

# X-線에 對한 마우스의 耐力

金 正 鎭

(카톨릭大學 醫學部 生理學敎室)

Studies on Tolerance of Mice to X-rays.

KIM, Chung Chin

(Dept. of Physiology, Catholic Medical College)

(1963年 12月 23日 接受)

## SUMMARY

A total of 220 adult male mice(18—20 g) of the S.M. strain were divided into ten experimental and control groups. The total-body X-ray irradiation doses used were 50 r, 100 r, 200 r, 400 r, 600 r, 800 r, 1,000 r, 1,200 r, 1,400 r, and 1,600 r. The respiratory arrest (mortality) caused by each irradiation doses were observed for 30 days. Relationships between irradiation doses and survival time and percentage of response were examined. From this experiment, a formula was obtained to express the relationship among three factors, which may be presented as follows:

$$\left. \begin{aligned} P &= \frac{10}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{p'} e^{-\frac{(p'-50)^2}{200}} dp' \dots\dots\dots(a) \\ P' &= 100 \left\{ t^{0.3} - \left( \frac{16.9965}{D-60} \right)^{-\frac{1}{2.5}} \right\} / \left\{ \left( \frac{26372.43}{D-81.86} \right)^{-\frac{1}{2.5}} - \left( \frac{16.9965}{D-60} \right)^{-\frac{1}{2.5}} \right\} \dots\dots(b) \\ P &= \frac{(D-60) t^{0.75} - 16.9965}{0.2186 t^{0.75} + 263.55434} \dots\dots\dots(c) \end{aligned} \right\} (1)$$

where P: predicted percentage of mortality of mice after irradiation.

P': modified probacent.                      p: probacent of mortality.

D: irradiation doses.                              t: survival time.

LD<sub>0</sub>, LD<sub>50</sub>, and LD<sub>100</sub> at each irradiation doses were determined within 30 days. The fit of formula has been found to be moderately significant by chi-square test (P>0.05).

## 緒 論

放射線이 生體에 미치는 影響은 X-線으로 오면 時日을 두고서 研究되어왔다. 卽 生體에 對한 放射線反應은 有害하여 致死의 效果를 招來하기 때문에 放射線의 致死線量을 決定하기 爲하여 많은 研究가 있었으며 또한 放射性同位元素의 利用으로 醫學分野, 科學分野, 輕重工業分野에서 廣範하게 應用됨에 따라서 放射線防禦問題가 社會에 큰 難題가 되어 많은 研究가 遂行되었다.

그러나 金(1960)은 放射線에 對한 生體의 感受性이 動物에 따라서 差異가 있으며 同一種에 있어서도 LD<sub>0</sub>, LD<sub>50</sub>, LD<sub>100</sub>에 差異가 있다는 것을 指摘한바있다. 이러한 差異는 放射線의 線質, 動物의 系統, 年齡과性別, 照

射方法, 溫度等과 같은 要因에 依하여 이루어진다고 報告되었다. 그러나 Clark(1949)와 Ellinger(1942)는 우리가 一般의으로 論議할 수 있는 것은 致死線量으로 照射된 動物의 致死率에 對한 曲線은 急緩의 差異는 있다고 하여도 S字型的의 曲線을 나타낸다고 報告하였다.

Selye(1946)가 스트레스(stress)에 對한 概念을 導入한 以來 放射線을 스트레스로써 追究하여 耐力은 生體에 惹起되는 反應의 出現率이 加해지는 스트레스(stresser)의 強度와 作用하는 時間에 따라서 變動하는 同時에 個體의 感受性如何에 따라서 顯著하게 變動한다는 것을 알았다. 그러나 上記 三者間의 量的關係에 關하여 完全하고 普遍的인 解明을 보지 못하였다.

著者는 마우스를 實驗動物로 使用하여 X-線을 全身

一時照射하여 惹起되는 呼吸停止를 耐力の 標識로하여 生存時間을 測定하고 照射線量, 照射後의 經過時間, 呼吸停止發生率(致死率)等の 三者間의 量的關係에 關한 數式을 誘導하기 爲하여 本實驗을 遂行하였다.

**實驗方法 및 材料**

實驗動物은 體重 17~20g의 S.M.系의 雄性 마우스 220 마리를 使用하였으며 照射前에 一定한 配合飼料로 數日間室溫(25~±2°C)에서 飼育한後에 實驗에 試供하였다.

放射線은 全身 一時照射를 하였으며 照射條件은 電壓; 220KVp, 二次電流; 10MA, No filter, 線源과 物體間의 距離; 50cm, 發生率; 74.1r/min.을 變수 있는 一定한 線源에서 距離를 調節하여 여러가지 線量을 얻어 照射하였으며 照射時間은 언제나 同一時間, 即 5分20秒間이며 線量은 距離의 自乘에 反比例한다는 原則에 따라서 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600r 等を 發生시켜서 使用하였다.

照射方法은 朴(1962)이 使用한 方法에 依하여 直徑 30cm의 木製圓盤上에 距離 13cm에 두터운 紙片으로 만든 높이 6cm, 直徑30cm의 넓은 圓筒을 備置하고 이것을 여러 區劃으로 區分하여 그 區劃內에 마우스를 한마리씩 넣고 木製圓盤周圍에 감은 실을 잡아당기어 徐徐히 마우스가 들어있는 圓筒이 廻轉하여 實驗動物이 均等하게 X-線을 받게하였다.

各線量에 照射後 마우스를 飼育箱으로 옮겨 30日間 呼吸停止를 耐力の 標識로하여 生存時間을 觀察하여 致死率을 測定하였으며 이를 “스트레스”의 一般式에 依하여 理論値를 얻어  $\chi^2$ -test로 有意性을 檢證하였다.

**實驗成績**

X-線을 마우스에 全身 一時照射하여 呼吸停止反應(致死率)이 出現하는 例數를 各線量別로 30日間 觀察한 成績을 第1表와 第1圖에 表示하였다.

**Table 2.** Tolerance of mice to X-ray, determined by onset of respiratory arrest. Relationships between dose, time and percentage of response of respiratory arrest(mortality) are shown.

Irradiation dose of X-ray (Roentgen)	Time after irradiation (days)	No. of animal	No. dead	Pa % dead	Pt* % probability	P <sup>r</sup> Modified probab-cent	
1600	0.5	20	0	0	0.23	21.811	
	1	20	1	5	2.2	30.564	
	3	20	4	20	19.1	41.277	
	4	20	6	30	32.9	45.522	
	5	20	9	45	45.8	48.906	
	6	20	13	65	58.2	52.125	
	7	20	15	75	68.7	54.854	
	10	20	18	90	88.0	61.693	
	11	20	20	100	91.4	63.614	
	1400	1	20	0	0	1.59	28.591
		2	20	1	5	5.1	33.656
4		20	6	30	23.2	42.733	
5		20	9	45	34.9	46.077	
6		20	10	50	45.9	48.976	
7		20	13	65	56.0	51.556	
9		20	16	80	72.9	56.014	
11		20	17	85	83.8	59.836	
12		20	18	90	87.7	61.556	
13		20	19	95	90.7	63.213	
14		20	20	100	93.0	64.741	
1200		2	20	0	0	2.95	31.149
		3	20	2	10	7.8	35.888
		4	20	4	20	15.0	39.644
	5	20	5	25	23.2	42.772	
	9	20	10	50	58.0	52.072	

1000	10	20	12	60	65.5	53.950
	11	20	13	65	71.2	55.649
	12	20	14	70	76.2	57.259
	15	20	15	75	87.1	61.313
	16	20	16	80	90.2	62.922
	17	20	18	90	92.3	64.273
	30	20	18	90	99.98	78.033
	2	20	0	0	1.5	28.394
	3	20	1	5	4.2	32.775
	5	20	3	15	14.0	39.135
	6	20	4	20	27.0	43.872
800	9	20	6	30	41.0	47.729
	10	20	8	40	47.9	49.462
	11	20	10	50	54.0	51.032
	12	20	12	60	60.0	52.519
	14	20	14	70	70.1	55.273
	18	20	15	75	84.4	60.038
	19	20	17	85	87.0	61.114
	30	20	17	85	98.1	70.723
	4	20	0	0	3.9	32.088
	5	29	2	10	6.3	34.959
	7	20	3	15	14.2	39.255
	9	20	4	20	23.2	42.749
	10	20	5	25	28.5	44.32
	11	20	9	45	33.5	45.745
15	20	10	50	53.0	50.739	
16	20	11	55	57.1	51.837	
18	20	12	60	65.0	53.909	
24	20	14	70	83.7	59.877	
30	20	14	70	91.5	63.74	
600	4	20	0	0	1.3	27.743
	5	20	1	5	2.5	30.024
	6	20	1	5	3.9	32.019
	9	20	2	10	10.3	37.298
	10	20	3	15	12.0	38.234

13	20	5	25	20.8	41.81	25	20	5	25	20.9	41.854		
16	20	7	35	30.1	44.815	30	20	7	35	29.5	44.514		
19	20	9	45	40.0	47.509	200	20	0	0	0.47	24.119		
26	20	10	50	60.9	52.745	25	20	1	5	0.9	26.143		
30	20	10	50	70.0	85.287	30	20	2	10	1.5	27.905		
400	10	20	0	0	2.2	30.62	100	30	20	1	5	0.00317	11.61
15	20	1	5	6.8	35.137	50	30	20	0	0	0.0	0.00	
20	20	3	15	13.0	38.793								

\* A good fit is found  $X^2$  test ( $P > 0.05$ )

第1表의 右端의 欄이 數式 P'에서 算出된 modified probacent 이고, 右端으로 부터 第2欄에 있는 Pa는 % probability 로써 理論值이다. 그다음 第3欄에 있는 Pt는 % mortality 인 實驗值이다. 그리고 第1圖는 縱軸을 따라서 마우스에 全身照射한 線量(r), 橫軸은 照射後에 마우스의 生存時間(日)을 表示하는 對數 graph 로 表示하였다.

線量 1600r 을 받은 마우스는 照射 後 24時間으로 부터 11日사이에 全例數가 死亡하였으며 1400r 에서는 2日로

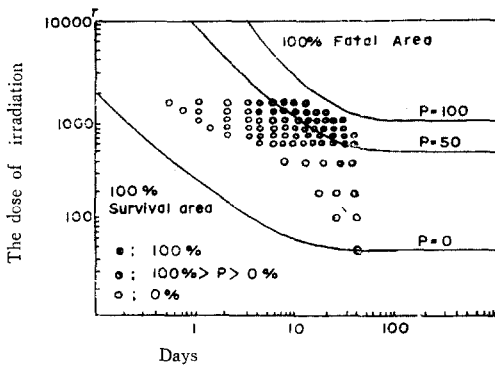


Fig. 1. Tolerance of mice to X-ray, determined by onset of respiratory arrest. Dose-time curves of 0, 50 and 100 "modified probacent"; i.e., LD<sub>0</sub>, LD<sub>50</sub> and LD<sub>100</sub> are shown. Abscissa, time after irradiation in days. Ordinate, irradiation dose of X-ray.

부터 14日째에 全例數가 死亡하여 100%의 致死率을 나타내며 1200r 과 1000r 에서는 致死率이 90%, 85%를 나타내며, 800r 에서는 70%의 死亡率, 600r 에서는 50%의 死亡率을 나타내며 LD<sub>50/30</sub>이 되고, 400r 으로 부터 100r 까지에는 점차로 致死率이 減少되었으며 50r 에서 30日間에 對照群과 同一하게 生存된 것으로 보아 一時的으로 50r 을 照射하였다고 하여 致死線量이 아닌 閾值인 것 같다.

### 考 察

X-線으로 마우스에 全身 一時照射한 後에 LD<sub>50/30</sub>의 線量은 金(1960), Kohn(1956), Ellinger(1942) 등의 많은

學者들이 報告한 450~600r 과 本實驗에서도 600r이 LD<sub>50/30</sub>의 線量으로 그와 一致되었다. 그러나 1000r의 線量은 LD<sub>100/22</sub> 이라고 報告되었는데 本實驗에서는 LD<sub>85/22</sub> 이라는 結果로써 線量에 差異가 있는데 이것은 生體의 感受性에 依하여 惹起된다고 思料된다. 다시 말하면 個體의 感受性의 差異는 여러가지 要因에 依하여 惹起된다고 報告되었다. 即 金(1960)과 Kohn(1956)는 動物系統에 依하여 感受性의 差異가 生킨다하며 Kohn(1956)과 Kallman(1957) 등은 成熟한 마우스는 年齡에 依存性이 別로 나타내지 않으나 幼少動物에서는 年齡依存性이 甚하여 成熟한 마우스보다 生存期間이 延長된다고 報告하였으며, Kaplan(1957), Abrams(1951) 등은 性別에 依하여 有意한 感受性에 差異가 없다고 하는데 反하여 Hollcroft(1957), Lorenz(1957), Rough 및 Walf(1957) 등은 性 hormone 에 關係되어서 有意한 差異가 있다고 하는것을 認定하여 報告하였으며, 金(1960)은 環境의 溫度變化, 季節의 風土的 關係 등으로 若干의 差異가 生킨다고 報告하였다. 또한 X-線의 線質에 依하여서도 差異가 生킨다 Ellinger(1950)는 一時照射한것과 分割照射한것을 比較하여 本結果 LD<sub>0</sub>, LD<sub>50</sub>, LD<sub>100</sub> 등이 差異가 生기는 것을 報告하였는데 이와 같이 照射方法에 依하여 顯著한 差異가 生킨다는 것을 알 수가 있다. 그렇지만 各致死線量으로 照射된 動物이 表現하는 致死率을 graph 上에 plot 하여 보면 그 曲線에 急緩의 差異는 있다하여 도어는것이나 S字型的 曲線을 나타낸다는 것을 一般的으로 論議할 수가 있다.

照射量과 生存時間曲線을 對數 graph 上에 plot 한 table 1 에 表示된 것과 같이 各各의 致死率을 表示하는 點을 連結하는 線은 平行하는 直線을 나타내며 또한 同一量의 X-線을 받는 마우스는 照射後에 各時間에 따라서 大略 S字型的 曲線을 呈示하는 것을 認었다. 一般的으로 S字型的 累積度數分布를 이부며 正規分布理論이 여기에 適用된다고 思料된다. 그리하여 X-線量, 生存時間, X-線에 對한 마우스의 耐力 등의 사이의 量的關係를 다음과 같은 一般式(1)에 適用된다고 假定하고 그常數 決定法에 依하여 다음과 같은 計算을 한다.

一般式:

$$P = \frac{10}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{p'} e^{-\frac{(p'-50)^2}{200}} dp \dots\dots\dots(1a)$$

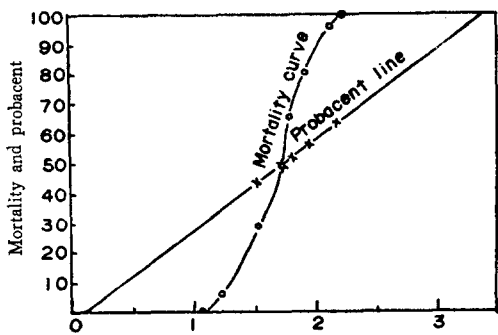
$$p' = 100 \left\{ t^m - \left( \frac{c}{D-a} \right)^{\frac{m}{n}} \right\} / \left\{ \left( \frac{c+100d}{D-a-100b} \right)^{\frac{m}{n}} - \left( \frac{c}{D-a} \right)^{\frac{m}{n}} \right\} \dots\dots\dots(1b)$$

$$p = \frac{(D-a)t^n - c}{bt^n + d} \dots\dots\dots(1c)$$

**P**; probability percentage.  
**p'**; modified probacent.  
**p**; probacent.  
**t**; time (survival time)  
**a, b, c, d, m** and **n**; constant.

1) 第1圖를 檢討하면 各線量에 있어서 50%의 致死率을 나타내는 點을 連結하면 傾斜가 36°角을 나타내며 即  $\tan\theta = 36^\circ = 0.75$ , 故로 常數  $n=0.75$ 의 값을 갖는다.

2) 各照射線量에 있어서 曝露時間(*t*)의 0.3乘의 값 ( $t^{0.3}$ )에 對한 마우스의 致死率을 普通 graph上에 分析하던 橫軸의  $t^{0.3}$ 에 對하여 對稱의인 S字型을 나타내는 正規의인 累積度數分布를 이루며 縱軸의 致死率을 나타낼 數를 알 수가 있다(第2圖). 따라서 常數  $m=0.3$ 의 값을 갖는다.



**Fig. 2.** Graphical analysis of data to determine the survival times corresponding to probacent  $p=0, p=50$  and  $p=100$  at 1400 r. Curves of actual mortality and probacent line corresponding to them are plotted in an ordinary graph. The survival times 0,002154 ( $p=0$ ), 5.57( $p=50$ ) and 51.88 days( $p=100$ ) are obtained.

3) Table 1의 實驗成績에서 全例가 30分間 生存할 수 있는 閾值의 照射線量이라고 思料되는 線量을 決定하였다. 即 常數  $a=60$  이라는 값을 갖는다.

4) 線量 1400r에서 呼吸停止發生率(致死率)의 實驗成績에 對하여 table 1에 表示된 바와 같이 生存時間의 0.3乘( $t^{0.3}$ )에 對한 分布는 大略 正常分布를 이루므로 prob-

acent  $p=0.50$ , 및 100에 相當하는 生存時間을 内外挿入法에 利用하여 決定하였다. 그 結果  $p=0$ 는 0.002154日이며  $p=50$ 은 5.571日이다.

5) 線量 600r에서 30日間 生存時間의 實驗成績에서  $p=50$ 이 되었다.

以上の 條件에 依하여 常數  $b=0.2186, c=16.9965, d=263.55434$ 의 값을 決定할 수가 있었다. 따라서 다음과 같은 數式(2)이 誘導되었다.

$$P = \frac{10}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{p'} e^{-\frac{(p'-50)^2}{200}} dp \dots\dots\dots(2a)$$

$$p' = 100 \left\{ t^{0.3} - \left( \frac{16.9965}{D-60} \right)^{\frac{1}{2.5}} \right\} / \left\{ \left( \frac{26372.43}{D-81.86} \right)^{\frac{1}{2.5}} - \left( \frac{16.9965}{D-60} \right)^{\frac{1}{2.5}} \right\} \dots\dots\dots(2b)$$

$$p = \frac{(D-60)t^{0.75} - 16.9965}{0.2186t^{0.75} + 263.55434} \dots\dots\dots(2c)$$

**P**; X-線照射後 豫測되는 마우스의 致死率(%)  
**p'**; modified probacent.  
**p**; probacent.  
**D**; 照射線量.  
**t**; 照射後 時間.

式(2)로써 豫測되는 致死率(**Pt**)와 實測한 致死率(**Pa**)과는 相當히 一致한다.  $X^2$ -test에 依하여  $P>0.05$ 로써 良好한 適合度가 있음이 檢證되었다. 그러나 이 數式은 X-線을 全身 一時照射한 S.M.系의 成熟한 雄性마우스(體重 17-20g)에 對한 耐力를 表示할 수 있다. 即 各線量을 照射後 LD<sub>0</sub>, LD<sub>50</sub>, LD<sub>100</sub>을 豫測할 수 있는 數式인 것이다.

**結 論**

S.M.系의 雄性마우스(20-17g) 220마리를 使用하여 X-線을 5分20秒間에 50, 100, 200, 300, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400과 1600r을 全身 一時照射後 30日間에 致死率을 各各 測定하였고 이 實驗成績에서 致死率을 豫測할 수 있는 一般式을 誘導하여 이 數式에서 얻은 理論値와 實驗値를 比較하여 본 結果 거의 一致하는 數値를 얻었으며 이 理論値와 實驗値를  $X^2$ -test으로 統計學的 處理를 하여 본 結果 良好한 適合度가 있음을 檢證하였다( $P>0.05$ ).

**REFERENCES**

Abrams, H.L., 1951: Influence of age, body weight and sex on susceptibility of mice to the lethal effects of X-radiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 79, 729.

- Clark, W.G. and R.P. Uncapher, 1949. Dosage-mortality in rats given total body Roentgen irradiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71, 214.
- Ellinger, F., 1945. Lethal doses studies with X-ray. *Radiology* 44, 125.
- Ellinger, F. and C. Barnett, 1950. Further studies on the influence of dose fractionation on the lethal X-ray effect produced by total body irradiation in mice. *Radiology* 54, 190.
- Hollcroft, J., E. Lorenz, E. Miller, C.C. Congdon, R. Schweisthal and D. Uphoff, 1957. Delayed effects in mice following acute total-body X-irradiation; modification by experimental treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 18, 615.
- Kaplan, H.S. and M.B. Brown, 1951. Further observations on inhibition of lymphoid tumor development by shielding and partial-body irradiation of mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 12, 765.
- Kaplan, H.S., 1957. Inhibition by testosterone of radiation induced lymphoid tumor development in intact and castrate adult male mice. *Cancer Res.* 11, 706.
- 金植鎮, 1960. 放射線防禦問題, 最新醫學 3, 165.
- 朴東霖, 1962. 高麗人參의 X-線照射에 미치는 影響及 Nitromin에 對한 拮抗能에 關한 實驗的 研究, 가톨릭大學醫學部 論文集 5:6, 201.
- Kohn, H.I. and R.F. Kallman, 1956. The influence of strain on acute X-ray lethality in the mouse. *Radiation Res.* 5, 390.
- Kohn, H.I., 1956. Age, growth and LD<sub>50</sub> of X-ray. *Science* 124, 1078.
- Rugh, R. and J. Wolf, 1956. Relation of gonad hormones to X-irradiation sensitivity in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 92, 408.
- Sacher, G.A., 1957. Dependence of acute radiosensitivity on age in adult female mouse. *Science* 125, 1039.
- Selye, H., 1946. General adaptation syndrome and disease of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* 6, 117.