

## 계태에서 감마선 조사에 의한 심장기형 발생에 관한 실험적 연구

한양대학교 의과대학 소아과학교실, 치료방사선과학교실\*

조용환 · 김남수 · 문성엽 · 염명걸 · 김성훈\* · 전하정\* · 김용주 · 이 향

### Experimental Study for the Teratogenic Effect of Gamma-ray on the Heart of Chick Embryo

Yong Whan Jo, M.D., Nam Su Kim, M.D., Ph.D., Sung Yup Moon, M.D.  
Myeng Gul Yum, M.D., Ph.D., Sung Hoon Kim, Ph.D.\*, Ha Chung Chun, M.D.\*  
Yong Joo Kim, M.D., Ph.D. and Hahng Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Radiotherapy\*,  
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

**Purpose :** To investigate the teratogenic effect of gamma-ray on the heart of chick embryo.

**Methods :** 50 rad, 100 rad, 150 rad, 200 rad, 250 rad, and 300 rad of gamma-ray were used to irradiate three days old chick embryos. The control group was not irradiated. After three weeks, the embryos were sacrificed and examined for cardiovascular malformation.

**Results :** The survival rate of the gamma-ray irradiated group was significantly lower than that of the control group(33.3-63.3% vs 76.4%,  $P=0.001$ ). The cardiac malformation rate of the experimental group was 11.0%. In the control group, no congenital cardiac malformations were observed. The experimental groups had a significantly higher malformation rate( $P=0.001$ ). The types of malformation were ventricular septal defect, tricuspid atresia, Ebstein anomaly and aortic arch anomaly. In the gamma-ray irradiated group, the cardiac malformations were: 14 small ventricular septal defects (VSDs), five large VSDs, two tricuspid atresias, and one Ebstein anomaly. The higher the dose of radiation applied, the higher the incidence of cardiac malformation was noted.

**Conclusion :** Gamma-ray irradiation of 3 days old chick embryos increased the rate of death and the rate of cardiac malformation significantly. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:554-560)

**Key Words :** Gamma-ray, Chick embryo, Cardiac malformation

### 서 론

선천성 심장병 발생은 유전과 환경 요인이 모두 상호 작용하는 결과인 것으로 일반적으로 인식되고 있다. 유전학과 분자 생물학 발달로 인하여 예전에 분명하지 않았던 선천성 심장병 원인이 점점 알려지고 있다. 22번 염색체 장완 미세 결실이 Di-George 증후군 원인으로 밝혀진 것이 한 예이다. 많은 선천성 심장병에서 유전적 요인이 점점 밝혀지는 시기이며 유전적 요소 연구가 주류를 이루고 있다. 유전적 요인이 크더라도 환경 인자가 선천성 심장병 발생 원인일 경우도 있으므로 환경 인자에 대

한 연구가 선천성 심장병 발생 기전에 도움이 되리라고 기대한다. 이는 외부에서 가해지는 환경적 요인에 대해 어떻게 유전적 요인 변화가 나타나고, 그 결과로 선천성 심장병이 어떻게 발생하는지에 대한 이해가 넓어지기 때문이다. 따라서 기형 유발인자(teratogen)를 연구하는 것은 심장병 발생에 있어 여전히 중요하며 선천성 심장병 예방을 위해 필요하다.

대표적인 환경 요인으로 방사선을 지적할 수 있다. 방사선은 세포내 분자에 이온화와 여기를 일으켜 생화학적 이상을 초래한다. 일반적으로 빨리 분열하고 미성숙한 세포일수록 방사선에 민감하므로 성체보다 자라나는 또는 발생하는 유기체에 심각한 영향을 미친다. 한꺼번에 조사하는 것이 나누어 조사하는 것보다 영향이 크다고 알려져 있다. 본 연구는 3일된 계태를 대상으로 임상에서 방사선 치료로 사용하는 코발트 60 감마선을 한꺼번에 조사하여 계태 심장 기형과 대혈관 기형 유발 여부와 유발된 기형 종류를 알고자 하였다.

본 논문은 2001년도 제50차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었던 것임.

접수 : 2003년 12월 4일, 승인 : 2003년 4월 11일

책임저자 : 김남수, 한양대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2290-8389 Fax : 02)2297-2380

E-mail : namsukim@hanyang.ac.kr

**대상 및 방법**

**1. 대 상**

토종 닭 수정란을 농장에서 얻은 후 부화기에서 38℃ 온도와 55-70% 습도로 3일 동안 인공 부화 시킨 것을 실험 대상으로 하였다.

**2. 실험 방법**

부화와 실험 조작을 위하여 다음과 같은 기구와 기제를 사용하였다.

- ① 부화기(incubator) : KE-90(온조, 한국)
- ② 미세 수술 기구 : 미세 감자, 미세 가위
- ③ 실물 현미경 : AS-3 VP(Nakashima, Japan)
- ④ 사진 촬영용 실물 현미경 : Stemi 2000-C(Zeiss, Germany)
- ⑤ 실물 현미경용 사진기 : MC80 DX microscopic camera (Zeiss, Germany)
- ⑥ 기타 준비물 : 10% 포르말린 용액, 저장용 플라스틱 용기, 고정용 골판지와 침, 솜
- ⑦ 감마선 방사기(gamma ray irradiator) : 700 curie 1.25 Mev

토종 수정란을 부화장에서 사서 닭은 후 부화기에 넣고 3일 후에 700 curie 1.25 Mev 감마선을 50 rad, 100 rad, 150 rad, 200 rad, 250 rad, 300 rad를 조사 후 부화기에서 섭씨 38도로 유지하면서 인공 부화시켰다. 조사선량(Rf: 1 feet 거리에서 시간당 켈트겐)은  $Rf=6 \times Ci \times Mev$  (Ci: curie) 공식으로 결정하였다. 방사선 강도는 선원으로부터 거리 제곱에 반비례한다. 실제 조사 면은 35×35 cm이고 선원과 거리는 80 cm이고, 두께는 3 cm으로 하여 수 분간 조사 시켰다. 부화기에 넣고 총 3주 후 인공 부화시킨 계태를 부화기에서 꺼내어 난각과 양막을 제거하였다. 미세 가위를 이용하여 계태의 흉곽을 정중에서 열어 심장을 노출시킨 후 25개이지 주사기를 이용하여 우심실에 10% 포르말린 용액을 투여하였다. 심장 내 혈액을 제거하고 난 후 10% 포르말린이 담긴 플라스틱 용기에 넣어 전체를 고정하였다. 수일이 경과한 후 계태를 용기에서 꺼내어 골판지에 침을 이용하여 사지를 고정시킨 후 실물 현미경을 이용하여 조사하였다.

먼저 대동맥과 폐동맥 이상 유무를 관찰하고, 우심실에서 폐동맥을 향하여 절개한 후, 우심실과 심실중격을 관찰하여 심실중격결손 유무를 파악하였으며, 폐동맥 판막 이상 유무를 관찰하였다. 우심방을 절개하여 삼첨판과 심방 이상 유무를 확인하였고, 좌심실을 절개하여 대동맥 판막과 승모판막을 관찰하였다. 모든 관찰은 실물 현미경을 통하여 6배에서 25배 비율로 관찰하였다. 관찰한 계태 중 심혈관계에 기형이 나타난 계태를 Stemi 2000-C(Zeiss, Germany) 현미경으로 관찰하면서 6.5-50배 비율로 사진 촬영을 실시하였다.

**3. 통 계**

발생기간 동안에 심실중격 완전 폐쇄는 Hamberger-Hamilton 32기<sup>1-3)</sup>로 약 7.5일 정도이므로 7일 이전에 사망한 계태는 심장 기형 조사에는 넣지 않았다. 7일 이전 사망과 7일 후 사망으로 구분하려 하였으나, 토종 난각이 두껍고, 색깔도 진하여 광선 투과에 의하여 생존 여부를 조기에 육안 식별하기는 어려웠다. 3주 후 감마선을 쬐이지 않은 대조군과 실험군 생존율을 비교하였으며 또한 심장 기형 발생률을 비교하였다. 통계는 카이검정법과 피셔 직접 확률법(Fisher exact test)을 이용하였으며 유의 수준은 5% 미만으로 하였다.

**결 과**

**1. 계태 정상 심장**

부화된 계태 정상 심장은 2심방 2심실로 구성되어 있어 사람 심장과 유사하였다. 그러나 심장은 흉곽 내에서 좌측이 아닌 중앙에 위치하고 있었으며, 대동맥궁 위치가 좌측이 아닌 우측으로 위치하고 있었다.

대혈관은 우심에서 주폐동맥이 나오며, 주폐동맥이 짧고 곧 우좌 폐동맥으로 갈라졌다. 우폐동맥은 대동맥에 가려져 앞에서는 보이지 않았다. 사람과 달리 좌심에서 나오는 대동맥에서 처음에 좌무명동맥이 나오며, 이어서 우무명동맥이 나왔다. 이후 오른쪽 대동맥궁으로서 아래로 내려갔다. 동맥관은 복강 동맥이 나오는 부위 상부에서 기시할 정도로 사람에 비해 아래에서 나와 각각 폐문부위에서 좌우 폐동맥에 접합되어 있었다. 사람과는 달리 하대동맥에서 양쪽(bilateral)으로 나와 우동맥관과 좌동맥관이 있었다. 양 폐동맥은 모두 좌우기관지 위로 지나며 폐로 들어갔다. 계태에서 폐정맥은 육안으로 확인할 수 없어 에테르로 마취한 후 가슴을 절개하고 우심실을 천자한 후 혈관조영술을 실시하였다. 폐정맥이 좌측 심방으로 들어오는 것이 확인하였다.

내부 구조에 있어서도 삼첨판 경우에 판막이 근육성으로 인간 막성 판막과는 차이를 보였으며, 단첨판(monocuspid)인데, 실제로는 심실중격에 미세판막(micro-leaflet)이 있었다.

심방 모양은 우심방과 좌심방이 사람 심방과 비슷하게 우심방은 둥글고 좌심방은 조금 작고 길쭉하게 생겨져 있었다. 심방과 정맥 융합도 사람과 달랐다. 심실에서는 사람 심장에서 나타나는 막부(membranous portion)는 관찰되지 않았다.

계태 간은 양쪽으로 있었으며, 중앙을 향해 모여져 있었다.

**2. 각 군에서 부화 생존율과 심장 기형 및 대혈관 기형 발생**

감마선 조사하지 않은 대조군의 생존율은 76.4%이었고 선천성 심장병 발생은 발견되지 않았다.

부화기에 넣고 3일 후 감마선을 조사한 360개 중 3주 후 생존 출생한 것은 200개(55.5%)이었고, 생존 출생한 200개 부화란 중 22개(11%)의 심장 기형을 발견하였다(P=0.001)(Table 1).

**Table 1.** Rate of Survival and Cardiovascular Malformation among Gamma-ray irradiated Chick Embryos

	No. of eggs	No.(%) of survival	No. of CHD(%)	VSD small	VSD large	TA	No. of AOM(%)	No. of PAM(%)	AOM	PAM
0 rad	17	13(76.4)	0( 0.0)				0(0.0)	0(0)		
50 rad	60	38(63.3)	3( 7.8)	3			0(0.0)	0(0)		
100 rad	60	38(63.3)	5(13.2)	3	2		1(2.6)	1(2.6)	abrLSCA	RPAhypo
150 rad	60	40(66.6)	3( 7.5)	2		1	2(5.0)	0(0)	abrRSCA, DARCH	
200 rad	60	33(55.0)	2( 5.2)	1	1		1(3.0)	0(0)	abrRSCA	
250 rad	60	31(51.6)	4(12.9)	2	1	1Eb	2(6.4)	0(0)	RIAab, RIAhypo	
300 rad	60	20(33.3)	5(25.0)	3	1	1	1(5.0)	0(0)	abrLSCA	

Abbreviations : CHD, congenital heart disease among survival; TA, tricuspid anomaly(atresia); AOM, aortic malformation; PAM, pulmonary artery malformation; Eb, Ebstein anomaly; abr, aberrant; hypo, hypoplasia; ab, absent; LSCA, left subclavian artery; RSCA, right subclavian artery; RPA, right pulmonary artery; DARCH, double aortic arch; RIA, right innominate artery



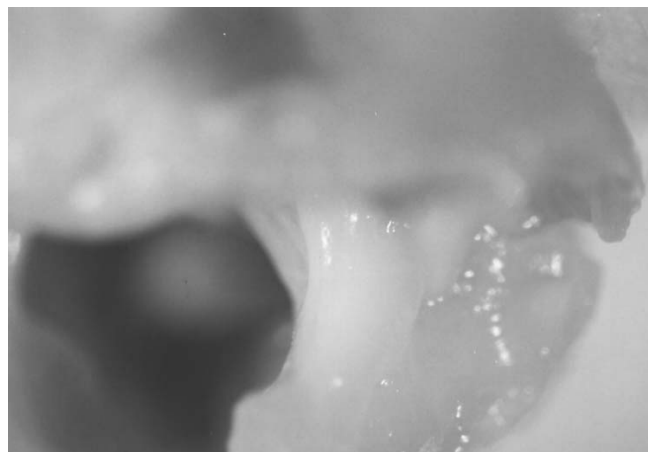
**Fig. 1.** Photograph demonstrates a case of small ventricular septal defect in 50 rad irradiated group.



**Fig. 2.** Photograph demonstrates a case of large ventricular septal defect in 100 rad irradiated group.

감마선을 쬐이지 않은 대조군의 13개 생존 부화란 중에서는 심장 기형이 관찰되지 않았다. 부화기에 넣고 3일 후 감마선을 조사한 실험군에서 발생한 심장 기형은 작은 심실중격결손 14개, 큰 심실중격결손이 5개, 삼첨판폐쇄가 2개, Ebstein 기형 1개가 관찰되었다(Fig. 1-3). 심실중격결손이 대부분이었고 삼첨판폐쇄 2개가 관찰되었다. 감마선 선량이 증가함에 따라 심장 기형도 심해지는 경향을 보였다.

부화 3일 후 감마선을 조사하여 3주 후 생존 출생한 200개 부화란 중 8개(4%)의 대혈관 기형을 발견하였으며, 감마선을 쬐이지 않은 대조군의 13개 생존 부화란 중에서는 대혈관 기형이 관찰되지 않았다( $P=0.001$ )(Table 1). 발생한 대혈관 기형은 대동맥 기형이 7개로 대부분이었고 폐동맥 기형은 1개만이 관찰되었다(Fig. 4-6). 감마선 선량이 증가함에 따라 대혈관 기형도 심해지는 경향을 보여 혈관 이상 기소에서 무형성 경향으로 변화하였다. 심장 내 기형 동반은 2개로 150 rad 조사한 심실중격결손이 없는 삼첨판폐쇄 1개에서 우쇄골하동맥 이상기형과 300 rad 조사한 심실중격결손이 있는 삼첨판폐쇄 1개에서 좌쇄골하동맥 이상기형이 관찰되었다.



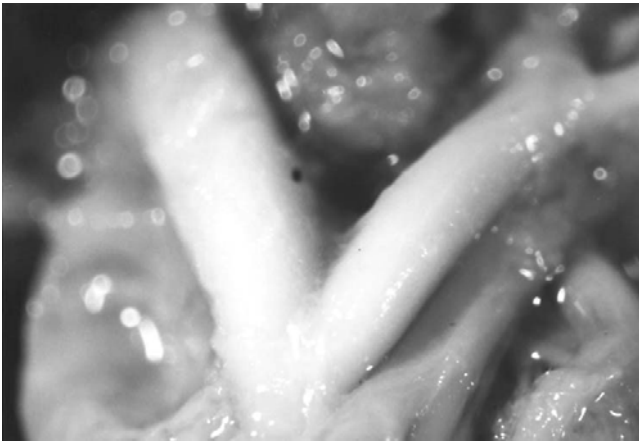
**Fig. 3.** Photograph demonstrates one case of tricuspid atresia without ventricular septal defect in 150 rad irradiated group.

**고 찰**

부화된 계태 정상 심장은 2심방 2심실로 구성되어 있어 사람



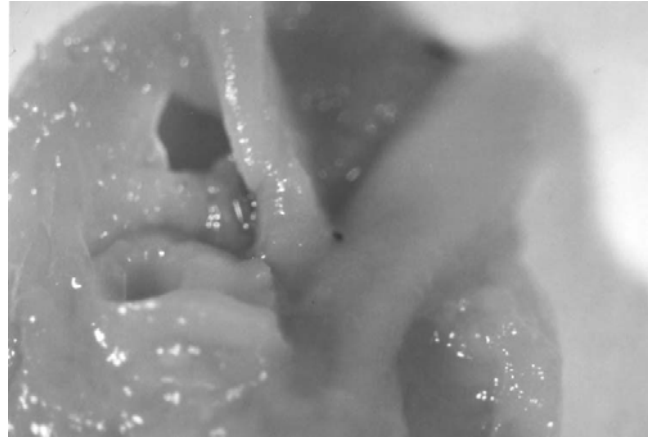
**Fig. 4.** Photograph demonstrates one case of aberrant right subclavian artery in 150 rad irradiated group.



**Fig. 5.** Photograph demonstrates one case of absent right innominate artery in 250 rad irradiated group.

심장과 유사하였다. 심장은 흉곽 내에서 중앙에 위치하고 있었으며, 대동맥궁 위치가 우측으로 위치하고 있었다. 심장 발생은 장축 중배엽(splanchnic mesoderm)에서 시작하여 발생 33시간 경(Hamburger-Hamilton 10기, 9-10 somite 시기)에 하나 관을 이루어 수축하고, 우측 고리를 형성하는 심장 고리(bulboventricular loop) 형성기(Hamburger-Hamilton 10-11기, 발생 33-45시간)를 지나서 좌·우 심실이 될 부분이 확장하면서 심실 유입부와 유출부가 서로 반대 방향으로 이동하여 심장 고리 성숙기 과정을 거치며, 심실중격 완전 폐쇄는 Hamburger-Hamilton 32기(약 7.5일)에 일어난다<sup>1-3)</sup>.

이러한 심장 형성 과정 중에 방사선, 물리적 조작, 화학 물질 투여로 선천성 심장병이 인위적으로 만들어지나<sup>4-9)</sup>, 특별한 기형을 일정하게 생성하는 실험은 많지 않았다. Rychter 등<sup>10)</sup>은 미세 클립을 이용하여 대동맥으로 발생할 부분을 결찰하여 대동맥 기형을 만들었다. Chon 등<sup>11)</sup>은 DNA 알칼화를 야기하는 Nimustine(ACNU)을 투여하여 주로 총동맥간(truncus arteriosus)을



**Fig. 6.** Photograph demonstrates one case of hypoplastic right pulmonary artery in 100 rad irradiated group.

만들었으며, 또한 부화 80시간된 계태 심팽대부(bulbus cordis)에 30 V 전기 충격을 5초간 가하여 여러 우심 저형성 유형을 만들었다<sup>12)</sup>. Hodach 등<sup>13, 14)</sup>, Lundberg 등<sup>15)</sup>, Gilbert 등<sup>16)</sup>, Kuhlmann 등<sup>17)</sup>, Barry 등<sup>18)</sup>, Ishkawa 등<sup>19)</sup>과 Cheung 등<sup>20)</sup>은 베타 수용체성 약물을 사용하여 심혈관 기형을 유발할 수 있었다. Jaffee<sup>21, 22)</sup>는 혈류 변화가 동맥 유출로 발생 과정에 영향을 미치어 대동맥 협착, 폐동맥 협착, 총동맥간 등을 야기한다고 하였으며, Bruyere 등<sup>23)</sup>은 에피네프린 투여 후 혈액학 변화가 심장 기형 유발과 관련되어 있음을 보여주었다. 방사선으로 한 실험으로는 2 Mev 중성자(neutron, 뉴트론)를 사용하여 심실중격 결손을 생성한 보고가 있었으며<sup>24)</sup>, 중성자는 질계수(quality factor)가 X선 1에 비해 10으로 생물학적 효과가 10배로 알려져 있다. 이전 본 교실에서 실시한 저용량 도파민 실험에서 50% 미만 낮은 계태 발생률을 나타냈는데<sup>25)</sup>, Hodach 등<sup>14)</sup>과 Cameron 등<sup>4)</sup>의 실험에서는 75-89%와 65% 이상 계태 발생률을 보였다. 저자 이전 실험에서 사망률이 증가하게 된 것은 다른 실험보다 늦은 3주까지 기다려 부화된 후에 조사함으로 2주와 3주 사이 사망 예가 포함되었기 때문이며, 난각 천공 과정이나 투명 테이프로 밀봉 과정에서 감염 가능성이 있었고, 습도 조절 및 난백 천자가 많은 등 실험적 외부요인이 주요 원인으로 생각한다. 이번 실험에서는 난각을 제거하지 않고 실험함으로 감염과 조작 실패는 배제할 수 있었으므로 감염 조사하지 않은 대조군에서 계태 발생률은 76.4%로서 다른 실험과 비슷한 발생률을 보이고 있다. 이전 저용량 도파민 투여 시험에서 14.3% 심장 기형이 발생되었고, 모두 심실중격결손이었다. Hodach 등<sup>14)</sup>과 Kuhlmann 등<sup>17)</sup>의 실험에서는 대동맥궁 부분 결손 등과 같은 대동맥 기형이 주된 기형이었으며, 심실중격결손과 양대 혈관 우심 기시 등 다양한 형태 심장 기형이 관찰되었다. 심장 기형 발생률과 관찰된 기형 차이는 여러 가지 요인이 있으며, 약물 투여 시기와 수정란 종류의 차이도 중요하다고 생각한다.

이번 실험은 발달 단계를 판독하지 않고 단순히 부화 시기만

을 기준하였으며, 많은 경우 화이트 레그혼(White Leghorn)을 사용한 반면, 화이트 레그혼은 양계장에서 부화율이 높지 않아 국내에서 구하기 힘들어, 저자 실험은 한국 토종닭을 사용하였다. 저자는 심실중격결손과 대혈관 기형에 주안점을 두고 계태 심장을 조사하였다. 심실중격결손이 동물이나 사람에게서 가장 흔한 선천성 심장병이며, 복잡기형도 심실중격결손이 동반되는 경우가 많기 때문이다. 방사선 조사에 의해 대혈관 기형 발생이 증가한다는 보고가 있으므로 대혈관 기형에도 역점을 두었다<sup>24)</sup>. 대혈관은 절개하지 않고도 파악할 수 있으므로 기형을 용이하게 찾을 수 있었다. 부화 3일에 감마선을 조사하였으며, 난각을 깨지 않은 상태에서 실험하였다.

저용량 도파민 투여 실험에서는 14.3%의 심장 기형 발생률을 보였는데<sup>25)</sup>, 감마선 조사에 의한 이번 실험에서는 11.0%의 심장 기형 발생률을 보였다. 물론 약의 농도를 증가시키고, 감마선 선량을 증가시킨다면 더욱 심장 기형 발생이 증가할 가능성이 있으나, 사망률도 증가하므로 심장 기형이 줄어들 가능성도 있다.

도파민 투여군에서 관찰된 심기형은 모두 7례로서 모두 심실중격결손이었으며 이중 큰 심실중격결손은 1례였다. 심실중격결손을 제외한 다른 심기형, 특히 대동맥궁 기형은 관찰되지 않았다<sup>25)</sup>. 반면 감마선 조사에 의해서는 더 복잡기형과 큰 심실중격결손이 많았고, 또한 대혈관 기형도 관찰되었다. 도파민 실험의 경우 약 투여를 위해 난각을 제거하는 조작 자체가 기형 발생과 생존에 영향을 미칠 수 있었다. 감마선과 도파민 작용이 다르기 때문에 비교 어려움이 있었으며, 대혈관 기형이 감마선 조사 실험에서 저자 도파민 실험에서보다는 많지만 여전히 다른 실험보다 적었던 이유는 3일에 감마선을 쪼였기 때문이거나 닭 품종 때문으로 생각할 수 있다.

Kawamura 등이 화이트 레그혼 수정란에 중성자 조사로 한 실험에서는 대혈관 기형이 많았으며, 심실 중격 결손 형태도 소위 conal type 심실중격결손이었다<sup>24)</sup>. 감마선을 사용한 이번 실험은 도파민 투여와는 달리 대혈관 기형이 발생하기는 하였으나, 대동맥 축착이나, 제 4 동맥궁 저형성이나 형성부전은 없었다. 또한 심실중격결손 형태도 소위 infracristal type이 많았다. 이는 감마선이 중성자에 비해 생물학적 효과가 1/10이므로 더 많은 양을 조사한다면 비슷한 결과를 기대할 수 있거나, 중성자 특이성으로 해석할 수 있고, 실험동물 중 차이도 생각할 수 있다.

방사선의 단위는 켈트겐(R), rad, rem 등이 있다. 켈트겐(R)은 X선이나 감마 방사선이 공기 중에 만드는 이온화 양이며 건조 공기 kg당  $2.58 \times 10^{-4}$  coulomb으로 정의하며 조사선량(exposure dose)의 단위이다. 알파, 베타, 중성자 등의 입자방사선에는 적용되지 않는다. rad는 흡수선량의 단위이고 1 rad는 어떤 물질 1 g당 100 erg의 에너지 흡수가 있을 때 선량을 말한다. 물이나 연조직이 100 Kev-3 Mev의 X선이나 감마선을 흡수할 때 켈트겐당 흡수선량은 0.93-0.98 rad가 된다. 그러므로 rad는 거의 켈트겐과 같이 생각한다. rem은 등가선량(dose equivalent)의 단위이다. 같은 선량의 rad에도 동일한 생물학적

효과가 일어나지 않기 때문에 제외된 것이다. 어느 방사선의 효과와 <sup>60</sup>Co 감마선의 효과의 관계를 나타내는 것을 질계수(quality factor)라고 한다. rad로 표시한 흡수선량에 질계수를 곱한 값이 rem으로 표시되는 등가선량이다.

방사선의 인체 및 동물에 대한 연구는 많았다. 인체 전체에 100 켈트겐을 주면 병을 일으키며, 450 켈트겐 정도 조사되면 반이 사망하였다. 현재 방사선 연구의 두 가지 방향은 암 발생과 기형 발생에 대한 것이다. 방사선에 의한 선천성 심장 기형 발생의 연구로써 자세한 기전이 알려지면 발생학뿐 아니라 종양학에도 이바지할 수 있을 것이다. 또한 방사선에 대한 다른 위험으로 방사선으로 처리한 식품의 안전성이 자주 거론되고 있어, 기형 발생 기전이 밝혀질 경우 방사선 조사된 식품의 인체에 미치는 효과 연구에도 기여할 것이다.

특별한 유전질환 경향이 있는 경우 훨씬 적은 양으로도 다른 사람보다 빨리 쉽게 종양이 발생할 수 있다. 히로시마 경험으로 보면 20-49 rad에 백혈병 발생이 증가하였다.

태아에게는 진단적 방사선 촬영임에도 불구하고 10세까지 암으로 사망할 가능성이 50% 증가한다는 보고도 있다. 매우 적은 방사선량도 암을 일으킬 수 있으므로 어느 정도가 안전한지 정확히 구명하기 위한 역학적 방법은 생각할 수 있으나 현실적으로는 불가능하다. 환자에게 주는 이익이 확실한 진단과 치료 목적에 방사선 사용의 제한을 두어서는 아니 되지만, 가능한 한 적게 사용하여야 하며 1년에 0.17 rem을 넘지 않는 것이 좋다.

계태기간 18주 이내 경우 10-19 rad 정도의 피폭도 소두증을 만들었고 50 rad 정도면 정신박약을 만들 수 있었다. 또한 산모에게는 임신 40주 동안 500 mrad 이하를 권유하고, 10 rad 이상이면 치료적 유산을 고려하여야 한다. 임신 중 방사선 촬영을 하면, 흉부촬영 1 mrad, 흉부 척추촬영 11 mrad, 복부촬영 211 mrad, 골반촬영 210 mrad, 엉덩이촬영 124 mrad, 상부위장조영술 171 mrad, 대장조영술 903 mrad, 담관조영술 78 mrad, 신우조영술 588 mrad가 태아에게 조사된다. 암 발생을 고려하지 않는다면 1-3 rad는 선천성 기형을 만들지 않는 것으로 인식되고 있다.

이온화 방사선이 통과하면  $10^{-10}$ 초 이내에 수 개의 여기 분자가 생기고, 수 개의 이온 및 다수의 극히 활성이 큰 자유 라디칼(free radical)이 생긴다. 자유 라디칼은 대개의 경우 이온쌍과 최종화학생성물 사이의 중간물이고 한 외각궤도에 짝을 짓지 않은 전자가 있으므로 극히 반응성이 크다. 생긴 두 라디칼은 재결합하여 처음의 산물이 생기기도 하나 아무 관계없던 라디칼끼리 결합하여 현저한 영향을 끼치는 새로운 분자가 생기기도 한다. 한 개 분자에 나타난 미소한 변화가 유전적 변화를 야기할 수 있고 나아가 생물체에 변화를 초래한다. 간단한 화학계에서는 방사선의 직접 효과보다는 물분자를 통한 간접효과가 중요하나 큰 분자가 많이 존재하는 생체계는 직접효과가 중요시 된다. 거대분자는 보통 분자 내에 가교(crosslink)로서 배열을 유지하고 있으며 흔히 수소원소에 의해서 서로 결합한다. 이 수소결합은

참 고 문 헌

분자 내에서 가장 약한 결합의 하나이며 방사선에 의해서 먼저 끊어진다. 이러한 구조의 변화가 분자의 생화학적 성질에 심각한 변화를 초래한다. 생체 내 큰 분자로서 단백질, 핵산, 지질, 탄수화물이 있으나 핵산이 가장 손상을 많이 받는다. 핵산의 손상은 탈아미노 작용 같은 염기의 변화, 염기의 손실, 사슬 사이의 수소 결합의 개열, 한 가닥의 결손, 두 가닥의 결손, 나선 내 가교 형성, 다른 분자와의 사이의 가교 형성, 단백질과의 가교 형성으로 다양하게 일어난다<sup>26)</sup>. 감마선을 사용한 실험은 약물에 의한 혈액학 변화가 아닌 유전적 단계에서의 변화가 원인으로 핵산에 영향을 미치어 생화학적 변화가 일어나고 형태적 변화를 일으킨 것으로 저자는 추정하고 있다. 앞으로의 저자의 실험은 방사선 조사 후 염색체와 핵산의 변화를 조사하여 선천성 심장 기형 및 대혈관 기형과의 관계를 조사하는 것이 될 것이다.

요 약

**목 적 :** 계태의 발생 과정에서 감마선 조사에 의한 심장 기형 유발 유무와 심장 기형의 종류를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**방 법 :** 토종 닭의 수정란을 사서 닭은 후 대조군에게는 감마선을 조사하지 않았다. 실험군으로 닭의 수정란을 인공 부화기에 넣고 3일 후(72시간 후)에 꺼내어 700 curie 1.25 Mev Cobalt 60에서 나오는 감마선을 50 rad, 100 rad, 150 rad, 200 rad, 250 rad, 300 rad로 각각 60개의 수정란에 조사 후 인공 부화기에 넣어 총 3주간 지속시켰다. 온도 38℃와 습도 55-70%로 유지하여 3주간 부화시킨 계태를 개흉하여 포르말린으로 고정하였고, 실물 현미경하에 해부하였다.

**결 과 :** 감마선 조사하지 않은 대조군에서 생존율은 76.4%이었고, 심장 기형은 발견되지 않았다. 실험군에서는 50 rad에서 300 rad로 선량이 강할수록 생존율은 63.3%에서 33.3%로 유의하게 감소하였고( $P<0.001$ ), 심장 기형의 발생률도 생존 계태의 7.8%에서 25.0%로 유의하게 증가하였다( $P<0.001$ ). 선량이 증가할수록 심실중격결손의 크기가 증가하고 복잡기형이 나타나는 경향을 보였다( $P<0.001$ ). 대혈관 기형도 이상기시, 저형성, 형성부전으로 심해지는 경향을 보였다.

**결 론 :** 계태 발생 과정 중 감마선 조사의 시기와 선량이 선천성 심장병의 발생에 중요한 영향을 미친다. 조사 시기를 3일 후로 고정한 후 선량이 증가함에 따라 생존율은 감소하였으며, 선천성 심장병의 빈도는 증가하였고, 복잡 심장 기형이 생겼다. 또한 감마선 조사에 의해서 계태에서 혈관 기형을 유발할 수 있었다. 감마선 조사는 계태에 직접적인 조작을 하지 않고 또한 혈액학적 변화를 직접 유도하지 않는 실험이므로 거대분자인 핵산의 변화에 의해서 심장 기형과 대혈관 기형이 발생하였을 것으로 생각하며 기형 형성의 기전을 밝히기 위해 앞으로 염색체와 분자유전학적 연구가 필요할 것이다.

- 1) Hamberger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol* 1951;88:49-92.
- 2) Sissman NJ. Developmental landmarks in cardiac morphogenesis: comparative chronology. *Am J Cardiol* 1970;25:141-8.
- 3) Okamoto N. Congenital anomalies of the heart - embryogenic, morphologic and experimental teratology. 1st ed. New York: Igaku-Shoin, 1980:129-45.
- 4) Cameron RH, Kolesari GL, Kalbfleisch JH. Pharmacology of dextroamphetamine-induced cardiovascular malformation in the chick embryo. *Teratology* 1989;27:253-9.
- 5) Fang TT, Bruyere IJ Jr, Kargas SA, Nishikawa T, Tagagi Y, Gilbert EF. Ethyl alcohol-induced cardiovascular malformations in the chick embryo. *Teratology* 1987;35:95-103.
- 6) Gilbert EF, Bruyere HJ Jr, Ishikawa S, Cheung MO, Hodach RJ. The effect of methylxanthines on catecholamine-stimulated and normal chick embryos. *Teratology* 1977;16:47-52.
- 7) Ishikawa S, Gilbert EF, Bruyere HJ Jr, Cheung MO. Aortic aneurysm associated with cardiac defects in theophylline stimulated chick embryo. *Experientia* 1979;35:92-3.
- 8) Hawkins JA, Hu N, Clark EB. Effect of caffeine on the cardiovascular function in the stage 24 chick embryo. *Dev Pharmacol Ther* 1984;7:334-43.
- 9) Fujii M. Effects of drugs on embryonic chicken heart in various stages of its development. *Folia Japan Pharmacol* 1927;4:309-30.
- 10) Rychter Z. Experimental morphology of the aortic arches and the heart loop in the chick embryo. *Adv Morph* 1962;2:333-71.
- 11) Chon Y, Masahiko A, Takao A. Conotruncal anomalies produced by nimustine hydrochloride or bis-diamine in chick. In: Van Praach R, Takao A, editors. Congenital heart disease: causes and processes. New York: Futura Publishing Co, 1984:237-47.
- 12) Chon Y, Masahiko A, Takao A. Spectrum of hypoplastic right ventricle in chick experimentally produced by electrical shock. In: Van Praach R, Takao A, editors. Congenital heart disease: causes and processes. New York: Futura Publishing Co, 1984:249-64.
- 13) Hodach RJ, Gilbert EF, Fallon JF. Aortic arch anomalies associated with the administration of epinephrine in the chick embryos. *Teratology* 1974;9:203-9.
- 14) Hodach RJ, Hodach AE, Fallon JF, Folts JD, Bruyere HJ, Gilbert EF. The role of  $\beta$ -adrenergic activity in the production of cardiac and aortic arch anomalies in chick embryo. *Teratology* 1975;12:33-46.
- 15) Lundberg C, Danielsson M, Flodh H, Karsson E, Malmfors T. Cardiovascular effects in rabbit fetuses after treatment with a selective  $\beta$ -stimulator during gestation. *Teratology* 1981;24:44-8.
- 16) Gilbert EF, Bruyere HJ Jr, Ishikawa S, Cheung MO, Hodach RJ. The effect of practolol and butoxamine on aortic

- arch malformation in  $\beta$ -adrenoreceptor stimulated chick embryos. *Teratology* 1977;15:317-24.
- 17) Kuhlmann RS, Kolesari GL, Kalbfleisch JH. Reduction of catecholamine-induced cardiovascular malformations in the chick embryo with metoprolol. *Teratology* 1983;28:9-14.
- 18) Barry A. The effect of epinephrine on the myocardium of the embryonic chick. *Circulation* 1950;2:1362-8.
- 19) Ishikawa S, Gilbert EF, Bruyere HJ. Spectrum of cardiovascular malformations in embryonic chicks induced by  $\beta$ -stimulating agents. In: Van Praach R, Takao A, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease*. New York: Futura Publishing Co, 1980:155-72.
- 20) Cheung MO, Gilbert E, Bruyere H, Ishikawa S, Hodach RJ. Chronotropism and blood flow patterns following teratogenic doses of catecholamines in 5 days old chick embryos. *Teratology* 1977;16:337-44.
- 21) Jaffee OC. Hemodynamics and cardiogenesis. The effects of altered vascular patterns on cardiac development. *J Morph* 1962;110:217-26.
- 22) Jaffee OC. The development of the arterial outflow tract in the chick embryo heart. *Anat Rec* 1966;158:35-42.
- 23) Bruyere HJ Jr, Folts JD, Gilbert EF. Hemodynamic mechanisms in the pathogenesis of cardiovascular malformations in the chick embryo cardiac function changes following epinephrine stimulator in chick embryo. In: Van Praach R, Takao A, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease*. New York: Futura Publishing Co, 1980:279-92.
- 24) Kawamura T, Takao A, Ando M. Spectrum of the coarctation type of ventricular septal defect in the chick induced by neutron radiation. In: Van Praach R, Takao A. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease*. Futura Publishing Co, 1980:235-50.
- 25) 구본석, 김남수, 김용주, 문성엽, 이 항. 계태에서 도파민 투여에 한 심혈관계 기형 발생에 관한 실험적 연구. *소아과* 2000;43:913-9.
- 26) Ebert M, Howard A, eds. *Radiation effects in physics, chemistry and biology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co, 1963.
-