

# 放射線照射가 마우스皮膚創傷回復에

## 미치는 影響에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 放射線科學教室

鄭 聖 勳 · 朴 贊 一 · 韓 萬 青 · 金 周 完

— Abstract —

### The Radiation Effect on Healing of Surgical Wound in Mouse Skin

Sung Hoon Chung, M.D., Charn Il Park, M.D.,  
Man Chung Han, M.D., Chu Wan Kim, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine  
Seoul National University

Remarkable improvement in control of malignant tumor was achieved by combined surgery and post-operative radiation therapy. In Past, radiation therapy had been recommended after 4-6 weeks from operation because of worry about increased complication rate of surgical wound by post-operative irradiation. Nowadays, early surgical extirpation and early post-operative irradiation is recommended for better therapeutic effect.

To evaluate the relationship between surgery-radiation interval and healing of surgical wound, an experimental study was undertaken using a total of 132 mice.

A single dose of 2000 rads irradiation was delivered immediate after and on 1, 3, 5, 10, 14 days after incision and suture on the skin of hindlimbs of mice. Tensile strengths of the wounds were measured after removal of stitches on 1st, 3rd, 5th, 7th, 10th, 14th and 21st post-operative days.

The results are summarized as follows:

1. Wound healing was delayed by irradiation delivered within 3 days from operation.
2. No significant delay of wound healing was observed by irradiation on 5 or more days after operation.
3. Normal wound strength was attained at 21st post-operative day in any surgery-radiation interval.
4. More severe delay of wound healing by irradiation at 24 hrs after operation than by immediate post-operative irradiation although statistical significance is not confirmed.

In conclusion, early post-operative irradiation delays healing of the surgical wound though ultimately tensile strength reaches the value of non-irradiated wound.

### I. 緒 論

오늘날 많은 種類의 癌은 手術後에 放射線治療를 施行하는 併用療法으로 顯著한 治癒率의 上昇이 觀察되고 있

본 논문은 1982 년 3 월 10 일에 접수되었음.

다. 또한從來에는 手術과 放射線治療를 併用함으로써 副作用率이 增加될 수 있다는 憂慮때문에 4~6 週後부터 放射線照射를 시작할 것을 勸奨하여 왔으나 放射線照射時期를 遲延시킴으로서 오히려 放射線治療效果를 減少시킨다는 報告가 나온 後로는 手術後 2 週以內에 放射線照射를 施行하는 早期治療가 勸奨되고 있다. 放射線照射時期가 너무 빠르면 手術創傷의 回復過程에 合併症을

招來하게 되지만 一般的으로 手術後 10 日 程度면 創傷의 張力이 어느 程度 回復되므로 手術後 2 週에는 放射線照射線가 創傷回復에 미치는 影響이 輕微하다고 報告되고 있으나 이는 斷片的인 動物實驗과 臨床的인 經驗을 土台로 한 것이다<sup>1,2)</sup>

Pohle, Ritchie 等の 實驗들에서 手術後 放射線照射를 施術한 創傷의 顯微鏡의 所見에서 纖維芽細胞의 增殖이 沮害되나 創傷의 完全回復에는 影響을 미치지 않는다고 하였다<sup>3,4,5)</sup> 그러나 放射線이 皮膚創傷의 回復에 미치는 影響에 關하여서는 아직도 많은 問題點들이 남아 있으나 最近에는 膠原質에 關한 研究가 發達되어 새로운 解析을 내릴 수도 있을 것이다.

著者는 마우스 皮膚에 外科的 創傷縫合術을 施行한 후 放射線을 照射하고 一定期間동안 創傷의 張力의 變化를 觀察하여 手術과 放射線照射까지의 時間間隔과 皮膚創傷의 回復程度와의 相互關係를 分析함으로서 放射線이 生體의 皮膚創傷回復에 미치는 影響과 手術後 放射線治療의 適正時期를 糾明하고자 實驗을 施行하였다.

## II. 對象 및 方法

1. 雌雄의 區別없이 體重 20 ~ 25gm의 마우스 132 마리를 對象으로 하였으며 對照群은 28 마리, 實驗群은 104 마리로 6 個群으로 나누었으며 各各 4 마리씩의 小群으로 區分하였다 (Table I).

2. 마우스를 에테르麻醉下에 나무판에 結縛하여 固定시킨 後 半은 右側, 半은 左側 下肢의 背面皮膚의 털을 可能な 한 除去하고 90% 에틸알코홀로 消毒하였다. 手術에는 모두 滅菌된 器具를 使用하였다. 切開는 메스

를 使用하여 皮膚全層을 包含하여 縱으로 2 cm의 길이로 만들고 皮下組織을 充分히 剝離한 後 2號 縫合絹絲를 使用하여 切開線에서 兩側으로 各各 2.5 mm 떨어진 곳에서 皮膚全層을 바늘로 떠서 外科的 結紮을 施行하였으며 各 縫合間의 距離를 5 mm로 하여 3 個의 縫合을 하였다 (Fig. 1).

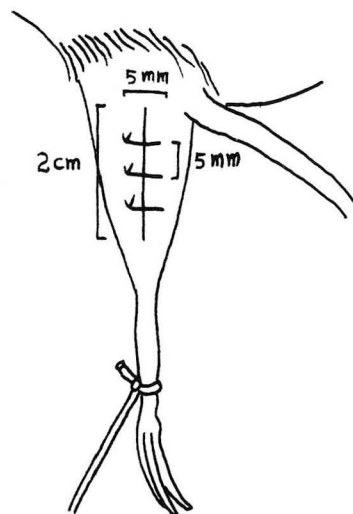


Fig. 1. Incision and suture.

3. A群은 對照群으로 手術後 放射線을 照射하지 않았으며 B群은 手術後 即時, C群은 1 日後, D群은 3 日後, E群은 5 日後, F群은 10 日後, G群은 14 日後에 에테르麻醉下에 4 마리씩 나무판에 結縛하여 固定한 後 Maximar 250 X - 線 深部治療機를 使用하여 管電壓 210 kvp, 管電流 10mA, 線量率 106.9 rad/min로 皮下組織이 剝離된 部位를 照射野로 하여 2000 rad를 單一照射하였다.

4. 手術後 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 日째에 各群마다 4 마리씩의 마우스를 無作為推出하여 에테르麻醉에 나무판에 結縛하고 創傷의 縫合絹絲를 除去한 後 創傷의 中央에서 兩側으로 5mm 떨어진 곳에서 5mm 폭으로 3號 縫合絹絲를 皮膚全層을 包含하여 바늘로 떠서 결고 한쪽은 나무판에 固定시킨 後 나머지 한쪽을 도르레를 통하여 重力方向으로 늘어뜨리고 20gm의 容器를 連結하여 蒸溜水를 分當 20cc씩 容器 內에 떨어뜨리면서 創傷이 分離되기 시작할 때의 容器의 무게를 測定하여 創傷이 견디어내는 最大張力을 求하였다<sup>6,7,8)</sup> (Fig. 2).

Table I. Design of Experiment

(Unit : mice)

Group	Radiation day	Post-operative follow-up days						
		2	3	5	7	10	14	21
A	Control (no radiation)	4	4	4	4	4	4	4
B	Immediate post-operative	4	4	4	4	4	4	4
C	Post-operative 1st day	4	4	4	4	4	4	4
D	Post-operative 3rd day			4	4	4	4	4
E	Post-operative 5th day				4	4	4	4
F	Post-operative 10th day						4	4
G	Post-operative 14th day							4
		Total 132 mice						

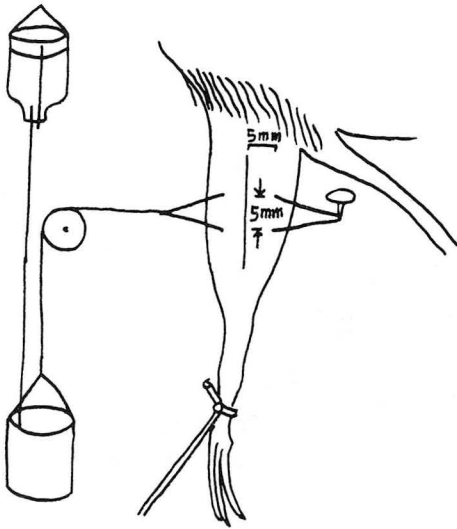


Fig. 2. Measurement of tensile strength after removal of stitches.

### Ⅲ. 成 績

各 小群마다 4 마리씩 測定한 張力의 平均과 標準偏

차를 求하여 Table II의 結果를 얻었다. 手術後 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 日째의 各 群의 成績을 分散分析檢定을 하여 手術後 5, 7, 10, 14 日째에 各 群間의 成績이 有意한 分散을 하고 있음을 알았으며 ( $P < 0.05$ ) 各 照射群과 對照群 사이에  $t$ -檢定을 하여 手術後 5 日째에는 B群과 C群, 手術後 7 日과 10 日째에는 B, C, D群, 그리고 手術後 14 日째에는 B, C群때문에 各 群間에 有意한 分散을 보인 것을 알 수 있었다 ( $t > 2.45$ ), (Fig.3). 그러나 手術後 2, 3 日째에 分散分析檢定에서는 有意한 分散을 보이지 않는데도 C群의 成績이 對照群과 有意한 差異를 보이는 것은 對照群과 B群 사이의 差異가 너무 적어서 有意한 分散을 보이지 않는 것으로 생각되므로 C群의 手術 2, 3 日째의 成績은 有意하게 작다고 보아야 할 것이다.

即 手術後 即時 放射線照射를 施行한 B群에서는 手術後 5, 7, 10, 14 日에 創傷回復의 遲延을 보였으며, 手術 1 日後에 放射線을 照射한 C群에서는 手術後 2, 3, 5, 7, 10, 14 日째에 創傷回復의 遲延을 보였고 手術後 3 日에 放線療을 照射한 D群에서는 手術後 7, 10 日째에 創傷回復의 遲延을 보였으나 手術後 5, 10, 14 日後에 放線療을 照射한 E, F, G群에서는 有意한 創傷回復의 遲

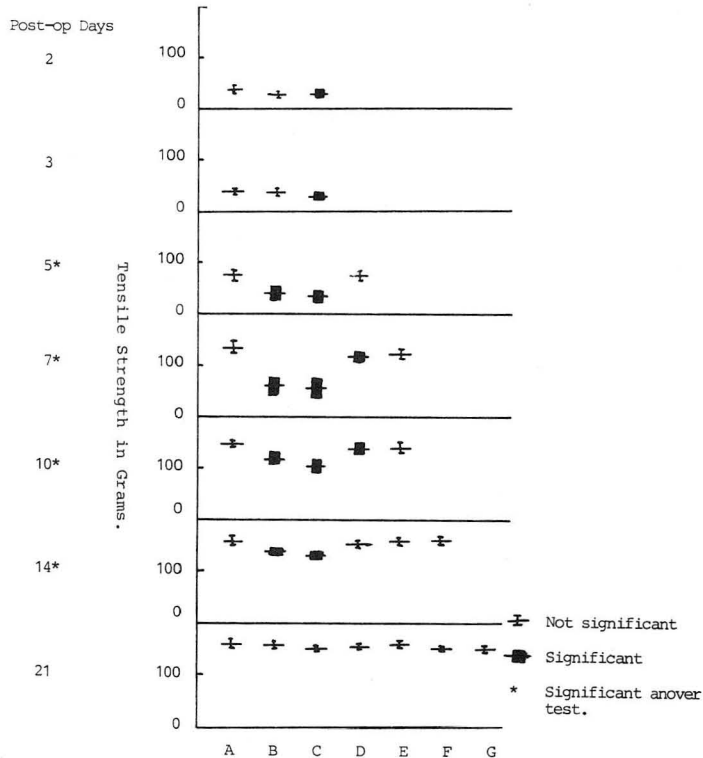


Fig. 3. Histogram of tensile strength along surgery/radiation interval and follow-up period.

延이 觀察되지 않았다. 또한 放射線照射과 關係없이 모든 群에서 手術後 21 日째에는 對照群과 같은 水準의 張力을 갖게됨을 觀察할 수 있었다 (Fig. 4).

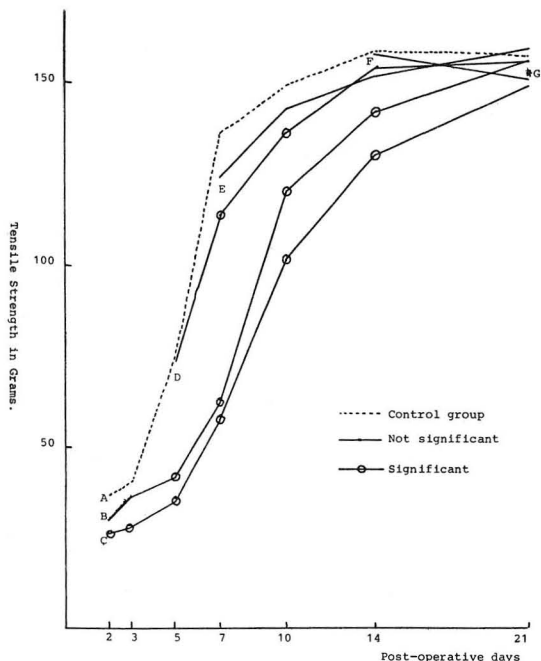


Fig. 4. Changes of tensile strength of non-irradiated and irradiated wounds.

#### IV. 考 按

損傷을 받은 組織의 回復은 同種 實質細胞의 再生에 의하여 이루어지기도 하지만 대개는 結締組織으로 代替되어 癍痕을 남기고 治癒된다. 比較的 廣汎한 組織損失이 있는 損傷에서 볼 수 있는 肉芽組織에 의한 2次 回復過程 (healing by secondary intention)과는 달리 잘 接合되고 깨끗한 手術創傷의 경우에는 1次 回復過程 (healing by primary intention)에 의하여 治癒된다. 1次 回復過程은 먼저 損傷 後 數時間 以內에 血餅과 滲出液이 組織의 表面에서 脫水되어 痂皮 (Scab)을 形成하여 損傷된 組織의 密閉가 일어나고, 1~2日 後면 連結이 생기나 3~5日 以前에는 纖維芽細胞에 의한 連結은 일어나지 않으며 1週日 程度는 되어야 膠原質化가 일어나고, 이 後로 점차 纖維芽細胞가 增殖하여 膠原質이 增加하고 다시 徐徐히 壓縮되면서 새로 形成된 膠合組織內의 血管이 消失됨으로서 이루어진다<sup>9,10</sup>.

일단 内部組織을 外部環境과 隔離시키기 위해 皮膚의

連續性을 維持한 後 차후에 加해질 수 있는 物理的인 힘을 견디어 내는데 가장 重要한 役割을 하는 創傷의 張力은 纖維芽細胞에서 만들어지는 膠原質纖維에 의해 주로 維持된다. 膠原質은 hydroxyproline과 hydroxylysine을 多量 含有하고 있는 蛋白質로서 3個의 polypeptide인 alpha 고리가 3重螺旋構造를 形成함으로서 만들어진 母膠原質 (Tropocollagen)에 hydroxylation과 lysine oxidation이 일어남으로서 前膠原質 (Procollagen)이 되어 纖維芽細胞의 밖으로 排出된 後 Polypeptide의 末端이 서로 結合되어 纖維를 形成한 것이다. 膠原質은 alpha 고리의 生化學的構成이 다른 4가지의 型이 알려져 있으며 이에 따라 組織의 特性이 다른 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>.

膠原質, 彈力素와 기타 基底物質을 만드는 纖維芽細胞는 血液을 타고 운반된 單核球나 巨大食細胞에서 由來된다는 說도 있었으나 局所의 放射線照射을 施行한 創傷의 顯微鏡의 觀察에서 纖維芽細胞의 增殖이 顯著한 減少를 보였다는 實驗結果에 비추어 볼 때 역시 局所의 存在하고 있던 纖維芽細胞나 그 前驅細胞에서 由來되었다는 說이 더욱 有力하다<sup>11</sup>.

한편 創傷의 回復過程을 創傷의 張力이라는 物理的인面에서 보면 初期에는 張力이 거의 增加하지 않는 遲滯期가 있고 以後 張力이 急激히 增加하는 期間이 있으며 그 後에는 張力增加의 程度가 緩慢해지다가 結局에는 正常組織의 張力의 70~80%線에서 더 增加하지 않고 Plateau를 나타내는 S字樣의 曲線을 나타낸다.

그러나 張力의 增加는 損傷部位의 膠原質의 量의 增加와 서로 平行하지 않다. 卽 損傷을 받은 直後에는 오히려 膠原質의 吸收가 일어나며 上皮組織의 連結, 纖維素나 血餅의 粘差力等の 微弱한 힘 때문에 張力의 增加가 거의 없이 皮膚의 密閉만 이루어진 遲延期가 나타나게 되며 그 後에는 纖維芽細胞의 增殖과 더불어 膠原質의 合成量이 增加하면서 創傷의 張力은 指數的으로 增加하게 된다. 그러나 그 以後에도 膠原質의 增加가 계속 顯著함에도 불구하고 張力의 增加曲線이 緩慢해짐은 損傷을 받은 直後에 合成되는 膠原質은 胎兒의 皮膚에서 發見되는 III型이며 이는 癍痕이 成熟됨에 따라 점차 吸收되어 成人의 皮膚에서 發見되는 I型의 膠原質로 점차 代替되어 간다는 事實로서 說明될 수 있다<sup>6-10</sup>.

放射線治療의 初期에 Pohle, Ritchie 등이 手術後 照射한 放射線이 皮膚創傷의 回復에 미치는 影響을 顯微鏡的으로 觀察한 實驗에서 纖維芽細胞의 增殖이 低下되고 非正常的인 巨大纖維芽細胞가 나타나며 纖維系網 (Fibr-

Table II. Tensile Strength of the Wounds.

Groups	Post-Operative Irradiation Days	Post-Operative Follow-up Days						
		2	3	5	7	10	14	21
A	Control (No radiation)	*37.25±5.72	41±5.48	75.5±11.26	136.5±9.55	149.±4.30	159±4.06	158±5.96
B	Immediate Post-operative	**30±4.64 (1.97) ns	36.5±7.12 (1.00) ns	42±12.26 (4.02) s	62.5±16.21 (15.47) s	120.5±8.73 (5.86) s	142.5±5.59 (4.78) s	156±5.39 (0.50) ns
C	1st Post-operative Day	26.5±4.72 (2.90) s	28±6.44 (3.07) s	35.25±10.96 (5.12) s	58.25±18.03 (4.39) s	102±12.83 (6.95) s	130.5±6.5 (7.44) s	149.5±6.10 (1.99) ns
D	3rd Post-operative Day			74±7.65 (0.22) ns	114±7.62 (3.68) s	136.5±5.36 (3.64) s	154±5.48 (1.46) ns	156±4.64 (0.53) ns
E	5th Post-operative Day				124.5±7.43 (1.98) ns	143±6.12 (1.60) ns	152±4.74 (2.24) ns	159.5±4.39 (0.41) ns
F	10th Post-operative Day						158±5.24	151.25±4.38 (1.83) ns
G	14th Post-operative Day							153±5.24 (1.26) ns
*** P (value)		0.73	0.89	0.00072	5.69x10 <sup>-66</sup>	0.000022	0.000025	0.24
		ns	ns	s	s	s	s	ns

\* Mean ± S.D. in grams

\*\* (t-value) and significance

s: significant (&gt; 2.45)

ns: not significant (&lt; 2.45)

\*\*\* Anover test of columns

s: significant (&lt; 0.05)

ns: not significant (&gt; 0.05)

in Network) 이 一定期間 以上 계속 나타나는 것을觀察하였으며 이는手術後 3~4 日에 나타나 7~8 日에 가장 甚하였다고 하였다. 또한 이러한變化는手術後 即時 放射線을 照射한 群에서는 별로 甚하지 않았으나手術後 48 時間에 放射線을 照射한 群에서는 若干의 回復의 遲延을 보였고手術後 24 時間에 放射線을 照射한 群에서는 가장 甚한 遲延을 보였다고 하였다. 그리고 이러한變化는 放射線의 質과는 無關하였고 大量의 放射線을 照射하였을 때만 나타난다고 하였다<sup>3,4,5)</sup>

한편 Nathanson 과 Dobbs 등은 少量의 放射線을手術直後에 照射한 경우 創傷回復이 오히려 促進되었다고 하였으나<sup>15,16)</sup> Pohle 등은 少量이나 中等度の 放射線으로

는 顯微鏡으로手術創傷回復에 미치는影響이 없다고 하였다<sup>17)</sup>. 그러나 創傷回復의 遲延이나 遲滯期の延長이 있었다 하더라도 最終적으로는 放射線을 照射하지 않은 創傷과 같은 程度의 回復을 보인다는點에서는 共通의인 見解를 보였나<sup>14,15,16, 18,17)</sup>.

放射線에 大量被暴된 皮膚에서는 急性變化로서 血管의 透過性이 增加되고 皮下組織內에 浮腫이 생기며 局所에 存在하는 上皮細胞나 纖維芽細胞가 被害를 받게 된다. 그러나手術後 即時에는 細胞의 活性이 별로 旺盛하지 않으며 어느 程度 時間이 經過된 後에야 損傷回復을 위한 細胞의 增殖과 膠原質의 合成을 爲해 細胞가 活性化될 것이며 이때에 放射線에 大量被暴되면 細胞의 活性이

弱한 手術後 即時에 被暴된 경우보다 더 큰 被害를 받게 될 것이기 때문에 Pohle, Ritchie 등의 實驗에서와 같이 本 實驗에서도 統計學的으로 有意하지는 않으나 手術後 24 時間에 放射線을 照射한 群이 手術後 即時 放射線을 照射한 群보다 더 나쁘게 나타났다고 생각할 수 있다<sup>2,4,5)</sup>

또한 手術後 即時 放射線을 照射하면 初期에 相當數의 纖維芽細胞가 被害를 받게 될뿐 아니라 創傷에 依해 損傷을 받는 血管組織에 放射線에 의한 損傷이 追加되어 血液循環이 甚하게 障礙를 받게 되기 때문에 이미 創傷에 의한 血管損傷의 回復이 많이 進行되고 纖維芽細胞의 數도 많아진 手術後 3 日에 放射線에 被暴된 경우보다 張力の 增加가 더 떨어졌을 것으로 생각된다.

手術後 3 日에 放射線에 被暴된 경우 若干의 創傷回復의 遲延을 보이는데 이는 Pohle 등의 觀察과는 다르기는 하지만 手術後 3 日頃부터는 이미 纖維芽細胞에서 III 型の 膠原質이 分泌되기 시작하며 張力이 急激히 增加하기 시작하는데 이때부터 細胞核 内에서는 III 型 膠原質을 吸收하고 I 型 膠原質로 代替시키기 위한 準備가 進行되고 있을 것이며 이때 照射된 放射線은 이미 合成되어 分泌되는 III 型 膠原質에는 큰 影響을 주지 않으나 I 型 膠原質이 I 型 膠原質로 代替되어야 할 時期인 手術後 7 日과 10 日의 成績에 影響을 주었을 것으로 생각된다.

手術後 5 日이 經過되면 III 型 膠原質의 合成은 줄어들고 I 型 膠原質로 代替되어가는 時期이며 이때 照射된 放射線은 纖維芽細胞가 계속 I 型 膠原質을 만들어 내는데 影響을 주기는 하지만 이 代替作業은 상당히 오랜 時間에 걸쳐 서서히 일어나므로 放射線에 被暴되지 않은 경우보다 若干 回復이 遲延되기는 해도 별로 甚한 差異를 보이지는 않는것 같다.

이 實驗에서 使用한 單一照射量 2000 rad는 通常 使用하는 分割照射의 5000 rad에 該當되며<sup>18)</sup> 이와같은 大量의 放射線이 手術後 3 日 以內에 照射된 創傷部位는 어느 程度 張力の 回復이 遲延되거나 遲滯期の 延長이 온다 하더라도 照射後 數日 以內에 다시 急激히 回復되며 手術後 3 週가 지나면 放射線에 被暴되지 않은 創傷의 張力과 같은 水準으로 回復된다는 點에서는 Pohle 등의 實驗과 같은 結果를 나타내고 있다.

끝으로 創傷의 回復過程에서 張力の 增加와 放射線照射에 의한 回復過程의 遲延이 回復中の 創傷部位에서 나타나는 膠原質의 型과 量, 그리고 纖維芽細胞의 活性和 어떤 關係가 있는지는 앞으로 解決되어야 할 問題點으로 思料된다.

## V. 結 論

마우스의 下肢의 皮膚에 創傷縫合術을 施行한 後 即時 및 1, 3, 5, 10, 14 日 後에 2000 rad의 放射線을 單一照射하여 創傷의 張力の 變化를 觀察한 實驗에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 手術後 3 日 以內에 放射線을 照射하면 創傷回復의 遲延을 보였다.
2. 手術後 5 日 以後에 放射線을 照射하면 創傷回復에 有意한 遲延을 보이지 않았다.
3. 放射線照射 時期와 關係없이 手術後 21 日에는 放射線을 照射하지 않은 경우와 有意한 差異가 없는 回復을 보였다.
4. 手術後 即時 放射線을 照射線을 照射한 경우가 手術後 24 時間 後에 照射한 경우보다 統計學的으로 有意하지는 않으나 創傷回復의 遲延이 적었다.

## REFERENCES

1. Moss WT, Brand WN, Battifora H : *Radiation Oncology 5th Ed*: 46-49, Mosby Co, St Louis, 1979.
2. Fletcher GH : *Textbook of radiotherapy 3rd Ed*: 219-224, Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
3. Pohle EA, Ritchie G, Wright CS : *Studies of the Effect of Roentgen Rays on Healing of Wounds. I. The Behavior Irradiation. Radiology 16*:445-460, 1931.
4. Pohle EA, Ritchie G : *Studies of Effect of Roentgen Rays on the Healing of Wounds. II. Histological changes in Skin Wounds in Rats Following Postoperative Irradiation. Radiology 20*:102-108, 1933.
5. Ritchie G : *Effect of Roentgen Irradiation on the Healing of Wounds. Arch Path 16*:839-851, 1933.
6. Howes EL, Sooy JW, Harvey SC : *The Healing of Wounds as Determined by Their Tensile Strength, JAMA 92*:42-45, 1929.
7. Levenson SM, Geever EF, Growley LV et al : *The Healing of Rat skin Wounds. Ann Surg 161*:293-308, 1965.
8. Lichtenstein IL, Herzikoff S, Shore JM et al : *The Dynamics of Wound Healing. Surg Gyned Obstet 130*:685-690, 1970.
9. Robbins SL, Cotran RS : *Pathologic Basis of Disease 2nd Ed*: 90-103, 257, Saunders Co. Philadelphia, 1979.

10. Sabiston Jr DC : *Textbook of Surgery 11th Ed*: 271-288, Saunders Co. Philadelphia, 1977.
  11. Grillo HC : *Origin of Fibroblasts in Wound Healing, An Autoradiographic Study of Inhibition of Cellular Proliferation by Local X-Irradiation*. *Ann Surg* 157: 453-467, 1963.
  12. Lawrence Jr W, Nickson JJ, Warshow LM : *Roentgen Rays and Wound Healing, An Experimental Study*. *Surgery* 33:376-384, 1953.
  13. Nickson JJ, Lawrence Jr W, Rachwalsky I et al : *Roentgen Rays and Wound Healing. II. Fractionated Irradiation An Experimental Study*. *Surgery* 34: 859-862, 1953.
  14. Powers WE, Ogura JH, Palmer LA : *Radiation Therapy and Wound Healing Delay, Animals and Men*. *Radiology* 89:112-115, 1967.
  15. Nathanson IT : *Effect of Gamma Ray of Radium on Wound Healing*. *Surg Gynec Obstet* 59:62-69, 1934.
  16. Dobbs WGH : *A Statistical Study of the Effect of Roentgen Rays on Wound Healing*. *AJR* 41:625-632, 1939.
  17. Pohle EA, Ritchie G, Moir WW : *Studies on the Effect of Roentgen Rays on Healing of Wounds. III Histological Changes in Skin Wounds in Rats Following Postoperative Irradiation with Very Small and Moderate Doses*. *Radiology* 52:707-712, 1949.
  18. Hall EJ : *Radiobiology for the Radiologist 2nd ED*: 273-289, Harper & Row Co. Hagerstown, 1978.
-