

□ 원 저 □

방사선 치료후 기관지-폐포세척액내 폐포대식세포 및 임파구의 접착분자발현 변화와 방사선에 의한 폐렴 및 폐섬유증발생의 예측인자로서의 의의

울산의대 서울중앙병원 내과학교실, 방사선종양학과, ** 아산생명과학연구소*

김동순 · 백상훈* · 최은경** · 장혜숙** · 최정은 · 임채만 · 고윤석 · 이상도 · 김우성 · 김원동

= Abstract =

The Expression of Adhesion Molecules on BAL Cells and Serum Soluble ICAM-1 Level after the Radiotherapy for the Lung Cancer and Its Relationship to the Development of of Radiation Pneumonitis and Fibrosis

Dong-Soon Kim, M.D., Sang-Hoon Paik,* Eun-Kyung Choi, M.D.,** Hyesook Chang, M.D.,**
Chae-Man Lim, M.D., Yunsuck Koh, M.D., Sang-Do Lee, M.D.,
Woo-Sung Kim, M.D. and Won-Dong Kim, M.D.

Department of Pulmonary Medicine and Radiation Oncology,** Institute of Asan Life Science,*
Asan Medical Center, Ulsan University, Seoul, Korea

Background: Lung cancer is the second most frequent malignancy in man in Korea. Surgery is the best treatment modality for non-small cell lung cancer, but most patients were presented in far advanced stage. So radiation therapy(RT) with or without chemotherapy is the next choice and radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis is the major limiting factor for the curative RT. Radiation pneumonitis is manifested with fever, cough and dyspnea, 2~3 months after the termination of radiotherapy. Chest X ray shows infiltration, typically limited to the radiation field, but occasionally bilateral infiltration was reported. Also Gibson et al reported that BAL lymphocytosis was found in both lungs, even though the radiation was confined to one lung. The aim of this study is to investigate the change of adhesion molecules expression on BAL cells and serum soluble ICAM-1(sICAM-1) level after the RT and its relationship to the development of radiation pneumonitis. The second aim is to confirm the bilaterality of change of BAL cell pattern and adhesion molecule expression.

Subjects: BAL and the measurement of sICAM level in serum and BALF were done on 29 patients with lung cancer who received RT with curative intention. The BAL was done before the RT in 16 patients and 1~2 month after RT in 18 patients. 5 patients performed BAL before and after RT.

Result: Clinically significant radiation pneumonitis developed in 7 patients. After RT, total cell count in BAL was significantly increased from $(20.2 \pm 10.2) \times 10^6$ cells/ml to $(35.3 \pm 21.6) \times 10^6$

cells/ml ($p=0.0344$) and %lymphocyte was also increased from $5.3\pm 4.2\%$ to $39.6\pm 23.4\%$ ($p=0.0001$) in all patient group. There was no difference between ipsilateral and contralesional side to RT, and between the patients with and without radiation-pneumonitis. In whole patient group, the level of sICAM-1 showed no significant change after RT (in serum: 378 ± 148 , 411 ± 150 ng/ml, BALF: 20.2 ± 12.2 , 45.1 ± 34.8 ng/ml, respectively), but there was a significant difference between the patients with pneumonitis and without pneumonitis (serum: 505 ± 164 vs 345 ± 102 ng/ml, $p=0.0253$, BALF: 67.9 ± 36.3 vs 25.2 ± 17.9 ng/ml, $p=0.0112$). The expression of ICAM-1 on alveolar macrophages (AM) tends to increase after RT (RMFI: from 1.28 ± 0.479 to 1.63 ± 0.539 , $p=0.0605$), but it was significantly high in patients with pneumonitis (2.10 ± 0.390) compared to the patients without pneumonitis (1.28 ± 0.31 , $p=0.0002$). ICAM-1 expression on lymphocytes and CD 18 ($\beta 2$ -integrin) expression tended to be high in the patients with pneumonitis but the difference was statistically not significant.

Conclusion: Subclinical alveolitis on the basis of BAL finding developed bilaterally in all patients after RT. But clinically significant pneumonitis occurred in much smaller fraction and the ICAM-1 expression on AM and the sICAM-1 level in serum were good indicator of it.

Key Words: Radiation pneumonitis, BAL, Bilateral lymphocytosis, ICAM-1

서 론

근래 폐암의 빈도가 증가하여 우리나라의 경우에는 폐암이 남자의 악성종양중에서는 위암 다음으로 빈도가 높다. 폐암중에서도 소세포성 폐암은 항암제에 대한 감수성이 높아서 항암요법을 주로 시행하나, 폐암의 대부분을 차지하는 비소세포성 폐암은 수술요법이 가장 좋은 치료법이다. 그러나 많은 환자들이 진단할 당시에 근치적 수술을 받을 수 없을 정도로 암이 진행되었거나, 또는 동반된 만성폐쇄성 폐질환으로 인한 폐기능의 저하로 폐절제술을 받지 못하는 경우도 있어서 근래에는 근치적 방사선 치료(RT)가 많이 사용되고 있고 그 성적도 비교적 좋은 것으로 보고되고 있다¹⁾. 그러나, 암세포 뿐만 아니라 정상 폐조직도 방사선에 대한 감수성이 높기 때문에, RT후에 발생하는 방사선-폐렴 및 폐섬유증이 RT요법의 가장 큰 제한점이 되고 있다. 방사선-폐렴 및 폐섬유증의 발생빈도는 방사선조사 범위와, 총 조사량 및 일회 조사량 등에 따라 다르나 대개 5~20% 정도에서 발생한다고 보고되어 있으며^{2,3)}, 방사선조사를 받은 부위에 국한되어 발생하는 것이 특징적이지만, 드물게는 방사선을 받지않은 반대편에서도 발생된 예들이 보

고되고 있다^{4~6)}. 방사선-폐렴 및 폐섬유증이 근치적 RT의 가장 중요한 제한 요소이기 때문에 방사선-폐렴의 발생을 미리 예견할 수 있는 지표가 있다면 초기에 치료를 시행하여 심한 폐기능의 장애를 막을 수 있고, 또한 RT도 좀 더 안심하고 충분한량을 투여할 수 있어 폐암의 치료효과도 더 높힐 수 있을 것으로 예상되나, 아직은 좋은 지표라고 인정되고 있는 것이 없다. 또한 방사선 조사에 의해 어떻게 폐렴 및 폐섬유증이 발생하는지 그 기전에 대해서도 아직 명확히 밝혀진 것이 없는데 만일 그 발생기전을 정확히 안다면 새로운 예방법 내지는 치료법을 개발할 수도 있다. 근래 기관지 폐포 세척술(BAL)의 개발로 IPF, sarcoidosis 등의 간질성 폐질환의 발병기전에 여러 종류의 cytokine 및 growth factor들이 관여하며, 폐포대식세포(alveolar macrophage: AM)가 매우 중요한 역할을 한다는 사실들이 알려지고 있으며^{7~12)}, 방사선-폐렴 및 폐섬유증에서도 이들 cytokine들이 관여할 것이라는 주장들이 나오고 있으나^{13~18)}, 아직은 이에 대한 연구가 많지 않다. 또한 방사선에 의한 폐렴 및 폐섬유증도 일반적으로 폐의 염증이 먼저 생기고 섬유화로 진행한다고 생각되는데^{19~23)}, 폐렴이 발생하기 위하여서는 염증세포들이 폐조직내로 이동하여야 하며 이러한 염증세포의 이동에

는 접착분자들이 중요한 역할을 한다는 것은 이미 잘 알려져있다^{24~27)}. 그러므로 방사선에 의한 폐렴에서도 염증세포들의 접착분자 활성화가 선행될 가능성이 있으며, 따라서 이 접착분자들의 활성화 정도가 방사선폐렴의 발생 예측인자로 사용될 가능성도 있다. 이에 저자들은 RT에 의해 폐포대식세포 및 BAL 임파구들의 접착분자 활성화도의 변화가 초래되는지, 또 이들 접착분자들의 변화가 방사선-폐렴 및 폐섬유증발생과 연관이 있는지를 알아보기 위하여, 조직학적으로 확인된 폐암으로 근치적 RT를 받은 환자들을 대상으로 치료 전후로 BAL액내 폐포대식세포 및 임파구에서의 ICAM-1과 β 2-integrin인 CD18의 발현도 및 혈청과 BAL액내의 가용성 ICAM-1(sICAM-1)의 농도를 측정하였다. 또한 방사선-폐렴 및 폐섬유증이 방사선조사를 받지 않은 부위에서도 발생할 수 있으므로 방사선-폐렴 및 폐섬유증의 발생기전에 방사선에 의한 직접적인 손상 이외에 다른 기전의 가능성이 있는가를 알아보기위하여 RT를 받은 부위와, 받지 않은 반대편의 BAL액내 세포변동 및 이들 세포에서의 접착분자 발현도를 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

조직검사로 폐암으로 확진받고 근치적 목적으로 방사선치료, 또는 방사선치료와 항암제치료를 동시에 받

는 환자 29예를 대상으로하였으며, 16예에서 RT전에 BAL을 시행하였고, 18예에서는 RT후 1~2개월에 BAL을 시행하였다. 이들 중 5예에서만 RT 전과 RT후 1~2개월에 BAL을 시행할 수 있었고, 11예에서는 RT 전에만, 또 13예에서는 RT후 1~2개월에만 BAL을 시행하였으나 4예에서는 치료후 1~2개월 및 5~6개월에서도 BAL을 시행하여 급성기와 회복기의 상태를 비교할 수 있었다. 또한 8예에서는 RT후 1~2개월에 RT를 받은 부위와 받지 않은 반대쪽에서 모두 BAL을 시행하여 비교하였다.

혈청내 sICAM-1 농도는 9예에서 치료 전과 치료후 1~2개월에 측정하였고, 7예에서는 치료후 5~6개월에도 sICAM-1 농도를 측정하여 비교하였다. 대상환자들의 특성은 Table 1과 같다.

2. 방 법

1) 방사선치료 방법

방사선치료는 암종에는 한번에 120 cGy 씩 하루에 2번, 1주일에 10번 치료를 하여 총 6,480 cGy가 들어가도록 하였으며, 잘 견디는 경우에는 70 Gy까지도 투여하였다. 조직검사상 음성으로 판명된 종격동 임파선 부위에는 같은 방법으로 4주에 걸쳐 총 4,440 cGy를 투여하였다.

2) 기관지 폐포세척법

BAL은 고식적인 방법으로 국소 마취후 굴곡성 기관

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients

	Total	Pre-RT	1~2 M after RT
Total Number	29	16	18
Age(years)	61.1 \pm 8.4	61.8 \pm 7.4	59.0 \pm 9.2
Gender(M:F)	27:2	15:1	17:1
Cell Type			
Squamous cell	13	8	8
Adenocarcinoma	5	3	2
Nonsmall cell	10	4	8
Large cell	1	1	
Stage(II:III:IV)	1:28:0	1:15:0	1:17:0
PFT:FVE(% pred.)	88.5 \pm 15.3	84.8:14.6	91.0 \pm 15.3
FEV1(% pred.)	83.7 \pm 13.8	83.2:13.4	82.7 \pm 14.1
DLCO(% pred.)	90.8 \pm 18.4	86.6:16.5	93.0 \pm 18.7

RT: Radiation therapy, Pred.: predicted value

* 5 patients performed tests both before and after RT.

지 내시경을 분절기관지에 wedging을 시킨후에 무균적 생리식염수 50 ml씩 5번 lavage를 시행하였다. 회수된 용액은 2~3장의 무균 gauze를 통과시켜 점액 등을 제거한 후 1,500 rpm에서 10분간 원침시키고 상층액은 sICAM-1 농도를 측정할때까지 -70℃에 보관하였다. 세포층은 무균적으로 RPMI 1640 배양액으로 2번 세척한 후에 hemocytometer로 총 세포수 및 Trypan blue dye exclusion법으로 viability를 측정하고 일부 세포는 cytopsin을 한 후에 Diff-Quick 염색을 하여 differential count를 시행하였다.

3) 접착분자 발현도

AM에서는 ICAM-1(CD54)와 CD18(β 2-integrin) 발현도를 측정하고, 임파구에서는 ICAM-1과 CD18 뿐만 아니라, CD4, CD8을 측정하였다. ICAM-1과 CD18 발현도는 전에 보고한 방법으로²⁸⁾, RMFI(relative linear median fluorescence intensity)를 측정하여 비교하였는데¹⁴⁾, 간단히 기술하면, 5×10^5 개 세포에 phycoerythrin이 부착된 ICAM-1(Becton-Dickins)에 대한 단일 항체를 가하여 섭씨 4도에서 40분간 반응 시킨후, PBS로 세척하여 1% paraformaldehyde로 4도에서 고정 시키고 다음 날 flow cytometry(BD Facscan)로 mean fluorescence intensity(MFI)를 측정하였다. CD18의 경우에는 생쥐에서 만든 CD18에대한 단일 항체(Immunotech)와 반응 시킨 후에 다시 생쥐의 면역 글로불린에대한 토끼에서 만든 이차 항체(Dakoplat),에 FITC를 부착시킨 것을 반응시켜서 paraformaldehyde로 고정하였다. 각 실험에서 비특이적인 결합에 의한 오차를 줄이기 위해 접착분자에 대한 단일항체와 같은 아형의 면역 globulin 이나 비특정 항원에 대한 생쥐의 항체로 반응시켜서 isotypic control로 사용하였다. RMFI는 sICAM-1이나 CD18의 median fluorescence intensity(MFI)치를 isotypic control curve의 MFI로 나누어 구하였다. CD4 및 CD8은 전체 임파구중 이들 분자들의 발현이 양성인 백분율을 구하였다.

4) sICAM-1 측정

sICAM은 sICAM-1 분자의 2개의 서로 다른 epitope

에 대한 항체를 이용한 ELISA방법으로 R&D 회사의 kit를 사용하여 측정하였다. BAL액은 폐포표면을 식염수로 세척해 얻은 액이므로 BAL액내의 성분의 농도는 이것이 얼마나 희석되었는지를 아는 것이 중요하다. BAL액의 희석정도를 표시하는 방법으로는 albumin이나 methylene blue, urea에 대한 비율이 가장 많이 사용되고 있으나, 아직도 어느 방법이 적당한지, 또는 이러한 방법을 사용하는 것이 원액 그대로의 농도를 사용하는 것보다 정확한지에 대해서는 논란이 많다^{17,18)}. 그러므로 본 연구에서는 BAL액 자체에서의 농도를 그대로 비교해보았다.

5) 통계 처리

같은 환자에서 RT를 받은 쪽과 반대쪽을 비교할 경우에는 paired Student t-test로 검정하였고, 그외의 경우에는 nonpaired Student t-test로 유의성을 검정하였다.

결 과

방사선 폐렴의 진단은 치료후에 임상적으로 뚜렷이 기침 및 호흡곤란이 심해지고 흉부 X-선상 방사선 치료 부위에 침윤이 새로 나타나면서, 화농성 객담등의 세균 감염의 증상 및 객담 도말과 배양검사상 세균성 폐렴의 소견이 없을 때로 하였으며, 폐기능검사상 폐확산능의 감소를 동반한 제한성 병변 및 모든 환자들에서 다 실시하지는 못하였으나, HRCT상 치료부위에 젓빛유리양 음영이나, 망상 또는 경결성 병변을 보조지표로 하였다.

대상환자 29예중 7예에서 임상적으로 의미있는 방사선예의한 폐렴이 발생하였다. 이들의 방사선치료 전, 후의 폐기능검사 소견은 FVC와 FEV₁은 치료후 1~2개월에도 각각 $82.0 \pm 14.0\%$ 와 $80.6 \pm 13.2\%$ 로 치료전과 변화가 없었고, 방사선-폐렴의 유무와도 상관이 없었다. 그러나 폐확산능은 치료후 1~2개월에 $78.6 \pm 19.8\%$ 로 치료전의 $90.8 \pm 8.4\%$ 로 유의하게($p=0.0366$) 감소하였으나, 환자수가 적어서인지 방사선-폐렴이 발생한 환자들과 폐렴이 없었던 환자들간에는 유의한 차이는 없었다.

기관지폐포세척액 소견(Table 2)

1. BAL액내 총세포수

BAL액내 총 세포수는 방사선치료를 받은 1~2개월에는 BAL액 L당 $35.3 \pm 21.6 \times 10^6$ 개로 치료전의 $20.2 \pm 2.3 \times 10^6$ 개보다 유의하게 증가하였으나($p=0.0344$), 치료후 5~6개월에는 $20.3 \pm 0.2 \times 10^6$ 개로 치료전과 비슷하였다. 그러나 치료후 1~2개월에도 방사선폐렴이 발생한 환자(30.8 23.3×10^6 개) 발생하지 않은 환자(39.6 $\pm 21.4 \times 10^6$ 개)간에도 차이가 없었으며, 방사선치료와 동측에서 BAL을 시행하였을 때($34.2 \pm 20.2 \times 10^6$ 개)와 반대쪽에서(30.3 ± 23.4) 시행했을 때와도 차이가 없었다.

2. 임파구

BAL 세포들의 구성성분중 가장 뚜렷한 변화를 나타낸 것이 임파구였는데 치료전에는 $5.3 \pm 0.2\%$ 였으나 치료후 1~2개월에는 $39.6 \pm 23.4\%$ 로 증가하였으며($p=0.0001$), 치료후 5~6개월에는 $16.4 \pm 25.1\%$ 로 감소하였다. 이러한 치료후 1~2개월의 임파구의 변화는 방사선치료를 받은 부위에서($42.2 \pm 3.5\%$) 더 높은 경향을 보였으나 반대쪽에서도 $27.2 \pm 8.4\%$ 로 증가하였고, 양

측간의 차이는 통계학적으로 의미가 없었다($p=0.1129$). 또한 방사선폐렴이 발생한 환자들에서($52.8 \pm 22.5\%$) 폐렴이 발생하지 않은 환자들에서보다($34.0 \pm 22.0\%$) 높은 경향은 있었으나 역시 통계학적인 의의는 없었다($p=0.1158$).

3. T-임파구 아형 변화(T4/T8 비)

T4/T8 비는 방사선치료전에 1.90 ± 1.35 (9명)였고, 치료후 1~2개월에는 1.92 ± 1.42 로 차이가 없었으나, 방사선폐렴이 발생한 6예에서는 2.87 ± 1.48 로 폐렴이 없었던 9명의 1.28 ± 1.0 보다 유의하게($p=0.0276$) 높았다.

4. 호중구

BAL액내 호중구도 치료후 1~2개월에는 $2.4 \pm 1.7\%$ 로 치료전($0.6 \pm 0.6\%$)보다 증가하였으며($p=0.0011$), 방사선폐렴이 발생한 경우에($2.94 \pm 1.63\%$) 폐렴이 없었던($1.44 \pm 1.12\%$) 경우보다 높았다($p=0.0464$). 그러나 치료받은 쪽과($2.19 \pm 1.65\%$) 받지 않은 쪽과($1.57 \pm 0.72\%$)는 차이가 없었다($p=0.3797$).

5. 폐포대식세포

이같이 임파구와 호중구가 증가하였기 때문에 폐포

Table 2. Findings of the Bronchoalveolar Lavage Fluid

Parameter	Pre-RT	1~2 M after RT	5~6 M after RT
Total Cell No($\times 10^6$ /ml)	$0.202 \pm 0.102(13)^*$	$0.353 \pm 0.216^*(16)$	$0.203 \pm 0.102(4)$
Radiation Pn.(+)		$0.303 \pm 0.233(6)$	
Radiation Pn.(−)		$0.396 \pm 0.214(9)$	
Lymphocyte(%)	$5.3 \pm 4.2(14)^{**}$	$39.6 \pm 23.4^{**}(18)$	$16.4 \pm 25.1(4)$
Ipsilateral BAL	$5.2 \pm 5.9(9)$	$42.2 \pm 23.5(16)$	
Contralateral	$5.7 \pm 5.2(11)$	$27.2 \pm 18.4(9)$	
Radiation Pn.(+)		$52.8 \pm 22.5(7)$	
Radiation Pn.(−)		$34.0 \pm 22.0(9)$	
T4/T8 ratio	$1.90 \pm 1.34(9)$	$1.92 \pm 1.42(15)$	$1.29 \pm 0.34(3)$
Radiation pn(+)		$2.87 \pm 1.48^@ (6)$	
Radiation pn(−)		$1.28 \pm 1.10^@ (9)$	
Neutrophil(%)	$0.6 \pm 0.6(14)^{\#}$	$2.4 \pm 1.7^{\#}(18)$	
Ipsilateral		$2.2 \pm 1.7(16)$	
Contralateral		$1.6 \pm 1.7(9)$	
A.M.(%)	$92.5 \pm 5.9^{###}(14)$	$54.7 \pm 25.2^{###}(18)$	$81.7 \pm 25.7(4)$

RT: radiotherapy, Pn: pneumonia, AM: alveolar macrophage, (

): Number of the patients

-, **-**, #-, ##-###, @-@: $p < 0.05$

Table 3. The Change in Soluble ICAM-1 Level in Serum and BAL Fluid(ng/ml)

	Pre-RT	1~2 M. after RT	5~6 M after RT
sICAM-1 in serum	378±148(9)	411±150(17)	421±130(7)
Radiation Pn(+)		505±164*(7)	
Radiation Pn(-)		345±102 *(10)	
sICAM-1 in BALF	20.2±12.2(5)	45.1±34.8(15)	51.9±31.8(3)
Radiation Pn(+)		67.9±36.3**	
Radiation Pn(-)		25.2±17.9**	

RT: radiotherapy, Pn: pneumonia, (): Number of the patients, * - *: p=0.0253, ** - **: p=0.0112

대식세포(AM)의 백분율은 치료후 1~2개월에 54.7±25.2%로 치료전보다(92.5±5.9%) 감소하였다가 치료후 5~6개월에는 81.0±25.7%로 증가하였다.

혈청내 가용성 ICAM-1 농도

대상환자중 치료전에 혈중 sICAM-1 농도를 측정환자는 9명으로 이들의 치료전 혈중 sICAM-1 농도는 378±148 ng/ml 이었고, 17예에서는 치료후 1~2개월에 sICAM-1 농도를 측정할 수 있었는데 411±150 ng/ml 으로 치료전과 비교해 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 그러나 이들중 방사선-폐렴이 생겼던 7예의 치료후 1~2개월의 혈중 sICAM-1 농도는 505±164 ng/ml로 방사선폐렴이 생기지 않았던 10예의 345±102 ng/ml에 비해 통계적으로 유의하게(p=0.0253) 증가되었다.

기관지 폐포세척액내 sICAM-1 농도

방사선 치료전 BAL액내 sICAM-1 농도는 5예에서 20.2±12.2 ng/ml 였으나, 15예에서 측정환 치료후 1~2개월 sICAM-1 농도는 45.1±34.8 ng/ml 로 증가하였다(p=0.0112). 또한 치료후 1~2개월의 BAL액내 sICAM-1 농도는 방사선폐렴이 생겼던 7예에서는 67.9±36.3 ng/ml로 방사선폐렴이 발생하지 않았던 8예 환자의 25.2±17.9 ng/ml보다 유의하게 높았다(p=0.0112).

기관지 폐포세척액내 세포들에서의 ICAM-1 발현도

1. 폐포대식세포.

대상환자들중 방사선 치료전에 폐포대식세포 표면의 ICAM-1 발현도(RMFI)가 측정된 환자는 16예로 이들의 RMFI는 1.28±0.479 였고, 치료후 1~2개월에는 18예에서 1.63±0.539 로 통계학적인 유의성은 없었으나(p=0.0605), 방사선 치료후에 증가하는 추세를 보였으며, 치료후 5~6개월에는 1.37±0.224로 치료전과 비슷하였다. 그러나 방사선 폐렴이 발생한 7예의 치료후 폐포대식세포의 ICAM-1 발현도는 2.10±0.39로 방사선폐렴이 발생하지 않았던 9예(1.28±0.31)에 비해 유의하게 증가되었다(p=0.0002). 이러한 폐포대식세포의 ICAM-1 발현도가 방사선 치료와 직접적인 연관성이 있는가를 보기 위하여 방사선 치료를 받았던 동측에서 BAL을 시행하였을 때와(1.66±0.557) 반대쪽에서 BAL을 시행하였을 때(1.67±0.578)를 비교하였으나 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 또한 치료전 AM-RMFI도 암종과 동측이나 반대쪽사이에 차이가 없었다. AM의 beta2-integrin(CD18)의 발현은 사정상 모든 환자들에서 전부 측정하지를 못하였는데, 치료후 1~2개월에는 9예에서 2.85±3.18로 치료전(10예에서) 1.18±0.211과 유의한 차이는 없었고, 방사선폐렴이 발생한 환자와 폐렴이 없었던 환자사이에 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 또한 AM의 ICAM-1 발현도와 BAL액내 sICAM 농도와는 상관계수 r=0.622, p=0.0101, 혈청내 sICAM 농도와는 r=0.641, p=0.0156 으로 좋은 상관 관계를 보여 주었다.

Table 4. ICAM-1 Expression on BAL Cells

Parameter	Pre - RT	1~2 M. after RT	5~6 M. after RT
ICAM-1 on AM(RMFI)	1.28±0.479(16)*	1.63±0.539*(18)	1.37±0.224(4)
Radiation Pn(+)		2.10±0.39**(7)	
Radiation Pn(-)		1.28±0.31**(9)	
Ipsilateral		1.66±0.557(8)	
Contraaeral		1.67±0.578(8)	
CD18 on AM.	1.18±0.211(10)	2.85±3.18(9)	
Radiation pn.(+)		3.59±3.77(6)	
Radiation pn.(-)		1.22±0.59	
ICAM on Lymphocyte	2.43±1.10(6)	3.16±1.10(17)	3.24±0.79(8)
Radiation Pn(+)		3.42±1.29(7)	
Radiation Pn(-)		2.85±0.99(9)	
CD18 on Lymphocyte	6.19±3.82(7)	16.8±19.9(8)	3.86±0.283(2)
Radiation pn.(+)		23.7±23.1(5)	
Radiation pn.(-)		6.18±4.50(3)	

RT: radiotherapy, Pn: pneumonia, (): Number of the patients, * - *: p=0.0605, ** - **: p=0.0002

2. BAL 임파구

임파구의 ICAM-1 발현도(RMFI)는 치료후 1~2개월에는(17명) 3.16 ± 1.10 으로 치료전의(6명) 2.43 ± 1.10 보다 증가하는 경향을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다(p=0.1615). 또한 방사선 폐렴이 발생한 환자 7명과(3.42 ± 1.29), 폐렴이 발생하지 않은 환자들 10예(2.85 ± 0.99) 사이에도 차이는 없었고, 방사선치료를 받은 동측과 편측간에도 차이가 없었다.

고 찰

방사선-폐렴및 폐섬유증의 발생 기전으로는 혈관내 피세포의 손상, 지방의 과산화현상(lipid peroxidation), surfactant의 장애, leukotriene의 이상, 과민성반응 등 여러가지 설이 거론되었으나^{29~34)}, 아직도 명확히 밝혀지지 못하고 있다. 그동안 보고된 결과들을 살펴보면, Gross 등은 생쥐에 방사선 조사를 한 후 기관지 폐포 세척(bronchoalveolar lavage: BAL)액내 단백질과 surfactant-물질인 phospholipid의 총량은 증가하나 surfactant의 작용은 감소하며, 또한 phospholipid의 분비량은 증가하지만, 그 subtype의 분포를 보면, 밀도가 높은 무거운 subtype은 증가하나, 밀도가 낮은 가벼운 subtype

은 감소하는 것으로 미루어, surfactant 생성 후, 각 subtype간의 이행의 장애로 인한 surfactant의 기능장애가 나타난다고 주장하고 있다²⁹⁾. 또한 Hashimura 등은 방사선조사를 받은 생쥐의 폐내 lipid peroxide와 glutathion peroxidase, leukotriene C4, Leukotriene D4 등이 증가하고, leukotriene 길항제인 axelastine 및 Coenzyme Q10을 투여한 쥐에서는 혈관내피세포내 공포생성이나, 세포가 기저막에서 박리되는 현상등의 손상이 감소하는 것으로 미루어, 방사선-폐렴의 발생은 이러한 lipid peroxides및 leukotriene 들에 의한 혈관내 피세포의 손상에 기인한다고 발표하였다³¹⁾. 근래 BAL 방법의 도입으로 특발성간질성 폐섬유증및 폐유육종증 등의 미만성 간질성 폐질환의 발병기전의 연구에 많은 진전이 있었는데, 특히 폐포대식세포(alveolar macrophage: AM)가 폐포염의 발생 및 폐포염에서 폐섬유증으로의 이행에 중추적인 역할을 한다는 사실들이 밝혀졌다^{7~10)}. 즉 어떤 원인으로든 폐조직이 손상. 또는 자극을 받게 되면, AM이 활성화되어서 IL-1, IL-8, TNF-alpha 등의 cytokine들을 분비하여 염증세포들을 병소내로 끌어들이고, 또 이들 염증세포들을 활성화시켜 폐포염이 유발된다고 알려져 있다. 방사선-폐렴의 경우도 방사선 조사에 의해 I형 및 II형 폐포상피세포와 혈관 내피세포 등의 세포손상이 일어나는 것은 잘

알려진 사실이며^{20,35)}, 조직학적으로는 동물실험에서는 다량의 방사선 투여후에 3~4주에 폐포벽의 부종 및 단핵구, 임파구, 호중구 및 비만세포 등의 침윤을 동반한 염증소견이 관찰되고, 이후 5~6주 후부터 섬유화가 나타나기 시작한다고 보고되었다²¹⁾. 최근에 방사선에 의한 폐렴 및 폐섬유증에서도 실험동물이나, 방사선 조사를 받은 환자들의 BAL 소견들이 보고되기 시작하였는데, Rosiello 등은 흰쥐에서 방사선 1회 조사후 24시간에 BAL액내 세포변동은 없이 단백의 양만 증가하였다가 48시간 내에 회복되었고, 2주 후부터는 단백이 다시 증가하면서 호중구와 임파구의 percentage가 증가하기 시작하여(AM%은 상대적으로 감소하고) 방사선 조사후 35일까지 지속되는 것을 관찰하였다⁴⁰⁾. Tillman 등도 양에서 방사선 조사후에 BAL액내에 호중구가 12%로 증가하면서 단백질의 양도 증가하고 surfactant의 작용이 저하되는 것을 보고하였다³⁹⁾. 또한 Lehnert 등은 흰쥐에서 방사선투여 직후부터 BAL액내 phospholipid가 증가하기 시작하고 5주부터는 AM과 단백, histamine과 함께 비만세포가 증가한다고 하였다⁴¹⁾. 그러나 동물실험은 대개 거의 치사량에 가까운 다량의 방사선을 일회 조사한 후 경과를 관찰한 것이고, 실제 환자들은 작은량의 방사선을 6~8주에 걸쳐 나누어 조사받기 때문에 이러한 실험동물에서의 결과를 그대로 환자들에게 적용하는데는 무리가 있다. 사람에서의 BAL 소견에 대한 보고는 그리 많지않는데, Massilta 등³⁸⁾은 비소세포성 폐암으로 방사선치료를 받은 환자들에서 방사선 치료가 끝난후 6~8주에 BAL 액내 총세포수나, AM의 %에는 유의한 변화는 없었으나, 임파구가 치료전에는 5.1%였던것이 15.7%로 증가하였고, 이러한 치료후 6~8주의 임파구 증가와 치료후 3개월에서의 흉부 X-선 변화와는 유의한 상관관계가 있는 것을 관찰하여 이러한 임파구의 증가가 방사선폐렴 및 섬유증의 발생을 예측하는 지표가 될 수 있다고 주장하였다. 또한 호주의 Gibson, Roberts, Morgan 등은 유방암으로 흉부에 방사선치료를 받을 환자들을 대상으로 치료전, 후로 BAL을 시행한 결과 임상적으로 의미있는 방사선-폐렴은 12%에서만 생겼음에도 불구하고 대부분의 환자들에서(75%) BAL액내 임파구가 증가되었다고 보고하였으며^{31~33)}, 특히 임상적으로 방사선폐렴이

있었던 환자들에서는 방사선폐렴이 없었던 환자들에서 보다 총 세포수 및 (83.7×10^6 개/ml: 32.9×10^6 개/ml), 임파구(67.6% vs 43.5%)가 훨씬 더 많이 증가된 것을 관찰하였다. 뿐만아니라 이러한 BAL액의 변화는 양측성으로 방사선조사를 받지 않은 반대쪽 폐에서도 똑같이 나타났고, Gallium scan상에서도 양쪽에 모두 Gallium이 섭취되어 폐의 염증반응은 방사선치료를 받은 부위에만 국한되지 않은 일종의 전신적인 과민성 반응을 제시하였다. 그러나 그 이후로는 이들의 보고를 확인할 만한 다른 연구가 발표된 것이 없었다. 이번 본 연구에서 방사선치료후 1~2개월에 BAL액내 세포수가 증가하고 임파구, 특히 T₄임파구와 정도는 약하나 호중구가 증가하여 그동안의 보고들과 일치하는 결과를 보였으며, 특히 치료를 받지 않은 반대편에서도 세포수및 임파구의 증가가 관찰되어 Roberts 등의 보고를 확인하였다. 그러나 Roberts 등의 연구와는 달리 본 연구에서는 방사선-폐렴이 발생하였던 환자나 폐렴이 생기지 않았던 환자들간에 세포수나, 임파구, 임파구분획등에 전혀 차이가 없어서, BAL 액내의 단순한 세포변동은 임상적 폐렴의 발생이나 존재의 지표가 되지 못함을 알 수 있었고, 방사선-폐렴이 있었던 환자들에서도, X-선상 병변이 나타난 부위에서 실시한 BAL 소견이나, X-선상 아무런 변화도 없었던 부위나 별 차이가 없었던 사실도 이 가정을 뒷받침하고 있다. 또한, 본 연구에서는 이러한 염증세포들의 유입과 관련하여 BAL 세포들에서의 접착분자 발현도를 살펴 본 결과 방사선 치료후 1~2개월에 전체 환자군에서는 AM에서 ICAM-1의 발현이 증가되는 추세는 보였으나 통계학적으로 유의성은 없었는데 반해 임상적으로 방사선-폐렴이 발생하였던 환자들에서는 폐렴이 발생하지 않았던 환자들에 비해 유의하게 ICAM-1의 발현이 항진되어 BAL 내의 단순한 세포변동보다는 임상적 방사선-폐렴의 발생과 더 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었다. 그리고 혈청내 sICAM-1 농도도 전체 환자군에서는 치료후에 치료전군과 전혀 차이가 없었으나, 방사선-폐렴이 발생한 군에서는 폐렴이 생기지 않았던 환자들에 비해 뚜렷이 증가하였고, BAL 액내의 sICAM-1 농도도 역시 폐렴이 있었던 군에서 그렇지 않았던 환자들에 비해 유의하게 높아서 방사선-폐렴의 발생에 접착분자들이 중요

한 역할을 하는 것을 암시하여 주고 있다. 단지 본 연구에서는 대상 환자들의 사정상 모든 환자들에서 예정했던대로 치료전, 후에 모든 검사를 다 시행하지 못하고, 치료전에만 하거나, 치료후에만 한 환자들이 많아 직접적인 비교를 하지 못하였지만 모두 unpaired Student t-test로 검정하여 유의한 차이임을 확인하였다. 또한 본연구에서는 치료전 및 치료후 1~2개월에 검사를 시행하였는데, 방사선-폐렴이 발생하는 환자들은 이때부터 X-선 사진이나 임상적으로 증상이 나타나기 시작한 경우가 많아, 좀 더 빨리, 즉 방사선치료 직후와 2~3주 정도에서 검사를 시행하는 것이 혈청내 sICAM-1 농도가 방사선폐렴의 예견지표임을 확인하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

이같이 방사선치료후 폐내 염증반응이 일어남을 확인하였으나 어떤 기전으로 이러한 염증세포의 침윤이 발생하는 지, 또 BAL액의 세포변동은 거의 대부분의 환자들에서 양측성으로 관찰되는데 임상적으로 폐렴은 일부의 환자에서만, 또 대개는 방사선조사를 받은 부위에 국한되어 발생하는 기전에 대해서는 아직은 확실히 알려진 것이 없다. 그동안의 간질성폐 섬유증 등에서의 연구결과에 의하면 세포나 조직이 어떠한 자극이나 손상을 받게되면 세포들에서 TNF-, IL-1, IL-6, IL-8 등 여러가지 cytokine들이 분비되어 염증세포들을 손상받은 조직내로 유인하고 또 이들 염증세포들을 활성화시켜, 염증반응을 유발하는 것으로 나타났으며, 섬유화현상도 조직손상후 치유과정의 하나로 섬유아세포를 유인하고, 섬유아세포의 증식을 촉진시키면서 섬유아세포에서 섬유소원의 합성을 항진시키는 fibronectin이나, PDGF, IGF, TGF-beta 등의 성장촉진물질들의 분비가 주 기전으로 생각되고 있다^{7~10)}. 그러므로 최근에 방사선이 세포들에서 이러한 cytokine 유전자의 발현을 증가시킨다는 보고들은 방사선-폐렴의 발생기전을 이해하는데 많은 도움을 주고 있다^{11~14,16,34,42)}. Sherman 등과 Hallahan 등은 시험관내에서 방사선조사를 받은 세포들에서 tumor necrosis factor- α 의 mRNA가 증가함을 관찰하였고^{11,12)}, O'Brien-Ladner 등은 역시 AM가 방사선 조사를 받은 후에 IL-1을 분비한다고 보고하였다¹³⁾. 또한 Witte 등도 혈관내피세포가 방사선 투여후에 PDGF- α 와 FGF의 분비가 항진된다고 하였으며⁴²⁾,

Rubin 등도 토끼에 방사선조사후 1주일부터 BAL액내 TGF- β 와 TGF- α 가 증가하는 것을 관찰하였다^{14,16)}. 이러한 cytokine들은 그 생선이 유전자 차원에서 아주 엄격히 조절되고 있는데, 이들 보고에서 보면 mRNA의 분해가 감소하기도 하나, 방사선은 주로 mRNA의 전사과정(transcription)에 작용하는 것으로 나타났고, 이러한 전사가 일어나려면 Fos나 Jun, NFkB, EGR-1 (early growth response-1) 등의 전사물질(transcriptional factor)이 cytokine의 유전자의 promoter와 결합하여야 하는데 방사선조사를 받은 세포에서 이들 초기 반응물질들의 유전자(c-fos, c-jun, EGR-1)들이 활성화된다는 것이 알려졌다^{43~46)}, 또한 이러한 물질들의 DNA 결합을 항진시킨다는 보고도 있다^{36,47~49)}. 그러므로 이들 연구들은 방사선이 일차적으로 세포에서 c-fos, c-jun, 또는 EGR-1 등의 초기반응유전자들을 활성화시켜서 TNF, IL-1, PDGF, TGF, FGF 등의 후기 반응물질들을 증가시켜서 염증 및 섬유화반응을 유발할 가능성을 시사하고 있다. 그러나 이들 연구들은 대부분이 시험관내에서 배양시 세포에 방사선조사를 한 결과들로서 생체내에서 같은 변화가 생기는 것을 확인한 보고는 별로 없어서 실제 환자들에서의 방사선-폐렴의 기전을 밝히기 위해서는 직접 환자들에서 cytokine들이나 mRNA 변화를 관찰하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 방사선-폐렴에서 섬유화로 진행되는 기전에 대해서도 IPF 등의 다른 질환의 경우에서는 폐포염에서 섬유화로의 진행은 AM에서 fibronectin, insulin-like growth factor(IGF), platelet derived growth factor(PDGF) 등의 growth factor들이 분비되어 섬유아세포들을 병소부위로 유인하고, 또 이들 세포들의 증식 및 collagen 합성을 촉진한 결과라고 알려졌다⁵⁰⁾므로, 방사선-폐렴에서도, 이러한 growth factor들이 중요한 역할을 하리라고 추측할 수 있다. 또한 근래에 이러한 growth factor들이 AM뿐 아니라 섬유아세포, 내피세포, 상피세포 등 다양한 종류의 세포들에서도 분비되는 것이 밝혀져서^{6~10)}, 방사선-폐렴이 생기지 않았던 환자들에서도 후기에 폐섬유증이 발생할 수 있는 것은 방사선에 의해 손상을 받은 세포들에서 직접 growth factor들이 분비되기 때문일 것으로 생각된다.

최근에 염증세포들의 염증부위로의 이동은 염증세포

와 혈관내피세포의 접착으로 시작되며, 이러한 접착은 ICAM이나, 이에 대응하는 integrin 등의 접착분자(adhesion molecule)들에 의해 일어나고, IL-1, TNF-alpha 등의 cytokine들이 이러한 접착분자들의 발현을 상향 조절한다는 사실이 알려졌다. 그러므로 염증세포나 다른 세포들에서 이들 접착분자들의 발현정도를 관찰함으로써 염증세포들이 얼마나 자극을 받고 있는가를 알 수 있으며, 앞으로 얼마나 심하게 진행 할 것인지에 대한 예측인자로 활용 될 가능성도 있다. 그러나 방사선폐렴에서의 접착분자변화에 대해서는 아직은 보고된 것이 없어, 병소부위의(BAL액내) 염증세포들에서 이들 접착인자들의 발현이 어떻게 변하고 또 이들의 변화와 방사선폐렴의 발생이 관련이 있는 가를 규명하는 것이 필요하여 본 연구를 시행하였다. 또한 방사선-폐렴의 발생이 폐암의 방사선 치료의 가장 중요한 걸림돌이 되고 있으므로 이러한 방사선-폐렴의 발생을 조기에 발견하거나, 미리 예견하여 예방할 수 있는 방법을 찾으려는 시도들이 많이 있었으나, 아직은 임상적으로 이용할 수 있을 만큼 좋은 방법은 개발되지 못하였다. Rubin 등은 BAL내 surfactant 증가가 가장 초기에 일어나는 변화이나⁵⁰⁾, BAL은 기관지 내시경검사를 하여야하므로 쉽게 실시할 수 없고, 혈청검사상 surfactant의 apoprotein 검출이 후에 치명적인 방사선 폐렴의 발생을 가장 정확하게 예견할 수 있는 지표라고 주장하였고⁵¹⁾, Matsumoto 등은 혈청내 P-III-P 및 laminin P1치가 방사선 폐렴의 좋은 예측인자들과 있다고 보고 하였으나⁵²⁾, 다른 사람들로부터 별로 호응을 받지 못하였다. 최근에 Anscher 등이 혈중 TGF- β 농도가 치료전에 암환자들에서 높아져 있다가 방사선치료 중에 감소하는데 치명적인 방사선-폐렴이 발생하였던 환자들에서는 이것이 계속 증가되어 있어서 혈중 TGF- β 농도가 방사선-폐렴의 좋은 예견지표라고 주장하였으나¹⁵⁾, TGF- β 농도측정방법이 매우 까다로와 임상에서 쉽게 측정하기가 힘들 뿐 아니라, 대상환자가 8예밖에 안되고, 대상환자들에서 치료전부터 혈중 TGF- β 농도가 증가되었는데 정말 모든 암환자들에서 혈중 TGF- β 농도가 증가되는것이 사실인지 등에 대한 추사가 필요할 것으로 생각된다. 혈중 sICAM-1 농도가 방사선-폐렴 발생을 예측할 수 있다는 것을 확인 하려면 앞으로 좀 더 초기

의 농도를 측정하는 것이 필요하나, 본 연구의 결과로 혈중 sICAM-1 농도가 방사선-폐렴의 유무를 알 수 있는 좋은 지표임은 판명되었고, sICAM-1 농도는 상업화된 kit로 쉽게 측정할 수 있어 실제 임상에서 사용하기는 sICAM농도가 편리 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 폐암은 우리나라 남자들의 악성종양중에서 2번째로 많으며, 수술요법이 가장 좋은 치료이나 대부분의 환자들이 진단당시 수술을 받을 수 없을 정도로 진행되어서 방사선치료(RT)나 항암치료를 동반한 RT를 받게되는데, 방사선-폐렴 및 폐섬유증의 발생이 제일 중요한 부작용이다. 방사선-폐렴은 대개 치료부위에 국한되어 발생하나 때로는 반대쪽에서까지 생기기도 하며, Gibson 등은 RT후 양쪽폐에서 BAL액내 세포수 및 임파구가 증가한다고 보고하였다. 방사선-폐렴이 RT의 가장 중요한 제한요소이기 때문에 이의 발생을 조기에 진단하는 것이 환자의 예후에 매우 중요한 영향을 미친다. 이에 연구자들은 염증반응을 야기하는데 중요한 역할을 한다고 알려진 접착분자(ICAM-1, CD18)들이 방사선-폐렴의 발생에도 작용을 하는지, 만일 한다면 이를 방사선-폐렴의 진단 및 예측인자로 사용할 수 있을 가를 살펴보고, 또 방사선-폐렴이 양측성으로 오는 가를 보기위하여 본 연구를 시행하였다.

대상: 조직학적으로 확인된 폐암으로 RT를 받을 환자 29예를 대상으로 하였는데 RT 전에는 16예에서, RT후 1~2개월에는 18예에서 BAL및 혈중 sICAM 농도를 측정하였다. 5예에서는 RT전 및 후에 BAL을 시행하였다.

결과: 7예에서 임상적으로 유의한 방사선-폐렴이 발생하였다. 전 환자군에서 보면, BAL 액내 총 세포수가 $20.2 \pm 10.2 \times 10^6$ cells/L에서 $35.3 \pm 21.6 \times 10^6$ cells/L ($p=0.0344$)로 증가하였으며, 임파구도 $5.3 \pm 4.2\%$ 에서 $39.6 \pm 23.4\%$ 로 유의하게 증가하였다($p=0.0001$). 이러한 변화는 RT를 받은 쪽 뿐 아니라 반대쪽에서도 같이 일어났으며, 방사선-폐렴이 생긴 환자와 생기지 않은 환자 사이에서도 차이가 없었다. 혈중 sICAM 농도와 BAL액내 농도는 RT전후로 유의한 차이가 없었

으나(혈청: 378 ± 148 , 411 ± 150 ng/ml, BALF: 20.2 ± 12.2 , 45.1 ± 34.8 ng/ml) 방사선-폐렴이 발생한 환자들에서는 방사선-폐렴이 생기지 않은 환자에 비해 sICAM 농도가 유의하게 증가되었다(혈청: 505 ± 164 vs 345 ± 102 ng/ml, $p=0.0253$, BALF: 67.9 ± 36.3 vs 25.2 ± 17.9 ng/ml, $p=0.0112$). 또한 폐포대식세포(AM)에서의 ICAM-1 발현도도 RT후에 증가하는 추세를 보였으나 통계적 유의성은 없었는데(RMFI: from 1.28 ± 0.479 to 1.63 ± 0.539 , $p=0.0605$), 방사선-폐렴이 생긴 환자들에서는(2.10 ± 0.390) 방사선-폐렴이 생기지 않은 환자에 비해(1.28 ± 0.31 , $p=0.0002$) 유의하게 높았다.

결론: 이상의 BAL 결과로 미루어 RT후에 대부분의 환자들에서 양측성으로 subclinical alveolitis가 발생하는 것을 확인하였다. 그러나 임상적인 방사선-폐렴은 훨씬 드물게 발생하고, AM의 ICAM발현도 및 혈중 sICAM농도는 이러한 임상적인 방사선-폐렴발생의 좋은 지표가 될 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) EK Choi, JH Kim, HS Chang, SW Kim, CW Suh, KH Lee, JS Lee, SH Kim, YS Koh, WS Kim, DS Kim, WD Kim, KS Song, SI Park, KH Sohn: Hyperfractionated radiotherapy and concurrent chemotherapy for stage III unresectable non-small cell lung cancer: Preliminary report for response and toxicity. 대한치료방사선과학회지. **13**:157, 1995
- 2) Hall EJ: Radiobiology for the radiologist, 3rd ed. Philadelphia. PA, JB Lippincott Co, 1988
- 3) Hellman S, Kligerman MM, Von Essen CF: Sequelae of radical radiotherapy of carcinoma of the lung. Radiol **82**:1055, 1964
- 4) Bennett DE, Million RR, Ackermann LV: Bilateral radiation pneumonitis, a complication of the radiotherapy of bronchogenic carcinoma(Report and analysis of seven cases with autopsy). Cancer **23**:1001, 1969
- 5) Cohen Y, Robinson GE: Bilateral radiation pneumonitis after unilateral lung and interstitial irradiation. Radiol Clin Biol **43**:465, 1974
- 6) Smith JC: Radiation pneumonitis: Case report of bilateral radiation reaction after unilateral irradiation. Am Rev Respir Dis **89**:264, 1964
- 7) Sheppard MN, Harrison NK: Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing alveolitis. Thorax **47**:1064, 1992
- 8) McDonald JA, Kuhn C: Fibroblasts and collagen deposition in interstitial lung disease. In Interstitial lung disease(2nd Ed.) edited by Schwarz MI and King TE. Mosby-Year book, Inc. p45, 1993
- 9) Kelley J: Cytokines of the lung. Am Rev Respir Dis **141**:765, 1990
- 10) Roman JR, McDonald JA: Cellular processes in lung repair. Chest **100**:245, 1991
- 11) Hallahan DE, Spriggs DR, Beckett MA, Kufe DW, Weichselbaum RR: Increased tumor necrosis factor alpha mRNA after cellular exposure to ionizing radiation. Proc Natl Acad Sci **86**:10104, 1989.
- 12) Sherman ML, Datta R, Hallahan DE, Beckett MA, Weichselbaum RR, Kufe DW: Regulation of tumor necrosis factor gene expression by ionizing radiation in human myeloid leukemia and peripheral blood monocytes. J Clin Invest **87**:1794, 1991
- 13) O'Brien-Ladner A, Nelson ME, Kimler BF, Wesselius LJ: Release of interleukin-1 by human alveolar macrophages after in vitro irradiation. Radiat Res **136**:37, 1993
- 14) Rubin P, Finkelstein JN, Shapiro DL: Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. Int J Radiat Oncol Biol Phys **24**:93, 1992
- 15) Anscher MS, Murase T, Prescott DM, Marks LB,

- Reisenbichler H, Bentel GC, Spencer D, She-rouse G, Jirtle R: Changes in plasma TGF- β levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30**:671, 1994
- 16) Barcellos-Hoff MH, Derynck R, Tsang MLS, Weatherbee JA: Transforming growth factor- β activation in irradiated murine mammary gland. *J Clin Invest* **93**:892, 1994
- 17) Haimovitzfriedman A, Vlodavsky I, Chaudhuri A, Write L, Fuks Z: Autocrine effects of fibroblast growth factor on repair of radiation damage in endothelial cells. *Cancer Res* **51**:1552, 1990
- 18) Wilson A: Meeting reports(with extended abstracts) CEIR forum on the effects of cytokines on radiation responses. *Int J Radiat Biol* **63**:529, 1993
- 19) Franko AJ, Sharplin J: Development of fibrosis after lung irradiation in relation to inflammation and lung function in a mouse strain prone to fibrosis. *Radiat Res* **140**:347, 1994
- 20) Guerry-Force ML, Perkett EA, Brigham KL, Meyrick B: Early structural changes in sheep lung following thoracic irradiation. *Radiat Res* **114**:138, 1988
- 21) Ward HE, Kemsley L, Davies L, Holecek M, Berend N: The pulmonary response to sublethal thoracic irradiation in the rat. *Radiat Res* **136**:15, 1993
- 22) Vergara JA, Raymond U, Thet LA: Changes in lung morphology and cell number in radiation pneumonitis and fibrosis: A quantitative ultrastructural study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **13**:723, 1987
- 23) Sharplin J, Franko AJ: A quantitative histological study of strain dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phases. *Radiat Res* **119**:15, 1989
- 24) Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* **346**:425, 1990
- 25) Butcher EC: Leukocyte-endothelial cell recognition: three(or more) steps to specificity and diversity. *Cell* **67**:1033, 1991
- 26) Albelda SM, Buck CA: Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* **4**:2868, 1990
- 27) Furfaro S, Berman JS: The relation between migration and activation in inflammation: Beyond adherence. *Am J Respir Cell Mol Biol* **7**:248, 1992
- 28) 김동순, 최강현, 염호기, 박명재, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동: 간질성 폐질환 환자들의 기관지 폐포세척액내 폐포대식세포와 임파구의 점착분자 발현 및 soluble ICAM-1 농도에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **42**:569, 1995
- 29) Gross NJ: Surfactant subtypes in experimental lung damage: radiation pneumonitis. *Am J Physiol* **260**:1302, 1991
- 30) Rubin P, Shapiro DL, Finkelstein JN, Penny DP: The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **6**:75, 1980
- 31) Hashimura T, Kono M, Imajo Y: Experimental studies on mechanisms and prevention of radiation pneumonitis. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi-Nippon Acta Radiologica* **49**:335, 1989
- 32) Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, Yeates M, Fernandez V, Penny R, Breit SN: Radiation-induced lung injury: A hypersensitivity pneumonitis? *Ann Intern Med* **109**:288, 1988
- 33) Roberts CM, Foulcher E, Saunders JJ, Bryant DH, Freund J, Cairns D, Penny R, Morgan GW, Breit SN: Radiation pneumonitis: A possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Annals Int Med* **118**:696, 1993
- 34) Morgan GW, Breit SN: Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31**:361, 1995
- 35) Ward WF, Kim YT, Molteni A, Solliday NH: Radiation-induced pulmonary endothelial dys-

- function in rats: Modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **15**:135, 1988
- 36) Gordier JF, Mornex JF, Lasne Y, Gerard JP, Cordier G, Creyssel R, Touraine R: Bronchoalveolar lavage in radiation pneumonitis. *Bull Eur Physio-pathol Respir* **0**:369, 1984
 - 37) Lafitte JJ, Guiselin M, Gosselin B, Aerts C, Tonnel AB, Voisin C: Diagnostic and predictive value of bronchoalveolar lavage in lung injury after radiotherapy (Abstr). *Am Rev Respir Dis* **133**:A287, 1986
 - 38) Maasilta P, Hallman M, Taskinen E, Kivisaari L, Mattson K: Bronchoalveolar lavage fluid findings following radiotherapy for non-small cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **26**:117, 1993
 - 39) Tillman BF, Loyd JE, Malcom AW, Holm BA, Brigham KI: Unilateral radiation pneumonitis in sheep: Physiologic changes and bronchoalveolar lavage. *J Appl Physiol* **66**:1273, 1989
 - 40) Rosiello RA, Merrill WW, Rockwell S, Carter D, Cooper JAD, Care S, Amento EP: Radiation Pneumonitis. Bronchoalveolar lavage assessment and modulation by a recombinant cytokin. *Am Rev Respir Dis* **148**:1671, 1993
 - 41) Lehnert BE, Dethloff LA, Finkelstein JN, Kogel JVD: Temporal sequences of early alteration in rat lung following thoracic X-irradiation. *Int J Radiat Biol* **60**:657, 1991
 - 42) Witte L, Fuks Z, Haimovitz-Friedman A, Vladavsky I, Goodman DS, Eldor A: Effects of radiation on the release of growth factors from cultures bovine, porcine and human endothelial cells. *Cancer Res* **49**:5066, 1989
 - 43) Brach MA, Hass R, Sherman ML, Gunji H, Weichselbaum R, Kufe D: Ionizing radiation induces expression and binding activity of the nuclear factor kappa B. *J Clin Invest* **88**:691, 1991
 - 44) Sherman ML, Datta R, Hallahan DE, Weichselbaum RR, Kufe DW: Ionizing radiation regulates expression of the c-jun proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**:5663, 1990
 - 45) Hallahan R, Rubin E, Sukhatme V, Qureshi S, Hallahan D, Weichselbaum RR, Kufe DW: Ionizing radiation activates transcription of the EGR1 gene via CArG elements. *Proc Natl Acad Sci* **89**:10149, 1992
 - 46) Datta R, Rubin E, Sukhatme V, Qureshi S, Hallahan D, Weichselbaum R, Kufe D: Ionizing radiation activates transcription of the EGR1 gene via CArG elements. *Proc Natl Acad Sci* **89**:10149, 1992
 - 47) Singh SP, Lavin MF: DNA binding protein activated by gamma radiation in human cells. *Mol Cell Biol* **10**:5279, 1990
 - 48) Brach MA, Hass R, Sherman ML, Gunji H, Weichselbaum R, Kufe D: Ionizing radiation induces expression and binding activity of the nuclear factor kappa B. *J Clin Invest* **88**:691, 1991
 - 49) Weichselbaum RR, Hallahan DE, Sukhatme V, Dritschilo A, Sherman ML, Kufe DW: Biological consequences of gene regulation after ionizing radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* **83**:480, 1991
 - 50) Rubin P, Siemann DW, Shapiro DL, Finkelstein JN, Penny DP: Surfactant release as an early measure of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **9**:1669, 1981
 - 51) Rubin P, McDonald S, Maasilta P, Finkelstein JN, Shapiro DL, Penny D, Gregory PK: Serum markers for prediction of pulmonary radiation syndromes. Part 1: Surfactant apoprotein. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17**:553, 1989
 - 52) Matsumoto S, Shindo J, Horiba M, Hara M, Inoue K: Type III procollagen N-terminal peptide (P-III-P), prolyl hydroxylase (PH), and laminin P1 levels in serum and BALF of radiotherapy patients. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **30**:28, 1992