

# 放射線照射의 生物學的 効果에 영향을 미치는 藥劑

서울대학교 醫科大學 放射線科學教室

韓 萬 青 · 張 基 賢

—Abstract—

## Chemical modifying agents of radiation effect

Man Chung Han, M.D., Kee Hyun Chang, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University

A number of chemical compounds that modify radiation effects are reviewed, with brief report of our own experiments on radioprotective effect of some vasoconstrictive agents and 5-Thio-D- Glucose. Sulfhydryl compounds(-SH group) and some pharmacologic compounds such as CNS depressants, vasoconstrictive agents and autonomic drugs are known to have radioprotective effect in experimental research and in limited clinical study, whereas oxygen, halogenated pyrimidines and metronidazole, etc. have radiosensitizing effect. Author experimentally observed some radioprotective effects of angiotensin II, a strong vasoconstrictor, and 5-Thio-D-glucose in mice.

여러가지의 藥物 또는 化學物質이 放射線의 生物學的 效果를 변화시켜 放射線의 作用을 減少 또는 增加시킬 수 있다는 것은 이미 잘 알려진 事實로서 이에 대한 研究는 過去 30여년간 꾸준히 이루어져 왔다. 처음에는 核事故나 核戰爭時에 당할 수 있는 全射放射線照射로 인한 放射線被害로부터 保護하자는 목적으로 연구가 시작되었으나, 近來에는 惡性腫瘍의 放射線治療 效果를 높이는 方向으로 研究가 되고 있다.

放射線效果에 영향을 미칠 수 있는 藥劑 또는 化學物質은 크게 2가지로 大別할 수 있는데, 하나는 放射線 效果를 減少시킴으로써 生體를 保護할 수 있는 保護物質(radiation protective agent)이고, 다른 하나는 放射線 效果를 增加시키는 感作物質(radiation sensitizing agent)이다.

筆者는 이들 放射線保護物質과 感作物質에 대해 지금까지 알려진 것을 간단히 검토하고 筆者에 의한 研究結果를 아울러 소개하고자 한다.

## 1. 放射線保護物質(Radioprotective agent)

### 1. Sulfhydryl 化合物(-SH)

지금까지 알려진 가장 強力한 放射線保護物質은 -SH 基를 함유하는 aminothioles로서 cysteine, cysteamine, cystamine, AET (aminoethyl-isothiourea dihydromide) 및 MEG(2-mercaptoethyl guanidine) 등이 알려져 있으며 最近 WR-2721 [S-2(3-aminopropyl-amino)-ethyl-phosphorothioc acid hydrate]이 개발되어 가장 效果的인 保護物質로 認定되고 있다.

Bacq 등은 Cysteamine과 이의 酸化產物인 Cystamine의 保護作用에 관한 研究에서 마우스의 生存率을 관찰한 結果 放射線減量要素(D.R.F. = Dose Reduction Factor)가 1.8이라고 記術하였다. 대부분의 -SH 化合物의 D.R.F.는 1.7~1.8로 알려져 있다. 各種 放射線 保護物質의 保護效果를 相對的으로 나타낼 수 있는 方法으로 放射線減量要素(D.R.F.)가 사용되는데 이것은 다음과 같이 表示할 수 있다.

$D.R.F = \frac{\text{放射線保護物質投與群에서의 50\% 致死線量}}{\text{對照群에서의 50\% 致死線量}}$

AET는 Doherty 등에 의해 연구되었으며 —SH 化合物中 가장 간단하고 효과적인 保護物質의 하나로서 D.R.F.는 Cysteamine보다 큰 2.0으로 알려져 있다. 특히 生體外(in vitro) 및 生體內(in vivo) 實驗모두에서 骨髓 및 腸의 保護效果가 큰 것으로 알려져 있다. 最近에 合成된 WR-2721은 Cysteamine보다 毒性이 적을 뿐만 아니라 피부 및 骨髓의 保護가 뚜렷하여 많은 관심을 끌고 있으나 胃腸管에 대한 保護는 骨髓에 비해 떨어지는 것으로 나타났다. 그러나 WR-2721은 低酸素細胞 특히 腫瘍의 細胞에는 保護作用이 거의 없는 것으로 밝혀졌는데 이는 아마도 腫瘍의 中心部壞死로 인한 低酸素症이 원인이 아닌가 推測된다.

이와같은 —SH 化合物은 대부분 상당한 毒性을 가지고 있으므로 주로 動物實驗에서 연구되어 왔고 극히 制限된 범위 내에서 臨床實驗이 시도되고 있다.

—SH 化合物의 放射線保護作用의 機轉은 正確히 밝혀져 있지 않지만 酸素效果(oxygen effect)와 유리基(free radical)의 不活性化(inactivation)가 주로 관여하는 것으로 되자되고 있다.

## 2. 藥理學的 化合物(藥劑)

많은 劑藥들이 放射線保護作用을 가지는 것으로 밝혀졌으나 aminothiols 등의 —SH化合物보다는 效果가 적어 D.R.F.가 1.8인 serotonin을 제외하고는 D.R.F. 1.5 이하가 대부분이다. 一般적으로 여기에 속하는 劑藥들은 組織의 酸素分壓을 감소시키므로써 放射線에 대한 感受性を 低下시키게 하는 것들이다.

中樞神經系抑壓劑인 全身麻酔劑, 睡眠劑, 鎮靜劑, Alcohol 등을 使用하여 呼吸中樞를 抑制하여 組織의 低酸素症을 誘發함으로써 放射線保護作用을 證明한 報告가 문헌에 나와 있으나 保護作用을 위해서는 거의 致死量에 가까운 用量을 投與해야 하므로 臨床의 利用價値가 거의 없다 하겠다. 마우스에 kg당 7.5ml의 100 proof alcohol을 腹腔內에 注入한 후 放射線保護作用을 관찰한 研究者도 있었으나 上記用量의 alcohol은 사람에서 거의 致死量에 가까운 100-proof whisky 약 1/에 해당하는 量이다.

심한 血管擴張을 일으켜 血壓을 減少시키므로써 低酸素症을 유발시키는 劑藥들이나 methemoglobinemia를 만들어 酸素供給을 막는 PAPP(phenones) 등이 實驗의 利用되기도 하였고 그의 histamine, serotonin 등의 心血管劑와 acetylcholine, atrophine, epinephrine 등의 自律神經藥劑들이 放射線保護物質로 實驗

的으로 使用되어 왔다.

이러한 劑藥중 筆者의 관심을 끈것은 비교적 安全하게 사용될 수 있는 血管收縮劑로서, 筆者는 epinephrine과 angiotensin II의 放射線保護作用 與否를 알기 위해 마우스에 全身放射線照射를 시행한 바 있고, 低酸素細胞에만 選擇的으로 放射線感受性を 높이는 5-TDG(5-thio-D-Glucose)의 正常細胞에 대한 作用을 규명하기 위해 마우스의 다리(leg)에 局所放射線照射를 시행하였다. 여기에서 筆者의 研究結果를 간단히 소개하고자 한다.

먼저 血管收縮劑인 epinephrine과 angiotensin II의 胃腸管에 대한 放射線保護作用을 알기 위해 마우스에 800, 1,000, 1,200 및 1,400 rads의 全身放射線照射를 한 後 1週生存率을 觀察分析하였다. epinephrine 20 $\mu$ g을 腹腔內注射한 群에서는 對照群과 有意한 差異를 보이지 않았으나(Table 1 및 2) angiotensin II 5 $\mu$ g을 腹腔內注射한 實驗群에서는 對照群에 비해 有意한 生存率의 增加를 보였다. (Table 3 및 Fig. 1) 즉 같은 血管收縮劑라도 angiotensin II는 胃腸管에 대한 放射線保護作用을 나타냈으나 epinephrine은 效果가 없는 것으로 나타났다. Gray 등은 epinephrine과 vasopressin을 흰쥐(rat)에 投與하여 放射線保護效果를 관찰할 수 있었다고 報告한 바 있어 筆者의 實驗결과와 一致하지 않았다. 그러나 Steckel 등은 개에서 放射線腸炎을 防止하기 위해 epinephrine을 上腸間膜動脈에 注入하면서 小腸 및 大腸에 局所放射線照射를 시도하였으나 뚜렷한 放射線保護作用을 관찰하지 못하였다. 上腸間膜動脈에는 알파 및 베타 受容體(receptor)가 共存하여 epinephrine 注入시 일시적 低酸素症이 일어난 후 곧 血管擴張이 일어나 腸의 低酸素症을 지속시키지 못하기 때문에 epinephrine은 效果가 없는 것이 라고 說明하고 있으며 筆者도 같은 見解이다. 이에 비하여 angiotensin II는 직접 平滑筋에 作用하여 強力한 血種收縮이 일정기간 지속됨으로써 放射線保護作用을 나타낸 것으로 推測된다. 그러나 angiotensin II의 경우에도 組織學的으로는 對照群과 差異를 보이지 않았다. 筆者의 教室에서는 epinephrine의 腎保護作用에 대해서도 토끼를 使用하여 실험을 현재 進行시키고 있다.

最近 宋 등은 5-TDG(5-Thio-D-glucose)가 正常細胞에서 放射線保護作用을 가진다고 主張하여 筆者의 教室에서도 마우스의 다리에 局所放射線照射를 시행한 後 피부반응을 觀察해 본 결과 5-TDG를 腹腔內投與한 群에서 뚜렷한 放射線保護作用을 證明할 수 있었다. 5-TDG는 본래 低酸素細胞에 選擇的으로 放射線感受

**Table 1. Survival of Control Mice Following Whole Body Irradiation**

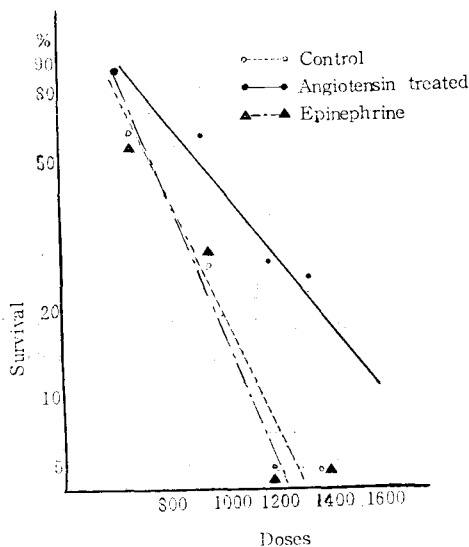
Doses (rads)	Days	1	2	3	4	5	6	7	7 days survival rate
800		20/20	19/20	19/20	18/20	18/20	17/20	13/20	65%
1,000		20/20	20/20	17/20	13/20	10/20	7/20	5/20	25%
1,200		20/20	19/20	18/20	12/20	5/20	1/20	1/20	5%
1,400		20/20	20/20	17/20	12/20	4/20	1/20	1/20	5%

**Table 2. Survival of Epinephrine Treated Mice Following Whole Body Irradiation**

Doses	Days	1	2	3	4	5	6	7	7 days survival rate
800		20/20	20/20	19/20	17/20	15/20	12/20	12/20	60%
1,000		20/20	20/20	20/20	15/20	12/20	8/20	6/20	30%
1,200		20/20	20/20	18/20	8/20	5/20	2/20	0/20	0%
1,400		20/20	19/20	12/20	10/20	5/20	1/20	1/20	5%

**Table 3. Survival of Angiotensin-Treated Mice Following Whole Body Irradiation**

Doses (rads)	Days	1	2	3	4	5	6	7	7 days survival rate
800		20/20	20/20	18/20	17/20	16/20	16/20	16/20	80%
1,000		20/20	20/20	18/20	16/20	14/20	13/20	13/20	65%
1,200		20/20	20/20	18/20	15/20	8/20	6/20	5/20	25%
1,400		20/20	19/20	19/20	15/20	8/20	4/20	4/20	20%



**Fig. 1. Seven-day survival rates of the control angiotensin-treated and epinephrine-treated mice following irradiation to the whole body.**

성을 높이는 物質로 알려져 있었으나 앞으로 正常細胞에 대한 放射線保護作用을 더욱 규명할 필요가 있는 것

으로 여겨진다.

지금까지 소개한 筆者의 實驗은 극히 初歩의인 것에 불과하며 臨床에의 응용은 현단계에서 불가능하지만 앞으로 계속적인 研究를 進行시키는데 있어 좋은 資料가 될 것이다.

## II. 放射線感作物質 (Radiosensitizing agent)

### 1. 酸素

酸素가 가장 強力한 放射線感作物質의 하나라는 것은 이미 잘 알려져 있으며 이를 理論的根據로 하여 한 때 高壓酸素器가 臨床에서 放射線治療에 많이 利用되기도 하였다. 高壓酸素器로 低酸素腫瘍細胞의 酸素濃度를 增加시켜 放射線에 보다 銳敏하게 反應토록 함으로써 실제 좋은 治療成績들이 報告되곤 하였으나, 最近에는 治療效果가 거의 없다고 보고되고 合併症의 問題點등으로 利用되지 않고 있다.

### 2. Halogenated Pyrimidines

BUdR BCdR 또는 IUdR等은 DNA의 前단계물질 thymidine의 구조와 類似하여 DNA chain에서 thy-

midine 대신 thymidine 자리에 결합하여 放射線損傷으로부터의 회복능력을 감소시킨다. 이러한 藥劑들은 動脈內로 注入해야만 효과가 있고 DNA를 合成하는 細胞에만 효과가 있다는 것이 短點으로 지적되고 있으며 또한 正常細胞에도 심한 부작용을 나타낸다.

### 3. 低酸素細胞에 대한 感作物質

酸素分壓이 높은 正常細胞에는 큰 영향을 미치지 않으면서 低酸素細胞만을 選擇적으로 放射線에 銳敏하게 하는 物質이 많은 放射線生物學者들의 관심을 모으고 있다. 이러한 物質을 酸素와 비슷한 作用을 하는 物質로서 강한 電子親和力(electron affinity)을 갖고 있다 glyoxals, quinones, aceto-phenones, nitrofurans, nitroimidazoles 등이 이에 속한다. 이 중에서 특히 항생제의 성격을 띤 nitrofurans系의 nitrofurantoin 및 nitrofurazone, nitroimidazoles系의 Flagyl(metra-nidazole)가 잘 알려져 있다.

특히 Flagyl은 독성이 적고 體內에서 오래 머물기 때문에 임상적 이용가치가 있다. 최근에는 Ro 07-0582 (2-nitroimidazole)가 개발되어 많은 動物實驗과 臨床實驗에 利用되고 있다.

宋等은 5-Thio-D-glucose가 正常細胞에는 放射線感受性を 높인다고 報告하였고 이에 대해 계속적인 研究를 하고 있다.

## References

1. Berry, R.J. : Modification of radiation effects.

2. Fabricant, J.I. : Radiobiology, Year Book Medical Publisher, Inc. Chicago, 1972.
3. Gray, J.L., Moulden, E.J., et al : Protective effects of vasopressin and of epinephrine against total body X-irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79:384-387, Mar. 1962
4. Phillips, T.L. : Chemical modification of radiation effects. Cancer 89:977-999, 1977
5. Steckel, R.J., Tobin, P., et al : Radiation protection of vital organs, using a selective arterial catheter. Experimental and clinical aspect. AJR 106:841-847, Aug. 1969.
6. Steckel, R.J., Snow, H.D., et al : Successful radiation protection of the normal intestinal tract in the dog. Radiology 111:451-455, May 1974
7. Whistler R.L., Lake W.C. : Inhibition of cellular transport process by 5-Thio-D-glucopyranose. Biochemistry J. 130:919-925, 1972
8. Song C.W., Clement J.J. : Cytotoxic and Radiosensitizing effects of 5-Thio-Glucose on hypoxic cells. Radiology 123:201-205, 1977
9. Song C. W. : Personal communication.
10. 한만정, 장기현, 연경모 외 6인 : 각종약제가 방사선조사에 미치는 영향에 관한 실험적연구—혈관수축제를 중심으로—인간과학, 4권 5호 : 57-64. 1980.