

DDC, MEA, WR-2721의 방사선防護效果에 관한 연구

鄭寅溶 · 高柱煥 · 鄭鉉佑 · 陳秀一

原子力病院 放射線人體障害研究室

柳 星 烈 · 高 京 煥

原子力病院 治療放射線科

＝ 要 約 ＝

放射線障害豫防藥劑의人體適用은藥劑의副作用으로 아직臨床的利用이되지 못한實情으로서生理學的 및藥理學的毒性,物理學的諸性質,藥劑의作用機轉,究明 및臨床的技術開發이未洽하여放射線障害者에對한治療는對症療法에不過한實情이다.著者들은放射線에依한人體障害豫防에必要한基礎資料를얻기 위하여現在까지比較的毒性이적고化學的으로安定하며藥效가優秀하다고알려진DDC, MEA, WR-2721을選定하여實驗動物非近交系Swiss Webster(NIH-GP)마우스에利用한放射線防護作用에關한實驗結果는다음과같다.

1) 各種放射線防護劑(DDC, MEA, WR-2721)의마우스에대한適定投與量은各各DDC; 1, 400, MEA; 200, WR-2721; 400 mg/kg이었다.

2) 實驗動物의放射線半致死線量LD50/10에對한藥劑의防護效果DMF는DDC; 1.2, MEA; 1.4, WR-2721; 1.9이었고LD50/30에對한DMF는DDC; 1.7, MEA; 1.8, WR-2721; 2.5이었다.

3) 空腸小囊腺(Jejunum crypt)의放射線平均致死線量(Do)에對한防護效果DMF는DDC; 1.07, MEA; 1.21, WR-2721; 1.76이었고,小囊腺細胞의放射線平均致死線量에對한DMF는DDC; 1.04, MEA; 1.08, WR-2721; 1.38이었다.

4) 以上으로上記3種의放射線防護劑中WR-2721의放射線防護效果가가장優秀하였고이結果는向後臨床的適用에關한研究의基礎資料가될것으로思料된다.

I. 序 論

放射線防護劑에關한研究는1940年Dale等[1]이哺乳動物細胞in vitro實驗에서 처음으로結晶狀의酵素Thiourea 및Thiosulfate의尿化合物等을投與後放射線照射를하면放射線效果의不活性化로障害를어느程度豫防할수있음이報告되었다.

그後1949~1950年Patt等[2] 및Bacq等[3]은哺乳動物를利用한in vivo實驗에서Cysteamine(Cyst), Glutathion(GSH), 5-Hydroxytryamine(5HT)等的化學的合成物은生體에對하여放射線의耐性を增加시키는藥劑임을究明하였다.

그 외에도放射線障害의豫防 및治療에關하여放

射線被曝前投與로서障害를豫防하거나輕減시키기爲한藥劑, 또는被曝後投與로서障害의回復를促進시킬수있는治療藥劑 등의開發을爲하여放射線被曝前後의투여로서哺乳動物를利用한各種藥劑에關한研究는계속되어왔다.

그러나現在까지開發된放射線防護劑는人體에 미치는副作用이적지않아實在日常的應用에이르지 못한實情이다.

따라서本實驗은放射線被曝에依한人體障害에對한豫防 및治療에關하여臨床的으로適用할수있는基礎資料를얻기爲하여各種放射線防護劑中比較的藥效가優秀하고副作用이적으며化學的安定성이 높은것으로 밝혀진DDC[Diethylthiocarbamate; (C₂H₅)₂NCSSNa], MEA[β-Mercaptoethylamine

(Cysteamine); $H_2NCH_2CH_2SH$] 및 WR2721[S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid hydrate; $N_2NCH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2SPO_2PO_2XH_2O$] 을選擇하여 實驗動物 Swiss Webster (NIH-GP) 마우스를 對象으로 放射線 半致死量 LD 50/30과 空腸 小囊腺細胞의 細胞生存曲線을 利用한 放射線 防護效果 DMF(Dose Modification Factor)를 比較 檢討하였다.

II. 實驗對象 및 方法

1. 實驗對象

本 實驗에 使用된 實驗動物은 原子力病院 動物飼育室에서 封鎖集團으로 繁殖飼育하여 交配시킨 非近交系 Swiss Webster(NIH-GP) 마우스를 polycarbonate 로 製作된 飼育藏(30×30×15 cm)에 5마리씩 넣고 NIH-7-open formula 에 따라 처방된 固形飼料를 供給하고 自由롭게 給水하여 室溫 23±1°C 로 維持 飼育한 後 生後經過日에 따라 適定時期에 外觀上 健康하다고 認定되는 個體만을 任意로 選擇하여 다음과 같이 實驗에 使用하였다.

가. 放射線 防護劑 投與量 結定

放射線 防護劑(DDC, MEA, WR-2721)의 毒性을 把握하기 위하여 生後 6~8週(25~30 g)된 實驗動物 Swiss Webster(NIH-GP) 屬性마우스를 20마리씩 1個群으로 對照群과 防護劑 投與群中 DDC(800, 900, 1, 000, 1, 200, 1, 400, 1, 600, 1, 800, 2, 000 mg/kg) 8個群, MEA(200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1, 000 mg/kg) 9個群, WR-2721(500, 600, 700, 800, 900, 1, 000 mg/kg) 6個群 등 24個群으로 分類 總 480마리를 實驗에 使用하였다.

나. 放射線 半致死線量(LD 50)을 利用한 防護效果 實驗

放射線 全身照射後 10日(LD 50/10) 및 30日(LD 50/30) 經過後의 半致死線量을 測定하고 同一한 方法으로 照射時 放射線 防護劑의 防護效果를 比較 觀察하기 爲하여 上記와 同一한 實驗動物 20마리를 1個群으로 LD 50/10에 對하여 放射線照射線量(500, 1, 000, 1, 500, 2, 000, 2, 500 rad)에 따라 對照群, DDC 投與群, MEA 投與群, WR-2721 投與群, 各各 5個群씩 總20群 400마리를 使用하였고, LD 50/30에 對하여도 같은 方法으로 總 20群 400마리를 使用하여 總 800마리를 實驗에 使用하였다.

다. 마우스 空腸 小囊腺細胞에 對한 放射線 防護效果 實驗

放射線 全身照射後 마우스 空腸 小囊腺細胞에 對한 放射線 效果를 觀察하고 同一한 方法으로 照射時 放射線 防護劑의 正常 生體組織에 對한 防護效果를 觀察하기 爲하여 上記와 同一한 實驗動物 5마리를 1個群으로 放射線 照射量(500, 1, 000, 1, 500, 2, 000, 2, 500 rad)에 따라 對照群, DDC 投與群, MEA 投與群, WR-2721 投與群, 各各 5마리씩 總 20個群 100마리를 使用하였다.

2. 實驗方法

가. 放射線 防護劑의 投與

防護劑 DDC 및 MEA 는 美國 sigma 社로 부터 購入하였고, WR-2721은 美國 NCI(National Cancer Institute)로 부터 提供받았으며, 各各 實驗動物 體重 g 當 0.01 ml 蒸溜水에 防護劑를 溶解시킨 後 注射器를 利用하여 腹腔內에 投與하였다.

먼저 放射線 防護劑의 投與量 結定을 爲하여 實驗動物 體重 g 當 0.01 ml 의 蒸溜水에 DDC; 800, 900, 1, 000, 1, 200, 1, 400, 1, 600, 1, 800, 2, 000 mg/kg, MEA; 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1, 000 mg/kg WR-2721; 500, 600, 700, 800, 900, 1, 000 mg/kg 등을 選擇하여 溶解시킨 後 各 實驗群別로 投與하였고, 總 10日間 觀察하였으며, 各 藥劑別로 生存率에 影響을 주지않는 最大値를 選擇 全 實驗의 投與量으로 結定하였으며, 그 結果 適定 投與量은 DDC; 1, 000 mg/kg, MEA; 200mg/kg, WR-2721; 400 mg/kg 이었다. 放射線照射와 並行時 藥劑投與는 照射 15~20分前으로 하였다.

나. 放射線 半致死線量을 利用한 防護效果實驗

上記 方法으로 結定된 各 防護劑의 適定量을 投與後 원자력병원 ^{60}Co 원거리치료장치의 γ -선을 100rad/min 의 線속으로 全身照射 하였으며 總 30日間 觀察하여 各 群別 LD 50/10 및 LD 50/30을 求하였고, 對照群의 半致死線量에 對한 藥劑投與群의 半致死線量의 比를 防護效果 DMF로 定하여 相互間의 防護效果 比較에 利用하였다.

다. 空腸 小囊腺 및 小囊腺細胞(Jejunum Crypt 및 Crypt Cell)에 依한 防護效果

小囊腺 및 小囊腺細胞의 放射線 效果에 對한 防護效果 觀察을 爲하여 同一 方法으로 防護劑를 投與하고 放射線을 照射하였고, 3.5日(84時間) 經過後 頸部脫臼(cervical dislocation)로 屠殺 開腹하여 幽門部 5 cm 以下 部位에서 2 cm 長이의 空腸을 切斷 摘出하였다.

摘出된 空腸을 Carnoy's solution에 3時間 固定한 다음 24時間 水泄 後 空腸의 橫斷面을 顯微鏡으로 觀察하기 위하여 1 cm 間隔으로 0.3 cm 두께의 橫斷片을 만들고 마우스當 2個의 組織블록을 만든 後 Hematoxylin and eosin(HE) 染色으로 組織標本을 製作한 後 Withers & Elkind[4]의 方法에 따라 組織標本 1個 橫斷面當 再生 小囊腺 數를 計數하였으며, 그 結果 正常 對照群의 小囊腺 數는 平均 141 ± 13.3 이었다.

한편 小囊腺 細胞의 判別基準은 放射線 單獨照射群, 放射線 및 防護劑 並行投與群은 再生 小囊腺이 最小 10個以上の 細胞로 構成되어 있고 各 細胞의 細胞質은 거의 없어도 뚜렷한 核으로 構成된 細胞가 密集되어 있는 境遇를 基準하였다.

따라서 破壞된 小囊腺의 比率(f)는 $(141x)/141$ 이 된다. 小囊腺 當 生存細胞數는 poisson 分布에 따라 $-\log_e f$ 로 豫測되고 1個橫斷面 當 生存한 小囊腺 細胞數는 $-141 \log_e f$ 또는 $141 \log_e [(141-x)/141]$ 에 依하여 計算된다. 이를 正常對照群에 對한 百分率로서 片對數表에 表示한 後 線型回歸分析法에 따라 細胞生存曲線 (Cell survival curve)을 作成하였다.

上記 曲線을 利用하여 平均致死線量 (Mean lethal Dose; D_0)을 求하였고 그 結果 對照群의 平均致死線量에 對한 藥劑 投與群의 平均致死線量の 比를 防護效果 (DMF)로 定하여 相互間의 防護效果 比較에 利用하였다.

III. 結果 및 考察

過去 40餘年間 先進國의 여러 科學者들은 放射線 障害 豫防藥劑를 開發하여 不意의 放射線 事故로 放射線 被曝이 豫想되나 避할 수 없는 境遇 各種 身體의 및 精神的 障害疾患의 發生頻度를 輕減시키는 한편, 惡性 腫瘍 放射線治療時 腫瘍 周圍에 있는 正常組織의 放射線 障害를 輕減하여 腫瘍線量を 增加시키므로써 放射線 治療의 效果를 增進할 目的으로 使用하고자 많은 努力을 기울여 왔으나 아직 實用 可能한 特效의 豫放藥劑는 開發되지 못한 實情에 있다.

따라서 本 實驗에 利用된 放射線 障害豫放藥劑는 現在까지 가장 優秀하다고 알려진 藥劑로서 그들의 特性을 評價하였을 때 DDC의 境遇 過去 30年間 哺乳動物 細胞에서 Superoxide dismutase와 Glutathione peroxidase와 같은 放射線 障害 促進 作用을 抑制하는 藥劑로서 알려져 왔고, Monolayer에 放射線照射時 放射線 單獨照射群의 平均致死量 (D_0)은 380rad에 比하여 放射線照射 1時間前에 DDC를 添加하면 450 rad,

放射線 照射中 DDC를 添加하면 260rad로서 放射線 照射中 DDC를 添加하면 防護效果는 逆效果라고 評價하였고, 그의 防護機轉은 Mixed disulfide이라 報告된 바 있다.

또한 MEA는 Natham and Bogert[5]가 合成한 藥劑로서 mercapto alkylamin 系의 化合物 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$ 로 表示되며 防護效力 試驗의 標準品으로서 化學의 不安定으로 人體 適用에는 多少 問題가 있다.

그러나 Bacq[2]는 惡性腫瘍患者 放射線 治療時 靜脈注射하여 放射線의 副作用을 輕減시켰다고 報告가 있고, Bonati等[6]은 MEA를 患者에게 經口 投與하므로써 放射線 副作用의 防止效果가 優秀하였다고 報告하였으며, Henweiser[7]은 癌患者에게 放射線 照射前, 後 200 mg을 靜脈注射한 結果 照射前 投與患者는 惡心 嘔吐 食欲不振 等の 症狀이 輕減되었으나 照射後 投與患者는 그의 效果가 輕微하였다고 報告하였으며 Baldini[8]等은 乳癌 手術後 放射線 治療患者에게 200 mg을 照射 15分前 每回 靜脈注射 또는 145 mg의 錠劑를 放射線 照射 30分前에 腹用시킨 結果 治療終了 (1,200~2,400 rad)부터 15日까지 白血球數는 同一 減少 傾向이었으나, 15日後의 回復은 藥劑를 腹用한 患者에서 顯著하였고, 安藤[9]은 放射線 治療時 皮膚障害 防止를 爲하여 乳癌 手術後 放射線 治療患者의 皮膚에 放射線 照射 20分前 MEA 크리세린 溶液 (10^{-3}M)을 噴霧塗布하여 3,000 rad을 5,000 rad까지 (約 1.6倍) 增加照射 可能하였으나, MEA를 多量 投與時는 副作用으로 內部呼吸 心臟血管系 消化器管 泌尿器系 等に 顯著한 機能變化가 認定되었다고 하였으나, 放射線 治療患者의 使用量은 小量이므로 人體生理 機能에는 影響이 없다고 報告하였다.

한편 WR-2721은 1973年 美國 Walter Reed 陸軍病院에서 Cysteamine(MEA)보다 防護效力이 優秀한 Sulfhydryd를 含有한 phosphate group인 cysteamine인 Thiophosphate 誘導化合物로서 數種 開發한 藥劑中 하나이다.

그러나 그中 本 實驗에 利用된 WR-2721은 기타의 것보다 比較의 毒性이 적고 化學的 安定성이 높으며 藥效가 優秀하여 臨床的 利用이 可能하다는 報告가 있으며, 한편 그의 副作用은 spleen의 血管擴張 및 重量增加의 原因으로서 spleen을 除去하면 耐性이 增加하고 酸素分壓效果 및 防護效果가 減少되며 藥劑 投與後 1時間에서 spleen은 最大로 肥大(重量 20~30% 增加, 血液 容積 20% 增加), 3時間 後면 正常으로 回復되며, 防護效果는 末梢血液 酸素分壓의 減少 때문이라

고 說明하고 있다.

또한 Yuhas[10]는 WR-2721의 毒性 減少 및 藥效 上昇을 위하여 防護劑 Ro-07-0582을 並行 投與하면 藥劑는 相互無關係하게 作用하나 放射線 治療效果는 2倍로 向上시켰고, 最近 人體에 對한 適定 腹用量은 140mg/kg 이라 하였다.

한편 David Martin 等[11]은 WR-2721의 組織內 防護 機轉을 dephosphorylation 說, protein 內 SH Group 의 mixed disulfide 形成에 依한 防護說, Radical Scavenging 으로서 sulfonic acid sulfate 또는 phosphat 形成에 依한 防護說等이 있으며, 現在의 研究 方向은 正常細胞와 癌細胞間의 代謝究明 으로서 癌細胞의 防護 與否, 細胞內 浸投形式, 또한 Free SH(全 SH 의 3%)의 形成過程 等に 焦點을 두고 있다.

本 實驗은 Swiss Webster(NIP-GP) 마우스에 對한 DDC, MEA, WR-2721의 防護效果를 放射線 全身照射에 對한 半致死線量 및 正常 臟器組織 으로서 空腸 小囊腺細胞의 放射線 效果 等を 調査하여 相互 比較 檢討하였다.

먼저 防護劑 投與量 結定 및 毒性 檢討를 위하여 實驗動物에 各 藥劑 投與量別 生存曲線을 얻었으며, 그 結果 10日間의 生存率은 Table 1 및 Fig. 1과 같이 LD 50/10은 各各 DDC; 1,550 mg/kg, MEA; 450mg/

Table 1. Comparison with survival rate(DDC, MEA, WR-2721 toxicity) in 10 days

Group mg/kg	Survival rate(%)		
	DDC	MEA	WR-2721
Control	100	100	100
200	—	100	—
300	—	100	—
400	—	80	—
500	—	30	100
600	—	10	100
700	—	0	70
800	100	0	45
900	100	0	0
1,000	100	0	0
1,200	90	—	—
1,400	80	—	—
1,600	60	—	—
1,800	0	—	—
2,000	0	—	—
Toxic LD 50/10	1,550	450	780 (mg/kg)

Male 20 Animals/Group

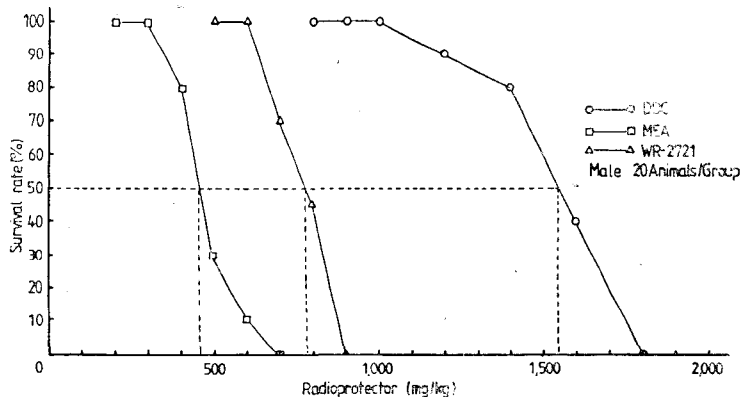


Fig. 1. Comparison of DDC, MEA and WR-2721 toxicity in swiss webster(NIH-GP) No. of toxic death occurred in 10 days.

kg, 및 WR-2721; 780 mg/kg 이었고, 生存率에 影響을 주지않는 範圍內에서 最大投與量을 擇하여 本 實驗의 各 藥劑 投與量으로 定하였다.

放射線 防護藥劑에 對한 防護效果(DMF) 評價를 위

한 實驗에서 放射線 單獨照射群 및 放射線과 DDC, MEA, WR-2721를 投與한 並行投與群에 對한 10日間의 放射線 半致死線量(LD50/10)은 Table 2 및 Fig. 2와 같이 Control, DDC, MEA, WR-2721은 各各 1,

Table 2. Comparison of radioprotective effect(DDC, MEA, WR-2721) with DMF(LD50/10)

Dose(rad)	Survival rate(%)			
	Control	DDC(1,000mg/kg)	MEA(200mg/kg)	WR-2721(400mg/kg)
500	100	100	100	100
1,000	60	80	80	100
1,500	0	30	50	80
2,000	0	0	0	50
2,500	0	0	0	0
LD50/10	1,080	1,280	1,500	2,000
DRF	1	1.2	1.4	1.9

DMF=Dose Modification Factor); Protected(LD50/10)/Unprotected(LD50/10)
Female 20 Animals/Group

Table 3. Comparison of radioprotective effect(DDC, MEA, WR-2721) with DMF(LD50/30)

Dose(rad)	Survival rate(%)			
	Control	DDC(1,000mg/kg)	MEA(200mg/kg)	WR-2721(400mg/kg)
500	90	100	100	90
1,000	0	80	70	90
1,500	0	20	40	70
2,000	0	0	0	40
2,500	0	0	0	0
LD50/30	740	1,250	1,340	1,840
DRF	1	1.7	1.8	2.5

(DMF: Dose Modification Factor); Protected(LD50/30)/Unprotected(LD50/30)
Female 20 Animals/Group

Table 5. Regeneration crypt per circumference in radioprotector plus irradiation groups

Irr. Dose(rad)	Group			
	Unprotected	DDC+Irr.	MEA+Irr.	WR-2721+Irr.
500	127.5±17.1	134.4±22.4	133.6±9.5	139.2±12.9
1,000	99.8±7.5	102.1±23.7	133.6±5.0	136.3±9.1
1,500	7.3±3.3	113.7±7.0	78.3±9.0	95.3±24.9
2,000	1.2±0.3	4.0±1.3	5.3±3.2	49.1±11.1
2,500	1.0±0.0	1.0±0.0	2.0±0.0	4.1±3.5

080, 1,280, 1,500, 2,000 rad 로서 防護效果는 DDC; 1.2, MEA; 1.4, WR-2721; 1.9로서 WR-2721은 기타의 藥劑보다 多少 優秀하다고 評價되었다.

放射線 防護劑에 의한 防護效果 評價를 위한 實驗에

서 放射線 單獨照射群과 放射線 및 DDC, MEA, WR-2721을 投與한 並行實驗群에 對한 30日間의 半致死線量(LD50/30)은 Table 3 및 Fig. 3과 같이 DDC, MEA, WR-2721, 等을 投與한 實驗群은 各各 1,250,

Table 5-1. Dose modification factors(DMF) of jejunum crypt

Group	Do(rads)	DMF
Unprotected	350	1.00
DDC	375	1.07
MEA	425	1.21
WR-2721	615	1.76

$$DMF = \text{Protected}(D_{50}) / \text{Unprotected}(D_{50})$$

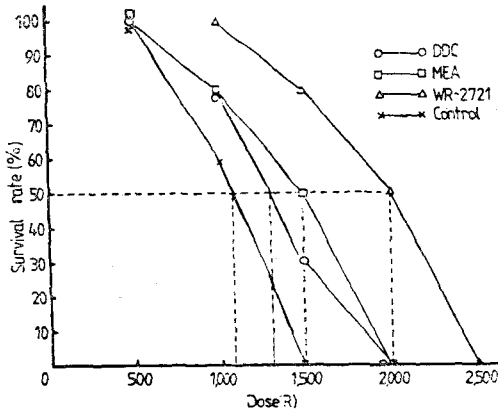


Fig. 2. Comparison of radioprotective effect(DDC, MEA, WR-2721) with DMF(LD50/10) (DMF: Dose Modification Factor); Protected(LD50/10)/Unprotected(LD50/10) Female 20Animals/Group

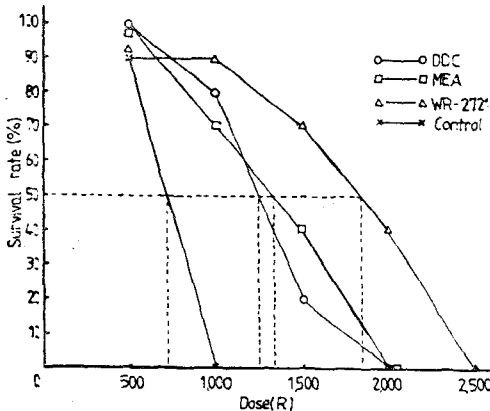


Fig. 3. Comparison of radioprotective effect(DDC, MEA, WR-2721) with DMF(LD50/30) (DMF=Dose Modification Factor); Protected(LD50/30)/Unprotected(LD50/30) Female 20 Animals/Group

1,340, 1,840 rad 로서 防護效果는 DDC; 1.7, MEA; 1.8, WR-2721; 2.5 로서 WR-2721은 기타의 藥劑보다는 優秀하다고 評價되었다.

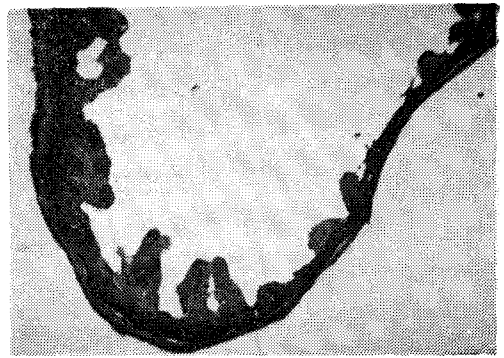


Fig. 4-1. Transverse section of jejunum, 84 hours after irradiated 2,000 rads. About 1.2 crypts per circumference remained. On the basis of poisson statistics, it is expected that 1.2 residual crypts represent the survival of about 1.2 cells.

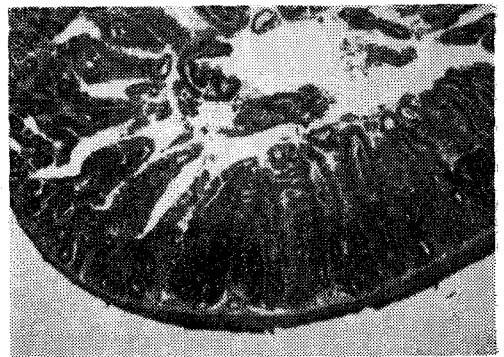


Fig. 4-2. Transverse section of jejunum, 84 hours after irradiated 2,000 rads by chemical protector WR-2721. About 49.1 crypts per circumference remained. On the basis of poisson statistics, it is expected that 49.1 residual crypts represent the survival of about 60.4 cells.

Table 6. Regeneration cryptcell per circumference in radioprotector plus irradiation groups

Group Irr. Dose(rad)	Unprotected	DDC+Irr.	MEA+Irr.	WR2721+Irr.
500	331.0±18.2	431.7±24.4	415.6±9.8	614.9±13.5
1,000	173.5±7.7	181.6±25.9	415.6±5.1	479.6±9.4
1,500	7.5±3.3	231.5±7.2	114.3±9.3	158.9±27.4
2,000	1.2±0.4	4.0±1.3	5.4±3.2	60.4±11.6
2,500	1.0±0.0	1.0±0.0	2.0±0.0	4.2±3.5
Do	300	313	325	413

Table 6-1. Dose modification factors(DMF) of jejunum crypt cells

Group	Do(rads)	DMF
Unprotected	300	1.00
DDC	313	1.04
MEA	325	1.08
WR-2721	413	1.38

DMF = Protected(Do)/Unprotected(Do)

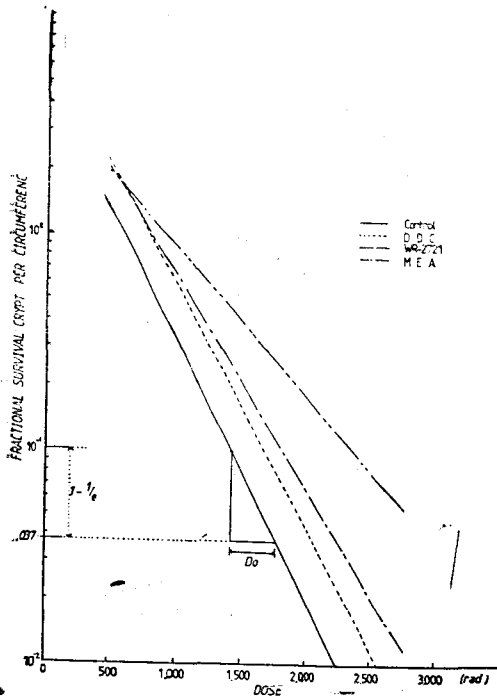


Fig. 5. Fractional dose-survival curve for jejunum crypt. Whole body exposed to ⁶⁰Co, γ -ray with radioprotectors. The least squares regression line was calculated.

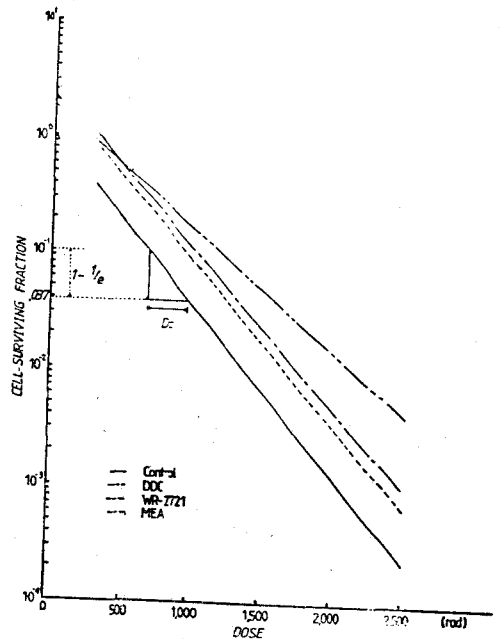


Fig. 6. Dose-survival curve for jejunum crypt cells. Whole body exposed to ⁶⁰Co, γ -ray with radioprotectors, The least squares regression line was calculated.

空腸 小囊腺(Jejunum Crypt)의 放射線 平均致死線量(Do)을 利用한 藥劑의 放射線 防護效果의 實驗에서 正常對照群의 再生小囊腺의 數는 平均 141이였으며, 이를 基準으로 放射線 單獨照射時(Fig. 4-1)와 防護劑 投與 並行照射時(Fig. 4-2)의 回復能을 比較評價하기 위하여 指數回歸法(exponential regression)法을 利用 半對數表에서 直線을 얻은 結果 Table 5 및 Fig. 5 와 같이 圖示되었고 Table 5-1에서 보는 바와 같이 放射線 單獨照射群 放射線 및 DDC, MEA, WR-2721의 並行投與實驗群이 平均致死線量(Do)은 各各 350, 375, 425, 615 rad 로서 放射線 單獨照射群을 基準으로 防護

效果는 DDC; 1.76, MEA; 1.21, WR-2721; 1.07로서 WR-2721이 多少 優秀한 防護效果가 있음이 評價되었다.

空腸 小囊腺細胞의 平均致死線量에 對한 防護效果의 實驗結果 空腸 環狀面의 小囊腺 細胞數는 Table 6 및 Fig. 6과 같이 放射線量에 따라 急格히 減少되어 放射線 單獨照射群, 放射線 및 DDC, MEA, WR-2721의 並行投與群에 對한 平均致死線量은 Table 6-1과 같이 各各 300, 313, 325, 413 rad로서 放射線 單獨照射群을 基準으로 防護效果는 各各 DDC; 1.04, MEA; 1.08, WR-2721; 1.38로서 WR-2721의 防護效果가 優秀함이 評價되었다.

IV. 結 論

最近 國內 原子力의 平和的 利用度가 높아짐에 따라 不意의 放射線 事故時를 對備하여 放射線 障害者에 對한 診療對策確立에 必要한 基礎資料를 얻고자 放射線 障害 豫防藥劑中 現在까지 가장 優秀하다고 評價되는 DDC, MEA, WR-2721을 選擇하여 實驗動物 Swiss Webster(NIH-GP)마우스를 對象으로 放射線의 半致死線量(LD50/10, LD50/30)에 依한 防護效果 및 空腸 小囊腺 및 小囊腺細胞의 平均致死線量(Do)에 依한 放射線防護效果를 比較 檢討한 結果 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 各種 放射線 防護劑(DDC, MEA, WR-2721)의 마우스에 適定 投與量은 各各 DDC 1,000, MEA 200, WR-2721 400mg/kg 이었다.

2) 實驗動物의 放射線 半致死線量 LD 50/10에 對한 藥劑의 防護效果는 DDC 1.2, MEA 1.4, WR-2721 1.9이었고 LD50/30에 對한 防護效果는 DDC 1.7, MEA 1.8, WR-2721 2.5이었다.

3) 空腸 小囊腺(Jejunum Crypt)의 放射線 平均致死線量(Do)에 對한 防護效果는 DDC 1.07, MEA 1.21, WR-2721 1.76이었고, 小囊腺細胞는 放射線 平均致死線量에 對한 防護效果는 DDC 1.04, MEA 1.08, WR-2721 1.08 이었다.

4) 以上の 結果로 보아 3種의 放射線 防護劑中 WR-2721의 放射線 防護效果가 가장 優秀하였고, 이러하

結果는 向後 臨床의 適用에 關한 研究의 基礎資料가 될 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

- 1) W.M. Dale, *Biochem. J.*, **34**, 367(1940).
- 2) H. Patt, E. Tyree, R. Straube and D. Smith, "Cysteine protection against X-irradiation," *Science*, **110**, 213-214(1949).
- 3) Z.M. Bacq, M. Herve, A. Lecompte, J. Fischer, P. Blavier, G. Bechamps, H. Le Bihan and P. Rayet, "Protection Contre le rayonnement X par la B-mercapto-ethylamine," *Arch. Int. Physio*, **59**, 442-447(1951).
- 4) H.R. Withers, M.M. Elkind, "Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation," *Int. J. Radiat. Biol.*, **17**, 261-267(1970).
- 5) A.N. Nathan, M.T. Bogert *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2361(1941).
- 6) F. Bonati *et al.*, *Excerpta Med.*, Sec. XIV, **11**, 776(1957).
- 7) H. Henweiser, *Strahlentherapie*, **95**, 330(1954).
- 8) G. Baldini *et al.*, *Brit. J. Radiol.*, **30**, 271(1957).
- 9) 安藤 他, 昭和醫學會雜誌, **15**, 356(1930).
- 10) M.J. Yuhas, *et al.*, "Combined use of Radioprotective and Radiosensitizing drugs in Experimental Rad," *Therapy. Radiat. Res.*, **70**, 433-443(1977).
- 11) D. Martin *et al.*, "The Radiation decomposition of phosphorothioate protective agents," *Radiat. Res.*, **56**, 246-257(1973).
- 12) K. Kondo, T. Nagami and S. Teramoto, "Differences in Hematopoietic death among inbred strains of mice," *Comparative cellular and species radio sensitivity 1969*, 1 Gaku Sho-in(TD.) Tokyo.

An Experimental Study on Radioprotective Effect of DDC, MEA, and WR-2721

In-Young Chung, Joo-Hwan Koh, Hyun-Woo Chung, Soo-Yil Chin

Lab. of Radiation Hazard, Korea Cancer Center Hospital

Seong-Yul Yoo, Kyoung Hwan Koh

Dept. of Therapeutic Radiology Korea Cancer Center Hospital

=Abstract=

At present, the treatments of the radiation-induced diseases are only performing by the palliative treatment technique. Moreover, radiation protective agents are a little toxic for human being and this seriously limits their applicability with various complications in clinical uses.

Accordingly, as a part of the aim of gain of the basic data for protective roles of some radioprotectors, the present investigation was carried out to evaluate the comparative radioprotective effects by the administration of DDC, MEA, WR-2721.

Results are shown for statistically significant analysis and correlation with each group as follows;

1. The proper doses of the radioprotectors were DDC; 1,550 mg/kg, MEA; 450 mg/kg, WR-2721; 780 mg/kg of the mouse body weight.

2. DMF (Dose modification factor) of LD 50/10 and LD 50/30 for whole body irradiation was DDC; 1.2, MEA; 1.4, WR-2721; 1.9 and DDC; 1.7, MEA; 1.8, WR-2721; 2.5 respectively.

3. DMF for radiation reaction of jejunal crypt was DDC: 1.07, MEA: 1.21 and WR-2721: 1.76 and that of jejunal crypt cell was DDC: 1.04, MEA: 1.08 and WR-2721: 1.38 respectively.

4. Conclusively, WR-2721 was the most effective drug among the three radioprotectors and this result must be a supportive data for further study for clinical application.