

방사선조사와 cis-dichlorodiammineplatinum(II)가 흰쥐의 심근에 미치는 효과에 관한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실, 치료방사선과

이 경 자

= Abstract =

An Experimental Study on the Effect of Irradiation and cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the myocardium of Rats

Kyung-Ja Lee M.D.

*Department of Therapeutic Radiology, College of Medicine,
Ewha Womans University*

Purpose : The study was designed to investigate the effect of cis-dichlorodiammineplatinum(II)(cis-DDP) on the radiation-induced cardiomyopathy in the rat.

Materials and Methods : The myocardial damage was assessed by histopathologic changes. In radiation alone group, radiation dose ranged from 10-40 Gy X-ray in a single dose and in combined group, cis-dichlorodiammineplatinum(II) at a dose of 6 mg/kg was given intraperitoneally immediately after irradiation of same dose with X-ray alone group.

Results : The early changes by radiation included congestion, inflammatory cell infiltrations and fibrosis in myocardial interstitium with focal myocardial necrosis, which was noted in 10 Gy group. Myocardial fibrosis was increased by increasing dose of radiation but myocardial necrosis was not proportional to radiation dose. cis-DDP alone group showed minimal degeneration of myocardium with surrounded by inflammatory cell infiltrations. In combined group, myocardial fibrosis in 10 Gy group were similar to radiation alone group, but 30 Gy and 40 Gy groups showed severer changes. Electron microscopic examination showed disruption of Z-band and edema of mitochondria with decreased matrix density in 20 Gy radiation group which were severer in 40 Gy radiation group. Combined group showed endothelial changes and disruption of Z-band worse than radiation alone group as well as increased connective tissue, which was considered as a hallmark of late change in radiation-induced heart disease.

Conclusion : This results showed minimal enhancement of the radiation-induced cardiomyopathy in rats by cis-DDP.

Key Words : Radiation, cis-dichlorodiammineplatinum(II), Heart

서 론

심장은 수년간 방사선에 내성이 있는 기관으로 알려져 왔으나¹¹⁾ Stewart등²⁾에 의하여 종격동에 발생한 악성림프종 혹은 유방암환자에서 방사선치료후 심장의 방사선손상에 의한 합병증이 발표된 이래 심장이 방사선에 예민한 기관으로 알려지게 되었다. 방사선에 의한 심장의 손상은 심낭염으로 인한 심낭삼출액과 심낭 섬유화가 생기고 심근의 괴사 및 섬유화를 일으켜서 심부전증을 초래한다³⁾. 근래에는 암치료에 방사선치료와 항암제를 병용하는 경우가 증가하고 있으며, 그 목적은 방사선치료는 국소제어율을 높이고 항암제는 원격전이를 감소시킴으로써 생존율을 향상시키기 위함이다. 항암제 중에는 방사선의 효과를 증강시키는 작용이 있으며 이런 증강효과가 정상조직에도 있을 경우는 합병증이 증가되어 치료가능비(therapeutic ratio)는 감소될 수 있기 때문에 임상에 사용하기 전에 많은 실험연구가 필요하다.

cis-dichlorodiammineplatinum(II)(이하 cis-DDP)는 근래에 가장 많이 사용되는 항암제로서 특히 폐암과 식도암⁴⁾, 두경부암⁵⁾, 고환암⁶⁾, 난소암⁷⁾ 및 방광암⁸⁾에 좋은 반응을 보인다고 하였다. cis-DDP는 platinum complex로서 1969년 Rosenberg등⁹⁾에 의하여 항암작용이 있다고 보고되었으며, 또한 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실이 많은 실험연구에서 입증되고 있다¹⁰⁻¹²⁾. cis-DDP의 방사선에 대한 증강효과의 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았으나 방사선조사후에 생기는 준치사손상(sublethal damage)과 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지시키는 작용이 있다고 하였으며¹³⁾, 또한 저산소세포에서 방사선민작제(radiosensitizer)로서 작용한다고 하였다^{14,15)}. 이러한 항암제의 방사선에 대한 증강효과는 항암제의 종류^{16,17)}, 조직의 종류^{18,19)}, 방사선 조사와 항암제투여간의 시간간격에 따라 다양하다²⁰⁾. 항암제 중 adriamycin은 심장에 손상을 일으킨다는 사실은 알려져 있으나²¹⁻²³⁾, cis-DDP의 심장에 대한 작용과 방사선 조사와의 상호작용은 아직까지 확실하게 알려져 있지 않다. 이에 저자는 흰쥐의 심장에 방사선조사와 cis-DDP를 투여하여 심장의 조직병리학적 변화를 관찰함

으로써 방사선량에 따른 심장손상과 cis-DDP가 심장에서 방사선의 효과에 미치는 영향을 파악하기 위하여 본 실험연구를 시도하였다.

실험대상 및 방법

실험대상은 생후 4-5개월, 체중 200-300 gm의 흰쥐(Sprague-Dawley)48마리를 사용하여 정상대조군, cis-DDP투여군, 방사선조사 단독군, 방사선조사와 cis-DDP투여 병용군의 4군으로 대별하였다(Table 1). 정상대조군은 방사선 조사나 약물사용이 없는 흰쥐 4마리를 사용하였으며, cis-DDP투여군은 cis-DDP(Cisplan, 동아제약) 6mg/kg을 흰쥐의 복강내에 주입하였다. 방사선조사 단독군은 방사선량에 따라 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 30 Gy 및 40 Gy를 각각 단일조사하였다. 방사선조사와 cis-DDP병용군은 방사선조사 직후에 cis-DDP(6mg/kg)를 복강내에 주입한 군으로서 방사선량은 방사선조사 단독군과 같이 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 30 Gy 및 40 Gy를 단일조사하였다. 방사선조사방법은 흰쥐를 에테르로 가볍게 흡입마취시킨후 고정틀에 사지를 고정시키고 6MV의 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐의 심장에 단일조사하였다. 타겟트와 조사면간의 거리는 80 cm로 고정하였다.

실험이 완료된후 30일에 동물을 경추탈골에 의하여

Table 1. Grouping of rats

Group	Radiation dose(Gy)	No. of rats
Normal control		4
4Cis-DDP		4
4Radiation	10	4
	15	4
	20	4
	30	4
	40	4
Radiation+cis-DDP	10	4
	15	4
	20	4
	30	4
	40	4
Total		48

Table 2. Light Microscopic Findings of Myocardium

Group	Interstitial tissue			Myocardial muscle
	cong	inflamm	fibrosis	necrosis
Normal control	—	—	—	—
cis-DDP	—	+	—	—
X-10Gy	-/+	+ /+++	+	+ /+++
X-15Gy	-/+	-/+	-/+	++ /++++
X-20Gy	-/+	+ /+++	+	++ /++++
X-30Gy	- /++++	+ /++++	+	+ /++++
X-40Gy	—	—	++	++
X-10Gy + cis-DDP	—	+ /+++	—	++ /++++
X-15Gy + cis-DDP	—	-/+	—	+ /++++
X-20Gy + cis-DDP	—	+	+	++ /++++
X-30Gy + cis-DDP	—	+ /+++	+ /++++	++ + /++++ +
X-40Gy + cis-DDP	—	+ /+++	+ /+++	+++

cong : congestion, inflamm: Inflammatory cell infiltrations
 — : No change, + : Minimal change, ++ : Mild change
 +++ : Moderate change, ++++ : Severe change

희생시키고 개흉하여 심장을 적출하여 육안적으로 관찰한후 10% 중성포르말린에 고정하고 Hematoxylin-Eosin염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰하였다. 전자현미경 검사를 위하여 1mm³의 조직을 1% OsO₄ in phosphate buffer(pH 7.4)용액에 2시간 고정시킨후 알코홀로 탈수하고 Epon 812에 포매하여 박절한후 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하여 전자현미경(Hitachi Hu-600)으로 관찰하였으며 심장의 광학현미경소견과 전자현미경소견을 토대로 하여 cis-DDP가 흰쥐의 심장에서 방사선조사에 미치는 영향을 비교 관찰하였다.

실험성적

A. 광학현미경학적 소견

실험을 완료한후 동물을 희생시키고 개흉하여 심장의 육안적 소견을 관찰한 결과 정상대조군과 비교하여 상이점은 없었으며 각 군의 광학현미경소견은 Table 2와 같다.

1. 정상대조군

정상대조군의 심근조직의 근원섬유(myofibril)와 간질조직이 정상으로 유지되어 있었다(Fig. 1).

2. cis-DDP투여군

cis-DDP투여군은 근원섬유에 국소적인 변성(de-

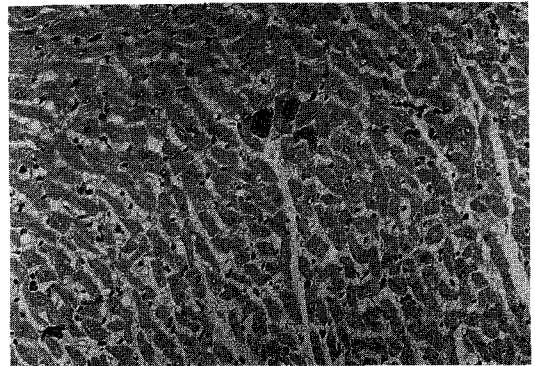


Fig. 1. Myocardium of normal control rat: Regular arrangement of myofibers is observed (H&E, ×100)

generation)과 주위에 염증세포침윤이 관찰되었다(Fig. 2).

3. 방사선조사 단독군

방사선조사 10 Gy군에서 심근의 간질조직에 경미한 부종, 울혈 및 염증세포침윤이 관찰되었으며 30 Gy이상에서 더욱 심하였다. 심근의 섬유화도 10 Gy에서 보이기 시작하여 40 Gy에서 중등도로 관찰되었다.

심근의 괴사는 10 Gy군에서 보이기 시작하여 15Gy와 20 Gy에서 더욱 심하여졌으나(Fig. 3) 30

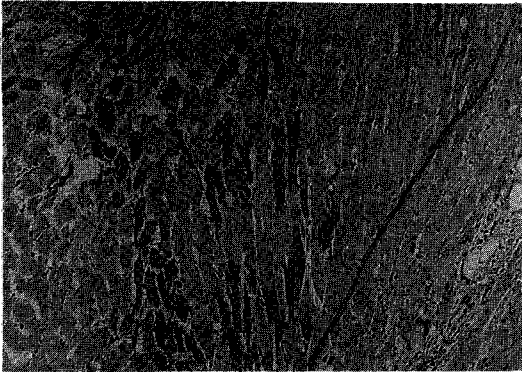


Fig. 2. Myocardium of cis-DDP only group: Focal degeneration of myofibers and a few inflammatory cells infiltration are noticed(H&E, ×100)

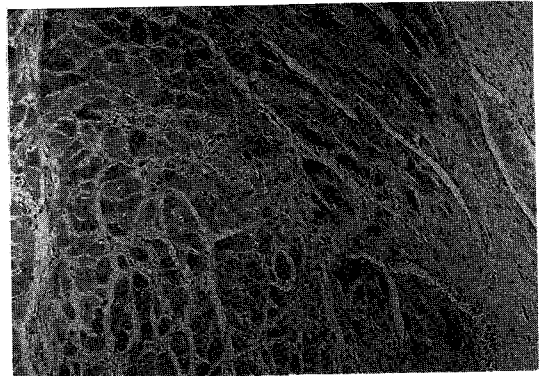


Fig. 4. Myocardium of X-40Gy with cis-DDP: Irregular fibrosis in ischemic injured area(H&E, ×100)

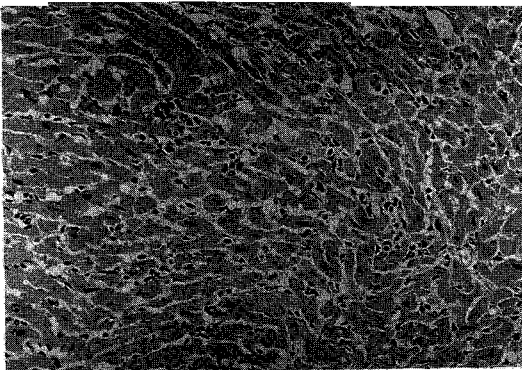


Fig. 3. Myocardium of X-20Gy: Moderate infiltration of mononuclear cells in interstitium with focal ischemic change is seen(H&E, ×100)

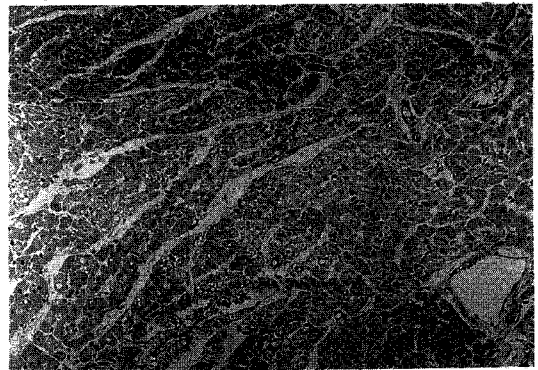


Fig. 5. Myocardium of X-40Gy with cis-DDP: Multifocal ischemic necrosis of myofibers(H&E, ×40)

Gy와 40 Gy에서는 중등도로 관찰되어 방사선량과 비례하지 않았다.

4. 방사선조사와 cis-DDP 병용군

심근의 간질조직에 염증세포침윤은 방사선조사 10 Gy 병용군에서 경미하게 보이기 시작하여 40 Gy군에서 더욱 심하게 보였으며 방사선조사 단독군과 비교하여 차이점이 없었다. 간질조직의 섬유화는 20 Gy 병용군에서 나타나기 시작하여 30 Gy와 40 Gy 병용군에서 더욱 심하게 나타남으로서 방사선조사 단독군에 비하여 정도가 심하였다(Fig. 4). 심근괴사는 10 Gy 병용군에서 중등도로 관찰되었고 30 Gy와 40 Gy 병용군에서 심하게 관찰되어 방사선조사 단독군에 비하여 정도가 심화되었다(Fig. 5).

B. 전자현미경소견

정상대조군의 심근세포(cardiocyte)와 내피세포(endothelial cell)는 정상으로 유지되어 있었다(Fig 6). 방사선조사 20 Gy군에서 Z-band가 중등도로 파괴되어 있었으며 사립체(mitochondria)가 종창되었고 세포간질의 밀도(matrix density)가 감소되어 있었다. 20 Gy 병용군에서 20 Gy 단독군에 비하여 Z-band의 파괴와 내피세포의 변화가 더욱 심하여졌으며, 교원질성 결합조직이 침착되어 있었다. 40 Gy 방사선조사 단독군에서 Z-band의 파괴와 내피세포의 손상은 중등도이었다(Fig. 7). 40 Gy 병용군에서 사립체의 종창이 심하였으며 세포간질의 밀도가 심하게 감소되었고 능선(cristae)이 확실하게 보이지 않았으

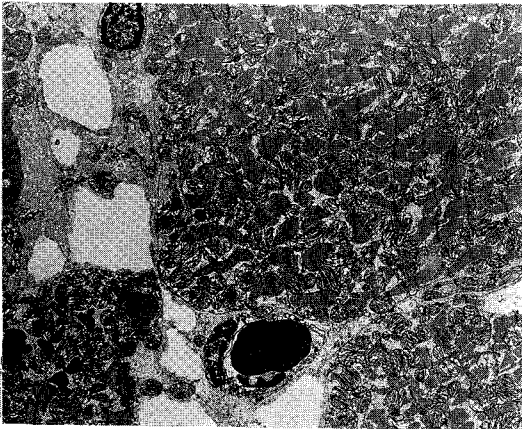


Fig. 6. Electron microscopic findings of normal heart of control rat: Normal cardiocyte and endothelial cell ($\times 5100$)



Fig. 8. Electron microscopic findings of heart after X-40 Gy with cis-DDP: Markedly swollen mitochondria with decreased matrix density and less prominent cristae and severe endothelial cell change ($\times 42500$)

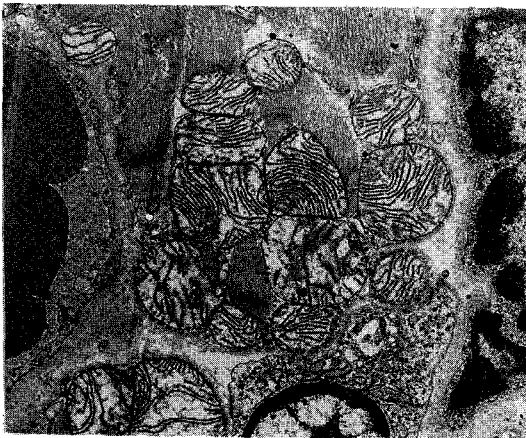


Fig. 7. Electron microscopic findings of heart after X-40 Gy: Moderate Z-band disarray and endothelial cell change ($\times 17000$)

며 방사선조사 단독군에 비하여 심한 내피세포의 변화가 관찰되었다(Fig. 8).

고 찰

흉부에 발생한 악성종양에 방사선치료를 시행하는 경우 심장은 불가피하게 방사선손상을 받게 된다. 심장의 방사선손상에 의한 조직학적변화에 관한 연구는 많이 되어 왔으며^{24, 25)}, 주 병변으로 심낭염(pericar-

ditis)에 의한 심낭섬유화(pericardial fibrosis)와 심낭삼출액(pericardial effusion)이 생기고, 만연성 심근섬유화(diffuse myocardial fibrosis)와 혈관에 손상이 일어난다. 이러한 변화의 정도가 심해짐에 따라 심낭의 수축(pericardial constriction), 심낭압진(pericardial tamponade)과 심부전증(heart failure)을 초래하여 사망하게 된다²⁶⁾. 방사선조사에 의한 심장의 후유증은 악성림프종에서 5.8%, 유방암에서 3.4%의 빈도를 보인다²⁷⁾.

방사선조사에 의한 심장의 병리조직학적 변화를 시기별로 3단계로 분류하며 초기변화는 방사선조사후 6-48시간으로 범심염(pancarditis)으로서 이형성 삼출액(heteropic exudate)이 심낭, 심근(myocardium), 심내막(endocardium) 및 혈관에 침윤된다. 잠복기인 2단계는 방사선조사후 2-70일 이내로서 광학현미경상에서는 대부분 정상으로 보이나 드물게 심근의 변성(myocardial degeneration)과 괴사 및 간질의 섬유화를 관찰할 수 있다. 말기는 방사선조사후 70일 이후로서 심낭에 진행성 섬유성 삼출액(fibrous exudate)과 섬유화가 생기며, 만연성 심근섬유화를 초래하여 말기의 주병변인 결합조직(connective tissue)의 증식이 관찰된다²⁶⁾. Fajardo와 Stewart²⁷⁾는 토끼에 20 Gy의 방사선을 단일조사하

여 가장 의미있는 조직학적변화는 광학현미경으로는 관찰할 수 없으나 전자현미경상에서 모세혈관의 내피세포가 세포질내의 관강으로 투사되거나 괴사되며 모세혈관벽이 파열되고, 이는 방사선조사후 2-70일내에 가장 심하였다고 하였다. 이러한 변화는 방사선에 의한 심근섬유화의 기전이 첫째, 모세혈관의 내피세포의 손상, 둘째, 모세혈관의 파괴, 셋째, 미세순환의 부족으로 인한 경색(ischemia)에 의한 것이라는 가설을 뒷받침하여 준다고 하였다. McChensney등²⁸⁾에 의하면 개에서 15-20 Gy의 방사선을 단일조사하여 심근세포의 변성과 간질조직의 섬유증식이 관찰되었으며 20 Gy이상 조사한 경우 심근조직의 국소괴사를 볼 수 있었다고 하였다. Lauk등²⁹⁾에 의하면 흰쥐에서 방사선조사를 10 Gy이상 단일조사하여 심장병의 증상이 나타났으며 1년내 평균치사선량(LD₅₀)은 15-20 Gy이라 하였다. 20 Gy이상 조사한 경우 심외막(epicardium)의 중식세포(mesothelial cell)가 두꺼워지고 섬유조직의 침윤이 생기며 심근조직의 변성과 괴사가 관찰되었고 하였다. 심낭과 심근의 방사선 손상의 기전은 다르며 심낭의 변화는 중식세포의 삼출성 반응이며, 심근의 변성은 모세혈관의 손상에 의하여 이차적으로 심근조직의 위축과 변성이 오며 방사선 조사후 6주 이내에 나타날 수 있다고 하였다. 따라서 저자는 방사선조사후 30일에 심근의 변화를 관찰하였다. 또한 심낭과 심근의 변화의 정도와 범위는 방사선량과 비례하지 않는다고 하였다. Warren³⁰⁾도 심근세포의 변화는 혈관과 결합조직의 손상에 의한 것이며 심근섬유는 방사선에 예민하지 않다고 하였다. 이등³¹⁾은 심근세포의 변성, 괴사와 간질조직내 섬유증식이 방사선량 10 Gy에서 나타나기 시작하여 방사선량이 증가될수록 더 심하게 관찰되었다고 하였다. 전자현미경소견은 McChensney등²⁸⁾에 의하면 심근세포의 변성과 파괴 및 내피세포와 혈관주위의 부종, 사립체의 종창이 보였으며 방사선량이 증가될수록 변화가 심하여졌다고 하였다. 저자의 결과는 광학현미경상으로 방사선조사 10 Gy에서 심근의 괴사가 경미하게 보이기 시작하여 15 Gy와 20 Gy에서 중등도로 정도가 심하여졌으나 30 Gy와 40 Gy에서 경미하게 보임으로써 괴사정도가 방사선량에 비례하지 않았으며 이는 Lauk등²⁹⁾의 결과와 일치하는 소견이었다. 심근의 간질조직의 섬유화는 10 Gy에서 경미하게 보였으며

40 Gy에서 중등도로 보였다. 전자현미경상으로 20 Gy군에서 내피세포의 변화와 Z-band의 파괴가 경미하게 나타났으며 사립체의 종창과 세포간질의 밀도가 감소되었으며 40 Gy군에서 내피세포의 변화와 Z-band의 파괴가 더 심하여졌으며 이런 변화는 Fajardo와 Stewart²⁷⁾가 방사선에 의한 심근의 섬유화와 괴사의 원인이 모세혈관의 내피세포의 손상이라는 가설에 일치되는 소견이었다.

최근에는 암치료에 방사선치료와 항암제를 병용하는 경우가 증가되고 있으며 항암제 중에는 방사선의 효과를 증강시키는 작용이 있다는 사실이 밝혀지고 있다. 이 증강효과가 종양에만 국한되어 있지 않고 정상조직에서도 있을 경우 합병증이 증가되어 치료가능비(therapeutic ratio)는 오히려 감소 될 수 있기 때문에 임상에 적용하기전에 많은 실험연구가 이루어져야 된다. 방사선조사와 항암제를 병용함으로써 항암제가 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실은 1959년 D'Angio등³²⁾이 Wilms종양 치료시 방사선조사와 Actinomycin-D를 병용하여 방사선폐염과 피부반응이 더욱 심해짐을 보고한 이래 방사선조사와 항암제간의 상호작용에 관한 많은 연구가 진행되고 있다¹⁰⁻¹²⁾. 방사선조사와 항암제를 병용하는 경우 그 효과가 상가작용(additive)인지 그 이상의 상승작용(supraadditive)인지 정확하게 분류하는 것은 불가능하며 그 이유는 isobologram에 의한 자료분석이 필요하기 때문이다. 항암제와 방사선조사를 병용한 경우 어떤 일정한 효과를 정량적 종말점(endpoint)으로 하여 정량적 종말점을 일으키는데 요구되는 방사선조사 단독의 방사선량과, 방사선조사와 항암제를 병용한 경우의 방사선량의 비율을 증강율(enhancement ratio) 혹은 투여량-효과인자(dose effect factor, DEF)라 한다. 증강율은 항암제의 종류^{16,17)}, 항암제의 용량, 종양 및 정상조직의 종류^{18,19)}, 방사선량, 방사선 선량율(dose rate), 방사선조사와 항암제투여 간의 시간간격에 따라 다양하다²⁰⁾.

항암제 중 Adriamycin은 심장에 독성이 있다는 사실은 잘 알려져 있으나²¹⁻²³⁾ 그 외의 항암제에 대한 연구가 아직 미흡한 실정이다. cis-DDP는 근래에 많이 사용되는 항암제로서 폐암⁴⁾, 두경부암⁵⁾, 고환암⁶⁾, 난소암⁷⁾에 좋은 반응을 보인다고 하였다. cis-DDP는 square-planar platinum coordination complex

로서 1969년 Rosenberg등⁹⁾에 의하여 항생 및 항암의 작용이 있다고 발표되었고, 1971년 Zak와 Drobnik³³⁾에 의하여 방사선조사와 작용하여 방사선의 효과를 증강시킬 수 있다는 사실이 알려졌다. 그 후 많은 동물실험에서 입증되고 있다. cis-DDP의 방사선에 대한 증강작용의 기전은 platinum약제가 방사선과 같이 세포의 DNA에 변화를 일으키고 DNA의 같은 가닥(strand)에 2개의 근접된 guanine에 결합하여 치사효과를 일으키므로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 알려져 있다³⁴⁾. Richmond와 Power¹⁰⁾는 cis-DDP가 방사선의 먼작용(radiosensitizer)로서 작용하며 특히, 저산소세포에서 그 작용이 크다고 하였으며 Douple등¹³⁾은 cis-DDP가 방사선조사후에 생기는 준치사손상(sublethal damage)과 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지한다고 하였다. 또한 Yan등³⁵⁾은 cis-DDP가 종양의 재산소화(reoxygenation)를 일으키므로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였으나 아직까지 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.

cis-DDP와 방사선조사간의 시간간격에 따라 증강정도가 다르며 증강효과가 가장 높은 시기에 관한 연구가 많이 되어왔다. Overgaard와 Khan³⁶⁾은 C₃H mammary carcinoma에 cis-DDP와 방사선조사를 병용하여 동물의 50%가 국소제어(local control)되는 TCD₅₀을 관찰한 결과, 방사선조사전 30분에 cis-DDP를 투여한 경우 증강율이 1.7로서 가장 높았고 방사선조사직후와 4시간후는 1.2-1.3이었다고 하였다. Lelieveld등³⁷⁾은 항암제투여와 방사선조사를 동시에 할때 증강율이 가장 높았으며 시간간격이 짧을수록 높았다고 하였다. Twentyman등³⁸⁾은 종양에서 cis-DDP와 방사선조사간의 시간간격에 따라 종양의 성장억제(growth delay)의 차이가 없었다고 하였으며, Douple등¹³⁾도 피부반응을 관찰하여 시간간격에 따른 증강정도의 차이가 없었다고 하였다. 정상조직에서는 cis-DDP투여를 방사선조사와 동시에 시행할 경우 증강율이 가장 높으며, 다음은 방사선조사직후 그리고 방사선조사전의 순서로 증강율의 차이가 있다는 보고도 있었다^{39,40)}. 따라서 cis-DDP투여와 방사선조사간의 시간간격에 따른 증강효과에 관한 결과는 다양하였으며 저자는 정상심장에 방사선조사를 시행하였기 때문에 cis-DDP를 방사선조사직후에 투여하였다.

cis-DDP의 방사선효과에 대한 증강작용의 기전은 확실하게 밝혀지지 않았으나 방사선조사전에 cis-DDP를 투여한 경우 증강효과가 높은 것은 cis-DDP가 저산소세포에 대한 방사선감작효과가 있다고 할 수 있으며, 방사선조사후 투여한 경우 증강효과가 높은 것은 방사선조사에 의한 준치사손상(sublethal damage)의 회복을 저지하는 작용이 있다고 할 수 있다.

cis-DDP와 방사선조사를 병용하여 증강율은 종양과 정상조직의 종류에 따라 다르며 종양에서는 1.34-2.16^{18,20)}으로 보고되었으며, 정상조직 중 식도는 1.5⁴¹⁾, 공장의 소낭선세포(jejunal crypt cell)는 1.22⁴²⁾, 피부는 1.08-1.35⁴³⁾, 신장은 1.1-1.3⁴⁴⁾으로 다양하다. 그러나 심장에서의 증강율에 대한 보고는 아직 없었다. 저자의 결과에서 심근의 괴사는 방사선조사 단독군과 병용군 모두 10 Gy에서 나타나기 시작하였으나, 30 Gy 이상에서는 병용군에서 현저하게 괴사정도가 심하였다. 심근의 간질조직의 섬유화도 방사선단독군과 병용군 모두 10 Gy군에서 경미하게 나타났으며 30 Gy 이상에서 병용군에서 섬유화가 더 심하였다. 전자현미경상에서 Z-band의 파괴와 내피세포의 변화가 병용군에서 방사선단독군에 비하여 현저하게 심하였다. 그러나 심근의 괴사와 섬유화가 방사선조사 단독군과 cis-DDP병용군 모두 방사선량 10 Gy군에서 나타나기 시작하였고 방사선량에 따라 변화가 비례하지 않았기 때문에 증강율은 산출할 수 없었다. 이 결과를 기초로 하여 앞으로 방사선조사를 분할조사하고 실험완료후 70일이후의 말기의 변화를 관찰하여 심장에서 cis-DDP가 방사선에 대한 상승작용의 유무와 증강율을 정확하게 파악하기 위한 연구가 필요하다고 사료된다.

결 론

cis-DDP가 심장에서 방사선의 효과에 미치는 영향을 파악하기 위하여 흰쥐 48마리를 대상으로 방사선조사 단독군(10,15,20,30,40 Gy, single dose), cis-DDP 투여군(6mg/kg), 방사선조사후 cis-DDP 투여한 병용군으로 분류하여 심장의 조직병리학적변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 방사선조사에 의한 심근괴사와 간질조직의 섬유화는 방사선조사후 30일에 10 Gy군에서 나타나기

시작하였으며 심근의 섬유화는 방사선량이 증가됨에 따라 약간 증가되었으나 심근괴사의 정도는 방사선량에 비례하지 않았다. 전자현미경소견은 20 Gy 단독군에서 중등도의 Z-band의 파괴와 사립체의 종창 및 세포간질의 밀도의 감소를 보였으며 40 Gy에서 더 심한 변화를 보였다.

2. 방사선조사와 cis-DDP 병용군에서 심근의 괴사와 간질조직의 섬유화는 방사선량 10 Gy에서 나타났으며 20 Gy까지는 그 정도가 방사선조사 단독군과 유사하였으나 30 Gy 이상에서는 cis-DDP 병용군이 방사선조사 단독군에 비하여 정도가 현저하게 심하여졌다. 전자현미경소견은 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 내피세포의 변화와 사립체의 종창이 더 심하였으며 세포간질의 밀도가 더 심하게 감소되어 병용군에서 심장의 방사선손상이 약간 증강되었다.

REFERENCES

1. Warthin AS, Pohle EA: The effect of roentgen rays on the heart I. The microscopic changes in the heart muscle of rats and rabbits following single exposure. *JAMA* 89:1825-1829, 1927
2. Stewart JR, Fajardo LF, Cohn KE, et al: Radiation-induced heart disease. A study of 25 patients. *Radiology* 89:302-310, 1967
3. Fajardo LF, Stewart JR: Experimental radiation-induced heart disease I. Light microscopic studies. *Am J Path* 59:299-316, 1970
4. Rozenzweig M, von Hoff DD, Slavik M, et al: Cis-diammineplatinum(II). *New Cancer drug. Ann Int Med* 86:803-812, 1977
5. Wittes RE, Brescia R, Young CW, et al: Combination chemotherapy with Cis-platin and bleomycin in tumors of the head and neck. *Oncology* 32:202-207, 1975
6. Highby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, et al: Diammine-dichloroplatinum- A phase I study showing response in testicular and other tumor. *Cancer* 33:1219, 1974
7. William CJ, Meed B, Arnold A, et al: Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma: Initial experience using a platinum-based combination. *Cancer* 49:1778-1783, 1982
8. Herr HW, Yogoda A, Bata M, et al: Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. *Cancer* 52:2205-2208, 1983
9. Rosenberg B, von Camp L, Trosko JE, et al: Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. *Nature Lond* 222:385, 1969
10. Richmond RC, Power FL: Radiation-sensitization of bacterial spore by Cisdichlorodiammineplatinum(II). *Radiat Res* 68:251-257, 1976
11. Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL: Radiation-induced DNA damage and lethality in *E. Coli* as modified by the antitumor agent. Cis-dichloroplatinum(II). *Radiat Res* 71:447-460, 1977
12. Douple EB, Richmond RC, Logen ME: Therapeutic potentiation in mouse mammary tumor and in intracerebral rat brain tumor by combined treatment with Cisdichlorodiammineplatinum(II) and radiation. *J Clin Hemat Oncol* 7:585-563, 1977
13. Douple EB, Eatons WL, Talloh ME: Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1383-1385, 1979
14. Douple EB, Richmond RC: Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Brit J Cancer* 37(supple III) 98-102, 1978
15. Douple EB, Richmond RC: Radiosensitization of hypoxic tumors cells by cis- and trans-dichlorodiammineplatinum(II). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1369-1372, 1979
16. Phillips TL, Fu KK: Quantitation of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissue. *Cancer* 37:1186-1200, 1976
17. Phillips TL, Fu KK: Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissue. *Cancer* 40:487-494, 1978
18. Bartelink H, Kallmann RF, Rapcchietta D, et al: Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedule of cis-dichlorodiammineplatinum(II) and irradiation. *Radiother Oncol* 6:61-74, 1986
19. Phillips TL, Fu KK: The interaction of drug and radiation effects on normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:59-64, 1978
20. Fu KK: Biologic basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy.

- Cancer 5:2123-2130, 1985
21. **Blum RH, Carter SK:** Adriamycin: A new anti-cancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 80:249-259, 1974
 22. **Lefrak EA, Pitha J, Rosenheims:** A clinico-pathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32:302-314, 1973
 23. **Donaldson SS, Glick JM, Wilbur JR:** Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. *Ann Intern Med* 81:407-408, 1974
 24. **Cohn Ke, Stewart JR, Fajardo LF, et al:** Heart disease following radiation. *Medicine* 46:281-298, 1967
 25. **Fajardo LF, Stewart JR, Cohn KE:** Morphology of radiation-induced heart disease. *Ach Path* 86:512-519, 1968
 26. **Fajardo LF, Stewart JR:** Capillary injury preceding radiation-induced myocardial fibrosis. *Radiology* 101:429-433, 1971
 27. **Fajardo LF, Stewart JR:** Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Laboratory Investigation* 3:29:244-257, 1973
 28. **McChesney SL, Gillette EL, Power BE:** Radiation-induced cardiomyopathy in the dogs. *Radiat Res* 113:120-132, 1988
 29. **Lauk S, Kizsel E, Buschmann J, et al:** Radiation-induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:801-808, 1985
 30. **Warren S:** Effects of radiation on the normal tissue. IV. Effect on the cardiovascular system. *Arch Path* 34:1070, 1942
 31. **Lee YS, Lee KJ, Rhee CS:** An experimental study on the effects of irradiation combined with microwave hyperthermia on the heart in the guinea pig. *Ewha Medical Journal* 14:23-43, 1991
 32. **D'Angio GJ, Farber D, Maddok CL:** Potentiation of X-ray effects by actinomycin-D. *Radiology* 73:175-177, 1959
 33. **Zak M, Drobnik J:** Effect of cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the post-irradiated on lethality ion mice after with X-ray. *Strehelentherapie* 141:112-115, 1971
 34. **Szumiel I, Nias AHW:** The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on chine hamster ovary cells in vitro. *Br J Cancer* 33:450-458, 1976
 35. **Yan R, Duran RE:** The response of hypoxic cells in SCL VII murine tumor to treatment with cisplatin and X-ray. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 20:271-274, 1991
 36. **Overgaard J, Kahn AR:** Selective enhancement of radiation response in a C₃H mammary carcinoma by cisplatin. *Cancer Treat Rep* 65:501-503, 1981
 37. **Lelieveld P, Scoles MA, Brown JM, et al:** The effect of treatment in fractionated schedules with the combination of X-irradiation and six cytotoxic drugs on the RIF-1 tumor and normal mouse skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 111-121, 1985
 38. **Twentyman PR, Kellman RF, Brown JM:** The effects of time between X-irradiation and chemotherapy on the growth of three solid mouse tumors III Cis-diamminedichloroplatinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1365-1367, 1979
 39. **Tanabe M, Godat d, Kallman RF:** Effects of fractionated schedules of irradiation combined with cis-diamminedichloroplatin(II) on the SCCVII/ST tumor and normal tissue of the C₃H/KM mouse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 1523-1532, 1987
 40. **von der Maase H:** Experimental studies on interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissue and solid tumor. *Radiat Oncol* 7:47-68, 1986
 41. **Philips TL:** Rationale for the selection of combined treatment schedule using fractionated radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1369-1372, 1979
 42. **von der Maase H:** Interaction of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-dichlorodiammineplatinum(II) in intestinal crypt cells. *Br J cancer* 49:779-786, 1984
 43. **von der Maase H:** Effect of cancer chemotherapeutic drugs in the radiation-induced skin reaction in mouse feet. *Br J Radiol* 57:697-707, 1984
 44. **Stewart FA, Bohlken S, Bartelink H:** Renal damage in mice after treatment with cis-platinum alone or in combination with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:927-933, 1986