

同種 皮膚移植에 미치는 X線 全身照射의 影響*

서울大學校 醫科大學 外科學教室

(主任 秦柄鎬 教授)

(指導 金子勳 副教授)

朴 彰 熙

目 次

I. 緒 論	IV. 豫備實驗
II. 實驗動物	V. 本 實驗
III. 實驗方法	VI. 總括 및 考按
1) 照射方法	VII. 結 論
2) 致死量의 決定	參 考 文 獻
3) 皮膚移植	英 文 抄 錄

I. 緒 論

近來 同種移植의 拒否現象이 免疫學의 機轉에 基因한다는 事實¹⁾이 밝혀진 以來 同種移植의 生着延長 또는 永久的生着을 圖謀하는 모든 實驗은 移植受得者의 免疫反應에 變調를 일으키는 處置를 加함을 原則으로 하고 있다.

移植受得者의 抗體產生을 抑制하는 方法에는 X線의 全身照射^{2~5)}, Splenectomy⁶⁾, R.E.S의 Bloc⁷⁾, cortisone과 ACTH의 投與⁸⁾⁹⁾ 및 Nitrogen Mustard의 投與¹⁰⁾ 등의 處置가 있다. 그 中 X線 全身照射法은 從來 主로 腫瘍移植에 利用되어 왔고 正常組織의 同種移植에 利用한 報告例은 比較的 드문 것이며, 뿐만 아니라 正常組織의 同種移植에 對한 X線 全身照射의 影響을 觀察한 報告에 있어서도 使用動物X線의 照射量 및 移植組織의 轉歸에 關한 成績等이 區區하여 一定하지 않다. 即 Dempster²⁾는 家兔에게 250r의 X線 全身照射를 함으로써 移植皮膚의 若干의 生着延長을 보았다고 하는 反面에 Ravinovic³⁾는 Rat에서 500r을 照射하여도 何等의 效果가 없었다고 한다. 最近 Main & Prehn⁴⁾은 Mouse에서는 350r의 X線 全身照射를 하여도 移植皮膚의 生着延長을 일으키지 않으며, 800r~850r의 全身照射와 同時에 isologous bone marrow를 注射한 少數의 動物에서만 移植皮膚가 生殘을 延長하는 것이라고 하였다. 이에 反하여 Hardin & Werder⁵⁾는 Mouse에서 Main等 보다 훨씬 적은 300r의 全身照射에 依하여 照射動物의 過半數에서 移植皮膚의 永久的生殘을 일으켰다고 하였다. 이에 著者는 Rat에 對한 X線 全身照射의 致死量을 決定하는 同時에 그 亞致死量 Sublethal dosis를 全身照射한 動物에 있어서의 同種 移植皮膚의 經過 및 轉歸를 究明하고자 이 實驗을 하였다.

II. 實驗動物

實驗動物의 遺傳의 關係는 同種移植에 關한 實驗에 있어서 가장 主要한 要件이므로 著者는 金子勳¹¹⁾ 등이 指摘한 바와 같이 遺傳的 同一性 乃至 近似性으로 因하여 高率에 있어서 同種移植을 自家移植처럼 받아 들이는 inbred strain을 避하고 移植受得者로서는 體重 150~200 gm의 Wistar Albino Rat를 使用하고 移植給與者로서는 前者와 遺傳的 聯關이 없고 또 前者에게 給與한 皮膚를 例外없이 拒否 當하는 判異한 系統인 Long-Evans의 Hooded Rat를 使用하였다.

III. 實驗方法

1) X線의 照射方法

X線照射는 移植受得動物인 Wistar Rat에 對하여 아래와 같은 條件으로 全身深部照射를 實施하고 照射量은 照射時間으로 調節하였다.

Filter:	1.0 mm. Cu
Target Skin Distance:	50.0 C.m.
Killo Voltage:	220 K.v.
Milli Amperage:	10.0 m.A.
Field Size:	20.0 cm × 20.0 cm
Half Value Layer:	20.0 mm. Cu
Time:	
	2000 r : 1 hr. 37' 40"
	1500 r : 1 hr. 13' 15"
	1000 r : 48' 50"
	800 r : 39' 4"
	750 r : 36' 37"
	700 r : 34, 11"

*本論文의 要旨은 1959年 第11次 大韓醫學協會 學術大會에서 發表하였음.

650 r : 31' 44"

600 r : 29' 18"

500 r : 24' 25"

照射時에는 Rat 를 一定한 固定箱子 即 두께 5.0 mm 의 木板으로 製作한 16.0cm×16.0 cm×5.0 cm 의 箱子 를 두께 3.0mm 의 木板으로 四分하고 各 區劃마다 1 匹씩의 Rat 를 넣어서 4 匹를 同時에 照射하도록 하였다.

2) 致死量의 決定

X線 全身照射의 Rat 에 對한 致死量을 決定하기 爲하여 Wistar Rat 에게 各種 量의 X線을 全身照射하고 照射動物의 經過를 보았다. 即 1500 r~2000 r 를 照射한 10 匹의 動物은 第 1 表와 같이 照射後 第 4 日~第 5 日 에 全例 死亡하였고, 800 r~1000 r 을 照射한 動物 11 匹에 있어서는 그 中 8 匹은 第 2 表와 같이 第 4 日~第 10 日에 死亡하고 殘餘의 3 匹은 全身照射後 24 時間만에 isologous bone marrow 의 靜脈內注射를 한 것인데 亦是 第 12 日~第 14 日에 이르러서 死亡하였다. 700 r ~750 r 을 照射한 9 匹의 動物에서는 그 中 5 匹은 第 3 表와 같이 第 8 日~第 15 日에 死亡하였고 照射後 骨髓를 注射한 4 匹도 第 18 日~第 28 日에 死亡하였다. 600 r~650 r 를 照射한 13 匹의 動物에서는 第 4 表와 같이 全身照射만을 한 7 匹은 第 20 日~第 32 日에 死亡하였고, 全身照射後에 骨髓를 注射한 6 匹은 그 中 3 匹이 第 25 日~第 28 日에 死亡한 反面에 殘餘의 3 匹은 死亡을 免하여서 잘 生存하다가 照射後 第 46 日만에 死亡하였다. 500 r 의 X線 照射에 있어서는 第 5 表와 같이 全 8 匹中 照射後 21 日에 死亡한 1 匹을 除外한 나머지 7 匹은 그 全部가 生存을 繼續하였다.

以上の 照射結果에서 보면 Wistar Rat 에 對한 X線 全身照射의 最少致死量(L.D. 100/30 days)은 大略 600 r ~650 r 으로 看做되며 따라서 著者는 500 r 를 Sublethal

<第 2 表>

全身照射量	動物番號	第 1 週	第 2 週	備 考
1000 r.	1	死		
	2	死		
	3	死		
800 r.	4		死	
	5	死		
	6		死	
	7		死	
	8	死		
	9		死	B.M.
	10		死	B.M.
	11		死	B.M.

<第 3 表>

全身照射量	動物番號	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	備 考
750 r.	1	死				
	2		死			
	3		死			
	4			死		B.M.
	5			死		B.M.
700 r.	6		死			
	7		死			
	8			死		B.M.
	9				死	B.M.

<第 1 表>

全身照射量	動物番號	第 1 週	第 2 週	備 考
2000 r.	1	死		
	2	死		
	3	死		
1500 r.	4	死		
	5	死		
	6	死		
	7	死		
	8	死		
	9	死		
	10	死		

<第 4 表>

全身照射量	動物番號	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週	備 考
650 r.	1			死					
	2			死					
	3			死					
	4				死				
	5					死			
600 r.	6				死				
	7					死			
	8				死				B.M.
	9				死				B.M.
	10				死				B.M.

600 r.	11							死	B.M.
	12							死	B.M.
	13							死	B.M.

<第5表>

全身動物照射量	動物番號	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	備考
500 r.	1			死				
	2							生
	3							生
	4							生
	5							生
	6							生
	7							生
	8							生

dosis로 作定하였다.

3) 皮膚移植法

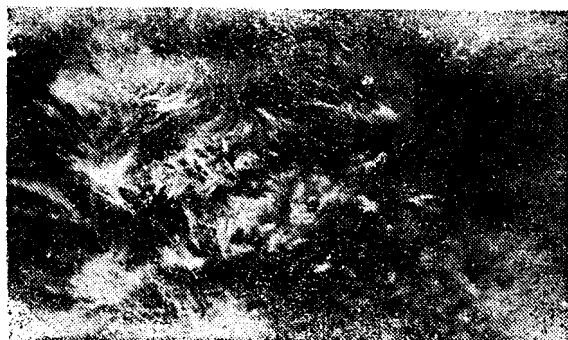
皮膚移植은 Egdahl¹²⁾, 金子勳¹³⁾ 등의 方法에 따라서 移植受得者(Wistar Albino Rat) 및 移植給與者(Long-Evans Hooded Rat)의 各各 1匹씩 兩者를 同時에 Ether로 麻醉한 後 各各 그 前胸部를 剃毛하고 70% Alcohol로 清拭한 다음 一般 無菌的 外科手技에 따라서 2.0 cm²의 矩形皮膚片을 皮下筋膜 및 Panniculus Carnosus를 損傷치 않도록 注意하면서 切取한 後 給與 皮膚片을 受得者의 前胸部創面에 그 生毛方向을 受得者의 그것과 反對方向으로 놓은 다음, 4-0 網絲로 그 四隅에 結節縫合을 하고 邊緣에는 各各 連續縫合을 한다. 縫合時에 皮膚邊緣의 Adaptation에 注意함은 勿論 縫合 完了後에는 抗生物質軟膏-Gauze 및 3重의 Gauze片으로 輕度의 壓迫紮帶를 하고 絆創膏로 固定하여서 創腔에 血腫 或은 死腔을 남기지 않게 하였다.

紮帶交換은 隔日로 實施하면서 移植動物 및 移植皮膚 局所의 經過를 觀察하였다.

IV. 豫備實驗

本實驗에 앞서 正常無處置의 移植受得動物에게 移植한 給與動物의 皮膚의 經過 및 그 宿主에서의 生殘期間을 決定하기 爲하여 다음의 實驗을 하였다. 實驗動物은 移植受得者로 Wistar Rat를, 移植給與者로는 Hooded Rat를 使用하였다. 正常 Wistar Rat에게 移植한 Hooded Rat의 皮膚의 經過를 보면 6匹의 全例에 있어서 移植皮膚는 術後 初期生着을 이루어서 術後 第4日~第5日間은 輕度의 硬化를 일으켰을 뿐 宿主에게서 잘 生殘을 持續하다가 術後 第6日~第9日에 이르러서

는 第1圖와 같이 全例에서 例外없이 突然 浮腫性腫脹과 함께 濕潤性으로 變하고 그 後 第8日~第11日 사이에 漸次로 黃褐色의 變色과 함께 壞死에 빠져서 崩潰 落下함으로써 第2圖와 같이 마침내 肉芽創의 二次의 治癒機轉을 밝거나 或은 痂皮下治癒를 하게 된다.



[第1圖] 正常 Wistar Rat에게 移植한 Hooded Rat의 皮膚. 術後 第9日 (移植皮片의 壞死)



[第2圖] 正常 Wistar Rat에게 移植한 Hooded Rat의 皮膚. 術後 第15日 (痂皮下治癒)

移植皮膚의 宿主에서의 生殘期間은 術後 移植皮膚가 浮腫性腫脹을 일으키는 時期까지로 看做하면 第6表와 같이 6例의 平均生着期間은 8.5日이었다. 即 Wistar Rat는 이에 移植한 Hooded Rat의 皮膚를 平均 8.5日間 生着하게 한 後에는 例外없이 拒否하는 것임을 알 수 있다.

<第6表>

皮膚生着日 動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	生	//	//	//	//	//				
2	生	//	//	//	//	//	//	//	//	
3	生	//	//	//	//	//	//	//		
4	生	//	//	//	//	//	//	//	//	//
5	生	//	//	//	//	//	//	//	//	
6	生	//	//	//	//	//	//	//		

V. 本 實 驗

著者は豫備實驗에서 正常 Wistar Rat 는 正常 Hooded Rat 의 皮膚移植을 平均 8.5日의 初期生着期間을 經過한 後에는 例外없이 拒否하는 事實을 알았으므로 本實驗에서는 X線의 全身照射를 實施한 Rat 에 있어서의 同種移植皮膚의 經過 및 그 最終轉歸를 追窮하고자 아래의 實驗을 하였다.

即 18匹의 正常 Wistar Albino Rat 에게 各各 Sublet-

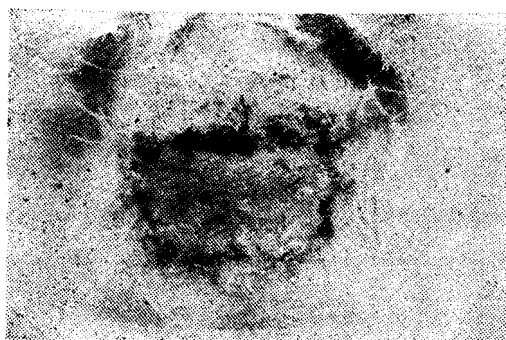
hal dosis 로 看做되는 500 r 의 X線을 全身照射한 後에 18時間~24時間만에 正常 Hooded Rat 의 皮膚를 豫備實驗에서와 같은 方法으로 移植하고 每日 或은 隔日로 綑帶交換을 하면서 移植皮膚의 經過를 觀察하였다.

X線의 全身照射를 한 後에 同種皮膚의 移植 또는 同種骨髓의 注入을 實施한 時期는 Craddock & Lawrence¹⁴⁾, Taliaferro & Taliaferro¹⁵⁾ 등이 指摘한 바와 같이 照射動物에 있어서 그 抗體產生의 抑制가 最大에 達하는 照射後 18時間~20時間 사이를 擇하였다.

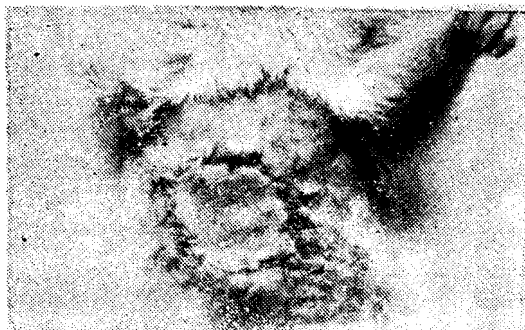
< 第 7 表 >

X線 全身照射動物에서의 移植皮膚의 態度

週	動物番號 移植皮膚의 經過	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		I	生着 拒否	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0
II	生着 拒否	0	0	0		0	0	創傷 傳染	0	0		0	0	0	0	創傷 傳染	0		
III	生着	0	0	0		0	0		0	0		0		0	0	0		0	0
IV	落屑, 脫毛	0	0	0		0	0	0	0	0		0		0	0	0		0	0
	毛再生	0							0										
V	皮膚縮小 外觀維持	0	0	0		0	0		0	0		0		0	0	0		0	
VI	皮外觀喪失, 吸收	0	0	0		0	0		0	0		0		0	0	0		0	



[第3圖] 全身照射(500 r)한 Wistar Rat 에게 移植한 Hooded Rat 의 皮膚. 術後 第 22 日



[第4圖] 全身照射(500 r)한 Wistar Rat 에게 移植한 Hooded Rat 의 皮膚. 術後 第 22 日

實驗途中에 創傷傳染을 일으킨 2例와 死亡한 1例를 除外한 15匹에 있어서 그 成績을 보면 第7表와 같이 15匹의 實驗例中 大多數인 12匹에 있어서는 移植皮膚는 第3圖 및 第4圖에서 보는 바와 같이 術後 大略 第3週末까지는 若干의 硬化를 일으킬뿐, 宿主에게 잘 生着하다가 第4週에 이르러서 부터는 移植皮膚는 徐徐히 그 面積을 縮小하는 一便 落屑과 함께 生毛脫落을 보이면서 第4週末~第5週 사이에 第5圖 및 第6圖와 같이 그 面積은 1/2~1/3로 縮小되는 것이 普通이지만 分明히 皮膚外觀을 維持하는 것을 알 수 있다. 이와같이 縮小한 移植皮膚片은 그 後 漸次로 皮溝 및 毛孔의 消失 등의 退行性變化로 말미암아서 特異한 皮膚外觀을 喪失하면서 第6週末까지에는 漸進적으로 宿主에게 吸收 消失되어서 第7圖와 같이 적은 點狀 或은 線狀의 癢痕을 남기게 되는 것이다. 그런데 興味있는 것은 12匹中의 2匹은 第8圖와 같이 術後 第4週에 이르러서 移植皮膚의 面積은 縮小된 채로이지만 脫落하였던 生毛가 一旦 다시 發生하여서 永久히 生着할 듯이 보이다가 그 後 漸次로 吸收 消失되는 事實이었다.

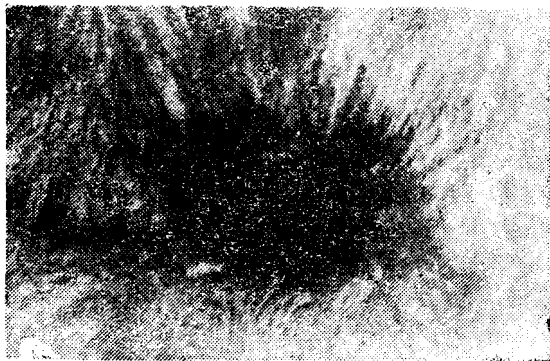
今 照射動物에서의 移植皮膚의 生着期間을 面積縮小를 일으켰으면서도 皮膚外觀을 維持하고 있는 術後 第5週末까지로 看做하면 照射動物에 있어서는 正常動



[第 5 圖] 全身照射(500 r)한 Wistar Rat 에게 移植한 Hooded Rat 의 皮膚. 術後 第 29 日

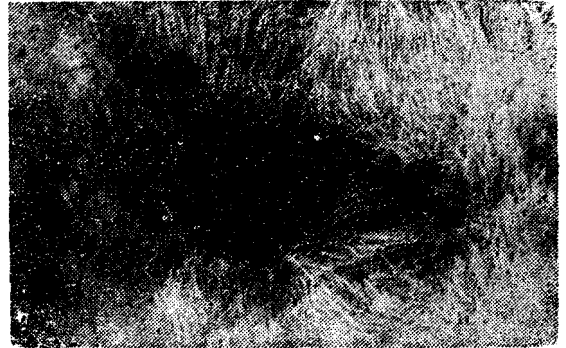


[第 6 圖] 全身照射(500 r)한 Wistar Rat 에게 移植한 Hooded Rat 의 皮膚. 術後 第 29 日



<第 7 圖> 全身照射(500 r)한 Wistar Rat 에게 移植한 Hooded Rat 의 皮膚. 術後 第 37 日

物에 있어서의 生着期間에 比하여 約 4 倍의 生殘延長을 招來한 것을 알 수 있다. 그런데 全 12 匹의 移植例中 3 匹에서는 移植皮膚는 第 2 週 사이에 正常動物에 서와 같이 定型的인 拒否過程에 따라서 崩壞 落下하는 것을 보았다.



[第 8 圖] 全身照射(500 r)한 Wistar Rat 에게 移植한 Hooded Rat 의 皮膚. 術後 第 29 日(生毛再生)

VI. 總括 및 考按

1) Wistar Albino Rat 에 對한 X 線의 全身照射의 最小致死量(LD 100/30 days)은 大略 600 r~650 r 이며 照射後 骨髓를 注射한 6 匹의 動物中 3 匹만 死亡을 免하였다. Odell 等¹⁶⁾은 700 r 을 Rat 에 對한 Sublethal dosis 로 定하였지만 著者의 實驗에서는 700 r 을 照射한 動物은 그 全例가 2 週以內에 死亡하였고, 700 r 의 照射와 同時에 骨髓를 注射한 例에 있어서도 照射後 1 個月以內에 死亡하였다.

2) 正常 Wistar Rat 에게 移植한 Long-Evans Hooded Rat 의 皮膚는 平均 8.5 日間 宿主에게 生着한 後에 定型的인 拒否過程에 따라서 崩壞 落下하였다.

3) 500 r 의 X 線을 全身照射한 Wistar Rat 에게 移植한 正常 Hooded Rat 의 皮膚의 經過를 보면 全 15 匹中 3 匹 即 20%에서는 移植皮膚는 正常 Wistar Rat 에 比하여 若干의 生着延長을 보였을 뿐 正常動物에 있어서와 같은 定型的인 拒否過程에 따라서 崩壞 落下하는 反面에 大多數인 12 例 即 80%에 있어서는 Ravinovic³⁾의 成績과는 달라서 術後 4 乃至 5 週間은 宿主에게 生着하는 것으로서, 正常動物에 比하여 約 3~4 倍의 生殘延長을 보인 後 定型的인 拒否過程을 따르지 않고 徐徐히 吸收 消失됨으로써 慢性拒否過程을 밟는 것임을 알 수 있었다. 그러나 Hardin Werder 等⁵⁾이 Mouse 에서 보았다고 主張한 永久的生着을 일으킨 例는 볼 수 없었다.

VII. 結 論

1) Wistar Albino Rat 에 對한 X 線 全身照射의 最少致死量(LD 100/30 days)은 大略 600 r~650 r 이다.

2) 正常 Wistar Rat 는 이에 移植한 正常 Long-Evans Hooded Rat 의 皮膚를 平均 8.5 日의 初期生着을 許容한 後에 定型的인 同種移植의 拒否過程에 따라서 崩壞 落下케 한다.

3) Sublethal Dosis 인 500 r 을 全身照射한 Wistar

Albino Rat 에 있어서는 이에 移植한 正常 Long-Evans Hooded Rat 의 皮膚는 大略 移植後 4~5 週間 生殘하여서 正常動物에 比하여 5~4 倍의 生着延長을 일으키는 것이고 永久的生着은 하지 않는다. 그리고 照射動物에 있어서의 移植皮膚의 拒否는 漸進的인 退行性變化에 依하여 宿主에게 吸收, 消失되는 所謂 慢性拒否過程을 밟는다.

REFERENCES

- 1) Medawar, P.B.: The behavior and fate of skin autograft and homograft in rabbits. *J. Anat.* 78:176-199, 1944.
- 2) Dempster, W.J., Lennox, B. and Boag, J.W.: Prolongation of survival of skin homotransplant in rabbit by irradiation of the host. *Brit. J. Exper. Pathol.* 31:670-679, 1950.
- 3) Ravinovici, N.: Fate of skin homotransplants performed on previously X-rayed rats. *Plastic & Reconstr Surg.* 2:413-418, 1947.
- 4) Main, J.M. & Prehn, R.T.: Successful skin homografts after the administration of high dosage X-radiation and homologous bone marrow. *J. Natl. Cancer Inst.* 15:1023-1029, 1955.
- 5) Hardin C.A. & Werder, A.A.: The effect of total irradiation on the survival of homologous skin grafts on CFW mice. *Plastic & Reconstr. Surg.* 13:40-45, 1954.
- 6) Krohn, P.L. & Zuckermann, A.: The effect of splenectomy on the survival of skin homograft in rabbits and on the response to cortisone. *Brit. J. Exper. Pathol.* 35:233-26, 1954.
- 7) Conway, H. & Stark, R.B.: The present status of homoplasty. *Surg.* 36:487, 1954.
- 8) Persky, L & Jacob, S.: Effect of ACTH & Cortisone on homogenous kidney transplants. *Roc. Soc. Exper. Biol.* 77:66, 1951.
- 9) Scothorne, R.J.: The effect of cortisone on the cellular changes in the regional lymphnode draining a skin homograft. *Transpl. Bull. P.* 13, Vol. I, No. I. Jan., 1956.
- 10) Baker, R., Cordon, R., Huffer, J. & Miller, F.H.: Experimental renal homotransplantation. Effect of Nitrogen Mustard, Cortisone and splenectomy. *Arch. Surg.* 65:702, 1952.
- 11) McQuarrie, D.G., Ja Hoon Kim, Varco, R.L.: Longterm survival of intra-strain homografts in commercially bred rats. *Transpl. Bull. P.* 97, Vol. 6, No. I, Jan., 1959.
- 12) Egdahl, R.H., Roller, E.D. & Varco, R.L.: Studies on acquired tolerance to homografts and heterografts. *Surg. Forum*, Vol. 8, 1958.
- 13) 金子勳: 獲得性 同種移植耐性の誘致에 관한 研究. 大韓外科學會雜誌 第1卷 第2號 23-36頁 1960年 4月
- 14) Craddock, C.G., Jr & Lawrence, J.S.: The effect of roentgen irradiation on antibody formation in rabbits. *J. Immunol.* 60:241-254, 1948.
- 15) Taliaferro, W.H. & Taliaferro, L.G.: Further studies on the radiosensitive stages in hemolysin formation. *J. Infectious Diseases.* 95:134-141, 1954.
- 16) Odell, T.T. Jr., Tausche, F.G., Lindsley, D.L., Owen, R.D.: The homotransplantation of functional erythropoietic elements in the rats following total body irradiation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 64:81, 1957.

SUMMARY

The Influence of Total Body Irradiation of X-ray on The Survival of Homologous Skin Grafts in Rats.

Chang-Hee Bak, M.D.

Directed by

(Associate Prof. Ja Hoon Kim, M.D. F.I.C.S.)
Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine,
Seoul National University.

The behavior of the homologous skin grafts in rats irradiated with sublethal dosis of X-ray was studied. Wistar albino rats were used as recipients and donors were Long-Evans hooded rats. The sublethal dosis of total body irradiation of X-ray to the normal Wistar rats was approximately 600 r-650 r and 500 r was estimated to be sublethal dosis. The skin homografts of 2.0cm. x 2.0 cm. from hooded donors to untreated Wister recipients survived for 7 to 10 days, on average 8.5 days, followed by the typical pattern of the skin homograft rejection; whereas of the 15 sublethally irradiated animals 12 showed prolonged survival (4 to weeks) of the grafts from hooded donors, which were ultimately replaced by the host tissue with the chronic rejection pattern, none of them survived permanently.