

## 악성 종양 환자에서 방사선 치료 전, 후의 림프구 아형 분석

동아대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 임상병리과학교실\*

최영민 · 김정기 · 이형식 · 허원주 · 김정만\*

= Abstract =

### Analysis of Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood after Radiotherapy

Young Min Choi, M.D., Jeung Kee Kim, Hyung Sik Lee, M.D.  
Won Joo Hur, M.D. and Jung Man Kim, M.D.\*

*Department of Radiation Oncology, Clinical Pathology, College of Medicine,  
Dong-A University, Pusan, Korea*

**Purpose** : To evaluate the changes of differential counts and lymphocyte subsets in cancer patients' leukocyte before and after radiotherapy.

**Materials and Methods** : From Dec. 1994 to May 1995, the changes of leukocyte and its subsets in 16 patients who received radiotherapy in the Dept. of Radiation Oncology of Dong-A University Hospital were investigated. Radiation was delivered from 2700 cGy to 6660 cGy with median dose of 5400 cGy. The results of pre- and post-radiotherapy were analyzed by paired T-test. The results of patients who received < 50 Gy and  $\geq$  50 Gy were analyzed by Wilcoxon test.

**Results** : Before and after radiotherapy, there was not any significant differences in the counts of leukocyte, granulocyte and monocyte. A remarkable decrease was noted in lymphocyte counts after radiotherapy ( $p=0.015$ ). T cells, B cells and natural killer cells were also decreased in number after radiotherapy but it was not significant statistically. T helper cells and T suppressor cells were also decreased in number ( $p>0.05$ ). The ratio of T helper/suppressor cell was decreased from 1.52 to 1.11 and it was significant statistically ( $p=0.016$ ). The portion of T suppressor cell among all T cells was increased after radiotherapy ( $p=0.0195$ ). No significant difference was observed in the analysis of leukocyte and its subsets between patients who received < 50 Gy and  $\geq$  50 Gy.

**Conclusion** : Radiotherapy caused remarkable decrease in lymphocyte count and its subsets. Among all lymphocyte subsets, T helper cell might be the most vulnerable to radiation, considering decreased ratio of T helper/suppressor cell count after radiotherapy.

**Key Words** : Lymphocyte subset, Radiotherapy

서 론

악성 종양 환자의 치료에서 방사선 치료의 역할이 점차 확대되면서 방사선 치료에 의한 부작용과 환자의 내성에 대한 관심이 증가하고 있다. 특히 백혈구 수의 감소에 의한 면역 기능의 저하는 감염증 발생의 우려가 있어 방사선 치료의 기간을 연장시키거나 예정하였던 치료를 마치지 못하는 경우도 발생한다. 또한 종양 세포에 대한 인체 반응에서 면역 체계가 중요한 역할을 한다<sup>1)</sup>는 이론과 함께 Meyer 등<sup>2)</sup>은 유방암 환자에서 방사선 치료에 의해 발생한 면역 기능의 감소가 내부 장기로의 전이를 증가시킬 수 있다고 주장하였다. 국소 방사선 치료로 발생하는 백혈구 수의 감소는 인체내 조절 기관들로부터 혈관 내의 감소된 백혈구에 대한 보충이 되지않아서 생기는 일종의 신체 항상성(homeostasis)의 장애이며<sup>3)</sup>, 많은 연구들에서 방사선 치료에 의한 림프구 수의 감소는 주로 재순환(recirculating) 림프구에서 발생하고, 이로 인하여 감염증 발생 빈도의 증가<sup>4)</sup>와 지연성 과민 반응의 장애가 초래되기도 한다<sup>5, 6)</sup>고 보고하고 있다.

이에 저자는 방사선 치료 중 정기적으로 시행하는 말초 혈액 검사에서 과립구와 림프구 수의 감소가 관찰되어, 광범위 방사선 조사야가 아닌 일반적으로 흔히 시행하는 국소 방사선 치료를 받은 환자들에서 방사선 치료 전, 후의 결과를 비교 분석하여 방사선 치료가 림프구 아형에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 12월부터 1995년 5월까지 동아대학교병원 치료방사선과에 내원하여 방사선 치료를 받은 환자들 중 16명을 대상으로 하였다. 남자가 11명, 여자가 5명이었으며 환자의 나이는 13세부터 73세로 정중앙 연령이 45.5세였다(Table 1). 이 중 근치적 방사선 치료를 받은 환자와 고식적 방사선 치료를 받은 환자가 각각 8명씩이었다. 질병별로는 폐암, 담관암과 식도암이 각각 2명씩이었고, 그 외 뇌종괴, 종양, 위암, 직장암, 악성 흑색종, 안상 배세포종, 방광암, 전립선 육종, 성상세포종, 다형성교모세포종, 다발성 골전이 폐암이 각 1명이었다(Table 2). 방사선 치료는 악성 흑색종 환자와 다발성 골전이 폐암 환자에서 일회 분할 조사선량을 각각 400 cGy, 300 cGy로 치료하였고, 그 외

Table 1. Patients Characteristics (1994. 12-1995. 2)

Variables	Number of patients
Total patients	16
Age(year)	
range	13 - 73
median	45.5
Sex	
male	11
female	5
Radiation dose	
range(cGy)	2700 - 6660
median(cGy)	5400
< 50Gy	5
≥ 50Gy	11

Table 2. Patients Distribution by Disease

Disease	Number of patients
Lung ca	2
Cholangioca	2
Esophageal ca	2
Suprasellar germinoma	1
Stomach ca	1
Rectal ca	1
Mal. melanoma	1
Pineal gl. tumor	1
Bladder ca	1
Prostatic sarcoma	1
Multiple bone meta. of lung ca	1
Astrocytoma	1
Glioblastoma multiforme	1

의 환자들은 180 cGy로 치료하였다. 방사선 치료 부위는 안상 배세포종 환자에서 뇌척수 방사선 치료를 시행하였고, 나머지 환자들은 병변을 중심으로 국소 방사선 치료를 시행하였다. 방사선량은 2700 cGy에서 6660 cGy까지였으며 다발성 골전이 폐암 환자에서는 각 부위에 3000 cGy씩 7군데를 시행하여 총 방사선량이 21000 cGy였다.

2. 연구 방법

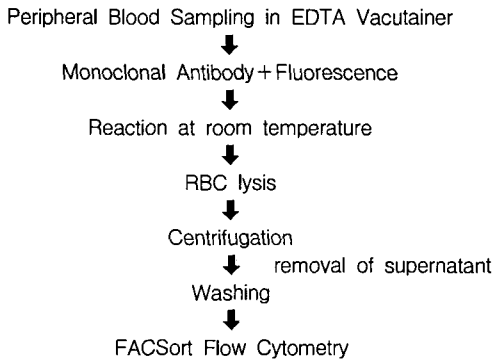
방사선 치료 전과 방사선 치료 종료 후 1주 이내에 환자의 말초 정맥 혈액을 EDTA 항응고제를 첨가한 시험관에 채취하였다.

백혈구 및 감별 계산은 전기 저항의 원리를 이용하여 전혈구와 백혈구 감별 계산을 동시에 할 수 있는 Sysmex SE-9000(Sysmex-TOA Company, USA)을 사용하여 환자 말초 혈액에서 백혈구 수와 백혈구 아형인 과립구, 단핵구, 림프구의 절대값과 백분율을 구하였다.

**Table 3. The Lists of Monoclonal Antibodies were Used in the Analysis of Lymphocyte Subsets from Peripheral Blood in Cancer Patients**

Cell type (Antigen <sup>#</sup> )	Fluorochrome conjugated antibody <sup>#</sup>
Total T cells (CD3 <sup>+</sup> )	Leu 4 FITC <sup>*</sup>
Total B cells (CD19 <sup>+</sup> )	Leu 12 PE <sup>**</sup>
Helper/inducer T cells (CD4 <sup>+</sup> )	Leu 3a FITC
Suppressor/cytotoxic T cells (CD8 <sup>+</sup> )	Leu 2a PE
Natural killer cells (CD3-CD16+and/orCD56 <sup>+</sup> )	CD3 & Leu 11c+Leu 19 PE
LeukoGATE	HLe-1/CD45 FITC & Leu-M3 PE
Isotypic control	IgG, KLH <sup>*</sup> FITC & Ig2a KLH PE

<sup>#</sup> Simultest™ IMK-lymphocyte kit, <sup>\*</sup> FITC : fluorescein isothiocyanate, <sup>\*\*</sup> PE : phycoerythrin  
<sup>\*</sup> KLH : Keyhole limpet hemocyanin



**Fig. 1.** Flow chart of lymphocyte and its subsets analysis from peripheral blood of cancer patients by flow cytometry

림프구 아형의 검사는 유세포분석기(FACSORT, Becton Dickinson, USA)로 분석하였다. 각 림프구 아형에 대한 단클론성 항체의 검사는 FITC(fluorescein isothiocyanate)와 PE(phycoerythrin)의 2가지 형광 물질을 이용한 2색상 면역형광염색법(two color immunofluorescence assay)인 Simultest™ IMK lymphocyte kit(Becton Dickinson, USA)를 사용하였다.

각 림프구 아형에 대한 단클론성 항체 시약 20 μl를 각 시험관에 분주하고 여기에 채취된 환자의 정맥혈액 100 μl를 첨가하여 3초 정도 약하게 진탕하였다 (Table 3). 실온에서 15-30분간 방치하여 반응시킨 후 lysing solution을 2ml 가하고 3초간 진탕한 후 약 10분간 실온 암소에서 적혈구를 용혈시켰다. 300 x g에서 5분간 원심 분리 후 상층액을 제거하고 세포침사를 재부유시킨 후 0.1% sodium azide를 넣은 phosphate buffered saline 2 ml를 가하고 3초간 진탕한 다음, 1% paraformaldehyde 0.5 ml를 넣고 잘 섞은 후 유세포 분석기로 분석하였다(Fig. 1).

각 환자의 림프구 아형을 분석하기 전에 먼저 LeukoGATE 시약에 염색된 검체로 림프구 gate를 설정하였는데, 여기에는 검체의 총 림프구 중 95% 이상이 포함되고 림프구가 총 세포의 95% 이상이 되도록 하였으며 또한 gate 내의 과립구나 단핵구가 각각 5% 미만이 되도록 하였다. Isotypic control 시약으로 염색된 세포의 비특이적 반응이 5% 이하가 되도록 marker를 정한 후 각 림프구 아형에 대한 분석을 하였다.

**3. 통계학적 분석**

SAS 프로그램을 이용하여 방사선 치료 전과 후의 값들을 비교하였는데, 각 환자의 말초 정맥 혈액의 성분 중 전혈구와 감별 계산에서 얻은 백혈구, 과립구, 단핵구 및 림프구와 유세포분석기에서 얻은 림프구 아형들의 방사선 치료 전과 후의 절대값과 백분율을 paired T test를 이용하여 비교 분석하였고, 각 성분의 방사선량에 따른 변화의 비교는 50 Gy 미만군과 이상군으로 나누어서 Wilcoxon test를 하였다.

**결 과**

**1. 백혈구 및 백혈구 감별 계산**

백혈구와 그 아형인 과립구, 단핵구, 림프구 의 절대수의 평균과 각 아형의 백분율의 평균을 Table 4에 나타내었다. 백혈구 수의 평균은 방사선 치료 전에 8312/mm<sup>3</sup>이었고 방사선 치료 후에 6309/mm<sup>3</sup>로 의미 있는 차이는 없었다. 각 아형의 절대수의 평균은 방사선 치료 전에 과립구 6502/mm<sup>3</sup>, 단핵구 426/mm<sup>3</sup>, 림프구 1187/mm<sup>3</sup>이었으며 방사선 치료 후에 각각 5520/mm<sup>3</sup>, 426/mm<sup>3</sup>, 632/mm<sup>3</sup>로 과립구 및 단핵구에서는 의미있는 차이는 없었고, 림프구는 방사선 치료 전에 비하여 치료 후에 의미있게 감소하였다(p=0.015).

**Table 4. Analysis WBC and its Subsets Count from Peripheral Blood in Cancer Patients before and after Radiotherapy**

Mean±SD	WBC		WBC subset	
		Granulocyte	Monocyte	Lymphocyte
cell/mm <sup>3</sup>				
Pre-RT	8312±4259	6502±4103	426±280	1187±460*
Post-RT	6309±3330	5220±3244	426±273	632±490*
percentage(%)				
Pre-RT		77.9±10.6	5.5±3.1	16.3±9.5
Post-RT		80.5±11.4	6.9±3.2	12.4±10.5

SD : standard deviation

\* p<0.05, significant difference from the value between before and after RT

**Table 5. Analysis of Lymphocyte Subsets Count from Peripheral Blood in Cancer Patients before and after Radiotherapy**

Mean±SD	cell/mm <sup>3</sup>		percentage(%)	
	pre-RT	post-RT	pre-RT	post-RT
	T cell	978±412	748±980	64.8±14.9
B cell	174±149	124±255	11.7±9.7	7.4±6.6
Natural killer cell	318±173	183±276	20.6±9.1	18.5±11.2
T helper cell	540±231	344±393	36.9±10.5	35.8±10.1
T suppressor cell	414±219	373±522	26.4±10.4*	34.8±9.1*
T helper/suppressor cell ratio	1.53±0.64*	1.10±0.44*		

SD : standard deviation

\* p<0.05, significant difference from the value between before and after RT

각 아형의 백분율 비교에서 방사선 치료 전에 과립구 77.9%, 단핵구 5.5%, 림프구 16.3%이었으며 방사선 치료 후 각각 80.5%, 6.9%, 12.4%로 방사선 치료 전, 후의 비교에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

**2. 림프구 아형(Table 5)**

백혈구 아형 중 절대수의 평균이 방사선 치료 전에 비하여 방사선 치료 후에 유의하게 감소하였던 림프구의 아형 분석에서, 각 아형의 절대수의 평균은 방사선 치료 전에 총 T세포 978/mm<sup>3</sup>, 총 B세포 174/mm<sup>3</sup>, 자연살해세포 318/mm<sup>3</sup>, 조력유발 T 세포 540/mm<sup>3</sup>, 억제유발 T 세포 414/mm<sup>3</sup> 였으며 방사선 치료 후에 각각 748/mm<sup>3</sup>, 124/mm<sup>3</sup>, 183/mm<sup>3</sup>, 344/mm<sup>3</sup>, 373/mm<sup>3</sup> 으로 다소의 감소를 관찰할 수 있었지만 통계적으로 유의한 감소는 없었다. 각 아형의 백분율 평균의 비교에서 방사선 치료 전에 총 T 세포 64.8%, 총 B 세포 11.7%, 자연살해세포 20.6%, 조력유발 T 세포 36.9%, 억제유발 T 세포 26.4% 이었으며, 방사선 치료 후에는 각각 70.4%, 7.4%, 18.5%, 35.8%, 34.8% 로 이 중에서 억제유발 T 세포의 백분율 평균이 방사

선 치료 전에 비하여 치료 후에 의미있게 증가하였다 (p=0.0195).

억제유발 T 세포에 대한 조력유발 T 세포의 비(T helper/suppressor cell ratio)의 평균은 방사선 치료 전에 1.53에서 방사선 치료 후에 1.10으로 의미있게 감소하였다(p=0.016).

**3. 방사선량에 따른 비교**

전체 환자의 총 방사선량의 범위는 2700 cGy에서 6660 cGy까지였으며 다발성 골전이 폐암 환자에서는 부위별로 3000 cGy씩 21000 cGy시행하였고 정중앙 총 방사선량은 5400 cGy였다. 방사선량에 따른 비교 분석은 5000 cGy 미만군(5명)과 이상군(11명)으로 나누어 방사선 치료 전, 후의 값을 비교하여 양 군간에 Wilcoxon 검증을 시행하였으나, 총 백혈구수와 그 구성 성분인 과립구, 단핵구, 림프구 및 림프구 아형인 총 T 세포, 총 B 세포, 자연살해세포는 양 군간에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 또한 T 세포 아형인 조력유발 T 세포와 억제유발 T 세포에서도 차이가 없었으며, 전체 환자군에서 유의한 차이가 있었던 억제

유발 T 세포에 대한 조력유발 T 세포의 비도 50 Gy 이상군과 미만군에서 차이가 없었다(p>0.05).

### 고 찰

방사선 치료는 악성 종양 환자의 치료에서 국소적인 종양 제거 방법으로 널리 이용되고 있지만, 이러한 방사선 치료가 림프구 수의 감소<sup>6,8)</sup>를 초래하고 T 림프구의 기능을 저하시킨다는 것은 이미 in vitro에서 림프 세포 증식 검사(lymphoproliferative assay)로 밝혀져있으며<sup>9, 10)</sup> 인체에서도 여러 연구들에서 방사선에 의한 T 림프구 수의 유의한 감소가 관찰되었다<sup>5, 6, 12, 15)</sup>. 이러한 현상은 방사선의 림프구에 대한 비특이적 영향을 반영한 것으로, 특히 T 세포 아형 중에서 많은 비중을 차지하고 있는 조력유발 T 세포와 억제유발 T 세포가 주로 영향을 받는다.

여러 저자들은 국소 방사선 치료 후의 림프구 변화 중 림프구 수의 감소와 억제유발 T 세포에 대한 조력유발 T 세포의 비의 감소가 가장 두드러졌다<sup>5, 11-14, 16-18, 24)</sup>고 주장하였고, 본 연구에서도 방사선 치료 전, 후의 비교에서 림프구 수와 억제유발 T 세포에 대한 조력유발 T 세포의 비가 통계적으로 유의하게 감소함을 관찰할 수 있었다.

Pillai 등<sup>7)</sup>은 자궁경부암 환자 176명을 대상으로 방사선 치료 전과 치료 후 3개월 간격으로 림프구 아형을 검사하여 조력유발/억제유발 T 세포 비(CD4/CD8 ratio)가 I, IIa 병기에서는 유의한 변화가 없었고, IIb, III 병기에서는 방사선 치료 후 감소하였다가 회복되었으나, 재발한 환자군에서는 방사선 치료 후에 조력유발/억제유발 T 세포 비 뿐만 아니라 조력유발 T 세포 수의 현저한 감소가 있었고 이러한 감소가 보다 지속적인 보고하였다. 저자들은 방사선 치료 전, 후의 림프구 아형 분석을 시행하여 임상적인 예후 인자로 이용할 수 있음을 주장하였다. 본 연구에서는 방사선 치료 후의 연속적인 림프구 아형의 분석이 시행되지 않았기 때문에 변화의 추이와 임상적 예후와의 관계는 알 수 없었다.

Russcher 등<sup>15)</sup>은 초기 유방암과 정상피종 환자들을 대상으로 방사선 치료 전, 후의 림프구 아형의 분석을 시도하여 기억 T 세포(CD4-w29)의 수는 일시적인 감소 후에 완전히 회복되었지만 흉선에서의 생산에 주로 의존하는 naive T 세포는 6년까지 감소하는 것을 관찰하였고<sup>15-20)</sup>, 림프구 아형 중 흉선에 덜 의존하는 억제유발 T 세포에서는 변화가 없었으며, T 세포 중 활성화된 T 세포(HLA-DR positive CD4 and CD8 T

cell)는 유의하게 증가함을 관찰하였다. 또한 자연살해 세포의 수는 변화가 없음<sup>8, 15, 21)</sup>을 관찰하여, 흉선 기능이 저하된 성인에서의 T 세포 수의 회복은 주로 기억 T 세포에 의한 것으로 주장하였다. 본 연구에서도 자연 살해세포의 수는 방사선 치료 전, 후에 유의한 변화가 없었으며, 림프구의 감소가 관찰되었고 림프구 아형의 분석에서는 차이가 없었으며, 억제유발 T 세포의 백분율은 오히려 방사선 치료 후에 증가하였다. T 세포의 활성도에 따른 검사는 시행하지 않았고, 치료 종료 후의 정기적인 검사가 시행되지 않아서 림프구 회복의 정도와 주로 관련된 아형에 대한 결과는 알 수 없었다. 저자들은 또한 방사선 치료 부위가 다른 유방암 환자군과 정상피종 환자군 사이에서 결과의 차이가 없었으므로 방사선 치료 후의 면역 체계의 변화는 성별, 나이, 해부학적 위치, 그리고 종양의 종류에 따라서 차이가 없다고 주장하였다. 그러나 다른 저자들은 이런 영향들이 방사선 조사야 내의 혈액, 림프, 그리고 골수의 양과 직접적인 연관이 있는 것 같으며 두경부, 종격동, 골반 그리고 두개골에 대한 방사선 치료에서 변화들이 관찰되었다<sup>5, 6, 10, 11)</sup>고 하였다. 본 연구는 일차적으로 국소 방사선 치료에 의한 림프구 및 림프구 아형의 변화를 조사하는데 주안점을 두고 질병에 따른 비교는 하지 않았기 때문에 질병별로 다른 방사선 조사야에 의한 검증은 시행하지 않았다.

이러한 결과들로부터 국소 방사선 치료로 림프구 수 및 아형의 변화를 초래하고 나아가 면역 체계에 영향을 미쳐 감염의 기회를 증가시킬 수도 있으며, 특히 종양 치료 중 일주일 이상의 체온 상승과 과립구 수가 500/mm<sup>3</sup> 이하인 경우에는 감염증의 고위험군으로 사망할 수도 있다<sup>24)</sup>고 하였다. 그러나 다른 저자들은 국소 방사선 치료로는 감염 기회 증가를 유발하지는 않는다<sup>4)</sup>고 주장하였으며 이유로서, 첫째 심각한 림프구 수의 감소는 발생하지 않았고, 둘째 바이러스 감염<sup>13)</sup>과 일부 병원균의 감염<sup>23)</sup>에 일차적 방어 세포인 자연살해세포의 수는 국소 방사선 치료에 거의 영향을 받지 않았으며, 셋째로는 기억 세포가 방사선 치료 후에도 정상치를 유지함으로써 개체가 이전에 노출되었던 항원에 대하여 적절한 면역 반응을 가질 수 있기 때문이라고 하였다. 본 연구에서도 통계적인 유의성은 없으나 방사선 치료 후에 백혈구 수의 감소가 관찰되었지만 이로 인한 방사선 치료의 중단이나 심각한 감염증의 발생은 없었다.

인체 골수의 10-15%를 포함하는 방사선 조사야로 국소 방사선 치료시, 총 방사선량을 분할 방사선 조사에서는 30 Gy 이상, 단일 방사선 조사에서는 20 Gy

이상을 시행한 경우에 골수 기능의 영구적인 제거 (ablation)나 형성 부전(hypoplasia)이 발생한다<sup>25-28)</sup>. 그러나 이러한 골수 기능의 이상은 국소 방사선 조사 야 밖의 비폭로된 골수의 조혈 능력으로 충분히 보상할 수 있다. 방사선 조사야에 25-50%의 인체 골수가 포함된 경우에도 이상의 방사선량에서 골수 기능의 영구적인 제거나 형성 부전이 발생하지만 비폭로된 골수가 과형성(hyperplasia)되어 보상될 수 있다. 하지만 인체 골수의 50-75%를 포함하는 반신 방사선 조사(subtotal body irradiation)의 경우에는 비폭로된 골수에서 광범위한 방사선 조사야 내의 골수 기능 저하를 보상하기 위하여 조혈 기능의 상승이 대퇴골, 상완골과같이 소아에서 활발한 조혈 기능을 한 뒤 성인에서는 조혈 기능을 하지않는 부위(previously quiescent area)까지 확대된다<sup>23, 29)</sup>고한다. 방사선에 의한 골수 기질의 손상은 생체의 실험에서는 5 Gy이하에서도 발생하지만, 생체에서는 손상에 대한 회복 능력이 보다 크며 특히 분할 방사선 치료를 하였을 경우에는 더욱 현저하다고 한다. 50 Gy 이상의 방사선 조사는 미세혈관에 비가역적 손상을 유발하여 골수의 섬유화를 일으킨다. 이러한 방사선에 의한 골수의 손상 및 회복은 방사선 조사 부위, 일회 방사선량과 총 방사선량 등에 영향을 받는다. 본 연구에서는 방사선량에 따른 분석을 시도하였으나 50 Gy 미만군과 이상군에서 양 군간의 차이를 발견할 수 없었다.

병변의 골수 침범에 의하여 조혈 기능의 손상이 발생한 환자에서 방사선 치료 전, 후의 백혈구 및 림프구 수의 변화는 다발성 골전이 환자에서 관찰할 수 있으나, 본 연구에서는 골전이 환자가 1명으로 대상군의 수가 적고 병변의 골수 침범에 의한 조혈 기능의 이상 보다는 방사선 치료에 의한 말초 혈액의 림프구 수의 변화 분석에 일차적 목표를 두었으므로 종양의 골수 침범이 방사선 치료 전, 후의 림프구 수에 미치는 영향에 대해서는 분석하지 않았다.

### 결 론

국소 방사선 치료시 말초 혈액상에서 백혈구 성분 중 림프구 수의 감소가 관찰되어, 그 감소의 정도와 림프구 아형의 변화를 알아보기 위하여 방사선 치료 전, 후에 말초 혈액을 채취하여 유세포분석기를 이용하여 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 백혈구와 그 아형 중 과립구와 림프구의 절대수는 방사선 치료 전에 비하여 다소의 감소가 관찰되었고, 특히 림프구 수는 통계적으로 유의하게 감소하였

다( $p=0.015$ ). 각 아형의 백분율의 평균은 방사선 치료 전, 후에 유의한 차이가 없었다.

2) 림프구 아형의 분석에서는 총 T 세포, 총 B 세포와 자연살해세포의 절대수를 방사선 치료 전, 후에 비교하였으나 차이가 없었다. T 세포 아형인 조력유발 T 세포와 억제유발 T 세포 수의 비교에서도 유의한 차이는 없었다. 림프구 아형의 백분율 비교에서는 억제유발 T 세포가 증가하였다( $p=0.0195$ ).

3) 억제유발 T 세포에 대한 조력유발 T 세포의 비는 방사선 치료 전 1.53에서 방사선 치료 후 1.10으로 유의하게 감소하였다( $p=0.016$ ).

4) 총 방사선량에 따라서 50 Gy 미만군과 이상군으로 나누어 비교하였으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과를 요약하여 보면 국소 방사선 치료로 림프구 수의 감소가 발생하였으며, 림프구 아형 중 억제유발 T 세포에 대한 조력유발 T 세포의 비가 감소하고, 전체 T 세포에서의 억제유발 T 세포가 차지하는 백분율이 증가하는 것으로 볼 때, 조력유발 T 세포가 억제유발 T 세포보다 방사선 치료 후 많이 감소한 것으로 생각되며 따라서, 조력유발 T 세포가 억제유발 T 세포에 비하여 방사선에 민감한 것으로 사료된다. 본 연구에서 방사선량에 따른 림프구 성분의 변화 분석은 대상군 수가 적고 일회 방사선량이나 치료 부위의 넓이, 환자의 체표 면적의 차이에 의한 제한적인 요소가 있으며, 치료 후의 정기적인 검사가 시행되지 않았으므로 향후 보다 많은 대상군에 대한 지속적인 연구가 요구된다.

### 참 고 문 헌

1. Burnett FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970; 13:1-43
2. Meyer KK. Radiation induced lymphocyte immune deficiency: A factor in the increased visceral metastases and decreased hormonal responsiveness of breast cancer. *Arch Surg* 1970; 101:114-120
3. Michael P. MacManus, Jacqueline Clark, Derek McCormick, et al. Use of recombinant granulocyte-colony stimulating factor to treat neutropenia occurring during craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1993; 26:845-850
4. Rotstein S, Blomgren H, Barel E, et al. Incidence of infectious symptoms after radiotherapy for breast cancer: Long term effect. *Acta. Oncol* 1987; 26:197-201
5. Dubois JB, Serrou B. Effect of ionizing radiation

- on cell mediated immunity in cancer patients. In: Dubois JB, Serrou B, Rosenfeld C, eds. Immunopharmacological Effects of Radiation therapy. New York: Raven 1981; 275-298
6. **Hannock B, Bruce G, whitmann M, Ward A.** The effect of radiotherapy on immunity in patients with curved localized carcinoma of uterine. *Cancer* 1984; 53:884-888
  7. **Pillai R, Balaram P, Nair BS, et al.** Lymphocyte subset distribution after radiation therapy for cancer of the uterine cervix: Possible prognostic implications and correlation with disease course. *Cancer* 1991; 15:2071-2078
  8. **Blomgren H, Strender LE, Petrini B, et al.** Changes of spontaneous cytotoxicity of the blood lymphocyte population following local radiation therapy for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18:637-640
  9. **Schulof RS, Chobra TL, Cleary PA, et al.** T-cell abnormalities after mediastinal irradiation for lung cancer. *Cancer* 1985; 55:974-978
  10. **Stjernsward J, Jondal M, Vanky F, et al.** Lymphopenia and changes in distribution of human T and B-lymphocytes in blood induced by irradiation for mammary carcinoma. *Lancet* 1972; 1:1352-1354
  11. **Wanebo JH.** Observations on the effects of adjuvant radiation on immune tests of patients with colorectal cancer and head and neck cancer. In: Dubois JB, Serrou B, Rosenfeld C, eds. Immunopharmacological effects of radiation therapy. New York: Raven 1981; 241-258
  12. **Blomgren H, Edsmyr F, Nasauld I, et al.** Distribution of lymphocyte subsets following radiation therapy directed to different body regions. *Clin Oncol* 1983; 9:289-294
  13. **Blomgren H, Wassermann J, Baral E, et al.** Evidence for the appearance of non-specific suppressor cells in blood after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1978; 4:249-253
  14. **Anderson RE, Warner NL.** Ionizing radiation and the immune response. *Adv Immunol* 1977; 24:215-335
  15. **De Ruyscher D, Waer M, Vandeputte M, et al.** Changes of lymphocyte subsets after local irradiation for early stage breast cancer and seminoma testis: Long-term increase of activated (HLA-DR<sup>+</sup>) T cells and decrease of "Naive" (CD4-CD45R) T lymphocytes. *Eur J Cancer* 1992; 28A(10):1729-1734
  16. **Petrini B, Wassermann J, Blomgren H, et al.** Changes of blood T cell subsets following radiation therapy for breast cancer. *Cancer Lett* 1983; 10:27-31
  17. **Rotstein S, Blomgren H, Petrini B, et al.** Long term effects on the immune system following local radiation therapy for breast cancer. I. Cellular composition of the peripheral blood lymphocyte population. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1985; 11:921-925
  18. **Yang S-J, Rafla S, Youssef E, et al.** Changes in T-cell subsets after irradiation therapy. *Radiology* 1988; 168:537-540
  19. **Saper V, Chow D, Engleman ED, et al.** Clinical and immunological studies of cadaveric renal transplant recipients given total-lymphoid irradiation and maintained on low-dose prednisone. *Transplantation* 1988; 45:540-546
  20. **Waer M, Vanrenterghem Y, Roels L, et al.** Immunological and clinical observations in diabetic kidney graft recipients pretreated with total-lymphoid irradiation. *Transplantation* 1987; 43:371-379
  21. **Rotstein S, Blomgren H, Petrini et al.** Long term effects on the immune system following local radiation therapy for breast cancer. III. Changes of spontaneous and lectin dependent cellular cytotoxicity. *Anticancer Res* 1986; 6:113-118
  22. **Whiteside TL, Herberman RB.** Short analytical review. The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53:1-23
  23. **Garcia-Penarrucia P, Koster FT, Kelley RO, et al.** Antibacterial activity of human natural killer cells. *J Exp Med* 1989; 169:99-113
  24. **Bodey GP, Buckey M, Sathe YS.** Quantitative relationships between leukocytes and infections with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 61:328
  25. **Croizat H, Frindel E, Tubina M.** Proliferative activity of stem cells in the bone marrow of mice after single and multiple irradiations. Total- or partial-body exposure. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1970; 18:347-358
  26. **Rubin P, Landsman S, Mayer E, et al.** Bone marrow regeneration and extension after extended field irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 1973; 32:699-711
  27. **Slanina J, Musshoff K, Rahner T, et al.** Long-term side effects in irradiated patients with Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1977; 2:1-19
  28. **Sykes M, Chu F, Savel H, et al.** The effects of varying dosages of irradiation upon sternal marrow regeneration. *Radiology* 1964; 83:1084-1087
  29. **Scarantino C, Rubin P, Constine L.** The paradoxes in patterns and mechanism of bone marrow regeneration after irradiation. I. Different volumes and doses. *Radiother Oncol* 1984; 2:215-225

= 국문초록 =

**악성 종양 환자에서 방사선 치료 전, 후의 림프구 아형 분석**

동아대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 임상병리과학교실\*

최영민 · 김정기 · 이형식 · 허원주 · 김정만\*

**목적 :** 방사선 치료시 주기적으로 시행하는 말초 혈액 검사에서 백혈구 성분 중 림프구 수의 감소가 관찰되어, 저자는 방사선 치료 전, 후의 백혈구 성분 및 림프구 아형 분석을 시도하여 방사선 치료가 각 성분에 미치는 영향의 정도를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 1994년 12월부터 1995년 5월까지 동아대학교병원 치료방사선과에 내원한 환자 중 16명(폐암, 담관암, 식도암 : 2예, 뇌종괴체 종양, 위암, 직장암, 악성 흑색종, 안상 배세포종, 방광암, 전립선 육종, 성상세포종, 다형성교모세포종, 다발성 골전이 폐암 : 1예)을 대상으로 하였다. 방사선 치료는 2700 cGy에서 6660 cGy까지 시행하여 정중앙 총 방사선량이 5400 cGy였다. 백혈구 및 감별계산에서 방사선 치료 전과 후의 백혈구 및 림프구, 단핵구, 과립구의 절대값과 백분율을 구하였고 림프구 아형의 분석은 유세포분석기를 이용하여 총 T 세포, 총 B 세포, 조력유발 T 세포, 억제유발 T 세포, 자연살해세포 등의 절대값과 백분율을 구하였다. 방사선 치료 전후의 절대값과 백분율을 비교하였으며 조력유발T세포에 대한 억제유발 T 세포의 비(Helper/Suppressor T cell ratio)의 변화도 분석하였다. 나아가 방사선량에 따른 각 구성비의 변화 정도를 분석하여 총 방사선량과의 상관 관계를 유추하고자하였다.

**결과 :** 각 환자에서 방사선 치료 전후에 측정된 값의 비교에서, 백혈구와 그 구성 성분인 림프구, 단핵구 및 과립구의 수는 단핵구를 제외하고는 방사선 치료 전에 비하여 감소하였으며 특히 림프구 수의 감소는 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 림프구 아형인 총 T 세포, 총 B 세포, 조력유발 T 세포, 억제유발 T 세포, 자연살해세포 모두 치료전에 비해 감소하였으며( $p \geq 0.05$ ), 조력유발 T 세포에 대한 억제유발 T 세포의 비(Helper/suppressor T cell ratio)는 방사선 치료 전 1.52에서 치료후 1.11로 감소하였고( $p < 0.05$ ) 방사선량에 따른 조력유발 T 세포에 대한 억제유발 T 세포의 비의 방사선 치료 전후에 50 Gy 미만군(5명)과 50 Gy 이상군(11명)에서 각각 0.75와 0.71이었다.

**결론 :** 방사선 치료 후 림프구 수와 조력유발 T 세포에 대한 억제유발 T 세포의 비는 감소하였고 억제유발 T 세포의 백분율은 증가하였다. 이상의 결과로 림프구 아형 중 조력유발 T 세포가 억제유발 T 세포보다 방사선에 보다 민감한 것으로 사료된다. 본 실험에서 방사선량에 따른 림프구 성분의 변화 분석은 대상군 수가 적고 일회 분할 방사선량이나 치료 부위의 넓이, 환자의 체표 면적의 차이에 따른 제한적 요소가 있었으며 향후 보다 많은 대상군에 대한 심도 깊은 분석이 요구된다.