

## 술전 방사선 및 화학약물 치료 후 수술시기에 따른 대장문합부의 견고성

영남대학교 의과대학 외과학교실 및 <sup>1</sup>해부학교실

윤성수 · 김동식 · 김춘직 · 김상운 · 김재황  
서보양 · 심민철 · 권광보 · 성언기<sup>1</sup>

= Abstract =

### Effects of Preoperative Chemoradiotherapy on the Healing of Colonic Anastomosis with the Lapse of Operation Time in the Rat

Sung Su Yun, M.D., Dong Sik Kim, M.D., Chun Jik Kim, M.D.  
Sang Woon Kim, M.D., Jae Whang Kim, M.D., Bo Yang Suh, M.D.  
Min Chul Shim, M.D., Koing Bo Kwun, M.D. and Un Ki Sung, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Surgery and <sup>1</sup>Anatomy, College of Medicine, Yeungnam University*

**Purpose:** Preoperative chemoradiotherapy has become an important adjunct in the management of rectal cancer. But both systemic toxicity of chemotherapy and local effect of radiation interfere wound healing of intestinal anastomosis and ultimately may lead to anastomotic leak and septic complications. The purpose of this study is to determine the optimal time interval between preoperative chemoradiotherapy and anastomotic construction, and it was evaluated by security of anastomotic construction. **Methods:** One hundred and twenty male Sprague Dawley rats weighing approximately 250 g were randomly divided into 4 groups (Control group; n=40, Group 1; n=20, Group 2; n=20, Group 3; n=40). The control group (n=20) underwent anastomotic construction at 1 week after general anesthesia without preoperative chemoradiotherapy. The experimental animals (group 1, 2, 3) received preoperative chemoradiotherapy with 5 daily dose (20 mg/kg) of 5-fluorouracil and single dose of 1500 cGy radiation at the rectosigmoid junction under general anesthesia on the day after last dose of chemotherapy. And group 1~3 subsequently underwent a laparotomy to make anastomotic construction at 1 week (Group 1), 2 weeks (Group 2), and 3 weeks (Group 3; n=20) after completion of chemoradiotherapy. The security of anastomotic construction was determined by bursting pressure, tissue hydroxyproline content, gross and microscopic findings of anastomotic area at the 5th and 10th post-operative day after anastomotic construction. To evaluate systemic toxicity after che-

moradiotherapy, serial body weight and alteration of CBC were measured in the control group (n=20) and Group 3 (n=20) without anastomotic construction. **Results:** At the 5th postoperative day, Mean bursting pressures of the all treated groups were lower than that of the control group (Control group;  $88 \pm 23$  mmHg, Group 1;  $49 \pm 22$  mmHg, Group 2;  $56 \pm 17$  mmHg, Group 3;  $78 \pm 23$  mmHg). The difference was not significant in the group 3 compared with the control group. Body weight decreased in the all treated animals. The mean body weight was lowest on the day 8 after completion of chemoradiotherapy and then it gradually increased. WBC and platelet counts also decreased in the all treated animals. WBC count was lowest on the day 1 and platelet count was lowest on the day 3 after completion of chemoradiotherapy. Mean hydroxyproline contents at the anastomotic sites in the all treated groups were higher than that of the control group, especially in the group 2 and 3. Similar histologic changes were observed in both group 3 and control group. **Conclusion:** The results suggest that the optimal time interval for safe intestinal anastomosis after preoperative chemoradiotherapy is 3 weeks or later.

**Key Words:** Preoperative chemoradiotherapy, Bursting pressure, Hydroxyproline, Anastomotic construction

## 서 론

대장 및 직장암은 서구지역을 통틀어서 유방암과 폐암 다음으로 많은 발생이 보고되고 있고,<sup>1</sup> 우리나라의 경우에는 조사기관에 따라 약간의 차이는 있지만 일반적으로는 자궁암과 위암, 간담도계 암 다음으로 4번째 혹은 5번째의 발생 빈도를 나타내고 있으며 최근에는 인구의 고령화와 식습관의 서구화로 인해서 발생이 증가하리라 예측되고 있다.<sup>2</sup>

직장암의 치료는 수술적 절제술이 근간을 이루고 있다. 20세기 초기에는 항문을 통하거나 치골후방접근을 통하여 수술을 시행하여 국소재발에 의한 사망이 높았으나, 1908년 Ernest Miles가 현재 저위직장암에서 표준 수술로 인정되고 있는 복회음절제술(abdominoperineal resection)을 시행, 보고함으로써 수술적 치료에 획기적인 전환점을 맞이 했다. 그 이후 수술 경험의 축적 및 수술기구(surgical stapler)의 개발로 현재는 상직장, 중직장에서는 항문을 그대로 보존하는 저위전방절제술을 실시하여 환자의 삶의 질 또한 개선 되었다.

그러나 직장암환자에서 외과적 절제술만 시행할 경우 20~40% 정도의 국소재발과 원격전이가 보고되고<sup>3,4</sup> 있어 최근에는 술전 보조요법으로 방사선 치료, 혹은 방사선과 5-Fluorouracil을 병합치료하는 방법이 소개되고 있고, 이를 통하여 병기의 감소와 국소재발률의 감소 및 생존율의 개선이 보고되고 있다.<sup>5-7</sup>

직장암에서 술전 방사선 및 화학약물요법은, 외과적 혈관결찰 전에 산소공급이 충분한 조직에 적용되므로 방사선 및 화학약물요법에 대한 조직의 감수성을 높일 수 있고,<sup>8</sup> 술후의 경우와는 달리 소장이 골반강 내에 유착되어 있지 않으므로 방사선 치료로 인한 손상을 줄일 수 있으며,<sup>9</sup> 병기의 감소를 가능하게 하고,<sup>10</sup> 수술 중 암세포의 유출을 줄일 수 있으며,<sup>11</sup> 절제율을 높이고<sup>12</sup> 직장을 보존할 수 있는 술식으로 전환이 가능하다는<sup>13</sup> 것 등의 많은 장점이 있어, 주로 진행병기에서, 다양한 치료계획으로 시행되고 있다.

그러나 술전 방사선 및 화학약물치료에 따른 수술초기 장문합부의 치유능력 저하와 신체 면역기능의 감소로 인한 전신부작용의 발생이 예상되어, 외과적의 입장에서 술전 처치 후 가능한

빠른 시기에 수술적 절제술을 시행하고자 하나 이를 뒷받침할 만한 이론적인 배경이 없는 실정에 있다.

이에 연구자들은 술전 방사선 및 화학약물요법을 실시하고 문합부에서 발생하는 치유능력의 저하와 전신부작용의 발생여부를 수술시기별로 관찰하고, 술전 방사선 및 화학약물요법을 받지 않은 대조군과 비슷한 문합부의 치유능력을 나타내며, 전신부작용이 회복되는 시기를 찾아, 술전 방사선 및 화학약물치료 후에 안전성이 확보된 가장 빠른 수술시기를 찾아내기 위해 본 연구를 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1) 실험동물

체중 250 gm 정도의 생후 약 8주된 Sprague Dawley종(대한실험동물센터) 흰쥐 수컷 120마리를 사용하였다.

### 2) 실험군의 분류

실험군은 대조군과 제 1군, 2군 및 3군의 4개의 군으로 분류하고 대조군과 제 3군은 각 군당 40마리, 제 1군과 2군은 각 군당 20마리씩을 사용하였다. 술전 방사선 및 화학약물치료 후의 체중 및 혈액소견 관찰을 위해 대조군과 제 3군의 20마리는 수술을 시행하지 않고 체중과 혈액소견만 주기적으로 관찰하였다.

1군, 2군 및 3군은 술전 방사선 및 화학약물치료를 실시한 군으로 치료 종결후 수술시기에 따라 군을 분류하였으며 1군인 경우는 치료종결후 1주후, 2군인 경우는 2주후, 3군인 경우는 3주후에 수술을 실시하였고 대조군은 방사선 및 화학약물치료 없이 같은 조건만 가한 상태에서 제 1군과 같은 시기에 수술을 실시하였다.

수술은 흰쥐를 정중개복후에 S-자 대장과 직장이 만나는 부위에서 장간막의 혈류를 다치지 않고 대장을 단순절개하고 곧바로 1번 면봉합사를 사용하여 단단 봉합하였다.

### 3) 술전항암제의 투여

실험시작 5일 동안 제 1군, 2군 및 3군은 5-fluorouracil (중외제약®, 한국) 20 mg/kg<sup>14</sup>를 생리식염수 1 cc에 섞어 복강내에 주사하였으며 대조군의 경우는 생리식염수만 주사하였다.

### 4) 술전방사선 조사

실험시작 6일째 pentothal sodium 40 mg/kg를 복강내에 투여 전신마취 후, 고정틀에 앙와위로 사지를 고정시키고, 하복부의 직장 및 S-자 대장부위에 2.0×3.0 cm 크기로 방사선을 조사하였다. 방사선은 몸통의 정중선에서 조사량이 15 Gy가 되게 cobalt-원격치료를 사용하였으며, 조사야 밖은 7 cm의 납 차폐물을 이용하여 방사선을 차단하였다. 대조군인 경우는 전신 마취만 실시 후 회복시켰다.

### 5) 체중 및 혈액소견의 관찰

대조군과 제 3군 중 수술을 시행하지 않은 실험동물을 대상으로 체중과 혈액소견을 관찰하였다. 체중은 실험 시작후 매일 측정하였다. 혈액소견으로 백혈구와 혈소판 수의 증감을 실험 시작 전, 방사선 조사 직후, 방사선조사후 3일, 5일, 8일, 13일, 18일 및 20일째에 꼬리정맥을 통하여 혈액 1 cc 정도를 채취하여 분석하였다.

### 6) 문합부의 합병증

각군에서 수술후 5일과 10일째 에테르로 전신마취를 실시하고, 정중개복하여 문합부의 파열여부와 미세농양의 형성유무를 육안으로 관찰하였다.

### 7) 문합부의 파열압

문합부로부터 1 cm 떨어진 근위부와 원위부를 5번 실크봉합사로 결찰한후, 작은 관을 통하여 일정한 압력을 가하고 파열될때의 기포를 수중에서 관찰하는 Hendriks와 Mastboom이 고안한 방법<sup>15</sup>을 사용하였다.

### 8) 광학현미경적 관찰

방사선조사와 항암제투여에 의한 손상은 병리학적으로 다양한 변화를 보일 수 있으나 본 연구에서는 급성변화만을 관찰하였다. 각군에서 수술 후 5일째와 10일째에 문합부를 관찰하고 난후 포르마린에 고정하고 hematoxylin and eosin 염색 혹은 Masson's trichrome 염색을 하여 문합부 조직의 염증반응 정도, 혈관신생, 점막세포의 문합부로의 성장 및 교원질의 생성정도를 관찰하였다.

객관적인 관찰을 위하여 연구자외에 조직병리학자 2명에게 조인을 구하였으며 염증세포의 침윤정도, 혈관신생, 점막세포의 문합부로의 성장 및 교원질의 생성정도가 술후 10일째의 대조군과 비슷한 정도의 반응을 보이는 경우를 ++, 10일째 대조군보다 강한 반응을 보이는 경우를 +++, 10일째 대조군보다 아주 강한 반응을 보이는 경우를 ++++로, 10일째 대조군에 비하여 약한 반응을 보이는 경우를 +, 반응이 거의 관찰되지 않으면 ±로 기록하였다.

### 9) 조직내 hydroxyproline의 관찰

각군에서 수술후 5일째와 10일째 문합부에서 hydroxyproline의 양을 측정하였다.

Switzer가 소개한 방법<sup>16</sup>을 사용하였으며 조직 1 mg (dry weight)당의 함유량을 서로 비교하였다.

Hydroxyproline standard solution은 L-hydroxyproline 건조분말(Sigma®, 미국)을, chloramine T solution은 chloramine T (sigma®, 미국)와 ethylene glycol monoethyl ether (Fisher®, 미국)를 사용 제작하였으며, 발색반응을 위한 Ehrlich's 반응액은 p-dimethylaminobenzaldehyde (Fisher®, 미국)를 사용 제작하였다.

### 10) 통계처리

통계는 Window용 SPSS 프로그램(version 7.0)을 이용 하였다. 체중 및 혈액소견과 조직내의 hydroxyproline의 함량은 Mann-Whitney U-test로, 각군의 문합부의 파열압은 One-way ANOVA test를

실시하여 서로 비교 하였으며, 측정치의 표시는 평균±표준편차(mean±SD)로 하였고 p 값이 0.05 보다 적은 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 성 적

### 1) 체중의 변화

체중의 변화는 대조군과 제 3군 중 수술을 시행하지 않은 20마리를 대상으로 관찰하였다.

실험 시작전 대조군인 경우는 248±12 g (mean±SD: 이하 단위생략)이었고 실험군은 250±13 g으로 차이가 없었다.

대조군의 경우 체중은 지속적인 증가를 보였으나 실험군의 경우는 방사선조사후 8일째 193±22 g까지 감소한후 서서히 체중의 증가를 보여서 방사선 조사후 20일째는 297±24 g까지 체중의 증가를 보였다.

### 2) 혈액소견

실험군에서 치료 시작전, 방사선조사시, 방사선 조사후 1일, 3일, 8일, 13일, 18일 및 20일후 혈액 내의 백혈구와 혈소판 수를 측정하였다.

혈액의 백혈구 수는 실험 시작전 17,500±1,743 ×10<sup>9</sup>/L이었고 방사선조사 직후 6848±1,660×10<sup>9</sup>/

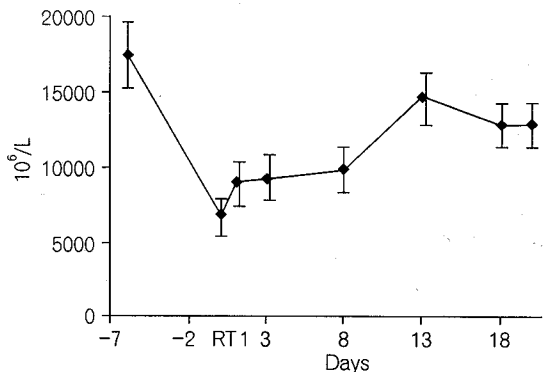
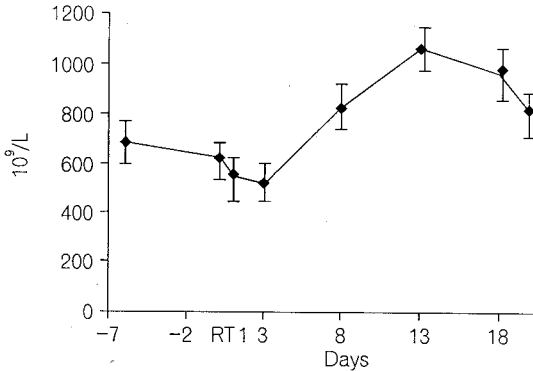
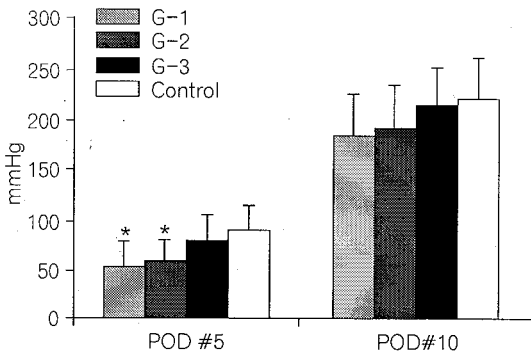


Fig. 1. Serial changes of WBC after preoperative chemoradiotherapy. Values are mean±SD. RT: radiotherapy. Chemotherapy: 5 daily dose (20 mg/kg) of 5-fluorouracil before RT.



**Fig. 2.** Serial changes of platelet count after preoperative chemoradiotherapy. Values are mean  $\pm$  SD. RT: radiotherapy. Chemotherapy: 5 daily dose (20 mg/kg) of 5-fluorouracil before RT.



**Fig. 3.** Bursting pressure of the control and experimental groups.

CONTROL: anastomotic construction at 1 week after anesthesia.

G-1: anastomotic construction at 1 week after chemoradiation.

G-2: anastomotic construction at 2 week after chemoradiation.

G-3: anastomotic construction at 3 week after chemoradiation.

POD: postoperative day.

\*: significantly lower than control ( $p < 0.05$ ).

L으로 가장 감소하였으며, 이후 서서히 회복되어 방사선 조사후 20일째는  $12,900 \pm 2,274 \times 10^9/L$ 로 회복되었다(Fig. 1).

혈액내의 혈소판 수의 변화는 실험 시작전  $683,200 \pm 34,500 \times 10^9/L$ 이었고 방사선 조사후 3일

**Table 1.** Histologic findings in the control and experimental groups

	Collagen fiber		Inflammation	
	POD#5	POD#10	POD#5	POD#10
C	+	++	+++	++
G-1	+	+	++++	+++
G-2	+	+++	++++	+++
G-3	+	++	+++	+++

	Vacular ingrowth		Epithelialization	
	POD#5	POD#10	POD#5	POD#10
C	$\pm$	++	$\pm$	++
G-1	$\pm$	+	$\pm$	+
G-2	$\pm$	++	$\pm$	++
G-3	$\pm$	++	$\pm$	++

C: anatomic construction at 1 week after anesthesia, G-1: anastomotic construction at 1 week after chemoradiation, G-2: anastomotic construction at 2 week after chemoradiation, G-3: anastomotic construction at 3 week after chemoradiation, POD: postoperative day.

째  $514,000 \pm 42,300 \times 10^9/L$ 으로 가장 감소한 후 회복되었다(Fig. 2).

### 3) 문합부의 합병증

대조군과 실험군에서 수술후 5일과 10일째 회복하여 관찰한 육안 소견상의 문합부의 파열은 전례에서 관찰할 수 없었으나 문합부의 국소적 미세농양은 대조군에서 1예, 제 1군에서 6예, 제 2군에서 3예, 제 3군에서 1예가 관찰되어 대조군과 제 3군에서 비슷한 소견을 보였다.

### 4) 문합부 파열압

문합부의 파열압은 술후 5일째 대조군, 제 1군, 2군 및 3군에서 각각  $88 \pm 8$ ,  $47 \pm 6$ ,  $56 \pm 7$  및  $78 \pm 9$  mmHg로 측정되었으며 술후 10일째의 문합부 파열압은 각각  $221 \pm 23$ ,  $183 \pm 28$ ,  $191 \pm 25$  및  $214 \pm 27$  mmHg로 측정되어 술후 5일째는 제 1군과 2군에서 대조군에 비해 문합부의 파열압이 의미있게( $P < 0.05$ ) 감소하였으나 술후 10일째는 실험군

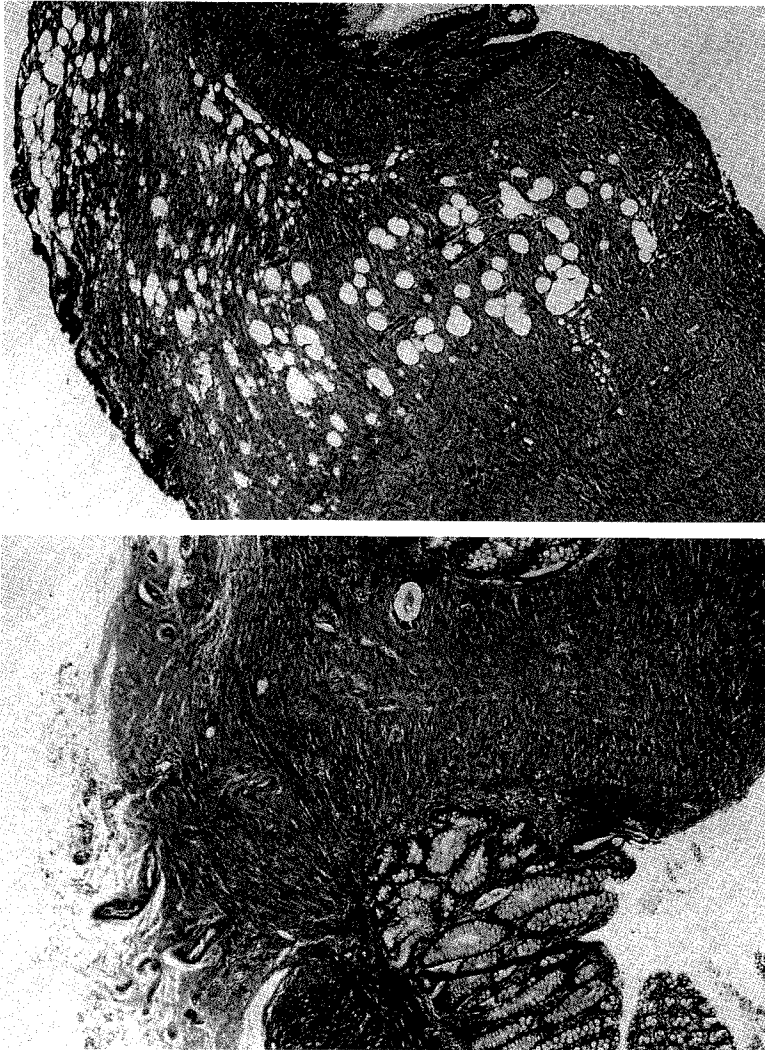


Fig. 4. Light microscopic findings show anastomotic site at the 10th postoperative day (right). Note that the group 2 (lower) shows stronger staining intensity of collagen fiber than the control group (upper) (Masson's trichrome stain, Magnification  $\times 100$ ).

모두에서 대조군에 비해 과열압의 감소는 있으나 통계학적인 유의성은 없었다(Fig. 3).

#### 5) 광학현미경 소견

Hematoxyline/eosin 염색과 Masson's trichrome 염색을 이용하여 술후 문합부의 조직표본을 염색하였다. 교원질은 Masson's trichrome 염색으로 푸르게 나타났으며, 술후 5일째의 교원질의 생성은

모든군에서 미약하였으나, 술후 10일째는 염색되는 교원질의 양이 모든군에서 증가하였고 특히 제 2군과 3군에서는 대조군에 비해 많은 교원질이 관찰되었다(Table 1, Fig. 4).

Hematoxyline/eosin 염색으로 염증소견등을 관찰한 결과, 술후 5일째는 대조군에 비해 제 1, 2, 3군 모두에서 심한 염증 소견을 나타내었고 제 1군에서는 심한 괴사 소견 및 점막 고유층 및 근육

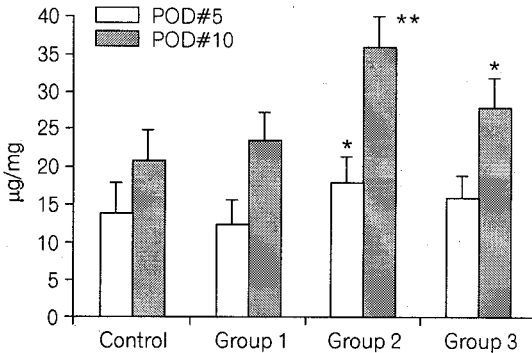


Fig. 5. Tissue hydroxyproline content of the control and experimental groups.

Control: anastomotic construction at 1 week after anesthesia.

Group 1: anastomotic construction at 1 week after anesthesia.

Group 2: anastomotic construction at 2 week after anesthesia.

Group 3: anastomotic construction at 3 week after anesthesia.

\*: significantly increased compared with control ( $p < 0.05$ )

\*\* : significantly increased compared with control ( $p < 0.01$ )

층의 일부 파괴 소견도 관찰되었다. 술후 10일째 대조군에서는 염증 소견은 거의 소실되었으나 제 1, 2, 3군에서는 정도의 차이는 있지만 염증 소견이 관찰되었다(Table 1).

신생혈관은 술후 5일째는 모든 군에서 관찰하기 어려웠으며 술후 10일째는 대조군과 제 2군 및 3군에서 비슷한 정도의 양이 관찰되었다(Table 1).

점막 상피세포의 문합부로의 성장은 술후 5일째는 모든 군에서 관찰하기가 어려웠고, 술후 10일째에 일부에서 나타나기 시작하였으며, 제 2군과 3군에서 대조군과 비슷한 결과를 보였다(Table 1).

### 6) 조직내 hydroxyproline

대조군에서는 술후 5일째 및 10일째 각각  $13.5 \pm 2.3$ 과  $20.6 \pm 3.5$   $\mu\text{g/mg}$  (dry weight)로 측정되었으며, 제 1군은  $12.2 \pm 2.5$  및  $23.4 \pm 4.2$   $\mu\text{g/mg}$ , 제 2군인 경우는  $17.7 \pm 3.2$ 와  $35.7 \pm 4.7$   $\mu\text{g/mg}$ , 제 3군인 경우는  $15.6 \pm 3.2$ 와  $27.8 \pm 4.2$   $\mu\text{g/mg}$ 로 측정

되어, 술후 5일째인 경우는 제 2군에서 대조군에 비해 의미있게 상승( $p < 0.05$ )하였으며 술후 10일인 경우 제 2군( $p < 0.01$ )과 3군( $p < 0.05$ )에서 대조군에 비해 상승하였다(Fig. 5).

## 고 찰

직장 및 대장암 환자에서 술전 요법으로 방사선 치료 단독이나 화학약물 치료를 병행 실시하여 장기생존율의 개선과 주 병소의 소실을 보이는 증례도 드물게 보고되고<sup>5,7</sup> 있으나 술전 방사선 및 화학약물 치료에 따르는 신체 면역 기능의 감소, 전신적 부작용의 발생, 상처 치유능력의 감소가 문제점으로 지적되고 있다.

직장암에서 술전 방사선치료는 국소재발을 감소시키고<sup>8</sup> 수술시 병기의 감소를 가져오며,<sup>10</sup> 술중 암세포의 유출도 막을 수 있는<sup>11</sup> 장점은 있으나 장, 요도, 신경 등 복강내 장기에 손상을 줄 수도 있다. 특히, 항문보전술식을 시행할 경우, 초기에 발생하는 문합부의 치유능력의 장애로 인한 장누출로 치명적인 결과를 초래할 수 있으며 후기에는 요관이나 주변신경의 손상 뿐만 아니라 출혈, 궤양, 누관형성, 협착과 섬유화현상 등이 직장 및 주위조직에서 발생한다.<sup>17</sup>

술전 방사선 조사량에 따른 상처 치유능력장애 발생에 대해서 Gorodetsky<sup>18</sup>은 단일 조사인 경우 8 Gy부터 상처 치유능력의 장애가 시작되며 20 Gy까지는 선량에 비례한다고 보고하였다. 본 연구에서 한 번에 조사한 15 Gy는 임상에서 흔히 사용하는 1.8 Gy로 분할조사하는 경우 45 Gy에 해당되며,<sup>19</sup> 실제 임상에서 사람에게 분할조사하는 경우는 통상선량을 50 Gy 이하로 하여 조사 후의 부작용을 막으려 하고 있으며,<sup>20</sup> 단일 조사량인 경우는 25 Gy가 조사가능한 최대 선량으로 보고되어 있다.<sup>21</sup>

술전 방사선조사에 의한 상처 치유능력 장애의 원인으로 Bernstein<sup>22</sup>과 Weiber<sup>23</sup>은 손상받은 섬유모세포가 상처의 치유과정에서 필요한 교원 섬유를 적절히 생산하지 못하고, 생성된 교원섬유

의 성숙과 재배열과정에도 장애가 생기며, 이러한 장애는 섬유모세포의 딸세포(daughter cell)에 까지도 전달되기 때문으로 알려져 있으며,<sup>22,23</sup> 술전 화학약물치료 역시 치료적인 측면에서 우위성은 이미 증명되었지만, 화학약물치료에 의한 전신 면역능력의 저하와 식욕 감퇴에 따른 체중감소 뿐만 아니라 교원질의 생성 장애 등에 의한 문합부의 치유능력 장애가 보고되어 있다.<sup>24</sup>

술전 화학약물 및 방사선치료를 병행 실시한 후 부작용을 관찰한 실험 논문은 많지 않지만, 술전 치료에 따르는 상처 치유능력의 장애와 전신부작용이 더 심화되리라 예상되므로 술전 치료후의 상처치유능력의 장애와 전신부작용으로부터 회복되는 시기를 찾아내기 위하여 본 실험을 시행하였다.

연구자들은 상처 치유능력의 장애 정도를 알기 위하여 문합부 조직내의 교원섬유 양의 간접지표가 되는 hydroxyproline의 양을 측정하였고, 문합부의 파열압, 문합부 주변의 국소합병증의 발생여부 및 문합부의 광학조직소견을 관찰하였으며, 전신부작용의 정도를 예측하기 위하여 체중의 변화와 백혈구 및 혈소판의 변화를 관찰하였다.

조직내의 hydroxyproline은 전체 교원질의 약 10%를 차지 하지만 교원질의 양을 대변하는 간접지표로 유용하게 사용되고<sup>25</sup> 있으나 문합부의 파열압과 조직내의 hydroxyproline 함량에 대한 상관관계에 대해서는 상반된 보고가 있다. 술전 방사선 치료후의 문합부 파열압의 감소의 원인으로 Russel<sup>26</sup>은 문합부 조직내의 hydroxyproline이 감소하기 때문이라고 지적하였으며, Graf<sup>27</sup>은 화학약물 치료후의 문합부 파열압 감소의 원인은 술전 화학약물치료에 의한 조직내 hydroxyproline 함량의 감소라고 보고하였다. 그러나 최근 Biert<sup>28</sup>은 조직내의 hydroxyproline의 함량과 문합부의 파열압은 완전한 상관관계를 보이지 않으며, 방사선 치료후 일정한 시간이 지나면서 방사선 치료에 의한 조직손상을 복구하는 과정이 진행되며, 이로 인해 많은 양의 hydroxyproline이 생성된다고 보고하였으며 Weiber<sup>14,23</sup>도 조직내의 hydroxyproline

의 양보다는 교원섬유의 성숙과 재배열 과정의 장애가 방사선치료후에 발생하는 장 문합부 치유 장애의 주원인으로 보고하였다.

본 연구 결과, 방사선 및 화학약물치료후 2주후에 수술한 군(제 2군)에서는 술후 5일과 10일 모두에서 문합부 조직내의 hydroxyproline양이 대조군에 비해 의미있게( $p < 0.05$ ) 높았으나, 문합부의 파열압은 술후 5일째인 경우 대조군에 비해 현저히 감소하였다. 반면 방사선 및 화학약물치료 3주후에 수술한군(제 3군)에서는 문합부 조직내의 hydroxyproline의 함량은 제 2군에 비해 감소하였으나 파열압이 제 2군에 비해 우수하며 대조군에 비해 비슷한 정도를 나타내어, 조직내의 hydroxyproline의 양과 문합부의 파열압과는 완전한 상관관계를 보이지는 않았다. 이러한 결과는 술전 방사선 치료후의 상처 치유능력의 감소가 문합부 조직내의 교원질의 생성 장애라는 주장<sup>26,27</sup>과는 상반되는 것으로 문합부의 견고성은 교원질의 양보다는 교원섬유의 성숙과 재배열과정 혹은 이밖의 다른 요인에 의한다는 관찰자의 보고들<sup>23,28</sup>과 일치하였다.

문합부 조직내의 hydroxyproline의 함량이 제 2군과 3군에서 대조군에 비해 증가되어 있었고 광학조직 현미경 소견 역시 이와 일치하였다. 이의 원인을 본 실험만으로 정확히 예측할 수는 없지만 상처 치유의 과정을 염증기, 증식기 및 성숙기로 나누어 생각하면, 연구자가 관찰한 술후 5일과 10일째는 증식기에 해당하며 이 시기에는 교원질의 생성 뿐만 아니라 흡수과정도 같이 진행되므로 교원질의 과다생성<sup>28</sup>보다는 술전 방사선 및 화학약물 치료후 발생한 백혈구와 대식세포의 교원질 흡수능력의 장애가<sup>29</sup> 문합부 조직내의 교원질 증가의 원인으로 생각된다.

실험동물의 체중의 감소는 술전 화학치료에 따르는 식욕의 감퇴가 주원인으로 생각되며 체중의 감소가 직접적으로 상처치유능력을 저하시켰다고 보기는 힘들다.<sup>14,23,24</sup> 실험동물의 체중은 술전 화학약물치료와 방사선 치료후 8일째에 가장 감소하였고 그 이후에는 서서히 회복되는 추세를 나



타내었으며, 백혈구나 혈소판도 술전 화학치료와 방사선치료후 6일째에 가장 감소하였고 그 이후 서서히 회복되는 소견을 보였다. 실험기간중 방사선 및 화학약물치료후 1주일(제 1군)과 2주일(제 2군)째에 수술한 군에서 각각 4예와 3예가 수술후 사망하였는데, 사망후 개복수술 소견상으로 장문합의 파열에 의한 복막염으로 사망한 증례가 없는 것으로 보아 술전 치료후에 발생한 전신적인 스트레스를 실험동물이 이겨내지 못한 것으로 추측되며 체중과 혈액소견과 같이 생각해 볼 때, 술전 화학 및 방사선 치료후의 전신적인 합병증은 치료 종결후 8일 이후부터 개선되기 시작하나 치료 종결후 2주가 지나도 완전하지는 않은 것으로 생각된다.

문합부에서 발생한 미세농양의 경우, 대조군에서는 1예, 제 1, 2 및 3군에서는 각각 6예, 3예 및 1예가 관찰되어 제 3군에서 대조군과 비슷함을 알수 있었으나 수술후 10일째의 문합부의 파열압은 실험군 모두에서 대조군과 유사하여 술전 화학 및 방사선치료를 실시 하는 경우 수술 초기에는 장문합부의 치유능력이 감소하나 후기에는 큰 영향이 없는 것이 관찰되었다.

## 결 론

저자들은 본 실험을 통하여, 술전 화학 및 방사선 치료후의 가장 빠른 수술시기는 술전 화학 및 방사선 치료의 전신적인 합병증에서 벗어나고 문합부의 파열압과 합병증의 발생이 대조군에 비해 손색이 없는 3주라는 결론을 내렸다.

## REFERENCES

1. Alfred MC, Sidney JW, Michael AF, Leonard LG. Cancer of the colon, rectum, and anus. McGraw-Hill Inc, USA; 1995, p 1.
2. 안돈희. 암등록 사업과 암으로 인한 사망-연도별 추이. 대한의학협회지 1993; 36(3): 292-299.
3. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following

"curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Cancer 1974; 34: 1278-1292.

4. Rao AR, Kagan AR, Chan PM. Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon. Cancer 1981; 48: 1492-1497.
5. Pahlman L. Initial report from a Swedish multicenter study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. Br J Surg 1993; 80: 1333-1336.
6. Tobin RL, Mohiuddin M, Marks G. Preoperative irradiation for cancer of the rectum with extrarectal fixation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 1127-1132.
7. Landry JC, Koretz MJ, Wood WC, Bahri S, Smith RG, Costa M, et al. Preoperative irradiation and fluorouracil chemotherapy for locally advanced rectosigmoid carcinoma: Phase I-II study. Radiology 1993; 188: 423-432.
8. Rotman M, Aziz H. Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. Cancer 1990; 65: 823-832.
9. Smith DE, Muff NS, Shetabi H. Combined preoperative neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy for anal and rectal cancer. Am J Surg 1986; 151: 577-582.
10. Minsky BD, Cohen AM, Kenedy N. Enhancement of radiation-induced down-staging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 1992; 10: 79-84.
11. Cohen AM, Gunderson LL, Welch CE. Selective use of adjuvant radiation therapy in resectable colorectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1981; 24: 247-253.
12. Mendenhall WM, Bland KI, Pfaff WW: Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. Ann Surg 1987; 205: 41-49.
13. Marks G, Mohiuddin M, Goldstein SD. Sphincter preservation for cancer of the distal rectum using high dose preoperative radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 1065-1071.
14. Weiber S, Jiborn H, Zederfeldt B. Preoperative irradiation and colonic healing. Eur J Surg 1994b; 160: 47-51.
15. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestine anastomoses: parameters for repair. Dis Colon Rectum 1990; 33: 891-901.
16. Switzer BR. Methods of nutritional biochemistry: Determination of hydroxyproline in tissue. J Nutr Bio-

- chem 1991; 2: 229-231.
17. Bernstein EF, Salomon GD, Harisiadis L, Talbot T, Harrington F, Russo A, et al. Collagen gene expression and wound strength in normal and radiation-impaired wounds. *J Dermatol Surg Oncol* 1993a; 19: 564-570.
  18. Grodestsky R, Mou X, Fisher DR. Radiation effect in mouse skin: dose fractionation and wound healing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1077-1081.
  19. Barendson GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1981-1997.
  20. Fowler WF. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-694.
  21. Black WC, Gomez LS, Yuhus JM, Kligerman MM. Quantitation of the late effects of x-radiation on the large intestine. *Cancer* 1980; 45: 444-451.
  22. Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchell JB. Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. *Clin Plast Surg* 1993b; 20: 435-453.
  23. Weiber S, Bjelkengren G, Rank F, Jiborn H, Zederfeldt B. Radiation effects in the colon. *Acta Oncol* 1993; 32: 565-569.
  24. Weiber S, Graf W, Glimelius B, Jiborn H, Pahlman L, Zederfeldt B. Experimental colonic healing in relation to timing of 5-fluorouracil therapy. *Br J Surg* 1994a; 1: 1677-1680.
  25. Dominguez JM, Jakate SM, Speziale JL. Intestinal anastomotic healing at varying times after irradiation. *J Surg Res* 1996; 61: 293-299.
  26. Russell D, Degges BS, Donald JC, Nicholas PL. The effects of preoperative radiation on healing of rat colonic anastomoses. *Dis Col Rect* 1983; 26: 598-600.
  27. Graf W, Weiber S, Glimelius B, Jiborn H, Zederfeldt B. Influence of 5-fluorouracil and folinic acid on colonic healing: an experimental study. *Br J Surg* 1992; 79: 825-828.
  28. Biert J, Hoogenhout J, Wobbes TH, Hendriks TH. High dose preoperative irradiation without detrimental effect on early repair of anastomoses in the colon of the rat. *Radio Res* 1997; 147: 362-368.
  29. Daly JM, Vars HM, Dudrick SJ. Effects of protein depletion on strength of colonic anastomoses. *Surg Gynaecol Obstet* 1972; 134: 15-21.