

Effect of Sucralfate on Radiation-induced Esophageal Changes in Rat

Ki Mun Kang*, Gyu Young Chai* and Sei Chul Yoon†

*Dept. of Therapeutic Radiology, College of Medicine, Gyeongsang National Univ.,

†Dept. of Therapeutic Radiology, Catholic University College of Medicine

방사선 조사에 따른 흰쥐 식도변화의 Sucralfate 효과

강기문* · 채규영* · 윤세철†

경상대학교 의과대학 치료방사선과학교실*

가톨릭대학교 의과대학 치료방사선과학교실†

(2001년 3월 10일 접수, 2001년 7월 19일 채택)

Abstract - The study was designed to evaluate the response of sucralfate against the esophageal damage of rat by irradiation. Sixty Sprague-Dawley rats weighing 200-250 gm were divided into six groups including only sucralfate group, the group of 10 Gy or 20 Gy radiation alone, the groups of 10 Gy or 20 Gy radiation-sucralfate combination, and control. Each group was sacrificed at 3, 7, 14, and 28 days after irradiation. For evaluation of the radiation-induced esophageal lesions, there were examined the change of body weight, barium-esophagogram and histopathologic findings. Mean body weight gain was decreased in the groups with 10 Gy or 20 Gy radiation alone and 10 Gy or 20 Gy radiation-sucralfate combination as comparing with control ($p=0.03$, $p=0.02$, $p=0.04$, $p=0.02$), but there was no difference between the groups of 10 Gy or 20 Gy radiation alone and the groups of 10 Gy or 20 Gy radiation-sucralfate combination. In the 10 Gy and 20 Gy radiation alone groups, barium esophagograms showed diffuse narrowing and stiffness through the entire esophagus from 7 days after irradiation, but there was similar pattern of esophagograms between the groups of 10 Gy radiation-sucralfate combination and the control. Histopathologic lesion scores of 10 Gy and 20 Gy radiation groups were significantly higher than the control ($p=0.03$, $p=0.008$). In the 10 Gy radiation group, there were significantly higher lesion scores at 3 and 7 days after irradiation as comparing with those in the group of radiation-sucralfate combination ($p=0.04$, $p=0.03$). These results suggest that sucralfate might be played as a role of protection from acute radiation-induced esophagitis within the limit of tolerable radiation doses.

Key words : sucralfate, radiation, esophagitis, rat

요약 - 방사선 조사가 흰쥐 식도에 미치는 영향과 sucralfate의 효과 여부를 알아보고자 하였다. 총 60마리의 흰쥐를 대상으로 정상대조군, sucralfate투여군, 10 Gy와 20 Gy의 방사선 단독조사군, 10 Gy와 20 Gy의 방사선 조사-sucralfate병용군 등 여섯 군으로 구분하였다. 실험기간동안 흰쥐의 체중 변화의 조사와 함께 바륨-식도 조영술을 시행하였고, 방사선조사 후 3일, 7일, 14일 및 28일째에 얻은 식도에 나타난 병리조직학적 병변을 점수화하여 각 처리군을 비교관찰 하였다. 정상대조군은 10 Gy와 20 Gy의 방사선 단독 조사군과 10 Gy와 20 Gy의 방사선조사-sucralfate병용군에 비하여 체중 증가를 보였으나 ($p=0.03$, $p=0.02$, $p=0.04$, $p=0.02$), 이들 실험군들 사이에는 차이가 없었다. 10 Gy와 20 Gy의 방사선 단독조사군의 식도 조영술 소견은 7일째부터 식도 전장에 걸쳐 식도 내강이 좁아지고 경직성을 보였으며 10 Gy 방사선조사-sucralfate병용군은 대조군과 유사한 소견을 보였다. 10 Gy와 20 Gy의 방사선 단독조사군에서 식도의 병리조직학적 손상등급은 정상군과 비교하여 매우 유의한 차이를 보였다 ($p=0.03$, $p=0.008$). 10 Gy 방사선 단독조사군과 10 Gy 방사선조사-sucralfate병용군간의 손상등급은 방사선조사 후 3일 및 7일째까지 유의한 차이를 보였다 ($p=0.04$, $p=0.03$). 본 연구에서 sucralfate는 한계선량 이내에서 방사선조사시 흰쥐의 식도 점막을 보호하는 데 도움이 됨을 확인하였다.

중심어 : sucralfate, 방사선조사, 식도염, 흰쥐

서론

방사선치료의 목적은 암을 완치시키고 치료에 따른 부작용을 극소로 하는 데에 있다. 이처럼 이상적인 방사선치료는 충분한 양의 방사선을 종양 부위에만 조사하고 주변의 정상 장기나 조직에는 방사선조사가 되지 않도록 하는 것이다. 그러나, 방사선치료시 불가피하게 병변 주위의 정상 부위가 일부 포함되어 급성, 만성 방사선손상을 받게 되고 따라서 심각한 후유증이 발생할 우려는 늘 향존하고 있다. 이러한 부작용을 최소화하는 것이 치료성적을 향상시키는 길이기도 하다.

임상에서 가장 흔한 경우로 흉부에 발생한 악성종양 (폐암, 식도암, 림프종, 유방암, 종격동 전이암 등) 의 방사선 치료시 식도의 일부 또는 전부가 방사선 조사부위에 포함되게 된다. 이때 방사선에 의한 식도염이 거의 전체 환자에서 나타나고 이 식도염 증상으로 인하여 방사선치료가 중단 또는 포기되는 경우도 종종 경험하고 있다. 이러한 방사선에 의한 일시적이지만 고통스러운 식도염의 발생을 줄이기 위해 여러 가지 방법들이 시도되고 있다. 즉, 종양에만 최대선량을 집중 조사하기 위해 최근 개발된 beam's eye view를 이용하는 3차원 입체조형 방사선치료, 방사선 차폐효과를 높이기 위한 다엽콜리메이터의 이용, 그리고 다양하게 변형된 분할조사법등이 시도되고 있으나 아직 만족할 만한 효과를 거두지 못하고 있다 [1,2]. 또한, 방사선 조사시 주변의 정상 장기나 조직을 보호하기 위한 방사선보호제 또는 종양만을 더 방사선에 예민하게 하는 방사선감작제에 대한 연구가 시도되어 일부에서는 임상적으로 응용되고 있다 [3-6]. 지금까지 알려진 방사선보호제로는 cystaphos, amifostine, WR-1607 (d-CON) 등이 있으나 아직 연구단계에 있거나 독성때문에 흔히 사용치 못하고 있다 [7].

최근 sucralfate가 구강암, 부인과 종양, 직장암 등에서 방사선 치료시 부작용을 예방하는 방사선 보호제로서의 역할이 활발히 연구되고 있다. [3,4,8,9]. 원래 sucralfate는 역류성 식도염, 미란성 위염, 위·십이지장 궤양, Helicobacter pylori 감염 등의 예방과 치료제로서의 세포 보호 효과가 있는 것으로 알려져 있다 [10-12]. 김현숙과 윤세철 [6]은 sucralfate가 방사선조사시 위 장관 점막에 대한 방사선보호작용이 있다는 보고를 하였으나 식도를 대상으로 한 연구는 이루어

지지 않은 상태이다.

이에 저자들은 방사선조사에 의해 발생된 식도염을 sucralfate가 완화내지는 예방할 수 있는지 알아보고자 본 실험을 시행하였다.

재료 및 방법

재 료

실험동물은 암수 구별없이 생후 4-5개월된 체중 200-250 gm의 건강한 흰쥐 Sprague-Dawley 60마리를 이용하였다. 실험동물은 실험 1주일 전부터 온습도가 조절된 동일한 사육조건에서 적응시킨 후 실험을 실시하였다.

실험 방법

● 실험군

정상대조군, sucralfate군, 실험군 (방사선 단독 조사군, 방사선조사-sucralfate병용군) 으로 구분하였다. 실험군은 다시 방사선조사량에 따라 10 Gy와 20 Gy군으로 나누었다 (Table 1). 실험동물은 정상대조군과 sucralfate군의 경우 6마리씩, 그리고 나머지 실험군은 각각 12마리씩 배정하였다. 정상대조군은 방사선조사나 약물을 투여하지 않고 생리식염수를 sucralfate투여군과 동일한 방법으로 투여하였다. 방사선조사-sucralfate병용군은 sucralfate (Ulcermin®, 중의제약, 한국) 투여후 30분 이내에 방사선 조사를 시행하였고 모든 흰쥐는 실험 시작전 6시간동안 공복상태를 유지하였다. 실험에 사용한 sucralfate는 팩에 들어있는 현탁액으로 흰쥐 30마리에 특수 제작한 주사기를 이용하여 식도 내에 흰쥐 체중 kg당 500 mg을 경구 투여하였다. sucralfate투여는 실험시작후 희생시킬 때까지 매일 일정한 시간에 동일량을 1회씩 투여하였다. 정상대조군과 sucralfate군은 일정에 따라 희생시켰고 나머지 실험군은 흰쥐를 방사선 조사후 3일, 7일, 14일, 28일째에 각 군당 3마리씩 희생시켰다. 방사선 조사량과 sucralfate투여량은 임상적용을 가상하여 결정하였으며, 예비실험을 통하여 실험방법의 적합여부를 확인하였다 [13,14]. 방사선 조사는 흰쥐를 마취시킨 후 (Ketamine®, 2mg/kg) 양와위로 흰쥐의 몸체에 맞는 특수 제작한 고정틀에 고정시키고 납 차폐를 제작하여 머리, 복부와 사지를 방사선으로부터 제외시켜 식도가 지나가는 흉부에만 방사선 조사를 받도록 하였다. 방사선 조사는 6 MV 선형가속기 (Simens, Mevatron MX-2, USA)를

Table 1. Grouping of Experimental Animals

Group	Observation time				Number of animals
	3 days*	7 days	14 days	28 days	
Normal control	1	1	1	1	4
Sucralfate [†]	1	1	1	1	4
Radiation [‡] alone 10 Gy	3	3	3	3	12
20 Gy	3	3	3	3	12
Radiation & 10 Gy	3	3	3	3	12
Sucralfate 20 Gy	3	3	3	3	12
Total Number of animals					60

* Post-irradiation day

[†] Sucralfate, (500 mg/kg) p.o. q.d. till sacrifice

[‡] Single external irradiation (6 MV X-ray, SAD 100cm, A-P 10 Gy & 20 Gy)

이용하고 선원 중심축 거리는 100 cm, 분당 선량을 200 cGy로 1회 흉부 전면 (anteroposterior) 1문 조사하였다. 흰쥐 체중의 변화를 비교하기 위하여 방사선 조사 전일부터 격일로 흰쥐를 희생시킬 때까지 체중을 측정하였다 (Table 1).

● 바륨-식도조영술

방사선조사후 7일, 14일, 28일째에 barium sulfate (Solotop®, 태준제약, 한국)를 동일 방법으로 먹인 후 식도촬영을 실시하여 정상대조군, sucralfate군, 10 Gy와 20 Gy 실험군 (방사선 단독조사군, 방사선조사-sucralfate병용군)을 각각 비교하였다.

● 병리조직학적 소견

각 군별로 방사선조사후 계획에 따라 경추 탈구로써 희생시킨 다음 부검을 실시하였다. 흉강 및 복강내 병변 발생유무를 확인하되 특히 식도 전장을 적출하여 세밀하게 외관과 점막의 육안적 소견을 관찰하고 절개하여 코르크판에 고정시킨 후 10% 중성 포르말린에 고정하였다. 이들 채취된 조직은 파라핀에 포매하여 절편을 만든 다음

hematoxylin-eosin 염색을 한 후 현미경 관찰을 하였다. 필요에 따라 periodic acid-Schiff와 같은 특수 염색을 하여 조직변화를 관찰하였다.

식도 손상의 정도를 객관적으로 평가하기 위하여 Lillemoe들 [15] 이 제시한 방법을 근거로 광학현미경을 이용한 병리조직학적 소견을 평가지표로 삼았다. 광학현미경에 의한 병리조직학적 소견은 두명의 관독의사가 실험과정을 모른 채 모든 조직변화에 대한 손상등급으로 분류하고 이 손상등급을 통계 처리하였으며 병변의 정도에 따라 5 등급으로 분류한 후 점수화하였다.

1 : 정상 식도, 2 : 정상상피와 경도의 점막하층 부종, 3 : 정상상피와 중등도 또는 고도의 점막하층 부종, 4 : 정상 기저세포층과 광범위한 상피세포의 미란, 5 : 광범위한 상피세포의 소실과 점막하층의 출혈, 염증소견으로 나누었다.

정상은 1로 하고 심한 손상이 있을 때는 5로 하여 각각의 손상정도를 1-5의 점수로 표시하여 점수화하였다.

● 통계학적 검정

실험결과에 따른 통계 처리로 체중의 변화는

다변량분석을 통한 반복측정자료 통계를 이용하였으며, 병리조직학적 소견의 결과는 비모수적 검정 방법으로 분석하였으며 분석에는 Wilcoxon rank-sum test를 이용하였다. p값이 0.05미만의 경우를 유의하게 판정하였다.

결 과

체중 변화

정상대조군과 sucralfate군의 평균 체중 증가의 값은 각각 7.33 gm, 5.65 gm이었으며 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 10 Gy 및 20 Gy 방사선 단독조사군의 평균 체중 증가는 각각 3.1 gm과 1.6 gm이었으며 이는 정상대조군에 비하여 체중 증가가 매우 떨어진 차이를 보였다 (p=0.03, p=0.02). 또한 10 Gy 및 20 Gy 방사선조사-sucralfate병용군간의 평균 체중 증가는 각각 4.1 gm과 2.8 gm이었으며 정상대조군과 비교시 체중 증가가 떨어지는 차이를 보였다 (p=0.04, p=0.02). 그리고, 10 Gy 및 20 Gy 모두 방사선단독 조사군과 방사선-sucralfate병용군 사이에 있어서는 체중 증가의 차이는 없었다.

식도조영술 소견 (Fig. 1)

- a : control group.
- b : 10 Gy radiation alone group on 14 days after irradiation showed diffuse narrowing and spasticity of the entire length of esophagus.
- c : 10 Gy radiation-sucralfate combination group on 14 days after irradiation showed almost similar to that of control one.

Fig. 1. Barium esophagogram of Rat

정상대조군과 sucralfate군의 바륨-식도조영술은 정상 소견이었다 (Fig. 1-a). 10 Gy 및 20 Gy 방사선 단독조사군에서 방사선 조사후 7일째부터 식도전장에 걸쳐 식도 내강이 좁아지고 경직성을 보였으며 방사선 조사후 14일째는 더욱 진행된

소견이 관찰하였다 (Fig. 1-b). 10 Gy 및 20 Gy 방사선조사-sucralfate병용군에 있어서 정상대조군과 유사한 소견이 10 Gy 방사선조사-sucralfate병용군에서 관찰되었으며 (Fig. 1-c) 20 Gy 방사선조사-sucralfate병용군에서는 20 Gy 방사선 단독조사군과 유사한 결과를 보였다.

병리조직 소견 및 병리조직학적 손상등급

- 1 : control group.
- 2a : 10 Gy radiation group on 3 days after irradiation. Noted mild to moderate edema in mucosa..
- 2b : 10 Gy radiation-sucralfate combination group on 3 days after irradiation revealed only minimal changes. Noted slight edema in the lower submucosa.
- 3a : 10 Gy radiation group on 28 days after irradiation. Noted slight submucosal edema with congestion.
- 3b : 10 Gy radiation-sucralfate combination group on 28 days after irradiation. Noted repair with normal architecture.
- 4a : 20 Gy radiation group on 3 days after irradiation. Noted marked condense, thinner keratinized squamous epithelium and severe submucosal edema.
- 4b : 20 Gy radiation-sucralfate combination group on 3 days after irradiation. Noted mild mucosal edema and marked submucosal edema with congestion.

Fig. 2. Microscopic findings of rat esophagus (H & E stain, x100)

● 병리조직 소견 (Fig. 2-4)

방사선조사후의 흰쥐 식도의 조직학적 변화는 방사선 조사량, sucralfate 투여 여부에 따라 다양하게 관찰되었다.

- 1) 10 Gy 방사선 단독조사군은 방사선 조사후

대조군 (Fig. 2-1) 과 비교시 방사선 조사후 3일째부터 경도 또는 중등도의 각화상피의 변성, 탈락 및 경도 또는 중등도의 점막하부층, 충혈 등이 관찰되었으며 방사선 조사후 28일째에는 경도 내지 정상 소견을 나타내었다 (Fig. 2-2a, 3a). 10 Gy 방사선조사-sucralfate병용군에서는 방사선 조사후 3일째부터 경도의 점막하층 부종만이 관찰되었으며 방사선 조사후 28일째에는 모두 정상으로 회복되었다 (Fig. 2-2b, 3b).

2) 20 Gy 방사선조사시 방사선 조사후 3일째부터 중등도 또는 고도의 점막하부층 및 점막하출혈, 상피세포의 소실, 염증반응 등이 관찰되었으며 이러한 소견은 방사선 조사후 28일째까지 지속되어 관찰되었다 (Fig. 2-4a). 20 Gy 방사선조사-sucralfate병용군에는 방사선 조사후 3일째부터 20 Gy 방사선 단독조사군과 유사한 조직소견을 보였으며 방사선 조사후 28일째까지 지속적으로 관찰되었다 (Fig. 2-4b).

● 병리조직학적 손상등급 (Table 2)

중간 손상등급을 비교시 방사선 조사후 3일 및 7일째는 유의한 차이를 보였으나 ($p=0.03$, $p=0.04$) 14일 및 28일째는 차이가 없었다. 그리고, 20 Gy 방사선조사후 식도의 중간 손상등급은 20 Gy 방사선 단독조사군과 20 Gy 방사선조사-sucralfate병용군간에는 방사선 조사후 3일, 7일, 14일, 28일째 모두 차이가 없었다.

고찰

Sucralfate는 임상적으로 역류성식도염, 미란성 위염, 소화성궤양, Helicobacter pylori 감염 등의 예방과 치료에 이용되고 있다 [10-12]. 이와 관련된 기전으로는 펩신과 담즙의 흡수, 중탄산염과 프로스타그란딘의 분비 증가, 점액 분비의 증가, 미세 혈관의 보호와 적절한 혈류유지, 점막 증식층의 보호, 표피 성장 인자와의 결합 촉진, 상피 세포의 재생 촉진 등을 통하여 점막 손상의 보호 및 재생 기능을 촉진할 뿐 아니라 점막에 대한 방어 기전을 증강시키는 효과가 있다고 알

Table 2. Histologic damage scores of Experimental Groups

Time/Group	Normal control	Sucralfate	Radiation alone						Radiation + Sucralfate					
			10 Gy*			20 Gy†			10 Gy†			20 Gy§		
			Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
3 days	1	1	3	1	4	3	3	4	2 [†]	1	3	3	2	4
7 days	1	1	3 [¶]	1	4	4	2	5	2 [¶]	1	3	3	2	4
14 days	1	1	2	1	3	4	2	5	2	1	2	3	2	4
28 days	1	1	1	1	2	3	2	4	1	1	2	3	2	4

*,†,‡,§ $p<0.05$ by Wilcoxon rank sum test, comparison with Normal control.

¶,¶ $p<0.05$ by Wilcoxon rank sum test, 10 Gy radiation alone compared with 10 Gy radiation + sucralfate

10 Gy 및 20 Gy 방사선 단독조사군의 식도 병리조직학적 중간 손상등급이 정상군에 비교하여 각각 높았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.03$, $p=0.008$). 또한 10 Gy 및 20 Gy 방사선조사-sucralfate병용군에서 정상군과 비교시 각각 중간 손상등급이 높았으며 유의한 차이를 보였다 ($p=0.04$, $p=0.02$). 10 Gy 방사선 단독조사군과 10 Gy 방사선조사-sucralfate병용군간의

려져 있다. 방사선 조사후 구강 또는 위장관 점막 손상으로 인한 부작용을 억제하기 위한 방법으로 sucralfate를 이용하여 동물실험 및 임상에서 다양하게 시도되었다 [5,12,16]. 특히 두경부종양에서 방사선치료시 예방적인 sucralfate의 투여를 시행한 결과 도움이 되었다는 일부 보고 [5, 17] 와 항암제 투여시에도 sucralfate가 항암제투여에 따른 구강내 부작용을 줄일 수 있었다는 보고가

있다 [18]. 그러나 실제 임상실험에서는 동물실험과 유사한 결과는 얻지 못하였다 [3, 19]. 이와 관련되어 알려진 여러 가지의 sucralfate에 대한 설명으로 구강 또는 위궤양 병소의 치유를 촉진시키는데 이는 sucralfate가 점막 심부의 증식층을 보호함으로써 탈락된 상피세포를 신속하게 재생시키고 육아조직을 형성함으로써 도움을 준다고 한다. 또한 산, 효소, 구강섭취에 따른 자극물 등에 노출된 부위들을 sucralfate가 보호할 수 있다고 알려져 있다. Shenep들 [17]은 두경부 방사선조사시 sucralfate투여군과 플라세보군을 비교한 결과, 구강점막염으로 인한 동통은 sucralfate투여군에서 58%, 플라세보군에서 25%의 감소를 보여 sucralfate의 투여가 도움을 주었다고 보고하였다. Solomon [20]은 19명을 대상으로 항암제를 sucralfate와 병용투여시 55%에서 구강점막염에 도움이 되었다고 보고하였다. 또한 Pfeiffer들 [18]은 5일 동안 FP (5-fluorouracil, cisplatin) 항암제투여시 sucralfate를 병용투여하여 40명의 환자들중 23명에서 점막부종, 미란과 궤양을 감소시켜 주었다고 하였다. Sucralfate가 방사선 조사와 관련되어 구강 또는 위장관 점막을 대상으로 한 일부 연구에서 방사선 부작용을 감소시키는데 도움을 주는 것으로 알려져 있다 [3,6].

일반적으로 폐암, 식도암, 임파선암, 유방암, 종격동 전이암 등의 흉부종양에 대한 방사선 치료시 방사선 조사부위에 불가피하게 식도가 포함됨으로써 방사선에 의한 다양한 양상의 식도 손상이 발생하는데 방사선 조사 1-2주부터 방사선에 의한 식도염이 발생하여 지속적인 치료에 문제가 발생할 수 있다. 방사선 식도염의 증상은 그 정도에 따라 다양하지만 주로 흉골후부의 불쾌감, 소작감 또는 연하곤란 등을 호소하기도 한다. 연하곤란은 처음에는 간헐적으로 나타나다가 지속적으로 되면서 식사 형태가 고형식, 연식, 유동식순으로 가능하게 되며 그에 따라 체중감소와 영양상태가 매우 불량해짐으로써 방사선치료를 중단하게 되어 결국은 환자의 생존율에도 중대한 영향을 끼치게 된다. 이러한 식도 손상에 따른 증상을 완화 또는 예방하기 위해 여러 방법이 이용되어 왔다. 그에 따른 치료로는 고칼로리의 유동식의 복용, 자극적인 음식의 절제, 국소마취제, 진통제 등이 권장되어 왔으나 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있는 실정이다.

식도는 위장관에 비해서 방사선에 의한 변화가 비교적 적고 재생 또한 느린 편이다. 방사선조사

에 의한 식도의 손상은 조사량이 20 Gy에 이를 때까지는 조사량과 손상정도가 비례하며, 20 Gy 이상일 때는 점막세포가 파괴되어 상피세포의 재생이 불가능하게 된다. 방사선조사후 시간경과에 따른 식도의 병리학적 변화를 보면 방사선조사 3일 후부터 기저세포층의 완전한 공포화와 각질층상피층이 점차 얇아지고 점막하 부종이 관찰된다. 방사선조사후 1-2주에는 기저세포층의 증식, 상피세포의 재생, 식도점막부의 국소적 탈락, 국소적으로 점막하층과 근육층에 원형세포성 염증세포가 침윤되고 내강의 폐쇄가 관찰된다. 2주 후에는 중층상피세포층의 재생과 증식이 관찰되며 또한 각화상피의 탈락과 감염이 관찰되기도 한다. 3주 이후에는 식도의 완전한 재생과 기저세포의 증식, 점막하층의 두께가 두터워지며 각화층의 두께도 점차적으로 정상화된다. 방사선조사 4주 후가 되면 거의 정상식도의 모양을 갖추게 된다. 따라서 흰쥐를 대상으로 한 동물실험에서 식도에 방사선조사후에는 음식 섭취 감소와 체중 감소에 따른 활동의 감소가 수반되고 전신쇠약과 함께 사망에 이르는게 보통이다 [14,21,22].

본 연구에서 10 Gy 방사선 단독조사군과 방사선조사-sucralfate병용군을 비교할 때 방사선에 의한 식도손상 정도가 방사선조사-sucralfate병용군에서 작았으며 방사선조사후 3일과 7일째에는 통계학적인 차이를 나타냈는데 ($p=0.04, 0.03$) 이는 앞에서 설명한 sucralfate의 다양한 세포 보호 기전에 의해 이루어진 것으로 볼 수 있었다. 즉 방사선조사-sucralfate병용군이 방사선 단독조사군에 비해 비교적 점막의 파괴가 작아 점막재생이 가능하였다고 본다. 그리고, 10 Gy 방사선조사군에서 방사선조사 14일과 28일째에 방사선 단독조사군에 비하여 sucralfate병용 투여효과가 통계적 유의성이 없었던 것은 10 Gy 방사선조사후 14일과 28일경에는 정상대조군 수준으로 방사선에 의한 식도 변화가 재생되었기 때문으로 해석되었다. 한편 체중 증가는 조직학적 소견과 유사한 결과를 보인 반면 식도조영술 소견은 육안적 병변의 차이를 감별하는 관계로 방사선에 의한 식도 손상이 미미 하였기 때문에 식도조영술 검사상 양 군의 차이를 관찰할 수 없었던 것으로 생각되었다.

20 Gy 방사선 단독조사군과 방사선조사-sucralfate병용군간의 비교시는 방사선에 의한 식도손상이 방사선조사-sucralfate병용군에서 작았지만 통계학적인 의미는 없었다. 이는 양 군간의 조직학적 변화가 비슷했던 것으로 추정할 때 방사선에 의

한 점막하부종, 염증세포의 침윤 등의 변화를 sucralfate가 막을 수 없었던 것으로 생각되었다. 특히 식도조영술에서 관찰되었던 7일과 14일째에 방사선 식도염의 소견이 양 군에서 관찰되었던 것과 조직소견 및 조직손상 등급에서도 차이가 없었던 것에서도 알 수 있었다.

결 론

본 연구의 결과를 살펴볼때 sucralfate는 20 Gy 이하의 한계선량 이내에서 흉부 방사선조사시 식도에 대한 방사선보호제로서 사용이 가능할 것으로 생각되었다. 특히 10 Gy 방사선조사-sucralfate병용군을 방사선 단독조사군과 비교할 때 sucralfate의 방사선보호 효과를 확인할 수 있었다. 다만 본 연구에서는 단일방사선조사 후에 나타난 체중, 식도조영술 및 조직학적 변화만을 관찰함으로써 sucralfate의 효과를 알아보았다. 그러므로, 향후 이를 임상적으로 적용하기 위해서는 다양한 방사선조사량, 조사방법, sucralfate의 투여 방법, 시기, 용량 등에 대한 다각적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. S. Vijayakumar, L.C. Myriantopoulos, I. Rosenberg, H.J. Halpern, N. Low, and G.T.Y. Chen, Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques of non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21, 779-788(1991).
2. J.M. Galvin, X.G. Chen, and R.M. Smith, Combining multileaf fields to modulate fluence distributions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 27, 697-705(1993).
3. J.B. Epstein and F.L.W. Wong, The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 28, 693-698 (1994).
4. R. Henriksson, L. Franzen, and B. Littbrand, Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer, *J. Clin. Oncol.*, 10, 969-975(1992).
5. T.A. Makkonen, P. Bostron, P. Vilja. and H. Joensuu, Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation induced mucositis: a placebo controlled double blind randomized study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 30, 177-182(1994).
6. 김현숙, 윤세철, 방사선조사에 의한 흰쥐 위점막손상에 대한 sucralfate의 보호효과, 가톨릭 대학원 의학부 논문집, 2월, 255-262(1997).
7. E.J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Co., 136-143(2000).
8. R. Kochhar, S.L. Sharma, B.B. Gupta, and S.K. Mehta, Rectal sucralfate in radiation proctitis, *Lancet*, 2, 400(1988).
9. M.G. Northway, M.W. Scobey, and K.R. Geis-inger, Radiation proctitis in the rat: sequential changes and effect of anti-inflammatory agents, *Cancer*, 62, 1962-1969(1988).
10. D. Hollander, A. Tarnawski, W.J. Krause, and H. Gergely, Protective effect of sucralfate against alcohol induced gastric mucosal injury in the rat, *Gastroenterology*, 88, 366-374(1985).
11. W.D. Ree, Mechanisms of gastroduodenal protection by sucralfate, *Am. J. Med.*, 91, 58-63(1991).
12. E.J. Schweitzer, B.L. Bass, L.F. Johnson, and J.W. Harmon, Sucralfate prevents experimental peptic esophagitis in rabbits, *Gastroenterology*, 88, 611-619(1985).
13. M.G. Northway, H. Libshitz, J. West, H.R. Withers, A.K. Mukhopadhyay, B. Osborne, I.A. Szwarc, and G.D. Dodd, The opossum as an animal model for studying radiation esophagitis, *Radiology*, 131, 731-735(1979).
14. T.L. Phillips and G. Ross, Time dose relationships in the mouse esophagus, *Radiology*, 113, 435-440(1974).
15. K.D. Lillemoe, L.F. Johnson, and J.W. Harmon, Alkaline esophagitis: a comparison

- of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus, *Gastroenterology*, 85, 621-628(1983).
16. R. Henriksson, L. Franzen, C. Edbom, and B. Littbrand, Sucralfate : prophylaxis of mucosal damage during cancer therapy, *Scand. J. Gastroenterol*, 30(Suppl 210), 45-47(1995).
 17. J.L. Shenep, D.K. Kalwinsky, P.R. Hutson, S.L. George, R.K. Dodge, K.P. Blankenship, and N. Thornton, Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis, *J. Pediatr*, 113, 768-793(1988).
 18. P. Pfeiffer, E.L. Madsen, O. Hansen, and O. May, Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy, *Acta. Oncol.* 29, 171-173 (1990).
 19. C.L. Loprinzi, C. Ghosh, and J. Camoriano, Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy, *J. Clin. Oncol*, 15, 1235-1238(1997).
 20. M.A. Solomon, Oral sucralfate suspension for mucositis, *N. Eng. J. Med*, 315, 459-460(1986).
 21. W.B. Seaman and L.V. Ackerman, The effect of radiation on the esophagus, *Radiology*, 68, 534-540(1957).
 22. E.E. Soffer, F. Mitros, J.F. Doornbos, J. Friedland, J. Launspach, and R.W. Summers, Morphology and pathology of radiation induced esophagitis, *Dig. Dis. Sci.* 39(3), 655-660(1994).