

## 5-Thio-D-Glucose (5-TDG) 의 放射線 保護作用에 關한 實驗的 研究

서울대학교 醫科大學 放射線科教室

鄭圭柄 · 韓萬青 · 金周完

— Abstract —

### An experimental study on radioprotective effect of 5-thio-D-glucose

Kyoo Byung Chung, M.D., Man Chung Han, M.D.,  
Chu Wan Kim, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine,  
Seoul National University

To evaluate the radioprotective effects of 5-thio-D-glucose (5-TDG) on normal skin, an experimental study was carried out with total 140 mice, of which 30 mice were given 5-TDG followed by irradiation and 60 mice were given irradiation only for control.

5-TDG were given intraperitoneally (IP) two hours before irradiation, and the radiation doses were singly 2500, 3500 or 4500 rads respectively.

The skin changes of the irradiated right hind limb were inspected for 31 days and the skin scores were analyzed.

The results are as follow:

1. Marked radioprotective effect was presented in the group of 5-TDG, 1.5g/kg body weight, with 2500 rads irradiation.
2. Definite radioprotective effect was also revealed in the group of 5-TDG, 1.5g/kg body weight, with 3500 rads irradiation. In the group of double dose 5-TDG, 3.0g/kg body weight, the radioprotective effect appeared to be enhanced.
3. In the group of 4500 rads irradiation with 5-TDG, 1.5g/kg body weight, no radioprotective effect was noticed.
4. In addition to the radiosensitization effect on the hypoxic cells, the radioprotective effect of 5-TDG on the normal animal tissue suggests increased possibility of its clinical application.

### I. 緒 論

放射線은 現代醫學에서 疾病의 診斷과 治療에 廣範圍하게 利用되고 있으며 그 醫學的 價値에 對해서는 再論의 餘地가 없으나 放射線이 가지는 生物學的 및 物理化學的 特性은 이의 利用에 相當한 制限을 不可避하게 하고 있다.

放射線에 對한 組織細胞의 感受性を 增加시키는 化合物 및 放射線에 對한 保護作用을 하는 여러가지 化合物의 構造 및 作用機轉에 關한 研究는 많은 學者들에 의하여 이루어져 왔다<sup>1~14)</sup>. 非正常的인 過多增殖을 하는 組織, 즉 低酸素細胞에 放射線感受性を 增加시키는 藥劑는 惡性腫瘍의 放射線治療에 補助劑로 쓰이고 있으며, 反對로 正常組織에 放射線保護作用을 나타내는 化合物은 放射線診斷 및 治療時 人體正常組織에 미치는

放射線效果를 輕減시키는 目的으로 쓰이고 있다. 이들 두가지 作用, 즉 惡性腫瘍細胞에는 放射線感受性を 增加시키는 反面, 正常組織細胞에는 放射線保護作用을 나타내는 化合物이 있다면 惡性腫瘍 放射線治療의 補助劑로서 뿐만 아니라 放射線診斷 및 治療時 人體 正常組織이 받는 放射線障害를 極小化시킬 수 있는 理想的인 藥劑라 할 수 있다.

葡萄糖의 相似體이며 그 細胞內 移動 및 代謝에 拮抗作用을 하는 5-thio-D-glucose (以下 5-TDG 라 略함)가 低酸素細胞의 放射線感受性を 增加시킨다는 事實은 많은 學者들에 依하여 生體內 혹은 生體外 實驗으로 究明된 바 있으며<sup>1,2,3)</sup> 그 臨床的應用, 즉 惡性腫瘍의 放射線治療補助劑로서의 使用可能性을 摸索하고 있다.

한편 宋等<sup>2)</sup>은 1977年 5-TDG가 低酸素細胞에서 放射線感受性を 增加시킬 뿐만아니라 充分한 Mastocytoma 細胞에는 反對로 5-TDG의 濃度 및 放射線照射前 培養時間에 比例하는 放射線保護作用이 있음을 밝힌 바 있다. 그러나 이에 關한 더 以上の 研究發表가 아직 없으며 生體內 實驗을 통한 5-TDG의 放射線保護作用에 關한 研究는 報告된 바 없다.

이에 著者는 正常細胞에 放射線保護作用이 있다고 하는 5-TDG의 效果를 老鼠를 利用한 動物實驗을 통하여 究明하고 그 臨床利用 可能性을 檢討하기 위한 基礎資料 및 知見을 얻기 爲하여 本 實驗을 施行하였다.

## II. 實驗對象 및 研究方法

對象 實驗動物은 5~7週의 白色老鼠 140 마리를 雌雄 區別없이 使用하였으며 이들의 平均體重은 20.3 g 이었고 配合飼料로 室溫에서 飼育하였다. 이들을 各群 20 마리씩 7個群으로 나누어 다음과 같은 方法으로 實驗하였다 (Table I).

5-TDG는 Pfanstiehl Laboratories社 (Waukegan, Illinois, 美) 製品을 使用하였으며 白色粉末인 本

藥劑를 腹腔內注射直前に 生理食鹽水 1ml 當 200mg 이 되게 溶解시켰다.

5-TDG 投與群에는 0.15ml (1.5 g/Kg)의 5-TDG 溶液을 放射線照射 2時間前에 腹腔內 注射하였고 對照群에는 0.15ml의 生理食鹽水を 腹腔內 注射하였다.

老鼠의 麻醉는 펜토바로비탈 62.5mg/kg 을 腹腔內注射하여 施行하였다.

老鼠를 열마리씩 묶을 수 있는 固定台위에 反찬고를 使用하여 右後脚을 照射野內에 固定하였다.

放射線照射는 Picker社製 코발트深部治療機를 使用하였으며 照射距離 60cm, 照射野 12×10 cm<sup>2</sup>, 後方散亂因子 1.03, 및 線量率 174 rads/min 이었으며 遮蔽는 漏出放射線이 1%以下가 되도록 鉛版 7半價層인 7.7cm로 하였다. 이때 老鼠의 脚皮에 最大線量率이 되도록 0.5cm의 와세린 蓋로 照射野를 덮었다.

放射線照射後 第8日부터 第31日까지 週3回 照射部位인 右後脚의 皮膚變化 및 變形의 程度는 Horn<sup>23)</sup> 및 Hall<sup>29)</sup>等의 方法을 약간 修正한 採點表로 判定하였다 (Table II) 약간의 發赤 또는 脫毛가 있으면 0.5點, 確實한 發赤 및 약간의 皮膚浮腫이 있으면 1.0點, 小部位의 濕性落屑 (moist desquamation)이 있으면 1.5點, 네발가락以上에 該當하는 濕性落屑이 있으며 2.0點으로 하였으며 그 中間이라고 認定되는 때는 各各 0.25點 간격으로 採點하였다. 足皮全部가 떨어져 나간 때는 3.0點으로 하였다 (Fig. 1).

### 第I群: 2500 rads 照射 對照群

20마리의 老鼠에 各各 0.15ml의 生理食鹽水を 腹腔內注射하고 2時間 後 右後脚에 2500 rads 單一照射하였다.

### 第II群: 5-TDG 投與後 2500 rads 照射群

實驗動物에 各各 0.15ml의 5-TDG 溶液을 腹腔內注射하고 2500 rads 單一照射하였다.

### 第III群: 3500 rads 照射 對照群

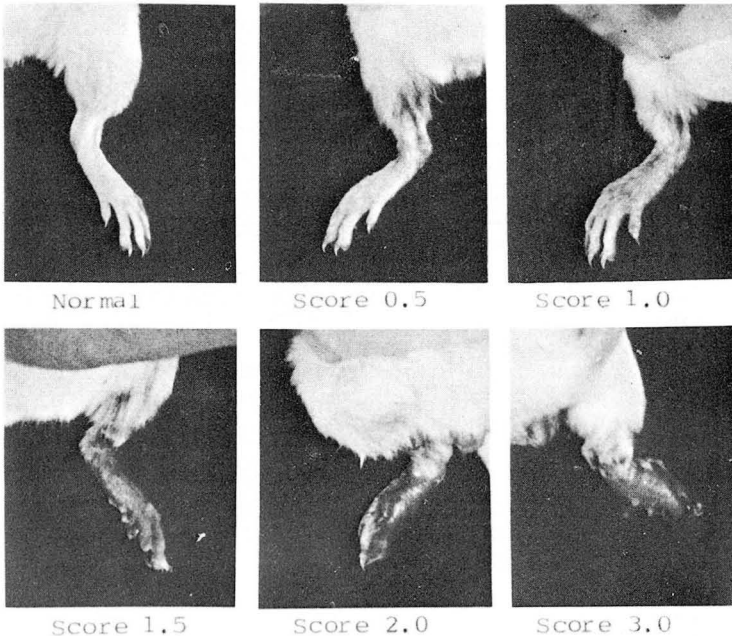
老鼠 各各에 0.15ml의 生理食鹽水を 腹腔內 注射하고 3500 rads 單一照射하였다.

Table I. Experimental Groups of the Mice

Groups	No. of Mice	Saline IP (ml)	5-TDG IP (g/kg)	Radiation (dose (rads))
I	20	0.15	-	2500
II	20	-	1.5	2500
III	20	0.15	-	3500
IV	20	-	1.5	3500
V	20	-	3.0	3500
VI	20	0.15	-	4500
VII	20	-	1.5	4500

**Table II.** Skin Reactions of the Mouse Leg

Score	Reaction increasing	Reaction subsiding
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, lower leg
1.5	First small area of moist desquamation	No hair on foot, lower leg 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



**Fig. 1.** The range of skin changes in the hind limb of mice after irradiation with corresponding skin scores.

第Ⅵ群: 5-TDG 投與後 3500 rads 照射群  
 實驗動物에 各各 0.15ml의 5-TDG 溶液을 腹腔內 注射하고 3500 rads 單一照射하였다.

第Ⅴ群: 倍量의 5-TDG 投與後 3500 rads 照射群  
 마우스 各各에 二倍量, 즉 0.3ml의 5-TDG 溶液을 腹腔內 注射하고 3500 rads 單一照射하였다.

第Ⅶ群: 4500 rads 照射 對照群  
 實驗動物 各各에 0.15ml의 生理食鹽水를 腹腔內 注射하고 4500 rads 單一照射하였다.

第Ⅷ群: 5-TDG 投與後 4500 rads 照射群  
 마우스 各各에 0.15ml의 5-TDG 溶液을 腹腔內 注射하고 4500 rads 單一照射하였다.

### Ⅲ. 實驗成績 및 結果

第Ⅰ群 및 第Ⅱ群: 2500 rads 를 單一照射한 對照群과 5-TDG 投與群에서 皮膚變化는 兩群 共히 照射後 第7日경부터 나타나기 시작하였다. 처음 輕微한 發赤, 脫毛 및 皮膚肥厚등이 나타났으며 第2週에 부서는 多量 脫毛, 皮膚浮腫, 水泡形成등의 所見을 보였으나 5-TDG 投與群에서는 그 정도가 對照群보다 輕微하였다. 時日經過에 따른 兩群皮膚變化 採點平均値는 Table Ⅲ과 같고 그래프로 그리면 Fig. 2와 같다. 對照群에서 最大皮膚變化는 照射後 第19日에 볼 수 있었고 이 때 그 最大値는  $1.17 \pm 0.15$ 였으며 5-TDG 投與群에서는 第15日에 最大皮膚變化值  $0.85 \pm 0.17$ 이었다. 最大皮膚變化가 觀察된 以後부터 兩群 共히 緩慢한 治癒過程을 나타내었다.

Table III. Skin scores after 2500 rads Irradiation

Date of postirradiation	Control with 2500 rads	5 TDG (1.5 g/kg) with 2500 rads
	Mean skin score $\pm$ S.D	Mean skin score $\pm$ S.D.
8	$0.70 \pm 0.18$	$0.45 \pm 0.19$
10	$0.75 \pm 0.21$	$0.58 \pm 0.08$
12	$1.08 \pm 0.08$	$0.80 \pm 0.18$
15	$1.10 \pm 0.09$	$0.85 \pm 0.17$
17	$1.15 \pm 0.15$	$0.78 \pm 0.10$
19	$1.17 \pm 0.15$	$0.75 \pm 0.08$
22	$0.95 \pm 0.07$	$0.69 \pm 0.11$
24	$0.93 \pm 0.20$	$0.63 \pm 0.11$
26	$0.83 \pm 0.18$	$0.63 \pm 0.11$
29	$0.83 \pm 0.25$	$0.56 \pm 0.07$
31	$0.70 \pm 0.23$	$0.53 \pm 0.05$

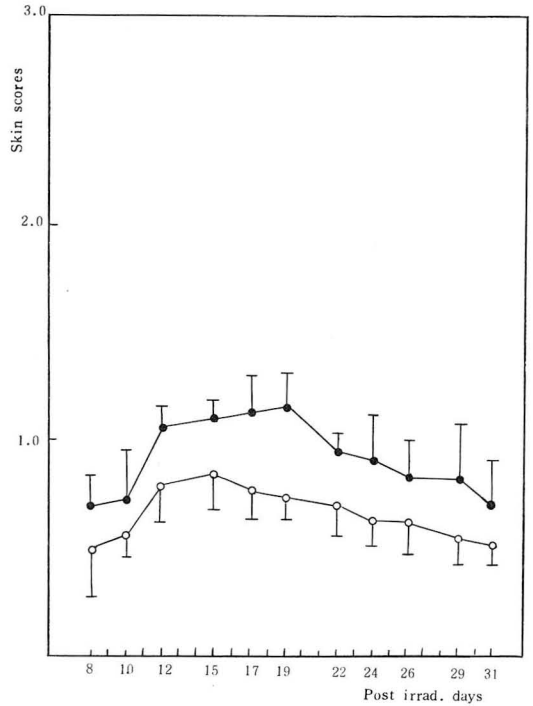


Fig. 2. Skin changes with 2500 rads on right hind leg.  
 ● : control mice. ○ : mice treated with 5-TDG solution (1.5 g/kg body weight).  
 Each value represents the average of 20 mice  $\pm$  ISD.

第Ⅲ群, 第Ⅳ群, 및 第Ⅴ群: 3500 rads 를 單一照射한 第Ⅲ群 및 第Ⅳ群에서는 兩群 모두 第7日경부터 皮膚變化가 나타나기 시작하였다. 發赤, 脫毛 및 皮膚肥厚등이 나타나는 것은 2500 rads 照射群과 同一하였으나 그 정도가 좀 더 甚하게 보였다. 第2週 및 3週로 進行될수록 皮膚變化가 甚하여져 皮膚浮腫, 水泡形成 및 部分壞死등이 나타났으며 皮膚色은 진하였다. 그러나 이때 對照群과 5-TDG 投與群間에는 상당한 差異가 있었다. 照射後 第10日에는 兩群間에 약간의 差異가 있었으며 第15日에는 더 顯著한 差異가 있어 5-TDG 投與群에서는 大部分 水泡形成은 보여주지 않았다. 照射後 20日頃에 가장 甚한 皮膚變化를 보여 주었으나 그 정도가 5-TDG 投與群에서는 比較的 輕微하여 皮膚肥厚 및 完全脫毛는 나타났으나 對照群에서 보는 濕性落屑 (moist desquamation)은 大部分 나타나지 않았다 (Fig. 4).

照射後 第8日부터 第31日까지의 皮膚變化 平均値는 Table Ⅳ와 같고 이것을 그래프로 그리면 Fig. 3과 같다.

對照群에서의 皮膚變化는 照射後 第20日에 最大値인

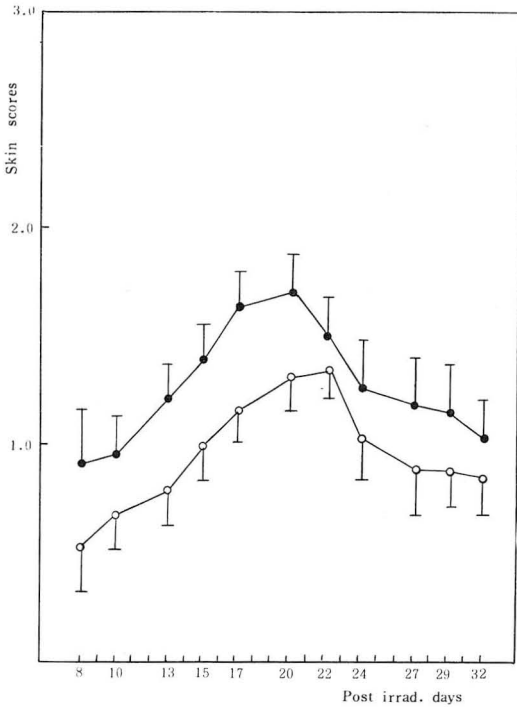


Fig. 3. Skin changes with 3500 rads on right hind leg.  
 ● : control mice. ○ : mice treated with 5-TDG solution (1.5 g/kg body weight).  
 Each value represents the average of 20 mice  $\pm$  ISD.

Table IV. Skin scores after 3500 rads Irradiation

Date of Postirradiation	Control with 3500 rads	5 TDG (1.5 g/kg) with 3500 rads
	Mean skin score $\pm$ S.D.	Mean skin score $\pm$ S.D.
8	0.86 $\pm$ 0.23	0.53 $\pm$ 0.21
10	0.98 $\pm$ 0.17	0.68 $\pm$ 0.17
13	1.21 $\pm$ 0.17	0.81 $\pm$ 0.14
15	1.40 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.15
17	1.64 $\pm$ 0.15	1.18 $\pm$ 0.14
20	1.71 $\pm$ 0.17	1.34 $\pm$ 0.17
22	1.51 $\pm$ 0.17	1.36 $\pm$ 0.15
24	1.26 $\pm$ 0.21	1.05 $\pm$ 0.19
27	1.20 $\pm$ 0.19	0.90 $\pm$ 0.19
29	1.18 $\pm$ 0.20	0.90 $\pm$ 0.17
31	1.13 $\pm$ 0.17	0.86 $\pm$ 0.15

1.71  $\pm$  0.17 이었고 5-TDG 投與群에서는 第 22 日에 最大値인 1.36  $\pm$  0.15 에 이르렀다. 照射後 第 22 日에

對照群과 5-TDG 投與群사이 皮膚變化的 平均値가 가장 작은 差를 보이고 있어 統計的으로 檢定 (student-t test) 하였던바, 두 群間에 有意한 差異가 있었다 ( $P < 0.05$ ).

2 倍, 즉 3.0 g/kg 의 5-TDG 를 投與한 後 3500 rads 를 單一照射한 第 V 群과 對照群인 第 III 群의 皮膚變化 平均値 比較는 Table V 및 Fig. 5 와 같다. 第 V 群의 皮膚反應 最大値는 第 24 日에 1.25  $\pm$  0.20 이었으며 이것은 1.5 g/kg 의 5-TDG 를 投與한 第 IV 群과 比較할 때 最大皮膚反應은 더 늦게, 그리고 더 輕하게 나타난 것을 알 수 있다.

採點表에 一致하는 皮膚變化를 보인 마우스 右後脚을 切斷, 組織標本을 만들어 顯微鏡 觀察을 行하였다. 採點表에서 皮膚反應이 1.5 以下에 該當하는 標本에서는 그 點數에 따라 角質增多, 皮膚肥厚, 眞皮浮腫 및 輕한 皮膚壞死등이 相對的 差異를 보였으나 2.0 以上에서는 거의 비슷한 程度의 甚한 皮膚變化와 甚한 眞皮膚腫을 보여 顯微鏡所見으로는 點數差의 區別이 되지 않을 程度였다.

Fig. 6 은 3500 rads 照射後 第 15 日에 右後脚을 切

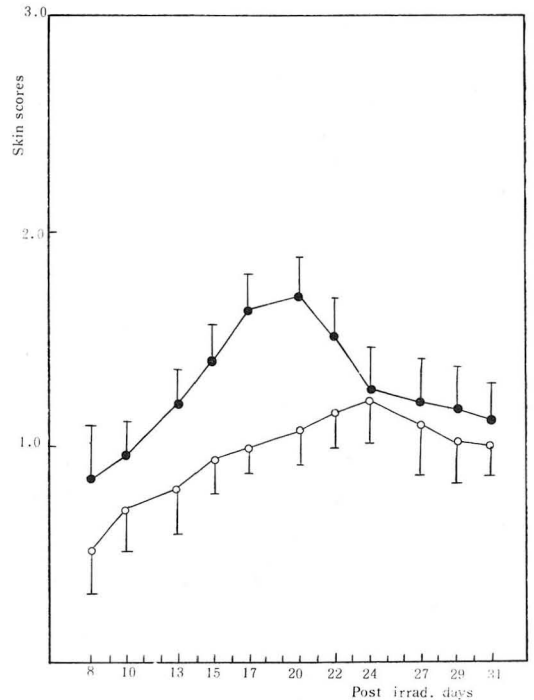


Fig. 5. Skin changes with 3500 rads on right hind leg.  
 ● : control mice. ○ : mice treated with 5-TDG solution (3.0 g/kg body weight).  
 Each value represents the average of 20 mice  $\pm$  ISD.

取, 組織標本을 만든 것으로 對照群 (A)에서 보면 表皮는 肥厚되어 있고 輕度の 眞皮浮腫이 있으며 部分的인 濃瘍形成도 볼 수 있다. 그에 比하여 5-TDG 投與群 (B)에서는 약간의 角質增多가 觀察될 뿐 別다른 組織變

化가 없었다.

第Ⅵ群 및 第Ⅶ群: 4500 rads 單一照射를 行한 第Ⅵ群 및 第Ⅶ群에서도 照射後 7日頃부터 脫毛, 皮膚浮腫 등이 나타나기 시작하였으며 10日째부터는 急激히 甚한 變化를 보였다. 對照群 및 5-TDG 投與群 共히 照射後 第17日에 最大皮膚變化值인  $2.50 \pm 0.23$ 과  $2.38 \pm 0.21$ 을 나타내었다 (Table VI. 및 Fig. 7). 全般的인 皮膚變化程度는 兩群이 相似하였으며 照射後 第22日에서 第29日 사이에는 5-TDG 投與群이 약간 높은 皮膚變化值를 보였으나 第17日 및 第26日의 두 平均值的 差를 統計的으로 檢定하였던바 兩群間에 有意差가 없었다. 즉, 1.5g/kg의 5-TDG 投與로는 4500 rads 單一照射時 放射線保護效果가 나타나지 않았다.

Table V. Skin scores after 3500 rads Irradiation

Date of postirradiation	Control with 3500 rads	5 TDG (3.0 g/kg) with 3500 rads
	Mean skin score $\pm$ S.D.	Mean skin score $\pm$ S.D.
8	$0.86 \pm 0.23$	$0.52 \pm 0.21$
10	$0.98 \pm 0.17$	$0.71 \pm 0.22$
13	$1.21 \pm 0.17$	$0.79 \pm 0.22$
15	$1.40 \pm 0.17$	$0.95 \pm 0.17$
17	$1.64 \pm 0.15$	$1.00 \pm 0.12$
20	$1.71 \pm 0.17$	$1.09 \pm 0.17$
22	$1.51 \pm 0.17$	$1.17 \pm 0.17$
24	$1.26 \pm 0.21$	$1.25 \pm 0.20$
27	$1.20 \pm 0.19$	$1.10 \pm 0.24$
29	$1.18 \pm 0.20$	$1.01 \pm 0.19$
31	$1.13 \pm 0.17$	$1.00 \pm 0.14$

#### IV. 考 按

葡萄糖의 相似體인 5-TDG는 Fig. 8에서 보는 바와같이 Pyranose 環에서 하나의 酸素가 硫黃 (Sulfur)으로 代替된 것으로 1962年 Feather 및 Whistler<sup>15</sup>,<sup>16</sup>)에 依하여 合成되었다. 이것은 白色粉末로 事實上 無害하며 LD<sub>50</sub>는 14g/kg으로 알려져 있다<sup>2,16</sup>). 처음에는 一時的인 男性避妊을 일으키는 藥으로 推定되어

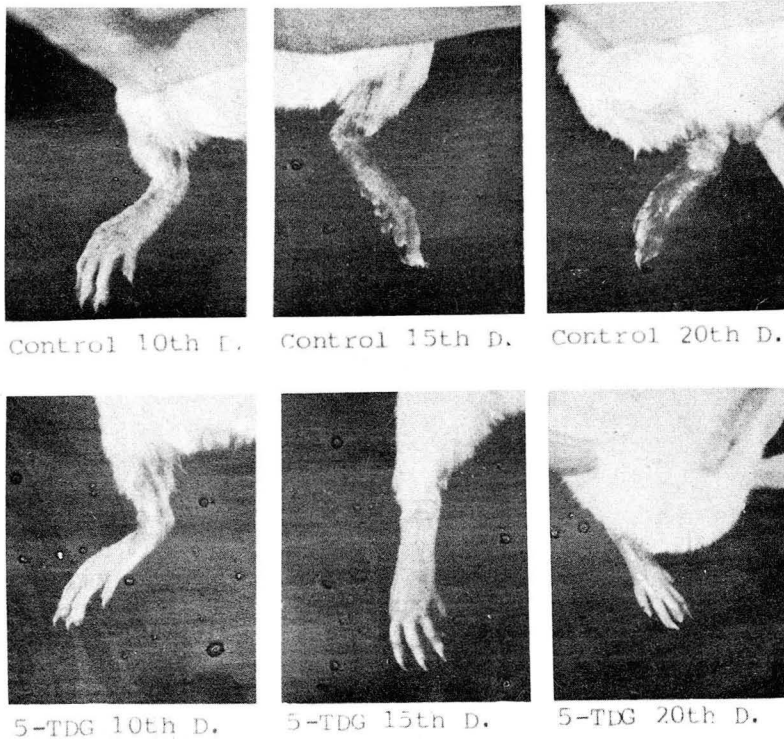


Fig. 4. The skin change of mice legs with 3500 rads irradiation. The 5-TDG group is showing mild skin change than the control group.

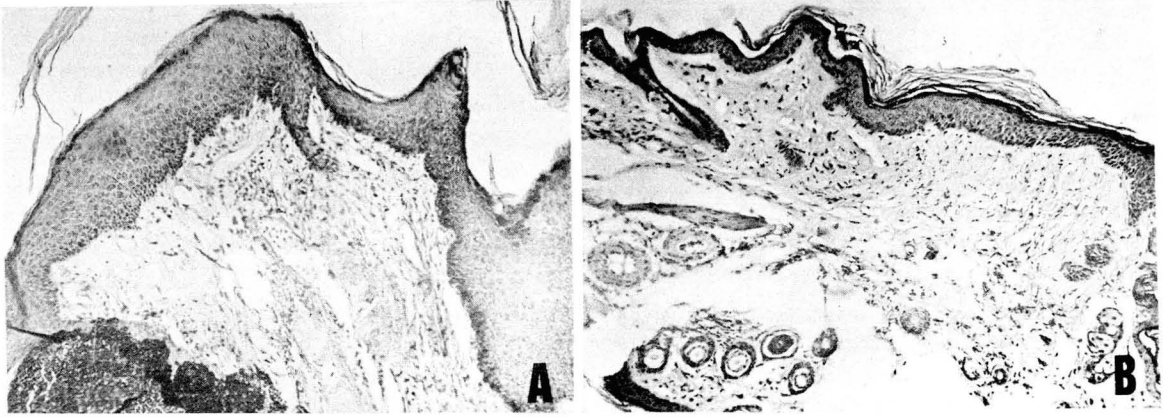


Fig. 6. The acute response to radiation in skin.

A : Control with 3500 rads irradiation (post irradiation 15th day). The epidermis is thickened, and there is mild dermal edema. A focal abscess is also noted. H & E x 100.

B : 5-TDG 1.5g/kg with 3500 rads irradiation (post irradiation 15th day). Mild keratosis is the only positive finding. H & E x 100.

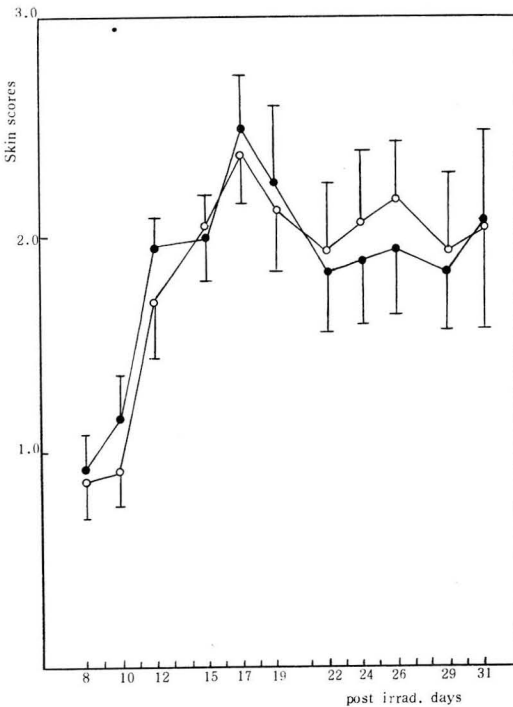


Fig. 7. Skin changes with 4500 rads on right hind leg.

● : control mice. ○ : mice treated with 5-TDG solution (1.5 g/kg) body weight).

Each value represents the average of 20 mice  $\pm$  ISD.

活發히 研究가 進行 되었으며 Maugh<sup>16)</sup>, Zysk<sup>2)</sup> 등의 報告에 依하면 5-TDG를 投與한 หนู들 마우스에서

Table VI. Skin scores after 4500 rads Irradiation

skin scores Date of postirradiation	Control with 4500 rads	5-TDG (1.5 g/kg) with 4500 rads
	Mean skin score $\pm$ S.D.	Mean skin score $\pm$ S.D.
8	0.93 $\pm$ 0.16	0.88 $\pm$ 0.19
10	1.18 $\pm$ 0.20	0.93 $\pm$ 0.18
12	1.95 $\pm$ 0.11	1.70 $\pm$ 0.29
15	2.00 $\pm$ 0.00	2.06 $\pm$ 0.19
17	2.50 $\pm$ 0.23	2.38 $\pm$ 0.21
19	2.25 $\pm$ 0.37	2.13 $\pm$ 0.27
22	1.83 $\pm$ 0.28	1.94 $\pm$ 0.34
24	1.89 $\pm$ 0.30	2.06 $\pm$ 0.34
26	1.94 $\pm$ 0.30	2.19 $\pm$ 0.28
29	1.83 $\pm$ 0.32	1.94 $\pm$ 0.38
31	2.08 $\pm$ 0.39	2.06 $\pm$ 0.47

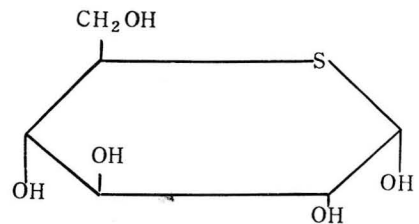


Fig. 8. Chemical structure of 5-thio-D-glucose. A sulfur atom is replacing the oxygen atom in pyranose ring.

時的인 避癌效果가 있는 것으로 밝혀졌다. 그 후 많은 學者들에 의하여 本化合物이 放射線效果와 Hyperthermia 效果의 增加를 나타내는 것으로 알려졌고<sup>12,13)</sup> 특히 低酸素細胞나 組織의 放射線感受性を 높임으로써 惡性腫瘍의 放射線治療效果를 높이는 데 큰 期持를 주고 있다<sup>1,2,4,5)</sup>. 이의 作用機轉에 對하여는 明確히 밝혀지지 않았지만 Whistler 와 Lakce 等<sup>15)</sup>은 5-TDG가 D-glucose 의 細胞內 能動輸送(active transport)을 妨害한다고 하였고 Ohen 및 Whistler 等<sup>7)</sup>은 5-TDG 및 그 1-phosphate가 D-glucose-6P의 生成을 妨害한다고 하였다. 따라서 ATP 生成이 主要로 無酸素糖 分解로 이루어지는 低酸素狀態細胞의 에너지代謝를 減少시키게 되므로 放射線이나 高温에 抵抗力이 減少되고 細胞死를 增加시키는 것으로 알려져 왔다<sup>15,17,18,31)</sup>. 그러나 Nakamura 및 Hall 等<sup>17,18,31)</sup>은 5-TDG 投與로 白鼠 辜丸에서 精子形成過程中 蛋白質生成을 妨害한다고 事實을 밝혀냄으로서 5-TDG의 作用機轉이 單純한 葡萄糖의 細胞內 移動이나 그 代謝에만 關與하는 것이 아님을 示唆하였다.

그 후 宋<sup>2)</sup>, Nagle<sup>18,31)</sup>, 金<sup>3)</sup> 等에 의하여 低酸素細胞, 組織 또는 腫瘍에서 5-TDG가 放射線感受性を 增加시킨다는 것을 再確認하였으며 Nagle<sup>18,31)</sup> 等은 Chinese hamster 細胞의 實驗으로 5-TDG가 低酸素細胞에서는 ATP의 生成을 減少시킴으로서 低酸素細胞의 放射線感受性を 增加시킨다고 主張하였다. 즉 放射線照射로 招來된 DAN 鏈의 斷絶된 部位가 再結合되는 데는 ATP가 반드시 必要한데 이러한 ATP의 缺乏으로 低酸素細胞의 再生이 不可能하여 진다고 說明하였다. DNA 單一鏈의 破壞는 이온化 放射線의 直接作用이라기 보다는 關與 酵素의 生成 및 그 作用을 妨害하기 때문인 것으로 報告한 學者들도 있고<sup>19,20,21)</sup>, 反對로 Palcic 및 Skarsgard 等<sup>7,8)</sup> 捕乳動物 細胞培養의 放射線照射實驗에서 이 DNA 單一鏈의 破壞는 酵素作用의 結果라기 보다는 오히려 放射線의 直接的인 物理化學的 作用의 結果라고 主張하기도 하여 單一說明을 얻기는 어렵다. 아마도 이들 두 作用機轉, 즉 酵素를 통한 作用과 이온化 放射線의 直接的인 理化學的作用 모두가 細胞에 對한 가장 重要한 放射線結果를 일으키는 機轉으로 생각된다.

1977年 宋等<sup>2)</sup>은 5-TDG가 低酸素組織의 放射線感受성을 높일 뿐 아니라 酵素가 많은 組織에 對하여는 反對로 放射線抵抗力을 높여 준다는 事實을 發表한 바 있다. 즉 그들의 Mastocytoma 細胞를 利用한 實驗에 依하면 酵素分壓이 높은 溶液中에서는 5-TDG의 濃도가 높아질수록 放射線에 抵抗하여 生存하는 細胞數가 增加한다고 하였다. 40mM의 濃도 5-TDG 溶液中에

서 6時間 培養한 後 480 rads의 放射線照射를 한 경우엔 5-TDG가 없는 溶液에서 培養한 細胞보다 4배 높은 生存率을 나타내었다. 또 同一濃도의 5-TDG 溶液中에서는 放射線照射前 培養하는 時間에 比例하여 그 保護作用이 增加하는 것으로 報告하고 있다. 이들에 依하면 本 5-TDG는 低酸素性 腫瘍細胞에는 放射線感受성을 높여주고 反對로 酸素供給이 充分한 組織에 對하여는 放射線抵抗力을 높여주는 것이라고 한다.

5-TDG가 放射線保護作用을 일으키는 機轉으로는 細胞사이클에 作用하여 放射線에 抵抗力이 강한 週期로 同時化(synchronization) 시킨다는 說<sup>2)</sup>과 sulfhydryl(SH) 基가 이온化 放射線에 依하여 生成된 自由基(free radical)에 結合하여 不活性化 시킨다는 基清除說(radical scavenger hypothesis)<sup>2,29)</sup> 等이 있으나 아직도 不分明하다.

著者가 行한 本實驗에서 5-TDG의 投與量을 腹腔內 注射한 後 生體內에서 均一한 擴散을 한다고 하였을 때 1.5g/kg은 1.5mg/ml에 該當하며 7.5mM의 濃도로 看做할 수 있다<sup>2)</sup>. 이 濃도는 宋等<sup>2)</sup>이 施行한 5mM내지 25mM濃도에 比하면 比較的 낮은 程度에 該當되나 本實驗結果에서 보면 1.5g/kg의 5-TDG를 投與한 後에도 2500 rads 및 3500 rads 單一照射한 경우 對照群에 比하여 確實한 放射線保護作用을 볼 수 있었다.

1.5g/kg 5-TDG 投與後 2500 rads 照射群(第Ⅱ群)에서는 照射後 第15日에 가장 甚한 皮膚變化를 보였으나 全般的인 反應은 對照群보다 輕微하였다. 또 體重 kg當 1.5g의 5-TDG를 投與하고 3500 rads 單一照射한 群(第Ⅳ群)에서의 皮膚變化最大値는 第22日의 1.36 ± 0.15이며, 體重 kg當 3.0g의 5-TDG를 投與한 後 3500 rads 照射한 群(第Ⅴ群)에서는 照射後 第24日에 1.25 ± 0.20의 皮膚變化最大値를 나타내었다. 즉 同一量의 5-TDG를 投與한 경우에는 放射線照射量이 적은 群에서 더 輕한 皮膚變化가 나타났고, 同一한 放射線照射를 한 경우에는 倍量의 5-TDG를 投與한 群에서 더 輕微한 皮膚變化가, 약간 늦게 나타났다. 이것은 5-TDG의 濃도가 높을수록 放射線照射後 더 많은 生存細胞를 觀察할 수 있었던 宋等<sup>2)</sup>의 Mastocytoma 細胞實驗과 一致하는 所見이다. 그러나 4500 rads의 單一照射를 한 例에서는 對照群, 5-TDG 投與群 共히 甚한 皮膚損傷을 나타내어 肉眼所見上 兩群의 差異를 認知할 수 없었다. 4500 rads라는 많은 照射量에는 體重 kg當 1.5g의 5-TDG 投與로는 放射線保護作用을 나타낼 수 없기 때문인 것으로 推測된다.

本 實驗에서 採擇한 單一照射 2500 rads, 3500 rads 및 4500 rads는 普通人體結合組織의 共稱標準線量(Nominal Standard dose, NSD)이 1700 내지

2000 RET로 單一照射量 2000 rads에 比하면 엄청나게 많은 照射量이다. 그러므로 本 實驗結果 2500 rads 및 3500 rads에서 5-TDG의 放射線保護效果는 充分히 臨床應用可能性이 있을 것으로 생각된다.

放射線照射後 初期 組織學的變化는 表皮의 基底層 또는 毛根의 減數分裂이 低下 또는 中止되는 것이며 이어서 細胞浮腫, 細胞間浮腫, 細胞變形등이 나타나고 그後 더 進行되면 色素沈着, 皮膚剝離 및 部分壞死등이 나타난다<sup>30)</sup>. 人體皮膚의 경우 2000 rads 정도의 單一照射을 하면 以上 所見들이 보이다가 時日이 지남에 따라 큰 後遺症없이 治癒되지만 多量의 放射線을 單一照射하면 急激한 皮膚變化를 일으켜 甚한 組織壞死 및 變形을 나타내어 顯微鏡的 組織所見은 放射線照射量 및 照射部位와 關係없이 비슷하게 나타난다고 한다<sup>30)</sup>.

本 實驗에서 採擇한 皮膚變化 採點法은 生體皮膚組織 放射線反應의 效果測定과 比較에 가장 흔히 쓰이는 方法이다<sup>22,28)</sup>. 觀察한 바를 客觀的 數值로 나타내는 方法이기 때문에 主觀이 介입할 要素가 많으나 Hall等<sup>29)</sup>은 放射線照射量과 生體反應의 關係를 가장 包括的으로 나타낼 수 있는 方法이라고 主張하였다.

鼠類의 皮膚變化採點法은 1965年 Fowler<sup>25)</sup>等에 의하여 最初로 試圖되었고 그 後 많은 사람들이 이 採點法을 多小 變更하여 使用하였으며 著者는 Horn<sup>23)</sup> 및 Hall等<sup>29)</sup>의 採點表에 약간의 修正을 加하여 만든 Table II를 利用하였다.

人體腫瘍 放射線治療時 臨床利用可能性 및 診斷放射線檢査에서 被檢者와 從事者에게 放射線障礙輕減 目的으로 投與可能性等은 向後 研究課題라고 思料된다.

## V. 結 論

葡萄糖의 相似體이며 그 細胞內移動과 代謝에 拮抗的 作用을 하는 5-thio-D-glucose (5-TDG)의 生體 正常組織에서의 放射線保護效果를 究明하기 爲하여 마우스를 使用하여 實驗하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 體重 kg當 1.5g의 5-TDG를 腹腔內注射하고 2500 rads를 單一照射한 群에서는 皮膚에 顯著한 放射線保護作用을 나타내었다.

2. 體重 kg當 1.5g의 5-TDG를 腹腔內注射하고 3500 rads의 放射線을 單一照射한 群에서도 皮膚에 顯著한 保護作用이 있었다. 體重 kg當 3.0g의 5-TDG를 腹腔內注射하고 3500 rads를 單一照射한 群에서 最大皮膚變化는 1.5g 投與群보다 輕하였고 時期的으로 약간 늦게 나타났다. 즉 5-TDG 投與量이 많은 群에서 더 큰 放射線保護效果가 있었다.

3. 體重 kg當 1.5g의 5-TDG를 腹腔內注射하고 4500 rads의 放射線 單一照射을 한 群에서는 對照群과 比較하여 意義있는 放射線保護作用이 없었으며 이것은 過多한 放射線量때문인 것으로 생각된다.

4. 따라서 5-TDG는 低酸素腫瘍細胞에 對한 放射線感受性增加作用과 함께 正常組織에 對한 放射線保護作用이 있음이 生體實驗으로 確認되었으며 이 두가지 特性은 앞으로 5-TDG의 臨床應用에 關한 可能性을 높여주고 있다 할 것이다.

## REFERENCES

1. Song, C.W., Clement, J.J., and Levitt, S.H. : *Preferential cytotoxicity of 5-Thio-D-Glucose against hypoxic tumor cells. Journal of national cancer institute 57:(3) 603-605, 1976.*
2. Song, C.W., Clement, J.J., and Levitt, S.H. : *Cytotoxic and radiosensitizing effects of 5-Thio-Glucose on hypoxic cells. Radiology 123: 201-205, 1977.*
3. Kim, J.H., Kim, S.H., Hahn, E.W., and Song, C.W. : *5-Thio-D-Glucose selectively potentiates hyperthermic killing of hypoxic tumor cells. Science 200:206-207, 1978.*
4. Song, C.W., Sung, J.H., Clement, J.J., and levitt, S.H. : *Cytotoxic effect of 5-Thio-D-Glucose on chronically hypoxic cells in multicell spheroids. British Journal of cancer 37: Suppl. III, 136-140, 1978.*
5. Song, C.W., Clement, J.J., and Levitt, S.H. : *Elimination of hypoxic protection by 5-Thio-D-Glucose in multicell spheroids. Cancer Research 38:4499-4503, 1978.*
6. Song, C.W., Guertin, D.P., and Levitt, S.H. : *Potential of cytotoxicity of 5-Thio-D-Glucose on hypoxic cells by hyperthermia. International journal of radiation oncology, biology and physics 5:965-970, 1979.*
7. Palcic, B., and Skarsgard, L.D. : *DNA single-strand breaks produced in mammalian cells by ionizing radiation after treatment with 2, 4-dinitrophenol. International journal of radiation biology 21-6: 535-544, 1972.*
8. Palcic, B., and Skarsgard, L.D. : *The effect of oxygen on DNA singlestrand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells. Interna-*

- tional journal of radiation biology* 21-5:417-433, 1972.
9. Stone, H.B., Wither, H.R. : *Tumor and normal tissue response to Metronidazole and Irradiation in mice.* *Radiology* 113:441-444, 1974.
  10. Fowler, J.F., and Adams, G.E. : *Radiosensitization of hypoxic cells in solid tumours in mice.* *British journal of radiology* 48:77-78, 1975.
  11. Rauth, A.M., Kaufman, K. : *In vivo testing of hypoxic radiosensitizers using the KHT murine tumour assayed by the lung-colony technique.* *British journal of radiology* 48:209-220, 1975.
  12. Kim, S.H., Kim, J.H., and Hahn, E.W. : *Selective protection of hyperthermic killing of hypoxic cells by 5-Thio-D-Glucose.* *Cancer research* 38:2935-2938, 1978.
  13. Kim, J.H., Kim, S.H., and Hahn, E.W. : *Killing of glucosedepived hypoxic cells with moderate hyperthermia.* *Radiation research* 75:448-451, 1978.
  14. Chang, K.H., Han, M.C., and Park, C.W. : *An experimental study on radioprotective effects of AnSiotensin on gastrointestinal tract.* *Korean journal of radiology* 16-1:9-19, 1980.
  15. Whistler, R.L., and Lake, W.C. : *Inhibition of cellular transport processes by 5-Thio-D-Glucose.* *Biochemistry journal* 130:919-925, 1972.
  16. Maugh, T.H. : *5-Thio-D-Glucose : A Unique male contraceptive.* *Science* 186:431, 1974.
  17. Markoe, A.M., Risch, V.R. Emrich, J., Fala, S., and Brady, L.W. : *Tissue distribution and retention of 5-Thio-D-Glucose in animal tumour models.* *Manuscript in preparation.*
  18. Nagle, W.A., Moss, A.J., Roberts, Jr., H.G., and Baker, M.L. : *Effects of 5-Thio-D-Glucose on cellular ATP and DNA rejoining in hypoxic and aerobic Chinese hamster cells.* *Manuscript in preparation.*
  19. Roots, R. and Smith, K.C. : *On the nature of the oxygen effect on X-ray-induced DNA single-strand breaks in mammalian cells.* *International journal of radiation biology* 26-5:467-480, 1974.
  20. Moss, A.J., Baker, M.L. et al. : *Fast neutron and X-ray induced single strand DNA breaks in cultured mammalian cells.* *Radiology* 119:459-461, 1976.
  21. Soederhaell, S. : *DNA ligase during rat liver regeneration.* *Nature* 260:640-642, 1976.
  22. Field, S.B. : *Early and late reactions in skin of rats following irradiation with X-rays of fast neutrons.* *Radiology* 92:381-384, 1969.
  23. Horn, N.L., Thompson, M., Howes, A. E., Brown J.M., Kallman, R.F. and Probert, J.C. : *Acute and chronic effects of X-irradiation on blood flow in the mouse limb.* *Radiology* 113:713-722, 1974.
  24. Fisher, J.J., and Moulder, J.E. : *The steepness of the dose -response curve in radiation therapy.* *Radiology* 117:179-184, 1975.
  25. Fowler, J.F., Denekamp, J., Delapeyre, C., Harris, S.R., and Sheldon, P.w. : *Skin reactions in mice after multifraction X-irradiation.* *International journal of radiation biology* 25-3:213-223, 1974.
  26. Brown, J.M., and Probert, J.C. : *Long-term recovery of connective tissue after irradiation.* *Radiology* 103:205-207, 1973.
  27. Hendry, J.H. : *Analysis of the steepness of the dose-incidence curve for necrosis in mouse tails after a multifraction X-ray schedule.* *Radiology* 134:757-762, 1980.
  28. Masuda, K. : *Effects of some physiological conditions on the radiosensitivity of mouse skin. 1. Hair shaving.* *Nippon Acta Radiologica* 39-8: 878-883, 1979.
  29. Hall, E.J. : *Radiobiology for the radiologist. 2nd edition: 66-69, Harper and Row Publishers. New York, 1978.*
  30. Berdgis, C.C. : *Pathology of Irradiation : 146-167, The Williams & Wilkins Compaly. Baltimore, 1971.*
  31. Nagle, W.A., Moss, A.J., Roberts. H.G., Baker M.L. : *Effects of 5-Thio-D-Glucose on cellular Adenosine Triphosphate levels and Deoxyribouncleic acid rejoining in hypoxic and aerobic Chinese hamster cells.* *Radiology* 137:203-211, 1980.