

放射線 肺炎에 對한 實驗的 研究

서울大學校 醫科大學 放射線科學 教室

金 仁 元 · 崔 炳 寅 · 金 周 完

— Abstract —

An Experimental Study of Radiation Pneumonitis

In One Kim, M.D., Byung Ihn Choi, M.D. and Chu Wan Kim, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University

The study was undertaken to evaluate the radiological and microscopic findings of radiation pneumonitis. All 50 rats, which were used for the experiment, received a single dose of 2,000 rads of radiation on right lung using ^{60}Co teletherapy. Chest teleroentgenograms were checked weekly for 13 weeks and microscopic examinations of irradiated lung were performed monthly after irradiation.

The results obtained are summarized as follows.

1. In roentgenologic examination, radiation pneumonitis began to appear 4 weeks after irradiation and progressed with time intervals and began to resolve after 11 weeks.
2. Chest roentgenologic findings were pneumonic consolidation, atelectasis, and pleural effusion of irradiated right lung with compensatory hyper-inflation of left lung.
3. In the microscopic examination, pneumonitis appeared 2 weeks after irradiation and progressed with time intervals and began to resolve after 8 weeks.
4. The microscopic findings were fibrin deposit in alveoli and increased septal cellularity, vascular thickening, edema and congestion.

After septal fibrosis and hyperplasia of bronchial mucosa, suggesting early regenerative change of radiation fibrosis, were noted 12 weeks after irradiation.

I. 緒 論

哺乳類動物의 肺에 대한 放射線照射가 미치는 影響에 대해서는 1900 年代부터 많은 研究가 이루어져왔다.

1898 년에 放射線肺炎의 첫 報告가 있는 以來 放射線照射의 後遺症에 대한 臨床的 및 實驗的 研究가 활발해졌다. 1921 년에 Groover 等에 의해서 放射線 肺炎患者의 臨床的經過 및 放射線學的所見이 記述된 以後 Wintz 等에 의해서 肺炎 및 乳房癌患者에 있어서 放射線治療後에 合併症으로 放射線肺炎이 생긴다는 것이 밝혀졌다. 近年에 들어서 肺癌을 위시하여 乳房癌, 食道癌, 縱隔洞內腫瘍, 窩치킨씨淋巴腫, 轉移性惡性腫瘍 等の 惡性腫瘍의 發生頻度가 늘어나고 이에 대한 放射線治療가

더욱 활발해짐에 따라서 治療에 併發하는 放射線肺炎의 豫防 및 治療는 重要な 意味를 갖게되었고 一部 抗癌藥劑가 放射線肺炎의 誘發을 促進시킨다는 사실이 밝혀짐에 따라 한층 더 重要的 課題가 되었다.

著者들은 本實驗的 研究를 통하여 放射線肺炎의 放射線學的所見과 顯微鏡的 組織所見을 究明하여 그 診斷과 나아가서는 治療에 寄與할 수 있는 基礎資料를 얻고자 하는데 目的을 두었다

II. 對象 및 方法

雌雄의 區別없이 體重 150 ~ 200 gm의 50 마리의 健康한 白鼠를 對象으로 放射線을 照射하였다.

白鼠의 腹腔內에 Na - pentothal (Nembutal : 25mg

/kg)을注入하여 麻醉를 시킨 後에 나무판 위에 결박하여 固定시키고 Co-60 遠隔治療機를 使用하여 右側肺部에 2000 rads를 單一 照射하였으며 線系皮膚距離는 70 cm였고 每分當 照射量은 118 rads였다. 放射線照射時 左側肺部를 照射野에서 除外하여 左側肺를 對照群으로 比較觀察하였다.

照射後 變化는 單純胸部X一線撮影과 顯微鏡의 組織檢査로 觀察하였다.

照射後 1週부터 13週까지 每週 4마리의 白鼠를 에테르 麻醉시킨 뒤 單純胸部X一線撮影을 實施하였고 이때 撮影條件은 45 kVp, 3mAs였다. 顯微鏡의 組織檢査는 照射後 1週, 2週, 1個月, 2個月, 3個月에 實施하였고 單純胸部X一線撮影을 한 白鼠를 4마리씩 取하여 에테르 麻醉下에 開胸하여 兩側肺에서 約 $1 \times 1 \times 0.5$ cm 정도의 肺切片을 포르말린과 파라핀으로 固定한 後에 헤마톡실린-에오신염색을 加하여 顯微鏡의 觀察을 實施하였다.

III. 成 績

1. 單純胸部X - 線撮影所見

放射線照射前에 實施한 單純胸部撮影所見은 全部가 正常이었고 照射後의 單純胸部撮影所見도 2週까지는 變化가 없었다. 照射後 4週에는 右側肺部의 輕微한 陰影의 減少外에는 特異한 所見을 보이지 않았다 (Fig. 1).

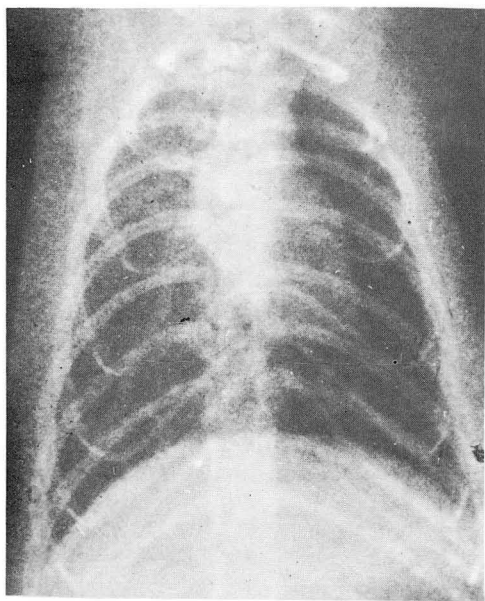


Fig. 1. Chest PA taken 4 weeks after irradiation reveals no significant abnormalities in the lung.

照射後 5~6週에는 右側肺部의 陰影減少와 線狀浸潤이 全例에서 나타났고 一部에선 肺小葉의 無氣肺와 空氣-氣管支造影 (Air bronchogram)을 나타내는 肺炎性硬變의 初期的變化를 보였다. (Fig. 2)

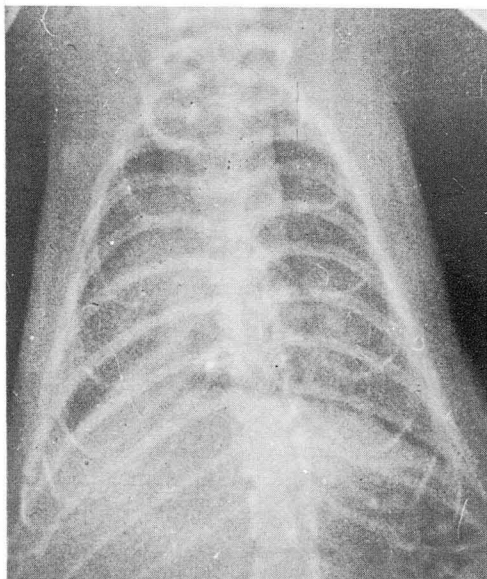


Fig. 2. Chest PA taken 6 weeks after irradiation shows pneumonic consolidation with atelectasis in right lower lung.

照射後 7週에는 右側肺의 陰影減少 및 空氣-氣管支造影이 더욱 심하게 나타났고 無氣肺로 인한 右側肺의 容積減少를 同伴하였다. 照射後 8週에는 肺炎性硬變이 훨씬 더 진행되었고 右側肺의 陰影減少가 最高에 달하였고 심한 容積減少를 나타내었다. 이에 대하여 左側肺는 代償性過膨脹을 나타내었고 2例에선 縱隔脫出 (mediastinal herniation)을 보였다. 2例에선 肋膜液을 同伴하기도 하였다 (Fig. 3)

照射後 10週까지는 肺炎性變化와 肋膜液, 無氣肺 등은 時日의 經過에 따라서 점점 더 심한 進行을 나타내었다. 照射後 11週부터는 肺炎性變化와 無氣肺로 인한 容積減少가 緩和되었고 肋膜液도 점차 吸收되었다. 照射後 13週에는 右側肺의 肺炎性變化는 거의 찾아볼 수 없었고 容積減少도 回復되어 거의 正常的 胸部X一線所見을 보였고 2例에서는 오히려 右側肺部의 陰影이增加하여 慢性肺纖維化의 初期的變化를 보이기도 하였다 (Fig. 4).

2. 顯微鏡의 組織所見

照射後 1週에 檢査한 右側肺切片의 組織所見은 輕微한 浮腫, 鬱血과 氣管支周圍에 淋巴球 및 組織球 등의

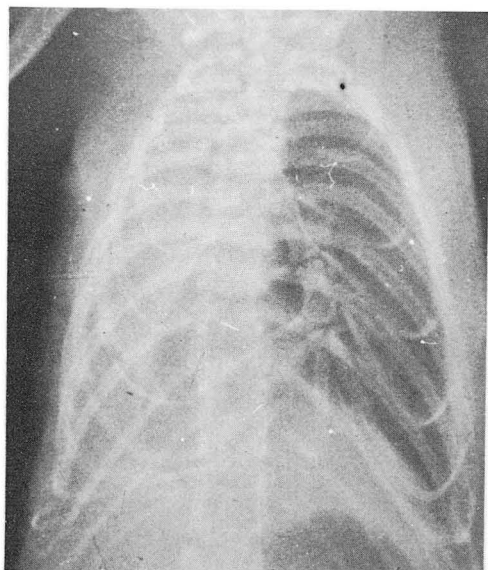


Fig. 3. Total collapse of right lung is seen 8 weeks after irradiation. Left lung shows compensatory hyperinflation with mediastinal herniation.

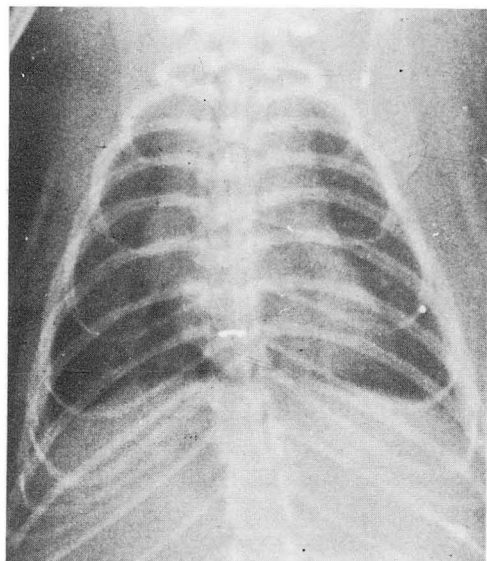


Fig. 4. Chest PA taken 13 weeks after irradiation reveals no significant pulmonary infiltration in right lung, suggesting resolution of radiation pneumonitis.

炎症細胞의 浸潤을 同伴한 氣管支周圍炎으로 나타났다. 照射後 2週에는 浮腫과 鬱血이 더욱 현저해지고 氣

管支周圍炎도 심해지면서 微微한 纖維質의 肺胞內侵潤과 肺胞間膜에의 組織球와 纖維芽細胞의 浸潤을 同伴한 全體的인 肺炎性硬變을 나타내었고 一部에선 輕微한 血管壁의 肥厚를 보이기도 했다 (Fig. 5). 照射後 4週에

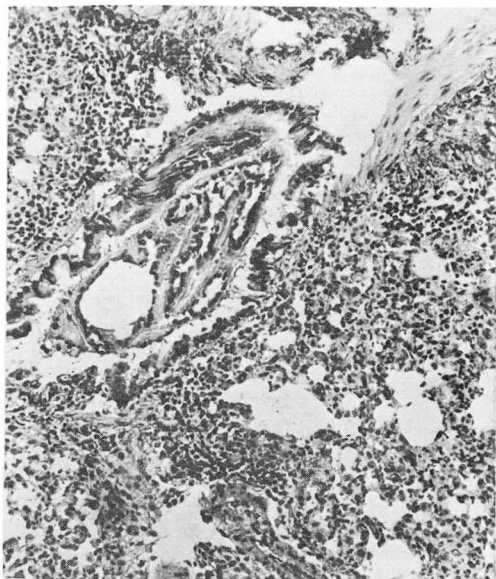


Fig. 5. Microscopic observation of lung taken 2 weeks after irradiation reveals findings of peribronchitis. Septal cellularities are increased with histiocyte and fibroblast.

는 肺胞內 纖維質沈澱이 더욱 뚜렷하게 나타났으며 肺炎性硬變과 血管壁의 肥厚가 더욱 심하게 나타났고 肺胞間膜의 纖維化도 局所的으로 觀察되었다 (Fig. 6). 照射後 8週에는 浮腫과 鬱血이 緩化되었고 肺胞內 纖維質沈澱도 減少되고 肺胞間膜에의 炎症細胞浸潤도 훨씬 줄어들어서 全體的인 肺炎性硬變이 吸收되고 있는 所見을 볼 수 있었다. 그러나 血管壁의 肥厚는 그대로 持續되고 一部の 氣管支粘膜은 過度한 增殖을 보였다 (Fig. 7). 照射後 12週에는 肺炎性硬變과 浮腫 및 鬱血 등은 거의 볼 수 없었고 血管壁의 肥厚와 氣管支粘膜의 過度增殖이 두드러져서 慢性間質纖維化의 初期變化를 局所的으로 나타내었다 (Fig. 8).

IV. 考 按

1921년에 Groover, Christie 등은 乳房癌患者들에게서 放射線 治療後 심한 기침과 呼吸困難이 나타나고 單純胸部X線撮影所見上에는 放射線 照射部位에 線狀浸潤이 나타나고 급속히 周圍로 파급되다가 一部는 吸收

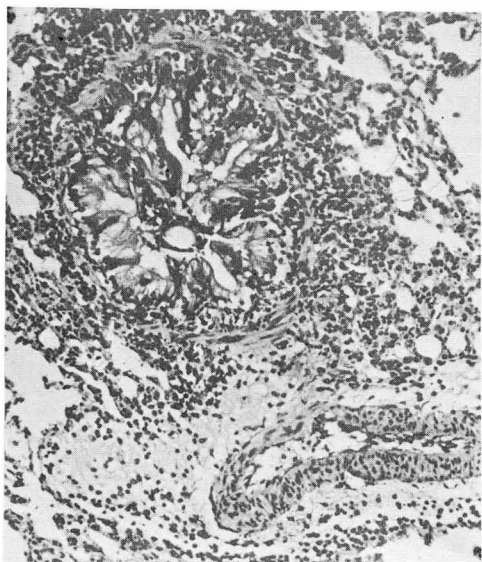


Fig. 6. Fibrin deposit in alveoli and increased septal cellularity suggest pneumonic consolidation 4 weeks after irradiation.

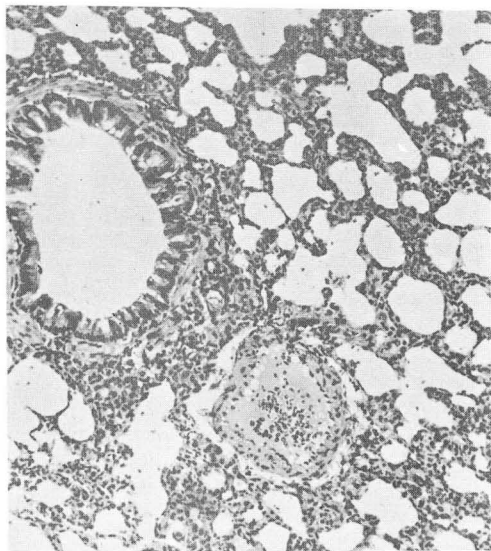


Fig. 8. Microscopic findings 12 weeks after irradiation are hyperplasia of bronchial mucosa and septal fibrosis.

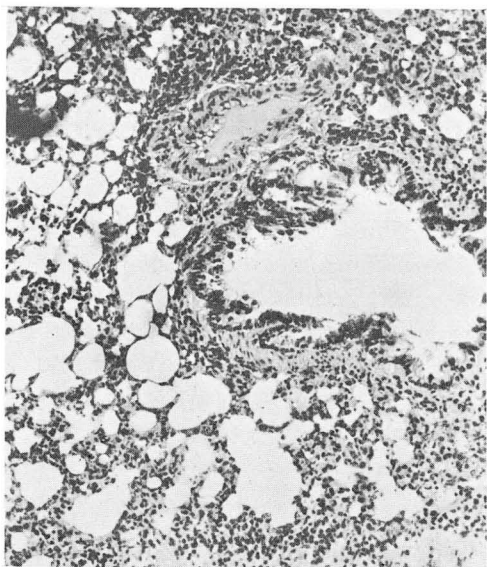


Fig. 7. Evidences of resolving pneumonia, such as alveolar thickening and hyperplasia of bronchial mucosa, are noted 8 weeks after irradiation.

되고 일부는 纖維化로 進行되는 時間的經過變化를 觀察하고 이를 癌의 遠隔轉移가 아닌 放射線照射로 인한 後遺症이라고 說明하였다¹⁾.

放射線肺炎의 單純胸部X線撮影所見은 肺炎의 一般의

所見과 氣管支内の 分泌物増加에 의한 氣管支閉鎖에 의한 無氣肺 肋膜液 및 二次的 感染의 合併으로 인한 氣管支擴張 등이 있으며 그 외에 肺浮腫이 同伴될 수도 있다. Desjardins의 主張에 의하면 放射線肺炎을 誘發하려는 600 rads 以上の 放射線照射가 必要하다고²⁾ 하며 Wara 등 單一照射量으로 600 ~ 800 rads 이상이어야 放射線肺炎을 유발한다고 報告한바 있다³⁾. 放射線肺炎의 誘發을 促進시키는 抗癌藥劑의 併用時에는 더 낮은 照射量으로도 放射線肺炎이 誘發되어 Actinomycin-D와 併用時는 450 ~ 520 rads 로도 放射線肺炎이 誘發될수 있다. 같은 作用을 나타내는 抗癌劑로 Adriamycin, Bleomycin, Cyclophosphamide 등이 있다.

放射線의 種類에 있어서 腫瘍治療시 가장 效率的인것은 放射線이 癌細胞의 死滅에 대한 生物學的比較效果(RBE: Relative Biologicl Effect)는 높고 正常細胞損傷에 대한 生物學的比較效果는 낮은 것이다. Hornsey가 實驗한 바에 의하면 肺의 正常細胞損傷에 대한 RBE는 X-ray의 경우에는 分割照射時에 낮아지고 中性子は 分割照射와는 관계없는 것으로 나타났다. 그러나 中性子の RBE가 X-ray 보다 낮기때문에 肺正常細胞의 損傷을 적게 하는데는 中性子が 더 좋은것으로 보고하였다⁵⁾. 그러나 治療效果에 관해서는 腫瘍細胞自體의 性質에 크게 관계된다는 것을 念頭に 두어야겠다. 後期的 變化인 肺纖維化時에는 單純胸部撮影時 照射部位의 肺陰影이 增加하는 것을 볼 수 있는데 이는 放射性同位原素를 使用하여 肺循環流를 조사한 결과 肺循

環이 크게 떨어져 있었음으로 보아 血管의 閉鎖性變化에 의한 血流의 減少가 그 原因으로 추측된다.

放射線肺炎時의 組織所見은 代表的으로 肺胞內 硝子性膜의 形成과 肺胞膜의 增殖性變化이다^{7,8)}. 硝子性膜의 形成은 多量の 纖維素를 包含하고 있는 滲出液의 축적으로 형성되며 滲出液의 蛋白質含有量이 많은것으로 미루어보아 循環素로 부터 流出된 것으로 추측된다⁹⁾.

電子顯微鏡으로 보면 이 硝子性膜은 多量の 好酸性의 含有物이 格子形의 構造를 갖고 있으며 이는 放射線照射時 가장 敏感한 細胞인 顆粒性肺細胞로 부터 細胞損傷의 結果를 非正常的으로 增加된 肺胞內로의 界面活性劑의 分泌때문 인 것이다. 放射線照射直後에는 顆粒性肺細胞外에 膜性肺細胞나 微細血管壁細胞 등은 異常所見을 나타내지 않는다. 顆粒性肺細胞는 細胞質內에 特徵的인 薄層體 (Lamellar body)가 나타나고 시간의 경과에 따라서 非正常的含有物의 增加와 微細絨毛의 伸張 및 總粒體 (mitochondria)와 網狀體 (Endoplasmic reticulum)의 膨脹이 나타난다¹⁰⁾.

肺胞膜의 增殖性變化는 纖維性結體組織의 沈着과 組織球나 纖維芽細胞 등에 의한 膜의 細胞性增加와 膜 자체의 纖維化에 의한 肥厚의 3가지 形態로 나타난다^{9, 11)}. 그 외에는 末端小氣管支上皮的 退行性變化和 血管內壁細胞의 膨脹 및 細血管의 血栓形成 등에 의하여 浮腫, 鬱血 및 氣管支內 分泌物의 增加와 二次的感染 등이 招來된다. 이러한 變化는 時間의 經過에 따라서 계속되거나 점차 進行된다. 局所的인 肺浮腫과 間質浮腫이 잘 나타나면서 血管의 變化가 微微한 것은 血管의 損傷이 다른 組織變化的 先行要因임을 간접적으로 암시한다.

後期에 나타나는 再生性變化는 膠原質과 彈力素가 間質內로 增加되고 血管의 硬變, 肺胞膜의 肥厚, 蛋白質含量의 減少 등을 同伴한다. 血管周圍에 細密한 結體組織이 沈着되고 肺胞膜이 두꺼워지고 動脈의 硬化등이 나타나면서 肺纖維化가 招來된다. 纖維化가 되면 肺의 順從性的 減少로 因하여 肺活量, 最大肺容量 등이 감소되어 呼吸의 크기가 減少되고 점차 呼吸困難이 심해진다¹²⁾. 實驗的으로 膠原質의 生成을 抑制하는 약제인 D-penicillamine을 장기간 投與하고 放射線照射를 한 結果 肺纖維化의 進行을 늦출 수는 있었으나 實驗動物의 生存期間은 연장시키지 못하였다^{14, 15)}.

臨床的으로 放射線肺炎는 呼吸困難, 發熱, 肋膜炎 등이 나타나고 심하면 青色症, 肺浮腫등을 나타내어 심할 경우 환자가 死亡하는 경우도 있다¹⁶⁾. 急性症狀의 好轉은 副腎皮質荷尔蒙제의 투여로 가능한 경우도 많다. 呼吸困難과 青色症은 肺胞와 毛細血管사이의 空氣擴散의 障礙가 대부분의 원인이며 이때 同伴되는 血管損傷에 의

하여 肺浮腫이 誘發되는 것으로 추측된다. 이는 副腎皮質荷尔蒙제의 투여로 好轉되는 것에 대한 局所的說明을 밑받침한다고 하겠다¹⁷⁾. 放射線照射에 의하여 大食細胞의 前驅細胞가 損傷되어 大食球의 數的減少를 초래하고 淋巴球의 數와 活動性低下에 따라 免疫性的 저하가 초래되고, 때문에 2차적 感染의 기회가 더욱 높아진다^{18, 19, 20)}. 따라서 放射線肺炎時에 發熱에 대한 원인규명이 治療에 중요한 역할을 한다.

放射線治療에 併發하는 放射線肺炎의 豫防 및 治療을 위하여 放射線治療時의 照射量과 照射方法의 決定과 肺炎誘發機轉에 대한 理解는 큰 課題가 아닐 수 없다^{17, 21)}.

V. 結 論

白鼠의 右側肺部에 Co-60 遠隔治療機를 사용하여 2,000 rads를 單一照射 後 一定期間 觀察하여 單純胸部X線撮影과 顯微鏡의 組織檢査를 實施한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 單純胸部撮影所見上 照射後 4週까지는 正常所見을 보였고 4週이후 부터 放射線肺炎의 所見을 보이기 시작하여 8~9週에 가장 심한 變化를 나타내고 11週부터 緩和되다가 13週에는 거의 正常으로 回復됨이 觀察되었다.

이때 나타난 所見으로는 肺炎性變化和 無氣肺 및 容積減少, 肋膜炎 등이었다.

2. 顯微鏡의 組織所見上에는 照射後 2週부터 肺炎性變化가 보였고 계속 進行하여 4週에는 肺胞內 硝子性膜이 형성되고 肺胞膜에 細胞數가 增加하고 血管의 肥厚도 나타났다. 照射後 8週부터는 炎症變化가 점차 緩和되어 시일이 경과함에 따라서 纖維化로 進行되었다.

3. 本實驗을 통하여 放射線肺炎의 發生時期와 單純胸部撮影所見과 顯微鏡의 組織所見과의 相關關係를 파악함으로써 이를 臨床放射線治療에서 肺野의 放射線照射時 發生할 수 있는 放射線肺炎의 診斷 및 治療에 應用할 수 있을것으로 思料된다.

REFERENCES

1. Guerrant J.L.: Some consequence of pulmonary irradiation. *AJR* 85(5):865-874, 1961.
2. Gennings F.L., Arden M.S.: Development of radiation pneumonitis. *Arch. of Path.* 74:351, 1962.
3. Travis E.L.: The radiation pneumonitis syndrome in Ralfbody irradiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4(11-12):1111-1113, 1978.

4. Wara W.M. & Phillips T.L.: *Radiation pneumonitis*. *Cancer* 32: 547-552, 1973.
5. Hornsey S. & Kutsutani Y.: *Damage to mouse lung with fractionated neutrons and X-rays*. *Rad.* 116: 171-174, 1975.
6. Alderson P.O. & Bradley E.W.: *Radionuclide evaluation of pulmonary function following hemithorax irradiation of normal dogs with Co-60 or fast neutrons*. *Rad.* 130(2):425-433, 1979.
7. Connolly K.S. & Faulkner C.S.: *The ultrastructure of Co-60 radiation pneumonitis in rats*. *Laborat Invest.* 28(5):545-553, 1973.
8. Victor E.G.: *Radiation pneumonitis in single and parabiotic rats*. *Laborat Invest* 18(3):215-226, 1968.
9. Travis E.L., & Harley R.A.: *Pathologic changes in the lung following single and multifractionate radiation*. *Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 475-490, 1977.
10. Phillips T.L.: *An ultrastructural study on the development of radiation injury in the lung*. *Rad.* 87: 49-54, 1966.
11. Dawes P.J.: *Acute pulmonary distress following high dose irradiation of the upper half of the body*. *Brit. J. of Rad.* 52:876-879, 1979.
12. Metivier H.: *Pulmonary connective tissue modification induced by internal-irradiation*. *Radiat Research* 75(0):385-396, 1978.
13. Travis E.L. & Vojnovic B.: *A plethysmographic method for measuring function in locally irradiated mouse lung*. *Brit. J. of Rad.* 52:67-74, 1979.
14. Fisher J.J. & Percarpio B.: *The effect of penicillamine on radiation induced pulmonary lethality in mice*. *Rad.* 131(3):791-792, 1979.
15. Ward W.F. & Kim Y.T.: *Modification of radiation induced pulmonary fibrosis in rat*. *Rad.* 131(3): 751-758, 1979.
16. Goldmann A.L.: *Hyperacute radiation pneumonitis*. *Chest* 67(5):613-615, 1975.
17. Shrivastava P.N.: *Changes in Pulmonary compliance and production of fibrosis in X-irradiated lungs of rats*. *Rad.* 112:439-442, 1974.
18. Goldstein E. & Lewis J.P.: *Patterns of Pulmonary alveolar macrophage function following radiation injury*. *Journ. Laborat Clin. Med.* 82:276-286, 1973.
19. Gross N.J. & Balis J.V.: *Functional, biological and morphologic change in alveolar macrophage following thoracic irradiation*. *Laborat Invest* 39(4):381-389, 1978.
20. Bengamin S.A. & Hahn F.F.: *Effect of chronic pulmonary irradiation on peripheral lymphocyte and their function in dogs*. *Radiat Research* 75(1):121-137, 1978.
21. Evans J.C.: *Time dose relationship of radiation fibrosis of lung*. *Rad.* 74: 104, 1960.