

# 反復溫熱療法이 放射線照射效果에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

서울대학교 의과대학 방사선과학교실

崔 英 喜 · 朴 贊 一 · 韓 萬 青

= Abstract =

## An Experimental Study on the Effect of Repeated Hyperthermia on the Radiation Injury

Young Hi Choi, M.D., Charn Il Park, M.D., Man Chung Han, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University

To evaluate the influence of prior heat treatment on the thermal enhancement of irradiation effect after hyperthermia, an experimental study was carried out using a total of 80 mice.

Hyperthermia was carried out at 43°C for 40 minutes and was repeated with various intervals. A single dose of 3,000 rad was delivered on skin of mouse tail immediately after the second hyperthermia.

The skin changes of the irradiated mouse tail were observed from 7th to 35th post-irradiation days, and the skin scores were analyzed.

The results are as follows;

1. The radiation damage on mouse skin increased significantly when radiation was combined with hyperthermia.
2. The radiation damage after repeated hyperthermia is significantly less than that after single hyperthermia, when the interval is 1 to 6 days.
3. As a result, thermal tolerance persists from 1 through 6 days after the initial hyperthermia.

### 緒 論

癌의 治療에 있어서 放射線照射의 役割이 대단히 重要함은 周知의 事實이다. 그러나 癌細胞 中 低酸素細胞의 낮은 放射線 感受性은 항상 그 問題點으로 指摘되어 왔으며 溫熱療法과 低酸素細胞 敏感劑等의 併用으로 이러한 問題를 克服하려는 試圖가 있어왔다<sup>1)</sup>. 이 中 溫熱療法은 많은 培養細胞 또는 生體內 實驗을 통해 그 自體로서 組織損傷을 일으키지 않는 40~43°C의 範圍에서 放射線照射과 併行될 때 放射線 單獨照射

인 경우보다 적은 照射量으로 同一한 生物學的인 效果를 나타낼 수 있다는 소위 熱效果增強에 對한 報告가 많이 있다<sup>2~11)</sup>.

通常 癌의 放射線治療는 每日 少量의 放射線을 分割照射함이 通例이고 이러한 分割照射의 利點은 이미 認定되어 왔다<sup>12,13)</sup>. 그러나 溫熱療法은 反復施行할 경우에는 一回施行時에 얻어지는 細胞의 放射線感受性 增強效果가 減少하는 것으로 알려져 있는데 이는 細胞의 非致命的 損傷에서의 回復과 熱低抗性(Thermal Tolerance)의 出現 등으로 說明되고 있다<sup>11,12,15,16)</sup>. 卽 溫熱療法과 放射線照射를 反復施行할 경우에 溫熱療法

Table 1. Design of Experiment: Observation for Skin Changes

Group	No. of Mice	Design of Experiment
Control		
C1	10	Irradiation only
C2	10	Hyperthermia + Irradiation
Experimental		
1D	10	Hyperthermia (1 D interval) → Hyperthermia + Irradiation
2D	10	Hyperthermia (2 D interval) → Hyperthermia + Irradiation
3D	10	Hyperthermia (3 D interval) → Hyperthermia + Irradiation
4D	10	Hyperthermia (4 D interval) → Hyperthermia + Irradiation
6D	10	Hyperthermia (6 D interval) → Hyperthermia + Irradiation
8D	10	Hyperthermia (8 D interval) → Hyperthermia + Irradiation

Hyperthermia: 43°C, 40min. in water bath  
D: day

Irradiation: 3,000 rad with 220 kVp X-ray

에 의한 熱效果增強이 減少하게 되며 따라서 溫熱療法은 一定한 間隔을 두고 施行하여야 하는 것으로 알려져 있다.

이에 著者는 이러한 熱低抗性의 出現時期 및 持續期間 等の 特性을 究明함으로써 向後 溫熱療法과 放射線分割照射의 併行實施의 臨床的 應用的 基礎的 資料로 삼고자 本 實驗을 施行하였다.

### 實驗材料 및 方法

實驗動物은 5~7週의 암컷 白色마우스 80마리를 對象으로 하였으며 이들의 體重은 18~22 gm 이었고 모두 配合飼料로 飼育하였다. 對照群과 主實驗群으로 大別하여 다음과 같은 方法으로 實驗하였다(Table 1) 對照群은 20마리의 마우스를 2個群으로 나누어 10마리는 꼬리 中央에 3,000 rad를 單一 照射하였고 10마리는 43°C에서 40分間 溫熱療法을 實施하고 그 直後에 꼬리 中央에 3,000 rad를 單一 照射하였다. 主實驗群은 60마리의 마우스를 6個群으로 나누어 43°C에서 40分間 溫熱療法을 實施한 後, 各各 1日, 2日, 3日, 4日, 6日, 8日後에 再次 43°C에서 40分間 溫熱療法을 實施하고 그 直後에 꼬리 中央에 3,000 rad를 單一 照射하였다.

實驗前準備로서 우선 全 實驗에서 麻醉劑를 使用하지 않고 長時間 實驗을 할 수 있도록 두께 2 mm 의 아

크릴 板으로 모든 面に 換氣 구멍이 있는 2.8×2.8×9.2 cm 크기의 사각통을 만들어 그속에 마우스를 넣어 움직이지 못하게 한 후에 꼬리만 밖으로 노출시켰다.

局所溫熱療法은 敏感度가  $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 의 定溫器인 Magni-Whire Visibility Jar Bath(Blue M Electric Company)를 使用하였다. 이때 水銀溫度計의 球部를 水面下 7 cm 정도의 깊이에 꽂아 두어 定溫器가 指示하는 溫度를 再確認하였다. 溫熱療法 施行直後 거즈로 꼬리에 묻은 水分을 完全히 제거한 後에 放射線照射를 하였다.

放射線照射는 General Electric 社 製品 Maximar 250 III를 使用하였으며 放出되는 X-ray의 에너지는 220 kVp 였고 照射距離(TSD)는 40 cm 이고 半價層(HVL)은 0.53 mm Cu 이며 照射時의 線量率은 103.8 rads/min 였다. 照射野는 2×12 cm 으로 10마리씩 照射하였고 두께 2 mm의 鉛板을 利用하여 照射野外의 部分을 遮蔽하였다.

放射線照射後 제 7日에서 第35日까지 마우스 꼬리의 皮膚變化를 觀察하여 比較하였다. 皮膚變化는 Hendry의 皮膚變化 判定表에 의거하여 肉眼的 判定을 하였으며(Table 2) 代表的 判定例는 다음과 같다<sup>13)</sup>(Fig. 1).

每 觀察時 著者 外 2人이 함께 觀察하여 複數觀察로서 可及的 主觀性을 배제하였다.

Table 2. Skin Reaction of Mouse Tail

Score	Reaction Appearing	Reaction Disappearing
0.5	Possibly different from normal	Healed
0.75	Slight color change:some epidermal thickening	Thin epidermis in part: slight reddening
1.0	Thickened epidermis	Reddening in healed epidermis
1.25	Thickened epidermis with slight desquamation	Final stages of scab sloughing: some reddening: slight dry desquamation
1.50	Moist or dry desquamation over small irradiated region	Small scab persisting: some dry desquamation
1.75	Desquamation over 1/2 irradiated area	Smaller scab persistent
2.0	Total moist desquamation	Scab sloughing: still moist in part
2.25	Scab forming, moist in part	Scab'over part of irradiated area
2.50	Hard scab over 1/2 irradiated	Hard scab persistent
2.75	Firm scab: slight bleeding	Scab persistent: slight edema
3.0	Evidence of bleeding: distal tail edema	Distal tail edema: nearly severed

From J.H. Hendry(1980)<sup>13)</sup>

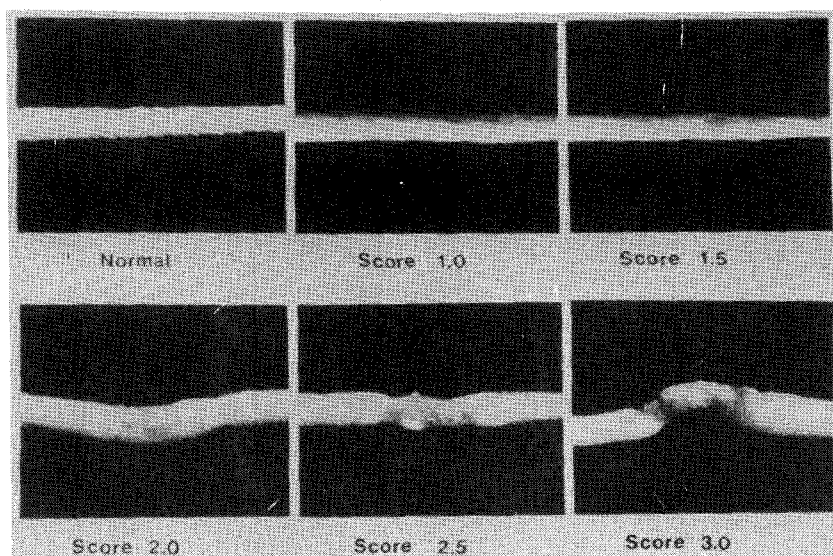


Fig. 1. Average Scores of Skin Changes of Each Groups during Observation Period

C1: Irradiation only

C2: Irradiation immediately after hyperthermia

## 實驗結果

### 1. 對照群

第1群: 放射線照射만을 施行한 群

放射線照射後 第7日부터 第35日까지 皮膚變化 判定表에 (Table 2) 依據하여 觀察한 各 마우스의 判定 值를 各 群間의 比較가 容易하도록 輕微한 變化를 나

타내는 判定值 0~0.75, 中等度の 變化를 나타내는 1.0~1.75, 甚한 變化를 나타내는 2.0~3.0으로 나누고 그에 속하는 每 觀察日의 마우스의 數를 보면 Table 3-a 와 같다. 第7日부터 第13日까지는 모두 輕微한 皮膚變化를 보였고 점차 皮膚變化가 增加하여 第27日과 第29日에는 50%가 判定值 1.0~1.75의 中等度の 皮膚變化를 보였고 判定值 2.0~3.0의 甚한 皮膚變化는 한 마리도 보이지 않았다. 各 觀察日에서의 皮膚變化

Table 3-a. The Distribution of Skin Scores during Observation Period in C1 Group: Irradiation Only

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	10	0	0	10
9	10	0	0	10
11	10	0	0	10
13	10	0	0	10
15	9	1	0	10
17	8	2	0	10
19	8	2	0	10
21	7	3	0	10
23	7	3	0	10
25	6	4	0	10
27	5	5	0	10
29	5	5	0	10
31	6	4	0	10
33	6	4	0	10
35	6	4	0	10

Table 3-b. The Distribution of Skin Scores during Observation Period in C2 Group: Hyperthermia+Irradiation

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	9	1	0	10
9	8	2	0	10
11	8	2	0	10
13	6	4	0	10
15	3	7	0	10
17	2	6	2	10
19	0	4	6	10
21	0	2	7	9
23	0	2	7	9
25	0	2	7	9
27	0	2	7	9
29	0	3	6	9
31	0	3	6	9
33	0	3	6	9
35	0	3	6	9

의 平均値를 구하여 보면 第27日과 第29日에 最大値 0.85를 보였다.

第2群: 局所溫熱療法後 放射線照射를 施行한 群

第1群에서 同一하게 各 皮膚變化를 判定値 0~0.75, 1.0~1.75, 2.0~3.0으로 나누어 그에 속하는 마우스의 分布를 보면 Table 3-b와 같다. 全般的으로 第1群에 비해 훨씬 甚한 皮膚變化를 보이고 第17日부터 甚한 皮膚變化가 나타나서 第21日부터 第27日까지는 78%가 甚한 變化를 보였고 輕微한 變化는 한 마리도 없었다. 皮膚變化의 平均値는 第25日에 2.14로 最大値를 보였다.

## 2. 主實驗群

1日群: 1日 間隔으로 局所溫熱療法 反復施行後 放射線照射를 施行한 群(Table 3-c)

放射線照射 後 第7日부터 13日까지는 모두 輕微한 皮膚變化를 보였고 점차 增加하여 第25日, 第27日에는 90%가 中等度의 變化를 보였으며 全 觀察日을 통해서 甚한 皮膚變化는 보이지 않았다. 皮膚變化의 平均値는 第27日에 1.23으로 最大値를 보였다.

2日群: 2日 間隔으로 局所溫熱療法 反復施行後 放射線照射를 施行한 群(Table 3-d).

Table 3-c. The Distribution of Skin Scores during Observation Period in 1D Group: Repeated Hyperthermia with 1 day Interval

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	10	0	0	10
9	10	0	0	10
11	10	0	0	10
13	10	0	0	10
15	9	1	0	10
17	6	4	0	10
19	6	4	0	10
21	5	5	0	10
23	3	7	0	10
25	1	9	0	10
27	1	9	0	10
29	2	7	0	9
31	2	7	0	9
33	3	6	0	9
35	3	6	0	9

**Table 3-d.** The Distribution of Skin Scores during Observation Period in 2D Group: Repeated Hyperthermia with 2 day Interval

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	10	0	0	10
9	10	0	0	10
11	10	0	0	10
13	10	0	0	10
15	7	3	0	10
17	5	5	0	10
19	4	6	0	10
21	4	6	0	10
23	3	7	0	10
25	3	7	0	10
27	2	8	0	10
29	2	8	0	10
31	2	7	0	9
33	2	7	0	9
35	2	7	0	9

**Table 3-e.** The Distribution of Skin Scores during Observation Period in 3D Group: Repeated Hyperthermia with 3 day Interval

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	10	0	0	10
9	10	0	0	10
11	9	1	0	10
13	9	1	0	10
15	6	4	0	10
17	4	6	0	10
19	4	6	0	10
21	4	6	0	10
23	3	7	0	10
25	2	8	0	10
27	2	8	0	10
29	2	7	0	9
31	2	7	0	9
33	2	7	0	9
35	2	7	0	9

**Table 3-f.** The Distribution of Skin Scores during Observation Period in 4D Group: Repeated Hyperthermia with 4 day Interval

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	9	0	0	9
9	9	0	0	9
11	9	0	0	9
13	9	0	0	9
15	6	3	0	9
17	5	4	0	9
19	3	5	0	8
21	2	6	0	8
23	2	6	0	8
25	1	7	0	8
27	1	7	0	8
29	2	6	0	8
31	3	5	0	8
33	3	5	0	8
35	3	4	0	7

放射線照射 後 第7일부터 第13일까지는 모두 輕微한 皮膚變化를 보였고 점차 增加하여 第27日과 第29日에는 80%가 中等度の 皮膚變化를 보였으며 甚한 皮膚變化는 觀察되지 않았다. 皮膚變化의 平均値는 第27日에 1.15로 最大値를 보였다.

**3日群:** 3日 間隔으로 局所溫熱療法 反復施行後 放射線照射를 施行한 群 (Table 3-e)

放射線照射 後 第7日과 第9日에는 모두 輕微한 皮膚變化를 보였고 점차 增加하여 第25日과 第27日에는 80%가 中等度の 皮膚變化를 보였으며 甚한 皮膚變化는 觀察되지 않았다. 皮膚變化의 平均値는 第27日에 1.20으로 最大値를 보였다.

**4日群:** 4日 間隔으로 局所溫熱療法 反復施行後 放射線照射를 施行한 群 (Table 3-f)

放射線照射 後 第7日과 第9日에는 모두 輕微한 皮膚變化를 보였으며 점차 中等度の 皮膚變化가 觀察되어 第25日과 第27日에는 88%가 中等度の 變化를 보였고 甚한 皮膚變化는 觀察되지 않았다. 皮膚變化의 平均値는 第27日에서 1.25로 最大値를 보였다.

**6日群:** 6日 間隔으로 局所溫熱療法 反復施行後 放射線照射를 施行한 群 (Table 3-g)

Table 3-g. The Distribution of Skin Scores during Observation Period in 6D Group: Repeated Hyperthermia with 6 day Interval

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	10	0	0	10
9	9	1	0	10
11	9	1	0	10
13	8	2	0	10
15	4	6	0	10
17	3	7	0	10
19	2	8	0	10
21	0	10	0	10
23	0	10	0	10
25	0	10	0	10
27	0	10	0	10
29	0	10	0	10
31	1	9	0	10
33	1	9	0	10
35	1	9	0	10

放射線照射後 第7日에는 모두 輕微한 皮膚變化를 보였으며 第21일부터 第29일까지는 모두 中等度の 變化를 보였고 甚한 變化는 觀察되지 않았다. 皮膚變化의 平均値는 第27日에서 1.35로 最大値를 보였다.

8日群: 8日 間隔으로 局所溫熱療法 反復施行後 放射線照射를 施行한 群(Table 3-h)

放射線照射後 第7日과 第9日에는 모두 輕微한 變化를 보였으며 第17日에는 모두 中等度の 皮膚變化를 보였고 第21일부터 第29일까지는 70%가 甚한 皮膚變化를 보였다. 皮膚變化의 平均値는 第25日에 2.13으로 最大値를 보였다.

各 群에 있어서 全體 마우스의 平均値를 구하여 보면 各 群의 皮膚變化의 平均値가 점차 增加하여 放射線照射後 第25日과 第27日에 最高變化가 나타나며 그 後부터 서서히 減少함을 알 수 있다.

放射線照射를 施行한 對照群 第1群(以下 第1群이라 略함)과 局所溫熱療法 後 放射線照射를 施行한 對照群 第2群(以下 第2群이라 略함)을 比較하여 보면 第2群의 變化가 월등히 높음을 알 수 있고, 判定值 平均의 最高値는 第1群의 0.85에 比해 第2群에서는 2.14였다. 第1群과 第2群의 모든 觀察日을 通해 Median Test로 統計的 有意性 檢定을 한 結果,  $p < 0.01$

Table 3-h. The Distribution of Skin Scores during Observation Period in 8D Group: Repeated Hyperthermia with 8 day Interval

Days Post-irradiation	Skin Scores			No. of mice
	0~0.75	1.0~1.75	2.0~3.0	
7	10	0	0	10
9	10	0	0	10
11	9	1	0	10
13	8	2	0	10
15	5	5	0	10
17	0	10	0	10
19	0	6	4	10
21	0	3	7	10
23	0	3	7	10
25	0	3	7	10
27	0	3	7	10
29	0	3	7	10
31	0	3	6	9
33	0	4	5	9
35	0	6	3	9

로서 有意한 差異를 보였다.

主實驗群의 變化를 對照群과 比較하여 보면(Fig. 2-a, Fig. 2-b), 모든 觀察日을 通해서 Median Test로 統計的 有意性 檢定을 한 結果, 95%의 信賴度를 갖고 主實驗群은 모두 第1群과는 有意한 差異를 보여서 各各 熱效果增強을 보였으며, 8日群을 제외하고는 모든 群에서 各各 第2群과 有意한 差異를 보여서 熱效果增強의 減少를 보였으나 8日群은 第2群과 有意한 差異를 보이지 않았다.

이로서 放射線照射의 皮膚損傷效果를 溫熱療法이 顯著히 增強시킴을 確認할 수 있었고 溫熱療法의 反復施行에 依해서 熱效果增強이 減少되는, 即 熱低抗性이 생기기 되는데 이는 溫熱療法 施行 1日後부터 6日後까지 存在하며, 8日後에는 溫熱療法 施行以前과 同一한 細胞損傷效果를 보여 完全히 消失됨을 推定할 수 있었다.

## 考 察

癌의 治療에 있어서 放射線照射의 役割은 매우 重要하며 現在 臨床적으로 널리 利用되고 있고 또한 治療率을 높이기 위하여 끊임없이 研究·改善되고 있다. 이러한 放射線照射의 問題點 中, 重要한 것으로 放射

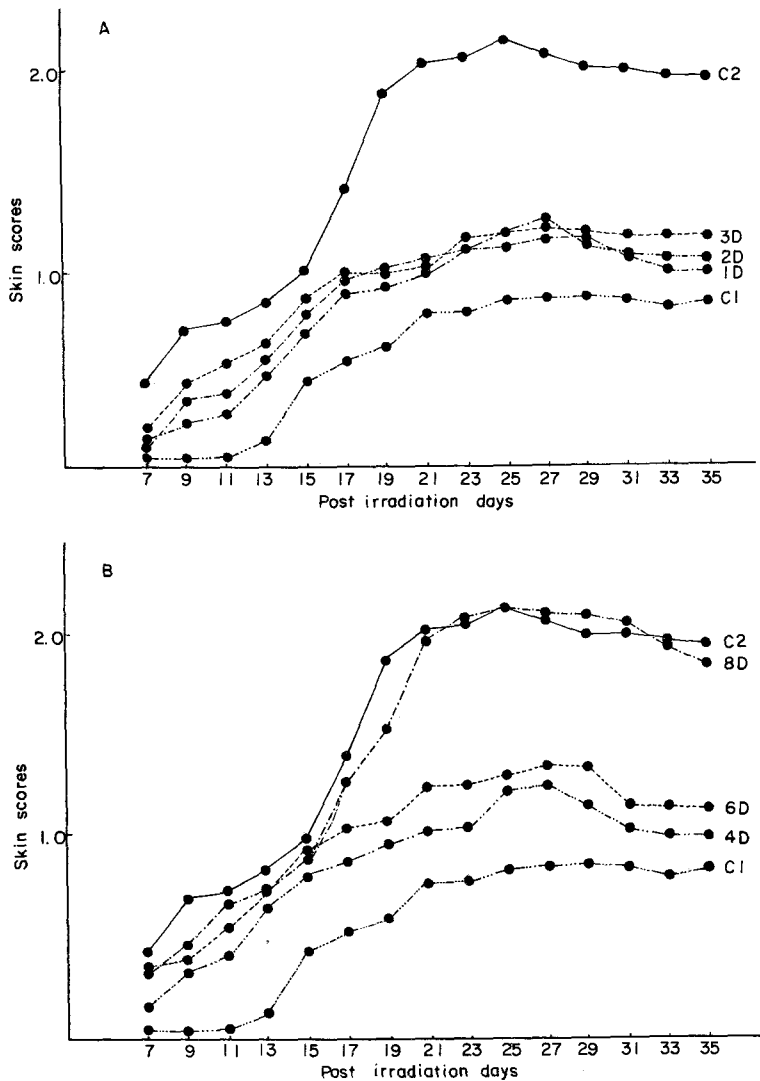


Fig. 2. Photographic Pictures of Skin Changes in the Tails of Mice after Irradiation with Corresponding Skin Scores.

線照射에 대한 正常組織의 制限된 耐性과 腫瘍組織 內部에 있는 低酸素細胞의 放射線低抗性을 指適할 수 있다. 이러한 放射線低抗性을 克復하기 위해 溫熱療法, 低酸素細胞 敏感劑 等의 試圖가 있어 왔다.

溫熱療法이 癌의 治療에 臨床的으로 利用되기 시작한 것은 오래 前으로 1866년 Busch가 첫 報告를 한 後 間歇的인 報告가 있었으나 最近에 溫熱療法에 對한 研究가 다시 關心을 모으게 되었다. 正常組織보다 腫瘍組織에 있어서 선택적으로 溫熱療法에 依한 組織損傷이 甚하다고 알려져 있으며 이는 腫瘍組織의 低酸素率, 血管分布 및 營養狀態의 不良과 組織內의 酸素에 基

因됨이 實驗的으로 報告되고 있다<sup>17~20</sup>.

이러한 溫熱療法과 放射線照射를 併行 實施함으로써 腫瘍組織의 放射線低抗性을 減少시켜 放射線感受性을 높일 수 있는, 即 相互相乘作用 效果를 얻을 수 있다는 여러 報告가 있다<sup>11,17,21</sup>. 即 實驗的 研究를 通해서 Crile, Robinson, Gerner 等은 그 機轉을 첫째로 細胞의 非致命的 損傷으로부터의 回復이 制限되고, 둘째로 DNA, RNA와 蛋白質合成에 影響을 줌으로서 致命的 損傷이 增強되고, 셋째로 細胞의 呼吸에 障礙를 招來하기 때문에 說明하고 있다<sup>3,11,15</sup>. 한편 溫熱療法은 細胞週期中 “S”期의 細胞에 가장 큰 損傷을 주므로 放

射線照射와 함께 施行될 때 그 효과와 增強된다는 報告가 있다<sup>12-15</sup>.

臨床的으로 溫熱療法와 放射線照射를 併行 實施하려 할 때 몇가지 問題點이 대두되는데, 卽 通常 癌의 治療에는 放射線의 分割照射가 通例이며 그 長點은 이미 認定되고 있는 한편 溫熱療法의 反復施行時에는 單獨施行時에 얻어지는 熱感受성이 減少하는 熱低抗성이 생기게 된다<sup>11,23-25</sup>. 따라서 이러한 溫熱療法의 反復施行時의 生物學的 作用과 特性에 對한 理解가 必要하다<sup>12,13</sup>. Selawry, Palzer, Crile, Overgaard 등의 培養細胞 또는 生體內 實驗의 研究를 通해 이러한 熱低抗성의 特性이 일부 알려져 있다<sup>11,26-28</sup>. 熱低抗성은 先行 溫熱療法의 條件과 두 溫熱療法 사이의 間隔에 따라 그 程度가 달라지며, 培養細胞 實驗에서보다는 生體內에서는 그 程度가 적다는 報告가 있다<sup>14,23-26</sup>. 熱低抗성은 反復溫熱療法 施行時 그 間隔이 길어지면 減少하게 되고 2회 以上 反復施行할 경우에는 熱低抗성의 程度와 그 生成에 要하는 時間이 더욱 增加하며 主로 反復施行 回來的 間隔에 의해 決定되고, 先行 溫熱療法의 時間이 길어지면 熱低抗성은 增加한다는 報告가 있다<sup>14</sup>. 이러한 熱低抗성이 생기는 機轉은 아직 明確히 밝혀지지 않고 있으나 細胞內에서 새로운 蛋白質合成이 關係가 되며 細胞週기와는 無關하며 酸性도가 높은 腫瘍組織에서는 反復溫熱療法 施行時 正常組織에 比해서 熱低抗성이 덜 생기게 되어 相對的으로 正常組織의 保護作用을 기대할 수 있음이 報告되고 있다<sup>14,24</sup>. 이와같은 反復溫熱療法 施行時에 생기는 熱低抗성이 放射線照射效果에 미치는 影響에 關한 報告는 드물고 Law 등은 mouse 귀를 使用한 實驗에서 熱低抗성은 先行溫熱療法 施行 24~48時間 後에 發生하여 192時間 後에는 消失되었다고 報告하였다<sup>16</sup>.

本 實驗에서는 熱低抗성에 對해서 그 放射線照射效果에 미치는 影響을 알아보기 위해서 마우스 꼬리에 反復溫熱療法와 放射線照射를 施行하여 一定期間동안 그 皮膚變化를 觀察하였다. 放射線照射量을 3,000 rad로 局限시킨 것은 朴 등의 實驗結果에 의해 皮膚變化程度를 觀察하기 容易한 照射量으로 定한 것이다<sup>29</sup>. 局所溫熱療法를 위해 正確하고 簡便한 定溫器를 使用하였고 43°C에서 40分間 實施한 것은 마우스 꼬리에서 80分이상의 溫熱療法를 施行하면 그 自體만으로도 組織의 損傷을 일으키므로 溫熱療法 만으로는 아무 變化를 招來하지 않는 程度의 時間으로 定한 것이다.

마우스 皮膚에서 反復溫熱療法와 放射線照射를 實施하였을 때 先行溫熱療法 施行 1日後에 熱低抗성이 觀

察되었고 3日後까지 계속 最大值를 보였으며 그 以後 서서히 그 程度가 減少하는 傾向을 보이며 6日後까지 持續하였고 8日後에는 熱低抗성에 依한 效果가 完全히 消失되었다. 以上の 結果로서 臨床的으로 癌의 治療에 反復溫熱療法와 放射線分割照射를 併行 實施할 때 溫熱療法를 6日 以下の 間隔으로 施行하면 非效律의이고, 적어도 6日 以上の 間隔으로 施行하여야 最大의 熱效果增強을 기대할 수 있으리라고 생각된다. 그러나 이러한 結果는 動物의 正常組織을 對象으로 하여 얻어진 것이므로 人體內 腫瘍組織에 그대로 適用시킬 수 있을 지의 여부는 未知數이며, 向後 動物 腫瘍組織을 對象으로 實驗을 하여 그 結果와 함께 臨床的 應用的 基礎的 資料가 될 수 있으리라 思料되는 바이다.

## 結 論

生體 正常組織에서 反復的 溫熱療法이 放射線照射效果에 미치는 影響에 關해 알아보기 위해서 마우스 꼬리에 43°C에서 40分間的 溫熱療法를 여러 間隔을 두고 反復施行한 後에 220 kVp로 3,000 rad의 放射線照射를 施行하고 一定期間 동안 마우스 皮膚變化를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 局所溫熱療法後 放射線照射를 施行한 群에서 마우스 皮膚의 放射線照射에 依한 損傷이 顯著히 增加되었다.
2. 反復的 溫熱療法後 放射線照射時 一回 溫熱療法後 放射線照射時보다 마우스 皮膚의 損傷이 顯著히 減少하여 熱低抗성을 보였다.
3. 熱低抗성은 先行溫熱療法施行 1日後부터 6日後까지 持續하였다.

## REFERENCES

1. Fowler JF: *New horizons in radiation oncology*. *Br J Radiol* 52:523-535, 1979.
2. Overgaard K, Overgaard J: *Radiation sensitizing effect of heat*. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 13:502-511, 1974.
3. Robinson JE, Wizenberg MJ: *Thermal sensitivity and the effect of elevated temperature on the radiation sensitivity of chinese hamster cell*. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 13:241-248, 1974.
4. Suit H: *Hyperthermic effects on animal tissues*.



- Radiology* 123:483-487, 1977.
5. Stewart FA, Denekamp J: *Sensitization of mouse skin to X irradiation by moderate heating. Radiology* 123:195-200, 1977.
  6. Sapareto SA, Raaphorst GP, Dewey WC: *Cell killing and the sequencing of hyperthermia and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:343-347, 1979.
  7. Robinson JE, Wizenberg MJ, McCready WA: *Radiation and hyperthermal response of normal tissue in situ. Radiology* 113:195-198, 1974.
  8. Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, et al: *Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. Radiology* 123:463-474, 1977.
  9. Law MP, Ahier RG, Field SB, et al: *The response of mouse ear to heat applied alone or combined with X-rays. Br J Radiol* 51:132-138, 1977.
  10. Field SB, Hume SP, Law MP, et al: *The response of tissues to combined hyperthermia and X-rays. Br J Radiol* 50:129-134, 1977.
  11. Crile G: *The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. Cancer Res* 2:372-380, 1963.
  12. Hendy JH, Rosenberg I, Greene D, et al: *Tolerance of rodent tails to necrosis after "daily" fractionated X-rays or D-T neutrons. Br J Radiol* 49:690-699, 1976.
  13. Hendy JH: *Analysis of the steepness of the dose-incidence curve for necrosis in mouse tails after multifraction X-ray schedule. Radiology* 134:757-762, 1980.
  14. Henle KJ, Dethlefsen LA: *Heat fractionation and thermotolerance: A review. Cancer Res* 38:1843-1751, 1978.
  15. Gerner EW, Connor WG, Boone MLM, et al: *The potential of localized heating as an adjunct to radiation therapy. Radiology* 116:433-439, 1975.
  16. Law MP, Coultas PG, Field SB: *Induced thermal resistance in the mouse ear. Br J Radiol* 52:308-321, 1979.
  17. Hall EJ: *Radiobiology for the radiologist. 2nd ed, Harper and Row New, York, 1978.*
  18. Patterson J, Strang R: *The role of blood flow in hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:235-241, 1978.
  19. Song CW, Kang MS, Rhee JG, et al: *The effect of hyperthermia on vascular function, pH and cell survival. Radiology* 137:795-803, 1980.
  20. Overgaard J: *Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. Cancer* 39:2637-2646, 1977
  21. Field SB, Law MP: *The response of mouse skin to fractionated heat and X-rays. Br J Radiol* 51:221-222, 1978.
  22. Gerweck LE, Gillette EL, Dewey WC: *Effect of heat and radiation on synchronous chinese hamster cells: Killing and repair(abst). Radiat Res* 59:139, 1974.
  23. Gerner EW, Schneider MJ: *Induced thermal resistance in HeLa cells. Nature* 256:500-502, 1975.
  24. Gerner EW, Boone R, Connor WG, et al: *Transient thermotolerant survival response produced by single thermal doses in HeLa cells. Cancer Res* 36:1035-1040, 1976.
  25. Harisiadis L, Sung DI, Hall EJ: *Thermal tolerance and repair of thermal damage by cultured cells. Radiology* 123:505-509, 1977.
  26. Overgaard J, Suit HD: *Hyperthermia in vivo: Time temperature relation and split dose effect. Radiat Res* 70:634, 1977.
  27. Selawry OS, Goldstein MN, McCormick T: *Hyperthermia in tissue cultured cells of malignant origin. Cancer Res* 17:785-791, 1957.
  28. Palzer RJ, Heidelberger C: *Studies on the quantitative biology of hyperthermic killing of HeLa cells. Cancer Res* 33:415-421, 1973.
  29. 朴在亨, 韓萬青: 結紮 및 溫: 熱療法의 放射線照射에 미치는 效果에 關한 實驗의 研究. 大韓放射線醫學會誌 17:1-14, 1981.