

## 방사선조사후 발생한 심장손상에서 Pentoxifylline 이 미치는 효과

인제대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 병리학교실\*

서현숙 · 양광모 · 강승희 · 강윤경\*

= Abstract =

### The Effect of Pentoxifylline on Radiation-Induced Cardiac Injury in ICR Mice

Hyun Suk Suh, M.D., Kwang Mo Yang, M.D., Seung Hee Kang, M.D.  
and Yun Kyung Kang, M.D.\*

*Department of Radiation Oncology, \*Anatomic Pathology, Inje University Seoul Paik Hospital*

**Purpose:** Chest irradiation leads to a significant cardiac injury in a number of patients. To prevent, or to reduce the risk of radiation-induced cardiac injury, pentoxifylline (PTX), a haemorrhologic agent that improves the blood flow through small blood capillaries has been employed.

**Materials and Methods:** One hundred and eighty ICR mice were divided into three study groups: control, radiation alone, and radiation-pentoxifylline. Each group was subdivided into 12 subgroups: 1, 3, 6 and 10 days and 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 and 20 weeks by observation period after irradiation. The total 15Gy of radiation was delivered in a single fraction through anterior mediastinal port. Pentoxifylline was injected subcutaneously daily 50mg/kg to the back of the mice from the first day of irradiation throughout the observation period. The mice of each group after a certain observation period were sacrificed and sectioned for histopathologic examination of the heart.

**Results:** The findings of acute radiation-induced carditis i.e., heterophilic infiltration and vacuolization and ballooning of endothelial cells were observed upto 6 weeks and reduced sharply afterwards. The late radiation effects including pericarditis with mononuclear cell infiltration, pericardial fibrosis, endothelial cell changes, myocardial degeneration and fibrosis present from 4 weeks onwards after irradiation but with various degree of severity. The overall process of pathologic changes of radiation-pentoxifylline group was similar to those of radiation alone group but the duration of acute stage was relatively short and the severity of late cardiac toxicity was much lesser compared with those of radiation alone group.

**Conclusion:** Pentoxifylline can effectively reduce the late radiation-induced cardiac injury and resolve the acute effects relatively rapidly.

**Key Words:** Cardiac Injury, Radiation, Pentoxifylline

## 서 론

흉부방사선조사시 심장이 포함되면 다양한 정도의 심장손상이 발생할 수 있다<sup>1,2)</sup>. 이들의 발생빈도는 방사선에너지, 방사선조사방법, 총방사선량, 분할조사량의 크기 및 방사선조사야에 포함된 심장면적등에 의해 달라 진다<sup>3-5)</sup>.

방사선에 의한 심장손상은 급성과 만성으로 분류되며 급성손상은 심근세포와 간질세포의 직접적인 손상에 의한 것이고 만성손상은 혈관의 내피세포손상, 혈전형성, 혈관폐쇄 등이 일어나면서 심근의 혈류공급이 감소되고 따라서 심근의 허혈상태와 섬유화가 초래되어 발생하는 것이다<sup>6-8)</sup>.

Pentoxifylline {3,7-dimethyl-1(5-oxyhexyl-xanthine)} (이하 PTX로 약함)은 methyl xanthine유도체로써 혈류장에 개선제로 임상에서 활발히 쓰이고 있다<sup>9-13)</sup>. 방사선조사후 혈관손상으로 인한 부작용을 억제하기 위해 PTX을 사용할 수 있으며 이를 이용한 동물 및 임상실험이 활발히 진행되고 있다. 현재 일부 장기를 대상으로 한 연구에서는 만성 방사선 부작용을 감소시키는 것으로 보고되었으나 심장을 대상으로 한 연구는 이루어지지 않은 상태이다.

본 연구는 흉부방사선조사후 PTX을 투여하여 심장에서 발생하는 심장손상에 의한 변화를 병리조직학적 검사를 통해 관찰함으로써 이 약제가 미치는 효과를 분석해 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험동물

체중 약 20-25g 전후의 ICR마우스 수컷 180마리를 각각 대조군, 방사선조사단독군, 방사선조사와 PTX 투여군으로 구분하고 각 군은 다시 방사선조사후의 기간에 따라 1, 3, 6, 10일과 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 주의 12개소군으로 나누었다. 이외에 여분의 마우스에 방사선조사를 한후 PTX을 투여하여 1년간 생존이 가능하였던 경우도 포함하여 관찰하였다.

마우스는 적절한 온도, 습도 및 환기가 유지되는 방에서 사육되었으며 상품화된 사료를 먹였다.

박테리아성 감염을 방지하여 마우스의 생존율을 향상시키기 위해 방사선조사 2주전부터 희생될 때까지 tetracycline(2g/l)을 넣은 음용수를 취하도록 하였다.

### 2. 흉부방사선조사

마우스를 ether로 흡입마취시킨후 아크릴류판에 고정하고 4MV 선형가속기를 이용하여 2cm×2cm의 조사야로 심장을 포함한 흉부에 조사하였다. 본 연구에서는 15Gy를 일회로 조사하였는데 이 방사선량은 동물실험연구에서 혈관계통의 동맥경화(arteriosclerosis)와 죽상경화(atherosclerosis)와 같은 혈관손상을 발생시킬 수 있다는 결과에 근거하여 결정되었다<sup>6, 14, 15)</sup>.

Ionization chamber와 열형광선량계(thermoluminescent dosimeter, TLD)를 이용하여 조사된 방사선량을 확인하였다. 대조군은 방사선조사군과 동일한 방법으로 마취시킨 후 방사선조사실로 이동시켰으나 방사선조사는 시행되지 않았다.

### 3. Pentoxifylline 투여

한독약품의 pentoxifylline(Trental<sup>®</sup>)을 1일 50mg/kg씩 방사선조사 다음날부터 실험완료시까지 매일 배부의 좌우 측에 번갈아 피하주사 하였다. 이 약제량은 마우스를 대상으로 한 연구보고를 기초로 하여 얻어진 양이다<sup>9)</sup>.

### 4. 병리조직학적 관찰

일정한 관찰기간후 마우스의 복강 내에 ketamine을 주사하여 마취시킨 후 흉곽을 절개하여 노출시키고 심장을 절제하였다. 이를 10% 중성 완충 포르말린액에 24시간 고정시킨 후 양면 면도날로 1-2mm 두께로 횡단절단 하였다. 통상적인 방법으로 파라핀 블록을 만들어 6 $\mu$ m 두께로 박절하여 표본슬라이드를 제작한 후 hematoxylin-eosin염색을 시행하였다.

만성변화중 섬유화과정 및 정도를 관찰하기 위하여 Masson's trichrome염색을 8주 이후의 군에 대하여 시행하였다.

### 5. 광학현미경적 소견

방사선조사에 의한 심장손상을 hematoxylin-eosin 염색과 Masson's trichrome염색을 통해 관찰하여 급성 및 만성소견으로 나누었고, 병변의 정도에 따라 각각 4등급으로 분류한 후 합산하여 점수화 하였다.

#### 1) 급성기 변화

- 이염성백혈구성 심낭염 (Acute pericarditis with heterophilic infiltration)

- 혈관내피세포의 공포화 및 풍선화 (Vacuolization and ballooning of endothelial cells)

2) 만성기 변화

· 단핵세포성 심낭염 (Pericarditis with mononuclear cell infiltration)

- 심낭 섬유화 (Pericardial fibrosis)
- 혈관내피세포 변화 (Endothelial cell changes)
- 심근의 퇴행성변화 (Myocardial degeneration)
- 심근 섬유화 (Myocardial fibrosis)

3) 손상정도의 등급

- 0 ; 상기의 병변이 전혀 관찰되지 않는 경우(absent) ; 0
- 1 ; 상기의 병변이 국소적으로/경미하게 관찰되는 경우 (focal and/or mild) ; +
- 2 ; 상기의 병변이 미만성으로/중등도로 관찰되는 경우 (diffuse and/or moderate) ; ++
- 3 ; 상기의 병변이 심하게 관찰되는 경우 (severe) ; +++

6. 통계처리방법

본 실험결과에 대해 Student's t-test를 이용하여 각 군의 관찰기간에 따른 변화의 유의성과 각 군간의 변화정도의 차이의 유의성검증을 실시하였다.

결 과

1. 체중 및 혈액소견

마우스의 관찰기간별 평균체중은 각 군에서 유사하였고 시간에 따라 정상적인 체중증가를 보였다. 백혈구 수는 방사선조사단독군이 2주까지 PTX투여군은 3주까지 정상범위보다 감소해 있었고 이후 정상 혹은 약간 증가된 양상을 보여 주었다.

2. 광학현미경적 소견

방사선조사가 시행되지 않은 대조군은 4주군과 6주군에서 심근내에 림프구의 침윤이 관찰되는 비특이성 심근염(lymphocytic myocarditis)외에는 별 특이한 소견을 보여주지 않았다.

실험군에서는 방사선조사 1-3일후에 심낭, 심근 및 심내막층에 (+ ~ ++)정도의 이염성백혈구의 침윤과 혈관의 울혈이 관찰되었다. 2주후부터 혈관내피세포의 공포형성과 풍선화현상이 관찰되었는데 3주후에는 방사선조사단독군에서만 (++) 이상의 지속적인 소견을 보였고 PTX투여군은 (+)이하의 소견만을 보여주었다

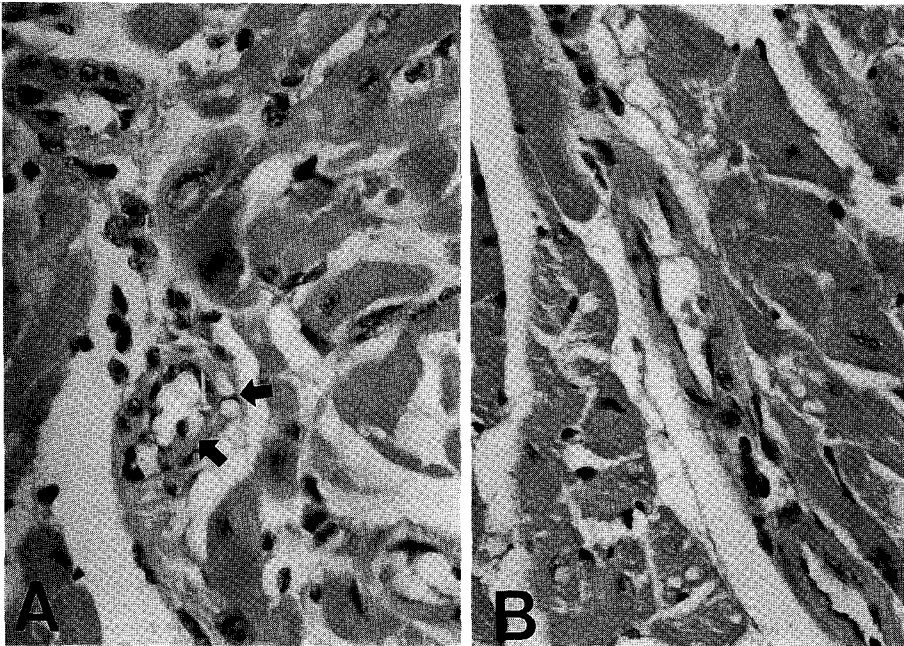
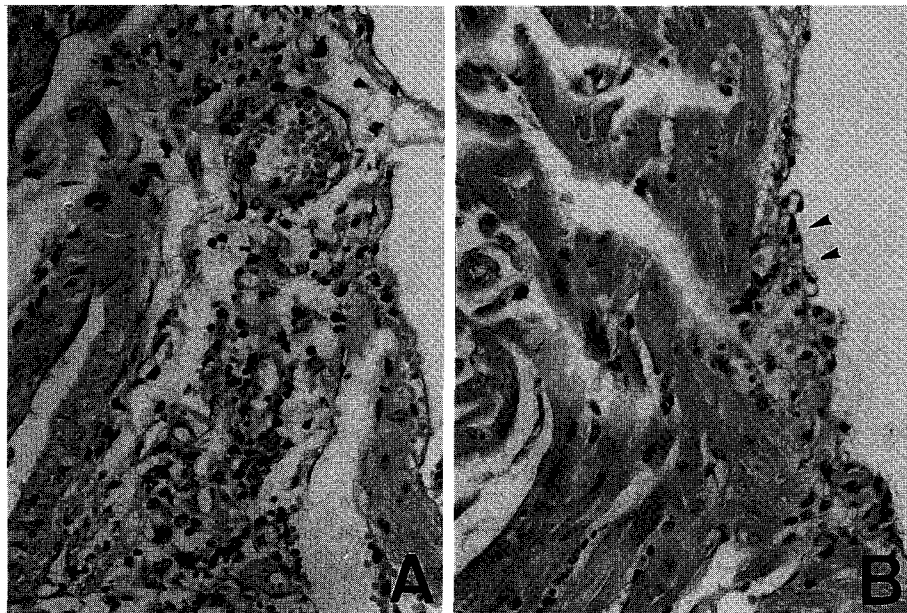
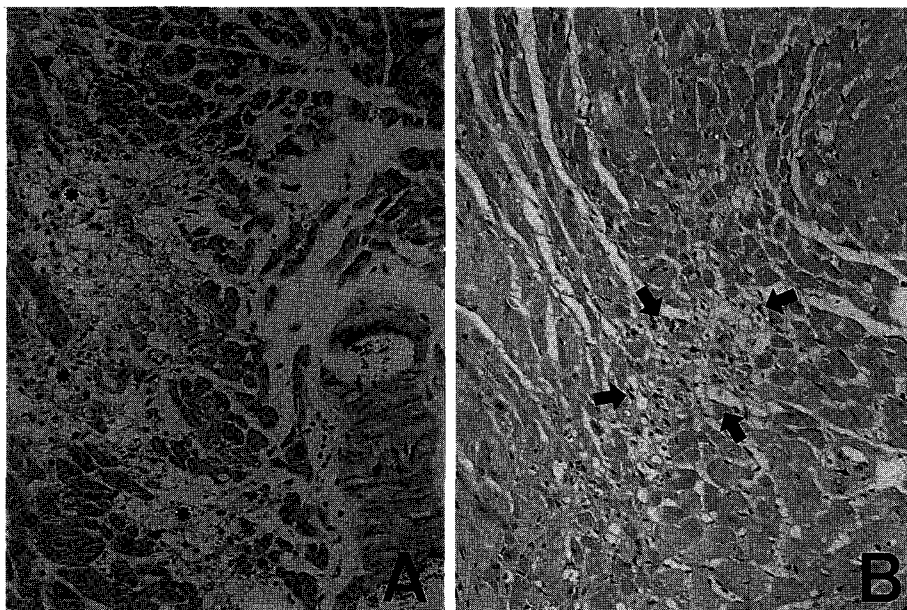


Fig. 1A, B. Heart sections of 5 weeks postirradiation group (H & E, ×400). A: Marked swelling of endothelial cells with narrowing of capillary lumen (arrows) is noted in radiation alone group. B: Minimal endothelial changes are encountered in pentoxifylline group.



**Fig. 2A, B.** Heart sections of 6 weeks postirradiation group (H & E,  $\times 200$ ).  
A: Radiation alone group reveals pericardium infiltrated by numerous mononuclear cells and interstitial edema. B: Pentoxifylline group shows only mild degree of mononuclear cell infiltration in visceral pericardium (arrowheads).



**Fig. 3A, B.** Heart sections of 12 weeks postirradiation group (H & E,  $\times 100$ ).  
A: Radiation alone group reveals extensive areas of myocardial degeneration (asterisks) accompanied by vacuolated and empty sarcolemmal sheaths. B: Pentoxifylline group shows only focal area of mild to moderate degree of myocardial degeneration (surrounded by arrows).

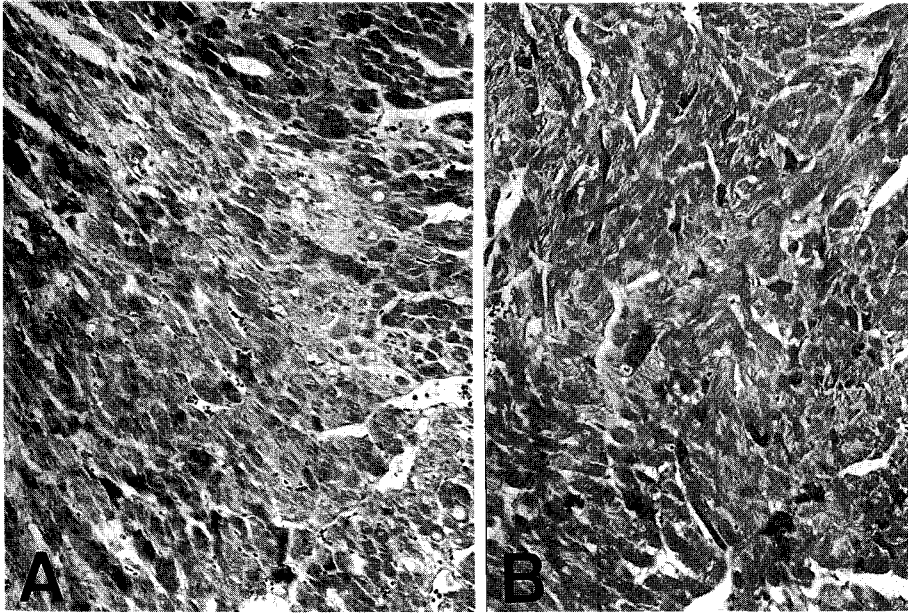


Fig. 4A, B. Heart sections of 20 weeks postirradiation (Masson's trichrome,  $\times 100$ ).  
A: Patchy or branching areas of interstitial fibrosis are noted in radiation alone group (grey to blue areas). B: Mild degree of interstitial fibrosis are seen in pentoxifylline group.

사선조사단독군에서만 (++) 이상의 지속적인 소견을 보였고 PTX투여군은 (+)이하의 소견만을 보여주었다 (Fig. 1). 방사선에 의한 만성손상소견인 심낭염은 방사선조사단독군에서 4주째 발현되었고 이와 유사한 소견이 PTX투여군에서는 5주째부터 관찰되었다. 이들 소견은 방사선조사단독군에서 6-8주에 걸쳐 (+++) 소견을 보여준 반면 PTX 투여군은 (+)정도를 유지하였다 (Fig. 2). 혈관내피세포변화 역시 방사선조사단독군에서만 지속되었다. 심근의 퇴행성변화가 12주부터 관찰되었는데 방사선조사단독군에서는 20주까지 (++)로 관찰된 반면 PTX투여군은 16-20주에 (+)정도의 소견만을 보였다 (Fig. 3). Masson's trichrome 염색에 의한 심근의 섬유화소견은 방사선조사단독군에서 12주에서 20주까지 미만성형태로 (++) 소견을 보여준 반면 PTX 투여군은 12주에 국소적인 심근의 퇴행성변화와 더불어 (+) 정도의 섬유화를 보였고 1년후에 관찰한 심근 섬유화도 유사한 정도로 관찰되었다 (Fig. 4).

급성심장손상의 병리학적 소견을 각군에 따라 점수화하여 1일-20주사이의 변화를 비교하여 보았다 (Fig. 5). 대조군은 1일-20주사이에서 0-1점으로 정상소견을 보였고 방사선조사단독군은 1일에서 6주에 이르기까지 2-4점을, PTX 투여군은 1-3점의 분포를 보여 주

었다. 급성손상의 변화는 각군 모두 6주까지 지속되었고 방사선조사단독군은 1일에 4점으로 최고치를 보인 후 5주에 3점을 정점으로 해서 급격한 감소추세를 보였다. PTX투여군은 6일-2주사이에서 방사선조사단독군보다는 낮은 3점을 보인 이후 급격히 회복되는 양상을 보여주었다. 따라서 3주에 이르기까지 양군의 병리학적 변화소견은 유사하였으며 4주이후부터 PTX투여군의 급성변화소견이 방사선조사단독군보다 빨리 회복됨을 보여주었는데 이는 통계학적으로 의미 있음이 확인되었다.

만성심장손상소견은 방사선조사후 4주-1년사이에 관찰한 것을 점수화하여 비교해 보았다 (Fig. 6). 대조군은 4-20주사이에서 0-1점으로 정상소견을 보여주었다. 방사선조사단독군은 4-8주에 5-6점 정도의 병리학 적변화를 보이다가 12주부터 심낭 및 심근의 섬유화소견이 나타나기 시작하여 7-9점의 병리소견을 보이며 20주에 이르기까지 계속됨을 보여주었다. 반면에 PTX투여군은 4-12주에 이르기까지 방사선조사단독군에 비해 약한 1-4점을 보여주었고 심낭 및 심근의 섬유화현상도 16주에 관찰되기 시작하여 5-6점의 소견을 보여 주었다. 1년후에도 약하나마 변화가 지속함을 보여주었으며 이들 군간의 변화는 Student's t-test를

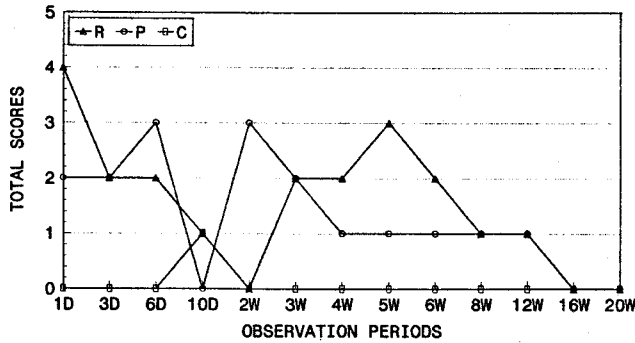


Fig. 5. Scores of acute radiation-induced cardiac injury. (R: radiation P: pentoxifylline C: control)

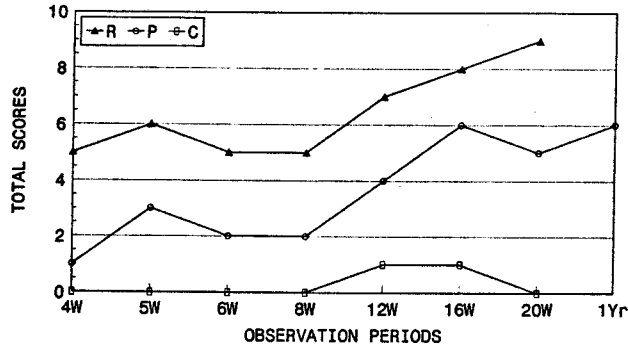


Fig. 6. Scores of chronic radiation-induced cardiac injury. (R: radiation alone P: pentoxifylline C: control)

이용한 결과 통계학적으로 유의하게 차이가 있음이 확인되었다.

**고안 및 결론**

흉부에서 발생한 암으로 심장을 포함한 부위에 방사선치료를 시행한 경우 간헐적인 심장손상의 발생이 보고되고 있다. 특히 방사선치료후 완치율이 높아 장기간 추적 관찰이 가능한 경우, 즉 호지킨림프종환자에서 6.6%, 유방암 환자에서 4.5%의 심장부작용이 보고되었다<sup>1, 2, 16-19</sup>.

방사선조사후의 심장손상의 발생빈도는 총방사선량, 조사방법, 분할방사선조사량, 포함되었던 심장면적에 따라 달라 진다<sup>20</sup>. 호지킨림프종환자에서 주어진 방사선량에 따라 심장손상의 발생빈도를 관찰한 바 즉 40Gy 이상부터 심장손상이 관찰되어 50Gy에서 약 10%, 60Gy에서 50%가 발생하였다<sup>1-4</sup>. 방사선조사방법중 전방 비중(anteriorly weighing)조사야로 시행한

호지킨림프종환자에서 심장손상이 많이 보고되었는데 이는 방사선량이 전방에 위치한 심장 조직에 고분할량으로 들어감으로써 일회조사량이 많아져 발생한 것으로 생각된다<sup>5</sup>. 일반적인 1.8-2Gy의 분할조사량으로는 50Gy시에 약 10%의 심장손상의 발생을 보이는 반면에 15Gy를 일회로 조사시에는 50%의 발생빈도를 보여 주었다<sup>6, 15, 21</sup>. 방사선에 노출된 심장 면적에 비례하여 부작용이 발생한다고 하여 적은 부위의 심장 면적은 일회 1.8-2.0Gy로 60Gy까지 주어도 부작용이 발생하지 않은 반면, 큰 면적에선 40Gy를 주어도 심장손상이 발생하게 된다<sup>2</sup>. 유방암 환자에서 수술후 4-5주에 걸쳐 50Gy를 심장을 많이 포함한 부위로 조사하면 적은 조사야의 경우보다 급성심근경색이 1.0-3.2배 증가하여 나타난다고 한다<sup>22</sup>.

방사선에 의한 심장손상은 급성 및 만성으로 분류할 수 있다. 급성방사선손상은 방사선조사후 수분 내에 시작되는데 이때 심장의 전층에 걸쳐 과립성백혈구의 침윤과 심낭의 삼출액을 보여준다<sup>5, 8, 20</sup>. 이후 약 2

개월간은 광학현미경상 특별한 소견을 보여주지 않는 잠복기가 있다고 하나 전자현미경을 통한 관찰에서는 일련의 변화를 관찰할 수 있다<sup>23)</sup>. 즉 심근세포의 골층판(lamella)의 출현과 더불어 모세혈관의 세포형질이 경감되어 혈관강내로 돌출 되고 이후 세포형질의 공동화(bleb)가 일어나 혈관벽이 파괴되거나 협착이 초래된다. 이와 같은 변화는 방사선조사후 약 20일경에 최고치를 보여준 후 약 50일경부터 감소되어 지속적으로 존재한다. 혈소판이 응집되어 탈과립화되고 화이브린혈전(fibrin thrombi)을 형성하는데 20-49일에 가장 흔히 발견된다. 모세혈관 수는 20일후부터 뚜렷이 감소하고 손상된 혈관은 대식세포에 의해 제거된다. 또한 급성심낭염시에는 심낭비후가 같이 관찰되며 주어진 방사선량에 따라 회복될 수 있다. 본 실험에서 급성방사선손상시 소견은 6주까지 지속되었고 이후 급속히 감소됨을 보여주었다.

만성방사선심낭염은 심근과 심낭의 섬유증으로 나타난다<sup>8, 23)</sup>. 방사선조사후 2개월에서 수년후 나타날 수 있는데 항상 급성부작용이 선행되어 나타나지는 않는다<sup>15, 20)</sup>. 본 연구에서는 방사선조사후 12주부터 심근과 심낭의 섬유화소견이 발생되어 20주까지 지속되었고 PTX투여후 1년경과시에도 약한 정도의 변화가 지속적으로 관찰되었다.

방사선에 의한 심장손상의 주요 원인은 혈관손상에 기인한다<sup>6, 8)</sup>. 전자현미경학적인 관찰을 하면 급성혈관손상시에는 모세혈관벽의 투과성이 증가하고 간질부종이 발생한다. 따라서 모세혈관의 확장이 제일 먼저 이루어지고 이후 내피세포의 부종 및 퇴화가 따른다. 5Gy 이상 준 경우부터 발생하며 방사선조사후 2주에 가장 심하게 나타난다. 만성혈관변화로는 모세혈관의 기저막이 두터워지고 따라서 투과력이 감소된다. 모세혈관주변의 섬유화가 동반되고 혈관폐쇄에 의해 혈관수가 점차 감소한다. 중간 및 작은 혈관의 내막에서 내피세포의 부종 및 공포형성이 발생하고 후에 내피세포증식과 지방 축적이 일어난다. 이와 같은 혈관의 변화는 방사선뿐만 아니라 물리적 및 화학적손상시에도 동일하게 나타난다. 중막에서도 평활근세포의 공포형성과 퇴행성변화가 일어난다. 큰 혈관에서는 맥관벽혈관(vasa vasorum)의 협착과 폐쇄로 말미암아 중막근육의 퇴행성 변화가 온다. 혈관내피세포의 퇴행성 변화와 더불어 모세혈관 숫자의 심한 감소가 일회 20Gy의 방사선을 준 후 발생함을 볼 수 있다<sup>23)</sup>. 개를 대상으로 한 실험에서는 방사선조사후 70일경에 심근의 퇴행성 변화 및 괴사가 관찰되고 동시에 모세혈관 표지효소(marker enzyme)인 alkaline phosphatase의

부분 소실을 괴사부위에서 볼 수 있어 심근섬유증을 모세혈관손상으로 인한 허혈증(ischemia)에 의해 발생한 것으로 생각할 수 있다<sup>6-8)</sup>. 다른 연구에서도 심근퇴행부위에서 동맥 및 세동맥(arteriols)의 내막비후 및 혈관주위섬유화(perivascular fibrosis)를 동시에 관찰할 수 있어 위의 사실을 뒷받침하고 있다<sup>21)</sup>. 임상적으로 호지킨병, 유방암 및 정상피종으로 젊은 나이에 종격동방사선치료를 받은 후 조발성 관동맥질환(precocious coronary artery disease)이 발생하여 급성심근경색으로 사망하는 예가 보고되었다<sup>24, 25)</sup>.

이와 같은 혈관손상에 방사선조사후 단순히 심근세포 손상으로 인한 이차적인 섬유증으로도 심장손상이 일어난다고도 한다<sup>23)</sup>. 이는 조직간섬유증(interstitial fibrosis)이 발생되기도 전에 이미 myofibrillolysis 및 근원질내세망(sarcoplasmic reticulum)의 확장을 관찰함에 의해 추정되었다.

그러나 방사선조사에 의한 심장손상의 주된 원인은 심혈관손상으로 이차적 허혈증 및 심근섬유증이 발생되기 때문으로 생각될 수 있어 이 경우에 혈류개선제로 알려져 있는 PTX이 중요한 역할을 할 수 있으리라고 생각된다.

PTX은 1984년부터 미국에서 다양한 혈관폐색질환 치료제로 사용되기 시작하였으며 혈관손상으로 인해 발생한 병리적 변화를 호전시키고 예방할 목적으로 쓰이고 있다<sup>26-28)</sup>. PTX이 손상된 조직에서 혈류를 증가시키는 것은 두 가지 기전에 의한 것이다. 첫째 대부분 포유동물의 적혈구크기는 모세혈관내경에 비해 상당히 크기 때문에 적혈구의 변형이 필요하다. 이러한 변형은 적혈구의 점성도와 세포막의 유연성에 의존하며 따라서 적혈구내의 ATP와 cAMP 농도에 의해 영향을 받는다. PTX은 ATP와 cAMP의 세포내 농도를 증가시켜 세포막의 유연성을 향상시키고 적혈구내에서 2,3-diphosphoglycerate(2,3-DPG)농도를 증가시켜 혈색소의 산소친화도를 감소시킴으로써 조직내의 산소량을 증가시켜 준다<sup>27-31)</sup>. 둘째로 PTX이 혈관내피세포로부터 prostacyclin분비를 촉진하여 혈관을 확장시키고 혈소판응집을 억제하는 역할을 한다<sup>32, 33)</sup>. 또한 platelet derived growth factor(이하 PDGF)의 길항작용을 하여 혈관평활근과 혈관내피세포증식을 억제하여 방사선에 의한 만성혈관손상을 억제할 수 있다<sup>34)</sup>. PTX의 이러한 역할을 이용해 임상에서 방사선조사에 의한 만성 연부조직괴사에 사용한 결과 87%의 치유율이 보고되었다<sup>13)</sup>. 또한 골수이식 환자에서 방사선치료시 PTX을 사용하여 급성점막염과 신장기능이상을 의미 있게 감소시키기도 한다<sup>10)</sup>. 또한 PTX을 이용하여 방

사선조사로 인한 폐조직의 만성손상을 감소시키기도 한다<sup>35)</sup>. 따라서 본 연구는 심장을 대상으로 방사선조사시 혈류개선제인 PTX을 동시 사용한 후 심장손상의 감소효과를 관찰해 본 것이다.

PTX의 역할이 혈류개선이므로 방사선에 의한 만성 부작용에만 효과를 나타낼 것으로 생각되었고 이제까지 대부분의 연구결과 역시 급성부작용의 감소효과는 없었고 만성손상에서만 분명한 효과가 관찰되었다<sup>9)</sup>. 그러나 최근 보고에 PTX이 TNF(Tumor Necrosis Factor)생성을 감소시키고 과립구 매개성 세포독성 (granulocyte-mediated cytotoxicity)을 억제시킴으로써 급성 및 만성방사선손상을 감소시킨다고도 한다<sup>36)</sup>. 본 연구결과 PTX투여군에서 만성 심장손상소견인 심근의 퇴행성변화 및 섬유증이 현저히 감소됨이 관찰되어 따라서 PTX투여에 의해 방사선에 의한 혈관손상이 억제되고 혈류개선이 이루어진 결과라고 추정할 수 있었다.

PTX투여후의 부작용은 경미한 것으로 복부팽만감, 소화불량, 오심 등의 위장관계증상과 두통, 현기증 등의 중추신경계 증상이 관찰되었다<sup>29)</sup>. 또한 이들의 투여에 의해 종양의 성장억제에 영향을 미치지 않을까 하는 우려가 있었으나 일부보고에 의하면 오히려 저산소종양의 혈류를 증가시켜 방사선민감도를 증가시킬 수 있다고 한다<sup>37)</sup>.

결론적으로 방사선조사후 병리학적 관찰에서 심장은 6주까지 급성손상소견이 지속되었고 이후 급격히 감소하였으며 만성손상은 4주부터 발생하여 12주에는 심낭 및 심근의 섬유화가 뚜렷이 관찰되었고 이는 20주까지 지속되었다. PTX투여결과 방사선조사단독군에 비해 급성 방사선심장손상의 병리조직학적 변화 정도는 유사하였으나 빨리 회복되는 추세가 관찰되었다. 만성 방사선심장손상에서는 PTX투여군이 방사선조사단독군에 비해 심근의 퇴행성 변화 및 섬유화 정도의 의미 있는 감소를 보여 주었다. 따라서 PTX의 만성방사선 심장손상의 억제 및 감소효과가 본 연구를 통해 관찰되었으며 이를 바탕으로 지속적인 임상연구가 이루어져야 하겠다.

### 참 고 문 헌

1. Stewart JR. Normal tissue tolerance to irradiation of the cardiovascular system. *Front Radiat Ther Oncol* 1989; 23:302-309
2. Stewart JR, Fajardo L. Radiation-induced heart disease: an update. *Prog Cardiovas Dis* 1984;

- 27:173-194
3. Applefeld MM, Cole JF, Pollock SH, et al. The late appearance of chronic pericardial disease in patients treated by radiation therapy for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 94:338-341
4. Mill WB, Baglan RJ, Kurichety P, et al. Symptomatic radiation-induced pericarditis in Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:2061-2065
5. Byhardt RW, Brace K, Ruckdeschel JC, et al. Dose and treatment factors in radiation related pericardial effusion associated with a mantle technique for Hodgkin's disease. *Cancer* 1975; 35:795-802
6. Schultz-Hector S. Radiation-induced heart disease, review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int J Radiat Biol*. 1992; 61:149-160
7. Lauk S, Kizel Z, Buschmann J, Trott KR. Radiation induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:801-808
8. Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest* 1973; 29:244-257
9. Dion MW, Hussey DH, Osborne JW. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:101-107
10. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, et al. Phase 1-11 trial of pentoxifylline for the prevention of transplant related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78:1205-1211
11. Lilly CM, Sandhy JS, Harada H, et al. Pentoxifylline prevents tumor necrosis factor-induced lung injury. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139:1361-1368
12. Werner-Wasik M, Madoc-Jones H. Trental (pentoxifylline) relieves pain from postradiation fibrosis(letter). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:757-758
13. Dion NW, Hussey DH, Doornbos JF, et al. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:401-407
14. Lindsay S, Kohn HI, Dakin RL, et al. Arteriosclerosis due to roentgen radiation. *Circ Res* 1962; 10:51-60
15. Fajardo LF, Stewart HR. Experimental radiation-induced heart disease. *Am J Pathol* 1970; 59:299-316
16. Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in



- Hodgkin's disease : an analysis of technique, tumor eradication and complications. *Cancer* 1976; 37: 2813-2825
17. **Watchie J, Coleman N, Raffin T, et al.** Minimal long-term cardiopulmonary dysfunction following treatment for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:517-524
  18. **Morgan GW, Freeman AP, McLean RG, et al.** Late cardiac, thyroid and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1925-1931
  19. **Boivin JF, Hutchinson GB.** Coronary artery mortality after irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer* 1982; 49:2470-2475
  20. **Stewart JR and Fajardo LF.** Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. *Radiology* 1971; 99:403-408
  21. **McChesney SL, Gillette EL, Powers BE.** Radiation-induced cardiomyopathy in the dog. *Radiation Research* 1988; 113:120-132
  22. **Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, et al.** Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:887-896
  23. **Khan MY.** Radiation-induced cardiomyopathy I. An electron microscopic study of cardiac muscle cells. *Am J Pathol* 1973; 73:131-146
  24. **Fajardo LF.** Radiation-induced coronary artery disease. *Chest* 1977; 71:563-564
  25. **Kopelson G, Herwig KJ.** The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:895-906
  26. **Ambrus JL, Ambrus CM, Gastpar H.** Studies on platelet aggregation with pentoxifylline: effect in neoplastic disorders and other new indications. *J Med* 1979; 10:339-345
  27. **Ehrly AM.** The effect of pentoxifylline of the deformability of erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease. *J Med* 1979; 10:331-338
  28. **Perego MA, Sergio G, Artale F, et al.** Haemorrhological improvement by pentoxifylline in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Cur Med Res Op* 1986; 10:135-138
  29. **Ehrly AM.** The effect of pentoxifylline of the flow properties of human blood. *Cur Med Res Op* 1978; 5:608-613
  30. **Kishi F, Nishiura Y, Kamada A, et al.** Pharmacological effects of hemoglobin-oxygen affinity in vitro and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol* 1988; 222: 341-347
  31. **Ward A, Clissold SP.** Pentoxifylline : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drug* 1987; 34:50-97
  32. **Jarrett PE, Moreland M, Browse NL.** The effect of oxypentoxifylline on fibrinolytic activity and plasma fibrinogen levels. *Cur Med Res Op* 1977; 4:492-495
  33. **Matzky R, Darius H, Schor D.** The release of prostacyclin(PG 12) by pentoxifylline from human vascular tissue. *Arzneim Forsch* 1982; 32:1315-1318
  34. **Singzinger H, Firbas W.** Irradiation depresses prostacyclin generation upon stimulation with the platelet-derived growth factor. *Br J Radiol* 1985; 58:1023-1026
  35. **Koh WJ, Stelzer KJ, Peterson LM, et al.** Effect of pentoxifylline on radiation-induced lung and skin toxicity in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:71-77
  36. **Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, et al.** Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor(alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immunol* 1988; 56:1722-1729
  37. **Lee IT, Kim JH, Levitt SH, Song CW.** Increases in tumor response by pentoxifylline alone or in combination with nicotinamide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:425-429

= 국문초록 =

## 방사선조사후 발생한 심장손상에서 Pentoxifylline이 미치는 효과

인제대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 병리학교실\*

서현숙 · 양광모 · 강승희 · 강윤경\*

**목적 :** 흉부방사선조사시 심장이 포함됨으로써 다양한 정도의 심장손상이 발생되고 이로써 방사선치료의 효과를 감소시키게 된다. 따라서 이들의 발생빈도를 감소시키기 위해 여러방법이 시도되었으며 이중 혈류장애 개선제로 알려진 pentoxifylline {3,7-dimethyl-1(5-oxyhexyl-xanthine)} (이하 PTX로 약함)을 방사선조사와 동시에 투여하여 심장에서의 방사선손상을 감소시키고자 하였으며 이의 효과는 병리조직학적 검사를 통해 관찰하였다.

**대상 및 방법 :** ICR마우스 수컷 180마리를 각각 대조군, 방사선조사단독군, 방사선조사와 PTX투여군으로 구분하고 각 군은 다시 방사선조사후의 기간에 따라 1, 3, 6, 10일과 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20주의 12개 소군으로 나누었다. 방사선조사는 4 MV 선형가속기를 이용하여 15Gy를 일회로 심장을 포함한 흉부에 시행하였고 PTX투여는 1일 50mg/kg을 방사선조사 다음날부터 실험완료시까지 매일 배부의 좌우측에 번갈아 피하주사 하였다. 일정한 관찰기간후 심장을 절제하여 병리학적 검사를 시행하였고 이들의 변화를 급성과 만성으로 나누어 병변의 정도에 따라 각각 4등급으로 분류한 후 합산하여 점수화하였다. 이들 결과는 Student's t-test를 이용하여 각 군의 관찰기간에 따른 변화와 각 군간의 병리소견상 변화의 차이점에 대해 통계적 유의성이 검증되었다.

**결과 :** 방사선조사가 시행되지 않은 대조군은 비특이성심근염외에는 별 특이한 소견을 보여 주지 않았다. 방사선조사후의 급성변화는 이염성백혈구성 심낭염과 혈관내피세포의 공포화 및 풍선화가 있었고 만성기 심장손상의 변화로는 단핵세포성 심낭염, 심낭섬유화, 혈관내피세포변화, 심근의 퇴행성 변화와 심근섬유화등이 관찰되었다.

심장손상의 병리학적 소견을 각 군에 따라 점수화하여 비교한 결과 급성변화에서는 방사선조사단독군이 1일-6주에 2-4점을, PTX투여군이 1-3점의 분포를 보여 주었다. 이들 변화는 각 군 모두 3주까지 유사하였으며 4주이후부터 PTX투여군의 변화소견이 방사선조사단독군에 비해 빨리 회복됨을 보여 주었고 이는 통계학적으로 의미있는 소견임이 확인 되었다. 만성심장손상소견은 방사선조사단독군이 4-8주에 5-6점의 변화소견을 보였고 이후 12주에 심근의 섬유화현상시작으로 7-9점의 병리소견을 보였으며 PTX투여군은 4-12주에 이르기까지 1-4점을 보인후 16주의 심근섬유화현상으로 5-6점의 소견을 보여주었고 이들 군간의 변화정도의 차이는 통계학적으로 유의성이 있음이 확인 되었다.

**결론 :** PTX투여 결과 급성 방사선심장손상의 병리학적 변화정도는 유사하였으나 빨리 회복되는 추세가 관찰되었고 만성 방사선심장손상에서는 방사선조사단독군에 비해 심근의 퇴행성 변화 및 섬유화정도의 의미 있는 억제 및 감소효과를 보여주었다.