

## 흰쥐의 대장점막에 Paclitaxel(Taxol)과 방사선조사의 효과

이화여자대학교 의과대학 치료방사선과학교실

이 경 자

**목적** : Paclitaxel(Taxol)은 미소관의 집합을 촉진시키고 분해를 방지하여 세포주기 중 유사분열을 정지시킴으로써 방사선조사와 병용할 경우 방사선감작제로서의 가능성이 있다. 흰쥐의 대장점막에서 paclitaxel이 방사선의 효과에 미치는 영향을 파악하기 위하여 본 실험을 시도하였다.

**대상 및 방법** : 실험군은 세군으로 나누어 paclitaxel 단독군은 paclitaxel 10mg/kg을 복강내 1회 주입하였고, 방사선조사 단독군은 8Gy를 전복부에 단일조사하였으며, paclitaxel과 방사선 병용군은 paclitaxel(10mg/kg)을 복강내 주입 후 24시간에 방사선조사 단독군과 동일한 방법으로 조사하였다. 실험완료 후 대장점막에서 유사분열수, apoptosis와 기타 점막의 변화를 시간별로(6시간~5일) 비교관찰하였다.

**결과** : Paclitaxel 주입시 대장점막에서 유사분열의 빈도는 증가되지 않았고 apoptosis는 주입 후 24시간에 관찰할 수 있었으며, 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소는 paclitaxel 주입 후 6시간부터 3일까지 심하게 보였다. 방사선조사 단독시 apoptosis는 6시간과 24시간에 관찰할 수 있었으며, 대장점막의 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소는 24시간에 보이기 시작하여 3일에 심하게 보였다. Paclitaxel 주입 후 24시간에 방사선조사하여 apoptosis는 3일에 나타났으며 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소는 6시간부터 3일까지 나타났다. Paclitaxel과 방사선의 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 apoptosis는 증가되지 않았으나, 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소는 6시간과 24시간에 증가되었으며( $P < 0.05$ ), 이것은 방사선과 paclitaxel의 각각의 세포독성의 첨가효과가 있었다.

**결론** : 흰쥐 대장에서 paclitaxel은 유사분열에 영향을 미치지 않았으나, 방사선조사에 의한 세포손상과 동일한 변화로 apoptosis, 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소를 유발하였다. Paclitaxel과 방사선조사 병용군에서 대장점막에 소수포형성, 비정형성 및 배상세포 감소가 방사선조사 단독군에 비하여 현저히 증가되어 paclitaxel은 방사선에 대하여 첨가효과가 있었다.

**핵심용어** : Paclitaxel, 방사선조사, 대장, 유사분열정지, 아포프토시스

### 서 론

근래에는 암치료에 방사선치료와 항암화학요법을 병용하여 국소제어율과 생존율을 높이기 위한 연구가 많이 진행되고 있다. 항암제 중 방사선조사와 병용하여 효과를 증강시킬 수 있는 이상적인 항암제는 그 자체가 세포독성을 갖고 있으며 방사선감작제 또는 첨가효과(additive effect)를 갖는 약제이다.

Paclitaxel(Taxol)은 최근에 많이 사용되는 항암제로서 불응성 및 재발한 유방암, 난소암, 폐암 및 흑색종에 특히 효과가 있다.<sup>1~3)</sup> Paclitaxel은 Western yew(주목)인 *Taxus brevifolia*의 껍질에서 추출한 texane 고리를 가진 diterpene 화합물로서

미소관 억제제(microtubular inhibitor)로 작용하며,<sup>4)</sup> 이런 작용이 대부분 방사선에 가장 예민한 세포주기의 G2/M시기에 일어나기 때문에 방사선감작제의 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>5~8)</sup> Paclitaxel의 방사선감작제의 효과는 세포의 종류,<sup>9~11)</sup> paclitaxel의 농도와 투여시간 및 paclitaxel의 투여와 방사선조사간의 시간 간격에 따라 다양하게 나타난다고 하였다.<sup>12)</sup> Paclitaxel이 특히 유사분열과정에 작용하기 때문에 종양세포와 정상세포 중 분열속도가 빠른 골수, 구강점막, 위장관점막, 모공세포에 특히 영향을 주게 된다.<sup>13~16)</sup> Paclitaxel과 방사선조사를 병용하는 경우 증식력이 높은 정상세포인 구강, 식도 및 위장관의 점막에서 급성 합병증이 발생된다.<sup>17, 18)</sup> 따라서 심한 점막염이 문제가 되어 paclitaxel의 투여용량이 제한을 받게 된다.<sup>19, 20)</sup> 방사선에 급성반응을 보이는 정상세포가 종양세포 보다 더 방사선에 감작되는 경우 독성으로 인하여 치료가능비(therapeutic ratio)가 감소된다. 그러나 종양세포가 정상세포보다 방사선감작효과가 더 크거나, paclitaxel의 투여시기와 방사선조사와의 시간간격을 조절하여 정상세포

이 논문은 1998년 10월 8일 접수하여 1998년 12월 31일 채택되었음.

책임 저자: 이경자, 이화여자대학교 동대문병원 치료방사선과  
Tel: 02)760-5092 Fax: 02)760-5092

를 보호할 수 있는 경우 치료가능비가 높아짐에 따라 임상적으로 중양의 치료효과를 높일 수 있게 된다.

방사선에 의한 세포사는 생식세포사(reproductive death)와 세포통합성의 상실(loss of cell integrity)의 두가지 기전으로 설명되며, 세포통합성의 상실에는 괴사와 apoptosis가 포함된다.<sup>21)</sup> Apoptosis는 예정세포사(programmed cell death)로서 1972년 Kerr 등<sup>22)</sup>에 의하여 처음 기술되었으며, 1982년 소장의 소낭선의 apoptosis에 의한 세포사는 저선량의 방사선에 매우 예민한 세포에서 일어나는 세포사의 일부라고 하였다.<sup>23)</sup> 그러나 타액선에서 유사분열이 일어난 세포에서도 apoptosis가 세포사의 주 원인이 된다고 하여,<sup>24)</sup> 아직까지 apoptosis의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. Paclitaxel도 종양세포에서 apoptosis를 일으키며 apoptosis의 빈도와 항암효과는 비례한다고 하였다.<sup>25)</sup> Paclitaxel은 세포주기 중 방사선에 가장 예민한 G2/M에 작용하기 때문에 방사선과 병용할 경우 방사선 감작제로 작용할 수 있으며, paclitaxel의 감작제 증강율은 paclitaxel의 투여와 방사선조사와의 시간간격에 따라 다양한 것으로 알려져 있다.<sup>26, 27)</sup> 이에 저자는 흰쥐의 복강내에 paclitaxel을 주입 후 24시간에 복부에 방사선조사를 시행하여 대장의 병리조직학적 변화, 유사분열수 및 apoptosis를 관찰하여, paclitaxel이 정상대장의 방사선반응에 미치는 영향을 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험동물 및 분류

실험동물은 생후 4~5개월, 체중 200~300gm의 암컷, 흰쥐(Sparague-Dawley) 52마리를 대상으로 하여 정상대조군, paclitaxel 단독군, 방사선조사 단독군, paclitaxel과 방사선 병용군으로 분류하였다(Table 1). 정상대조군은 방사선조사나 약물을 투여하지 않은 흰쥐를 사용하였고, paclitaxel 단독군은

paclitaxel(Taxol, Mead Johnson, USA) 10mg/kg을 복강내에 1회 일시 주입하였다. 방사선조사 단독군은 흰쥐의 전복부에 8Gy를 단일조사하였다. Paclitaxel과 방사선 병용군은 paclitaxel (10mg/kg)를 복강내에 주입한 후 24시간에 방사선조사를 방사선조사 단독군과 동일한 방법으로 시행하였다.

### 2. 방사선조사 방법

흰쥐를 Ketamin(카타라, 유한양행, 50mg/ml), 60mg/kg을 복강내주사로 마취한 후 고정틀에 사지를 고정하고 6 MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X, Japan)를 사용하여 흰쥐의 복부에 8Gy를 차폐없이 단일조사하였다. 선원과 조사면 간의 거리는 80cm로 고정하였으며 분당 선량율은 2Gy로 조사하였다.

### 3. 병리조직학적 관찰

실험이 종결된 후 6시간, 24시간, 3일, 5일에 동물을 경추 전위로 희생시키고 개복하여 대장을 절제한 후 10% 중성포르말린에 고정하고 hematoxylin-eosin염색을 시행하여 광학현미경으로 대장점막의 조직학적 변화를 관찰하였다. 유사분열이 정지된 세포수와 apoptosis의 수는 광학현미경의 고배율(400배)에서 500개의 점막세포 중 나타나는 유사분열수와 apoptosis의 수를 측정한 후 평균하여 백분율로 계산하였다. 기타 점막의 병리조직학적 변화는 그 정도에 따라 변화가 없을 때 0, 경미한 경우 1, 중등도 2, 심한 경우에 3으로 등급을 주어 각 군의 변화를 합산한 후 평균치로 비교관찰하였다.

### 4. 통계학적 분석

각 군에서 발현된 유사분열수, apoptosis의 수 및 기타 병리조직학적 변화의 결과는 group t-test를 이용하여 검정하였고 유의수준 0.05 구간에서 통계학적 의의를 분석하였다.

## 결 과

### 1. 유사분열 측정

대조군의 대장점막에 나타난 유사분열의 빈도는 1.07%이었다(Table 2). Paclitaxel 투여후 6시간에 유사분열의 빈도는 6.5%로 증가되는 경향은 보였으나 대조군에 비하여 통계적으로 차이는 없었고, 이후 24시간에서 5일까지 유사분열빈도는 증가되지 않았다. 방사선조사 단독군과 paclitaxel과 방사선 병용군에서도 유사분열의 빈도는 증가되지 않았다. 따라서 paclitaxel은 흰쥐의 대장에서 유사분열의 정지를 일으키지 않음을 알 수 있었다.

Table 1. Grouping of Experimental Animals

Group	Observation time				No. of animals
	6 hours	24 hours	3 days	5 days	
Normal control	4				4
Paclitaxel	4	4	4	4	16
Radiation	4	4	4	4	16
Paclitaxel & Radiation	4	4	4	4	16
Total No. of animals					52

**Table 2. Effects of Paclitaxel and Radiation on Mitosis of Large Bowel Mucosa**

Time/Group	Normal control	Paclitaxel	Radiation	Paclitaxel + Radiation
	(Peak %, Mean ± SEM*)			
6 hours	1.07±0.29	6.50±2.73	0	0
24 hours	1.07±0.29	0.75±0.43	0	0
3 days	1.07±0.29	1.45±0.95	1.00±0.50	3.05±1.14
5 days	1.07±0.29	0.50±0.06	1.65±0.31	2.85±0.88

\*Mean ± SEM (Standard error of the mean)

**Table 3. Effects of Paclitaxel and Radiation on Apoptosis of Large Bowel Mucosa**

Time/Group	Normal control	Paclitaxel	Radiation	Paclitaxel + Radiation
	(Peak %, Mean ± SEM*)			
6 hours	0.30±0.06	3.55±1.99	6.35±0.39 <sup>†</sup>	5.10±1.81
24 hours	0.30±0.06	1.65±0.31 <sup>†</sup>	2.30±0.25 <sup>†</sup>	0.55±0.17
3 days	0.30±0.06	1.05±0.38	2.30±0.69	1.80±0.12*
5 days	0.30±0.06	1.00±0.26	0.90±0.37	0.30±0.06

\*Mean ± SEM (Standard error of the mean)

<sup>†</sup>P<0.05 compared to normal control

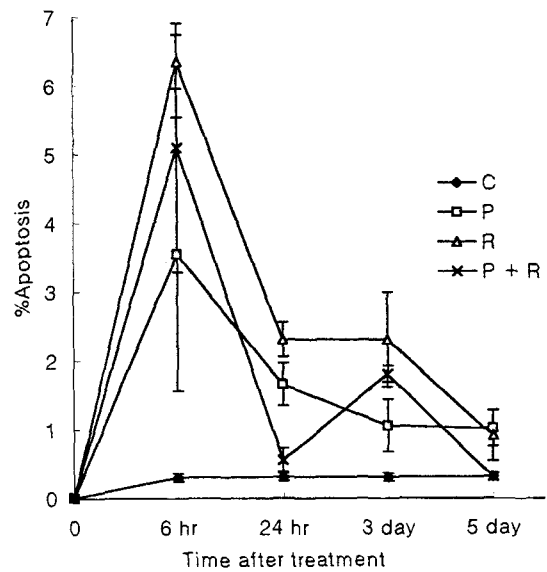
**Table 4. Histopathologic Findings of Large Bowel Mucosa**

Group\Findings	Vesiculation	Atypia	Reduction of Goblet cell
Normal control	0,0,0	0,0,0	0,0,0
Paclitaxel			
6 hours	1,1,2,2	1,1,2,2	1,2,1,3
24 hours	1,1,1,3	1,1,2,3	3,3,3,3
3 days	2,2,3,3	2,2,3,3	2,2,3,3
5 days	0,0,0,0	0,0,0,0	0,0,0,0
Radiation			
6 hours	0,0,0,0	1,1,1,1	2,2,2,2
24 hours	0,1,1,1	0,0,1,1	1,1,2,2
3 days	3,3,3,3	3,3,3,3	3,3,3,3
5 days	1,1,2,2	1,1,2,2	2,2,2,2
Paclitaxel + Radiation			
6 hours	4,4,4,4	4,4,4,4	3,3,3,3
24 hours	2,2,3,3	2,2,3,3	2,2,3,3
3 days	3,3,3,4	3,3,3,4	2,2,3,3
5 days	1,1,1,1	1,1,1,1	2,2,2,2

0: no change, 1: mild change, 2: moderate change, 3: severe change

**2. Apoptosis 측정**

대조군에서 apoptosis의 빈도는 0.3%이었으며 paclitaxel 단



**Fig. 1.** Percentage of apoptosis in large bowel mucosa of rat treated with paclitaxel (P), radiation (R), paclitaxel plus radiation (P+R) and normal control group (C).

독군은 주입 후 24시간에 1.65%로 증가되어(P<0.05) 3일에 정상으로 회복되었다(Fig. 1). 방사선조사 단독군은 조사 후 6시간에 6.35%, 24시간에 2.30%로 증가되었으며(P<0.05) 5일에 정상으로 회복되었다. Paclitaxel과 방사선 병용군에서 6시간에 정상군보다 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의성은 없었으며 3일에 1.8%로 정상군보다 증가되었으나(P<0.05) 방사선조사 단독군에 비하여 증가되지 않았다.

**3. 기타 병리조직학적 변화**

대조군에서 대장점막은 정상으로 보존되어 있었다. Paclitaxel주입 후 6시간에 대장점막에서 소수포형성(vesiculation)과 비정형성(atypia)이 관찰되었고 배상세포(goblet cell)의 감소가 있었으며 이런 변화는 24시간과 3일에 더욱 심해지다가 5일에 정상으로 회복되었다(Fig. 2). 방사선조사 단독군은 조사 후 6시간에 소수포형성은 보이지 않았고 경도의 비정형성만 관찰되었으며 배상세포의 감소가 있었으며 3일에 가장 심하게 보이고 5일에는 정도가 약간 감소되었다(Fig. 3). Paclitaxel과 방사선 병용군은 치료 후 6시간에 심한 소수포형성과 비정형성, 배상세포의 감소를 보였으며 이들 변화는 3일까지 지속되다가 5일에는 경미하게 관찰되었다(Fig. 4). 각 군에서 관찰되는 소수포형성, 비정형성 및 배상세포 감소의 정도를 합산하여 그 평균치를 비교한 결과 paclitaxel과 방사선조사 병용군의 6시간에 3.67, 방사선조사 단독군 1.00, 24시간에 각각 2.5, 0.92로서 병용군에서 변화가 증가되었으며(P<0.05) 3

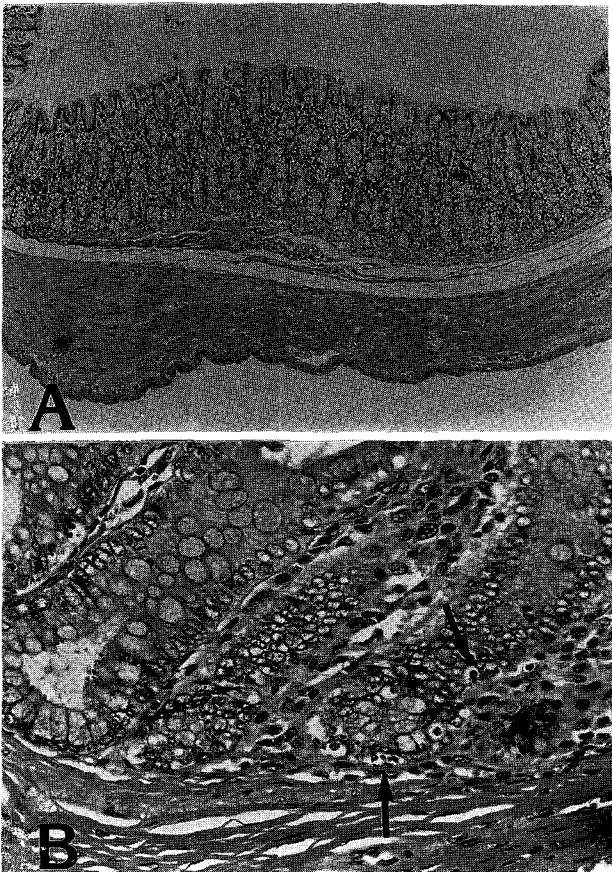


Fig. 2. Six hours after irradiation (B) compared to control (A) showed markedly increased numbers of apoptosis (arrows) (H-E stain, A:  $\times 20$ , B:  $\times 100$ ).

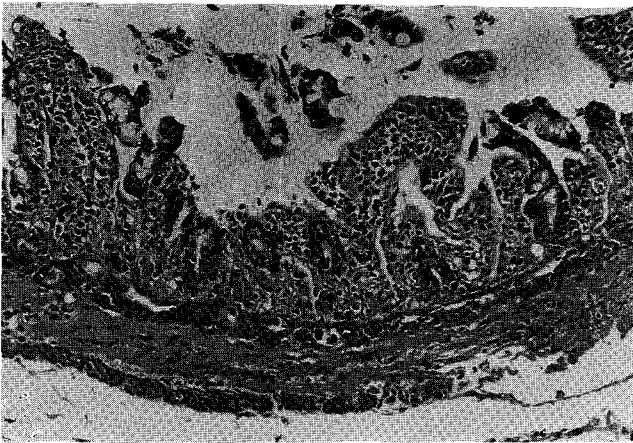


Fig. 3. Twenty four hours after paclitaxel infusion showed marked atypia of colonic glandular epithelium with nuclear vesiculation and decreased numbers of goblet cell(H-E stain,  $\times 50$ ).

일과 5일에는 차이가 없었다. 그러나 이러한 변화는 paclitaxel군에서도 관찰되었기 때문에 paclitaxel의 방사선에 대한

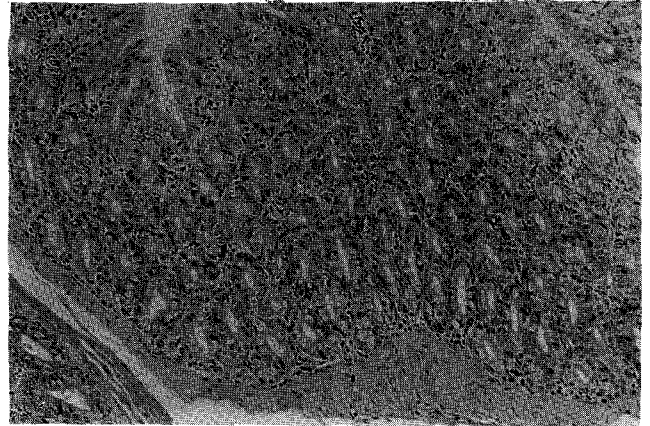


Fig. 4. Three days after irradiation showed moderate atypia of colonic glandular epithelium with markedly decreased numbers of goblet cell(H-E stain,  $\times 40$ ).



Fig. 5. Three days after combined paclitaxel infusion and irradiation showed marked atypia of colonic glandular epithelium with enlarged nuclei(arrows) and no goblet cell(H-E stain,  $\times 33$ ).

감작효과보다는 첨가효과(additive effect)로 볼 수 있었다.

### 고안 및 결론

근래에 많이 사용되는 항암제인 paclitaxel의 종양세포에 대한 작용기전은 정확하게 알려져 있지 않으나 부적절한 미소관집합(microtubule assembly)을 촉진하여 소관중합체(tubulin polymer)의 형성을 안정화시키는 미소관 억제제로 작용하며,<sup>4)</sup> 이러한 변화는 대부분 세포주기 중 G2/M 시기에 일어나기 때문에 세포분열이 정지되고 정지된 세포는 apoptosis와 괴사에 의하여 죽게 된다.<sup>13, 28, 29)</sup> Mason 등<sup>26)</sup>은 paclitaxel(10mg/kg)을 주입한 후 마우스의 정상 공장점막의 유사분열수와 apoptosis를 24시간 동안 관찰한 결과, 처음 유사분열수가 점차 증가되기 시작하여 2~4시간에 최대치가 되고, 그 후 1~3시

간의 지연기(lag period)가 지난 후 apoptosis는 증가되어 분열 후 6시간, 즉 paclitaxel 주입 후 8시간에 최대치를 보인 후 회복이 되기 시작하여 24시간에는 간세포가 완전히 회복된다고 하였다. paclitaxel은 유사분열과정에 작용을 하기 때문에 분열속도가 빠른 종양세포와 증식이 강한 정상세포가 주로 영향을 받는다.<sup>13~16)</sup> Hruban 등<sup>19)</sup>은 paclitaxel의 유사분열 정지작용은 사람에서 위장관 중 식도에서 가장 현저하게 나타나며 위, 소장, 대장, 및 간에서 일어난다고 하였으며 저자의 이전 연구에서도 흰쥐의 간과 소장에서 유사분열 정지작용을 관찰할 수 있었다.<sup>30, 31)</sup> 그러나 본 연구에서는 흰쥐의 대장에서 paclitaxel에 의한 유사분열 정지작용을 관찰할 수 없었으며, 이것은 paclitaxel의 작용이 동물의 종에 따라 차이를 시사하였다. Apoptosis의 빈도는 paclitaxel 주입 후 24시간에 1.65%로 정상인 0.3% 보다 증가되었으며 3일에 정상으로 회복되어 paclitaxel이 apoptosis를 유발시킴을 알 수 있었다.

위장관 중 대장은 방사선에 예민한 기관으로 복강내의 악성종양을 방사선치료 하는 경우 제한된 방사선량을 받게 하는 주 원인이다. 방사선에 의한 세포사는 생식세포사(reproductive death)와 세포통합성 상실의 두가지 기전으로 설명되며, 세포통합성 상실에는 괴사와 apoptosis가 포함된다.<sup>21)</sup> 방사선 또는 항암제는 소뇌, 신장 및 고환등의 증식성 미숙세포에서 apoptosis를 일으키고<sup>32)</sup> 성숙된 세포에서는 대부분 apoptosis를 일으키지 않으나, 예외적으로 유사분열이 일어난(postmitotic cell) 타액선과<sup>33)</sup> 성숙된 림프세포에서도<sup>34)</sup> 방사선에 의한 세포사의 주 원인이 apoptosis라고 하였으나<sup>35, 36)</sup> 아직까지 apoptosis의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. Meyn 등<sup>37)</sup>은 방사선 또는 항암제에 의한 apoptosis의 정도는 항암효과와 비례한다고 하여 apoptosis가 방사선 또는 항암제의 효과를 측정하는 척도가 될 수 있음을 시사하였다. Milas 등<sup>38)</sup>은 마우스의 유방암세포주에서 apoptosis는 방사선조사 후 4~6시간에 최대치를 보이며 12시간에 정상으로 회복된다고 하였고, Hendry 등<sup>23)</sup>은 마우스의 소낭선세포에서 방사선조사 후 3~6시간에 세포분열없이 apoptosis가 일어난다고 하였다. 저자의 결과 방사선조사 후 6시간에 apoptosis가 6.35%로 현저하게 증가되었으며 24시간 부터 감소되기 시작하여 5일에는 정상으로 회복되었다. 대장점막은 방사선조사 후 24시간에 소수포형성과 비정형성이 경미하게 관찰되었으며 3일이 가장 심하였고 5일에 약간 감소되었다. 따라서 방사선에 의한 apoptosis는 점막의 다른 변화보다 먼저 나타남을 알 수 있었다.

Paclitaxel의 미소관 억제제의 작용은 세포주기 중 방사선에 가장 예민한 G2/M 시기에 일어나기 때문에 방사선감작제

의 역할을 할 수 있다고 하였다.<sup>5~8)</sup> Paclitaxel의 방사선감작 효과는 paclitaxel의 주입과 방사선조사와의 시간간격에 따라 다르며 감작제 증강율도 동물의 종과 종양세포주에 따라 연구결과가 다양하다. Milas 등<sup>38)</sup>은 체내실험으로 마우스의 유방암과 난소암 세포주에서 paclitaxel 60mg/kg을 정맥주사로 1회 주입한 후 방사선조사하여 유사분열이 정지된 세포가 많이 증가되었으며, 그 후 수시간내에 apoptosis가 일어나고 방사선은 유사분열이 정지된 세포를 apoptosis에 의하여 파괴한다고 하였다. 그 후 Milas 등<sup>39)</sup>은 체외실험에서 유사분열의 정지가 최대로 되는 시간과 최대의 방사선 상승작용은 일치하지는 않는다고 하였다. 즉, 유사분열이 정지된 세포들이 paclitaxel을 주입 후 방사선조사와의 간격이 1시간인 경우는 4%, 9시간은 30%, 24시간은 12%로서 9시간에 최대치를 보였으나, 감작제 증강율은 각각 1.47, 1.70, 2.49로서 방사선감작 효과는 약물주입시간과 방사선조사간의 시간간격이 길수록 증가되었다. 이것은 방사선조사를 paclitaxel을 주입한 후 24시간에 시행한 경우 paclitaxel이 빠르게 종양의 재산소화를 일으켜서 강한 apoptosis를 일으킨다고 설명하였다. Steren 등<sup>12)</sup>은 난소암 세포주에서 paclitaxel을 방사선조사 48시간전에 준 경우에 24시간전에 준 경우보다 상승효과가 더 크다고 하였다. 그러나 임상에서 난소암 환자를 대상으로 방사선과 항암요법을 병용할 경우 위장관의 급성손상을 감소시키기 위하여 paclitaxel 주입 후 24시간에 방사선조사한 결과 위장관의 방사선에 대한 내성이 증가되었으며, 이것은 간세포(stem cell)의 가속화된 재생에 의한 것으로 설명하였다.<sup>39)</sup> 따라서 paclitaxel을 주입한 후 24시간에 방사선조사를 함으로써 종양에는 방사선감작제의 효과를 주고 정상세포는 보호할 수 있다고 하였다. Mason 등<sup>26)</sup>도 마우스에 paclitaxel 40mg/kg을 1회 주입후 정상 공장점막에서 유사분열의 정지상태가 최대가 되는 2~4시간 후 방사선조사를 시행한 경우 방사선의 효과가 증강율 1.07로 증가되었으나, 이것은 방사선의 감작효과라기 보다 paclitaxel 자체의 소낭선세포에 대한 독성작용으로 간주된다고 하였다. 또한 paclitaxel을 주입 후 24시간에 방사선조사를 시행한 경우 감작제 증강율이 0.89~0.92로서 방사선 방어효과가 있었으며, 이유는 paclitaxel에 의한 소낭선세포의 최대 재생효과가 있기 때문이라고 하였다. 이에 저자도 paclitaxel을 주입 후 24시간에 방사선조사를 시행한 결과 유사분열 정지효과는 관찰할 수 없었으며, apoptosis는 방사선조사 후 3일에 1.8%로 정상보다 약간 증가되었으나 ( $P < 0.05$ ) 방사선조사 단독군 2.3%에 비하여 증가되지 않았다. 따라서 paclitaxel은 흰쥐 대장에서 유사분열의 정지를 유발하지 않았으며, 방사선조사와 paclitaxel이 상호작용하여

apoptosis가 증가되지 않으므로써 paclitaxel이 방사선의 효과를 상승시키는 감작제라고 할 수 없었다. 이것은 Stromberg 등<sup>10)</sup>이 paclitaxel을 방사선조사 전 12시간과 24시간에 주입하여 유사분열 정지효과와 방사선감작효과를 관찰할 수 없었으며, paclitaxel의 방사선감작효과는 유사분열 정지효과가 선행조건이라고한 사실에 부합되었다. Apoptosis의 대장점막의 변화로 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소는 paclitaxel군과 방사선조사군에 모두 관찰되었으며, 이런 변화는 paclitaxel과 방사선 병용군의 6시간과 24시간에서 방사선조사 단독군에 비하여 통계학적으로 유의성 있게 증가되어 paclitaxel은 방사선에 대하여 첨가효과가 있다고 할 수 있으며, 이는 Mason 등<sup>26)</sup>의 결과와 일치하였다.

결론적으로 paclitaxel주입 후 24시간에 횡위의 복부에 방사선조사를 시행하여 대장점막을 관찰한 결과 유사분열 정지현상은 나타나지 않았으며, apoptosis의 빈도는 방사선조사 단독군에 비하여 증가되지 않았다. 그러나 대장점막의 소수포형성, 비정형성 및 배상세포의 감소는 paclitaxel과 방사선조사 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 정도가 심하게 나타났으며, 이 변화는 paclitaxel과 방사선조사에 의한 동일한 손상으로 간주되어 paclitaxel의 방사선에 대한 첨가효과로 볼 수 있었다. 그러나 paclitaxel의 방사선에 대한 작용을 규명하기 위해서는 종양세포를 이용하여 다양한 paclitaxel의 농도와 주입시간, 그리고 paclitaxel주입과 방사선조사간의 시간간격을 변화시켜 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ et al. Phase I trial of Taxol in patients with advanced malignancies. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:1171-1177
2. Wiernik P, Schwartz E, Einzig A et al. Phase I trial of Taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma *J Clin Oncol* 1987; 5: 1232-1239
3. Holmes FA, Walters RS, Teriault RL et al. Phase II trial of taxol: an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1797-1805
4. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol. *Nature* 1979; 277:665-667
5. Tishler RB, Schiff PB, Geard CR et al. Taxol. A novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 613-617
6. Tishler RB, Geard CR, Hall EJ et al. Taxol sensitizes human astrocytoma cell to radiation. *Cancer Res* 1992; 52: 3495-3497
7. Choy H, Rodriguez FF, Koester S, et al. Investigation of

- Taxol as a potential radiation sensitizer. *Cancer* 1993; 71: 3774-3778
8. Hei TK, Piao CQ, Geard CR et al. Taxol and ionizing radiation: Interaction and mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:267-271
9. Liebman J, Cook JA, Fisher H, Teague D, Mitchell MB. In vitro studies of Taxol as a radiation sensitization in human tumor cell. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86:441-446
10. Stromberg JS, Lee YJ, Armour EY, Matinez AA, Corry PM. Lack of radiosensitization after paclitaxel treatment of three human carcinoma cell lines. *Cancer* 1995; 75:2262-2268
11. Leonard CE, Chan DE, Chou T-C, Kumor R, Bunn PA. Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivities of squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck. *Cancer Res* 1996; 56:5195-5204
12. Steren A, Sevin B, Perras J, et al. Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 252-258
13. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosensheim NB et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann Intern Med* 1989; 111:273-379
14. Rowinsky Ek, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Int* 1990; 82:1247-1259
15. Cook JA, Teague D, Fisher J et al. Radiosensitization of Chinese hamster V79 cell by Taxol. *Radiat Oncol Invest* 1993; 1:103-110
16. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V et al. Clinical toxicity encountered with paclitaxel(Taxol). *Semin Oncol* 1993; 20:1-15
17. Bissett D, Kaye SB. Taxol and taxotere- Current status and future prospects. *Eur J Cancer* 1993; 29:1228-1231
18. Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumor. *J Clin Oncol* 1990; 8:911-934
19. Hruban RH, Yardley JH, Donehower RC et al. Taxol toxicity: Epithelial necrosis in the gastrointestinal tract associates with polymerized microtubule accumulation and mitotic arrest. *Cancer* 1989; 63:1944-1950
20. Trier JS, Browning TH. Morphologic response of the mucosa of the human small intestine to x-ray exposure. *J Clin Invest* 1966; 45:194
21. Langley RE, Quartuccio SG, Kennealy PT et al. Effects of cell cycle stage, dose rate and repair of sublethal damage on radiation-induced apoptosis in F9 teratocarcinoma cell. *Radiat Res* 1995; 144:90-96
22. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257
23. Hendry JH, Potten CS. Intestinal cell radiosensitivity: A comparison for cell death assayed by apoptosis or by a loss of clonogenicity. *Int J Radiat Biol* 1982; 42:621-628

24. Merrit AJ, Potten CS, Kemp CM, Hickman JA, Balmain A, Lane DP, Hall PA. The role of p53 in spontaneous and radiation-induced apoptosis in the gastrointestinal tract of normal and p53-deficient mice. *Cancer Res* 1994; 54:614-617
25. Chang YF, Li LL, Wu CW, Liu TY, Lui WY, P'erg FK, Chi CW. Paclitaxel-induced apoptosis in human gastric carcinoma cell lines. *Cancer* 1996; 77:14-18
26. Mason KA, Millas L, Peters LJ. Effect of paclitaxel(Taxol) alone and in combination with radiation on the gastrointestinal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1381-1389
27. Ryu S, Gabel M, Khil MS, Lee YJ, Kim S, Kim JH. Estramustine; a novel radiation enhance in human carcinoma cell. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:99-104
28. Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, et al. Cytotoxic studies of paclitaxel(Taxol) in human tumor cell lines. *Br J Cancer* 1993; 68:1104-1109
29. Bhalla K, Ibrado AM, Tourkina E, et al. Taxol induces intranucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia cells. *Leukemia* 1993; 7:563-568
30. Lee KJ. Effect of paclitaxel(Taxol) and radiation in the mucosa of the small bowel of rat. *J Kor Ther Radial Oncol* 1996; 14:255-264
31. Lee KJ, Koo HS. Effect of paclitaxel(Taxol) on the radiation in the rat liver. *Ewha Medical J* 1997; 20:101-109
32. Gobe GC, Axelsen RA, Hannon BV, et al. Cell death by apoptosis following x-irradiation of neonatal kidney. *Int J Radiat Biol* 1988; 54:567-576
33. Stephens LC, Schulthesis TE, Price RE, et al. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer* 1991; 67:1539-1543
34. Yamada T, Ohymann H, Kinjo Y, et al. Evidence for the internucleosomal breakage of chromatin in rat thymocytes irradiated in vitro. *Radiat Res* 1981; 85:544-553
35. Lichter AS, Lawrence TS. Recent advances in radiation oncology. *New Engl J Med* 1995; 332:371-370
36. Haimovitz-Friedman A, Kan CC, Ethleiter K et al. Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *J Exp Med* 1994; 180:525-535
37. Meyn RE, Stephens LC, Harter NR, Milas L. Induction of apoptosis in murine tumor by chlorophosphamide. *Cancer Pharmacol* 1994; 33:410-414
38. Milas L, Hunter NR, Mason KA et al. Enhancement of tumor radioresponse of the murine mammary carcinoma by paclitaxel. *Cancer Res* 1994; 54:3506-3510
39. Milas L, Hunter NR, Kurdoglu B, Mason KA, Meyn RE, Stephens LC, Peters LJ. Kinetics of mitotic arrest and apoptosis in murine mammary and ovarian tumors treated with Taxol(paclitaxel). *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35: 297-303

---

**Abstract**

---

## **Effect of the Paclitaxel and Radiation on the Large Bowel Mucosa of the Rat**

Kyung-Ja Lee, M.D.

Department of Radiation Oncology, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose** : Paclitaxel is a chemotherapeutic agent with a potent microtubule stabilizing activity that arrests mitosis at G2-M phase of cell cycle which is the most radiosensitive period. Therefore paclitaxel is considered as a cell cycle-specific radiosensitizer. This study investigates the effect of paclitaxel on the radiation response of the normal large bowel mucosa of the rat.

**Materials and Methods** : The rats were divided into the three groups i.e., single intraperitoneal infusion of paclitaxel (10 mg/kg), a single fraction of irradiation (8 Gy, x-ray) to the whole abdomen, and a combination of irradiation (8 Gy, x-ray) given 24 hours after paclitaxel infusion. The histological changes as well as kinetics of mitotic arrest and apoptosis were evaluated on the large bowel mucosa at 6 hours, 1 day, 3 days and 5 days after treatment with paclitaxel alone, radiation alone and combination of paclitaxel and radiation.

**Results** : The incidence of the mitotic arrest was not increased by paclitaxel infusion. The apoptosis appeared in 24 hours after paclitaxel infusion, and the histopathologic changes such as vesiculation, atypia and reduction of the goblet cell of the mucosa of the large bowel were demonstrated during the period from 6 hours to 3 days after, and returned to normal in 5 days after paclitaxel infusion. In irradiated group, the apoptosis was increased in 6 and 24 hours after irradiation, and the histopathologic changes of the mucosa were appeared in 24 hours and markedly increased in 3 days and returned to normal in 5 days. In combined group of irradiation and paclitaxel infusion, the apoptosis was appeared in 3 days and the histopathologic changes appeared during the period from 6 hours to 3 days after infusion. On the basis of the incidence of apoptosis and the degree of the histopathologic changes of the large bowel mucosa, there seemed to be additive effect by paclitaxel on radiation rather than sensitizing effect.

**Conclusion** : The histopathological changes of large bowel mucosa in combined group compared to radiation alone group suggested an additive effect of paclitaxel on radiation response in the large bowel of rat.

---

**Key Words** : Paclitaxel, Radiation, Large bowel, Mitotic arrest, Apoptosis