放治技學會誌 第13券 第1號 2001年

방사선 전신조사 환자의 말초혈액 검사를 통한 급성장애 지표개발에 관한 연구

성균관의과대학 삼성서울병원 치료방사선과

박 영 환

Study on Development of Acute Index Through Peripheral Blood Test in Total Body Irradiation Patients

Dept. of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University

Park Young Hwan

Abstract

In those patients who underwent radiation therapy with 10 MV X-ray for bone marrow transfer, compared the effect of high dose irradiation on peripheral blood were investigated in randomly selecting 18 patients. thus, changes in the levels of peripheral blood (WBC, Seg. neutrophil, Lymphocyte, RBC, Hemoglobin, Hematocrit ratio, GOT, GPT) were observed for 25 days after irradiation with the peripheral blood levels before irradiation in these patients and in 32 controls. Among changes in peripheral blood, the level of WBC was 8.63% after radiation therapy with as much decrease as 0.22 x 103±0.19 x 103/ ㎣ compared with 2.51 x 103±1.29 x 103/ ㎣ before radiation therapy, and was only 6.35% of 7.17 x 103/ ㎣±1.46 x 103/ ㎣ in the controls, showing statistical significance ($P<0.01$, r2=0.9151). In the morphologic test of WBC, the level of Seg. neutrophil was decreased as much as to 20.53% with 14.17±21.60% compared with 69.00±25.60% before irradiation, and decreased down to 24.39% compared with 58.09±7.62% in the controls ($P<0.05$, r2= 0.6316). The number of lymphocyte increased as much as 3.94 folds at 79.91±27.30% compared with 20.29±21.15% before irradiation and was 2.39 times higher than 33.46±6.79% in the controls ($P<0.05$, r2=0.7337). Although the change in the number of RBC was little with 3.18 x 106±0.41 x 106/ ㎣ before irradiation and 4.66 x 106±0.43 x 106/ ㎣ in the controls, no statistical significance was present ($P>0.05$). In addition, The number of hemoglobin was low compared with before irradiation and with the controls, but none showed statistical significance ($P>0.05$). Similarly, although the hematocrit ratio was low compared with before irradiation and with the controls, no statistical significance was present ($P>0.05$). In the values of the histologic examinations GOT and GPT, there is statistical significance between those from with before irradiation and with the controls ($P<0.05$). Thus, among peripheral blood, the number of WBC decreased drastically for a certain period after total body irradiation with high dose radiation, and the levels

of Seg. neutriphil and lymphocyte decreased significantly after irradiation in the lymphocyte morphologic test. The results of the present study suggest that the possibility of developing the first to determine initially those patients who might develop radiation acute impairment using the usual peripheral blood test of patients to be exposed to high dose irradiation.

Ⅰ. 서 론

인류 생활에 방사선의 활용이 증가하면서 사람들이 여러 가지 이유로 방사선의 위험에 노출될 위험이 많고 이로 인한 장해를 최소화하기 위해서 방사선의 피폭에 적절한 지표 개발은 매우 중요하다 (김 등. 1997). 이와 같은 문제를 해결하기 위해 방사선 장해 지표개발에 많은 연구 학자들이 다각적인 노력을 기울였으나 아직도 미흡한 실정이다.

방사선 피폭으로 인해 발생되는 생물학적 효과는 크게 2가지로 분류할 수 있는데, 즉 저 선량의 방사선에 장기간 피폭되어 세포에 준 치사 효과(sublethal damage)가 나타나는 만성효과(late effect)와 대 선량의 방사선에 피폭되어 세포치사효과(cell killing effect)가 나타나는 급성효과(acute effect)이다. 최근 방사선장해에 관한 규정을 위해서 다양한 방법으로 연구가 진행되고 있다. 특히 방사선에 피폭된 후 장해가 발현되기까지 일정기간의 잠복기에 대해서는 방사선 피폭 후 암이 발생되기까지의 기간은 백혈병 7~12년, 갑상선암 20년, 두 · 경부암 24년, 인 · 후두암 27년 등 대체로 20~30년의 잠복기를 갖는 만성적 장해 형태라고 보고하였다 (UNSCEAR REPORT, 1977; Barquinero et al. 1993). 그리고 급성적인 변화에 대한보고 (Zahedi et al., 1991: 김 등, 1997)에 의하면 방사선 피폭 후 수 시간에서 수주일 내에 혈액학적 장해가 발현되었다고 하였다.

최근까지 방사선 질환자의 임상적 치료 목적의 수혈, 혈소판 및 전해질의 보충 공급효과, 수혈 및 골수이식 시 면역학적 제공자의 선택여부, 방호제의 효험, 세균감염 예방을 위한 항생제의 선택 및 투여법 등에 관한 여러 가지 연구도 수행되어 왔다(조 등, 1988). 방사선 장해의 근원적인 치료법이 아직도 미흡하여 일반적인 대증요법의 범주를 벗어나지 못하고 있는 실정이다. 따라서 고선량의 방사선에 피폭된 환자를 효과적으로 진료하기 위해서는 우선 고선량 피폭의 대소에 따른 장해의 정도가 정확히 파악되어져야 한다.

최근 방사선 장해 지표 개발을 위한 일환으로 방사선 피폭에 대한 응급장해를 평가하기 위하여 ELISA법으로 흰쥐 혈액내의 ceruloplasmin을 정량분석한 결과가 보고되었다(김 등, 1997). 즉 수컷 흰쥐에 1~7 cGy를 전신 조사한 후 48시간~216시간의 혈액을 채취하여 항원 고정방식의 경쟁적 효소 면역측정법으로 선량반응 곡선을 완성한 결과, 방사선 피폭 후 72~96시간에 ceruloplasmin이 최대치를 나타냈다. 또한 인체의 혈액을 체외 실험에서 10~150 cGy를 조사하여 임파구, 혈소판, 적아구등의 시간에 따른 변화를 조사한 결과에 의하면 헤모글로빈은 방사선 조사 후 2~9시간에 최고치로 측정되었다고 하였다(Weinmann, et al., 2000).

그밖에 방사선 피폭으로 인한 장해 유발 여부를 정확하게 예측 할 수 있는 염색체 검사 방법으로 세포를 배양하여 장해 인자를 선별하는 방식에 대한 연구(Brandom, et al., 1978; 이 등. 1997)도 활발히 진행되고 있는 추세이다. 특히, Uranium-235 용액에서 방출되는 γ-ray를 8명에게 각 각 서로 다른 고 선량과 저 선량을 피폭시킨 후 1~3일 동안 연속적으로 골수를 검사하였을 때 거대세포, 다핵세포, 임파구, 골수구 및 적아구의 세포질에서 핵절(核節)이 기형으로 나타났다는 보고가 있다(Fliender, et al., 1964). 이 보고에 따르면 erythropoietic forms에서는 2일에 세포학적 이상이 최고치를 나타냈고, myelopoietic cells은 4일에 최고치를 나타냈으며, 동물의 전신에 방사선을 조사한 후 세포질의 핵절에서 이상이 있는 것으로 나타났다고 하였다.

그러나 이와 같은 조직학적 검사법을 통해 잠복기

간내 방사선 장해 유무를 찾기에는 많은 시간과 경제적 어려움이 있다. 또한 일시에 대선량의 방사선에 피폭되어 급성적인 장해가 유발될 가능성이 높은 경우, 불특정 다수의 사람이 피폭된 경우, 그리고 피폭여부를 정확히 알 수 없는 방사선 작업 종사자의 경우등 모든 사람을 대상으로 검사한다는 것은 현실적으로 불가능하다. 특히 세포 배양을 통한 염색체 검사는 1~3일의 기간과 매우 어려운 검사과정을 거쳐야하고, 골수검사는 연속적인 골수채취가 주의 깊게 행해져야 하므로 검사 대상자에게 심한 고통과 어려움을 동반하는 등 많은 문제점이 있다. 따라서 많은 연구자들이 단순 혈액 검사를 통한 장해 지표 개발에 관심을 갖고 연구하고 있으나 인체를 대상으로 하는 실험의 제한성 때문에 간접적인 실험을 통하여 인체 실험과 동일한 수준에 근접하려는 많은 시도가 진행 중에 있다.

이에 본 연구는 단순한 혈액 검사를 통해 방사선 급성장해 유발 가능자를 선별 할 수 있는 지표를 개발하기 위하여 치료 목적으로 인체에 가장 많은 방사선이 조사되는 전신방사선조사(TBI) 환자, 즉 골수이식 수술을 위한 백혈병 환자를 대상으로 고 선량의 방사선을 조사 후 말초혈액에 미치는 영향을 평가하기 위하여 실시하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 재 료

2000년 1월부터 2001년 2월 사이에 삼성서울병원에서 골수이식 수술을 위해 전신 방사선치료를 시행한 환자 중 18명을 무작위 추출하여 방사선 치료 시작 전과 방사선 치료 후 25일간 매일 말초혈액 검사를 실시하였다. 연령은 1세에서 31세로 남녀의 비율은 8:10 이였다. 본 말초혈액검사를 통한 급성장해 지표를 위한 대조군으로 같은 기간에 동일 병원에 채용된 건강한 성인 32명을 대상으로 혈액 검사를 하였다. 단순 혈액 검사인 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈 및 헤마토치의 분석과 백혈구 형태학적 검사인 Seg. neutrophil과 임파구의 분석, 그리고 간 효소의 지표 지수를 알 수 있는 생화학적 검사인 Glutamate Oxaloacetate Transaminase과 Glutamate Pyruvate Transaminase 등의 분석을 실시하였다.

2. 방사선 조사 및 혈액검사

1) 전신방사선 조사

(TBI : total body irradiation)

방사선 치료는 선형가속기(LINAC : clinac 2100C, varian, USA)로 고에너지 10 MV X-ray를 이용하여 환자가 누운(supine)상태에서 좌,우 측면(opposite field)에서 조사야 40 × 40 ㎠로 조사하였다. 그리고 방사선에 노출되는 환자의 피부선량을 증가시켜 말초혈액의 골수도 포함시키기 위해 Fig. 1과 같이, 환자 앞에 200 × 100 ㎝에 0.7 ㎝ 두께의 beam spoiler를 사용하였다. 선량율 (dose rate)은 50 cGy/min, 일일 선량은 333 cGy씩 매일 연속 시행하여 3일간 3회에 걸쳐 총 선량 999 cGy를 조사하였다.

2) 혈액 검사

채혈시 검체 용기는 EDTA tube를 사용하여 3.0 *ml*를 채혈하고 4시간 이상 검사가 지연될 경우에는 2~6℃ 냉장 보관하였다. 혈액은 Coulter principle (electric impedance method) 원리에 따라 혈구세포의 수를 측정하였다. 그리고 백혈구와 적혈구의 수는 30~450 fL 중 35 fL이상의 cell을 WBC chamber에서 측정하였으며, 30~450 fL중 36 fL이상의 세포를

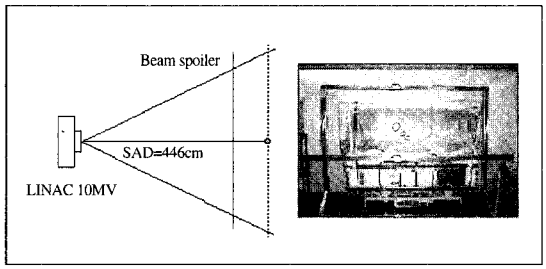

Fig. 1. Total body irradiation method for bone marrow transfer on leukemia patient. (SAD : Source Axis Distance)

RBC chamber에서 계수 하였다. Seg. neutrophil과 임파구 (%)는 백혈구중 100개의 세포에서 형태학적 분류에 의하여 계수 하였으며, 헤모글로빈 (Hgb : g/dL)은 525 ± 30㎜에서 흡광도를 측정하여 Constant × (log10 ×Reference% T÷ Sample% T)의 공식으로 계상 하였고, 헤마토치 (Hct : %)는 RBC × MCV÷10에 의해 계상 하였다. 위 계산식에서 MCV 는 Hct×10÷RBC의 값으로 계산하였다.

3) AST(GOT) 생화학적 검사 방법

환자는 4시간 공복을 유지한 상태에서 검체용기로 SST TUBE를 사용하여 8ml를 채혈하여 혈청을 분리한 후 12시간 안에 검사를 실시하였다. 측정방법은 LX-20 analyzer(Autoanalyzer : Hitachi 747, JAPAN) 기기를 이용하여 검체중의 GOT의 작용으로 aspartic acid와 ketoglutamic acid는 oxalacetic acid와 L-glutamate로 변화 하는데, 이때 생성된 oxalacetate는 조효소 NADH의 존재하에 MDH의 작용으로 malate가 생성되고 NADH가 NAD+로 산화될 때 파장 340 nm에서 흡광도의 감소를 측정하였다.

4) ALT(GPT) 생화학적 검사 방법

채혈과 혈청분리 및 검사기기는 GOT 생화학적 검사방법과 동일하며, 검체중의 GPT 작용으로 L-alanine과 α-ketoglutamic acid는 pyruvic acid 와 L-glutamic acid로 변화하는데 여기서 생성된 pyruvate는 조효소 NADH의 존재하에 LDH의 작용으로 lactate가 생성되고 NADH가 NAD+로 산화될 때 340 nm에서 흡광도의 감소를 측정하였다. 말초혈액 검사의 정상 참고치는 Table 1에 제시한 바와 같다.

3. 통계 처리 방법

고선량의 방사선 전신 조사 후 시간에 따른 말초혈액 변화를 비교하기 위하여 혈액 검사 결과는 2가지 분석방법을 사용하였다. 첫째, 각 정상 대조군 32명의 평균 수치와 연구 대상 18명의 검사에서 얻어진 수치의 비율에 따른 상관관계를 비교하였다. 둘째, 18명 환자 본인의 방사선 조사 전일에 검사한 수치와 조사 후의 기간에 따른 수치의 변화량과 연관성을 관찰하기 위하여 SAS 통계 프로그램(version 6.12)을 이용하여 비교분석 하였다. 혈액 검사 수치의 일자별 평균값을 곡선 회귀분석 하여 통계적 유의성은 유의수준 5%를 기준으로 판단하여 통계처리 하였다.

Ⅲ. 결 과

골수이식 수술을 위해 10MV X-ray로 총 선량 999 cGy/3 fx/3 day의 전신 방사선치료를 시행한 환자 중 18명을 무작위 추출하여 방사선 치료전과 방사선 치

Table 1. Reference value of peripheral blood test

Parameter	Reference value	
	Male	Female
WBC	3.8-10.58 × 10^3/mm^3	3.15-8.63 × 10^3/mm^3
RBC	423-559 × 100^3/mm^3	368-483 × 100^3/mm^3
Hemoglobin	13.6-17.4g/dL	11.2-14.8g/dL
Hct	40.4-51.3%	31.8-43.8%
Seg.neutrohpil	40.6-73.7%	40.6-73.7%
Lymphocyte	20-50.8%	20-50.8%
AST(GOT)*	40IU/L	40IU/L
ALT(GPT)**	40IU/L	40IU/L

* Aspartate aminotransferase
** Alanine aminotransferase

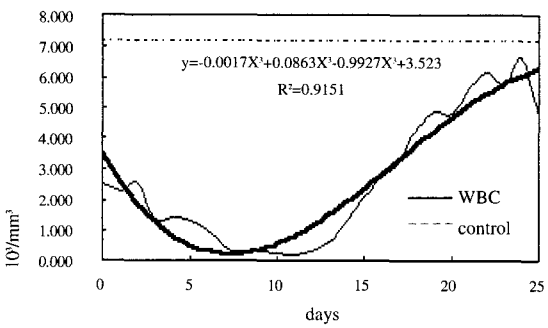

Fig. 2. Changes in level of WBC after total body irradiation.

료 후 25일간 매일 말초혈액 검사를 실시하였다. 그리고 대조군으로 32명의 건장한 성인에서 채취한 말초혈액을 사용하였다.

1. White Blood Cell 변화

Table 2에서 보는 바와 같이, 방사선 전신 조사 후 백혈구 수는 치료전일 검사에서는 2,510±1,290 mm³로 조사 후 급격히 감소되기 시작하여 조사 11일째에 217±195/ ㎣로 나타나 조사전과 비교하여 8.63%의 최저수준으로 감소하였다. 그러나, 16일째 2,917±3,818/ ㎣로 조사 전 수준으로 회복되기 시작하여,

Table 2. Changes in level of WBC after total body irradiation

Sex / Day	Male	Female	Total
0	2.99±1.33	2.13±1.19	2.51±1.29
1	2.55±1.25	2.09±1.34	2.29±1.28
2	2.65±1.72	2.45±2.10	2.54±1.89
3	1.23±0.93	1.46±1.28	1.36±1.11
4	0.76±0.47	1.91±2.85	1.40±2.18
5	1.01±0.77	1.57±2.23	1.32±1.72
6	0.85±0.81	1.07±1.46	0.97±1.19
7	0.58±0.32	0.36±0.34	0.46±0.34
8	0.35±0.19	0.22±0.15	0.28±0.18
9	0.40±0.41	0.21±0.09	0.29±0.29
10	0.25±0.19	0.23±0.10	0.24±0.14
11	0.15±0.08	0.27±0.25	0.22±0.19
12	0.24±0.24	0.44±0.64	0.35±0.50
13	0.16±0.12	0.97±1.84	0.61±1.40
14	0.33±0.56	1.98±3.51	1.25±2.71
15	2.48±0.70	3.33±4.93	2.06±3.90
16	0.90±1.72	4.53±4.33	2.92±3.82
17	1.61±2.29	4.50±3.42	3.21±3.25
18	3.90±6.81	4.67±3.25	4.33±4.98
19	4.86±8.79	4.83±3.83	4.85±6.29
20	4.58±5.63	4.98±4.13	4.80±4.70
21	4.72±4.17	6.40±6.41	5.65±5.44
22	5.93±3.78	6.33±5.10	6.15±4.44
23	3.55±1.64	7.44±7.05	5.71±5.60
24	5.14±7.86	7.81±5.95	6.62±6.78
25	4.30±5.83	5.14±3.32	4.77±4.48
Unit	10^3/㎣	10^3/㎣	10^3/㎣

Day : Day after irradiation, N=18, Mean±S.D
Control count : WBC = 7.17 × 10^3±3.86 × 10^3 /㎣

21일째 5,650±5,440/ ㎣및 25일째 4,770±4,480/ ㎣로 완전히 회복되었다. 정상 대조군 7,172±1,460/ ㎣에 대해 백분율로 계산한 결과, 7일째는 6.35% 그리고 14일째는 17.36%로 감소하였으나, 21일째 78.81%로 회복하였고, 25일째 66.48%로 회복하였다. 방사선 전신 조사 후 백혈구수의 변화는 대조군과 조사전일에 비교한 결과 (Fig. 2), 통계적인 유의성이 확인되었다 ($P<0.01$, $r^2=0.9151$).

1) 성별에 의한 변화

Table 2에서 요약한대로, 성별에 따른 백혈구 수의 변화는 여자가 조사 전 2,130±1,190/ ㎣에서 조사 후 급격히 감소하여 9일째에 210±90/ ㎣로 조사전과 비교하여 9.81%로 최저 수준을 나타냈으나, 15일째부터는 3,330±4,930/ ㎣로 조사 전 수준으로 회복되기 시작하였다. 그러나 남자는 조사 전 2,990±1,330/ ㎣에서 11일째에 150±80/ ㎣로 조사전의 5.02%로 최저 수준을 나타냈으며, 18일째 3,900±6,812/ ㎣로 조사 전 수준으로 확연한 회복세를 보였다. 따라서 방사선에 피폭된 남자의 백혈구수가 최저 수준에 도달하는 기간이 여자 보다 늦고 낮았으며 회복세도 지연되는 것으로 확인되었다.

2) Seg. neutrophil 변화

방사선 전신 조사 후 백혈구 형태학적 검사 중 Seg. neutrophil 변화(Table 3)는 조사 전 69.00±

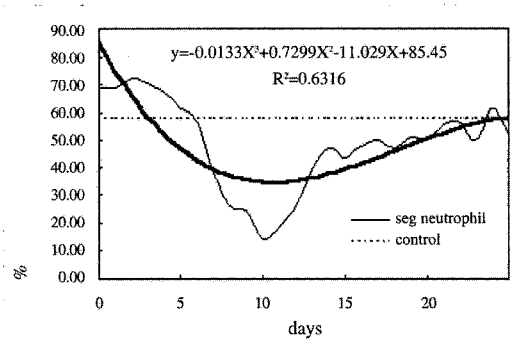

Fig. 3. Changes in level of Seg. neutrophil after total body irradiation.

25.60%에서 감소하기 시작하여 조사 후 10일째 14.17±21.60%로 조사전과 비교하여 최저 20.53%로 감소하였다. 그러나 14일째부터 46.85±27.98%로 회복되기 시작하여, 21일째 55.21±29.79%, 그리고 23일째 61.67±25.63%로 대조군과 비교하여 회복되었으나, 조사 전 수치로는 회복되는 중이었다. 정상 대조군 58.09±7.62%에 대해 백분율로 계산한 결과는 최저 24.39% 수준으로 감소하였다. 이와 같이 방사선 전신 조사 후 Seg. neutrophil 변화를 분석한 결과(Fig. 3), 통계적인 유의성이 있는 것으로 확인되었다($P<0.05$, r2=0.6316).

Table 3. Changes in level of Seg. neutrophil and Lymphocyte in after total body irradiayion

Day	Seg. neutrophil	Lymphocyte
0	69.00±25.60	20.29±21.15
1	68.94±30.07	18.65±20.12
2	72.20±28.06	18.15±22.72
3	70.50±30.47	20.64±28.57
4	67.27±33.74	27.32±33.65
5	61.53±34.02	33.80±33.07
6	56.45±31.59	39.95±31.68
7	38.14±37.86	59.10±37.78
8	26.33±33.15	69.35±34.93
9	24.33±32.68	72.30±34.47
10	14.17±21.60	79.91±27.30
11	18.96±24.51	76.95±24.83
12	26.13±29.21	69.75±31.24
13	39.29±30.10	55.00±32.26
14	46.85±27.98	45.42±30.60
15	43.68±27.13	47.28±31.68
16	47.90±29.16	42.05±35.85
17	49.52±28.57	37.57±34.09
18	46.87±26.87	37.48±33.41
19	51.17±26.82	34.45±31.71
20	50.24±25.32	34.23±29.07
21	55.21±29.79	32.12±32.49
22	56.29±25.25	25.90±22.42
23	49.55±24.60	26.15±23.47
24	61.67±25.64	19.75±21.84
25	51.78±25.98	26.43±27.78
Unit	%	%

Day : Day after irradiation, N = 18, Mean±S.D
Control count : Seg. neutrophil = 58.09±7.62%
Lyphocyte = 33.46±6.79%

3) Lymphocyte 변화

Table 3에서 보는 바와 같이, 방사선 전신 조사 후 임파구 변화는 조사 전 20.29±21.15에서 조사 후 증가되기 시작하였다. 그리고 10일째 79.91±27.30%로 조사 전 대비 최고 3.94배 수준으로 증가하였으며, 이후 회복세를 보여 24일째 26.43±27.78%로 조사 전 수치로 완전 회복하였다. 그러나 대조군 33.46±6.79%에 대해 백분율로 계산한 결과는 최고 2.39배 높게 나타났으며, 방사선 전신 조사 후 임파구 변화(Fig. 4)에서 통계적인 유의성이 인정되었다($P<0.05$, r2=0.7337).

2. Red Blood Cell 변화

방사선 전신 조사 후 적혈구 수의 변화(Table 4)는 조사 전 3.18 × 106/±0.21 × 106/㎣에 비해 조사 후

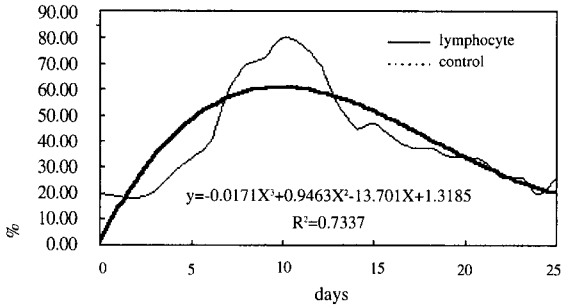

Fig. 4. Changes in level of Lymphocyte after total body irradiation.

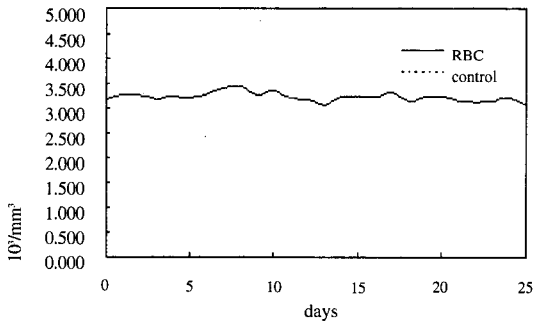

Fig. 5. Changes in level of RBC after total body irradiation.

유의한 변화 없이 7일째에 3.41 × 106±0.46 × 106/㎣, 14일째 3.23 × 106±0.39 × 106/㎣, 21일째 3.15 × 106±0.35 × 106/㎣, 그리고 25일째 3.03 × 106±0.42 × 106/㎣로 나타났다. 대조군 4.66 × 106±0.43 × 106/㎣에 대해 백분율로 계산한 결과도 조사 후, 7일째 73.19%, 14일째 69.35%, 21일째 67.63%, 그리고 25일째 56.12%로 수치가 낮아졌으나 대조군과 조사 전일 검사에 비교한 결과(Fig. 5)에서 통계적인 유의성을 확인할 수 없었다.

Table 4. Changes in level of RBC, Hemoglobin (Hb) and Hematocrit ratio(Hct) after total body irradiation

Day	RBC	Hb	Hct
0	3.18±0.42	9.830±1.21	28.92±3.51
1	3.28±0.40	10.07±1.26	29.66±3.44
2	3.27±0.47	10.01±1.50	29.61±4.31
3	3.19±0.52	9.970±1.51	28.91±4.15
4	3.23±0.48	10.16±1.36	29.49±3.69
5	3.21±0.45	10.15±1.66	30.20±5.20
6	3.27±0.63	9.980±1.80	29.35±5.49
7	3.41±0.46	10.68±1.42	31.20±4.22
8	3.46±0.45	10.39±1.34	30.96±3.90
9	3.26±0.48	10.02±1.24	29.14±4.04
10	3.33±0.46	10.07±1.36	29.91±3.90
11	3.21±0.44	9.720±1.29	28.71±3.85
12	3.18±0.48	9.790±1.28	28.36±4.50
13	3.08±0.41	9.490±1.11	27.81±3.72
14	3.23±0.39	9.920±1.19	28.96±3.36
15	3.25±0.41	10.06±1.34	29.33±4.00
16	3.23±0.39	9.950±1.20	29.18±3.76
17	3.32±0.39	9.960±1.12	29.08±3.81
18	3.16±0.39	9.770±1.12	28.86±3.74
19	3.22±0.42	9.730±1.09	28.48±3.32
20	3.25±0.39	9.940±1.13	28.69±3.11
21	3.15±0.35	9.570±1.12	28.02±3.73
22	3.11±0.44	9.330±1.41	27.62±3.88
23	3.16±0.40	9.580±1.25	27.99±3.44
24	3.21±0.52	9.630±1.60	28.04±3.86
25	3.03±0.42	9.240±1.22	27.89±4.24
Unit	10/mm	g/dL	%

Day : Day after irradiation, N = 18, Mean±S.D
Control count : RBC = 4.66 × 10^6±0.43 × 10^6/mm^3,
Hemoglobin = 14.80±1.48 g/dL,
Hematocrit ratio = 43.50±4.13%

3. Hemoglobin (Hb) 변화

Table 4에서 보는 바와 같이, 방사선 전신 조사 전일 9.83±1.21 g/dL에 비해 헤모글로빈 수치는 조사 후 7일째에 10.68±1.42 g/dL, 13일째 9.49±1.11 g/dL로 가장 낮게 나타났으나 유의한 차이는 나타나지 않았고, 21일째 9.57±1.12 g/dL이었으며, 25일째 9.24±1.22 g/dL이었다. 대조군 14.80±1.48 g/dL에 대해 백분율로 계산한 결과 조사 후 13일째 64.15%로 감소하였다. 대조군과 전일 검사와 비교하여 헤모글로빈의 변화(Fig. 6)는 통계적인 유의성을 확인할 수 없었다.

4. Hematocrit ratio (Hct) 변화

방사선 전신 조사 후 헤마토치의 변화(table 4)는 조사 전 28.92±3.51%에 비교하여 조사 7일째에 31.20±4.22%로 감소하였으나, 14일째 28.96±3.36%, 21일째 28.02±3.73% 및 25일째 27.98±4.24%로 유의한 차이

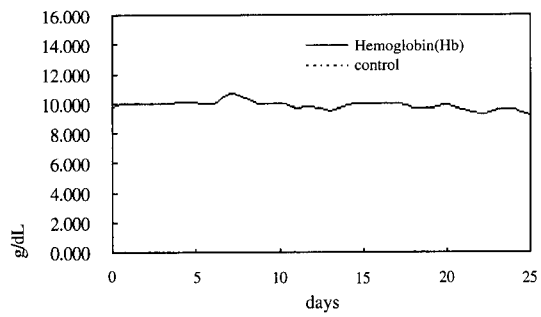

Fig. 6. Changes in level of Hemoglobin (Hb) after total body irradiation.

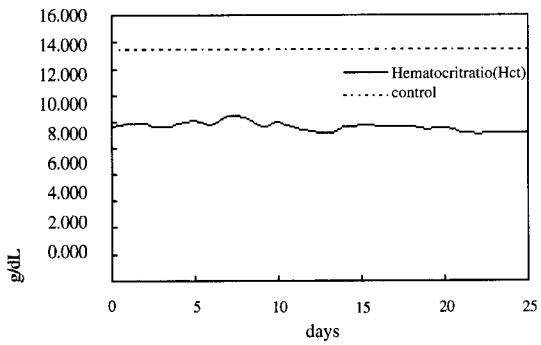

Fig. 7. Changes in level of Hematocritratio (Hct) after total body irradiation.

는 없었다. 대조군 43.50±4.13% 에 대해 백분율로 계산한 결과는 대조군에 비하여 95.51% 낮은 수준을 나타냈으나, 조사전일과 비교한 결과(Fig 7), 통계적인 유의성은 없었다.

5. AST(GOT) 변화

Table 5에서 요약한 대로, 생화학적 검사 중 GOT 결과는 조사 전일 검사에서 이미 42.17±80.22 IU/L로 정상 수치보다 약간 높은 상태에서 조사 후 1일째 60.06±14.37 IU/L, 2일째 50.12±85.85 IU/L, 3일째 48.33±47.80 IU/L, 그리고 4일째 48.00±34.78 IU/L로 급격히 높게 나타난 후 감소하기 시작하였다. 그리고 12일째 14.90±9.51 IU/L로 최저 수준을 나타낸 이후 25일째까지도 정상 수치 이내의 값을 나타내었다. 대조군 17.38±3.86 IU/L에 비하여 최고 345.26% 까지 높게 나타난 반면 최저 수준은 85.66%를 나타내었다. 방사선 전신 조사 후 GOT 변화를 조사한 결과(Fig. 8), 통계적인 유의성이 확인되었다($P<0.05$, r2=0.8184).

Table 5. Changes in level of GOT and GPT after total body irradiation

Day	GOT	GPT
0	42.17±80.22	48.00±67.17
1	60.06±143.7	63.65±128.7
2	50.12±85.85	58.71±100.2
3	48.33±47.80	49.23±64.75
4	48.00±34.78	59.70±60.76
5	31.90±13.11	34.52±24.79
6	25.30±10.15	32.33±23.32
7	19.53±8.200	26.53±19.78
8	21.21±15.69	23.68±16.32
9	19.63±11.53	21.44±14.29
10	16.81±10.29	18.89±11.33
11	15.39±10.11	16.83±11.24
12	14.90±9.510	15.94±9.750
13	15.59±8.900	15.47±9.590
14	15.71±8.670	14.82±10.17
15	16.10±8.740	16.35±10.38
16	16.85±8.480	15.05±10.79
17	19.00±9.130	17.67±13.57
18	19.39±9.190	19.11±14.49
19	22.28±11.94	21.61±16.43
20	23.00±11.92	23.81±17.51
21	26.64±17.13	30.86±27.35
22	27.06±12.85	29.38±23.35
23	27.71±15.08	30.87±25.85
24	27.79±14.81	33.00±28.34
25	25.43±13.65	30.00±26.79
Unit	IU/L	IU/L

Day : Day after irradiation, N = 18, Mean±S.D
Control count : GOT = 17.39±3.86 IU/L
GPT = 16.69±8.47 IU/L

6. ALT (GPT) 변화

방사선 전신 조사 후 실시한 생화학적 검사 중 GPT 결과(Table 5)는 조사 전일 검사에서 48.00±67.17 IU/L로 정상 수치 보다 높은 상태에서 조사 후 1일째 63.65±13.66 IU/L, 2일째 58.71±10.17 IU/L, 3일째 49.23±64.75 IU/L, 4일째 59.70±60.76 IU/L로

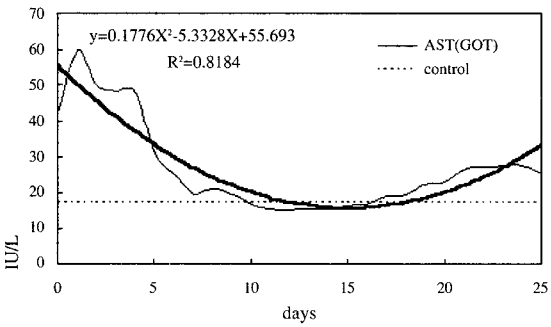

Fig. 8. Changes in level of GOT after total body irradiation.

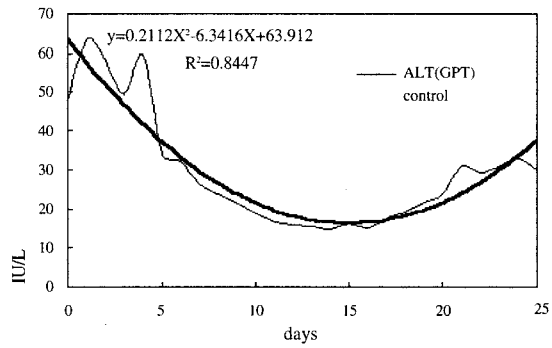

Fig. 9. Changes in level of GPT after total body irradiation.

높게 나타났다. 그러나 5일째 34.52±24.79 IU/L로 급격히 감소하기 시작하여 14일째 14.82±10.17 IU/L로 최저 수준을 나타낸 이후 정상 수치 이내의 값을 나타내었다. 대조군 16.69±8.47IU/L에 비하여 최고 357.72%까지 높게 나타났고, 최저 수준은 88.83%였다. Fig. 9에서 보는 바와 같이, GPT 변화는 통계적인 유의성이 확인되었다($P<0.05$, r2=0.8447).

Ⅳ. 고 찰

본 연구에서 치료를 목적으로 인체에 가장 많은 방사선이 피폭된 환자를 대상으로 말초혈액을 검사 분석한 결과(Table. 2), 백혈구수의 피폭후 기간에 따른 변화가 방사선 조사 전일 대비 11일째 8.63% 최저 수준을 나타냈다. 그리고 대조군 대비 동일 기간에 6.35%로 감소한 결과를 나타내어 일반적인 말초혈액 검사를 이용하여 방사선 급성장해 유발 가능자를 1차 적으로 선별 할 수 있는 가능성을 제시하였다. 또한 유사한 동물을 대상으로 한 실험 결과(조 등, 1988)에서도 쥐에 900 rad 피폭 후 1주째에 백혈구 수가 최고 2.6% 최저 수준을 나타내 본 말초 혈액 검사를 이용한 연구와 동일한 양상을 나타내었다.

방사선에 피폭되어 순환기에 미치는 영향은 주로 혈구의 변화가 초래된다고 알려져 왔다. 일반적으로 방사선 작업 종사자의 혈액을 검사하였을 경우에 백혈구 수가 4000/㎣이하, 적혈구 300× 106/㎣이하 또는 혈소판 10× 106/㎣이하일 때는 일단 방사선 장해를 의심하여야 하며 또 백혈구수가 800/㎣ 이하일 때는 중증의 장해가 있는 것으로 간주한다(조 등, 1988). 골수에는 혈구의 전단계 세포인 적아구(erytroblast), 골수아구(myeloblast), 단아구(monoblast) 거핵아구(megakaryoblast)등이 있어 방사선의 장해를 받기 쉽다고 한다(Schwartz, 1966). 200～1,000 rad 정도의 방사선을 전신 또는 복부에 일시에 피폭하면 조혈장해가 나타난다. 이러한 조혈장해는 임파조직의 무형성증(aplasia)에 의한 것으로 이 세포들이 pyknosis, karyorrhexis, karyolysis가 일어나서 괴사하며, 또 괴사하지 않은 잔류 생존세포들은 tripolar mitosis, chromosomal bridge, fragmentation, micronuclei 및 기타 유사분열의 변이를 초래하여 chromosomal material에 장해를 받아서 발생된다고 알려져 왔다(Schwartz, 1966; Drum et al., 1978). 일본의 원폭 투하 후 치사량의 전신 피폭된 사람과 동물의 말초 혈액 내 백혈구 농도를 비교한 보고에 의하면(UNSCEAR report. 1962; Patt et al., 1963) 피폭 후 4～5주까지도 최저 수준에 이르지 않으나 동물의 경우에는 이 기간 내 최저 수준을 나타내었다.

인체에서 방사선 피폭 후 백혈구 수가 3000/㎣ 이상인 경우는 양호하며 16주 후면 회복된다고 보고하였다(Kumatori, 1965). 방사선 피폭 시 총 백혈구 수는 점차로 떨어져 3～5주째는 가장 낮은 수준인 500/㎣에 이르고 이때에는 보통 합병증이 발생하며 피폭 후 4～5주 째에는 회복을 관찰할 수 있다(Cronkite, 1956). 또한 피폭 후 1～2주내에 백혈구의 일시적인 증가현상을 볼 수 있으며 이는 방사선 피폭선량과 피폭시간에 따라 다소의 차이가 있다. 호중구성 백혈구는 피폭 후 7～21일 사이에 현저히 감소현상을 보여 총백혈구수의 변화와 병행한다고 하였다(ORINS-25 Brucer, 1959; Perussia, 1955). 급속 전신 피폭을 받아 발현된 급성 장해정도와 골수세포의 유사분열 억제는 상관관계가 있기 때문에 골수에서 과립세포 형성성분의 장해정도는 즉시 조직학적 검사로 용이하게 파악할 수가 있고 또한 더욱 양적인 장해정도의 지표는 피폭 후 수년동안 지속되는 골수 및 백혈구의 임파구 변이의 발생 빈도로 알 수 있다고 한다(Hollaender, 1954; Bender et al., 1977).

말초혈액내 임파구의 파괴수준은 피폭 후 48～72시간내에 최소에 이르며(Schwartz, 1966), 임파구는 신체에서 가장 방사선감수성이 예민한 세포로서 50 rem 이상 피폭되면 임파조직 및 흉선에서 임파구의 변성 및 괴사가 생긴다고 하였다(Nettelship, 1944). 본 연구 결과에서도 Table 3에 제시한 것과 같이, 방사선 조사 후 백혈구 형태학적 변화중 Seg. neutriphil을 방사선 조사 후 10일에 조사전과 비교하

여 21% 최저 수준을 나타내었으며 대조군과 비교한 결과는 동일 기간에 24%를 나타내었다. 또한 임파구는 방사선 조사 후 11일에 조사전과 비교하여 394%로 가장 예민하게 반응하였고 대조군과의 비교는 239%를 나타내었다. 따라서 고 선량의 방사선에 피폭이 의심되는 사람들의 방사선 장해를 사전에 감지하기 위해서는 방사선 피폭이 의심되는 날부터 5일 간격으로 말초 혈액의 백혈구 수를 검사하여 결과를 판정하여야 한다고 사료된다. 결과 판정 시에 비교대상은 본 연구의 결과에서 시사하는 바와 같이 대조군 보다는 본인의 평상시 백혈구 정상치를 기준으로 하는 것이 바람직하다고 사료된다. 일반적으로 방사선 구역 종사자는 원자력법에 의해 분기마다 혈액 검사를 하여 과기처에 보고하고 근무지에 보관할 의무가 있기 때문에 평상시 본인의 말초혈액 정상수치를 파악하고 있다. 그러므로 방사선 피폭이 우려되는 사람의 혈액검사 결과가 본인의 정상치 보다 현저하게 낮게 나타난 사람을 대상으로 백혈구 형태학적 검사를 시행하여 Seg .neutriphil 검사 결과가 일정 수치 이하로 낮게 나타났을 때나, 임파구 검사 결과가 일정 수치 이상으로 높게 나타났을 때 방사선 장해의 유발자로 판단하여 보다 세밀한 염색체 검사나 골수검사를 권유하는 것이 유리하다고 사료된다.

피폭선량에 따라 최저수준 도달 시간과 회복 시간은 달랐으나 남녀 성별에 따른 차이는 인정되지 않은 것으로 보고하였다(조 등, 1988; Schwartz, 1966; Gurney, 1963). 그러나 본 연구 결과(Table. 2)에서는 백혈구 수에서 남녀 성별에 따른 최저수준 도달 시간과 회복 시간의 차이가 나타났다. 이러한 결과는 말초 혈액 검사를 통한 장해 지표를 선발할 때 여자는 9일째, 남자는 11일째 검사 결과를 주목할 필요를 시사한다고 사료된다.

방사선 피폭 후 적혈구의 변화보고는(Martin et al., 1986) Bukkitt's lymphoma 환자에 1,320 rad로 전신방사선 조사를 시행한 결과 적혈구가 급성적으로 감소하여 10일내에 조혈기능이 회복된 사례가 있다. 흰쥐 전신에 0.25～1 Gy의 고 선량을 피폭 후 SEM(scanning electron microscopy)를 통하여 적혈구를 관찰한 결과, 5분에서 3주 사이에 변화가 생겼다고 하였다 (Zharskaya et al., 1996; Mikhailov, 1985). 그리고 이들 연구에서 쥐에 방사선 조사 후 3일이 최저치를 이루고 곧 회복되어 40일 경에 적혈구의 형태가 완전해진 것을 보고하였다. 미성숙 적혈구 조혈세포는 성숙 적혈구 조혈세포에 비하여 방사선 저항성이 높고 수명이 길기 때문에 피폭 후 실혈이 없는 한 헤마토치는 서서히 감소되면서 빈혈이 발생한다고 보고되었으며(조 등, 1988), 사람은 동물보다 대체적으로 빈혈이 늦게 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 본 연구 결과(Table 4)에서 방사선 피폭 후 적혈구의 변화는 약간의 감소 결과를 보였으나, 통계적 검증을 해본 결과 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 적혈구 수와 헤마토치는 피폭 후 15～40일 사이에 감소되고 변화율 및 감소정도는 피폭선량과 합병증의 발생과 비례하였다. 특히 실혈 시에는 이런 현상은 더욱 뚜렷하게 나타난다는 보고(TID 5358 Cronkite, 1956; ORINS-25 Brucer, 1959)와 혈중의 hematocrite ratio 및 적혈구치의 비교(조 등, 1988)는 정상 대조군에 비해 7～14일 사이에 95%이상 유의한 차이를 나타내었다. 그러나 본 연구 결과(Fig. 6,7)에서 방사선 피폭 후 헤모글로빈과 헤마토치의 변화는 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

본 연구에서 Table 5에서 제시한 간효소 지표 지수인 생화학적 검사 중 GOT 결과는 방사선 전신 조사 후 대조군과 비교하여 최고 3.45배 높게 나타났고, 최저 0.86배 낮은 수준을 나타냈으며, 검사 결과 분석에 대한 통계적 검증도 81%를 상회하는 신뢰도를 보였다. GPT 결과 역시 대조군과 비교하여 최고 3.45배로 높고, 최저 0.89배로 낮게 나타났으며 통계적 검증은 85%를 보였다. 그러나 이에 대한 명확한 보고 자료를 얻지 못하여 향후 방사선에 피폭된 말초 혈액중 GOT와 GPT의 변화에 대한 다각적인 실험을 통하여 보다 정밀한 규명이 필요하다고 본다. 본 연구 대상이 방사선 피폭에 대한 말초혈액 변화

를 보기 위하여 가능한 고 선량의 방사선에 피폭된 골수이식 수술을 위한 환자를 선택하였다. 따라서 이러한 환자들은 대부분 오랜 기간 병원에서 약물요법등 많은 치료를 병용한 사례가 있어 고 선량의 방사선 피폭에 대한 급성 장해를 예방하기 위한 지표를 선발함에 방사선 피폭과 약물요법과의 상관 관계에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

Ⅴ. 결 론

본 연구를 통하여 불특정한 지역의 사람들에게 방사선 노출이 일어났을 때 피폭이 의심되는 모든 사람을 대상으로 방사선 장해 유발을 고려하여 염색체 검사나 골수검사를 할 수 없는 실정에서 단순한 말초혈액 검사를 통하여 방사선 장애 유발자의 1차 선발이 가능한 급성 장애 지표개발이 가능해졌다.

방사선 급성 장애 지표 개발시에 정상 대조군과 피폭 의심자와의 말초혈액 검사 결과를 비교하는 것보다는 방사선 구역 종사의 경우 원자력법에 의해 혈액검사 결과를 보고할 의무가 있기 때문에 관리되고 있는 본인의 평소 혈액 수치와 비교하는 것이 유리하다.

방사선 급성 장애 지표로 이용 가능한 혈액 검사 수치 중에서는 방사선에 감수성이 높은 백혈구가 유리하며, 그 중에서도 Seg. neutrophil과 Lymphocyte의 수치 변화의 관찰이 매우 중요하다고 사료되며, 본 연구가 사람을 대상으로 가장 많은 방사선이 조사된 골수이식 수술 환자의 혈액 검사 결과가 기존의 동물실험을 통한 결과의 추론과 동일한 양상의 결과를 얻은 것이 중요한 의의를 갖는다고 사료된다.

한 글 초 록

골수이식 수술을 위해 10MV X-ray로 전신 방사선 치료 환자 중 18명을 무작위 추출하여 조사한 후 25일간 말초혈액의(백혈구, Seg. neutrophil, 임파구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토치, GOT, GPT 등) 수치변화를 대조군 32명과 본인의 방사선 조사전과 비교하여, 고선량의 방사선 피폭이 인체의 말초혈액에 미치는 영향을 평가하였다. 말초혈액 변화 중 백혈구는 방사선 치료 전 검사 2.51 x 103±1.29 x 103/㎣에 비해 0.22 x 103±0.19x103/㎣로 최저 8.63%을 나타냈고, 대조군 7.17 x 103/㎣±1.46x103/㎣에 비해서는 6.35%로 낮은 수준 을 나타내어 통계적인 유의성이 있었다($P<0.01$, $r2=0.9151$). 백혈구 형태학적 검사 중 Seg. neutrophil은 조사 전 69.00±25.60%에 비해 14.17±21.60%로 최저 20.53%수준으로 낮았고, 대조군 58.09±7.62%에 비해서는 24.39% 수준으로 감소하였다($P<0.05$, $r2= 0.6316$). 임파구 수는 조사 전 20.29408±21.15% 에서 79.91±27.30%로 최고 3.94배로 높게 나타났고, 대조군 33.46±6.79%에 비해 2.39배 높게 나타났다($P<0.05$, $r2=0.7337$). 적혈구 수의 변화는 조사 전 318 x 106±41 x 106/㎣과 대조군 4.66 x 106±0.43 x 106/㎣에 대해 낮은 수준을 나타냈으나 통계적인 유의성은 없었다($P>0.05$). 헤모글로빈과 헤마토치의 수치도 조사전과 대조군에 대한 비교에서도 낮게 나타났으나, 모두 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 조직학적 검사인 GOT와 GPT값은 조사전과 대조군 에 비해 모두 통계적인 유의성이 있었다($P<0.05$). 이와 같이 고선량의 방사선 전신 조사 후 말초 혈액 중 백혈구의 수치가 일정기간에 급격히 감소하였고, 백혈구 형태학적 검사 중 Seg. neutriphil과 임파구수치도 현저하게 감소하였다. 따라서 본 연구 결과로 인체에 고선량의 방사선에 피폭되었을 때, 일반적인 말초혈액 검사를 이용하여 방사선 급성장해 유발 가능자를 1차 적으로 선별 할 수 있는 지표 개발 가능성을 제시하였다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Andrews, GA. 1962. Criticality accidents in Vinac Yugoslavia and Oak Ridge Tennessee. comparision of radiation injuries and results of therapy. JAMA, 179:191.
2. Bender, MA., Gooch, PC. 1977. Persistent

chromosome aberration in irradiated human subjects. Ⅱ. Three and one half year investigation. Radiation Res., 18: 389-343.

3. Drum, SK., Gongozinan, N. 1978. The comparative radiosensitivity of T and B lymphocytes. Int. J. Radiat. Biol., 34:1-6.
4. Gurney, CW. 1963. Effect of radiation on the mouse stem cell compartment in vivo. Perspect Biol. Med., 6:233.
5. Hollaender, A. 1954. Radiation Biology, McGraw-Hill Co. New York. pp. 1029.
6. Barquinero, J.F., Barrios, L., Caballin, M.R., Miro, R., Ribasand, M., Subia, A. Egozcue, J. 1993. Cytogenetic of lymphocytes from hospital workers occupational lyexposed to low levels of ionizing radiation. Mutation Research, 286: 275-279.
7. Kumatori, T. 1965. Medical surgery of Japanese exposed to fallout radiation in 1954. A report after 8 years. NIRS.
8. K.Zahedi, W.A., Gonnerman, F.C., Debeer, M.C., Debeer, M.D., Steel, J.D., Sple and Whitehead, A.S. 1991. Major acute-phase reactant synthesis during chronic inflammantion in amyloid-susceptible and-resistant mouse strains. Inflammation, 15: 1-14
9. Martin Korbling, Beend Dorken. 1986. Autologus transplantation of bloddrived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. Blood, 67:529-532.
10. Martin Weinmann, Wolfgang Hoffmann, Enno Rodegerdts, Michael Bamberg. 2000. Biologycal effect of ionizing radiation on human blood compounds ex vivo. J. Cancer Res. Clin. Oncology., 126: 584-588.
11. Mikhailov, V.F., Potemkin, L.A. 1985. Evaluation of radiation-induced membrane lesions in the rat erythrocytes, according to their altered sedimentation properties. Radiobiologia., 25:784-786.
12. Nettelship, A. 1944. Tissue changes produced in C3H mice by 50r whole body exposure. Radiology, 42: 64.
13. ORINS-25 Brucer, M. 1959. The acute radiation syndrome, a medical report on the Y-12 accident. Oak Ridge Institute of Nuclear Studies Report.
14. Patt, HM. 1963. Quantitative aspects of radiation effects at the tissue and tumor level. AJR., 90: 928.
15. Perussia, A. 1955. Experimental methodes for evaluating the hematological effects of irradiation. Institute of Nuclear Medicine., University of Milano., Italy, P.83.
16. Schwartz, E.E.1966. The biological base of radiation therapy. Lippencott, J.B.Company, Philadelphia and Toronto.
17. TID 5358 Cronkite, EP. 1956. Some effect of ionizing radiations on human beings U.S., atomic energy commission., Washington D.C., 25.
18. Fliender, T.M., Gould, A., Andrews, Eugene, P., Cronkite and Victor, P. Bond., 1964. Early and late cytologic effects of whole body irradiation on Human marrow. Blood, Vil., No. 4: 23
19. UNSCEAR REPORT. 1962. Report of official records of in genereal assembly. seventeenth session. Supplement No., 16: A-5216
20. UNSCEAR REPORT. 1977. Sources and Effects of Ionizing Radiation New York., United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.
21. Zharskaya. V.D., Chukhlovin, A.B., 1996. Early post-radiation changes of red blood cell shape in rats., Scanning Microscopy, 10 : 279-284.
22. Brandom, W.F., Saccomanno, G., Archer, V.E., Archer, P.G., Bloom, A.D. 1978. Chromosome aberration as a biological dose-response indicator of radiation exposure in uranium miners. Radiation research., 76: 159-171.

23. Wood, J.W., Tanagaki, H., Nenishi, S., Sato, T., Sheldon, W.F. Archer, P.G., Hamilton, H.B., Johnson, K.G. 1969. Thyroid Carcinoma in atomic bomb survivors., Hiroshima and Nagasaki, Am., J. Epidemiol., 89: 4-14.

24. 김인규, 박선영, 김국찬, 이강석. 1997. Quantification of ceruloplasmin in male rats exposed to γ-radiation by enzyme linked immunosorbent assay. J. Korean Asso., Radiation Protection., 22: 103-109.

25. 김인규, 박선영, 윤병수, 조명행, 이영순. 1997. Comparison of mutant frequencies induced by γ-radiation and pentachlorophenol at hprt Locus In human T-lymphocytes(Ⅰ)., J. Korean Asso., Radiation Protection., 22: 15-21.

26. 박영환, 유숙현, 김영호, 박진홍, 정호용. 1990. 방사선피폭으로 인한 만성효과(Late effect of radiation). 대한방사선치료기술학회지., 제4권. 1: 63-70.

27. 이춘자, 하성환, 정해원. 1997. Chromosome aberration in peripheral lymphocyte of radiation workers in hospital., J. Korean Asso., Radiation Prot., 22: 227-235.

28. 조범신, 서홍석, 함창곡, 조석신. 1988. 고 선량 방사선피폭이 생체에 미치는 급성 장해에 관한 실험적 연구. 한양의대, 학회지, 8:73-86.