대한방사선종양학회지 2002;20(1):34~40

폐암환자에서 종격동 방사선조사 후에 발생하는 림프구 감소증

조선대학교 의과대학 치료방사선학교실*, 텍사스대학 엠디앤더슨암센터 치료방사선과†,
조선대학교 의과대학 내과학교실‡, 예방의학교실§, 병리학교실‖

오윤경* · 하철수† · 박희철* · 이승일‡ · 류소연§ · 기근홍‖ · 전호종‖

목 적 : 방사선치료가 세포매개면역을 저하시킨다는 보고들이 있었으나 이를 방사선치료 부위 안의 혈류와 관련해서 고려되지는 않고 있다. 본 연구는 폐암의 방사선치료 후에 발생하는 백혈구 감소, 특히 림프구의 감소를 후향적으로 분석하고, 면역억제의 한 기전으로서 방사선치료 부위 안의 많은 혈액량과 동적인 혈류가 관련될 수 있는지를 알아보고자 한다.

대상 및 방법 : 34명의 폐암환자 들을 대상으로 하였으며, 방사선치료 단독군(RT군)이 10명, 방사선치료와 화학요법 병용군(RT/CT군) 16명, 화학요법 단독군(CT군)이 8명이었다. 말초혈액의 전체 백혈구수와 림프구수, 전체 백혈구수 중 림프구수의 비율(림프구 율)을 방사선치료 전중후에, 화학요법 전후에 측정하였는데 방사선치료 중에는 매 주마다 검사를 하였고, 화학요법과 방사선치료 후에는 좀 더 긴 간격으로 하였다. 환자의 특성과 병변의 특성은 세 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료방법에 있어서도 RT군과 RT/CT군 사이에 총 방사선량, 분할조사선량, 치료면적, 치료용적은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 방사선치료를 시행한 군(RT군, RT/CT군)과 방사선치료를 시행하지 않은 군(CT군)의 평균 추적기간은 각각 6개월과 8개월이었다.

결 과 : 치료 후 전체 백혈구수의 변화는 다른 치료군 간에 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 방사선치료를 시행한 RT군과 RT/CT군은 방사선치료 후 훨씬 낮은 림프구수와 림프구 율을 보였다. 치료 전 림프구수와 최종 림프구수 사이의 감소는 방사선치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.044). 또한 림프구 율에 있어서도 치료 전과 최종 림프구 율 사이의 감소는 방사선치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.037).

결 론 : 림프구 감소증은 화학요법만을 시행한 경우보다 방사선치료를 시행한 경우에 더 현저하였다. 그리고 이러한 림프구 감소증이 폐암의 흉부 방사선치료 후 면역감소의 한 원인이 될 수도 있겠다. 저 선량의 방사선조사 후 림프구의 아포토시스 유도를 보여준 이전의 몇몇 연구들을 함께 생각해 볼 때, 조심스럽게 제안하고 싶은 것은 혹시 본 연구에서 보이는 림프구 감소증이 방사선조사야 내의 많은 혈액량이나 역동적인 혈류와 약간의 관련성이 있을 수도 있다는 것이다.

핵심용어 : 폐암, 종격동 방사선조사, 림프구 감소증, 면역억제, 혈액량, 혈류

서 론

면역체계의 세포들은 정상적으로 혈액과 림프를 순환하는 세포들로 존재하기도 하고, 림프모양 기관에 해부학적으로 모여있기도 하며, 중추신경계를 제외한 실제적으로 모든 조직에 산재한 세포들로서 존재한다. 이러한 세포들의 해부학적 체제와 혈액, 림프, 모든 조직사이에서 순환하고 교환하는 능력이 면역반응을 일으키는데 결정적으로 중요하다고 한다. 림프구는 항원에 의해 활성화되고 적응 면역을 매개하는 항원 특이적 세포들의 무리들을 만들어낸다. 세포 밖의 병원체와 그 독소들은 항체에 의해 제거된다. T 세포는 세포내 병원체를 제어하고 대부분의 항원에 대한 B 세포의 반응을 활성화하는데 필요하다. 크기가 작은 미경험 T 세포와 B 세포들(naive T and B lymphocytes)은 혈액으로부터 말초 림프조직으로 계속 순환하고 또한 림프관을 따라 혈액으로 다시 되돌아오게 된다. 혈액내의 림프구는 B 세포가 10~15%, CD4 T 세포가 50~60%, CD8 T 세포가 20~25%, NK 세포(natural killer cell)가 10% 미만으로 구성되어 있다. 대부분의 조직에서는 CD4 T세포와 CD8 T세포의 비율이 2:1이다. 림프절내의 림프구들은 B 세포가 20~25%, CD4 T 세포가 50~60%, CD8 T 세포가 15~20%이고 NK 세포는 드물다.

본 논문은 2001년도 대한암학회 춘계학술대회에서 발표되었음.
이 논문은 2001년 6월 27일 접수하여 2002년 2월 8일 채택되었음.
이 논문은 1999년도 조선대학교병원 지정진료학술연구비에 의하여 연구되었음.
책임저자 : 오윤경, 조선대학교병원 치료방사선과
Tel : 062)220-3245, Fax : 062)227-7757
E-mail : ykoh@chosun.ac.kr

방사선치료가 세포매개면역을 저하시킨다고 알려져 있으나 전체적인 정확한 기전은 완전히 설명되지 않고 있다.[1~5] 또한 방사선의 효과가 방사선치료 부위 안의 혈류와 관련해서 고려되지는 않고 있다. 본 연구는 폐암 치료에 이용되는 방사선치료 후에 발생하는 백혈구 감소, 특히 림프구의 감소를 후향적으로 분석하고, 면역억제의 한 기전으로서 방사선치료 부위 안의 많은 혈액량과 동적인 혈류를 관련시킬 수 있는지를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

34명의 폐암 환자들을 대상으로 하였으며, 방사선치료 단독군(RT군)이 10명, 방사선치료와 화학요법 병용군(RT/CT군) 16명, 화학요법 단독군(CT군)이 8명이었다. 1995년부터 1997까지 3년 동안 19명의 폐암환자가 화학요법만으로 치료를 받았는데 그 중 11명이 2코스 미만의 화학요법을 받았거나 혈액의 전체 혈구수 검사상 림프구수 결과가 없어서 연구대상에서 제외되어서 화학요법만을 받은 CT군은 8명이었다. 또한 1998년에 37명의 폐암 환자들이 방사선치료 단독으로 또는 방사선치료와 화학요법을 병용하여 치료를 받았다. 이 중 11명이 수술 후 방사선치료이거나, 방사선치료선량이 2,000 cGy 미만, 국소 방사선치료 부위가 심장의 일부를 포함시키지 않은 경우였기 때문에 연구 대상에서 제외되어서 RT군이 10명, RT/CT군이 16명이었다. RT/CT군에서는 화학요법을 방사선치료와 동시에 시행하지는 않았다.

혈액검사는 혈액의 전체 혈구수 검사상 전체 백혈구수와 림프구수, 전체 백혈구수 중 림프구수의 비율(림프구 율)을 방사선치료 전중후에 그리고 화학요법 전후에 측정하였는데 방사선치료 중에는 매 주마다 검사를 하였고, 화학요법과 방사선치료 후에는 좀 더 긴 간격으로 하였다.

환자의 나이, 성별, 병기, 조직학적 분류, 치료 전 백혈구수, 치료 전 림프구수, 치료 전 림프구 율을 치료 군에 따라 비교하였다(Table 1). 환자의 특성은 세 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 화학요법의 코스 횟수, 총 방사선량, 분할조사선량, 치료면적, 치료 용적 등을 치료 군에 따라 비교하였다(Table 2). 치료 용적은 치료면적과 치료 중심부에서의 조직의 두께를 곱하여 계산하였다. 치료방법에 있어서도 RT군과 RT/CT군 사이에 총 방사선량, 분할조사선량, 치료면적, 치료용적은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

추적기간은 치료 시작의 시점으로부터 최종 혈액 검사 일까지의 기간을 개월수로 표시하였다. 평균 추적기간은 RT군이 4개월, RT/CT군 8개월, CT군이 8개월이었다. RT군에서는 방사선 종료 후에 규칙적으로 추적 관찰을 지속하지 못했거나 혈액검사를 시행하지 않아서 추적 기간이 나머지 군들에 비해 더 짧았다. 방사선을 시행 받은 RT군과 RT/CT군을 합하면 추적기간이 6개월이었다.

통계학적 분석에 있어서 치료군 사이에 환자의 성별 분포와 병기 분포의 비교는 chi-squared test를 사용하였다. 그 외에 환자 특성과 치료 방법의 비교, 전체 백혈구수와 림프구수, 림프구 율의 변화를 치료군 사이에 비교시에는 Kruskal-Wallis nonparametric test를 이용했다.

혈액과 림프계 안의 림프구들이 받는 방사선량은 방사선

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics		Treatment group			*p*-value
		RT (n=10)	CT (n=8)	RT & CT (n=16)	
Age	Range (years)	55~79	50~70	39~73	0.065
	Mean±SD	66.40±7.79	58.25±7.74	58.38±9.82	
Gender	Male (%)	10 (100)	6 (75)	14 (87.5)	0.260
	Female (%)	0 (0)	2 (25)	2 (12.5)	
Stage (NSCLC)	III	8	5	10	0.773
	IV	2	1	1	
Stage (SCLC)	Limited	–	2	2	0.147
	Extensive	–	0	3	
Pretreatment WBC count/ μL	Range	6,820~12,080	4,970~12,690	3,980~11,360	0.119
	Mean±SD	9,258±1,908	8,409±3,313	7,321±1,867	
Pretreatment LYM count/ μL	Range	720~2,900	1,230~2,510	615~2,635	0.221
	Mean±SD	1,586±634	1,906±444	1,524±588	
Pretreatment LYM%	Range	8.90~25.00	17.00~36.70	7.20~37.90	0.151
	Mean±SD	17.12±5.85	24.75±7.87	21.38±7.72	

RT : radiotherapy, CT : chemotherapy, SD : standard deviation, NSCLC : non-small cell lung carcinoma, SCLC : small cell lung carcinoma, WBC : leukocyte, LYM : lymphocyte, LYM% : lymphocyte percentage

Table 2. Treatment Characteristics

Characteristics		Treatment group			*p*-value
		RT (n=10)	CT (n=8)	RT & CT (n=16)	
Total course of CT	Range	–	2~9	1~11	0.458
	Mean±SD	–	4.9±2.2	4.3±2.9	
CT before RT	Yes	–	–	11	–
	No	–	–	5	
Course of CT before RT	Range	–	–	0~11	–
	Mean±SD	–	–	2.4±3.2	
Dose (cGy)	Range	2,340~6,000	–	2,800~6,400	0.661
	Mean±SD	4,998±1,341	–	5,398±911	
Fraction size (cGy)	Range	160~200	–	180~200	0.110
	Mean±SD	192.00±13.98	–	198.75±5.00	
Treatment area (cm^2)	Range	72~344	–	120~357	0.752
	Mean±SD	254.40±85.44	–	250.94±75.66	
Treatment volume (cm^3)	Range	1,418~6,798	–	2,232~7,783	0.813
	Mean±SD	5,020.70±1,704.56	–	5,090.38±1,607.03	

RT : radiotherapy, CT : chemotherapy, SD : standard deviation

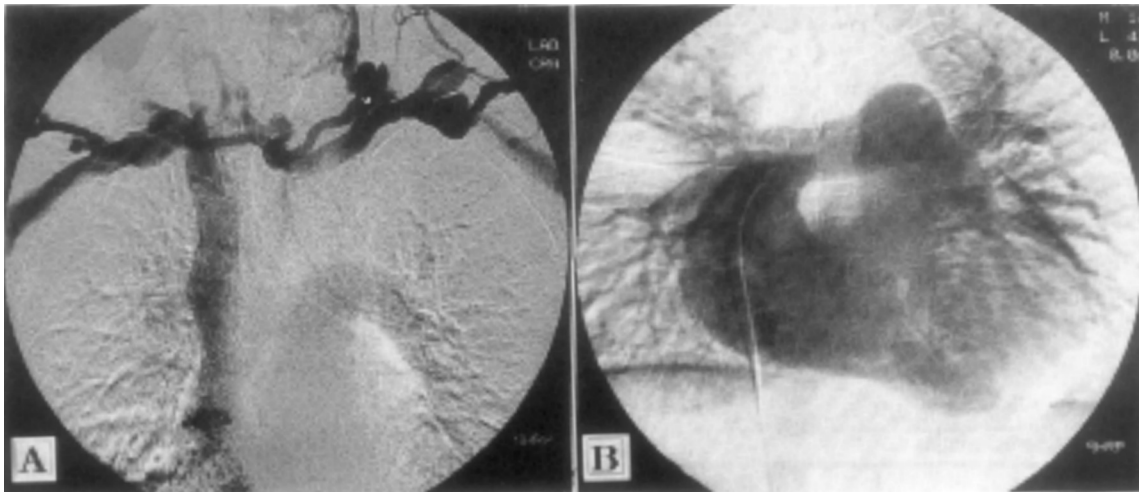

Fig. 1. Angiograms showing possible areas of radiation during thoracic radiotherapy in lung cancer patients. **(A)** Superior vena cava, pulmonary trunk and arteries, innominate artery, and subclavian artery. **(B)** Right atrium, right ventricle, pulmonary trunk and arteries.

치료 부위에 따라 다르다고 보았다. 흉부에 방사선을 조사시 혈액 내 림프구들은 방사선치료 부위 안을 혈액이 통과할 때 방사선을 쪼이게 되며, 방사선 조사야 내의 심장과 큰 혈관들에 의해 운반되는 림프구들의 수는 혈류에 따라 다르게 된다(Fig. 1). 종격동에서의 혈류의 역동적인 면을 고려한다면 먼저 Fig. 1과 같은 심장혈관 조영 사진을 보면서 심장 박동을 상상해보아야 한다(Fig. 1). 방사선조사시간을 방사선치료 부위 안에서 림프구가 방사선을 만날 수 있는 가능성과 연관시켜 보았다.

결 과

1. RT군, CT군, RT/CT군간의 전체 백혈구수, 림프구수, 림프구 율의 치료 후 변화

최소 백혈구수는 RT군이나 CT군 보다 RT/CT군에서 더 낮음을 보였다(Fig. 2). 그러나 치료 후 전체 백혈구수의 변화는 서로 다른 세 치료군 간에 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 최소 림프구수, 최종 림프구수, 최소 백혈구 때의 림프구수는 CT군에서 보다 RT군과 RT/CT군에서 훨씬 낮았다(Fig. 3). 최소 림프구 율과 최종 림프구 율도 CT군에서 보다

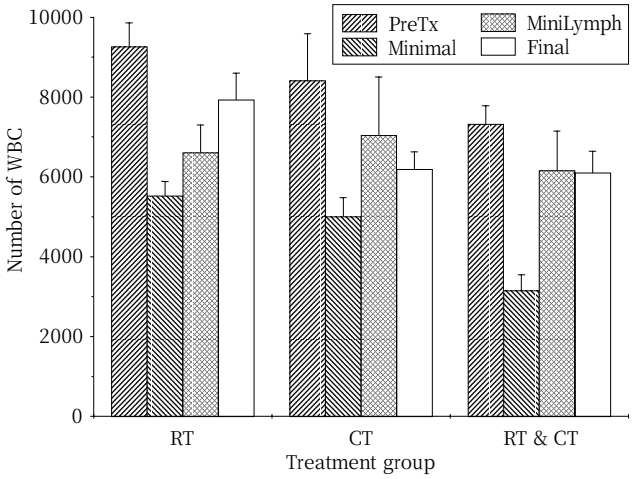

Fig. 2. Changes in WBC count in the RT group, the CT group, and the RT/CT group. The pretreatment WBC (▨), minimal WBC (▧), WBC at the time of minimal lymphocyte (▩), and final WBC (□) are shown sequentially.

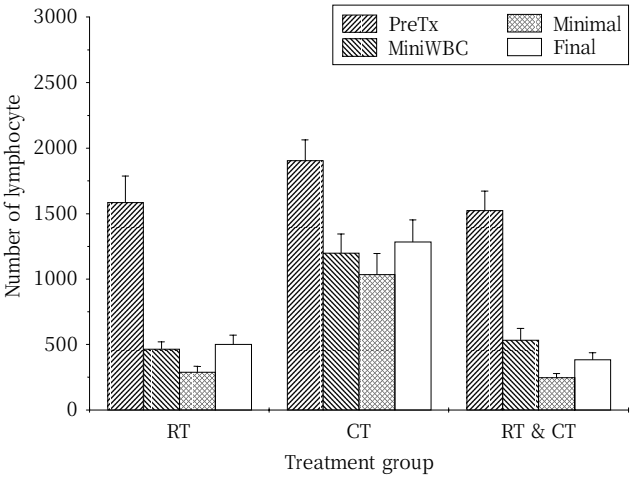

Fig. 3. Changes in lymphocyte count in the RT group, the CT group, and the RT/CT group. The pretreatment lymphocyte (▨), lymphocyte at the time of minimal WBC (▧), minimal lymphocyte (▩), and final lymphocyte (□) are shown sequentially.

RT군과 RT/CT군에서 훨씬 낮았다(Fig. 4). 최소 백혈구수일 때의 림프구 율는 CT군이나 RT/CT군에서 보다 RT군에서 훨씬 낮았다(Fig. 4). 치료 전 림프구 율과 최종 림프구 율 사이의 차이는 세 군 사이에 의미 있는 경향을 보였다(p=0.0541).

2. 방사선치료를 시행한 군(RT군, RT/CT군)과 시행하지 않은 군(CT군)간의 전체 백혈구 수, 림프구수, 림프구 율의 치료 후 변화

방사선치료를 받았던 군은 방사선치료 후 훨씬 낮은 림프구수와 림프구 율을 보였다(Fig. 3, 4). 치료 전 림프구수와

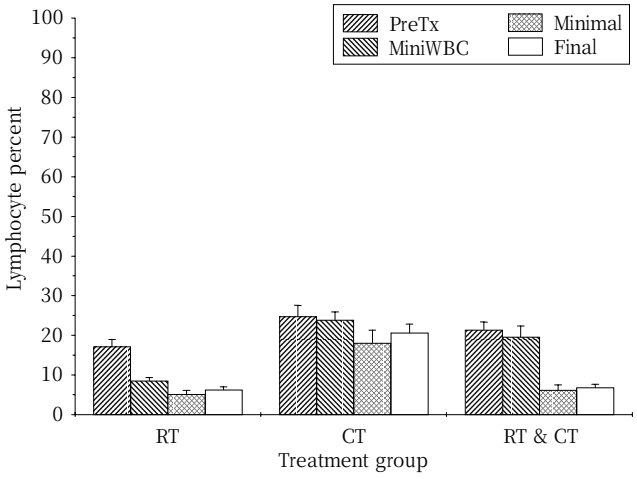

Fig. 4. Changes in lymphocyte percentage (%) in the RT group (▨), the CT group, and the RT/CT group. The pretreatment lymphocyte %, lymphocyte % at the time of minimal WBC (▧), minimal lymphocyte % (▩), and final lymphocyte % (□) are shown sequentially.

최종 림프구수 사이의 차이는 방사선치료를 받았던 군과 받지 않은 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.044). 또한 림프구 율에 있어서도 치료 전과 최종 림프구 율 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.037).

고안 및 결론

저 선량의 방사선조사 후에 림프구의 아포토시스가 유도된다는 증거들이 보고되어 있다.[6~11] 정상 림프구들은 전리방사선에 의한 손상에 매우 민감하여 아포토시스에 의해 세포가 사망하게 된다. 이 중 B림프구가 가장 방사선에 민감하며, NK세포가 가장 방사선에 저항적이다. 방사선조사 후 세포매개면역의 감소는 두경부암, 폐암, 골반암 환자들을 대상으로 한 연구들에 나타나 있으나 정확한 기전이 완전하게 설명되지 않고 있다. 방사선에 의한 면역감소는 방사선의 골수 억제효과로서 주로 생각되어 왔고 일부는 사이토카인 생성에 대한 효과일 수도 있고 방사선에 의한 T 세포의 DNA 합성이나 복제 능력 결함에 기인하여 방사선치료 부위에 골수이외에도 혈액 및 림프절이 많이 포함될 경우 급성 반응으로 말초 혈액상 T 세포의 감소를 초래할 수 있다는 보고도 있다.[1~5, 12, 13] 아직까지는 방사선에 의한 면역억제가 방사선조사야 내의 혈류, 림프류와 관련해서는 고려되지 않고 있다. Abrams 등은 국소 방사선조사의 조혈 독성은 동시 화학요법의 조혈 독성에 추가될 수도 있으며, 심박출량 용적과 치료 용적이 더 크거나 많은 양의 골수를 포함할 때 더 빠르게 그리고 더 심하게 올 수 있다고 하였다.[14] 조혈 독성의

증가는 혈소판 수혈의 필요성이 증가되고 말초 혈액내의 측정 가능한 CFUc (colony-forming units in culture)의 감소로 나타났었다.

폐암환자에서 종격동에 방사선치료시 혈액내의 림프구는 상대정맥 또는 하대정맥의 일부, 우심방, 우심실 일부, 폐동맥, 폐정맥, 좌심방, 좌심실 일부, 상행대동맥, 대동맥활, 무명동맥과 정맥, 빗장밑동맥과 정맥, 하행대동맥을 통해 지나가면서 방사선을 쪼이게 될 수 있다. 심장과 큰 혈관내의 대략의 혈액량은 Bae 등의 연구에 의하면 상대정맥 160 mL, 우측 심장 180 mL, 폐동맥 130 mL, 폐정맥 160 mL, 좌측 심장 180 mL, 대동맥 100 mL이다[15].

하대정맥 중 방사선에 노출되는 부분과 폐 모세혈관내의 혈액량은 정확히 평가할 수는 없겠다. 매분 심박출량은 6,500 mL이고 이는 우측 심장을 기준으로 하므로 매분 우심방을 통해 6,500 mL의 혈액이 지나가기 때문에 100억개 정도의 혈액 내 림프구들이 방사선조사를 받게 된다.

림프구는 상대정맥이나 하대정맥에서 대동맥까지 가는 동안 방사선조사야 내에서 여러 번 방사선을 만날 수 있다. 폐암의 흉부 방사선조사시 매일 2 Gy씩 치료한다고 하면 선형가속기의 지정값을 대략 256 MU (monitor unit)라고 가정하고 선형가속기의 선량률이 240 MU/min라면 치료시간이 1.07분이 될 것이다. 치료를 전후면 대칭 조사야로 한다면 각 조사야당 0.53분 동안 방사선을 쪼이게 된다. 심장박동수가 보통 분당 72회이기 때문에 림프구는 상대정맥이나 하대정맥으로부터 대동맥으로까지 가는 동안 림프구가 다시 조사시간동안 우심방으로 되돌아오지 않을 것이라고 가정해도 혈액이 한번 지나간다면 림프구는 방사선을 수회 이상 만나게 된다.

본 연구에서 최소 백혈구수는 RT군이나 CT군 보다 RT/CT군에서 더 낮았다(Fig. 2). 그러나 총 백혈구수의 변화는 세 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 최소 림프구수, 최종 림프구수, 최소 백혈구수 때의 림프구수는 CT군에서 보다 RT군과 RT/CT군에서 훨씬 낮았다(Fig. 3). 치료 전과 최소 림프구수 사이의 차이, 또한 치료 전과 최종 림프구수 사이의 차이는 치료군 간에 의미있게 다르지는 않았지만 이는 증례 수가 작기 때문일 수도 있다.

그러나 치료 전과 최종 림프구 율사이의 차이는 세 군간에 근소하게 의미있는 차이를 보였다(p=0.0541). 방사선치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군을 비교하였을 때는 치료전과 최종 림프구수 사이의 차이가 의미있게 나타났다(p= 0.044). 또한 치료 전과 최종 림프구 율 사이의 차이도 역시 의미있게 나타났다(p=0.037). 즉, 종격동을 포함한 흉부에 방사선치료를 받은 환자는 방사선치료 후 훨씬 더 낮은 림프구수와 림프구율을 보인다는 것이므로 만약 국소적인 방사선치료와 화학요법 후 면역억제가 주로 골수 억제에 의한 것이라면 방사선치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에 총 백혈구수의 감소와 림프구수의 감소가 서로 다른 경향을 보이는 것을 관찰할 수 없을 것이다. 그러므로 이러한 다른 방향을 설명하기 위해서는 다른 기전이 제안되어야겠다.

흉선은 T 세포성숙이 일어나는 중요한 장소이기 때문에 저자들은 처음에는 흉선이 방사선으로 영향을 받아서 이러한 다른 방향이 일어나는 것으로 생각했다. 그러나 흉선은 성인이 될 때까지 퇴화되기 때문에 흉부 방사선치료시 약간의 T세포 분화를 억제시킬 수는 있겠으나 방사선치료를 시행한 군에서 보이는 것과 같은 현저한 림프구 감소증을 설명하기에는 부족하게 생각되었다. 그래서 이를 설명하기 위해서 또 다른 기전이 제안되어야 할 필요가 있었다. 결국 방사선치료 부위에 들어있는 심장을 생각하게 되었고 혈액이 계속해서 심장으로 들어가고 심장으로부터 나오는 역동적인 면을 상상할 수 있었다.

심장혈관조영실에서 심장을 지나가는 혈류를 보면서 그 위에 방사선치료 부위를 겹쳐본다면 더 역동적으로 느낄 수 있게 된다. 많은 양의 혈액이 상대정맥과 하대정맥, 우심방, 우심실, 폐동맥과 폐정맥, 좌심방과 좌심실, 대동맥을 통과한다. 흉부 방사선치료시 심장과 큰 혈관내 혈액은 혈류와 심박동수에 따라 림프구를 운반하고 있고, 많은 수의 림프구 즉 100억개 정도의 림프구들이 방사선조사야 내를 지나며 수 차례 방사선을 만나게 된다.

혈액 내 림프구들은 B세포가 10~15%, CD4 보조 T세포 50~60%, CD8 세포독성 T 세포 20~25%, NK 세포가 10% 미만으로 구성되어 있어서 여러 종류의 림프구들이 방사선에 의해 영향을 받을 수 있다. 저 선량의 방사선조사 후에 림프구의 아포토시스를 보이는 증거들이 문헌에 보고되고 있다. Hallan 등의 연구에서는 증식하지 않은 B세포를 인간의 말초 혈액에서 분리시켜 6 Gy의 방사선을 조사 후 24시간동안 배양하여 TUNEL방법(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling assay)에 의해 측정하여 보았더니 25±5.1%의 세포들이 아포토시스를 일으킨 것이 보고되어 있다.[6] 또한 아포토시스 유도는 건강한 사람의 혈액으로부터 림프구를 추출하여 방사선을 조사하고 24시간동안 배양한 후 광학현미경으로 정량 분석한 연구도 있었다.[8] 선량-반응곡선은 1 Gy 이하의 처음 부분은 아포토시스 세포의 수가 급격히 증가하다가 더 높은 선량인 5 Gy 근처에서는 둔마되는 특징적인 소견을 보였다. 이 선량-반응 데이터는 림프구의 높은 방사선감수성을 확인시켜 주었고 림

프구는 아포토시스에 의해 조기에 간기 세포사를 당하는 경향을 증명하여 주었다.

아포토시스의 유도는 LET (linear energy transfer)나 선량율과 무관하게 관찰되어서 증식하지 않는 림프구에서 아포토시스가 유도되는 동안 DNA 손상이 DNA 복구보다 우세함을 시사한다.[8] Boreham 등에 의해 사람의 말초 혈액 림프구의 아포토시스를 단기 생물학적 방사선량계로 사용할 수 있는지의 가능성여부를 검사하였는데 림프구에서의 아포토시스 유도는 5 cGy 정도의 낮은 선량 부위에서도 관찰할 수 있었고 각 개인으로부터의 림프구는 재현성의 선량 반응을 보였다.[9]

심장은 대개 방사선치료시 천천히 반응하는 장기로서 고려되고 있다. 그래서 심장 전체 또는 방사선 조사 부분에의 총 선량의 제한이 치료계획의 과정 중에 주로 고려된다. 또한 심장은 그 안을 혈액이 지나가고 일분에 약 72회씩 계속 혈액을 내보내는 하나의 장기이기도 하다. 방사선치료 의사가 환자의 면역에 대한 방사선의 영향을 고려하고자 한다면 혈액 림프구에 대한 방사선의 효과를 고려하여야 된다고 본다.

본 연구는 후향적이고 혈액 세포검사가 단기적으로 추적되었다는 제한점이 있다. 지금으로서는 종격동 방사선치료에 연관된 림프구 감소증이 완전히 회복되는 정확한 시기를 제시할 수는 없다. 그러나 국소적으로 진행된 폐암 환자는 생존기간이 짧다는 것을 고려한다면 일시적인 림프구 감소증이라도 매우 중요하게 관심을 가져야 한다고 본다.

결론적으로, 저 선량의 방사선조사 후 림프구의 아포토시스 유도를 보여준 이전의 몇몇 연구들을 함께 생각해볼 때, 조심스럽게 제안하고 싶은 것은 혹시 본 연구에서 보이는 림프구 감소증이 방사선조사야 내의 많은 혈액량이나 역동적인 혈류와 약간의 관련성이 있을 수도 있다는 것으로 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다. 그리고 이러한 림프구감소증이 폐암의 흉부 방사선치료 후 면역감소의 한 원인이 될 수도 있으므로 흉부 방사선조사 후 면역세포들의 회복기를 평가해 본다면 도움이 될 것이다. 만약 림프구 감소증이 방사선조사야 내의 많은 혈액량이나 역동적인 혈류와 관련성이 있다면 방사선 손상으로부터 림프구를 보호할 수 있는 면역 조절제를 찾아내는 전향적인 연구도 필요하게 될 것이다.

참 고 문 헌

1. **Nakayama Y, Makino S, Fukuda Y, et al.** Varied effects of thoracic irradiation on peripheral lymphocyte subsets in lung cancer patients. Intern Med 1995;34:959-965
2. **Nollert J, Rudat V, Daniel V, Maier H, Dietz A.** Effect of primary radiochemotherapy on cellular and subcellular immunologic parameters. HNO 1999;47:1058-1062
3. **Maier H, Daniel V, Heimlich F, Frank C, Opelz G.** Cellular immune defect caused by postoperative irradiation in patients with squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract. HNO 1995;43:364-370
4. **Louagie H, Eijkeren M, Philippe J, Thierens H, Ridder L.** Changes in peripheral blood lymphocyte subsets in patients undergoing radiotherapy. Int J Radiat Biol 1999;75:767-771
5. **Oh YK, Chang MY, Kang IC, Oh JS, Lee HC.** Effect of ionizing radiation on the host resistance against *Listeria Monocytogenes* infection and the cytokine production in mice. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1997;15:175-186
6. **Hallan E, Blomhoff HK, Smeland EB, Lomo J.** Involvement of ICE (Caspase) family in gamma-radiation-induced apoptosis of normal B lymphocytes. Scand J Immunol 1997;46:601-608
7. **Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R, Herrmann M.** In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. Int J Radiat Biol 1999;75:995-1003
8. **Vral A, Cornelissen M, Thierens H, et al.** Apoptosis induced by fast neutrons versus 60Co gamma-rays in human peripheral blood lymphocytes. Int J Radiat Biol 1998;73:289-295
9. **Boreham DR, Gale KL, Maves SR, Walker JA, Morrison DP.** Radiation-induced apoptosis in human lymphocytes : potential as a biological dosimeter. Health Phys 1996;71:685-691
10. **Seki H, Kanegane H, Iwai K, et al.** Ionizing radiation induces apoptotic cell death in human TcR-gamma/delta+ T and natural killer cells without detectable p53 protein. Eur J Immunol 1994;24(11):2914-2917
11. **Matsubara J, Turcanu V, Poindron P, Ina Y.** Immune effects of low-dose radiation : short-term induction of thymocyte apoptosis and long-term augmentation of T-cell-dependent immune responses. Radiat Res 2000;153:332-338
12. **Ahn SJ, Chung WK, Nah BS, Nam TK, Cho CK, Juhng SW.** Study on the immunomodulatory effect of thymulin in the patients under radiotherapy. J Korean Cancer Assoc 1995;27:790-796
13. **Choi YM, Kim JK, Lee HS, Hur WJ, Kim JM.** Analysis of lymphocyte subsets in peripheral blood after radiotherapy. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1996;14:229-236
14. **Abrams RA, Lichter AS, Bromer RH, Minna JD, Cohen MH, Deisseroth AB.** The hematopoietic toxicity of regional radiotherapy. Cancer 1985;55:1429-1435
15. **Bae KT, Heiken JP, Brink JA.** Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part I. Prediction with a computer model. Radiology 1998;207:647-655

대한방사선종양학회지 2002;20(1):34~40

Abstract

Lymphopenia after Mediastinal Irradiation in Lung Cancer

Yoon Kyeong Oh, M.D.*, Chul Soo Ha, M.D.†, Hee Chul Park, M.D.*, Seung Il Lee, M.D.‡
So Yeon Ryu, M.D.§, Keun Hong Kee, M.D.‖ and Ho Jong Jeon, M.D.‖

*Department of Therapeutic Radiology, College of Medicine, Chosun University, Kwangju, Korea,
†Department of Radiation Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA,
‡Department of Internal Medicine, §Department of Preventive Medicine, ‖Department of Pathology,
College of Medicine, Chosun University Hospital, Kwangju, Korea

Purpose : This study was undertaken to retrospectively evaluate white blood cell kinetics, especially lymphocyte depression after different treatments, and to find the correlation between immunosuppression and large blood volume and dynamic blood flow within the mediastinal radiotherapy (RT) field in lung cancer.

Materials and Methods : Thirty-four patients with lung cancer were retrospectively evaluated; 10 patients had only radiotherapy (RT group), 8 had chemotherapy (CT group) and 16 had chemotherapy and radiotherapy (RT/CT group). The mean follow-up periods of the RT-including groups (RT group and RT/CT group) and the RT-excluding group (CT group) were 6 and 8 months, respectively. Complete blood cell counts including lymphocyte percentage (%) were checked weekly during RT but less frequently during CT and after RT.

Results : Changes in total white blood cell counts were not significantly different among the three groups. The lymphocyte count and lymphocyte % were much lower in the RT-including groups than in the RT-excluding group. The difference between pre-treatment and final lymphocyte count and the difference between pre-treatment and final lymphocyte % were significant (p=0.044 and p=0.037) between the RT-including groups and the RT-excluding group.

Conclusion : Lymphopenia was more marked after treatment containing RT than CT only. Lymphopenia may be one cause of a compromised immune system after mediastinal irradiation in lung cancer. We suggest cautiously that previous studies showing evidence of lymphocyte apoptosis after low-dose irradiation and large blood volume and dynamic blood flow within the RT fields could be somewhat related to lymphopenia after mediastinal irradiation.

Key Words : Lung cancer, Mediastinal irradiation, Lymphopenia, Immunosuppression, Blood volume, Blood flow