항암제가 동물 폐실질에 미치는 영향

金起鎬, 李沅永

연세대학교 의과대학 내과교실

Effect of several anti-cancer drugs on interstitial tissue of the lungs in rats.

Kim, Kiho, M.D. and Lee, Won Young, M.D.

Department of Internal Medicine,
Yonsei University, College of Medicine,

The first pulmonary interstitial fibrosis is appeared to be reported by Hamman and Rich in 1944. Then, many similar reports had been made. Smith (1963) had reported radiation pneumonitis and its consequent fibrosis of the lung. Davies (1969) made a review of drug-induced lung disease, and well summarized its mechanism.

Bleomycin, cytoxan, 5-FU and methotrexate have been studied in repeated administration up to 4th week.

Author made a study on interstitial fibrosis of rats, and obtained the followings:

- 1) Throughout the experiment five rats died without definite causes.
- 2) Pathologic findings of removed lung showed no evidence of interstitial fibrosis.

I. 서론

폐는 생리적으로 가장 중요한 장기중에 하나이며, 기능상으로 환기, 확산, 및 순환의 3가지 중요 기능을 갖고 있다. 환기능은 elastic recoil과 압력에 따라 공기를 호흡하여 폐포에 산소를 공급하게 되고, 확산능에 따라 산소는 다시 aleveolar membrane을 통과하여 간질(interstitial space)로 가게 된다. 그 다음 모세혈관막(capillary membrane)을 통과하여 혈장에 퍼지게 되어, 이어 적혈구막을 지나 hemoglobin과 결합하게 되어서 소위 oxygeuated bemoglobin되어서 perfusion에 따라 전신에 산소 공급을 하게 된다. 반대로 신진대사의 부산물인 탄산가스는 산소와 반대의 과정을 밟아서 체외로 배출이 된다.

정상인에서는 ventilation, perfusion 및 diffusion이 잘 균형을 이루고 있어서 아무 증상이 없으나 병적인 생리에 있어서는 저산소혈증, 고탄산까스혈증, 및 산

혈증이 단독 혹은 병합되어 일어나게 된다. 이와 같은 병리적인 생리는 ventilation perfusion 및 diffusion의 어느 하나 혹은 복합으로 이루어진다.

폐의 섬유소증은 다른 어느것 보다는 가역성이 적고 심한 증상을 나타내는 것이 특징이다. Smith(1963)는 방사선치료를 하는 도중에 부작용으로 pneumonitis를 유발하고 더욱 진행되어 pulmonary fibrosis를 이르킨다고 한다. Beeson과 McDermott(1975)는 간질성 폐질환의 원인을 미관성 간질성 섬유소증이 원인 모르게 생기는 경우에 Hamman-Rich syndrome라고 하였고, lymphoid interstitial pneumonica로 광범위한 침원이 단핵세포로 이루어짐을 지적하였다. 여기 관계 있는 질환으로 Sjören's syndrom 혹은 Waldenström's macroglobulinemia에 흔히 동반된다. 결핵과 진균증에도 섬유소증이 병발하여, 증상에 흔히 합병된다. 특히 전이성인 암의 경우에 더욱 그러하다. Carbone(1973)은 항암제로 치료도중에 혹은 치료후에 후유증 혹은 합병증으로 섬유소증이 있음을 지적한 바도 있어

이에 저자들은 실험적 연구에 착수하였다.

II. 실험재료 및 방법

A. 실험동물 및 실험군

실험동물은 체중 200gm 내외의 흰쥐를 5개군으로 배치하여 실험기간중 시판 혼합사료로 사육하였다. 각 군에 10마리씩을 배치하였다.

B. 실험약제

대조군에서는 식염수를 복강내에 주입하고, 실험군에는 항암제 4가지를 선택하여 사용하였다. Bleomycin은 30 mg/kg씩 복강내에 주입하였다. 5-Fluorouracil은 60 mg/kg씩 복강내에 주입하였다. Cytoxan은 10 mg/kg를 복강내에 주입하였다. Methotrexate는 2 mg/kg씩 복강내 주입을 하였다(각 약제는 주 2회씩 반복투여).

C. 적출장기 조직소견

폐를 1주, 2주 및 4주에 각각 적출하여 10% formalin에 고정하여 이를 paraffine절편을 만든 다음에 hematoxylin-eosin 염색을 하여 검경하였다.

III. 실험성적

연 2회에 걸쳐 실패하였으나 그 원인은 알 수가 없었다. 본실험에서는 모두 5마리가 죽었으나 역시 원인은 찾을 수가 없었다.

대조군은 10마리로서 1주, 2주 및 4주에까지 생존하고 있었고, 사망한 쥐는 없었다. Bleomycin투여군에

서는 1주에 실험전에 1마리가 사망하였다. 그리고 2주 및 4주에는 사망한 것이 없었다. Vincristine투여군에서는 제 4주에 1마리가 죽었고 그외에는 이상이 없었다. Cytoxan투여군에는 2주에 2마리, 4주에 1마리 제 3마리가 죽었으나 복강 주사후에 사망한 것이 아닌가 생각된다. Methotrexate투여군은 9마리중 1마리도 죽지 않았다. (표 1참조)

항암제의 반복투여에 따라서 합병될 수 있는 폐섬유소증은 대조군과 다를 것이 없었고 약간 의심이 되는 정도이거나 출혈성 경향이 약간 있었을 뿐 의심이 되었던 섬유소증식 혹은 침착은 볼 수가 없었다(표 2참조)

IV. 고 안

원인 모르는 폐장의 섬유소증은 Hamman-Rich(1944)가 보고한 예가 있다. 그후 의학의 발전에 따라 많은 원인이 지적되고 있다. Smith (1963)는 방사선 치료에 따르는 섬유소증의 고찰을 하였고, 방사선치료 초기에 radiation pneumonitis가 진행되어 비가역적인 영구적 병변을 찾아온다고 하였다. 일시적으로 부신피질호르몬을 사용하면 호전이 있으나 기질적인 변화는 변동이 없다고 한 보고도 있다.

Carbone(1973)은 lymphoma 환자를 cyclophosphamide, vincristine, procarbazine 및 prednisolone으로 치료하는 도중에 interstitial fibrosis를 이르킨다고 보고 한바도 있다. 그리고 Beeson과 McDermott(1975)은 많은 약제가 폐섬유소증을 유발한다고 하였다. 즉 nitrofurantoin, busulfan, methotrexate, bleomycin,

Table 1. Effect of anti-cancer drugs by groups(Mortality)

	1st week	2nd week	4th week	Total
Control group	0/10	0/10	0/10	0/10
Bleomycin group	1/10	0/10	0/10	1/10
Vincristine group	0/10	0/10	1/10	1/10
Cytosan group	0/10	2/10	1/10	3/10
Methotrexate group	0/ 9	0/ 9	0/ 9	0/ 9

Table 2. Effect of anti-cancer drugs by groups (Fibrosis)

	1st week	2nd week	4th week	Total
Control	0/10	0/10	0/10	0/10
Bleomycin group	0/10	0/10	0/10	0/10
Vincristine group	0/10	0/10	0/10	0/10
Cytosan group	0/10	0/10	0/10	0/10
Methotrexate group	0/ 9	0/ 9	0/ 9	0/ 9

hexamethonium 등을 들고 그외에 항결핵제인 INH도 섬유소증을 이끈다고 하였다.

Davies(1969)는 약물에 의한 폐질환을 총괄 고찰한 가운데 그 작용기전에 대하여 변화가 독작용에 의하거나 아니면 약리작용에 따른 것인지, 혹은 특이체질에 따른 genetic abnormality에 따른 생화학적인 기전이든지, 혹은 면역학적인 기전에 기초를 두고 있는지 고찰하였다. 그러나 어느 한가지로 규결이 될 수는 없고 복합적인 요인이 있다고 하였다.

Gell과 Coombs(1968)은 allergic reaction으로 조직의 손상이 오는 기전을 4가지로 기술한바 있다.

Type I. Immediate anaphylactic type

Type II. Tissue or cellular antigen 에 대한 과민성반응

Type III. Intermediate Arthus-type

Type IV. Delayed tuberculin type

주로 면역학적인 기전으로 설명한 바 있다.

Type I 에 속하는 경우가 기관지천식으로서 penicillin, tetracycline, erythromycin, neomycin, streptomycin, griseofulvin, cephaloridine, ethionamide, MAO inhibitors, iodide, bromsulfonphthalein, pollen extract 등을 들고 있다.

폐의 eosinophilic infiltration은 nitrofurantoin이 다른 어느 약제보다 많다고 하였다(Nicklaus, 및 Snyder 1968) 그리고 Para-aminosalicylic acid(PAS)를 쓰는 도중에 생겼다고 보고한 바 있다. (Wold, 1956) 그외도 pulmonary eosinophilia를 이끈 보고가 많다.

Type III의 기전으로 systemic lupus erythematosus를 이끈다고 이에 따라서 섬유소증을 유발할 수도 있다. Leonhard (1964)는 미만성창장 환자가죽을 관찰하여 여러가지 약제가 관계된다고 하였다.

Nash(1967) 등은 산소요법에 따른 폐섬유소증을 보고하였다. 조직학적으로 폐포의 부종이 있고 섬유소증식이 있고 alveolar lining-cell의 hyperplasia가 있다고 하였다.

폐포 내외에 부종이 있고 섬유소 침착에 따른 기질적 변화가 있다고 보고를 많이 하였고 면역학적 기전이 가장 중요한 기전인듯 하다. 그러나 본실험에는 흰 쥐를 사용하여 같은 결과를 얻지 못하였다 따라서 쥐의 면역학적인 차이에 따른 것이거나, 연이면 실험에 결여된 점이 있지 않나 생각된다.

V. 결 론

항암제가 폐장에 미치는 영향에 대하여 많은 학자의 연구와 비교 관찰하려고 최근에 임상적으로 많이 쓰이는 vincristine, bleomycin, 5-fluorouracil, 및 methotrexate를 반복투여하여 얻은 결과를 보고한다.

(1) 실험도중에 죽은 쥐는 원인이 폐섬유소증 이외의 것으로 사료된다.

(2) 조직학적 검사에서 섬유소 침착은 볼 수가 없었다.

REFERENCE

- Beeson-McDermott: *Textbook of Medicine*, 14th Ed., Saunders, 1975, p. 848.
- Carbone, P. P. and DeVita, V. T. : *Cancer Medicine*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1973, p. 1302.
- Davies, P. D. B. : *Drug-induced lung disease*. Brit. J. Dis. Chest., 63 : 57, 1969.
- Gell, P. G. H. and Coombs, R. R. A. : *The pharmacological basis of therapeutics*, III Ed., New York, Macmillan.
- Leonhard, T. : *Family studies in systemic lupus erythematosus*. Acta. med. scand., Suppl. 416.
- Nash, G., Blennerhassett, J. B. and Pontoppidan, H. : *Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation*. New Engl. J. Med., 276 : 368, 1969.
- Nicklaus, T. M. and Snyder, A. B. : *Nitrofurantoin pulmonary reaction*. Arch. intern. Med., 121 : 151, 1968.
- Pepys, J., Jenkions, P. A., Lackmann, P. J. and Mahon, W. C. : *An iatrogenic auto-antibody : Immunological responses to pituitary snuff in patients with diabetes insipidus*. Clin. Exp. Immunol., 1 : 377, 1966.
- Smith, J. C. : *Radiation pneumonitis : A review*. Am. Rev. Resp. Dis., 87 : 647, 1963.