

돼지에서 단일 전신 방사선 조사 용량에 따른 혈액변화 관찰

이재훈 · 강은희 · 정다정 · 김동구¹ · 김재현² · 신현수³ · 안정용⁴ · 박진기⁵ · 장원경⁵ · 최치봉⁶ · 김휘율*

전국대학교 수의대, ¹포천중문의과대 미생물, ²포천중문의과대 세포 유전자 치료연구소, ³분당차병원, ⁴연세대학교 의과대, ⁵축산과학원, ⁶카톨릭대 의과대

Received September 27, 2007 / Accepted November 26, 2007

Effects of Single Total Body Irradiation (TBI) on the Peripheral Blood of Piglets. Jae-Hoon Lee, Eun-Hee Kang, Dai-Jung Chung, Dong-Ku Kim¹, Jae-Hwan Kim², Hyun-Soo Shin³, Jung-Yong Ahn⁴, Jin-Ki Park⁵, Won-kyong Chang⁵, Chi-Bong Choi⁶ and Hwi-Yool Kim*. *Department of Veterinary Surgery, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea, ¹College of Medicine, CHA Stem Cell Institute and ²Cell and Gene Therapy Research institute, CHA Stem Cell Institute, Pochon CHA University, Seoul, Korea, ³Department of Radiation Oncology, Bundang CHA Hospital, Pochon CHA University, Seoul, Korea, ⁴Department of Neurosurgery, Yonsei Brain research institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, ⁵Animal Biotechnology Division, National Institute of Animal Science, Suwon, Korea, ⁶Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea* - We examined total body irradiation (TBI)-induced effects by complete blood count (CBC) and fluorescence-activated cell sorter analysis (FACS) in the piglet following radiation irritation. A CBC included red blood cell count, white blood cell count, and platelet cell count. Four piglets were examined in this study and each piglet was divided by irradiation dose, two piglets with 4 Gy, two with 6 Gy, one with 8 Gy. All piglets showed leukopenia, thrombocytopenia after irradiation. In 6 and 8 Gy group, three piglets showed severe hemostatic disorder and gastrointestinal disorder such as diarrhea and anorexia, and they died between 10 and 15 days after radiation irritation. In 4 Gy, two piglets showed no clinical sign after radiation injury, but persistent leukopenia was shown in blood examination. We suggest that a single TBI dose less than 6 Gy is adequate for conditioning piglet for bone marrow transplantation.

Key words : Total body irradiation, immunosuppression, FACS, piglets

서 론

전신 방사선 조사(Total body irradiation, TBI)는 골수 이식 전에 급성, 만성 백혈병, 림프종, 골수종(myeloma)등과 같은 혈액암 (hematologic malignancy)을 가지고 있는 환자에서 광범위하게 사용 되고 있다[1-3].

골수 이식 전 전신 방사선 조사의 목적은 남아 있는 종양 세포의 제거, 숙주 골수 세포 제거 및 면역 억압을 유발하기 위해서 실시한다[6,7]. 방사선 조사 후 합병증으로 설사, 점막 염증, 구토와 피부발진 등이 빈번하게 발생하고[10], 골수장애 등이 급성, 지연, 유전의 형태로 나타난다[11]. 방사선 선량의 증가하면 재발률이 감소 될 수 있으나, 합병증에 의한 폐사율이 증가한다[3,7,8].

방사선 조사에 따른 효과, 유해성과 안전성에 대한 평가는 쥐에서 보고되었으나[9,11,12], 크기가 작고 빠른 대사 능력 때문에, 쥐에서의 실험 내용을 사람에게서 직접적으로 적용하기에는 한계가 있다. 그 반면에 어린 돼지는 그 몸무게와 크기에 있어서 사람의 것과 유사하며, 그 유사성 때문에 사람

과 돼지 간의 이종 이식을 위한 장기와 조직의 원천으로 고려되고 있다[4]. 또한 돼지는 면역학적, 생리학적인 속성이 사람과 유사하다고 보고 되었다[13].

돼지는 여러 이식 관련 연구에서 대동물의 모델로 광범위하게 사용되고 있지만, 돼지에서 방사선 조사를 통한 연구 자료가 부족한 실정이다. 본 연구에서는 4주령의 돼지에서 4 Gy, 6 Gy 그리고 8 Gy의 방사선량으로 전신 조사를 통해 골수 이식을 위한 면역 억압 상태를 유발하고자 하였으며, 각 조사량에 따른 임상 증상, 경시적 혈액 수치 변화와 면역 상태를 평가하여, 이와 관련된 연구의 기초자료를 제공하고 자 한다.

재료 및 방법

실험동물은 3주령 돼지 5두를 사용하였으며, 몸무게는 4.60 ± 0.28 kg (평균 \pm 표준편차) 이었다. 일주일의 적응기간을 거쳤으며, 적응기간과 실험 전 기간 동안의 사육환경은 온도 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 습도 50 ± 10 %로 유지하였고, 충분한 양의 먹이와 물이 공급된 독립된 사육장에서 사육하였다. 동물 사육과 실험은 "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (ILAR, 1996, USA.)"의 지침에 따라 수행되었다.

*Corresponding author

Tel : +82-2-450-3710, Fax : +82-2-446-8976
E-mail : hykim@konkuk.ac.kr

방사선 조사는 선형가속기(CLINAC 2100C/D, Varian, Palo Alto, CA, USA)를 사용하여 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy를 각각 단일 조사하였다. 방사선 조사하는 동안 마취는 medetomidine (10 µg/kg, IM), midazolam (0.2 mg/kg, IM), buprenorphine (5 µg/kg, IM)를 사용하였으며, 방사선 조사 동안 복배 자세로 고정된 거치대에서, 단일 전신 조사하였다.

각 돼지에서 방사선 조사 전, 조사 후 3일, 9일, 12일 15일에 EDTA-항응고제가 첨가된 vacutainer (BD bioscience)에 동물의 혈액을 목 정맥에서 채취하여 동물 전용 혈구 분석기 (Hemavet 850+, CDC Technologies Inc. USA)를 사용, 백혈구, 적혈구 및 혈소판의 상태를 검사항목 별로 분석하였다. 백혈구는 총 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, 림프구를 감별 측정하고, 중수 및 백분율을 평가하였다. 적혈구는 총 적혈구, hemoglobin, hematocrit, RBC mean corpuscular volume (MCV), RBC mean corpuscular hemoglobin (MCH) 등을 산출하였다. 혈소판은 총혈소판, mean platelet volume 등을 측정하였다.

Fluorescence activated cell sorter (FACS, Vantage SE, Becton Dickinson, USA) 분석은 목 정맥에서 혈액을 채취하여, EDTA-항응고제가 첨가된 Vacutainer에 옮긴 다음 방사선 조사 전, 방사선 조사 후 7일과 14일에 실시하였다. Ficoll-Paque PLUS(Amersham BioSciences, Sweden)를 사용하여, 채취한 전혈에서 림프구를 분리하였으며, 분리된 림프구는 CD3 (T cell marker), CD4 (Helper T cell, monocytes, Macrophages marker), CD8 (cytotoxic T cell, NK cell marker) 항체를 사용하여, Helper-T-cell과 Cytotoxic-T-cell의 비율을 측정 하였다.

결 과

4 Gy 방사선 조사를 실시한 2마리의 돼지는 조사 후, 특이적인 임상증상을 보이지 않았으나, 6 Gy 방사선 조사를 실시한 2마리의 돼지는 조사 후 1일부터 식욕부진 및 설사 등의 위장관 계열의 문제를 보였으며, 각각 방사선 조사 후 10일, 13일에 폐사 하였다. 8 Gy 방사선 조사한 1마리의 돼지는 조사 후 1일부터 지속적인 식욕부진, 설사, 피하의 점상 출혈의 소견을 보였으며, 조사 후 15일 폐사 하였다.

본 연구에서 적혈구 계열에 대한 검사에서는 4 Gy 조사한 개체에서는 방사선 조사 전, 후의 변화가 없었으며, 6 Gy 이상 조사한 돼지는 조사 후 9일까지 $4 \times 10^6/\mu\text{l}$ 에서 $8 \times 10^6/\mu\text{l}$ 사이의 범위에서 유지 되다가 12일부터 $4 \times 10^6/\mu\text{l}$ 이하로 저하되었다(Fig 1).

백혈구에서는 총 백혈구의 수가 조사 후 3일부터 감소하고, 전 개체에서 감소되어 6일에 $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하의 백혈구 감소증을 보였다. 6 Gy 이상 조사한 돼지에서는 회복 되지 않고 지속적인 감소증을 보였으나, 4 Gy를 조사한 돼지에서

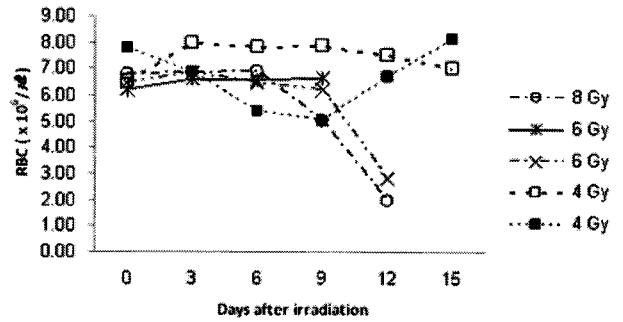


Fig. 1. Hematological changes in the erythrocyte counts following irradiation. At 9th day after irradiation, RBC counts stated to decrease rapidly in the pigs that received single irradiation of 6 Gy or 8 Gy, while RBC counts were maintained above $5 \times 10^6/\mu\text{l}$ in the pigs with 4 Gy irritations.

는 각각 9일(No 6, $4.48 \times 10^3/\mu\text{l}$), 12일(No 5, $3.38 \times 10^3/\mu\text{l}$)에 최저점을 보인 이후 회복 되는 경향을 보였다(Fig. 2).

림프구의 수는 방사선 조사 후 3일에 급격하게 감소하여, 모든 개체에서 $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하로 저하되었다. 6 Gy 이상 조사한 돼지에서는 $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상 증가하지 않았으나, 4 Gy를 조사한 돼지에서는 6일 최저점을 보인 후 9일 이후 증가 하였다(Fig 3).

혈소판 수는 4 Gy 조사한 1두(No. 5)에서 3일에서 6일 사이에 $232 \times 10^3/\mu\text{l}$ 에서 $464 \times 10^3/\mu\text{l}$ 으로 일시적인 증가를 보였으나, 4Gy 조사한 돼지는 $200 \times 10^3/\mu\text{l}$ 에서 $650 \times 10^3/\mu\text{l}$ 1 사이 에서 유지되었으며, $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하의 혈소판 감소 증은 보이지 않았다(Fig. 4).6Gy 이상 조사 시에 조사 후 3일 이후 감소하기 시작하여 6일 이후 $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하의 혈소판 감소증을 보였으며, 회복 되지 못하고 폐사하였다.

Cytotoxic T cell과 helper T cell 의 비율의 변화는 8 Gy 이상 방사선 조사한 개체(No. 1)에서 cytotoxic T cell과 helper T cell의 비율이 방사선 조사 전 각각 10.2%와 13.4%에서 각각 0.2%, 2주에서는 각각 0.1%로 감소하여 회복 되지 않았다(Fig. 5). 6 Gy를 조사한 개체 중 한 마리(No. 2)에서 helper

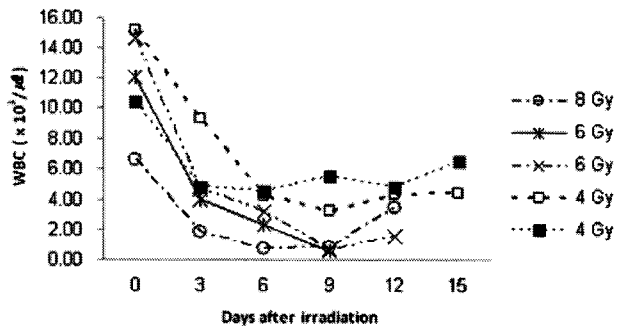


Fig. 2. Hematological changes in the leukocyte counts following irradiation. WBC continuously decreased to less than $6 \times 10^3/\mu\text{l}$ at 6 days after irradiation.

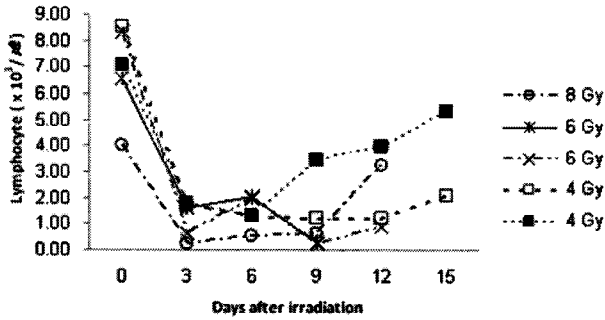


Fig. 3. Hematological changes in the lymphocyte counts following irradiation. At 3rd day after irradiation, lymphocyte counts decreased significantly to less than $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ in all pigs. The lymphocytes counts in 4 Gy irradiated pigs reached the bottom on the 6th day, which increased after 9th day after irradiation.

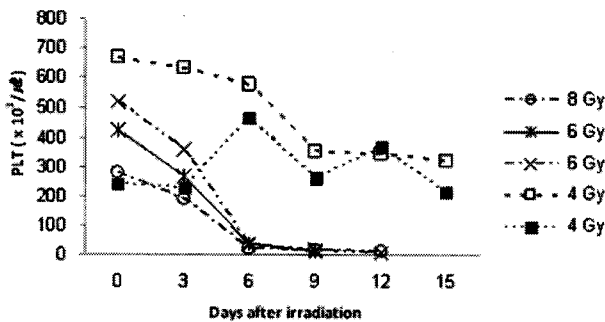


Fig. 4. Hematological changes in the platelet counts following irradiation. At 6th day after irradiation, platelet counts decreased in the pigs that received single irradiation of 6 Gy or 8 Gy, while the platelet counts were maintained above $200 \times 10^3/\mu\text{l}$ in the pigs with 4 Gy-irritations.

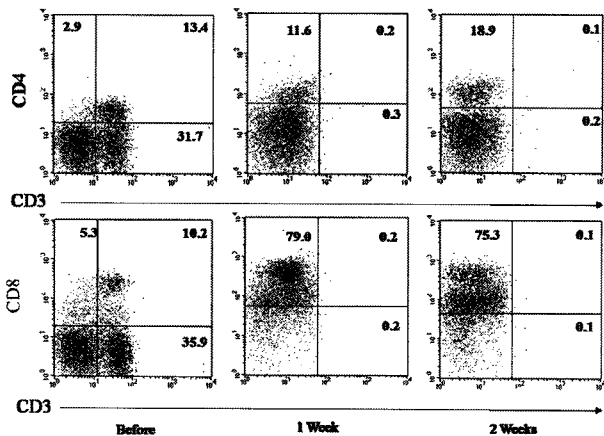


Fig. 5. FACS results following 8 Gy irradiation. The percentages of cytotoxic T cell and helper T cell decreased to 10.2% and 13.4% respectively, both of which fell to 0.1% on 2 weeks after irradiation.

T cell 비율이 방사선 조사 전 9.61%에서 방사선 조사 후 7일에 15.48%로 증가하였고, 다른 개체 (No. 3)에서는 방사

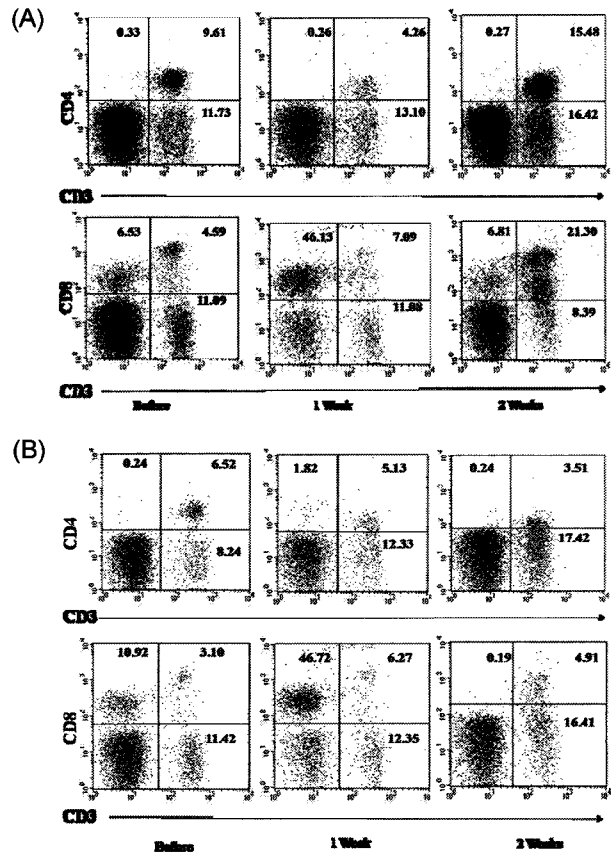


Fig. 6. FACS results following 6 Gy irradiation. The percentages of cytotoxic T cell in the two pigs increased from 4.59% and 3.1% to 21.3% and 4.91% respectively. (A) The percentage of helper T cell in pig no. 2 rose from 9.61% before irradiation to 15.48% on the 7th day after irradiation, (B) In pig no. 3, the percentage of helper T cell decreased from 6.52% before irradiation to 3.51% on the 7th day after irradiation.

선 조사 전 6.52%에서 조사 후 7일에 3.51%로 감소하였다. 그리고, cytotoxic T cell의 비율은 두 개체 모두에서 4.59%에서 21.3%, 3.1%에서 4.91%로 각각 증가 하였다(Fig. 6).

4 Gy를 조사한 개체에서는 돼지 No. 4의 helper T cell은 1주차에 37.24%에서 15.69% 감소하였다가, 2주차에 18.79%로 증가하였으며, cytotoxic T cell은 15.21%에서 1주차에 15.69%와 2주차 31.08%로 조사 후 지속 증가 하였다. 돼지 No. 5는 helper T cell과 cytotoxic T cell의 비율이 조사 후 모두 증가하였다(Table 1).

고찰

본 연구는 방사선 조사량에 따라 발생하는 임상적인 증상과 혈액학적 변화를 평가하여 골수에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 방사선에 의한 골수의 손상에 따른 말초 혈액의 변화와 말초 혈액을 구성하는 세포들의 변화를 관찰하

Table 1. Physical parameters, doses of irradiation and percents of helper T cell cytotoxic T cell in irradiated pig peripheral blood.

Pig no.	Sex	Body weight (kg)	Doses of irradiation (Gy)		Before irradiation	After irradiation (%)	
					(%)	1 week	2 weeks
1	F	4.9	8	Helper T cell	13.4	0.2	0.1
				Cytotoxic T cell	10.2	0.2	0.1
2	F	4.6	6	Helper T cell	9.61	15.48	-
				Cytotoxic T cell	4.59	21.3	-
3	F	5.1	6	Helper T cell	6.52	3.51	-
				Cytotoxic T cell	3.1	4.91	-
4	M	4.4	4	Helper T cell	37.24	15.9	18.79
				Cytotoxic T cell	15.21	15.69	31.08
5	F	4.5	4	Helper T cell	12.09	20.37	39.36
				Cytotoxic T cell	17.23	63.03	55.09

는 것은 골수 내 조혈 줄기 세포(hematopoietic stem cell)에 대한 영향과 자생적인 골수 재생의 잠재적 평가 요소로 이용될 수 있으나[5,14], 골수 이식 전의 면역 상태를 파악하기에는 어렵기 때문에, 본 연구에서는 이식 후 면역과 직접 관련이 있는 cytotoxic T cell과 helper T cell에 대한 평가가 시행되었다.

임상 증상과 관련하여 본 연구에서 4 Gy 조사 시 임상적인 증상을 보이지 않았으나 6 Gy 이상 조사한 돼지에서는 식욕부진과 위장관 계열의 장애를 보였다. 이것은 6 Gy 이상 조사 시에 apoptosis에 감수성이 있는 세포 중 장 세포의 손상으로[15], 식욕부진과 설사와 같은 위장관계열의 임상 증상을 보인 것으로 사료된다. 8 Gy 조사 한 돼지에서는 채혈 후 피하에 과도한 점상 출혈을 보였으며, 이것은 혈소판 감소증에 의한 것으로 판단된다.

적혈구의 변화는 4 Gy 이상에서는 변화가 없었고, 6 Gy 이상 조사한 개체에서 12일 이후 감소되었는데, 이것은 쥐에서 X-ray 4 Gy 조사 시 12-19일에 최저치를 나타내는 보고와 4 Gy 이상에서 14일째 최저치를 나타내는 보고[14]와 유사하였다.

혈소판 검사 결과에서 4 Gy를 조사한 1두(No. 5)에서 조사 후 6일에 일시적인 증가한 것은 쥐에서 2 Gy의 저선량 조사 시 초기 경미한 증가를 보일 수 있다는 Hsu 등[9]의 보고와 유사하며, 6 Gy 이상 조사한 돼지에서 혈소판의 변화의 감소 시점은 Kim 등[12] 과 유사하나, Kim 등[12]의 연구에서는 쥐에서 6 Gy를 조사 후 14일 이후 회복되었는데, 본 연구에서는 회복 되지 못하고 폐사 하였다. Fliender 등[6]의 보고에서 쥐에서 방사선 조사 후 혈소판의 감소 시점이 백혈구 변화의 변화시점 보다 앞선다고 하였으나, 본 연구에서는 3일 이후 백혈구와 혈소판이 동시에 감소하였다. 위와 같은 결과 차이는 동물의 종 차에 의한 결과로 사료된다.

총 백혈구 수는 마우스에서 5 Gy 방사선 조사 시에 12일에 최저치를 보이고 26일부터 회복 되어 33일 이후 완전히 회복된다고 보고되었으나[8], 본 연구에서는 전 개체에서 총 백혈

구 수는 조사 후 15일까지 감소되어 회복을 보이지 않았다.

림프구의 수는 방사선 조사 후 3일에 급격하게 감소하여, 모든 개체에서 $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하로 저하되었다. 6 Gy 이상 조사한 돼지에서는 $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상 증가하지 않았으나, 4 Gy를 조사한 돼지에서는 6일 최저점을 보인 후 9일 이후 증가하는 경향을 보였으며, 그 중 4 Gy를 조사한 No. 5에서는 방사선 조사 후 림프구 수가 $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상으로 회복되었다. 이것은 4 Gy의 방사선 조사는 9일 이후의 자발적인 회복을 보일 수 있다는 것을 알 수 있으며, 동일한 선량 조사 시의 림프구 수의 회복 차이는 개체 차이로 판단되나 추가적인 연구가 필요하다.

FACS의 결과상에서 cytotoxic T cell과 helper T cell의 비율은 8 Gy 이상에서 전 기간 감소, 6 Gy에서는 한 개체는 helper T cell 비율 증가(No. 2)를 보였다. 6 Gy 이상 조사한 개체에서 총 림프구 수가 현저하게 감소 되어있어 있음을 고려할 때, 골수 재생이 억제되고 있음을 알 수 있다.

4 Gy 조사한 개체에서 한 마리(No. 4)는 조사 후 1주일에 helper T cell의 비율이 일시적으로 감소되었으나, 조사 후 2주에서는 다시 증가하였고, cytotoxic T cell의 비율은 조사 후 지속적으로 증가하였다. 4 Gy를 조사한 다른 한 마리(No. 5)는 cytotoxic T cell 과 helper T cell의 비율이 지속적으로 증가하였다(Fig. 7). 조사 후 2주 후의 총 림프구의 수도 증가 하였다(Fig. 3).

4 Gy 이하의 단일 전신 방사선 조사 시에는 초기 임상적인 증상의 발현 없이 골수를 억제 하나, 자생적인 골수 재생이 가능할 것으로 판단되며, 6 Gy 이상의 단일 전신 방사선 조사 시에는 위장관 계열의 장애와 심각한 혈소판 감소증 등을 발생 시켜 자생적인 골수 재생이 어려울 것이 판단된다.

골수 이식 전 면역 억압을 위한 방사선 조사 시 고선량 1회 조사와 고선량 분할 조사에서 조사 되는 총 선량을 동일 하였을 경우에 부작용은 단일 고선량 조사에서 빈번하게 나타난다고 보고된 바 있으며[1,2], 방사선 조사에 의한 면역억압 시 전신 단일 조사 보다 분할 조사가 골수를 억압시키면

요 약

4주령의 돼지에서 여러 용량의 방사선 조사를 하고 경시적으로 혈액 수치의 변화, helper T-cell 및 cytotoxic T-cell에 대한 변화를 관찰 하였다. 6 Gy 이상을 조사한 돼지에 3일 이후 백혈구와 혈소판의 수의 감소되어 회복 되지 않았으며, 식욕 부진, 설사 등의 부작용을 보이며, 조사 후 10일부터 15일 사이에 모두 폐사 하였다. 4 Gy 전신 단일 조사한 돼지에서는 조사 후 임상적인 부작용을 보이지 않았으며, 9일 이후 백혈구, 혈소판이 증가하여 회복되는 경향을 보였다. 본 연구의 결과는 돼지를 사용한 방사선 생물학적 실험에서 혈액변화 및 면역억압 관찰에 대한 기초 자료로 활용 될 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 바이오그린 21 사업 연구비(2005410347790)의 지원에 의해서 이루어진 것임.

참 고 문 헌

1. Bieri, S., C. Helg, B. Chapuis and R. Miralbell. 2001. Total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: is more dose better? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **49(4)**, 1071-1077.
2. Cosset, J. M., G. Socie, B. Dubray, T. Girinsky, A. Fourquet and E. Gluckman. 1994. Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30(2)**, 477-492.
3. Clift, R. A., C. D. Buckner, F. R. Appelbaum, S. I. Bearman, F. B. Petersen, L. D. Fisher, C. Anasetti, P. Beatty, W. I. Bensinger, K. Doney, S. H. Roger, EM George, M. Paul, S. Jean, S. Jack, S. Patricia, M. S. Keith, W. Robert, S. Rainer, A. H. John and E. D. Thomas. 1990. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* **76(9)**, 1867-1871.
4. Dean, S. K., D. C. Horley and B. E. Tuch. 2003. The immunosuppression of pigs: a review. *Transplantation Reviews* **17(1)**, 45-59.
5. Flidner, T. M., W. Nothdurft and K. H. Steinbach. 1988. Blood cell changes after radiation exposure as an indicator for hemopoietic stem cell function. *Bone Marrow Transplant* **3**, 77-84.
6. Flidner, T. M., D. Graessle, V. Meineke and H. Dörr. 2007. Pathophysiological principles underlying the blood cell concentration responses used to assess the severity of effect after accidental whole-body radiation exposure: an essential basis for an evidence-based clinical triage. *Exp. Hematol.* **35(4 Suppl 1)**, 8-16.

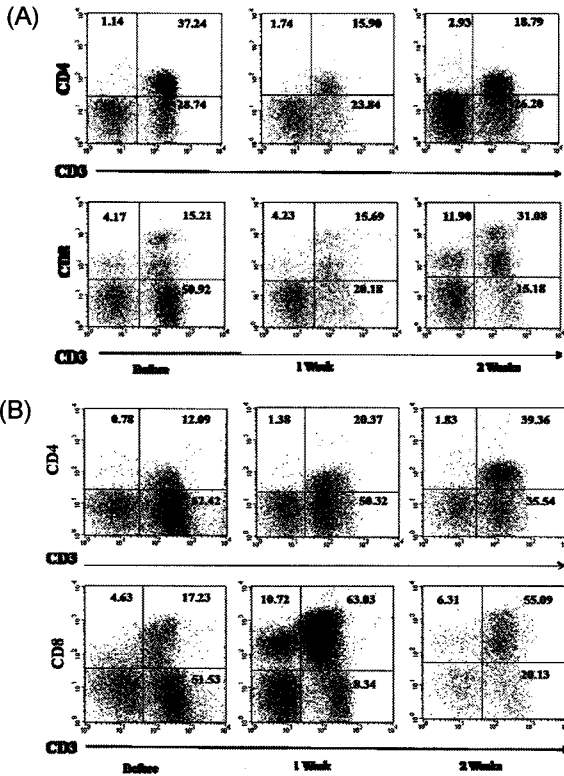


Fig. 7. FACS results following 4 Gy irradiation. (A) The percentage of helper T cell in pig no. 4 fell from 37.24% before irradiation to 15.69% on the 7th day, which increased to 18.79% on the 14th day after irradiation. The percentage of cytotoxic T cell showed continuous increased after irradiation. (B) In pig no. 5, both the percentages of helper T cell and cytotoxic T cell increased after irradiation.

서, 폐사율을 낮출 수 있을 것으로 판단된다. 또한 개에서 단일 저선량 조사 후 고 단위의 corticosteroids나 cyclosporine 등의 면역 억제제를 병용 투여하는 것이 치사율을 낮출 수 있다고 보고[16]하였으나, 돼지에서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

결론적으로, 본 연구에서는 4주령의 돼지에서 여러 용량의 방사선 조사를 하고 경시적으로 혈액 수치의 변화, helper T-cell 및 cytotoxic T-cell에 대한 변화를 관찰 하였다. 6 Gy 이상 조사 시에 3일 이후 백혈구의 감소를 보였으며, 조사 후 10일부터 15일 사이에 전부 폐사 하였다. 이것은 단일 6 Gy 이상 조사 할 경우 위 장관 계열의 장애와 골수 파괴를 유발하여 식욕부진, 설사, 피하 출혈 등의 임상적인 증상을 나타낼 수 있으며, 6 Gy 이상 조사는 분할 조사가 필요할 것으로 사료 된다. 이식을 위한 단일 전신 조사 시 4 Gy 이하의 단일 전신 방사선 조사는 자생적인 골수 재생이 가능할 것으로 판단된다. 본 연구의 결과는 돼지를 사용한 방사선 생물학적 실험에서 혈액변화 및 면역억압 관찰에 기초 자료로 활용 될 수 있을 것이다.

7. Hall, E. J. 1994. *Radiobiology for the radiologist*. pp. 45-74, 4th eds., J.B, Lippincott Company, Philadelphia.
8. Hill, G. R., J. M. Crawford, K. R. Cooke, Y. S. Brinson, L. Pan and J. L. Ferrara. 1997. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood* **90(8)**, 204-213.
9. Hsu, H. Y., Y. H. Ho and C. C. Lin. 1996. Protection of mouse bone marrow by Si-Wu-Tang against whole body irradiation. *J. Ethnopharmacol.* **52**, 113-117.
10. Jang, H. S., S. M. Chung, I. B. Choi, C. Y. Kim, Y. W. Bahk, C. C. Kim, D. J. Kim and J. S. Lee. 1988. Total body irradiation in leukemia. *J. Korean Soc. Ther. Radiol.* **6(2)**, 247-251.
11. Kim, S. H., Y. J. Kim, Y. R. Oh and T. K. Yun. 1987. Late biological effect of high dose radiation in the mice. *Korean J. Vet. Res.* **27(2)**, 269-275.
12. Kim, S. H., S. R. Kim, H. J. Lee, Y. S. Lee, T. H. Kim, S. Y. Ryu and S. K. Jo. 2002. Effects of whole-body gamma-irradiation on the peripheral blood of ICR mouse. *Korean J. Vet. Res.* **42(2)**, 183-190.
13. Miller, E. R. and D. E. Ullrey. 1987. The pig as a model for human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* **7**, 361-382.
14. Muller, W. U. and C. Streffer. 1991. Biological indicators for radiation damage. *Int. J. Radiat. Biol.* **59**, 863-873.
15. Szumiel, I. 1991. Ionizing radiation-induced cell death. *Int. J. Radiat. Biol.* **66**, 329-341.
16. Yu, C., R. Storb, B. Mathey, H. J. Deeg, F. G. Schuening, T. C. Graham, K. Seidel, R. Burnett, J. L. Wagner, H. Shulman and B. M. Sandmaier. 1995. DLA-identical bone marrow grafts after low-dose total body irradiation: effects of high-dose corticosteroids and cyclosporine on engraftment. *Blood* **86(11)**, 4376-81.