조기 변화의 특징 소견, 폐포 중격의 세포수의 증가 및 폐포강내의 거품 모양의 세포질을 가진 대세포들의 관찰이 중기 변화의 특징소견, pathological organization 및 교원질의 침윤등이 후기 변화의 특징 소견이라고 하는데는 여러 연구결과들이 대체로 일치하였고⁹⁻¹³⁾ 본 연구에서도 확인할 수 있었다. 하지만 이러한 소견들은 wound healing mechanism에 의한 추론과는 잘 부합하지만 bleomycin, busulfan 및 paraquat와 같은 약제에 의해서도 충분히 관찰할 수 있는 소견이기에^{6,14,18,19)} 방사선에 의한 폐 손상의 특징 소견으로 보기에 무리가 있다. 결국 방사선에 의한 특이한 폐세포 손상에 대한 cytokinetics와 연관시켜 추론하지 않을 수 없는 바 폐포의 상피세포를 구성하는 제1,2형 폐포세포, 폐포 모세혈관의 내피세포, 폐포 대식세포, 폐포중격의 섬유 모세포 및 기관지 상피세포 등에 대한 연구가 주종을 이룬다¹⁸⁻²¹⁾. 제1형 폐포세포의 경우 비록 폐포상피의 대부분을 차지하는 세포이나 cytokinetics 분석상 고정된 유사분열 세포(fixed postmitotic cells)이므로 세포 손상 이후의 성장 혹은 재생시에 유사분열 단계로 들어가기 힘들며 제2형 폐포세포의 경우 비록 폐포상피를 구성하는 소수 세포이나 폐의 표면활성물질의 생산에 필수적인 공급원으로 연구되어 왔다. 이는 복구된 유사분열 세포(reverting postmitotic cells)로 생각되어지므로 폐를 구성하는 세포들의 turn over rate를 측정할 보고를 참고하면 쥐의 경우 turn over time이 제1형 폐포세포의 경우 8일, 제2형 폐포세포의 경우 28-35일임을 감안할 때 방사선에 의한 급성 폐 손상은 분화하지 않는 제1형 폐포세포에 의해 유발되며 조기 재생은 제2형 폐포세포를 통하여 일어난다고 추론할 수 있다^{5,21)}. 본 실험에서도 제2형 폐포세포는 현저하게 그 수가 감소하였고 후기 변화에서 폐포강내의 폐포벽으로부터 박리되어 퇴행의 변화를 거친 것으로 추정되며 당지질물질(glycolipid material)을 가지고 있는 수 많은 공포를 가진 대세포와 층판체(lamella bodies)로 추정되는 large electron dense material의 존재가 확인되었다. 층판체가 표면활성물질을 함유한다는 사실로 볼때 방사선 손상후 표면활성물질을 생성하는 제2형 폐포세포가 점차 감소되어 폐포벽을 통한 액체의 삼출 및 필연적인 무기폐를 유발한다고 생각할 수 있고 많은 연구에서

관찰한 표면활성물질의 지질 구성성분의 변화에 대한 보고와도 부합한다고 하겠다²²⁻²⁴). 연구자에 따라 폐모세혈관 내벽세포의 손상 및 재생이 방사선에 의한 폐손상의 후기 변화에 중요한 역할을 한다고 주장하는데 이는 많은 연구 결과에서 보고한 방사선 조사후의 공통되는 만성변화 소견인 세동맥의 내벽 염증, 모세혈관벽의 비후 및 혈류의 감소등의 관찰로 이론을 뒷받침한다²⁵). 본 연구에서도 혈관 변화는 비교적 후반기에 세동맥염 및 동맥벽 비후로서 관찰되어 이들의 소견과 일부 일치한 양상을 나타내었다. 이상의 고찰에서 방사선 폐렴 및 섬유화 현상은 폐장 구성세포들의 재생이 불완전한 부분에서 주위 결체조직의 구조상의 변화가 일어나고 이에 의해 폐손상이 유발된다고 생각할 수 있다. 이때 병인 규명의 관점에서 주된 요인을 간세포(stem cells)의 소실, 혈관을 통한 투과력의 변화 및 표면활성물질의 변화 등 여러가지 추론을 하여왔다. 하지만 치료적인 측면에서 연구되어온 방사선에 의한 혈관반응을 억제하는 약제들인 corticosteroids, anticoagulants, antibiotics, antiinflammatory agents 및 collagen maturation을 억제하는 D-penicillamine과 같은 약물들이 많은 임상 실험을 통하여 뚜렷한 효과를 보이지 않았다²⁶⁻³¹). 본 연구자들은 이상의 실험 결과와 고찰을 통하여 병인 규명을 위한 조직병리학적 연구의 한계를 절감하였고 최근의 분자 생물학적 연구에서 주장하듯이 방사선에 의한 폐손상의 초기 폐렴 기전과 후기 섬유화 현상은 제2형 폐포세포와 폐포중격의 섬유모세포의 변화등 각각 다른 target cells가 존재한다는 추론과 이는 각각 다른 폐구성세포간의 복합적 연관성을 지닌다는 주장이³²⁻³⁵) 설득력이 있다고 생각한다. 즉 방사선 조사후 잠복기를 거치는 동안 다양한 autocrine, paracrine, 및 endocrine message에 의해서 상피세포, 혈관내세포, 섬유모세포 및 폐포의 대식세포 등에 전달되어 growth & inhibitory factors의 생성과 분비에 영향을 미친다고 생각할 수 있으며 따라서 이러한 cytokines에 의한 병리생리학적 연구가 방사선에 의한 폐손상 기전의 규명에 보다 많은 정보를 제공할것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Wara WM and Philips TL : Radiation pneumonitis. *Cancer*, 32 : 547-552, 1973
2. 김승협, 박재형, 연경모 등 : 방사선 폐렴에 대한 고찰. *대한방사선의학회지* 19(1) : 72-77, 1983
3. Gross NJ : Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med*, 68 : 81, 1977
4. Bennett DE, Millon RR and Ackerman IV : Bilateral radiation pneumonitis. A complication of the radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 23 : 1001-1018, 1969
5. Collis CH : A kinetic model for the pathogenesis of radiation lung damage. *Int J Radiat Biol*, 42 : 253-263, 1982
6. Gross NJ : The pathogenesis of radiation induced lung damage. *Lung*, 159 : 115, 1981
7. 송치성, 조우호, 임정기 : 방사선에 의한 폐손상의 전산화 단층촬영 소견. *대한방사선의학회지*, 24(2) : 253-258, 1988
8. 황희영, 박현주, 한현 등 : 방사선에 의한 폐손상 : CT 및 MR 소견. *대한방사선의학회지*, 29(2) : 217-222, 1993
9. Rubin P and Casarett GW : *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia, Saunders, 1968 : 423
10. Travis EL : The sequence of histologic changes in mouse lungs after single doses of x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 6 : 345, 1980
11. Travis EL, Harley RA, Fenn JO, et al : Pathologic changes in the lung following single and multifraction irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2 : 475, 1977
12. 변홍식, 박찬일, 한민청 : 방사선 조사에 의한 폐의 만성 변화에 관한 실험적 연구. *대한치료방사선과 학회지* 1(1) : 5-10, 1983
13. 김인원, 최병인, 김주완 : 방사선 폐렴에 대한 실험적 연구. *대한방사선의학회지*, 17(2) : 181-186, 1981
14. 이경수, 김의한, 이병호 등 : 가토 폐의 Paraquat 중독. *대한방사선의학회지*, 28(6) : 865-874, 1992
15. Penney DP and Rubin P : Specific early fine structural changes in the lung following irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2 : 1123-1132, 1977
16. Port CD and Ward WF : The ultrastructure of radiation injury in rat lung. *Radiat Res* 92 : 61, 1982
17. Moosavi H, McDonald S, Rubin P, et al : Early radiation dose-response in lung; ultrastructural

- study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2 : 921-931, 1977
18. **Catane R, Schwade JG, Turrisi AT, et al**: Pulmonary toxicity after radiation and bleomycin; A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 5 : 1513-1528, 1979
 19. **Collis CH, Down JD, Pearson AE, et al**: Bleomycin and radiation induced lung damage in mice. *Brit J Radiol*, 56 : 21-26, 1983
 20. **Goldstein E and Lewis JP**: Patterns of pulmonary alveolar macrophage function following radiation injury. *J Lab Clin Med*, 82 : 276, 1973
 21. **Gross NJ, Narine KR and Squinto LM**: Replicative activity of type II cells following lung x-irradiation. *Radiat Res*, 111 : 143, 1987
 22. **Gross NJ**: Surfactant subtypes in experimental lung damage; radiation pneumonitis. *Am J Physiol*, 302-310, 1991
 23. **Gross NJ**: Experimental radiation pneumonitis; phospholipid studies on the lungs. *J Lab Clin Med*, 93 : 627-637, 1979
 24. **Nimark A, Newman D, Bocoden DH**: Effect of radiation on lecithin metabolism, surface activity, and compliance of rat lung. *Can J Physiol Pharmacol*, 48 : 685-694, 1970
 25. **Adamson IYR and Bowden DH**: Endothelial injury and repair in radiation-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 112 : 224, 1983
 26. **Evans ML, Graham MM, Mahler RA and Rasey JS**: Use of steroids suppress vascular response to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13 : 563-567, 1987
 27. **Gross NJ and Narine KR**: Experimental radiation pneumonitis; Corticosteroids increase the replicative activity of type 2 alveolar cells. *Radiat Res*, 115 : 543-549, 1988
 28. **Wesselius LJ, Floreani AA, Kimler BF, et al**: Effect of corticosteroid treatment on cell recovery by lung lavage in acute radiation-induced lung injury. *Radiat Res*, 120 : 313-322, 1989
 29. **Percarpio B and Fischer JJ**: Betaaminopropionitrile as a radiation reaction preventing agent. *Radiology*, 121 : 737, 1976
 30. **Ward WF, Molteni A, Ts'ao C, and Sollday NH**: Radiation injury in rat lung: IV. Modification by D-penicillamine. *Radiat Res*, 98 : 397, 1984
 31. **Ward WF, Shin-Hoellwarth A and Tuttle RD**: Collagen accumulation in irradiated rat lung: Modification by D-penicillamine. *Radiology*, 146 : 533, 1983
 32. **Brandes ME, Finkelstein JN**: Stimulated rabbit alveolar macrophages secrete a growth factor for type II pneumocytes. *Am J Resp Cell Mol Biol*, 1 : 101-109, 1989
 33. **Chantry D, Turner M, Abney E, et al**: Modulation of cytokine production by transforming growth factor-B. *J Immunol*, 142 : 4295-4300, 1989
 34. **Coff RJ, Derynck R, Wilcox JN, et al**: Reduction and auto-induction of transforming growth factor alpha in human keratinocytes. *Nature* 328 : 817-820, 1987
 35. **Rubin P, Finkelstein J and Shapiro**: Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes; interrelationship between the alveolar macrophage and septal fibroblast. *Int J Biol Phys* : 24 : 93-101, 1992