

超多分割放射線照射에 依한 마우스皮膚早期變化에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 放射線科學教室

高京煥 · 朴贊一 · 金周完

— Abstract —

Early Response of the Mouse Skin to Superfractionated Irradiation

Kyung Hwan Koh, M.D., Charn Il Park, M.D., Chu Wan Kim, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine Seoul National University

A study has been made on the skin response of mouse hind limb to radiation to evaluate the difference of skin response to superfractionation and conventional fractionation schedules, and to optimize the time interval between fractions and the dose per fraction in the superfractionated irradiation. 96 mouse hind limbs were divided into 12 groups and were irradiated with 10 consecutive fractions by intervals of 6, 12 or 24 hours and dose per fractions of 400, 500, 600 or 700 rads. The skin changes of the irradiated hind limb were observed for 30 days and the skin response were analyzed.

The results are as follows:

1. There was no significant difference of early skin response along the time interval, from 6 to 24 hours, upto 600 rads per fraction.
2. Mean duration to maximum skin reaction in superfractionation (15.48 ± 2.80 days) is shorter than in conventional fractionation (18.05 ± 3.20 days) by 2.57 days. ($P < 0.05$).
3. Optimum time interval between fractions in superfractionation may be 6 hours or less.
4. Optimum dose per fraction in superfractionation may be 500 rads or less.

I. 緒 論

分割(fractionation)照射法은 現在放射線治療의 主治療方法으로 通常 1日1回 第5回의 通常의 分割照射法이 施行되어오고 있다. 그러나 長期間 治療를 反復해야하는 分割照射法이 最適인가에 對하여는 아직도 많은 의문점이 提起되고 있어¹⁾ 最近 들어 많은 非通常의 分割照射法의 實驗的研究가 施導되고 있으며 1日數回씩 多分割照射하는 方法^{2~13)}으로부터 週2~3回 分割照射하는 方法等^{13~15)}이 代表的이다.

超多分割放射線照射法(Superfractionation)은 1日 2回以上 分割照射하는 方法⁷⁾으로 1日多分割照射法

(Multiple Daily Fractionation: MDF)^{2, 3, 11, 12)} 或은 過多分割照射法(Hyperfractionation) 등으로도 불리워지고 있다.超多分割放射線照射法의 放射線生物學的 근거는 放射線照射로 因한 正常組織의 準致死損傷(Sublethal damage)은 照射後 1~3時間以內에 回復되고¹⁶⁾ 固形腫瘍組織內의 血流量은 正常組織內보다 減少되는 것으로 알려져있어 腫瘍組織의 放射線損傷의 回復은 正常組織에 比하여 遲延됨으로 1日 1回의 通常의 分割照射法은 腫瘍組織이 準致死損傷에서 回復될 수 있는 可能性이 높으며 照射間隔을 正常組織의 準致死損傷回復에 充分한 程度의 時間的 間隔으로 放射線照射를 施行하면 通常의 分割照射方法에서 보다 正常組織內의 放射線損傷의 增可됨이 없이 相應한 癌

治療效果를 기대함으로 治療期間을 短縮시킬 수 있는 利點이 있다. 또 短時間內에 多量의 照射量이 蓄積되는 경우 腫瘍組織의 再群集化(Repopulation)를 억제함으로 因한 Synchronization을 초래해서 治療效果를 높일 수 있다^{2,12,17}.

超多分割放射線照射法의 臨床應用은 1973年 Jako-bsson⁶⁾과 Bäckström⁴⁾등이 各各 皮膚의 基底細胞癌 및 口腔內惡性腫瘍의 治療에 施導하여 좋은 成果를 보였으며 Simpson¹⁰⁾등은 1日 3回 超多分割照射法을 使用한 多形性膠芽腫(Glioblastoma Muliforme)의 治療에 應用한 바 있고 Choi⁵⁾, Arcangelli^{2,3)}, Mann⁷⁾, Peters⁸⁾ 그리고 Svoboda^{11,12)}등도 여러種類의 癌治療에 應用했으나 大部分 古息의 治療가 主對象이며 根治目的의 臨床應用은 極히 드물고 少數의 患者를 對象으로한 報告들 뿐이다.

이에 著者는 超多分割放射線照射法의 適正分割照射量과 分割照射間隔을 研究하여 臨床에 應用하고자 實驗을 施行했다.

II. 實驗對象 및 方法

實驗動物은 2~3個月된 마우스 스킷 96首를 사용했다. 96首의 마우스는 分割照射間隔에 따라 對照群, 1日 2回 超多分割照射群, 1日 4回 超多分割照射群으로 各群 32首씩으로 區分하고 各分割照射群은 다시 每分割照射量에 따라 400, 500, 600, 700 rads씩의 4小群으로 나누어 各各을 8首씩으로 했다(Table I).

Table I. Experimental Grouping by the Fraction Size and Time Interval

Dose/fx. (rads)	Time interval (hrs)		
	24hrs	12hrs	6hrs
400	8	8	8
500	8	8	8
600	8	8	8
700	8	8	8

放射線照射는 Maximar 250-III를 利用하여 管電壓 220 kVp, 管電流 10 mA, 半價層 0.5 mm Cu 및 照射距離 40 cm로 하여 各 分割照射群의 마우스 8首를 特殊製作한 아크릴판에 固定하고 右後足を 包含한 右後肢全體를 照射野로 하고 그 外의 部位는 4 mm의 鉛板으로 遮蔽하여 表面線量率은 分當 66.7 rads로 照射하였으며 各實驗群은 每分割照射量 및 分割照射間隔에 따라 10회에 걸쳐 同量照射하여 總照射量이 4,000, 5,000, 6,000 및 7,000 rads가 되게 3~12일에 걸쳐 施行했다(Fig. 1). 照射時 線量分布 및 表面線量率測定의 誤差는 ± 5%로 했고 照射時 마우스 右後肢에 對한 血行障礙는 觀察되지 않았다.

마우스 後肢皮膚의 觀察은 照射後 30日間 照射野의 皮膚變化를 主로 觀察했으며 皮膚變化程度의 觀察은 Horn¹⁸⁾, Hall¹⁹⁾ 및 鄭²⁰⁾등에 依해 提案된 點數記錄法에 依해 30日間 觀察記錄했다(Table II).

Table II. Skin Reaction s of the Mouse Leg

Score	Reaction increasing	Reacting subiding
0.5	Slight reddening and/or hair loss	Hair slightly discolored
0.75	Moderate reddening and/or hair loss	Little hair on foot, lower leg
1.0	Definite reddening, slight edema	Very little hair on foot lower leg, papery thin skin
1.25	Dry desquamation, severe reddening	About 1/2 of hair on foot, lowerleg
1.5	First small area of moist desquamation	Club toes with no nails, small scab
1.75	Moist desquamation at least 2 toes stuck	Slight unhealed foot
2.0	Considerable moist desquamation at least 4 toes stuck	About 1/4 of foot unhealed
2.5	Breakdown of half of skin of foot	About 1/2 of foot unhealed
3.0	Breakdown of almost all skin of foot	Minimal healing of foot
3.5	Complete necrosis of foot, severe moist exudate over foot	Complete foot necrosis, 'club' of yellow moist exudate over whole foot

Horn (1974)

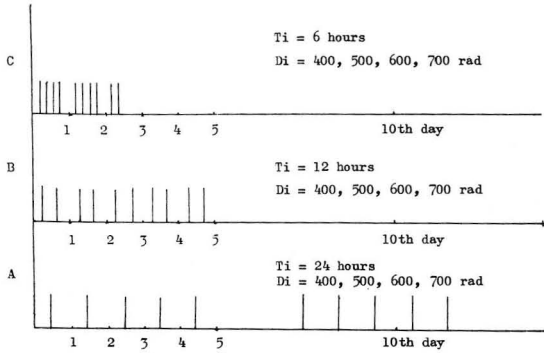


Fig. 1. Irradiation schedule of each fractionation groups. Vertical bar means each irradiation session.

各分割照射群 및 分割照射小群의 比較는 實驗始作後 11日에서 30日까지의 平均皮膚變化, 各各의 最大皮膚變化를 平均한 平均最大皮膚變化 및 最大皮膚變化時까지의 期間을 比較하여 分析했다.

Ⅲ. 實驗成績

마우스 後肢의 早期皮膚變化는 放射線照射始作後 5~7日後 부터 輕微한 發赤 및 脫毛를 보이기 始作하여 13~20日에 걸쳐 各分割照射群의 最大皮膚變化를 나타냈고 그 後 2~3日에 治療過程에 들어갔고 皮膚變化曲線의 概形은 全分割照射群에서 類似했으나, 最大皮膚變化時까지의 期間, 最大皮膚變化의 程度 및 最大變化後의 治療過程에서 各分割照射群間에 差異를 보였다 (Fig. 2-5). 즉 每分割照射量 400 및 500rad씩 10回同量照射한 경우 最大皮膚變化가 Skin sore 2.0을

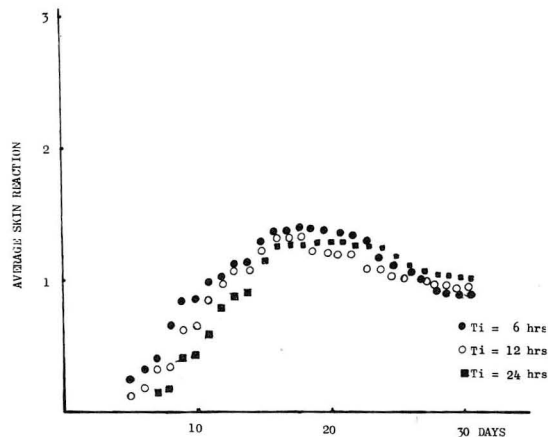


Fig. 2. Average skin reaction after 4,000 rads irradiation given 10 consecutive fractions separated by intervals of 6, 12 or 24 hours.

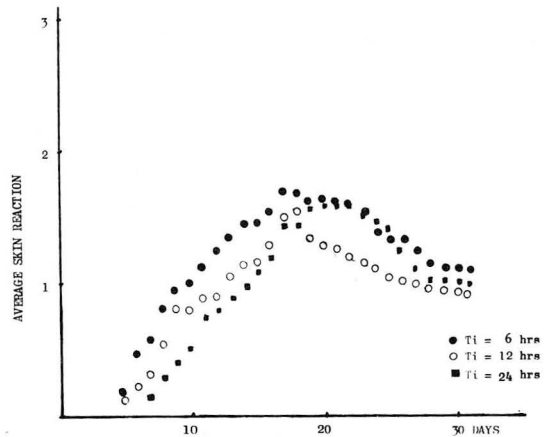


Fig. 3. Average skin reaction after 5,000 rads irradiation given 10 consecutive fractions separated by intervals of 6, 12 or 24 hours.

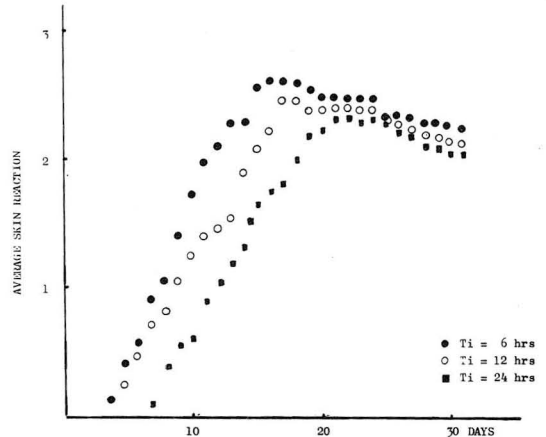


Fig. 4. Average skin reaction after 6,000 rads irradiation given 10 consecutive fractions separated by intervals of 6, 12 or 24 hrs.

넘지 않았고 治療過程에서 score 1.0 까지 減少되었고 每分割照射量 600 및 700 rads씩 10回同量照射한 경우 最大皮膚變化가 Skin score 2.5以上이고 治療過程에서도 2.0以上으로 持續되는 後肢皮膚變化로 正常機能의 完全喪失을 보였다. 이와같은 結果는 分割照射間隔에는 無關했다.

實驗始作後 11~30日間の 平均皮膚變化는 每分割照射量 600 rads까지 10回 同量照射時 超多分割照射群들이 對照群보다 약간 甚한 結果를 보였으나 유의한 차이는 없었고 每分割照射量 700 rads씩 10回同量照射한 경우 分割照射間隔 6時間인 超多分割照射群이 2.99 ± 0.44 로 對照群의 2.21 ± 0.54 보다 甚한 平均皮膚變化를 보였다 ($p < 0.01$). (Table III, Fig. 6).

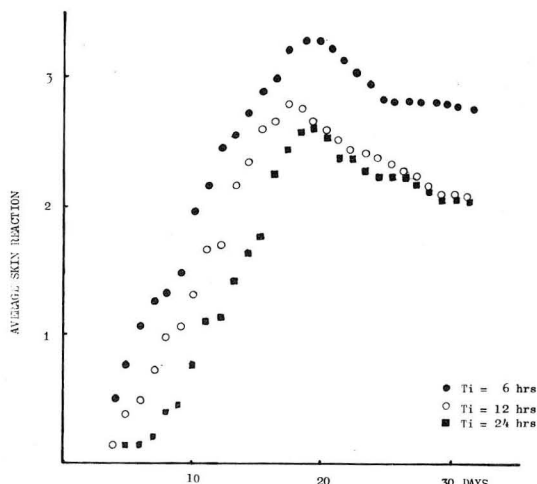


Fig. 5. Average skin reaction after 7,000 rads irradiation give 10 consecutive fractions separated by intervals of 6, 12 or 24 hrs.

平均最大皮膚變化는 每分期照射量 400 및 500 rad 석 10 회同量照射한 實驗群 및 對照群 共히 分割照射 間隔에 관계없이 照射量增加에 따른 약간의 差異를 보 였고 每分割照射量 600 및 700rads 로 10회同量照射 한 實驗群에서는 對照群과 같이 2.0 以上이었으며 이 는 照射野의 4 分の 1 이상의 上皮破壞를 보이는 程度 의 皮膚變化였고 各分割照射間隔에 따라서도 每分割照 射間隔 6 時間인 實驗群에서 2.63 ± 0.41 및 3.38 ± 0.22 로 對照群과 每分割照射間隔 12 時間인 實驗群에 비해 현저히 심한 平均最大皮膚變化를 보였다($p < 0.01$) (Table IV, Fig. 7).

最大皮膚變化時까지의 期間은 每分割照射間隔 6 時 間 및 12 時間인 實驗群에서 15.48 ± 2.80 日로 對照群 의 18.05 ± 3.20 日 보다 짧았다($p < 0.05$) (Table V, Fig. 8).

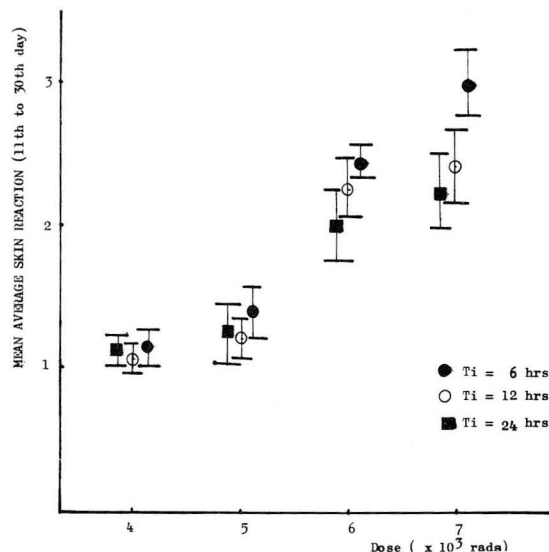


Fig. 6. Mean average skin reaction according to different doses and the time intervals 6, 12 or 24 hrs. Vertical bar means ± 1 SD.

IV. 考 按

分割照射는 1915 年 Kröning 과 Friedrich²¹⁾의 動 物實驗에서 그 利點이 報告되고 Regaud²²⁾가 放射線 生物學의 側面에서 理論의 뒷받침을 提示한 後, 1934 年 Coutard²³⁾의 臨床應用例가 報告되면서부터 放射線 治療의 主治療方法으로 使用되어 왔다. Suit¹⁾에 依 하면 分割照射方法은 分割照射間隔, 分割照射回數 및 照射線量率에 依해 決定되며 分割照射間隔에는 組織內 에서 準致死損傷의 回復, 細胞分裂過程의 再分布, 再群 集化 및 酸素分壓의 變化等이 일어나고, Denekamp¹⁶⁾에 依하면 이러한 過程은 照射後 1 ~ 3 時間이내에 일 어난다고 報告하고 있다. 이에 따라 分割照射間隔을

Table III. Mean Average Skin Reaction (11th to 30th day after X-irradiation) by the Doses per Fraction and the Time Intervals Between Each Fractions

Dose/fx. (rads)	Time interval (hrs)		
	24hrs	12hrs	6hrs
400	$1.14 \pm 0.11^*$	1.10 ± 0.10	1.18 ± 0.13
500	1.23 ± 0.24	1.22 ± 0.16	1.42 ± 0.19
600	2.05 ± 0.31	2.26 ± 0.21	2.43 ± 0.27
700	2.21 ± 0.27	2.40 ± 0.23	2.99 ± 0.22

* ± 1 standard deviation

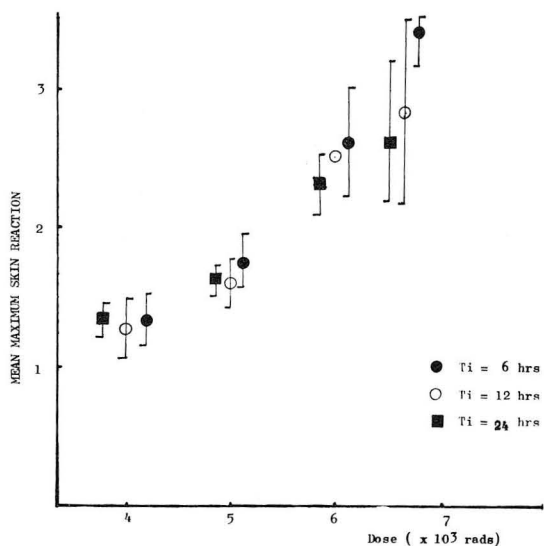


Fig. 7. Mean maximum skin reaction according to different doses and the time intervals 6, 12 or 24 hrs. Vertical bar means ± 1 SD.

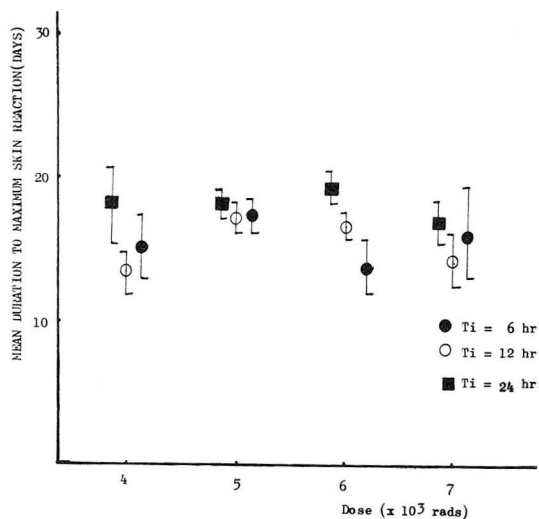


Fig. 8. Mean duration to maximum skin reaction according to different doses and the time intervals 6, 12 or 24 hrs. Vertical bar means ± 1 SD.

Table IV. Mean Maximum Skin Reaction by the Doses per Fraction and the Time Intervals Between each Fractions

Dose/fx. (rads)	Time interval (hrs)	24hrs	12hrs	6hrs
400		1.31 \pm 0.11*	1.25 \pm 0.22	1.34 \pm 0.37
500		1.59 \pm 0.12	1.59 \pm 0.17	1.75 \pm 0.18
600		2.31 \pm 0.21	2.50 \pm 0	2.63 \pm 0.41
700		2.69 \pm 0.50	2.81 \pm 0.66	3.38 \pm 0.22

* ± 1 standard deviation

Table V. Mean Duration to Maximum Skin Reaction by the Doses per Fraction and the Time Intervals Between Fractions

Dose/fx. (rads)	Time interval (hrs)	24hrs	12hrs	6hrs
400		17.9 \pm 2.6*	13.5 \pm 1.1	15.0 \pm 2.3
500		18.1 \pm 0.93	17.1 \pm 0.93	17.1 \pm 1.2
600		19.3 \pm 1.1	16.6 \pm 0.7	13.6 \pm 1.8
700		16.9 \pm 1.6	14.3 \pm 1.9	16.3 \pm 2.1
Total		18.05 \pm 3.20	15.4 \pm 3.14	15.5 \pm 2.72

* Days ± 1 standard deviation

通常인 24時間보다 짧게하여 1日2回以上 照射하는 超分割放射線照射方法이 사용되기 始作했다^{2,13)}

Arcangelli²⁾ 등에 依하면 正常組織이 損傷回復에

걸리는 時間이 1~3時間以内라는 理由뿐만 아니라 癌組織이 正常組織보다 再分布의 程度가 높고, 短時間内に 蓄積된 照射量의 增加가 再群集化의 범위를 縮少

하기 때문에 超多分割放射線照射方法이 더 높은 治療比를 나타낼 수 있다고主張했다.

分割照射間隔의 短縮과 短期間內 蓄積照射量의 增加는 副作用의 增加를 意味할 수도 있어 Bäckström⁴⁾

Jakobsson⁶⁾ 및 Shukovsky⁹⁾ 등은 100~120 rads의 比較的 小量의 分割照射量을 使用하여 治療期間의 短縮을 抛棄했으나 Arcangelli^{2,3)} Choi⁵⁾ Svoboda^{11,12)} 등은 150~250 rads의 比較的 大量의 分割照射量을 使用해도 副作用의 增加가 뚜렷하지 않음을 報告했다. 著者의 實驗結果에 依하면 平均皮膚變化와 平均最大皮膚變化가 每分割照射量 600 rads까지는 通常的 分割照射法과 超多分割照射法間에 有意한 差異가 없어 超多分割照射法을 使用하여 1日 4回까지 分割照射해도 正常組織의 皮膚損傷에는 差異가 없음이 證明되었으 며 이는 放射線照射로 인한 正常組織의 損傷은 放射線照射後 6時間以內에 回復이 일어났음을 意味한다.

最大皮膚變化에 있어 每分割照射量 400 및 500 rads씩 10回同量照射한 實驗群과 對照群 共히 Skin Score 2.0以下로 照射野의 4분의 1以下만이 皮膚壞死를 보이고 이는 다시 輕微한 發赤만이 나타나는 1.0程度까지 回復되나 每分割照射量이 600 rads以上이 되면 半以上の 皮膚가 壞死되는 Skin score 2.5以上の 最大皮膚變化를 보이고 回復된다 하더라도 2.0以下까지는 減少되지 못하므로 分割照射時 適正分割照射量은 500 rads以下로 推測되며 分割照射量 500 rads는 이제까지의 動物實驗結果 立證된 마우스 皮膚의 Dq 350~570 rads³⁴⁾와 거의 一致하고 또한 人體正常細胞의 Dq와 通常的 分割照射의 分割照射量이 150~250 rads로 類似함과 같은 結果이다.

Choi²⁵⁾ 등에 依하면 超多分割放射線照射法 使用時 治療期間의 短縮뿐 아니라 癌腫塊의 減少가 通常的 分割照射法使用時보다 早期發現된다고 主張한 바 있는데 最大皮膚變化時까지의 期間에 있어 實驗群이 對照群에 比하여 約 3日가량 일찍 發現되어 Choi 등의 結果와 一致함을 보였다.

腫瘍細胞의 超多分割放射線照射에 對한 反應度는 本實驗에서는 施行되지 못했으나 Arcangelli^{2,3)}과 Svoboda^{11,12)} 등에 依하면 腫瘍細胞의 放射線照射에 對한 損傷回復이 通常的 分割照射時보다 超多分割放射線照射時 더욱 低下되어 Regaud²²⁾의 治療比概念의 側面에서 卓越한 治療效果를 보이고 過多線量(waste dose)의 감소를 主張하고 있다.

超多分割放射線照射法의 臨床應用을 위해서는 正常組織뿐만 아니라 腫瘍組織의 反應度에 對한 研究가 必須의이며 나아가서는 最近 研究結果 低酸素分壓狀態의 腫瘍細胞破壞에 效果가 큰 溫熱療法(Hyperthermia)

및 미소나다졸(Misonidazole)과 같은 放射線感受性 抗進劑等과의 相互比較研究 및 併用療法의 研究도 必要하다.

V. 結 論

96首의 마우스 後肢에 6, 12 및 24時間의 照射間隔으로, 每分割照射量 400, 500, 600 및 700 rads씩 10回同量照射하는 超多分割放射線照射를 施行하고 마우스 後肢의 早期變化를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 每分割照射量 400, 500 및 600 rads씩 10回同量照射에 依한 마우스 後肢 皮膚變化는 分割照射間隔에 따른 有意한 差異가 없었다.

2. 最大皮膚變化時까지의 期間은 超多分割照射時 15.48 ± 2.80 日로 通常的 分割照射時의 18.05 ± 3.20 日보다 2.57 日 短縮되었으며 이는 統計學的으로 有意했다($p < 0.05$).

3. 超多分割放射線照射時 分割照射間隔은 每分割照射量 600 rads까지는 6時間以內까지 可能하다.

4. 超多分割放射線照射의 分割照射量은 500 rads까지가 適正線量이다.

REFERENCES

1. Suit HD : Consideration of fractionation schedules for radiation dose. *Radiol* 105:151-156, 1972.
2. Arcangelli G, Mauro F, Morelli D, Nervi C : Multiple daily fractionation in radiotherapy: Biological rationale and preliminary clinical experience. *Europe J Cancer* 15:1077-1083, 1979.
3. Arcangelli G, et al : MDF radiotherapy in association with hyperthermia and/or Misonidazole: Experimental and clinical results. *Cancer* 45:2707-2711, 1980.
4. Bäckström A, Jakobsson PA, et al : Fractionation scheme with low individual doses in irradiation of carcinoma of the mouth. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12:401-406, 1973.
5. Choi CH, Suit HD : Evaluation of rapid radiation treatment schedules utilizing two treatment sessions per day. *Radiol* 116:703, 707, 1975.
6. Jakobsson PA, Littbrand B. : Fractionation scheme with low individual tumour doses and high total dose. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12:337-346, 1973.

7. Mann, S, Poulter C. : *Superfractionation: Thrice daily irradiation (Abstract)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2, Suppl, 2:185, 1977.
8. Peters LJ, Withers HR : *Clinical radiobiology of twice-a-day treatment fractionation (Abstract)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2, Suppl, 2:181, 1977.
9. Shukovsky LJ, Fletcher GE, et al : *Experience with a twice-a-day fractionation in clinical radiotherapy*. *Amer. J Roentgenol* 126:155-159, 1976.
10. Simpson WJ, Platts ME : *Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme*. *Int J Radiat Biol Related studies Phys Chem Med Chem Med* 1:630-634, 1976.
11. Svoboda VHJ : *Radiotherapy by several sessions a day*. *Br J Radiol* 48:131-133, 1975.
12. Svoboda VHJ : *Further experience with radiotherapy by multiple daily sessions*. *Br J Radiol* 51:363-369, 1978.
13. Turesson I, Notter G. : *Control of dose administered once a week and three times a day according to schedules calculated by the CRE for mula, using skin reaction as a biological parameter*. *Radiol* 120:399-404, 1976.
14. Probert JC, Brow JM : *A comparison of three and five times weekly fractionation on the response of normal and malignant tissues of the C₃H mouse*. *Br J Radiol* 47:775-780, 1974.
15. Withers HR, et al : *The relationship of acute to late skin injury in 2 and 5 fraction per week X-ray therapy (Abstract)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2, Suppl, 2:180-181, 1977.
16. Denekamp J. Ball MM, Fowler JF : *Recovery and repopulation in mouse skin as a function of time after X-irradiation*. *Radiat Res* 37:365-370, 1969.
16. Denekamp J. Ball MM, Fowler JF : *Recovery and repopulation in mouse skin as a function of time after X-irradiation*. *Radiat Res* 37:365-370, 1969.
17. Withers HR : *Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation*. *Radiol* 114:199-202, 1975.
18. Horn NL, Thompson M, Howes AE, Brown JM, Kallman RF and Project JC : *Acute and chronic effects of X-irradiation on blood flow in the mouse limb*. *Radiol* 113:713-722, 1974.
19. Hall EJ : *Radiobiology for the radiologist* 2nd ed : pp. 66-69 Harper and Row, New York, 1978.
20. 鄭圭柄, 韓萬青, 金周完 : 5-Thio-D-Glucose (5-TDG)의 放射線保護 作用에 關한 實驗的 研究. 大韓放射線醫學會誌 17:357-366, 1981.
21. Kroening B, Fredrich W. : *The principles of physics and biology of radiation therapy*. p. 102 Rebman, New York, 1922.
22. Regaud C. : *The influence of the duration of irradiation on the changes produced in the testicle by radium*. *Compt Rend Soc Biol*, 86:787-789, 1922, translated by Archambeau JO, Del Regato JA, *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2:565-570, 1977.
23. Coutard H. : *De la roentgentherapie descancers du pharynx*. *Radiophysilogie et radiotherapie* 3: 69-79, 1934.
24. Hall EJ : *Radiobiology for the radiologist*. 2nd ed: p. 145. Harper and Row, New York, 1978.