

# ICRP

*Publication 118*

## 組織反応に関するICRP声明



### 正常な組織・臓器における 放射線の早期影響と晩発影響

—放射線防護の視点から見た組織反応のしきい線量—

# 組織反応に関する ICRP 声明



## 正常な組織・臓器における 放射線の早期影響と晩発影響

—放射線防護の視点から見た組織反応のしきい線量—

2011年4月21日 主委員会により承認

2011年10月 主委員会により承認

公益社団法人

日本アイソトープ協会

**ICRP**

*Publication 118*

ICRP Statement on Tissue Reactions  
and  
Early and Late Effects of Radiation in  
Normal Tissues and Organs  
– Threshold Doses for Tissue Reactions  
in a Radiation Protection Context

Editor

C.H. CLEMENT

Authors on behalf of ICRP

F.A. Stewart, A.V. Akleyev, M. Hauer-Jensen, J.H. Hendry,  
N.J. Kleiman, T.J. MacVittie, B.M. Aleman, A.B. Edgar,  
K. Mabuchi, C.R. Muirhead, R.E. Shore, W.H. Wallace

---

Copyright © 2017 The Japan Radioisotope Association. All Rights reserved.  
Authorised translation from the English language edition published for  
the International Commission on Radiological Protection by Elsevier Ltd.  
Copyright © 2012 The International Commission on Radiological Protection  
Published by Elsevier Ltd. All Rights reserved.

*No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or  
transmitted in any form or by any means electronic, electrostatic, magnetic tape,  
mechanical photocopying, recording or otherwise or republished in any form  
without permission in writing from the copyright owner.*



Japanese Translation Series of ICRP Publications  
*Publication 118*

This translation was undertaken by the following colleagues.

Supervised by

Ohtsura NIWA

Translated by

CRIEPI Team 118

Kazuo YOSHIDA, Kensuke OHTSUKA, Masanori TOMITA,  
Toshiyasu IWASAKI, Nobuyuki HAMADA, Yuko HOSHI,  
Takaharu NOMURA, Yuki FUJIMICHI

Reviewed by

Tomoaki TAMAKI

Editorial Board

The Committee for Japanese Translation of ICRP Publications,  
Japan Radioisotope Association

working in close collaboration with Japanese ICRP & ICRU members.

---

◆ Committee members ◆

Ohtsura NIWA (Chair; ICRP, MC)	Keiko IMAMURA (Vice-chair)	
Reiko KANDA	Michiya SASAKI	Yasuhito SASAKI*
Gen SUZUKI	Michio YOSHIZAWA	

◆ Supervisors ◆

Nobuhiko BAN (ICRP, C1)	Nobuhito ISHIGURE* (ICRP, C2)
Akira ENDO (ICRP, C2)	Yoshiharu YONEKURA (ICRP, C3)
Michiaki KAI (ICRP, C4)	Toshimitsu HOMMA (ICRP, C4)
Kazuo SAKAI (ICRP, C5)	Hideo TATSUZAKI† (ICRU)

---

\* Former ICRP member. † Former ICRU member.

## 邦訳版への序

本書は、冒頭に「組織反応に関する ICRP 声明」(2011 年 4 月 21 日付)を付し、その背景である、正常な組織・臓器において放射線による組織反応が生じるしきい線量についての最新知見にもとづく従来推定値の検討(2011 年 10 月, 主委員会承認)とともに、2 部構成の報告書として 2012 年 10 月に刊行されたもので;

ICRP Statement on Tissue Reactions  
and  
Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs  
—Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context  
(Publication 118. *Annals of the ICRP*, Vol. 41, Nos.1-2 (2012))

このたび ICRP の了解のもとに翻訳した。本書には組織反応のしきい線量について、多くの研究成果と関連知識の概説がまとめられており、この分野を学ぶ学生や専門家にとってたいへん有用な報告書となっている。

本書は、(一財)電力中央研究所 原子力技術研究所 放射線安全研究センターの吉田和生、大塚健介、富田雅典、岩崎利泰、浜田信行、星 裕子、野村崇治、藤通有希の諸氏が第 1 段階の翻訳を行い、これを ICRP 勧告翻訳検討委員会において校閲と推敲を重ね、最終稿とした。原著の記述に対する疑問は原著者に直接確認し、誤りがあれば修正した。また読者の理解に役立つと思われた場合は、訳注を付した。校閲にあたっては、放射線治療関連の記述について、田巻倫明氏(福島県立医科大学放射線腫瘍学講座)の支援をいただいた。

ICRP の放射線防護は、古くは組織反応に対する防護が中心で、線量をしきい線量以下で管理することが眼目であった。しきい線量は、科学的なデータに基づいているので、組織反応の放射線防護は、科学に準拠していると言える。その後になって確率的影響の存在が明らかになり、ICRP はそのリスク評価に直線しきい値無しモデルを採用した。そうになると、しきい線量によるリスクの有無ではなく、線量に応じたリスクの大小が問題になる。リスクの大小の是非については、科学のみではなく社会的価値も含めた判断が必要となる。この点において、組織反応と確率的影響の放射線防護の考え方は根本的に異なっている。

(ii) 邦訳版への序

本書では組織反応について、新たに0.5 Svのしきい線量をもって防護に当たるよう求めている。その一方で、組織反応のしきい線量は、障害についての観察期間に大きく依存することを繰り返し述べている。すなわち、短期間の観察では線量効果関係もシグモイド型でしきい線量もはっきりしているが、観察期間が長くなるにつれ、その関係はより直線的でしきい線量も小さく、分かりにくくなる。長期観察については世界的にも最近になってようやく成果が出はじめたばかりなので、しきい線量の去就については、今後も研究の展開から目が離せない。さらにこれまで異なると考えられていた確率的影響のガンと組織反応の非ガン疾患は、機構において共通する部分があることが明らかになりつつある。老化に伴う体細胞突然変異の増加は、ガン発症の機構の1つとして、その発症の年齢依存性に関係することが知られていた。しかし、この老化に伴う体細胞突然変異は、非ガン疾患のアテローム性動脈硬化症の発症にも関係していることが明らかになった(文献1,2)。ICRPは、確率的影響と組織反応を画然と分けていたが、両者に共通部分があることが明らかになった今、これにどれほど一般性があるのかを注意深く見守ってゆく必要がある。

最後に、ICRP刊行物の翻訳は我が国にとって極めて大切であり、放射線防護を検討する上で不可欠の資料となっている。1959年以来、日本アイソトープ協会が自発的に行なってきたこの翻訳活動は2017年度からは国の事業として引き継がれる予定であり、当委員会の活動はこれにて終止符となった。

この翻訳事業の58年の継続は、多くの方々の多大な努力なしにはあり得なかった。2015年にお亡くなりになった浜田達二先生は、1958年刊行のICRP Publication 1以来、それぞれの報告書の翻訳に丹念に目を通され、精確無比な翻訳を心がけられた。そして翻訳の実務は、国内の多くの放射線関連研究者による貴重な貢献である。さらに多くの時間を費やしてくださった翻訳検討委員会の委員の先生方、そして何と云っても、日々の実務を丹念につなぎ、成果を世に送りだし続けてくださった歴代の日本アイソトープ協会編集事務局の皆様方。きわめて多彩な学術領域にわたる内容の翻訳は、まさに総力戦で、これらの皆様方の有形・無形のご支援に、心からお礼を申し上げたい。

平成29年3月

(公社)日本アイソトープ協会  
ICRP勧告翻訳検討委員会  
委員長 丹羽 太 貫

---

文献：1) Jaiswal et al., *N Engl J Med*. 371, 2488-2498(2014)  
2) Fuster et al., *Science* 355, 842-847(2017)

(公社)日本アイソトープ協会  
ICRP 勧告翻訳検討委員会

委員長 丹羽 太貫 (ICRP 主委員会, (公財)放射線影響研究所)  
副委員長 今村 恵子 (前 聖マリアンナ医科大学)  
委員 神田 玲子 ((国)量子科学技術研究開発機構)  
佐々木道也 ((一財)電力中央研究所)  
佐々木康人 (湘南鎌倉総合病院附属臨床研究センター)  
鈴木 元 (国際医療福祉大学クリニック)  
吉澤 道夫 ((国)日本原子力研究開発機構)

監 修 者

---

伴 信彦 (ICRP 第 1 専門委員会, 原子力規制委員会)  
石樽 信人 (前 ICRP 第 2 専門委員会, 名古屋大学)  
遠藤 章 (ICRP 第 2 専門委員会, (国)日本原子力研究開発機構)  
米倉 義晴 (ICRP 第 3 専門委員会, (国)量子科学技術研究開発機構)  
甲斐 倫明 (ICRP 第 4 専門委員会, 大分県立看護科学大学)  
本間 俊充 (ICRP 第 4 専門委員会, (国)日本原子力研究開発機構)  
酒井 一夫 (ICRP 第 5 専門委員会, 東京医療保健大学)  
立崎 英夫 (前 ICRU 委員, (国)量子科学技術研究開発機構)





# 目 次

	頁 (項)
招待論説 .....	(vii)
<b>Part 1 組織反応に関する ICRP 声明</b>	
組織反応に関する ICRP 声明 .....	3 (1)
<b>Part 2 正常な組織・臓器における放射線の早期影響と晩発影響 —放射線防護の視点から見た組織反応のしきい線量—</b>	
抄 録 .....	7
序 文 .....	9
総 括 .....	11
用語解説 .....	17
<b>1. 序 論 .....</b>	<b>31 (6)</b>
1.1 報告書の目的 .....	31 (6)
1.2 電離放射線に対する組織反応の定義と性質 .....	31 (8)
1.3 細胞と組織における放射線影響の一般的原理 .....	35 (15)
1.4 参考文献 .....	46
<b>2. 組織と臓器の放射線応答 .....</b>	<b>51 (52)</b>
2.1 造血系と免疫系 .....	51 (52)
2.2 消化器系 .....	65 (96)
2.3 生殖系 .....	77 (139)
2.4 皮 膚 .....	82 (152)

(vi) 目 次

2.5	心血管と脳血管系	89 (177)
2.6	眼	111 (244)
2.7	呼吸器系	135 (325)
2.8	泌尿器系	143 (349)
2.9	筋骨格系	151 (378)
2.10	内分泌系	155 (397)
2.11	神経系	160 (417)
2.12	参考文献	169
3.	正常組織の放射線応答の修飾剤	211 (449)
3.1	用語	211 (449)
3.2	作用機序	212 (451)
3.3	組織の放射線応答に対する修飾因子の影響	220 (482)
3.4	参考文献	267
4.	臓器と組織の放射線感受性に関連するしきい線量	293 (664)
4.1	緒論	293 (664)
4.2	造血系と免疫系	294 (668)
4.3	消化器系	295 (671)
4.4	生殖系	296 (674)
4.5	皮膚	296 (676)
4.6	心血管と脳血管系	297 (678)
4.7	眼	300 (689)
4.8	呼吸器系	306 (700)
4.9	泌尿器系	307 (702)
4.10	筋骨格系	307 (705)
4.11	内分泌系	308 (707)
4.12	神経系	308 (709)
4.13	結論	309 (711)
4.14	参考文献	309
付属書 A.	放射線被ばくと水晶体混濁あるいは白内障に関する 研究の要約	313

## 招待論説

### 長い道

1928年、国際X線・ラジウム防護委員会（IXRPC: International Recommendations for X-ray and Radium Protection）は最初の勧告において、「保護されるべき既知の影響は、(a) 体表組織の障害と (b) 体内臓器の障害および血液の変化である」と警告した。その際に勧告された防護手段は、労働時間の短縮、不必要な被ばくの回避と、いくつかのケースにおける遮蔽の使用であった。IXRPCの勧告は、その後のものも含めて、しきい値を超える被ばくによってのみ起きることを仮定した生物学的影響に関する防護に重点が置かれていた。

IXRPCが、1950年に英国ロンドンで開催された国際放射線医学会の会期中に国際放射線防護委員会（ICRP: International Commission on Radiological Protection）に再編成された時、影響のリストは、主に第二次世界大戦中に蓄積された科学的な根拠に基づいて、1928年時点から大幅に拡張された。ICRPの1950年勧告で考慮された影響は、「(1) 体表の障害、(2) 一般的な身体、特に貧血や白血病の発症などの血液や造血臓器への影響、(3) 悪性腫瘍の誘発、(4) 白内障、肥満、生殖障害、寿命短縮などのその他の有害な影響、(5) 遺伝的影響」であった。

1950年勧告には、次のような画期的な声明も記載された。

我々の判断が立脚しなければならない多くの証拠が不十分なものであるという観点と、ある種の放射線影響が不可逆かつ蓄積性を持つという知識から、すべての種類の電離放射線への被ばくを可能な限り低いレベルに低減するためにあらゆる努力がなされることを強く勧奨する。

この声明は、従来考えられていたよりもずっと低いレベルの被ばくによって有害な影響が生じうることを示唆しており、委員会が現行の放射線防護体系を構成する原則を順次採用するに至らしめた進化の出発点となった。

この声明の最初の帰結は、1960年代に放射線の影響を2つの一般的なカテゴリー「急性 (acute)」と「晩発性 (late)」に分類したことである。次の帰結は、1970年代半ばに行われた、最適化の原則の詳述であった。これにより、低線量放射線と晩発影響の関係の不確実性ゆえに必要な用心と、もたらされる便益のために社会が正当化すると考えられる活動を継続したい願望との調和がとれることになった。

(viii) 招待論説

「国際放射線防護委員会の勧告」と題する *Publication 9* (ICRP, 1966) には、今日「組織反応」と「確率的影響」と呼ばれている2つの一般的なカテゴリーに分類される放射線被ばくの影響についての初めての真剣な議論が記載された。この分類は、異なる生物学的機序を反映したものであったが、その目的は主に実用的性格のものであり、「急性放射線影響を防止し、晩発影響のリスクを受容可能なレベルに制限する」という放射線防護の目標を単純な方法で定義することを目指したものであった。

その後数十年にわたって、委員会は、疫学と放射線生物学の進展に伴う影響に関する知識の蓄積を反映しながら、この分類に基づいた防護体系を前進させ充実・強化してきた。この間に、基本的な防護のアプローチは根本的に変わらないままであるが専門用語は進化してきた。最初の進展は、急性と晩発性の分類に代わる「非確率的 (non-stochastic)」と「確率的 (stochastic)」な影響の区別 (ICRP, 1977) と、非確率的影響に対する「早期 (early)」と「晩発 (late)」の影響の区別 (ICRP, 1984) の導入であった。次のステップは、「非確率的」という用語に代わる「確定的 (deterministic)」という用語の導入である (ICRP, 1991)。より最近になって、委員会は、「組織反応 (tissue reactions)」を「確定的影響」に代わる用語として (または同意語として用いるため) 採用した (ICRP, 2007)。

放射線生物影響の機序についての理解は、今回の検討に反映されているように、この10年間でかなり進展してきた。今回の検討では、眼の水晶体への影響に関する新たな洞察が提供され、放射線誘発循環器疾患に関する利用可能な最良の知識が検討される。安心なことに、他の臓器や組織について、従来知られていなかった有害影響に関する証拠は見つからなかった。ヒトの健康を守るための2つの補完的な目標である、「電離放射線への被ばくを管理・制御することによって、確定的影響 (組織反応) を防止し、確率的影響のリスクを合理的に達成可能な程度に低減すること」 (ICRP, 2007) を変えるような新しい情報は発表されていない。

我々の放射線影響の理解に関する最新の科学的情報は、「組織反応に関する ICRP 声明」に反映されており、この刊行物にも含まれている。新しく勧告された職業被ばくに対する眼の水晶体等価線量限度は、放射線誘発白内障を防止することに基づいており、急性または遷延被ばくの名目しきい値を 0.5 Gy と仮定している。とはいっても、線量を名目しきい値以下に保つための補助として、また、名目しきい値を集団に適用する上で、かつ、しきい値の値やさらにその存在に関する不確実性を考慮すれば、最適化は明らかに推奨される。

委員会は、現行の限度が十分に防護的であり、したがって限度の引き下げは不必要な規制を課すことになりうると判断したため、眼の水晶体の公衆被ばくに対して新しい限度は勧告していない。実効線量限度 1 mSv/年の適用、眼の水晶体が長期間優先的に被ばくする可能性は低いこと、眼の水晶体の等価線量限度以下での防護の最適化を考慮すると、計画被ばく状況において公衆が眼の水晶体に名目しきい値 0.5 Gy を超える被ばくを生涯で受けることは、まずな

さそうである。

放射線誘発循環器疾患に関しては、放射線誘発白内障よりも科学的証拠は決定的ではない。高線量では明らかな影響はあるが、その影響のリスクが高線量を用いた医療手法や、公衆と作業員の線量限度および参考レベルをはるかに上回る被ばく以外の他の被ばくに及ぶかどうかについては、明らかでない。この刊行物は、被ばくした個人集団の約1%が被ばく後10年以降に心血管系または脳の疾患を発症する循環器疾患の吸収線量のしきい値が、0.5 Gyという低い値であることを示唆する。しかし、しきい値が急性／分割／慢性被ばくに対して同じであるかどうかは不明であり、証拠が無いままに、しきい線量はすべての場合で同じであると仮定した。さらに、その機序については未だにかなり不明で、しかも鍵となる確実な標的臓器ですら知られていない。結果として、委員会は、新しい線量限度を導入するというよりも、「組織反応に関する ICRP 声明」に警告的な声明を含めることにした。

この報告書は、確かに、放射線の健康影響の完全な理解に向けた長い道のりの一里塚である。ICRP は新たな科学研究と動向を、今後も系統的かつ徹底的に検討し続けるであろう。背後にある機序、特にしきい値やその有無についてより多くが理解されるにつれて、組織反応に関する我々の理解の拡大を取り入れて、これまで以上に優れた最適化の原則の役割を目指して、防護体系をどのように進化させるかについて検討が必要になるかもしれない。

ICRP 事務局長  
CHRISTOPHER CLEMENT  
ICRP 主委員会委員  
ICRP 第4専門委員会委員長  
JACQUES LOCHARD

### 参考文献

- ICR, 1929. International Recommendations for X-ray and Radium Protection. A Report of the Second International Congress of Radiology. P.A. Nordstedt & Söner, Stockholm, pp. 62-73.
- ICRP, 1951. International recommendations on radiological protection. Revised by the International Commission on Radiological Protection and the 6th International Congress of Radiology, London, 1950. Br. J. Radiol. 24, 46-53.
- ICRP, 1966. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 9. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP, 1977. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1(3).
- ICRP, 1984. Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

# 組織反応に関する ICRP 声明

2011年4月21日 主委員会により承認





## 組織反応に関する ICRP 声明

2011年4月21日 主委員会により承認

(1) 当委員会は、1990年勧告(ICRP, 1991)の正式な後継となる放射線防護に関する新しい勧告を2007年に刊行した(ICRP, 2007)。改訂された勧告には、放射線の健康影響のなかで非がん影響に起因する損害についての考慮が含まれる。以前は「確定的影響」(deterministic effects)と呼ばれていたこれらの影響は、そのいくつかは、単に照射時だけでなく、放射線被ばく後に修飾されうること\*が、ますます認識されてきたため、現在では「組織反応」(tissue reactions)と呼ばれている。これまでに委員会は、様々な観点から健康に対する非がん影響を検討してきた。*Publication 41* (ICRP, 1984)で低LET(線エネルギー付与)電離放射線、*Publication 58* (ICRP, 1990)で高LET放射線、*Publication 59* (ICRP, 1992)で皮膚、*Publication 85* (ICRP, 2000)で皮膚と眼について、検討を行なった。

(2) 委員会は、今回、組織反応影響のいくつか、特に非常に遅く発症するものについて、しきい線量がこれまで考えられてきたものより低い、あるいは低いかもしれないことを示唆する最近の疫学的証拠を検討した。眼の水晶体に対しては、吸収線量でのしきい値は今や0.5 Gyと考えられる。

(3) 委員会は今、計画被ばく状況での職業被ばくについて、定められた5年間の平均で20 mSv/年、かついずれの1年においても50 mSvを超えないとする眼の水晶体等価線量限度を勧告する。

(4) 不確実性は残るものの、循環器疾患に対する吸収線量のしきい値が、心臓または脳に対して0.5 Gyという低い値となることを医師は認識すべきである。いくつかの複雑なインターベンション(IVR)手技の間に、患者に対する線量がこの大きさに達する可能性があるもので、これらの状況においては最適化が特に重視されるべきである。

(5) 委員会は、すべての被ばく状況およびすべての被ばくカテゴリーに防護の最適化が適用されることを引き続き勧告する。最近の証拠から、委員会は、全身被ばくだけでなく、特定の組織、特に眼の水晶体、心臓および脳血管系についても、防護が最適化されるべきであることをさらに強調する。

\* (訳注) 1980年代に名づけられた「確定的影響」は、近年の研究より被ばく後の治療で発症が抑えられることが明らかとなった。そのため、2007年勧告から「組織反応」という用語が導入された。高線量を受けた後でも造血系幹細胞の増殖因子(G-CSF)の投与や造血幹細胞の移植により組織反応は抑制できる場合がある。被ばく後の放射線影響の修飾とは、このような例を指す。

## 参考文献

- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).
- ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

# 正常な組織・臓器における 放射線の早期影響と晩発影響 —放射線防護の視点から見た組織反応のしきい線量—

2011年10月 主委員会により承認



## 抄 録

本報告書は、放射線防護に関連して、正常な組織・臓器における放射線の早期影響と晩発影響について検討する。この検討は *Publication 103* (2007) での勧告後に開始され、発生率を1%と定義した組織傷害に対する「実用的な」しきい線量の最新の推定値を今回提示する。推定値は、急性／分割／慢性被ばく後のすべての臓器系における罹患率と死亡率の指標について示されている。臓器系とは、造血系、免疫系、生殖系、循環器系、呼吸器系、筋骨格系、内分泌系と神経系、消化器と尿路、皮膚、そして眼である。

最近の証拠から、より低い線量の後で、予期されるよりも高い発生率が観察されることから、しきい線量は従来考えられていたより低いようであり、循環器疾患と白内障については特に注意を要する。これは主に、被ばく後の時間経過が長くなると障害の発生率も増加するからである。放射線防護の観点からは、40～50年間調査した原爆被爆者のように、追跡期間がとても長い場合でのしきい線量が作業者と公衆に最も大きい意味をもつ。がん患者では競合する死因が多いため放射線治療のデータの方が概して短い追跡期間に適用され、そのため、追跡期間が短いほど放射線誘発循環器疾患のリスクは低くなる。

多くの組織における晩発性反応の低減を促進するために、様々な生物応答修飾因子が使用されてきた。これらの物質には、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャ、アポトーシス阻害剤、抗炎症剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、成長因子、サイトカインなどがある。多くの場合、これらの線量修飾係数は1.1～1.2であり、数種の薬剤では1.5～2となることから、既知の被ばく例についてはしきい線量を上げ得ることを示している。反対に放射線による組織反応を促進する生物応答修飾因子もある。これには、とりわけ細胞毒性をもつ薬剤の、代謝拮抗剤、アルキル化剤、血管新生抑制剤、抗生物質などがあり、遺伝的要因と合併症要因がある。

ほとんどの組織は線量分割に対して軽減効果を示すので、一回線量よりは分割線量の方が、ある障害に対する総線量は高くなる。しかし、特に白内障と循環器疾患のように低い総線量照射で非常に遅れて発現する反応については、線量率で発症頻度は変わらないようである。このことは、このような場合と低線量レベルでの損傷は、単一ヒットの修復不能型の事象に起因することを暗に示している。これら2つの組織に対しては、ここに実用的目的のため、線量率によらず0.5 Gyのしきい線量を提案する。今後の研究により、この判断がさらに明らかなものになるかもしれない。

キーワード：正常組織、組織反応、しきい線量、正常組織の放射線応答、生物応答修飾因子

## 参考文献

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).



## 序 文

この報告書は、ICRP 第 1 専門委員会のタスクグループによって次の委託事項のもとで作成された——放射線治療を受けるがん患者または事故による高線量被ばく、および事故被ばくまたは職業被ばく、あるいはその他の不明な規模の事象による低線量被ばくの双方の観点から、電離放射線が正常組織に及ぼす非がん影響についての文献を検討し評価すること。この検討は、*Publication 103* (ICRP, 2007) の勧告後に開始され、低線量放射線被ばく後の白内障と循環器疾患の発生率が予想外に高いという近年の報告によって、この必要性が強調された。

この報告書の目的は、網羅的な文献の検討ではなく、むしろ放射線防護における線量限度の設定に適用される、障害に対するしきい線量の科学的根拠を批判的に評価することである。急性／分割／慢性放射線被ばく後の損傷発生の定量的指標に関して、実験系からの情報に裏付けられた関連するヒトのデータ分析に基づいて、生体のすべての主要な組織と臓器が考慮された。放射線障害を悪化あるいは軽減する化合物とその基礎となるしきい線量の修飾能に関して、正常組織固有の放射線感受性の潜在的な修飾因子の影響についても、考慮された。この報告書では、長期追跡後でのしきい線量が従来考えられていたよりずっと低いように見える白内障と循環器疾患に関する最新情報に対して特に注意を払った。

タスクグループのメンバーは、以下のとおりである。

F.A. Stewart (議長)	M. Hauer-Jensen	N.J. Kleiman
A.V. Akleyev	J.H. Hendry	T.J. MacVittie

通信メンバーは、以下のとおりである。

B.M. Aleman	K. Mabuchi	R.E. Shore,
A.B. Edgar	C.R. Muirhead	W.H. Wallace

J. Cooper, J.W. Hopewell, A. Real, M. Robbins, T. Seed, E. Vañó から多数の有益な助言をいただいた。

本報告書作成期間中の第 1 専門委員会メンバーは、以下のとおりであった。

J. Preston (委員長)	A. Akleyev (2009 年まで)	T. Azizova (2009 年から)
M. Blettner (2009 年まで)	R. Chakraborty	S. Darby (2009 年から)
J. Hendry (書記)	W. Morgan	C. Muirhead (2010 年まで)

### 参 考 文 献

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).



## 総 括

(a) 委員会は、改訂した放射線防護体系のための勧告を *Publication 103* として発行した (ICRP, 2007)。この改訂は、放射線による健康影響のなかで非がん影響による損害の考察を含む。従来「確定的影響」と呼ばれていたこれらの影響は、放射線照射時において決定されるだけでなく、多くの組織において放射線被ばく後でも反応が修飾されることが次第に明らかになったため、現在では「組織反応」と呼ばれる。これまでに委員会は、様々な観点から健康に対する非がん影響を検討してきた。*Publication 41* (ICRP, 1984) で低線エネルギー付与 (LET) 電離放射線、*Publication 58* (ICRP, 1990) で高 LET 放射線、*Publication 59* (ICRP, 1992) で皮膚、*Publication 85* (ICRP, 2000) で皮膚と眼について、検討を行なった。

(b) 最近、委員会は、低 LET 電離放射線への被ばくに起因する非がん健康影響について、入手可能な科学情報の検討を開始した。最近になって発表された放射線影響の観察結果は、これらの組織における影響がこれまでの報告よりずっと低い線量で起きることを示しており、ICRP は眼の水晶体と心血管系への放射線影響に特に注意すべきであると表明した (ICRP, 2007)。今回の全面的検討は、公開文献として入手可能な科学論文に基づいている。他の組織による主要な検討、とりわけ、原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR, 2006) のものも考慮されている。

(c) この検討では、実用的な目的のために、特定の組織または臓器の反応でわずか 1% の発生率をもたらす線量と定義される (ICRP, 2007) しきい線量について推定値を示すことを主眼とした。証拠は、放射線治療による被ばく、放射線の小事故や事故、作業員やその他の集団への慢性被ばくの影響から得られる。たいていの晩発反応の発生率は、照射後の時間経過に伴い増加し、しきい線量も減少するため、晩発反応の場合は、追跡時間が非常に重要であると認識される。罹患率と死亡率両方の指標が考慮された。これまでの多くの推定値は、有用な新しいデータの不足のために変更されなかったが、それ以外の推定値は修正が必要となった。第 2 章は、個別の臓器系に焦点を当て、まず、ヒトでの証拠を考慮し、次に、それを前臨床的な実験系の証拠で裏付けることに充てる。第 3 章では、放射線応答の修飾に使われている様々な生物応答修飾因子について考慮する。第 4 章では、作業員と公衆の線量限度の勧告に必要とされる急性、分割および慢性被ばくのしきい値に関する全ての情報を検討する。付属書 A は、勧告された線量限度の変更についてしっかりした参照基礎を示すために、放射線誘発白内障に関する先行論文のそれぞれについての批評を一連の表で示す。

(d) 造血抑制に対する勧告値について、急性被ばくでは約 0.5 Gy のしきい線量、低線量率被ばくでは 0.4 Gy/年と、変更はない。医療ケアなしで約 1 Gy と、手厚い医療ケアありで 2-3 Gy という死亡率への急性しきい線量も、以前の ICRP の値から変更していない。1 週間で 4~8 Gy または 1~3 か月で累積する 10~14 Gy の遷延線量は、耐容可能と見受けられる。成長因子の投与は、骨髄の放射線被ばく後の生存率の向上を助長するのに有益であると考えられており、前臨床試験では、手厚い医療支援と成長因子の使用により、しきい線量を 2 倍まで高められるかもしれないことが示唆されている。

(e) 腸管照射後 6~9 日での早期致死に対する急性しきい線量は約 6 Gy と考えられており、手厚い医療により、この値は大きくなると期待される。腸管の晩発性放射線毒性の発生率と重篤度は放射線量、腸の照射体積、分割スケジュール、同時併用化学療法、共存疾患とその他の患者要因に依存する。照射後の晩発傷害に対するしきい線量は、例えば感受性が低い直腸よりも、唾液腺（耳下腺）と肝臓の感受性が高いことがわかっている。腸管を放射線傷害から腸防護する見込みがある最も有望な腸への対策として、いくつかのサイトカイン、消化管ペプチドホルモン、各種栄養素などがある。

(f) 急性/分割/遷延および慢性被ばくに対する男性および女性の生殖系のしきい線量およびこれらの線量の根拠は、以前勧告されたものと実質的に同じままである。男性の生殖能については、分割/遷延被ばくのしきい線量が、単回被ばくより低くなる傾向がある（逆分割効果）。精子形成回復のホルモン操作は、ヒトにおいて調査されているが、決定的な改善はほとんど得られていない。前臨床試験では、ホルモン操作、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャ、自然化合物などの、様々な生物応答修飾因子が調査された。しかし、現時点では、ある化合物が他より勝るという主要な結論は出ていない。女性では、卵母細胞プールの大きさが減少するため、年齢とともに放射線応答性が増加する。化学療法（および放射線治療）を受けた女性患者についての多くの研究から、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）類似体による卵巣機能の保護の可能性が示されているが、いずれも前向き無作為臨床試験ではなかったため、その証拠は決定的でない。

(g) 皮膚の早期および晩発の放射線応答の特徴は、このトピックに関する以前の ICRP 報告書から変化していない。応答は、皮膚の照射範囲、線量分割効果、および照射されたのが表皮だけか表皮と真皮の両方かに依存する。ヒトでの早期反応の低減に最も成功した薬剤は抗炎症化合物であり、前臨床試験では多価不飽和脂肪酸が有望であることが示されている。晩発反応の低減には、スーパーオキシドジスムターゼ、線維芽細胞増殖因子、カプトプリル、多価不飽和脂肪酸、 $\alpha$ -トコフェロールおよび形質転換成長因子- $\beta$  についてのシグナル伝達障害、などがヒトと前臨床試験の両方で有望とされており、その線量修飾比（DMF）は 1.1~1.2 で、最大約 1.5 である。

(h) これまで ICRP は、臓器と組織の放射線被ばくによる健康障害として循環器疾患を挙

げていなかったが、それは、このトピックについて一連の証拠が得られたのが、最近数年であったからである。証拠は、放射線治療の経験と、原子力および他の放射線利用行為に関する疫学調査から得られている。心血管疾患の過剰相対リスクが脳卒中または脳血管疾患よりも大きいかどうかに関しては、研究間での明確なパターンはない。現在の証拠から、心血管疾患および脳血管疾患の急性しきい線量値はともに約 0.5 Gy（または 500 mSv、本項の(g)の「単位に関する注釈」参照）と判断できる。それに基づけば、0.5 Gy は、被ばくした個人の約 1% で被ばく後 10 年以降に当該疾患が発症するかもしれない。この値は、自然罹患率に加えてのものである（ほとんどの先進国における全死亡数の 30~50% は循環器疾患による）。心臓と脳血管系への線量はいくつかの複雑なインターベンション（IVR）手技により 0.5 Gy になり得る。したがって、医師はこの新しいしきい値を認識し、線量の最適化が強調されていることを重視すべきである。しかし、この放射線量レベルでこれらの疾患リスクを決定するには明らかな不確実性があることを強調しておく。入手可能な証拠からは、しきい値が急性、分割、慢性照射で同じかどうかは不明確である。現在の目的のために、3 種類の被ばくについて、しきい値線量を全て同じ（すなわち約 0.5 Gy）とする。

(i) 急性被ばくにより誘発される眼の水晶体の白内障について、長期追跡後にしきい線量を公式に推定した最近の研究から、90~95% 信頼区間が 0 Gy を含む約 0.5 Gy の値が示されている。これは、以前の研究で推定された値の 10 分の 1 の低さである。以前の研究は、概して、追跡期間が短く、線量の減少に伴う潜伏期の増加を考慮しておらず、様々な手技の採用によって初期の水晶体変化を検出するための十分な感度がなく、2-3 Gy 以下の線量での被検者が比較的少なかった。分割、遷延被ばくについては、最近の研究から同様に約 0.5 Gy の値が推論された。しかしながら、後者の被ばくに関連する証拠は、研究の経過観察時間が短いため、視力障害性白内障というより主として水晶体混濁を指標にしている。数年から長年に亘る慢性照射については、ほとんどの証拠が軽微な水晶体混濁を指標にしている。それにもかかわらず、この筋書きにおいて、累積しきい線量がより高くなるという兆候は見られない。混濁あるいは白内障につながる水晶体の放射線傷害に対する確立された緩和剤はないが、水晶体置換はよく確立された外科手技である。

(j) 放射線肺炎のしきい値は、肺全体の放射線治療被ばくに由来し（通常 5 年間の追跡）、急性被ばくで 6.5 Gy、分割照射で 18 Gy 以下（1 回 2 Gy）という値は以前の判断とほぼ同様である。ステロイド剤は放射線肺炎の症状を緩和できるが、それが晩発性線維症の発症を防げるかは依然として不明瞭である。乳がん患者と肺がん患者では、放射線治療期間中にベントキシフィリンを投与すると、早期および晩発の両方の肺毒性が軽減されるいくつかの証拠があるが、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤は有意な効果がなかった。

(k) 泌尿器系では、腎臓が最も放射線感受性の高い臓器であり、膀胱と尿管はより抵抗性が高い（通常 5 年間追跡した放射線治療の経験から推察）。ヒトの腎臓へのしきい線量は、急

性線量で7~8 Gy, 2 Gy 複数回照射では20 Gy 近くになる。膀胱と尿管の晩発性反応へのしきい総分割線量(2 Gy 分割)は50 Gyである。抗炎症性剤は, ヒトでも動物系でも, 効果が明確でない。これまでで放射線腎障害の軽減に最も有望な前臨床薬剤は, ACE 阻害剤とアンジオテンシン II (Ang II) 受容体拮抗剤である。前臨床試験では, 照射時から予防的に投与すると, DMF が1.2~1.5 となることがわかっている。

(1) 筋骨格系では, 放射線被ばくによって, 放射線骨壊死, 特発性骨折または通常の外傷にまでは至らない骨折, そして骨成長の異常という異なる3種類の非がん骨病理を呈する。大腿骨骨頭の壊死と肋骨骨折(5年後)のしきい線量は2 Gy 分割照射で約50 Gy, 骨格筋に対して約55 Gyである。成熟した骨とは対照的に, 成長中の骨でははるかに放射線感受性が高く, 発症を決定付けるしきい線量としてしばしば2 Gy 分割で25 Gy が示される。現時点で, 高圧酸素療法だけが, そのような臨床反応を緩和するための治療法である。

(m) 脳照射は, 視床下部-下垂体-副腎系および視床下部-下垂体-生殖腺系へのわずかな影響だけでなく, 甲状腺と下垂体に直接的な放射線影響を及ぼす。全ての情報は, (一般的に) 1回2 Gy の分割照射による放射線治療の経験に基づく。視床下部は下垂体より放射線感受性が高い。小児の放射線影響には, 成長ホルモン(GH)欠損症, 早発思春期(より低線量被ばく後)または遅発思春期(より高線量後), 下垂体機能低下症および副甲状腺機能亢進症がある。成人の放射線影響には, 高プロラクチン血症, 性腺機能低下症, 肥満, 甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症および副腎皮質刺激ホルモン欠乏症がある。内分泌系への放射線影響を緩和する戦略には, 放射線誘発GH欠損を呈する小児への成長ホルモン補充, 甲状腺ホルモン欠乏症例への甲状腺ホルモン補充療法, および下垂体損傷後の性腺刺激ホルモン分泌低下症例へのGnRHの反復間欠補液がある。

(n) 症候性脊髄損傷(脊髄炎)のしきい線量は, 2 Gy 分割で約50 Gyである。傷害は分割あたりの線量に大きく依存しており, ごくわずかな体積(脊髄長で<1 cm)を照射すると, しきい線量が大きくなる。成人の脳は, 壊死についてはかなり抵抗性であると考えられているが, より低い約10 Gyの線量でわずかな影響が検出されており, また, 体積効果は明らかに認められる。発達の途中にある小児の脳への低線量照射(1~2 Gy)によって, 長期の認知および行動の欠陥が誘発される。また, 幼児はさらに影響を受けやすく, 18か月齢以前の>0.1 Gyの線量の被ばくで, 成人期における認知障害が認められる。照射後のヒトの脊髄損傷の治療に使用する緩和剤は今もってない。抗炎症剤, ACE阻害剤, Ang II受容体拮抗剤, いくつかの成長因子, および多価不飽和脂肪酸は, 前臨床研究で最も有望であることが示されている。

(o) このICRP報告書では, *Publication 103* (ICRP, 2007)の記述と比較して, 同書で示した組織反応のしきい線量についていくらか変更をしている。第1に, 様々な最近の疫学研究に即して, 眼の放射線誘発白内障のしきい線量は, 今や急性被ばくも分割被ばくも約0.5 Gyと考えられる。第2に, 循環器疾患は, 死亡も罹患も, 放射線被ばくの重要な晩発性影響である



と認識されている。線量レベルでのリスク推定は特に不確実ではあるものの、被ばくした個人集団に約1%の心血管疾患罹患率をもたらすかもしれないことに基づいて、0.5 Gyというおよそのしきい線量が、急性被ばくと分割／遷延被ばくに対して提案されている。第3に、慢性被ばくのしきい線量の値は、被ばく期間と被ばく後の追跡期間に依存する。異なる研究間でのこれらの時間変数の違いは、しきい値線量の値をより不確実なものにしている。眼の水晶体と循環器系の双方に引用された値は、>15～20年の追跡期間で、急性か慢性かに関係なく生涯労働期間にわたる被ばくについて、傷害の発生率が同じと仮定している。今後の研究が、これをさらに解明するかもしれない。第4に、組織反応を緩和し、しきい線量を修飾する効果がある生物応答修飾因子の効果に関する知見ははるかに多くが得られている。これらの修飾は、薬剤、組織および時間特異的であり、将来、科学と医療の知識の蓄積に伴って、より重要になる可能性がある。

(p) 最後に、約0.1 Gy以下の急性線量は、組織の機能障害を引き起こさないとするICRPの以前の判断は維持されている。したがって、がんと遺伝的影響の確率的リスクは、引き続き、職業および公衆の状況におけるICRP勧告のほとんどの適用について、考慮すべき主要なリスクである。しかしながら、>0.5 Gyの急性線量または累積線量において、組織反応（確定的影響）のリスク、とりわけ照射後長期にわたる時間経過での眼の水晶体と循環器系のリスクがますます重要になってきている。

## 単位に関する注釈

(q) ICRPの慣例により、組織反応（確定的影響）をもたらす線量は、明らかに確率的影響用のSvではなく、むしろ、Gyまたは生物学的効果比（RBE）加重線量  $RBE \cdot D$  (Gy) で示すべきである。ICRPは、「シーベルト (Sv) という特別な名称の単位を持つ等価線量と実効線量という量は、放射線線量の定量化にも、また組織反応が生じる状況での治療の必要性の決定にも用いるべきではない。一般にこのような場合、グレイ (Gy) という単位の吸収線量で線量を示すべきであり、高LET放射線（例：中性子または $\alpha$ 粒子）が関わるならば、RBEで加重された線量である  $RBE \cdot D$  (Gy) を用いることができる」と明確に述べている（ICRP, 2007）。この単位に対するこれまでの使用法や多くの専門家に馴染まれているため、文献中の多くの線量がSvで示されていると認識されている。白内障および循環器疾患の特定の指標に対するしきい値モデルの使用は未だ不確実であるという事実もある。低LET放射線については、どちらの単位でも実際の数値は同じである。

### 参考文献

- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
- ICRP, 1991. Radiation effects on the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D : Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.

## 用語解説

〔見出し語は欧文で始まるものはアルファベット順、和文は五十音順で配列。〕  
〔⇒ は参照先を示す。原著の配列順による見出し語訳は本項末尾を参照。〕

### $\alpha/\beta$ 比 [ $\alpha/\beta$ ratio]

細胞生存率曲線の曲率の尺度であり、組織の線量分割に対する感受性の尺度である。また、細胞殺傷の直線成分と二次成分が等しい線量。

### $D_0$ [ $D_0$ ]

多標的モデルの数式のパラメータ：生存率曲線の指数部で、生存率を前の値の  $e^{-1}$  (つまり 0.37) に減らす放射線量。

### $ED_{50}$ [ $ED_{50}$ ]

照射被験者の 50% に特定の (正常組織) 影響が生じると推定される放射線量。「50% 効果線量 (Effect-Dose-50%)」の略。

### $LD_{50/30}$ [ $LD_{50/30}$ ]

個人集団の 50% が 30 日以内に死に到る放射線量：同様に  $LD_{50/7}$  など。

### アバランシェ [Avalanche]

細胞死によって誘発される細胞増殖率の加速。

### アポトーシス [Apoptosis]

細胞核が特徴的な濃染性の小球体像を呈した後、少なくとも一部の DNA がヌクレオソーム間の単位に断片化する照射後の迅速な細胞死の様式。時に、「プログラムされた (programmed)」と仮定されることもあるので、潜在的に制御可能な過程。

### 移植片対宿主病 [Graft vs host disease]

移植における、宿主の細胞にある抗原に対する提供者の免疫適格細胞による反応。ヒトの骨髄移植では、しばしば致命的な状況となる。

### 胃腸症候群 [Gastrointestinal syndrome]

腸管不全の徴候と症状。

### 胃腸の [Gastrointestinal]

口、食道、胃、腸を含む消化管の総称 (形容詞形)。

### 咽頭 [Pharynx]

上は鼻腔と口腔から、下は喉頭と食道までの喉を表す医学用語。

### 壊死 [Necrosis]

細胞膜の安定性が失われることによる統合機能の損失に関連した細胞死。腫瘍の無酸素領域で生じ、照射後の細胞死の原因にもなる。

### エリスロポエチン、赤血球造成因子 [Erythropoietin]

赤血球数を調節し、晩期赤血球前駆細胞を刺激して、赤血球の小さなコロニーを形成するサイトカイン。

### 遅い修復 [Slow repair]

週～月単位の時間スケールで起こる長期の回復で、しばしば長期的な細胞内修復を伴う。

### 階層型組織 [Hierarchical tissues]

幹細胞、増殖前駆細胞、分裂後の（分化または成熟）細胞という細胞系譜により構成される組織。

### 外挿数 [Extrapolation number]

多標的式のパラメータ：生存率曲線上で、その直線部分から逆外挿する点。

### 回復 [Recovery]

細胞レベルでは、分割照射の間または低線量率照射中の時間による細胞生存率の増加。組織レベルでは、分割あたりの線量の低減、または低線量率照射に伴う組織の等効果総線量の増加。

### 確定的影響 [Deterministic effect]

放射線による組織細胞集団の傷害で、その発症にしきい線量を持ち、かつ線量の増加にしたがって傷害の程度が増すという特徴をもつもの。これはまた「組織反応」(tissue reaction)とも呼ばれる。これらのあるものについては、放射線照射後に生物応答修飾因子\*の投与などにより、障害の発症や程度を抑えることができる。

\* (訳注) 生物応答修飾因子とは、たとえば骨髄の造血幹細胞の増殖を刺激する造血因子のように、生物応答に影響を与える因子をいう。

### 過剰絶対リスク [Excess absolute risk]

被ばく集団での疾患罹患率又は死亡率から、非被ばく集団での対応する疾患の割合を差し引いたもの。過剰絶対リスクは、しばしば、1 Gy あたり、あるいは1 Sv あたりの相加過剰率 (additive excess rate) として表される。

### 過剰相対リスク [Excess relative risk]

被ばく集団での疾患の割合を、非被ばく集団での対応する疾患の割合で割り、1.0 を差し引いたもの。これは、しばしば、1 Gy あたりあるいは1 Sv あたりの過剰相対リスクとして表される。

### 加速線量分割 [Accelerated fractionation]

分割あたりの線量または総線量を大幅に変えることなく、全体の時間を短縮すること。



**活性（赤色）骨髄** [Active (red) bone marrow]

臓器系骨髄は、多能性造血幹細胞から始まり成熟した血球に至る血球形成の細胞系を含む。

**過分割照射** [Hyperfractionation]

分割あたりの線量を通常レベルの 1.8～2.0 Gy よりも小さくすること。

**顆粒球コロニー刺激因子** [Granulocyte colony-stimulating factor]

前駆細胞から顆粒球への分化を刺激するサイトカイン。

**顆粒球マクロファージコロニー刺激因子** [Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor]

前駆細胞から顆粒球、マクロファージ、及び好酸球への分化を刺激するサイトカイン。

**間期死** [Interphase death]

照射細胞の分裂期到達前の細胞死。アポトーシスの同意語として使われることもある。

**幹細胞** [Stem cells]

無限増殖能をもち、自己複製を行い、特定組織における特定の細胞系譜のすべての種類の細胞に分化する能力をもつ細胞。

**間接的晩発影響** [Consequential late effects]

同じ組織または臓器における初期応答の程度（重篤度及び／または期間）に影響を受ける正常組織の晩発合併症。

**冠動脈性心疾患／鬱血性心疾患** [Coronary heart disease/congestive heart disease]

心血管の狭窄により血液と酸素の供給が制限されるために生じる心臓の血流障害。軽度であれば、血流減少により苦痛を生じる狭心症を誘発する。重篤であると、心筋梗塞（心臓発作）が起こり急性心不全になる。

**緩和** [Mitigation]

放射線の副作用の重篤度やリスクを減らすための介入行為。照射中またはその直後の臨床的に明らかな症状が発現する前（すなわち潜伏期間中）に実施される。

**機能的サブユニット** [Functional subunits]

組織の機能的サブユニット（例：腎臓の腎単位（ネフロン）、肺の肺胞）。

**吸収線量** [Absorbed dose]

電離放射線によって、物質の特定の点で単位質量あたりに付与されるエネルギー。吸収線量の SI 単位はジュール毎キログラム (J/kg) で、その特別な名称はグレイ (Gy) である。

**急性放射線症候群** [Acute radiation syndrome (ARS)]

「放射線症」としても知られ、造血系、胃腸、心血管、中枢神経系の急性または亜急性の全身または身体の大部分への放射線大線量への反応を含む様々な応答のことである。その後、疾病の前駆期、潜伏期、顕在化に分割される線量依存的な臨床経過をたどる。

**グレイ (Gy)** [Gray (Gy)]

吸収線量の SI 単位の特別な名称。1 Gy = 1 J/kg。

### クローン形成性細胞 [Clonogenic cells]

子孫の拡大集団（通常 50 個以上）を作る能力がある細胞。「コロニー形成細胞（colony-forming cells）」または「増殖性細胞（clonogens）」とも言う。

### クローン形成生存率 [Clonogenic survival]

細胞死を引き起こす作用因子への曝露あるいは処置の後に、生存する細胞の割合と定義される。一部の細胞が生き残ること。コロニーを形成できる細胞（クローン形成性細胞）だけが生存していると考えられている（細胞死を参照）。

### 形質転換増殖因子 [Transforming growth factor]

胚発生と組織恒常性に必須な多くの生物学的過程を制御することで、組織治癒に重要な役割を果たすサイトカイン。効果は関係する組織によって異なり、例えば、形質転換増殖因子  $\beta$  は上皮細胞の増殖を阻害するが、線維芽細胞の増殖を刺激する。

### 形成不全 [Hypoplasia]

組織内の細胞数の減少：例えば、早期応答性組織における放射線誘発増殖障害による。

### 血管新生 [Angiogenesis]

腫瘍血管新生因子により血管が新たにつくられること。

### 結合組織 [Connective tissue]

生体のさまざまな構造を結合、支持する体組織。例えば、骨、軟骨、筋肉。

### 血小板由来増殖因子 [Platelet-derived growth factor]

線維芽細胞の増殖を誘導し、創傷治癒に関与するタンパク質。また、いくつかの上皮細胞と内皮細胞に、そして間葉細胞に作用する。

### 高圧酸素 [Hyperbaric oxygen]

放射線治療時に組織酸素利用率を高めるために使われる高酸素圧（2～3 気圧）。

### 口腔乾燥症 [Xerostomia]

唾液腺の機能不全による口内の乾燥。

### 公衆被ばく [Public exposure]

職業被ばくあるいは医療被ばく、および通常の地域的な自然バックグラウンド放射線を除いた放射線源から公衆が受ける被ばく。

### 高線エネルギー付与 [High linear energy transfer]

放射線の飛跡に沿って生じる単位長さあたりの電離密度が高いことをいう。このような放射線として、アルファ線、重粒子、速中性子が相互作用でつくる生成物がある。 ⇔ 線エネルギー付与 (LET) も参照。

### コロニー [Colony]

単一のクローン形成性細胞に由来する細胞の集団。

### 再増殖 [Repopulation]

分割放射線治療の間に生存したクローン形成性腫瘍細胞が増殖すること。治療中のクローン形成性腫瘍細胞の急速な再増殖は、治療抵抗性の重要な要因である。また、全体の治療期間の増加に伴う放射線耐性の増加の原因となる分割照射に対する早期応答性の組織の再生応答のことも指す。

### サイトカイン [Cytokines]

元来は、リンパ球から放出されて免疫系の維持に関与すると定義されたポリペプチド。これらの因子は、造血細胞とそれ以外の多くの細胞種に多面的な効果がある。

### 細胞死 [Cell death]

放射線生物学では、一般に、クローン形成能の恒久的喪失を導く過程を指す。

### シーベルト (Sv) [Sievert (Sv)]

放射線防護における等価線量、実効線量、及び実用線量の SI 単位の特別な名称。単位はジュール毎キログラム (J/kg) である。Gy 単位の線量をシーベルト単位に変換するには、特定のデトリメントに依存して決まる荷重係数を掛ける。シーベルトは、放射線量の定量化、または組織反応が生じる状況におけるいかなる治療の必要性の決定に用いるべきではない。一般にそのような場合、線量をグレイ (Gy) 単位の吸収線量で示すべきであり、もし線エネルギー付与が高い放射線 (例：中性子または  $\alpha$  粒子) が関わるならば、 $RBE \cdot D$  (Gy) を用いることができる。

### 時間因子 [Time factor]

全体的な治療期間の変化に続いて、局所腫瘍制御あるいは正常組織合併症への等効果総線量が増加すること。

### 自己免疫疾患 [Autoimmune disease]

自己の分子、細胞あるいは組織への免疫反応による抗体産生。そのような反応は、免疫系が自己と非自己を区別できなくなるために起こる。関節炎、強皮症、全身性エリテマトーデス、そしておそらく糖尿病のような疾患が、自己免疫疾患と考えられている。

### 指数関数型生存率曲線 [Exponential survival curve]

しきい値、または片対数グラフで直線になる肩領域、がない生存率曲線。

### 柔軟組織 [Flexible tissues]

同一細胞で機能と増殖がおこる細胞集団 (現在は「複合組織 (complex tissues)」とよく呼ばれる)。

### 生涯リスク [Lifetime risk]

個人の生涯を通じて、ある特定の原因により罹患または死亡するリスク。

### 条件付き再生組織 (複合組織または柔軟組織)

[Conditional renewing (complex or flexible) tissues]

分裂も機能も可能な細胞集団から成る組織。

**症候群** [Syndrome]

一緒に現れて疾患または異常を特徴づける一連の徴候または症状。

**照射野サイズ効果** [Field-size effect]

照射領域の大きさへの正常組織損傷の依存性（特に皮膚）：現在の文献ではよく「体積効果（volume effect）」と言われる。

**上皮** [Epithelium]

細胞分裂により老化した細胞が入れ替わる皮膚，粘膜あるいは管にある薄い細胞層。

**初期勾配** [Initial slope]

細胞生存率曲線の初期部分の勾配で，線形二次モデルでは通常， $\alpha$  値で示される。

**職業被ばく** [Occupational exposure]

これは，(a) 除外された被ばく，および放射線を用いる免除された活動または免除された線源による被ばく，(b) 医療被ばく，(c) 通常の地域の自然バックグラウンド放射線を除く，作業者がその作業の過程で受けるすべての被ばくを言う。

**神経系症候群** [Neurological syndrome]

中枢神経系の損傷の徴候及び症状で，48時間以内に機能不全に至る。

**神経血管症候群** [Neurovascular syndrome]

10～20 Gy の全身被ばくにより 1～72 時間以内に誘発される症候群で，数日以内に死に至る。早期の症状には，悪心と嘔吐が含まれる。これらの症状のほか，例えば低血圧，発熱，頭痛，神経障害，認知障害，心血管虚脱のような症状が，胃腸や造血系に対する毒性の発現前に起こる。

**心臓不整脈** [Cardiac arrhythmias]

心臓の4つの心房・心室の鼓動を協調させる電気信号の異常にしばしば起因する異常に遅い（徐脈）または速い（頻脈）心拍。

**心臓弁疾患** [Cardiac valve diseases]

僧帽弁狭窄症，三尖弁逆流など様々な心臓弁異常を含む。

**心膜炎** [Pericarditis]

心臓を包む膜である心膜の炎症で，感染性要因に起因する頻度が最も多いが，高線量放射線によっても誘発されることが知られている。

**信頼限界または信頼区間** [Confidence limits or intervals]

データと統計学的に矛盾しないパラメータの最低推定値及び最高推定値を与える区間。95%信頼区間に対しては，この区間がそのパラメータを含む可能性が95%ある。

**正常組織障害発生確率** [Normal tissue complication probability]

一般に，正常組織の放射線応答のモデル化に用いる専門用語。

**成長ホルモン（ソマトトロピン）** [Growth hormone (somatotropin)]

脳下垂体前葉から分泌：主に骨と筋肉の成長に作用するホルモン。ホルボール・エステル処置に呼応して、リンパ球から分泌され、リンパ球の増殖に関与するかもしれない。

### 生物学的効果比 [Relative biological effectiveness]

線エネルギー付与が低い基準放射線の線量に対する同じ生物学的効果を与える対象放射線の線量の比。値は、対象とする線量、線量率、および生物学的指標で変わる。

### 絶対リスク [Absolute risk]

同じ健康影響をもたらす他の原因とは独立な健康への悪影響のリスク。

### 線エネルギー付与 (LET) [Linear energy transfer]

線エネルギー付与は、放射線の性質の1つを表現するもので、荷電粒子が通過する過程で、単位長さの飛跡の間に電離現象などを介して介在物質に与えるエネルギーの大きさをいう。すなわち、荷電粒子の飛跡に沿った単位長さあたりのエネルギー損失率であり、通常、keV/μmで表す。

### 前駆期 [Prodromal phase]

放射線照射後、最初の48時間の徴候および症状で、部分照射または全身照射への応答の一部（「放射線症 (radiation sickness)」）。

### 前駆細胞 [Transit cells]

階層型組織において、細胞産生を増幅する分化中の増殖性細胞。

### 線形線量応答 [Linear dose response]

ある影響（例：疾患または異常）のリスク（罹患率）が線量に比例するとして表現する統計モデル。

### 線形二次モデル [Linear-quadratic model]

効果 ( $E$ ) が線量 ( $d$ ) の線形二次関数、すなわち  $E = ad + \beta d^2$  であるというモデル。細胞の生存率は  $S = \exp^{-(ad + \beta d^2)}$ 。

### 潜伏期間 [Latent time/period or latency interval]

放射線照射（の開始）から放射線影響が臨床的に現れるまでの期間。

### 線量修飾係数 [Dose modification factor]

修飾因子の有無で同じレベルの生物影響を引き起こす線量の比。

### 線量率 [Dose rate]

単位時間あたりに照射あるいは計測された放射線量で、例えばグレイ毎時 (Gy/h) で表される。

### 線量率効果 [Dose-rate effect]

線量率の減少に伴い放射線応答が減少すること。

### 早期正常組織応答 [Early normal tissue responses]

被ばく後数週間から数か月（定義では、放射線治療開始後約90日以内）に現れる正常組

織への放射線誘発損傷。 $\alpha/\beta$  比は大きい (>6 Gy) 傾向がある。

### 増殖因子 [Growth factor]

細胞表面の受容体と結合すると、細胞分裂を促す血清タンパク質。

### 増殖健全性 [Reproductive integrity]

何回も分裂して「クローン形成性 (clonogenic)」になる細胞の能力。

### 増殖分画 [Growth fraction]

活発な細胞分裂をしている生存細胞の全細胞との比率。

### 相対リスク [Relative risk]

基となる基準リスクに対する相対的なリスクの表現。総リスクが基となる基準リスクの2倍であれば、相対リスクは2となる。

### 組織救済単位 [Tissue-rescuing unit]

組織を不全から救済できる組織の最小単位。

### 組織反応のしきい線量 [Threshold dose for tissue reactions]

所定の組織反応が頻度1%だけ発生すると推定される線量。

### 損害 [Detriment]

あるグループが放射線源に被ばくした結果、被ばくグループとその子孫が受ける健康への全体的な害。損害は多次元概念である。その主な構成要素は以下の確率量である：致死がんの寄与確率、非致死がんの加重寄与確率、重篤な遺伝的影響の加重寄与確率、及び、害が発生した場合の寿命短縮期間。

### 損害調整リスク [Detriment-adjusted risk]

結果の重篤度を表現するため、損害の様々な構成要素を考慮するように修正された確率的影響の発生確率。

### 体積効果 [Volume effect]

放射線損傷が、照射された組織の体積と、臓器への放射線量の解剖学的分布に依存すること。

### 耐容線量 [Tolerance dose]

合併症の発生確率が許容される程度 (通常1~5%) に低くなる最大の放射線量、または分割放射線治療の強度。実際の値は、治療プロトコル、照射体積、同時併用する治療法などに加えて、臓器/患者の状態にも依存する。

### 多標的式 [Multitarget equation]

重要な標的が細胞内にいくつもあり、細胞の殺傷にはこれらすべての不活性化が必要であると仮定するモデル。細胞集団の生存率は、次式で与えられる。

$$SF = 1 - [1 - \exp(-D/D_0)]^n$$

### 直線しきい値なしモデル [Linear-non-threshold model]



低線量領域では、ゼロより大きい放射線量によって、がんと遺伝疾患の双方またはどちらかリスクが単純比例でバックグラウンド値以上に増加するという仮説に基づく線量応答モデル。

### 直線二次線量応答 [Linear-quadratic dose response]

1つは線量に比例する成分（直線項）、もう1つは線量の二乗に比例する成分（二次項）という2つの成分の和として影響（例：疾病、死亡または異常）のリスクを表す統計モデル。

### 低線エネルギー付与 [Low linear energy transfer]

放射線の飛跡に沿って生じる単位長さあたりの電離密度が低いことをいう。このような放射線としては、電子線やX線がある。⇔ **線エネルギー付与（LET）**も参照。

### 適応応答 [Adaptive response]

あらかじめの前処理照射の後、細胞または組織の放射線耐性が増すこと、あるいは慢性被ばく条件下で、生物が生存能力の保持、そしてすべての組織、臓器、系の生殖能力と正常な機能的安定性の維持を可能にするような放射線照射に順応をすること。放射線適応の主な判断基準は、生物および決定臓器の細胞の放射線抵抗性（耐容性）が増すことである。

### 等効果図 [Iso-effect plots]

分割あたりの線量あるいは線量率に対してプロットした効果が等しい線量（例：ED<sub>50</sub>）。

### 脳卒中 [Stroke]

血管の閉塞あるいは破裂による脳への血液供給の中断。この領域への血液と酸素の喪失によって、細胞死が起こり、結果として永続的な脳機能障害に至る。脳卒中には主に2つの形態が認められており、脳内で形成された血栓による閉塞（血栓性脳卒中）、もしくは脳以外の部位で形成された血栓の断片が流れてきて脳血管に引っかかること（塞栓性脳卒中）によって発生する虚血性脳卒中である。

### 晩発正常組織応答 [Late normal tissue responses]

被ばく後数か月から複数年（定義では、放射線治療開始後約90日以降）に現れる正常組織への放射線誘発損傷。 $\alpha/\beta$ 比は小さい（ $<5$  Gy）傾向がある。

### 非がん疾患 [Non-cancer diseases]

がん以外の身体的疾患（例：心血管疾患、白内障）。

### 標的細胞 [Target cell]

細胞死により組織機能が低下する（複製）細胞。

### 複合組織 [Complex tissues]

同一細胞で機能と増殖が起こる細胞集団（他に、「柔軟組織（flexible tissues）」または「条件付き再生組織（conditional renewing tissues）」とも呼ばれる）。

### 浮腫 [Oedema]

体液の異常な蓄積：例えば、肺浮腫は肺への体液の蓄積を指す。

**プログラム細胞死** [Programmed cell death]

細胞内の分子による能動的な過程の結果として起こる細胞死。例として、アポトーシス、オートファジー、老化、そして、場合によって壊死さえ含む。

**分割** [Fractionation]

総線量を（通常は）日々の治療の特定の数で除した値に基づく1日あたりの放射線量。

**分割感度** [Fractionation sensitivity]

等効果放射線線量の、分割あたりの線量に対する依存性。通常、 $\alpha/\beta$  比で定量化し、分割感度が高いと  $\alpha/\beta$  比は低くなる ( $\alpha/\beta$  比を参照)。

**ベースライン疾患率** [Baseline disease rates]

研究中の作用因子に対する曝露がない状態で、集団に観察される年間の疾患罹患率。

**ポアソン分布** [Poisson distribution]

事象の発生確率は小さいが、観察回数は多い場合に適用可能な分布。確率分布は0から無限大までに広がり、分布の重要な特徴は平均と分散が等しいことである。

**防護量** [Protection quantities]

全身・一部の外部照射と放射性核種の摂取の双方による人体の電離放射線被ばくの程度を定量化できるように ICRP 主委員会が放射線防護のために開発してきた線量。

**放射線応答性** [Radioresponsiveness]

組織の放射線照射に対する応答の割合。一連の放射線治療への臨床的な応答性。これはさまざまな要因に依存し、その一つは細胞の放射線感受性であると仮定されている。

**放射線感受性（細胞の）** [Radiosensitivity, cellular]

*in vitro*（試験管内）での細胞の電離放射線感受性。通常、2 Gy での生存率（すなわち SF 2）、または線形二次式または多標的式のパラメータで表す。

**放射線修飾因子** [Radiation modifier]

それ自身は細胞あるいは組織に何も影響を及ぼさないが、放射線の影響を変える物質（例：薬剤）。

**放射線増感剤** [Radiosensitiser]

一般に、細胞の放射線に対する感度を増す薬品。フリーラジカルによる損傷の修復における酸素に似た働きをする、電子親和性の高い化学薬品にも共通に使われるが、これは実際には「**低酸素細胞増感剤** (hypoxic cell sensitisers)」と呼ぶべきである。

**放射線の確率的影響** [Stochastic effects of radiation]

影響の重篤度ではなく発生する確率が、しきい値なしの線量によって変わる悪性疾患および遺伝的影響。

**ホルモン** [Hormones]

分泌されると多細胞生物の機能を制御、調節するように働く内分泌腺で合成される因子。



**マクロファージ・コロニー刺激因子** [Macrophage colony stimulating factor]

サイトカインのうち、多能性造血細胞からマクロファージを形成するよう刺激するもの。

**免疫系** [Immune system]

細菌とウイルスなどの外来物質から保護する生体防御系。

**毛細血管拡張症** [Telangiectasia]

照射されたすべての組織と臓器において、晩発性放射線影響と関連して認められる毛細血管および微細動脈の病理学的な拡張。

**予後** [Prognosis]

予測される結果、あるいは確からしい結果。

**予防** [Prophylaxis]

予防のための処置や投薬。

**罹患（罹患率）** [Incidence (incidence rate)]

特定期間内の集団における疾患発生率で、しばしば10万人あたり年あたり（すなわち100,000人年あたり）の疾患発生症例数で表す。

**罹患** [Morbidity]

治療あるいは疾病の病状、副作用および症状。

**リンパ系** [Lymphatic system]

微細なリンパ管のネットワーク。全身から組織液を集めて血液に戻す働きがある。「リンパ節」と呼ばれるリンパ球の集まりは、リンパ管の経路上に位置する。

**類しきい線量** [Quasi-threshold dose]

多標的生存率曲線の指数関数部分を1のレベルに外挿した線量点。

**老化** [Senescence]

分化、加齢、細胞損傷に伴う細胞分裂の永久停止。

**定義に使用した原典**

AGIR, 2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-16. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), 2009. Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London.

Thames, H.D., Hendry, J.H., 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.

## 用語解説の見出し語

〈原著配列順〉

$\alpha/\beta$ ratio	$\alpha/\beta$ 比	Erythropoietin	エリスロポエチン, 赤血球 造成因子
Absolute risk	絶対リスク	Excess absolute risk	過剰絶対リスク
Absorbed dose	吸収線量	Excess relative risk	過剰相対リスク
Accelerated fractionation	加速線量分割	Exponential survival curve	指数関数型生存 率曲線
Active (red) bone marrow	活性赤色骨髄	Extrapolation number	外挿数
Acute radiation syndrome (ARS)	急性放射 線症候群	Field-size effect	照射野サイズ効果
Adaptive response	適応応答	Flexible tissues	柔軟組織
Angiogenesis	血管新生	Fractionation	分割
Apoptosis	アポトーシス	Fractionation sensitivity	分割感度
Autoimmune disease	自己免疫疾患	Functional subunits	機能的サブユニット
Avalanche	アバランシェ	Gastrointestinal	胃腸の
Baseline disease rates	ベースライン疾患率	Gastrointestinal syndrome	胃腸症候群
Cardiac arrhythmias	心臓不整脈	Graft vs host disease	移植片対宿主病
Cardiac valve diseases	心臓弁疾患	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒 球コロニー刺激因子
Cell death	細胞死	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺 激因子
Clonogenic cells	クローン形成性細胞	Gray (Gy)	グレイ (Gy)
Clonogenic survival	クローン形成生存率	Growth factor	増殖因子
Colony	コロニー	Growth fraction	増殖分画
Complex tissues	複合組織	Growth hormone (somatotropin)	成長ホル モン (ソマトトロピン)
Conditional renewing (complex or flexible) tissues	条件付き再生組織 (複合組織また は柔軟組織)	Hierarchical tissues	階層型組織
Confidence limits or intervals	信頼限界また は信頼区間	High linear energy transfer	高線エネルギー 付与
Connective tissue	結合組織	Hormones	ホルモン
Consequential late effects	間接的晩発影響	Hyperbaric oxygen	高圧酸素
Coronary heart disease/congestive heart dis- ease	冠動脈性心疾患/鬱血性心疾患	Hyperfractionation	過分割照射
Cytokines	サイトカイン	Hypoplasia	形成不全
D <sub>0</sub> , D <sub>01</sub>		Immune system	免疫系
Deterministic effect	確定的影響	Incidence (incidence rate)	罹患 (罹患率)
Detriment	損害	Initial slope	初期勾配
Detriment-adjusted risk	損害調整リスク	Interphase death	間期死
Dose modification factor	線量修飾係数	Iso-effect plots	等効果図
Dose rate	線量率	Late normal tissue responses	晩発正常組織 応答
Dose-rate effect	線量率効果	Latent time/period or latency interval	潜 伏期間
Early normal tissue responses	早期正常組 織応答		
ED <sub>50</sub>	ED <sub>50</sub>		
Epithelium	上皮		

LD <sub>50/30</sub> LD <sub>50/30</sub>	Protection quantities 防護量
Lifetime risk 生涯リスク	Public exposure 公衆被ばく
Linear dose response 線形線量応答	Quasi-threshold dose 類しきい線量
Linear energy transfer (LET) 線エネルギー付与	Radiation modifier 放射線修飾因子
Linear-non-threshold model 直線しきい値なしモデル	Radioresponsiveness 放射線応答性
Linear-quadratic dose response 直線二次線量応答	Radiosensitiser 放射線増感剤
Linear-quadratic model 線形二次モデル	Radiosensitivity, cellular 放射線感受性(細胞の)
Neurological syndrome 神経系症候群	Recovery 回復
Low linear energy transfer 低線エネルギー付与	Relative biological effectiveness 生物学的効果比
Lymphatic system リンパ系	Relative risk 相対リスク
Macrophage colony stimulating factor マクロファージ・コロニー刺激因子	Repopulation 再増殖
Mitigation 緩和	Reproductive integrity 増殖健全性
Morbidity 罹病率	Senescence 老化
Multitarget equation 多標的式	Sievert (Sv) シーベルト (Sv)
Necrosis 壊死	Slow repair 遅い修復
Neurovascular syndrome 神経血管症候群	Stem cells 幹細胞
Non-cancer diseases 非がん疾患	Stochastic effects of radiation 放射線の確率的影響
Normal tissue complication probability 正常組織障害発生確率	Stroke 脳卒中
Occupational exposure 職業被ばく	Syndrome 症候群
Oedema 浮腫	Target cell 標的細胞
Pericarditis 心膜炎	Telangiectasia 毛細血管拡張症
Pharynx 咽頭	Threshold dose for tissue reactions 組織反応のしきい線量
Platelet-derived growth factor 血小板由来増殖因子	Time factor 時間因子
Poisson distribution ポアソン分布	Tissue-rescuing unit 組織救済単位
Prodromal phase 前駆期	Tolerance dose 耐容線量
Prognosis 予後	Transforming growth factor 形質転換増殖因子
Programmed cell death プログラム細胞死	Transit cells 前駆細胞
Prophylaxis 予防	Volume effect 体積効果
	Xerostomia 口腔乾燥症



# 1. 序 論

## 1.1 報告書の目的

(6) この報告書の目的は、電離放射線の組織と健康に対する影響を検討することで、とりわけ、放射線防護における線量限度、および、事故または治療による被ばく後の健康リスクの評価について考察する。この報告書は、ICRP 第1専門委員会のタスクグループによって、以下の委託事項のもとで作成された——放射線治療を受けるがん患者または事故による高線量被ばく、および事故被ばくや職業被ばく、あるいはその他の不明な規模の事象からの持続するより低い低線量の被ばくの双方について、電離放射線が正常な組織に及ぼすがん以外の健康影響についての文献を検討し評価すること。この報告書は、心血管への影響と放射線誘発白内障のリスクについての最新データ（第2章）など、*Publication 41* (ICRP, 1984) の情報を更新するものである。放射線障害を悪化／増強あるいは改善／低減する化合物に関して、正常組織本来の放射線感受性への潜在的な修飾因子の影響も考慮した（第3章）。

(7) 本報告書は、上記の検討事項を扱うが、文献についての徹底的なレビューではない。そのような広範なレビューは、皮膚 (Potten, 1985; ICRP, 1999)、腸 (Potten と Hendry, 1995)、骨髄 (Hendry と Lord, 1995)、免疫系 (UNSCEAR, 2006) のような特定の臓器系だけでなく、正常組織 (Potten と Hendry, 1983; UNSCEAR, 1988; Scherer, Streffer と Trott, 1991; Shrieve と Loeffler, 2011) について出版されている。その代わりに、この報告書では、放射線防護を目的として、様々な組織それぞれの放射線応答について批判的に評価をする。特に、関連するヒトのデータや実験データの分析に基づいて、最も重要であると考えられる組織および臓器については、詳細に述べる。この報告書では、各臓器系の応答について様々な異なる側面を第2章、第3章、第4章で続いて述べる形式をとった。線エネルギー付与 (LET) が高い放射線による被ばくと胎内照射の詳細な影響は、それぞれ *Publications 58* (ICRP, 1990) と *Publications 90* (ICRP, 2003) で扱われているため、含めない。

## 1.2 電離放射線に対する組織反応の定義と性質

(8) 高線量放射線の被ばく後では、検出可能な組織反応を誘発するのに十分なほど大量の細胞死が生じる可能性がある。これらの反応は、当該組織に依存して、照射後の早期 (日) に生じることも晩発 (月～年) で生じることもある。実質組織細胞の枯渇は、基質の影響により

修飾されるが、早期組織反応の発症に大きな役割を果たす。損傷が検出される線量は、障害を評価するレベルと、検出方法の感度に依存する。

(9) *Publication 41* (ICRP, 1984) において、突然変異生成のような単一細胞への影響を記載するため「確率的 (stochastic)」という用語が導入された。その際に、細胞集団の障害に起因する影響は「非確率的 (non-stochastic)」と呼ばれた。これは、後に *Publication 60* (ICRP, 1991) において、不適切な用語と考えられ、「原因となる先行事象によって確定する」ことを意味する「確定的 (deterministic)」という用語に置き換えられた。現在では、早期と晩発の組織反応のいずれもが、必ずしも予め確定しているわけではなく、様々な生物応答修飾因子を投与することにより照射後でも変わりうると認識されている。したがって、これらの影響は、早期／晩発の組織・臓器反応と呼ぶ方が好ましいと考えられる。*Publication 60* (ICRP, 1991) では、組織の損傷に関連づけて、組織損傷に関して放射線誘発細胞死が強調された。その後、放射線の細胞死誘発作用はすべての組織反応を説明できないこと、細胞と組織への放射線の非致死的影响も、それでもたらされる分子細胞情報伝達系の擾乱とともに、放射線への組織応答を決定する上で重大な役割を果たしていることが明らかになってきた。これについては 1.3.7 項で更に説明する。

(10) 組織障害の発現は、組織ごとに異なり、組織特異的な細胞構成、増殖率、放射線応答の機序などに依存する。第2章でより詳しく議論するように、眼の水晶体の白内障、皮膚への非悪性損傷、血液欠乏を引き起こす骨髄での細胞枯渇、生殖障害を引き起こす生殖腺細胞損傷が例として挙げられる。組織反応、特に晩発反応は、生体のほとんどの臓器に共通する血管や細胞外基質要素の損傷に依存する。

(11) 早期組織反応（照射後数時間から数週間）は、細胞の透過性の変化と炎症媒介物質の放出により起こる炎症性のもかもしれない。早期組織反応につづく反応は、組織の非細胞障害性の影響も寄与するが、多くの場合、細胞喪失（例：上皮組織の粘膜炎と落屑）の結果として生じる。晩発組織反応（照射後数か月から数年）は、標的組織の損傷（例：遷延照射後に深部組織壊死を誘発する血管閉塞）から直接的に起こる場合は「一般的 (generic)」と呼ばれ、重篤な早期反応（例：広範な表皮剥脱または慢性感染による真皮壊死、重篤な粘膜潰瘍による腸狭窄）(Dorr と Hendry, 2001) の結果として起こる場合は「結果的 (consequential)」と呼ばれる。しかし、これら2つの条件は相互排他的ではなく、しばしば共存することを理解しておくことは重要である。

(12) 組織と臓器の構造が、それらの放射線応答に主要な役割を果たすことが、徐々に認識されてきた。対をなす臓器（例：腎臓、肺）または機能サブユニット (FSU: functional subunit) が並行に配置されている臓器（例：肝臓）は、かなりの供給予備力と残存 FSU による機能の補償によって、多くの FSU が不活性化されても臨床的徴候なしでいられる。これは、特に臓器の重要部位が温存される場合において、臓器局所照射への耐性増加などに見られるよ

うに、機能傷害にしきい線量が存在する主要な理由の1つである。このしきい線量以上では、線量の増加に伴い機能障害が重篤化する。対照的に、直列構造の臓器（例：脊髄）には、機能的な予備がほとんどあるいはまったくなく、耐容線量の照射体積依存度ははるかに低い。しきい線量以上で見られるこれらの臓器での機能損傷は、線量により重篤度が増すというよりは、本質的に二値的\*な傾向がある（1.3.6項参照）。

\*（訳注） 機能損傷が出る／出ない、という二値に分かれる。

（13） 所定の影響のしきい線量は、それ以下では影響が生じない線量と定義できる。この線量の決定は難しいことが多い。しきい値に対する疫学的な証拠を評価しうる1つの方法は、有意で肯定的な線量-応答関係を検出できる最小線量を解析することである。この方法は、標本サイズの制約とデータのフィッティングに用いる特定のモデルに影響されやすい。この報告書では、「しきい線量（threshold dose）」を、ED<sub>1</sub>（推定1%発生線量）として定義する。これは、被ばくした個人群の1%だけに観察可能な特定の影響を誘発するのに必要な放射線の量を言う（ICRP, 2007: Annex A, 図 1.1）。影響が全く起こらないという意味では、ED<sub>1</sub>は「真の（true）」しきい値ではないが、ここでは防護の目的のための実用的な意味で用いる。ED<sub>1</sub>より低いレベルを用いると、遥かに低い線量への応答頻度の外挿が大きくなり、数値により大きな不確実性が伴うことになる。より高いレベルを用いると、値の不確実性は小さくなり、実際の状況で、いくつかのエンドポイントについては容認できるかもしれないが、他に対しては

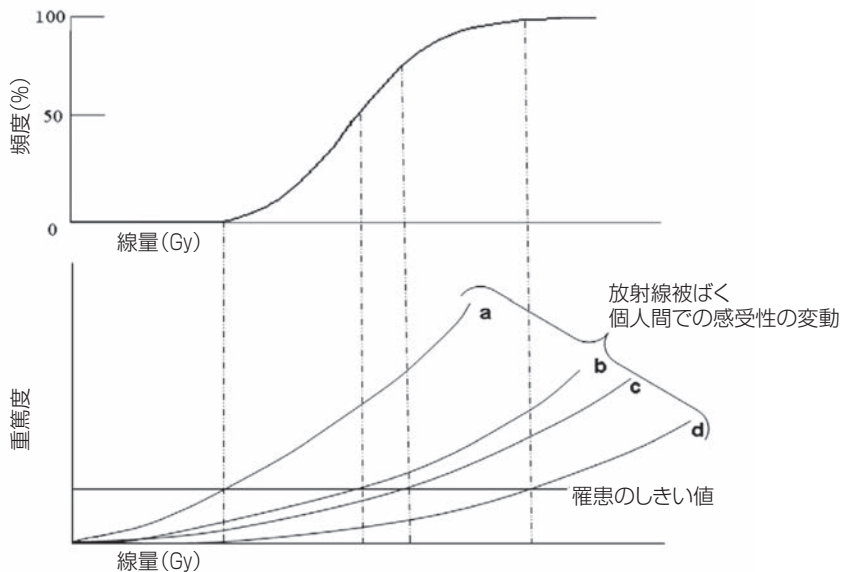


図 1.1 線量と、組織反応の頻度または重篤度との関係性

上：様々な感受性の個人から成る集団における線量による発生率（頻度）の変化。  
 下：全集団を構成する放射線感受性が異なる4つのサブグループ（aが最も放射線感受性が高く、dが最も放射線感受性が低い）に関する線量 対応重篤度の関係性。  
*Publication 60* (ICRP, 1991; Hendryら, 2006) を改変。



そうではないかもしれない。しかし、それは「真の」しきい値からさらにかけ離れる。2.4節で議論するように、皮膚紅斑の場合、例えば、ED<sub>1</sub>は単回被ばくで約5~6 Gyであり、それは、一時的な脱毛のED<sub>1</sub> (4 Gy)よりは高いが、落屑と壊死のED<sub>1</sub> (6~10 Gy)よりは低い。ED<sub>1</sub>の定義は、放射線被ばくが無くても加齢に伴い発症する特定の組織影響または疾患（例：白内障、循環器系疾患）、すなわち自然発症レベルが相当な程度であるならば、複雑になるかもしれない。いずれの場合もED<sub>1</sub>は、非照射の同年齢の個人における自然発症レベルより頻度が上昇することを意味し、循環器疾患の場合は、既に高い自然発症率または死亡率を1%だけ増加させる線量を言う。ED<sub>1</sub>は、それより低い線量では生物影響が無いことを示すわけではなく、これを上回ると、少ない割合の個人で、特定の影響が臨床的に明白になるという線量を定義しているだけである。

(14) ED<sub>1</sub>とは対照的に、「耐容線量 (tolerance dose)」という用語は、数%以上の人々が傷害の臨床的徴候を示すことなく、組織が耐えられる最大の放射線量を示すために用いられる。「臨床的に有意 (clinically significant)」という用語は、検出可能なだけでなく、機能障害の顕著な症状または徴候を伴う重篤度のレベルを示すために用いられる。ヒトの組織または臓器の反応に関する線量-影響関係についての情報は、放射線治療の経験に多くが由来しており、少ない割合の患者でも有害な副作用を起こすか起こさないかという程度の放射線の条件と線量を示している。1~2%のレベルが判断に用いられることが多いが、これは傷害の重篤度によって変わる。誘発麻痺については<1%とするが、それより重篤度が低い他の治療可能な傷害については数%をとっても良い。しかし、そのような影響は、比較的粗っぽい重篤度の尺度（すなわち、肉眼的臨床症状）によって評価するのが通常である。したがって、この報告書で用いるように、「耐性」という用語は、問題とする有害影響を示すことなく組織が耐える能力を示す。耐性があるということが、重篤度の低い影響（例：無症状）がないことを示すわけではない。また、晩発放射線影響の多くは時間とともに進行することを認識すべきである。したがって、特定のレベルの損傷に対する耐容線量は絶対的なものではなく、追跡期間が長くなると下がるので、被ばく後の期間（例：5年間）を特定し付記して示すべきである。多くの異なる臨床データを検討した結果、晩発性の正常組織傷害の発生率は、ほぼ指数関数的な動態を示し、1年間に特定の影響のリスクを示す患者の比率として定量化できることが実証された (Jung ら, 2001)。特定の晩発性影響についてこの比率リスクは、経年的に比較的一定のままであるが、直腸がんの術前放射線治療を受けた患者の追跡では、組織により異なっていた（例：真皮は5%/年、膀胱と回腸は12~14%/年）(Jung ら, 2001)。検討したデータのほとんどは、毎年の追跡調査を10年後まで継続したが、組織によっては晩発障害が20, 25, 30年間にわたって発現し続けることがいくつかの研究から示された。このことは、作業者と公衆の防護の目的については、生涯にわたる傷害の累積発現を評価するために非常に長い追跡期間が必要であることを示している。



## 1.3 細胞と組織における放射線影響の一般的原理

### 1.3.1 細胞生存

(15) 細胞の枯渇は、上皮組織における照射後の早期剥離反応に大きな役割を果たす。リンパ球と唾液腺腺房細胞が典型的なように、ある種の細胞と組織では、アポトーシスによって、照射後に迅速に細胞が喪失する。他の組織での細胞死は、主に、幹細胞が有糸分裂をする前か後、あるいは増殖サイクルからの離脱（分化の方向に行く）の過程でアポトーシスを起こすことで細胞再生に障害が生じることによる。非増殖性の成熟細胞型の大部分は、放射線照射ではなく自然老化によって死ぬ。放射線の晩発影響のあるものには早期老化が寄与するかもしれない。

(16) この議論での「細胞生存 (cell survival)」という用語は、細胞が無限に増殖して娘細胞のコロニーを形成する能力と定義される。細胞の増殖健全性の破壊に必要な平均線量は、一般に、代謝あるいは機能的な活性の破壊に必要な線量よりかなり低い。このように、ここで使用するような「細胞死 (cell death)」は、身体的生存またはその他の機能を必ずしも損失しなくとも、細胞の増殖能の喪失を意味する。

(17) 腸管などの臓器における組織損傷のレベルについては、組織の標的細胞の生存と早期組織損傷レベルと明らかな関連が示されており、この種の反応における標的細胞生存の重要性を表している (Thames と Hendry, 1987)。ゆっくりと発症する晩発組織反応については、

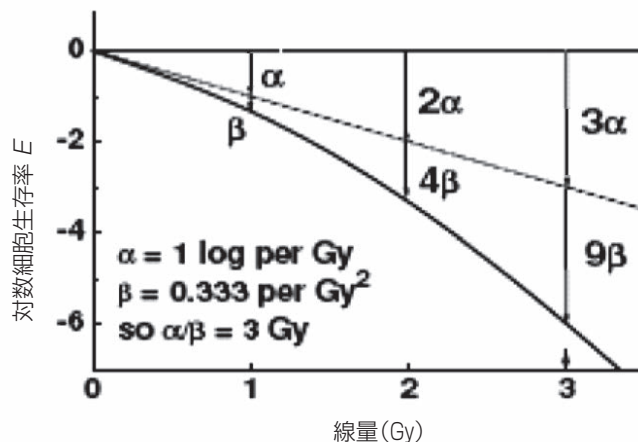


図 1.2 線形二次式  $S^0 = \exp^{-(\alpha D + \beta D^2)}$  または  $E = -(\alpha D + \beta D^2)$  (Fowler, 2006) で表される細胞生存率 ( $-\log S = E$ ) 対線量 ( $D$ ) の片対数プロット上での細胞生存率 ( $S$ ) の線量-応答関係 それぞれ  $\alpha$  と  $\beta$  は、放射線損傷の修復不能成分と修復可能成分を表す係数である。 $\alpha$  は Gy あたりの細胞死数の対数、 $\beta$  は  $\text{Gy}^2$  あたりの対数である。 $\beta$  成分は分母から時間の半減期で減少するので、線量率が非常に低いと生存率曲線は  $\alpha$  曲線に近づく。

標的細胞の生存と損傷との関連はもっと不明確である。

(18) *Publication 60* (ICRP, 1991) 以降、細胞生存率を線量の関数として記述したり、線量率や分割あたりの線量の大きさの変化による等効果総線量の変化を比較するために、線形二次 (LQ: Linear-Quadratic) 形式の使用が確立された (図 1.2)。

(19)  $S = \exp^{-(\alpha D + \beta D^2)}$  という LQ 式において、定数  $\alpha$  は、生存率 (対数) 対線量 (線形) の片対数プロット上で、細胞致死感受性の線形成分を表し、 $\beta$  は、高線量ほど高くなる細胞感受性を表す。 $\alpha/\beta$  比は、細胞致死の線形成分 (修復不能) と二次成分 (修復可能) が等しくなる線量である。この比は、生存率曲線の曲率の尺度である。ゆっくり再生する臓器系 (例: 腎臓、脊髄) のように均質でゆっくり増殖する細胞集団については、 $\beta$  成分は大きくなる傾向にあり、したがって  $\alpha/\beta$  比は小さくなり、片対数プロット上の曲線がより顕著になる。不均質で速く増殖する細胞集団 (例: 口腔粘膜と腸管の再生性標的細胞集団) については、 $\beta$  成分は比較的より低くなるので、 $\alpha/\beta$  比はより大きくなり、生存曲線がより直線的になる。この直線化への寄与因子のひとつは、修復に利用できる照射から細胞分裂までの時間が比較的短いことである。他のありうる寄与因子は、細胞周期により感度が異なる亜集団の存在である。 $\alpha/\beta$  比は概して、組織の早期反応では 7~20 Gy (10 Gy が平均値として一般に使われる)、晩発反応では 0.5~6 Gy (3 Gy が平均値として一般に使われる) である。この LQ モデルを適用しても、時間因子が含まれていないので、治療全体の総期間が長くなることによる生存細胞の再増殖が全く考慮されない。

(20) 修復の半減期は一般に 1~2 時間で、よりゆっくりとした二次的な修復成分がしばしば見られる。これは、急性被ばく後に、生存細胞がほぼ完全な修復を経験するまでに、多くの時間がかかることを意味する。分割被ばくを施す場合、不完全な修復が重要になる (以下を参照)。線量率が約 0.10 Gy/分より低いと、細胞の放射線損傷が被ばく中にいくらか修復される。これにより  $\beta$  成分は減少し、非常に低い線量率では 0 になる。線量率が変わっても、 $\alpha$  成分は変わらない。いくつかの細胞株の特性として、 $<0.5$  Gy の線量への高感受性がある。この高感受性を示す細胞における低線量での放射線生存率曲線の形状は、より高線量での応答からの外挿で予想するより急峻な傾きが特徴となる。これは、 $>0.2\sim 0.3$  Gy の線量において、損傷応答伝達系の誘起に十分な DNA 二重鎖切断が誘発されると、修復過程が刺激されるためと考えられている (Joiner ら, 2001)。したがって、これらの低線量での LQ 法の使用には限界がある。この現象は、ヒトでの早期皮膚反応、ならびに、試験管内と同様に、実験動物系での皮膚反応と腎損傷でも観察される。組織傷害のしきい値へのこの高感受性の現象の関連性は、まだ明らかでない。高 LET 放射線照射では、修復可能な損傷がより少ないので、 $\beta$  成分と線量率効果は小さいか、もしくはない。高 LET 放射線被ばく後の生存率曲線には高感受性の成分もない。

(21) 放射線生物学の黎明期には、片対数プロット上の線量-応答曲線が、最初に肩を持

ち、その後に直線あるいはほぼ直線の部分が続くと述べられた。曲線は、3つのパラメータのうち、曲線の指数関数部分で生存率が37%に減るために必要な線量である $D_0$ 、および曲線を対数生存率軸上の外挿値である $n$ 、または $D_q$ （指数曲線の線量軸への外挿である類しきい線量）という2つで特徴づけられた。生存率曲線のパラメータは、 $\log_e n = D_q/D_0$ \*の関係にある。後者の形式は高線量での1回照射の線量応答を示すには良いことが多いが、分割あたりの線量の大きさがとても狭い範囲でしか変動しない臨床での分割線量には、LQ形式の使用がより適していると現在では考えられている。この範囲は、 $D_0$ あるいは $n$ という用語では十分に述べられない細胞生存率曲線の肩の領域にある。

### 1.3.2 組織動態

(22) 組織によって、その構成細胞が正しく置き換えられる速度と、そのような細胞の産生、分化、老化、そして喪失を介した集団動態は、大きく異なる。放射線細胞死の発現は、一般に有糸分裂まで遅延するため、これらの違いは、異なる組織で照射の影響が発現する速さに影響する。急速に増殖する組織は、増殖細胞区画、細胞分裂後の分化細胞および機能細胞の区画になる決まった幹細胞区画（無限細胞複製）を持つ。放射線誘発傷害発症の時期は、総じて放射線抵抗性な成熟細胞の寿命に依存するため、比較的線量に依存しない。分割または遅延被ばく中の幹細胞の増殖によって、細胞死が補われ、照射による損傷が低減されるかもしれない。増殖が速い組織の例としては、腸粘膜上皮、骨髄、表皮がある。

(23) 他の種類の組織にも、幹細胞があるかもしれないが、それらは、明確な階層型組織が急性線量を受けた後の機能不全から組織を救うのと同じようには働かない。また、これらの組織では、ある程度の細胞枯渇後の機能回復を助けるために未だに数回分裂できる成熟機能細胞の大きな集団も存在する。これらの組織は、「柔軟組織 (flexible tissues)」と呼ばれたが、現在ではより一般に「複合組織 (complex tissues)」と呼ばれている。これらの組織は、一般に細胞増殖活性のレベルが非常に低く、それらの放射線応答のタイミングは、線量に依存するが、照射後長時間が経過するまではっきり現れないかもしれない。例えば、実質細胞の再生が遅い肝臓、または内皮細胞の入れ替わりが非常に遅い血管など、この種の組織では、分割または遅延照射の過程で、再生増殖または代償的増殖による機能回復は到底期待できない (Michalowski, 1981; Wheldon ら, 1982)。

(24) 組織と臓器は、増殖率が異なる様々な細胞から構成されるので、特定の組織内のすべての細胞集団で放射線傷害が同時に発現することはない。分割または遅延照射では、放射線傷害の発現も、代償的増殖や細胞動態を変える他の恒常性維持過程によって複雑化する傾向がある。

\* (訳注) 原著では $D/D_0$ となっているが修正。正しくは $D_q/D_0$ 。

(25) 組織レベルでは、たとえ標的細胞の殺傷にしきい値がなくても、様々な機構によって組織機能傷害にしきい値がもたらされるかもしれない。これらの機構には、生存細胞による再増殖、分化・成熟・機能細胞が幹細胞分画の損傷をある程度補う能力\*や、分化細胞の供給を維持するために組織が補償的に変化する能力、そして臓器の機能的な供給予備力、などがある。このような能力は、組織機能が顕著に喪失するのに比較的大線量がなぜ必要か、そして、組織と考慮する機能パラメータによってしきい値がなぜ異なるかを、説明できるかもしれない。

\* (訳注) 脱分化による幹細胞化。

### 1.3.3 分割および遷延照射の影響

(26) 放射線の線量を2回以上に分割すると、生物学的効果は一般に減少する。この効果に寄与する主な2つの因子は、亜致死損傷の修復と、再増殖による致死の傷害細胞の代替である。これとは異なる種類の細胞レベルでの修復には潜在的致死損傷と緩徐な修復があるが、これらも、同様に生存率の増加に寄与するかもしれない。細胞の代替は、影響を受けていない領域からの非被ばく細胞の移動によっても起こるかもしれない。

(27) 細胞レベルの修復と細胞代替の効果とは対照的に、ある条件下で分割することで、生存集団内の細胞が放射線高感受性の細胞周期へ集積し、その線量の細胞殺傷効果が高くなることになるのかもしれない (Withers と Elkind, 1969; UNSCEAR, 1982)。

#### 亜致死損傷の回復

(28) 低 LET 放射線は、一般に高線量よりも低線量で単位線量あたりの効果が低く、このことは、細胞が増殖健全性を失うまでである量の亜致死損傷を蓄積できることを示している。亜致死損傷の回復がおこる程度は、数時間でわけると、連続線量の致死効果が完全に相加的でなくなることによって示され、言い換えれば、低 LET 放射線の線量を2回の被ばくで与えると、決められた割合の細胞の殺傷に必要な線量は、被ばくの時間間隔 (数時間まで) によって増加する。組織の分割照射感受性の指標であるだけでなく、標的細胞の生存率曲線の曲率の尺度である  $\alpha/\beta$  比の値から、組織の修復能力を推定できる。組織の  $\alpha/\beta$  比が小さいほど、亜致死傷害からの回復力は大きくなる。

(29) 照射を多分割すると、亜致死損傷の回復が次々と続く線量の都度に起こり、図 1.3 に示す様式の多分割生存率曲線になる。増分を小さくして線量を与えると、損傷の初期の修復不能な損傷成分の結果生じる致死傷害の割合が高くなる。最終的に、すべての亜致死損傷が修復されると、線量効果関係は、分割あたりの線量が晩発反応に対して  $\leq 0.3$  Gy/分割、あるいは低線量率  $\leq 0.2$  Gy/min までに低下し、ここでは初期の致死損傷だけが残る。この場合、生存率曲線の傾きは  $\alpha$  成分だけで記述されることになる (図 1.4 の太実線)。細胞が放射線感受性

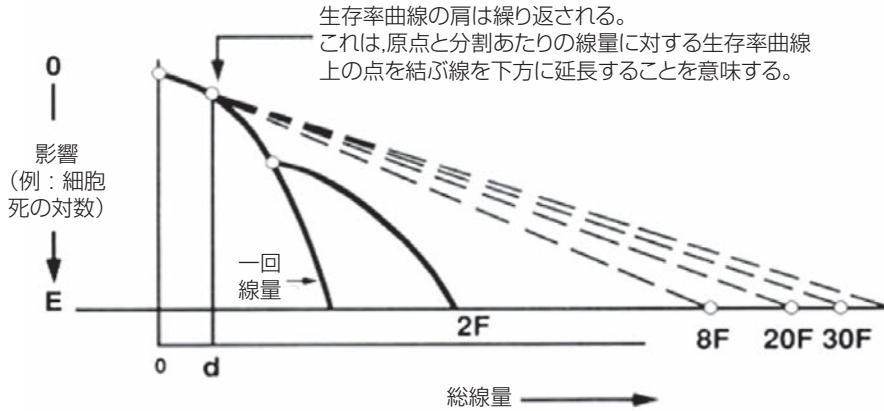


図 1.3 多分割治療の実効的線量応答曲線 多分割治療の実効的線量応答曲線は、線量が増えると指数関数に近づく。その結果として線量-応答関係は、原点から、1 回照射時の生存率曲線上の 1 日あたりの分割線量（典型的には 2 Gy）に相当する点を通る直線になる (Hall と Giaccia, 2006)。

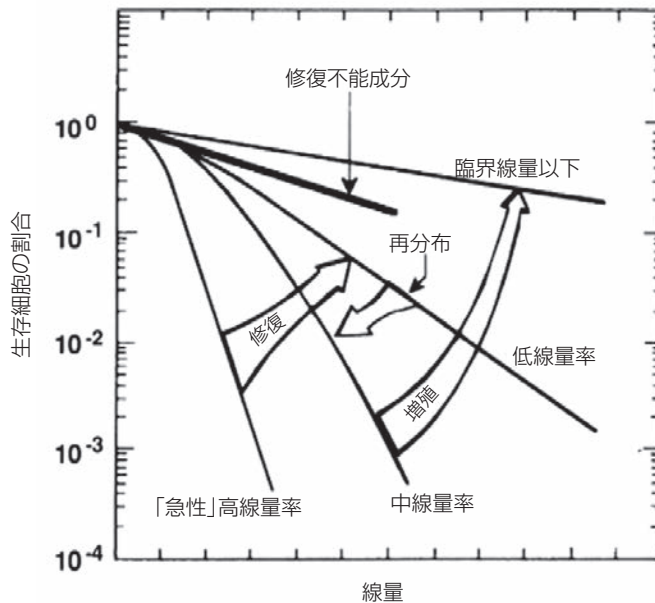


図 1.4 亜致死放射線損傷の修復，細胞周期の再分布，および細胞増殖によってもたらされる線量率効果 急性被ばくでの線量-応答曲線は、初期の広い肩が特徴である。線量率が下がると、より多くの亜致死損傷が修復されるため、生存率曲線は浅くなっていくが、細胞はもとの細胞周期で「動きが止まって (frozen)」進行しなくなる。線量率がさらに下がり、限られた線量率範囲に達すると、細胞周期が進んでも放射線感受性が高い G2 期での阻止によって蓄積して、分裂できない状態が続くため、生存率曲線は再び急峻になる。この臨界線量率より線量率がさらに低くなると、細胞は G2 期阻止を逃れて分裂できるようになる。そして、遷延被ばく中に細胞増殖が起こり、分裂による細胞の誕生が照射による細胞死を相殺するため、生存率曲線はより浅くなる (Hall と Giaccia, 2006)。



の高いG2期に蓄積している場合、線量率では「逆線量率効果 (reverse dose-rate effect)」もあり、細胞集団をわずかに増感させる。

#### 再増殖

(30) 放射線照射は、線量依存的に分裂遅延を引き起こし、その後、入れ替わりの早い組織では、細胞増殖が再開あるいは加速すらされるかもしれない。図1.4の太実線より上の一番上の線に、様々な線量率で連続照射した場合の細胞代替が細胞死を相殺する度合いを示す。細胞喪失を細胞代替で完全に相殺できる線量率は、組織ごとに著しく異なり、問題となる細胞の増殖能に依存する。幹細胞の増殖能が異常に高いラットの小腸について言えば、日数さえ限れば、4 Gy/日まで耐容できる (Quastler ら, 1959)。対照的に、増殖がより遅い犬の精巣は、動物の生涯を通して毎日照射すると0.0017~0.005 Gy/日までしか耐容できない (Casarett と Eddy, 1968; Fedorova と Markelov, 1978, 1979)。

(31) 細胞増殖率が低い組織では、放射線照射後、より長い時間を経過しても再増殖が起こらず、またクリティカルな線量率はよく分かっていない。照射後の組織再生不全は、組織における線維化および／あるいは長期間にわたる機能喪失をもたらす可能性がある。

#### 慢性放射線被ばくと影響

(32) 実験動物とヒトは、急性の一回線量より慢性的な低線量率照射の方が、高い総線量を耐容できる (Fliedner ら, 2002)。これは、上述の垂致死損傷修復に加えて、細胞、臓器、そして個体レベルの適応反応によるためである。したがって、低線量慢性放射線被ばくへの組織反応は、細胞損傷と適応過程の同時展開を反映している (Rigaud and Moustacchi, 1996; Wolff, 1996)。

(33) 放射線適応とは、慢性放射線被ばく中に、個体が生存能、生殖能、および正常機能の安定性を維持できるようになる放射線被ばく応答の修飾と定義される。放射線適応は、放射線耐性の増強として現れるので、損傷効果が認められない線量は、急性被ばくより慢性被ばくの方が有意に高い (Smirnova と Yonezawa, 2004)。線量の増加に伴い、適応反応の誘導は減少し、0.5 Gyを上回るとほとんど効果がない (Fliedner ら, 2002)。高LET放射線被ばくの場合、適応の効果に関する証拠 (研究) はわずかしかない。

(34) 適応の進展には、初期の急速で不完全な適応と、その後の適応継続期という2つの段階がある。急速な適応は放射線被ばく直後に進展し、抗酸化物質の自然レベルの上昇のような、既存の生理学的機構が関与する。適応継続期は徐々に進展し、DNA修復の刺激、G1期とG2期のチェックポイント誘導、タンパク質合成の誘導、細胞増殖の刺激、そして放射線防護系 (例: 内在性ストレスタンパク質または抗酸化物質) の活性化が関与する (Nogami ら, 1993; Ikushima ら, 1996; Seed ら, 2002)。小線量の放射線被ばく後の細胞に産生されるグル

タチオンも、免疫反応を刺激する効果がある (Kojima ら, 2002)。

(35) 慢性放射線症候群 (ChRS) とは、0.7~1.0 Gy を上回る放射線を全身被ばくし、2~3 年の累積線量が 2~3 Gy を上回る人に発症する臨床的症候群である (Barabanova ら, 2007)。ChRS は、造血と免疫反応の抑制、中枢神経系、心血管系、そして他の臓器系の構造・機能異常が特徴である。これらの影響の重篤度は、線量率と総線量によって決まる。電離放射線被ばくを中止すれば、修復過程が生じ、それによって、初期機能変化が急速に復帰し、造血機能が緩和に正常化する。回復の速度とその完全性は、組織損傷の程度に依存し、数十年も遅れることがある (Okladnikova ら, 1993, 1994; Akleyev と Kisselyov, 2002)。

#### 1.3.4 等効果関係

(36) 組織損傷の重篤度、総線量、被ばくあたりの線量、被ばく回数、総被ばく期間の関係を定量化するための試みから、様々な数学的モデルあるいは等効果関係式が得られてきた。これらのモデルは、放射線治療の研究と臨床腫瘍学に有用である。しかし、放射線治療後に重篤な合併症がないことから判断される最大組織耐性レベルでのみ適用しうることや、全組織または特定の組織の全応答に同じく適用できないことから、これらの放射線防護に関連した有用性は限定的である。さらに、多分割被ばくまたは、多くの年月にわたる慢性被ばくへの外挿には、不確実性が大きくなりがちである。それでも、事故後に起こるかもしれない慢性被ばくの  $ED_1$  を推定するには、これらの関係性にある程度の価値があるかもしれない。

(37) 最も一般的な手法は、線量  $D$  による影響を  $E$  とする式  $E = \alpha D + \beta D^2$  で示される生存率曲線モデルに基づく。この式には治療期間が考慮されておらず、別途考慮しなければならない。 $\beta D^2$  項の寄与は、時空間的に互いが近接した細胞内傷害間の相互作用に依存するため、線量と線量率に強く依存する。したがって、とても低い線量と線量率では、反応は  $\alpha$  によって決まるが、その測定は難しい。それでも、損傷への寄与が  $\alpha D$  項と  $\beta D^2$  項で等しくなる線量である  $\alpha/\beta$  比は、分割と低線量率の効果の記述に有用なパラメータである。 $\alpha/\beta$  比は組織の種類と特定の応答に依存して約 1 Gy から 15 Gy の範囲で変化する。一般に、増殖が緩和で晩発反応が生じる組織では、 $\alpha/\beta$  比が低くなる (約 6 Gy 以下、一般的な値として 3 Gy が通常選ばれる)。高い値 (一般的な値として 10 Gy が通常選ばれる) は、増殖が速く早期反応が生じる組織では、値が高くなる (Withers ら, 1980; Barendsen, 1982)。不完全な修復の影響は、項  $\beta D^2$  を  $g\beta D^2$  で置き換えることを考慮でき、 $g$  の値は、分割間の時間と連続被ばく期間の両方の関数である (Thames と Hendry, 1987; Steel, 2002)。

(38) 遅延時間または「開始時間 (kick-off time)」 $T_k$  後の組織の潜在的な倍加時間  $T_{pot}$  を式に考慮することによって、治療期間延長の効果を治療に取り込むことができる。

$$E = nd (\alpha + \beta d) - (T - T_k) (\log_e 2) / T_{pot}$$

$$E/\alpha = nd (1 + d/(\alpha/\beta)) - (T - T_k) (\log_e 2) / (\alpha T_{pot})$$

ここで、生物学的等価線量は  $E/\alpha$  で与えられ、それは、とても低い線量率、または高線量率を極小線量に多分割で照射した場合の総等価線量であり、つまり、上式の  $n \times d$  から再増殖の補正分を引いたものである (Fowler, 1989)。増殖による1日あたりの回復線量として表す実際の再増殖補正は、再生組織によって異なり、毎日の線量を2 Gy/日とすると、粘膜では<12日の遅延期間後に、0.8 Gy/日もの高値になり得る (Bentzen と Baumann, 2002)。しかし、早期反応から生じる晩発障害を除いて、事実上すべての晩発反応性の組織ではほぼ0となる。(Dorr と Hendry, 2001)。

(39) この用語の別の言い方は、基準スケジュールで分割あたりの線量を2 GyとしたEQD2 (2 Gy 分割での等価線量) である。生物学的等価線量またはEQD2は、部分的な治療を足し合わせられるので有用な概念であり、様々な回数の2 Gy 分割の治療に習熟しているほとんどの臨床医に良く理解されている。

(40) 上式は、放射線治療の異なる治療方式を関連づけるために得られたので、照射期間が最大6~7週間まで続き、分割あたりの線量が1~8 Gyの照射の治療線量に対しておおむね正確である。放射線防護に関心があるような、より長期の被ばくでは、外挿がより不確実になる。

(41) 組織の異なる体積への照射の効果は、この式で考慮されていない。最も単純な場合、体積が2倍になると、幹細胞が均一に分布する組織で、リスクのある標的細胞の数が2倍になる。しかし、多くの臓器の構造と構築の配置は、体積と応答の関係を複雑なものにしている(1.3.6項を参照)。

### 1.3.5 線エネルギー付与 (LET)

(42) LETの増加につれて、照射細胞の線量-生存率曲線における初期と最終の傾きは急峻になり (図 1.5)、致死性への重致死傷害の蓄積の寄与は相対的に小さいものになるので、分割被ばく間での重致死損傷回復は減少する。潜在的致死損傷の回復と緩慢な修復も、LETの増加につれて減少する。これらの要因が寄与する結果として、線量または分割あたりの線量が減少するにつれて、高LET放射線の生物効果比 (RBE) は増加する (Field と Hornsey, 1979) (図 1.6)。そして、単一ヒット事象だけが効果的な低線量 (<0.5 Gy) と低線量率 (<0.2 Gy/分) で一定になる傾向がある。これらの考察は、臨床で使われる高速中性子とRBEがほぼ同じで、深部線量特性がとても優れている炭素イオンを臨床的に用いる場合にも適用できる。LETの増加に伴って減少する細胞内傷害の修復とは対照的に、再増殖はLETに依存しないようである (UNSCEAR, 1982)。

(43) 分割あたりの線量減少に伴うRBEの増加は、単一細胞だけではなく組織でも見られる。修復能に依存して、RBEも組織間で異なる。分割あたりの線量減少に伴うRBEの増加、組織間でのRBEのばらつき、そして、脊髄や脳で見られる晩発反応は、造血組織や皮膚で見



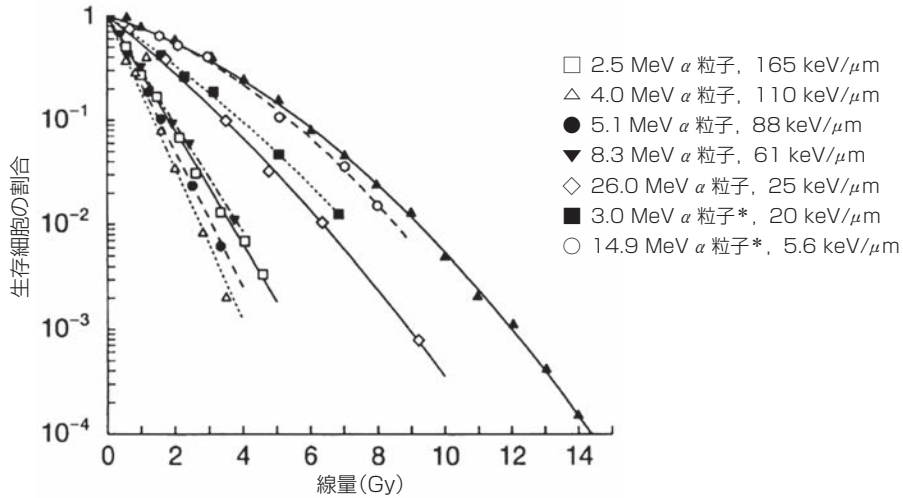


図 1.5 200 kV の X 線 (▲) または LET が増加する放射線を試験管内で被ばくしたヒト腎細胞の生存率曲線 (Barendsen, 1968 から複製)。

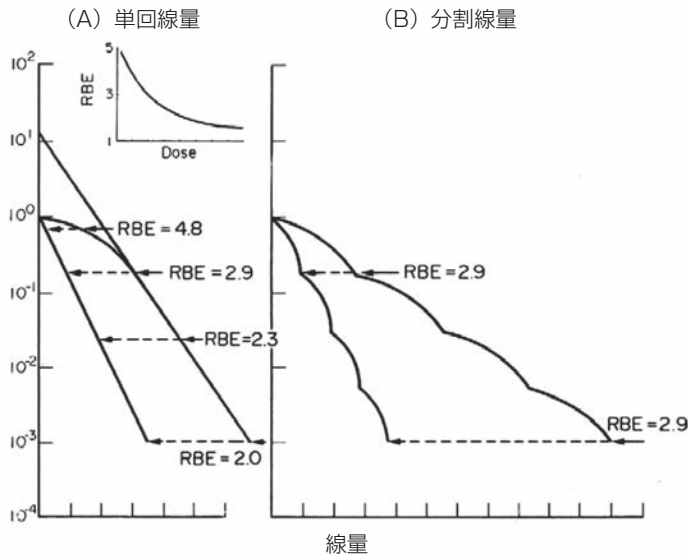


図 1.6 X 線または高速中性子線に被ばくした哺乳類細胞の典型的な生存率曲線

- (A) 単回線量 X 線では生存率曲線が大きな初期の肩を持ち、高速中性子線では初期の肩がより小さくなり、最終的な傾きがより急峻になる。形状の違いの結果として、生物学的効果比 (RBE) は、挿入図に示すように、低線量で大きく、線量の増加に従って減少する。
- (B) 分割照射 それぞれの RBE が (A 図に示すように) 2.9 になるような等しい X 線か高速中性子線の 4 分割の効果を示す。各生存率曲線の肩は、各分割治療で表されるので (垂致死損傷の完全修復に十分な時間が考慮されれば)、4 分割の RBE は、分割あたりの同じ線量の 1 回治療と同じになる。このように、A 図の挿入図の線量に対する RBE の関係を示す曲線は、単回線量または分割治療の場合は分割あたりの線量のいずれかに適用できる (ICRP, 1984)。

\* (訳注) Publ.118 原著は alpha deuteron。ICRP の原著者のひとりと出典の関連文献 (Barendsen, 1963) を検討して修正。

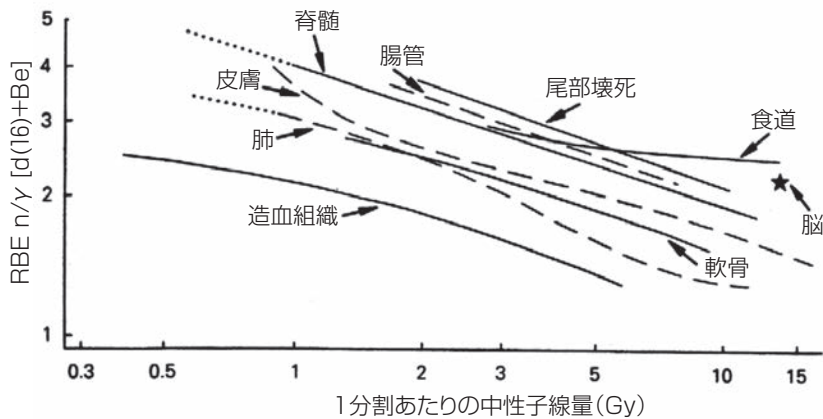


図 1.7 様々な正常組織における分割あたりの中性子線量による生物学的効果比 (RBE) の変化 (Field と Hornsey, 1979)。

られる早期反応より高い RBE を持つこと、などの特徴を図 1.7 に示す。これらの様相と、組織反応 (確定的影響) の RBE の他の多くの詳細については、以前に記述されている (ICRP, 1990)。

### 1.3.6 臓器への部分照射

(44) 高線量照射を受ける組織の体積は、耐容推定値に影響する。体積効果を理解するためには、構造的な組織耐容性と、臨床的または機能的な耐容性とを区別することが重要である。構造的耐容性は単位体積または単位面積あたりの放射線感受性に依存し、照射体積によって変化するという証拠はほとんどない。しかし、照射された組織・臓器の機能維持能は、照射体積と組織構造によってかなり変わる。

(45) 腎臓または唾液腺のような対をなす臓器、および肺と肝臓のように FSU が並行に配置された臓器は、臓器全体の照射への耐容性は低い、小さな体積では、はるかに高線量を、臓器全体の機能を損なわずに照射できる。これは、そのような臓器がかなりの機能的な供給予備力を持つため、通常の生理学的条件下では、臓器の約 30% が適切な機能の維持に必要である。そのような組織では、それ以下では、たとえ高線量後でも機能損傷が起こらないしきい体積が存在する。このしきい体積以上では、損傷は通常、段階的な応答になる (すなわち、線量が増すにつれて、全か無かの二値的な応答というよりも、線量増加に伴い、臓器機能傷害が重篤化する)。

(46) 対照的に、脊髄のような臓器はより連続的な組織である。直列編成の臓器では、1つの重要なサブユニットの不活化によって、臓器全体の機能が喪失する可能性がある。(Withers ら, 1988)。そのような組織では、ある線量を下回ると正常に機能し、上回ると機能を喪失する (例: 放射線誘発の脊髄症または小腸閉塞) という二値的な放射線損傷が予期される。同じ

放射線の線量でいずれかのサブユニットが不活化する確率は、照射組織の長さに依存して高くなる。これらの組織では、たとえ線量が不均一で小さなホット・スポットであっても、合併症リスクは高線量域で強く影響を受ける。

(47) 部分体積照射および不均一な線量分布について、正常組織合併症発生率 (NTCP: Normal Tissue Complication Probability) を推定するために、いくつかの理論モデルが開発されてきた。これらのモデルは、複雑な線量と照射体積の分布を単一の線量パラメータに集約し、損傷リスクの数学的記述法を構築している。モデルには少なくとも2つのパラメータがあり、1つはある損傷確率 (例: 50%) に対する線量を記述し、もう1つは線量-応答関係の峻度を記述する。そのようなモデル化は、単純なベキ乗則の式 (Lyman, 1985) から始まり、より生物物理学的な根拠に基づいたモデル (Kutcher and Burman, 1989) が続いた。他のモデルでは、組織内の FSU の構成または「直列性 (seriality)」の程度に関連するパラメータを用いることも試みられた (Withers ら, 1988; Kallman ら, 1992)。しかし、実は、臓器は単に機能ユニットの鎖として構成されるわけではなく、純粋に直列的に構成される組織はない。さらに、直列構造・並列構造という単純な分類では、照射領域以外からの細胞の移動と再生の影響、または、臓器内の部位による感受性差、または、臓器内の支援血管網の損傷による晩発放射線傷害の進展への主要な寄与が考慮されない。したがって、照射体積による組織耐容性の変化を予測するモデルは、注意して取り扱うべきである。また、それらは、高線量域で正常組織体積を減らした強度変調放射線治療の線量増加試験から得られる新しい臨床データを使って、絶えず再評価されるべきである。部分臓器照射の臨床データは、論評されている (Ten Haken, 2001; Marks ら, 2010)。

### 1.3.7 非細胞致死性の放射線影響

(48) 放射線影響は、傷害の重篤度と、照射から傷害発現までの時間が、標的細胞の細胞死、特性 (放射線感受性、修復能、増殖率など) と組織の構造に依存するとする標的細胞モデルに基づいて伝統的に記述された。しかし、細胞殺傷が、照射組織で見られる影響のすべて、とりわけ晩発性影響を説明できるわけではないことが現在では明らかになってきている。照射組織内に産生される活性酸素種 (ROS: Reactive Oxygen Species) と活性窒素種 (RNS: Reactive Nitrogen Species) は、細胞の DNA を損傷することに加えて、タンパク質、脂質、炭水化物、そして、その他の複合分子を変化させ、さらに情報伝達経路を開始する。付加的な変化は、細胞死に二次的に生じる。例えば、放射線治療後の一般的な晩発性副作用である線維症の原因は、早期老化や、有糸分裂後の分化の加速により、照射された間葉系細胞 (線維芽細胞、筋線維芽細胞、平滑筋細胞) がコラーゲンを過剰に生成することによって、細胞死によるのではない。現在、晩発放射線影響のパラダイムは、主に標的細胞の細胞死に基づくものから、損傷細胞からのサイトカインとその他の介在物質の放出が関与し細胞死だけではなく、細胞機能も変

化させる組織応答や細胞死を引き起こす統合的な組織応答に基づくものにシフトしてきている (Denham ら, 2001; Bentzen, 2006; Brush ら, 2007)。これらの組織応答 (例: サイトカイン連鎖反応) は, 相当量の細胞死や明白な組織損傷の発現のかなり前に開始され, 長期にわたって続くかもしれない。しかし, 関連する機構は, 必ずしも完全に理解されているわけではない。

(49) 臨床放射線治療における正常組織毒性に関するあと 1 つの特徴は, 線量の分割に関係する。治療では, 数週間にわたって, 傷害, 修復, 炎症, 補償応答という動的な過程を経る一連の損傷が組織にもたらされる。したがって, 分割放射線治療の期間中に, 細胞と分子の応答は, 増悪, 抑制または変化し, 治療期間の終了近くに照射された「正常 (normal)」組織と, 最初に照射された正常組織とは大きく異なる (Denham と Hauer-Jensen, 2002)。

(50) 要するに, 臓器と組織の放射線応答は, 相互に作用し, とともに放射線被ばく後に認められる病理生態学的変化の原因となる次の 3 つの異なる傷害過程の総和として考えると理解しやすい: (a) 細胞致死性放射線影響 (クローン形成能をもつ細胞の死/アポトーシス); (b) 機能的 (非細胞致死性) 放射線影響, (c) 二次的 (反応性) 影響 (Denham ら, 2001)。

### 1.3.8 応答の不均一性

(51) ある集団内の個人群の放射線応答は不均一である。原因の一部は遺伝的であり, 応答に影響する遺伝子発現プロファイルが個人により異なる。ごく少数の個人 (1% よりずっと少ない) が, 重大な修復遺伝子の変異がホモ接合性であり, 結果として平均的なヒトより 2~3 倍感受性が高い。残りは, これらの遺伝子や, 放射線感受性への寄与がより小さい多くの他の関連遺伝子についてヘテロ接合性である。集団全体の感受性は広い分布をもち, それは組織または臓器の損傷に対する線量-発生率曲線の傾きを左右する。さらに, ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者集団で認められる大きな応答のように, 合併症を招く遺伝子外の後成的要因もある。これらの影響について, 個々の臓器系の章で述べる。

## 1.4 参考文献

- AGIR, 2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.
- Akleyev, A.V., Kisselyov, M.F., 2002. Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River. Fregat, Chelyabinsk.
- Barabanova, A.V., Baranov, A.E., Bushmanov, A., et al., 2007. Chronic Radiation Sickness due to Uniform Irradiation. Slovo, Moscow, pp. 85-101.
- Barendsen, G.W., 1968. Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer In: Current Topics in Radiation Research, vol. 4. Ebert and Howard, Amsterdam, pp. 293-356.
- Barendsen, G.W., 1982. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1981-1997.

- Bentzen, S.M., 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy : radiobiology meets molecular pathology. *Nat. Rev. Cancer* 6, 702-713.
- Bentzen, S.M., Baumann, M., 2002. The linear-quadratic model in clinical practice. In : Steel, G.G. (Ed.), *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London, pp. 134-146.
- Brush, J., Lipnick, S.L., Phillips, T., et al., 2007. Molecular mechanisms of late normal tissue injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 17, 121-130.
- Casarett, G.W., Eddy, H.A., 1968. Fractionation of dose in radiation-induced male sterility. In : Brown, D.G., Cragle, R.G., Noonan, T.R. (Eds.), *Dose Rate in Mammalian Radiation Biology*, U.S. Atomic Energy Commission Report CONF-680410, Washington, DC, pp. 14.1-14.10.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., 2002. The radiotherapeutic injury—a complex 'wound'. *Radiother. Oncol.* 63, 129-145.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Peters, L.J., 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury ? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1105-1106.
- Dorr, W., Hendry, J.H., 2001. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother. Oncol.* 61, 223-231.
- Fedorova, N.L., Markelov, B.A., 1978. Functional activity of the testes of dogs exposed to chronic gamma irradiation over a 3-year course. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 12, 42-47.
- Fedorova, N.L., Markelov, B.A., 1979. Spermatogenesis in dogs after cessation of 3 years of chronic gamma-irradiation. *Radiobiologia* 19, 81-85.
- Field, S.B., Hornsey, S., 1979. Neutron RBE for normal tissues. In : Barendsen, G.W., Broerse, J.J., Breur, K. (Eds.), *High LET Radiations in Clinical Radiotherapy*. Pergamon Press, New York, pp. 181-186.
- Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis : mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother. Radiopharm.* 17, 405-426.
- Fowler, J.F., 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 62, 679-694.
- Fowler, J.F., 2006. Development of radiobiology for oncology—a personal view. *Phys. Med. Biol.* 51, R 263-R 286.
- Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- Hendry, J.H., Lord, B.I. (Eds.), 1995. *Radiation Toxicology : Bone Marrow and Leukaemia*. Taylor and Francis, London.
- Hendry, J.H., Jeremic, B., Zubizarreta, E.H., 2006. Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev. Panam. Salud. Publica.* 20, 151-160.
- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. *Ann. ICRP* 14 (3).
- ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. *Ann. ICRP* 20 (4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21 (1-3).
- ICRP, 2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. *Ann. ICRP* 33 (1/2).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4).
- Ikushima, T., Aritomi, H., Morisita, J., 1996. Radioadaptive response : efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells. *Mutat. Res.* 358, 193-198.
- Joiner, M.C., Marples, B., Lambin, P., et al., 2001. Low-dose hypersensitivity : current status and possible mechanisms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 379-389.
- Jung, H., Beck-Bornholdt, H.P., Svoboda, V., et al., 2001. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 61, 233-246.



- Kallman, P., Agren, A., Brahme, A., 1992. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int. J. Radiat. Biol.* 62, 249–262.
- Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157, 275–280.
- Kutcher, G.J., Burman, C., 1989. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16, 1623–1630.
- Lyman, J.T., 1985. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.* 8 (Suppl.), S 13–S 19.
- Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 10–S 19.
- Michalowski, A., 1981. Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. *Radiat. Environ. Biophys.* 19, 157–172.
- Nogami, M., Huang, J.T., James, S.J., et al., 1993. Mice chronically exposed to low dose ionizing radiation possess splenocytes with elevated levels of HSP 70 mRNA, HSC 70 and HSP 72 and with an increased capacity to proliferate. *Int. J. Radiat. Biol.* 63, 775–783.
- Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1993. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in the USSR. *Med. Radiol.* 38, 24–28.
- Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. *Sci. Total Environ.* 142, 9–17.
- Potten, C.S., 1985. *Radiation and Skin*. Taylor and Francis, London.
- Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1983. *Cytotoxic Insult to Tissue: Effects on Cell Lineages*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1995. *Radiation and Gut*. Elsevier, Amsterdam.
- Quastler, H., Bensted, J.P., Lamerton, L.F., et al., 1959. Adaptation to continuous irradiation: observations on the rat intestine. *Br. J. Radiol.* 32, 510–512.
- Rigaud, O., Moustacchi, E., 1996. Radioadaptation for gene mutation and the possible molecular mechanisms of the adaptive response. *Mutat. Res.* 358, 127–134.
- Scherer, E., Streffer, C., Trott, K.R., 1991. *Radiopathology of Organs and Tissues*. Springer-Verlag, Berlin.
- Seed, T.M., Fritz, T.E., Tolle, D.V., et al., 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv. Space Res.* 30, 945–955.
- Shrieve, D.C., Loeffler, J.S. (Eds.), 2011. *Human Radiation Injury*. Lippincott, Wilkins and Williams, Philadelphia.
- Smirnova, O.A., Yonezawa, M., 2004. Radioresistance in mammals induced by low-level chronic irradiation: modeling and experimental investigations. *Health Phys.* 87, 366–374.
- Steel, G.G., 2002. The dose-rate effect: brachytherapy and targeted radiotherapy. In: Steel, G.G. (Ed.), *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London, pp. 192–216.
- Ten Haken, R.K., 2001. Partial organ irradiation. *Semin. Radiat. Oncol.* 3, 181–268.
- Thames, H.D., Hendry, J.H., 1987. *Fractionation in Radiotherapy*. Taylor and Francis, London.
- UNSCEAR, 1982. *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*. Report to the General Assembly with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988. Report Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. *Effects of Ionizing Radiation*. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.
- Wheldon, T.E., Michalowski, A.S., Kirk, J., 1982. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. *Br. J. Radiol.* 55, 759–766.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. *Radiat. Res.* 38, 598–613.

- Withers, H.R., Peters, L.J., Kogelnik, H.D., 1980. The pathobiology of late effects of radiation. In : Meyn, R.F., Withers, H.R. (Eds.), *Radiation Biology and Cancer Research*. Raven Press, New York, pp. 439- 448.
- Withers, H.R., Taylor, J.M., Maciejewski, B., 1988. Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 751-759.
- Wolff, S., 1996. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents. *Mutat. Res.* 358, 135-142.





## 2. 組織と臓器の放射線応答

### 2.1 造血系と免疫系

#### 2.1.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(52) 造血系は構造的にも機能的にも免疫系と結びついており、安定した数の末梢血細胞と免疫のホメオスタシス（恒常性）を維持している。免疫系でもっとも重要な基本となる器官は骨髄と胸腺であり、加えて二次および三次のリンパ組織がある。造血幹細胞（haematopoietic stem cell; HSC）は定常状態の造血や胸腺 T リンパ球形成の維持、さらに放射線によって誘発された骨髄抑制から多系列の造血系を再構築するに際して中心的な役割を果たす。造血幹細胞のほとんどは骨髄ニッチェ（凹み）の中で見出されるが、それらの一部は成人期を通して血流を介し移動し続ける。胸腺、リンパ節、脾臓、扁桃、パイエル板、および粘膜の孤立リンパ節は、リンパ組織の中核と辺縁臓器を構成し、これらすべては造血系に所属する。胸腺は長期間にわたる前駆細胞の自己複製を維持できず、T 細胞を継続的に産生するには、骨髄からの初期 T 細胞前駆細胞や造血幹細胞の移行に依存する。

(53) 造血では、骨髄と胸腺の中に存在する特殊な場所（ニッチェ）から、すべての血球系列がえられる（Ladi ら, 2006; Scadden, 2006）（図 2.1 を参照）。組織恒常性の維持には、成人で毎日およそ  $2 \times 10^{11}$  個の赤血球、 $1 \times 10^{11}$  個の白血球、および  $1 \times 10^{11}$  個の血小板が作られる。したがって、造血組織は毎日およそ  $4 \times 10^{11}$  個の血球を産生している。この驚くべき造血系では、多能性幹細胞や前駆細胞が階層的にならんだ形で構成され、それらが多様な分化の選択肢を徐々に失いながら、特定の系列に運命づけられた前駆細胞になり、その後、成熟した末梢血細胞へと分化し続けてゆく。造血幹細胞は多分化能と自己複製能を有し、ほとんどが静止期にあり生涯維持される少数の細胞で、それらは、数か月から数年で入れ替わりはするが、その数は動的に制御されている（Chen, 2004; Sheperd ら, 2004）。

(54) 幹細胞ニッチェは、異なる種類の細胞と、組織基質、パラクライン因子（近傍細胞への分泌）、および代謝産物からなる特別な環境をつくり、3次元のニッチェを構築することに加え、成人での幹細胞の生存、自己複製、および分化を制御する上で重要な役割を果たしている。体液因子、細胞の代謝、神経による刺激の間には、複雑な相互作用がある（Arai ら, 2004; Fuchs ら, 2004; Zhu と Emerson, 2004; Ladi ら, 2006; Scadden, 2006）。血管、血管周囲、および骨内膜の細胞が、骨内膜の表面付近にある特異な骨髄ニッチェや一般的な骨髄ニッチェ形成に寄与していると思われる。特定のニッチェ部位から出される特異なシグナル

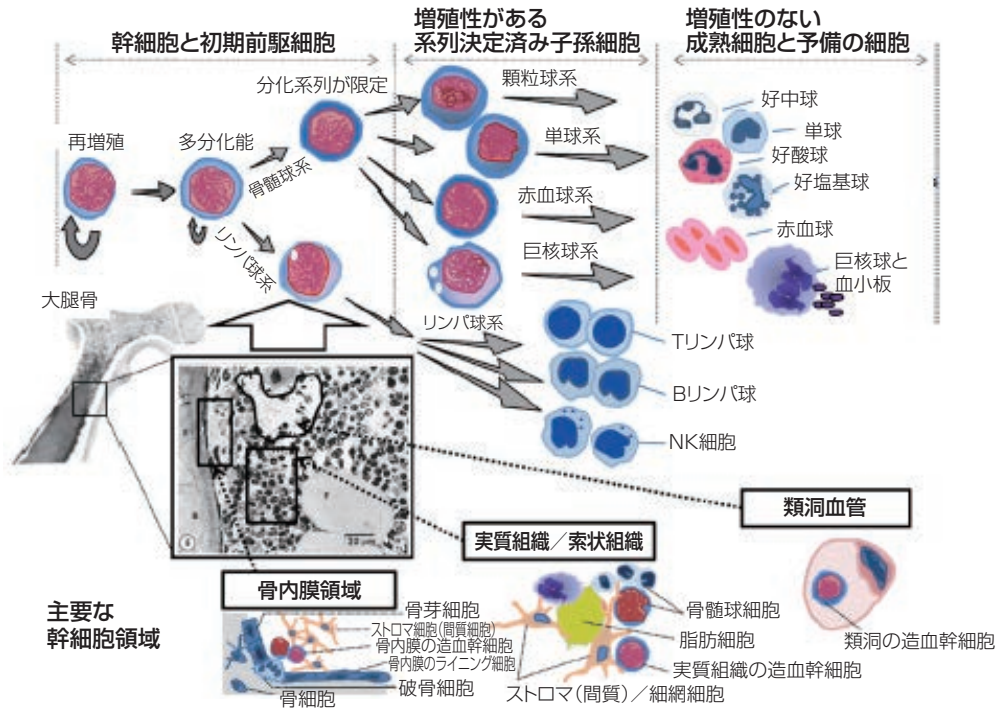


図 2.1 造血系組織の全体像

主要な活動は、血流で循環する各種の成熟した機能細胞を産生することである。骨髄は自己再生と増殖を行う階層型の組織であり、少数の幹細胞とそれから生まれた系列が決定された子孫細胞（前駆細胞と呼ぶ）から成り立っている。これらの細胞の主要な機能は、低頻度の分裂サイクル後に非対称型の自己再生を行うこと、および特定の血球系列に分化することである。幹細胞とごく初期の前駆細胞は、骨髄の中にある3つの主要な機能区分のうち最初のを形成し、それに対し、2番目と3番目の区分は、増殖性があり系列決定済みの前駆細胞、および増殖性のない成熟細胞と予備の細胞に割り当てられている。造血幹細胞は次の3つの領域内に存在している。i) 骨内膜、ii) 実質組織/索状組織、および iii) 類洞血管領域である。掲載した図は、米国衛生研究所のオンライン・レポート（NIH, 2008）に掲載の基本概念に基づき、米国メリーランド州ベセスダの Tom Seed 博士が変更を加えたものである。NK: ナチュラルキラー。

は、幹細胞が維持、複製、分化を促す。重要なこととして、このニッチェは、生理学的な問題が生じた状況下で必要な幹細胞の機能の変化をもたらす（Fuchs ら, 2004; Scadden, 2006）。成人の造血幹細胞の大部分は骨髄の中にあるが、非常に少ない数ではあるが流血中に循環しているものもある。これらの造血幹細胞は、特有の刺激に反応して、骨内膜ニッチェや髓洞ニッチェから流血中へ動員され、また戻る。循環する造血幹細胞の正確な生理学的役割は明確になっていない。それらは、すぐに使える造血幹細胞源、または骨髄ニッチェに戻ることで、造血幹細胞の動作と生理学的な状態に影響を及ぼしているかもしれない。造血幹細胞は、ホメオスタシスの維持において、また化学療法や放射線を受けた際などで、造血系と免疫系の全体を再生できる。根本的な問題は、定常状況や放射線での血球枯渇といった対照的な状況で、これら

のニッチェが定常状況や、放射線による血球細胞の枯渇といった相対する状況での造血幹細胞と前駆細胞の維持と再生にどのような影響を及ぼすか、ということである。

(55) 骨髄と胸腺は、造血組織とリンパ組織の中核であり、ほぼすべてのリンパ球の産生を担当している (UNSCEAR, 2008)。免疫組織のすべての細胞は、骨髄に由来する造血幹細胞から派生したものである。出生後における T リンパ球産生の維持には、骨髄からの前駆細胞や造血幹細胞が胸腺に恒常的な流入が必要である。未熟な B 細胞とナチュラルキラー細胞は、骨髄内にある特化されたニッチェの中で産生されるのに対し、幼弱な胸腺前駆細胞は骨髄から血流を介して胸腺に到達し、複雑な過程をへてナイーブ T 細胞をつくる。胸腺は、さまざまな T 細胞サブセットと系列を産生する。その中には特化された T 細胞ニッチェに依存して個別のエフェクター活性と発生経路を持つ CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> の各 T 細胞サブセット、調節性 T 細胞、 $\gamma/\delta$  T 細胞、および NKT 細胞が含まれる (Ladi ら, 2006)。最近になって、T 細胞による組織損傷に関する Th1/Th2 仮説についての最初の大きな見直しが提案された (Iwakura と Ishigame, 2006; Steinman, 2007)。「Th17 仮説」と呼ばれる新しいモデルでは、サイトカイン IL-23 と、それにより誘導される CD4<sup>+</sup> T 細胞の IL-17 産生ヘルパー T 細胞の複雑な相互作用が関与している。Th17 細胞は、IL-6 と腫瘍壊死因子 (tumour necrosis factor ; TNF) を産生するが、インターフェロンガンマ (interferon- $\gamma$ ; IFN- $\gamma$ ) は産生しない。Th17 仮説は、最終的には組織損傷の回復を制御するサイトカインや T 細胞サブセットの布陣に関して増え続ける情報に対応できるようにさらに改められるであろう。免疫系は、一次器官、二次器官、三次器官に区分される (Picker と Butcher, 1992)。胸腺内で産生されたナイーブ T 細胞は、血流を介して二次リンパ器官 (リンパ節、脾臓、パイエル板) に達し、そこで同種抗原によって活性化される。一度活性化されると、リンパ球は皮膚や腸などの三次の、非リンパ部位に入って、感染の除去に参加できるようになる。小腸の三次リンパ部位は生体の防衛にとって重要で、そこに常駐している T 細胞は腸上皮リンパ球と呼ばれる。

### 2.1.2 急性放射線症：造血への影響

(56) 放射線治療または事故や核兵器による放射線に被ばくした人から得られたデータは、放射線に対する人の線量応答関係をあきらかにし、影響を医療管理や造血増殖因子により軽減するための情報源として機能してきた (UNSCEAR, 1988 a; Anno ら, 1989, 2003; Hendry と Lord, 1995; Baranov, 1996; Waselenko ら, 2004)。利用可能な情報源から得られたデータを、表 2.1 に示す。

#### 急性放射線被ばくした人体の LD<sub>50/60</sub>

(57) 全身被ばく (total-body irradiation ; TBI) した後の致死率は、線量と線量率によって異なる。人体の放射線被ばくに関して蓄積されたデータを再検討したところ、LD<sub>50/60</sub> (比

表 2.1 線量とヒトの致死の関係に関する情報源 (医療管理と造血因子)

放射線源	発生年/場所	被ばく者数/推定線量	治療	参考文献
15 キロトン核兵器	広島, 1945	負傷者 $n = 150,000$ , 死者 $n = 75,000$ , 全生存者 $< 3$ Gy	医療管理	Shimizu ら (1992)
原子炉	チェルノブイリ, 1986	$n = 214, 1 - > 13$ Gy	医療管理	Baranov ら (1996) Fliedner ら (1996) Georges と Storb (1997)
$^{137}\text{Cs}$ 放射線治療装置	ゴイアニア (ブラジル), 1987	$n = 10$ , 全身線量 2.5-7 Gy	Immunex (GM-CSF 製剤) 投与, 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ , i.v.	Butturini ら (1988)
$^{60}\text{Co}$ 医療用滅菌器	サンサルバドル, 1989	$n = 3$ , 全身線量 3-10 Gy, うち 2 人の労働者が 20 Gy の部分被ばく (脚部, 足部)	Leukine (GM-CSF 製剤) 投与, 240 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , i.v.	Rafael-Hurtado ら (1996)
$^{60}\text{Co}$ 線源	イスタンプール (トルコ), 1998	$n = 10$ , 0.7-4.0 Gy 遷延被ばく	Neupogen (G-CSF 製剤) 投与, 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$	IAEA (2000)
原子炉由来の $^{60}\text{Co}$	イスラエル, 1990	$n = 1$ , $> 10$ Gy	BMT 後に IL-3, GM-CSF の投与	Nagler ら (1996)
$^{60}\text{Co}$	ニヤスヴィシユ (ベラルーシ), 1991	$n = 1$ , 12-15 Gy	初期 (3-6 日目) の GM-CSF 投与の後 IL-3 と GM-CSF 投与 (6-31 日目)	Baranov ら (1994)
ガンマ線・中性子線混合	東海村 (日本), 1999	$n = 3$ , 8-13 Gy	幹細胞移植, G-CSF, エリトロポエチン, トロンボポエチン投与	Chiba ら (2002) Nagayama ら (2002)
$^{60}\text{Co}$ 線源	河南省 (中国), 1999	$n = 3$ , (a) 6.1 Gy (b) 3.4 Gy (c) 2.4 Gy	医療管理, 抗生物質, 輸血, 栄養管理, GM-CSF (50-400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ ), エリトロポエチン (120 U/kg/日) 投与	Liu ら (2008)
$^{192}\text{Ir}$ 線源	ヤナンゴ (ペルー), 1999	$n = 1$ , 全身被ばく $< 3$ Gy, 右大腿に 80 Gy	G-CSF 投与 (300 $\mu\text{g}/\text{日}$ )	Zaharia ら (2001)
$^{60}\text{Co}$ 頭部治療装置	サムットプラカーン県 (タイ), 2000	$n = 10$ , $\geq 2$ Gy (うち 4 人が $> 6$ Gy)	Lenograstim (G-CSF 製剤), 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ および GM-CSF, 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与	Jinratana ら (2001)

GM-CSF: 顆粒球マクロコロニー刺激因子, G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子, BMT: 骨髄移植, IL-3: インターロイキン-3, i.v.: 静脈注射  
 注意: 上記のいずれでも, コロニー刺激因子を投与した場合には, 医療管理も行われた。

較的高線量の被ばく後 60 日の時点の 50% 致死線量) は、医療管理が行われなかった場合で約 3.3~4.5 Gy、抗生物質、血液製剤、輸液、止痢剤、栄養剤などを含む医療管理が提供された場合で 6~7 Gy であるとされている (UNSCEAR, 1988 b; Anno ら, 1989, 2003; Baranov, 1996; Waselenko ら, 2004)。これらの研究では、造血増殖因子の投与はなかった。医療管理による有意な生存率向上は、大型動物による実験で実証されてきた (Byron ら, 1964; MacVittie ら, 1991, 2005)。イヌでは良好な医療支援と増殖因子を使用することでしきい線量を約 2 倍に増やすことができ (MacVittie ら, 1991)、これらのアプローチを被ばくした人に適用できる可能性を示している。医療管理による有意な生存率向上は、チェルノブイリ事故前や、事故当時の経験の 1 つの特徴と考えられた (Baranov と Guskova, 1990; Baranov, 1996)。これらは、大量の放射線を受けた人に対しては、医療管理をケアの標準として用いることの大切さを示すものである。

#### 事例データの要約

(58) 致死的な可能性のある放射線に被ばくした場合の医療管理は、造血症候群からの回復を成功させるために不可欠である。放射線の被ばくは一様ではなく、同質でもない可能性が高いことから、造血の自発的な再生が起こる可能性は常に存在する。放射線事故の被害者への肝細胞増殖因子の投与は便益をもたらす可能性があるが、著しく不均等で制御できない放射線被ばくの性質、そして解析に利用できる人数が不十分なので、生存率向上をしっかりと評価し、LD<sub>50/60</sub> に及ぼす影響を明らかにすることを難しくしている。造血以外の影響が複合的に発症した場合は、治療の枠組みが複雑になり、生存の可能性が低下する可能性がある。

#### 致死的な放射線被ばくの病態生理学

(59) 動物と人に対する 1 回の致死的な放射線被ばくは、急性放射線症候群 (ARS) をもたらす (Baranov ら, 1988; Anno ら, 1989)。造血系は、ARS を示す臓器のなかで、最も敏感である。造血症候群の臨床的に認識される兆候は、2~10 Gy の放射線被ばくを受けた後に見られる。放射線誘発骨髄抑制では、線量レベルに応じて造血幹細胞と前駆細胞が死滅し、特定の種類のリンパ球ではアポトーシス (急性の細胞死) が生じるため、一過的または長期的な好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症が発生する。自己拘束性の多様な T 細胞レパトリーが回復するかどうかは、造血幹細胞の回復と、それを胸腺が受け入れた結果起こる T リンパ球産生に依存する。

(60) 致死的な照射を受けた後の造血症候群は、24~48 時間以内に発症する深刻なリンパ球減少症が特徴である。急速に生じるリンパ球枯渇の動態は、被ばくのレベルを推定するために使用されてきた (Baranov ら, 1988; Fliedner, 1988)。これに続いてさまざまな時間経過で生じる好中球減少症と血小板減少症は、被ばく線量と、好中球および血小板の血流中での半減



期に依存する。好中球の消失動態は、信頼性の高い線量測定方法であると考えられてきた (Baranov ら, 1988; Gusev ら, 2001)。

(61) 好中球減少症と血小板減少症が生じた状況では、おおむね照射後 14~28 日以内に感染合併症と出血症状に起因する死亡が生じる。生存で見た治療の効果は、造血幹細胞と前駆細胞の保護および回復の促進に依存する。つまり臨床的に管理できる時間的限界までに、成熟した機能好中球と血小板の産生を回復させようかどうかにかかっている。もしも骨髄抑制というこの危機的な期間を生き延び、かつ (種々の急性症状のなかで) 造血症候群のみが発症する症例は、回復するものと思える。ただし、高線量の全身に被ばくでは、多臓器症候群が発症する (Azizova ら, 2005; Flidner と Meineke, 2005)。

(62) 高線量全身被ばく後の免疫抑制は、複数回の化学療法、または幹細胞移植前に骨髄破壊的な移植前治療を受けた場合の免疫抑制と共通の問題である。最大 1 年に及ぶナイーブ T 細胞の再生の大幅な遅延、T 細胞レパトリーが限られてしまうこと、さらに機能的樹状細胞と T 細胞相互作用の弱体化などで、患者は感染合併症のリスクにさらされる。

#### 急性放射線症での医療管理

(63) ARS に対する医療管理に関する最も大きな経験は、モスクワ生物物理学研究所の臨床部門によって行われたチェルノブイリおよび他の事故の症例の治療から得られた。これらの知見はドイツにあるウルム大学の臨床生理学/産業医学・社会医学教室との共同研究で計算データベースに入力されている。これらの研究は、深刻な ARS を発症した患者に対する医療管理の大切さと同時に、骨髄移植 (bone marrow transplantation ; BMT) または幹細胞移植は最小限の役割しかないことを示す (Baranov ら, 1988; Flidner ら, 1996; Densow ら, 1997; Georges と Storb, 1997)。このデータベースは、致死的な線量を全身被ばくした可能性のある人の反応に関する情報を提供しており、事故による被ばく後の治療を理解するために重要である。

(64) 比較的均一な全身照射を受けた後、深刻な ARS を発生させる線量に相関する最も関連性の高いパラメータは、末梢血中の好中球の絶対数 (ANC) が  $500/\mu\text{L}$  まで減少した日 (d500) であると言われている (Baranov ら, 1988; Baranov, 1996)。患者が  $d500 \leq 14$  であれば、全身の被ばくが 5~6 Gy であることに対応し、非常に深刻な骨髄抑制につながる。チェルノブイリ事故以前は、深刻な骨髄抑制を発症した既知の ARS 患者はわずか 6 人であり、医療管理により造血が直ちに回復することを示していた。これらの患者での d500 の値は 9.5~14.0 日であった。これらの数値は、均一なガンマ線照射では 6~8 Gy を上回らない線量に対応している。チェルノブイリの 28 人の患者のうち、14 人は非常に深刻な骨髄抑制を発症し、14 人は造血が自然回復した。これらの患者の回復は、最大 8 Gy に達する全身被ばくを受けても、造血の自然回復が起こりえることを示す。4.7~8.3 Gy の全身被ばく推定線量に達し

た8人の患者から得られた好中球回復曲線を評価すると、各患者はd500後の1~4日以内にANCレベルが $100/\mu\text{L}$ 未満になったことが観察された(Baranovら, 1988; Baranov, 1996)。4~5 Gyの線量を受けた後、好中球減少期間は高熱と感染の時期と全く重なり、5~6 Gyを受けたすべての患者ではこれらの徴候がいつそう重症進行性であったことも観察された。これらのデータは、d500により致命的な被ばくであることが推定され、ANCが継続的に低下して深刻な好中球減少症に向かい患者で敗血症のリスクがきわめて高いことが示される状況で、抗生物質の予防的投与が必要なことを強調するものである。

### 教 訓

(65) (a) d500は比較的均一な全身被ばく線量によく相関しており、 $\text{LD}_{50/60}$  (6 Gy)以上の放射線被ばくでd500の到達期間が9~14日であることを示す。(b) 致死の可能性がある4.7~8.3 Gyの範囲の照射を受けたすべての患者は、d500の1~4日以内に $\text{ANC} < 100 \mu\text{L}$ を経験している。(c) 事故の状況では、高い致死線量の全身被ばくが疑われる場合でも、造血の自発的な再生が起こりえる。これらの人々では、不均一な被ばくであったので骨髄が助かった可能性が高い。(d) これらの患者に肝細胞増殖因子は投与されていなかったが、これは、造血の自然回復が生じるに十分な時間の確保をもたらす適切な医療管理の価値を強調するものである。(e) 骨髄は分割照射の効果が小さいことで知られているが、線量を引き延ばして与えることで、顕著な再生を起こすことができる。さまざまな事故で遷延した線量を被ばくし、最小限の医療手当てしか受けられなかった少数の個人のデータを統合すると、1か月から3か月の間に累積して10~14 Gyの推定骨髄線量を受けた後で、少なくとも短期間は生存することが示されている(UNSCEAR, 1988 a)。照射の分割および遷延による耐容線量が違ってくることを記述するいくつかのモデルと式が提案されているが、人のデータは依然として不足している。

### 2.1.3 慢性被ばくによる造血への影響

#### 臨床データ

(66) 造血系には、慢性被ばくに対する高い柔軟性および優れた適応性という特徴がある。これらの特性は、実験的にも症例においても多く報告されている(Akleyevら, 2002; Gidali, 2002; Guskovaら, 2002; Okladnikovaら, 2002; Seedら, 2002)。マヤーク核施設の労働者に対する長期的な追跡から得られたデータは、人に関する経験を示すものである。0.25 Gy/年以下の線量率でのガンマ線外部被ばくで、累積線量が1.0~1.5 Gyに達した健康で若い男性では、造血機能の減少に関する証拠は何も示されなかった。より高い0.25~0.5 Gyの年間線量と1.5~2.0 Gyの総線量を受けた場合では、血小板減少症および不安定な白血球減少症の症例がみられた。総線量が最大の2~9 Gyの場合は、白血球と血小板の数がベースラインの50~65%に低下する結果になった。これらの労働者の一部は、 $^{239}\text{Pu}$ のエアロゾルにも被ばくし、



赤色骨髄に対するその線量は 0.45 Gy 以下と推定された。リンパ球の減少は、2.0 Gy を上回る年間線量、および 6.0 Gy を上回る累積線量で観察された (Pesternikova と Okladnikova, 2003)。

(67) 被ばくが終了した後、白血球数は緩やかに正常化し、5年間でベースラインの 80～85%、20～25年後には 88～95% に達した。しかし、被ばくから 40年経っても、白血球数は依然としてベースラインの 88～95% に留まった。被ばくから 40年後の白血球減少は、赤色骨髄への累積線量が 2.0 Gy を上回っている場合は、かなり一般的に見られた。累積線量が 6.0 Gy 以下だった労働者の場合、放射線の被ばく終了から 5年後には、血小板の数は正常に復帰していた。より多くの累積線量を受けた労働者の場合、血小板の数が正常に復帰するまでに最大 10年を要した (Pesternikova と Okladnikova, 2003)。

(68) 累積線量が 2～9 Gy (年間線量が 1.0 Gy より高い) の被ばくから 35～40年後、マヤーク核施設労働者の 7% において、中程度の骨髄形成不全が依然として観察された (Okladnikova と Guskova, 2001)。正常の骨髄細胞数を示す人々では、適応反応が、赤血球産生の増加 (患者の 13%)、および増殖過程の顆粒球比率の増加 (患者の 18%) という形で見られる。最も有意な骨髄細胞数の減少は、年間線量率が 2 Gy を上回る場合に観察されたが、後年の骨髄形成不全に関して線量依存関係は観察されなかった。残存する骨髄形成不全と顆粒球減少症はおそらく、幹細胞や前駆細胞プールの枯渇に起因するものである。顆粒球形成不全を発症している労働者のほとんどは、体内に有意な<sup>239</sup>Puの蓄積が見られた (Pesternikova と Okladnikova, 2004)。

(69) 血小板と白血球数の永続的な減少は、ガンマ線外部被ばくと、主に<sup>90</sup>Srによる内部被ばくの両方を長年にわたって被ばくしてきたテチャ川沿岸の住民でも記録されており、骨髄の線量率は年間 0.3～0.5 Gy を上回っている (Akleyev ら, 1999; Akleyev と Kisselyov, 2002; Akleyev と Varfolomeyeva, 2007)。

#### 動物実験研究

(70) 動物の研究では、慢性的な低線量や低線量率放射線の被ばく状況において造血系は適切な数の細胞を維持できることが示されてきた。これは細胞周期および成熟期間の短縮による細胞産生率の増加に起因するものであり (Grigoryev ら, 1986; Gidali, 2002)、幹細胞と前駆細胞の増殖活性が増強され (Muksinova と Mushkachyova, 1990)、造血刺激も増強される (Lord, 1965; Fliedner ら, 2002)。骨髄前駆細胞では、亜致死損傷の修復もまた促進される (Seed ら, 2002)。

(71) イヌの実験では、0.075 Gy/日の線量率がしきい値で、それ以下であれば、造血系は少なくとも 1年にわたって細胞産生能力を維持する (Seed ら, 2002)。0.075 Gy/日を上回る線量の場合、照射を受けたイヌの 60% 近くが進行性の再生不良性貧血により 300日以内に死

亡した。残りのイヌは、低線量・低線量率被ばくに対して顕著な適応性を示した。初期（50～150日）では、動物の循環血液中の骨髄前駆細胞数、白血球数、血小板数は進行性の減少を示した（Seedら、1980；SeedとKaspar、1992）。この枯渇はその後緩やかに進行したが、骨髄の機能レベルと血球の予備は維持され、長期的には部分的に回復した。白血球数と血小板数は、線量に対してしきい値のない、ほぼ線形の関係であったのに対し、赤血球は非線形の応答を示し、かなり広いしきい値を示した（Seedら、2002）。

(72) 0.62～1.9 Gy/年の線量で慢性照射されたイヌからは、長期間（3年）の被ばくに起因する造血の可逆的な変化が見られた。慢性被ばくの状況下では、赤血球細胞のホメオスタシスを維持することが優先される。赤血球細胞の増殖は、他の細胞の増殖に比べて最も高いレベルで維持され、造血の回復もこの血球系列の正常化とともに開始される。慢性被ばくが終了した時点で、細胞分化は赤血球の優先的産生から顆粒球の産生へと切り替わる（Gorizontovら、1983）。

(73) 0.01～0.5 Gy/日の線量で長期的に照射を受けた（累積線量は2～30 Gy）ラットとマウスでは、多能性幹細胞の分画（脾コロニー形成単位、CFU-S）が最も早期に最大の減少がおこり、その後、分化した前駆細胞の枯渇、続いて、機能細胞プールの枯渇が生じた（MuksinovaとMushkachyova、1990）。幹細胞や前駆細胞の各サブセットの回復率は、線量率によって異なる（WuとLajtha、1975）。増殖性細胞プール、成熟・機能細胞プール、およびCFU-S集団の正常化は、総線量が同程度の場合、毎日の線量が高い方が、低線量率の場合よりも迅速であった（MuksinovaとMushkachyova、1990）。これは、細胞の減少により、エリスロポエチン、ロイコポエチン、トロンボポエチンのような造血因子の産生が刺激され、これらが造血機能を刺激し、コミットされた細胞の分化、および幹細胞と前駆細胞の増殖を加速するからである（KasparとSeed、1984）。

(74) 造血の回復を始動させる重要な要素は、幹細胞分画の枯渇である。造血の回復は、2%を上回る数の幹細胞と前駆細胞が、無傷で、複製と分化の能力を備えている場合に可能である（Fliednerら、2002）。長期間の放射線被ばくは幹細胞分画の枯渇をもたらす、それらの細胞の増殖活性が促進される。げっ歯類の動物実験では、0.2～0.3 Gyの線量を受けた後に、多能性のCFU-Sの増殖活性が増強されることが示された。これは、コミットされた前駆細胞と分化細胞の増加をもたらす。慢性被ばくによっても、コミットされた前駆細胞の増殖活性が刺激される（MuksinovaとMushkachyova、1990）。

(75) 通常は幹細胞と多能性前駆細胞（CFU-S）の間での相互作用により幹細胞プールのホメオスタシスの維持にかかわっている造血微小環境は、損傷を受けた後の回復では重要な役割を演じる（Molineuxら、1987；MuksinovaとMushkachyova、1990）。髄外造血や、骨髄から造血幹細胞が脾臓、肝臓、リンパ節へ動員が起こる可能性もある。高線量率の場合より、低線量率被ばくを受けた後の方が、造血の回復はより完全である。例えば、マウスにおける造血

細胞と間質前駆細胞の回復は、0.7 Gy/分の線量率で合計 6.5 Gy を受けた場合不完全であるのに比べ、0.0005 Gy/分の線量率で合計 12.5 Gy を受けても 1 年間でほぼ完全に回復した (Galini ら, 1988)。とはいえ、低線量率の被ばくの他の研究では、動物の全寿命を通じて CFU-S がベースラインに復元しなかったことから、かなりの長期間にわたって損傷が残ることが示されている (Muksinova と Mushkachyova, 1990)。慢性被ばくの状況下では、骨髄は徐々に線維質によって置き換えられる可能性があり、このことは骨髄の機能喪失につながる (Seed ら, 1982; Fliedner ら, 2002)。免疫と血液の疾患は、この線維化の過程で重要な役割を演じる (Wynn, 2008)。

(76)  $^{90}\text{Sr}$  による内部被ばくを生涯にわたって受けたマウスでは、1 日の摂取量が 37 kBq 以上の場合に、流血中を循環する白血球が徐々に減少する。赤血球数の減少は、1 日の摂取量が 185 kBq/日を上回る動物でのみ観察された。ヘモグロビン量は、実験全体を通じて通常の範囲内であった。ただし、37 kBq/日の線量を受けた動物では、骨髄細胞数が減少した (通常の 30~80%)。骨髄細胞数の初期の減少は、赤血球様細胞が減少した結果であり、線量が高くなるほど、顆粒球が減少した (Shvedov と Akleyev, 2001)。

#### 慢性放射線症候群 (ChRS)

(77) ChRS の症例は、0.7~1.0 Gy の年間線量、および 2~3 Gy を上回る累積線量を慢性被ばくした人々の間で見られてきた (Barabanova ら, 2007)。ChRS は進行が遅く、潜伏期間は線量率に逆相関する。年間被ばく線量が 2~2.5 Gy の場合は 1~3 年のうちに進行する一方で、それより低い線量率では潜伏期間が最大 5~10 年に延びる可能性がある (Okladnikova, 2001)。

(78) ChRS に関する最初の臨床的兆候は、造血機能の不足であり、血液中の白血球数と血小板数の減少、さらに骨髄形成不全という形で現れる (Guskova と Baysogolov, 1971)。典型的には、最初に、白血球数がベースラインの 40~65%、血小板数が 50~60% に減少する (Okladnikova ら, 2002)。白血球減少症は一般的に、顆粒球数の減少と相関し、リンパ球数はあまり影響を受けない。高線量 (4 Gy 超過) で血液中のリンパ球数の減少が観察され、通常は持続的で顕著なリンパ球減少症に進展する。

(79) ChRS の軽い症例では、骨髄細胞の成熟遅延を伴い、時には網状細胞と形質細胞の増加を伴う。最も深刻な症例では、骨髄形成不全が観察される (Akleyev と Kisselyov, 2002)。致死的な骨髄形成不全は、回復しえない幹細胞の損失によって生じるもので、4.5 Gy/年を上回る線量率、および 8 Gy を上回る総線量の被ばくを受けた後に観察される (Guskova ら, 2002)。

(80) ChRS で観察される造血の変化は、通常、免疫、神経、心血管、筋骨系の各組織や消化管での変化を付随する。生体内の感染に対する抵抗力の減少およびアレルギー性の変化が、

ChRSの進行の特徴である(Akleyevら, 1995)。最初に神経系で観察される変化には、自律神経機能障害、および虚弱症候群が含まれる。高線量(4.5 Gy)を受けた後、脳脊髄炎様の変化が神経系に発生することがある。これは局所性の脱髄化によるもので、多くの場合は一過性で、血管の損傷と特定の代謝障害によりもたらされられると思われる(Guskova, 2000; Guskovaら, 2002)。ChRSは他の臓器の機能障害として発現する可能性もあり、例えば、胃粘膜の分泌機能の低下、緩やかな甲状腺機能障害、動脈低血圧症、および心筋層での代謝の変化が挙げられる。これらの変化はおそらく、自律神経系の機能障害の結果である。

#### 2.1.4 慢性被ばくに対する免疫応答

(81) 免疫系に対する放射線の影響に関する詳細な解説は、UNSCEARによって刊行されている(UNSCEAR, 2006)。放射線被ばくにおける免疫反応の様々な変化は、総線量と被ばくの均一性(胸腺と骨髄に対する被ばく線量)、線量率、被ばく後の期間、および患者の年齢による違いを反映しているのかもしれない。ただし、放射線が誘発する免疫の変化は総線量に大きく依存し、線量率にはそれほど依存しないことを示唆するデータが存在する(Pecautら, 2001)。

(82) 免疫応答の抑制は、高線量を全身に慢性被ばくした後で起こるが、照射後、長期間経過後に免疫応答の抑制が観察されることもある(Kirillovaら, 1988; Okladnikova, 2001; Pecautら, 2001)。局所的な照射が体系的な免疫応答の抑制を引き起こすこともある。その機構には、次のものが含まれる。免疫担当細胞と前駆細胞の放射線誘発アポトーシス、Th1パターン(細胞性免疫)とTh2パターン(液性免疫)間の均衡のバランスが変化して炎症性となる、TCR遺伝子の放射線誘発突然変異、バイスタンダー効果、およびゲノム不安定性である。また、電離放射線は、自己に対する寛容をかく乱し、自己免疫を引き起こしやすくする。多くの免疫指標が抑制される主要な機構は、循環する白血球、特に放射線に敏感なリンパ球のアポトーシスである(Yagunovら, 1998; UNSCEAR, 2006; Yagunovら, 1998)。免疫系機能の長期的回復は、幼弱胸腺前駆細胞の供給源の役割を果たす骨髄由来の造血幹細胞の同時的な回復に依存している(Guidos, 2006; SchwarzとBhandola, 2006)。

(83) 免疫担当細胞の放射線感受性は、細胞の種類、活性化の状態、分化の度合い、試験管内(インビトロ)での照射か体組織(インビボ)での照射か、によって異なる。B細胞(CD19<sup>+</sup>)は、CD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup>のT細胞に比べて、インビボとインビトロの両方で、放射線感受性がより高いようである。一方、ナチュラルキラー細胞はインビボで比較的抵抗性である。ほとんどのデータは、CD4<sup>+</sup>とCD8<sup>+</sup>の各Tリンパ球の間に、放射線感受性の違いがないことを示している。マイトジェンと抗原によって活性化されたTリンパ球は、活性化されない場合より抵抗力が強くなる(UNSCEAR, 2006)。

(84) 対照的に、いくつかの動物研究では、低線量の場合は免疫応答が増強される可能性



があることを示している。0.05 Gy 未満の線量により、マイトジェンに対する脾臓と胸腺のリンパ球の増殖反応の促進、ナチュラルキラー活性の増強、および調節性サイトカインの分泌機能の増大が報告されている (Malyzhev ら, 1993; Pandey ら, 2005; Safwat, 2000)。人体の免疫系に同様の増強影響があるという証拠は乏しい。動物実験から得られたデータでは、低線量の全身照射により、以下を介して免疫の応答が増強される可能性が示された：マイトジェンの刺激に対する T リンパ球の増殖反応の増強、サイトカイン産生の変化 (特に  $\text{INF-}\gamma$  とインターロイキン 2 (IL-2))、T 細胞表面での IL-2 受容体の発現増加、T リンパ球内でのシグナル伝達の促進、脾臓カテコールアミン含有量の増加と血清コルチコステロン量の低下、抑制性 T 細胞の放射線感受性サブセットの排除 (Safwat, 2000)、および免疫担当細胞の酸化状態の変化 (Kojima ら, 2002) である。

(85) 放射線に対する免疫反応は一般に遺伝子によって決定され、主要組織適合複合体 (ヒトでは HLA, マウスでは H 2) の高い多形性に依存する (Konenkov と Trufakin, 2002)。

#### 自然免疫

(86) 低線量被ばくの人体への影響に関するデータはわずかである。いくつかのデータは慢性被ばくが自然免疫の反応を誘発する可能性を示唆している。骨髄線量が 0.3~0.4 Gy/年を上回り始めてから数年後に、テチャ川沿岸の村落の住民では、血中好中球の食細胞活性の抑制、循環するナチュラルキラー細胞数の減少、および唾液内のリゾチーム含有量の減少が見られた (Akleyev と Kossenkov, 1991; Akleyev と Kisselyov, 2002)。C 3 および C 4 補体の成分レベルの減少は、0.0035 Sv/年以下 (単位については総括の注釈参照) の線量率で 5 年以上の期間にわたって被ばくした放射線医療従事者の間でも観察された (Godekmerdan ら, 2004)。チェルノブイリ原子力発電所の事故から 8 年後、汚染された地域の住民ではナチュラルキラー細胞の低下が見られ、0.1~3 Sv の線量に被ばくした除染作業従事者では、白血球性のインターフェロンの合成と補体の C 3 成分が、線量に依存して減少する症状が進行した (Semenkov ら, 1997; Asfandiirava ら, 1998)。ただし、職業的なレベルの低線量・低線量率被ばくでは、照射によるナチュラルキラー細胞数への影響は観察されなかった (Tuschl ら, 1990)。

(87) げっ歯類を使用した動物実験では、自然免疫にかかわる因子が慢性照射後にかなり変化する可能性があることが確認された。低線量 (0.2 Gy 以下) によって、マクロファージの食細胞活性が増強され (Pandey ら, 2005)、マウスでは腹腔マクロファージによる IL-12 の分泌が増強された (Liu ら, 2003)。ナチュラルキラー細胞は比較的放射線抵抗性である。マウスに対する低線量率ガンマ線照射 (0.1 Gy/年) により、28 週目と 32 週目に脾臓の  $\text{CD49}^+$  ナチュラルキラー細胞は増加したが、ナチュラルキラー細胞の活性に変化は生じなかった (Lacoste-Collin ら, 2007)。さらに、全身にガンマ線照射 (0.5 Gy) を受けたマウスでは、内因性グルタチオンの誘発によって、脾臓のナチュラルキラー細胞は照射から 2~6 時間後に増

加した (Kojima ら, 2002)。

### 獲得免疫

(88) 低線量であっても、人が長期的に被ばくした場合は、線量に依存して細胞性免疫の低下を誘発して、循環する免疫担当細胞の亜集団の組成変化と、それらの機能活性の抑制をもたらす可能性がある。チェルノブイリ周辺に住む集団の長期的な追跡により、胸腺に依存する免疫反応に明白で持続的な変化 (Tリンパ球の減少, チムリンレベルの低下, 胸腺上皮細胞に対する抗体レベルの上昇) が生じるという証拠が得られた (Yarilin, 1996; Asfandiirava ら, 1998; Vykhovanets ら, 2000)。原爆被爆者で見られたように (Hayashi ら, 2003),  $CD4^+$  細胞の特異的欠乏がチェルノブイリの事故から長年が経過した後でも観察された。マイトジェンに対する増殖反応も変化した。放射性的の建物に2~13年にわたって居住し、慢性被ばくの平均線量が0.17 Svの住民の追跡研究でも、 $CD4^+$ ,  $HLA-DR^+$ リンパ球, および  $CD4^+/CD8^+$ 細胞の比率が線量に依存して減少することが観察された (Chang ら, 1999)。照射後の  $CD4^+$  および  $CD8^+$  細胞の回復の動態は互いに異なっており、放射線が胸腺の損傷を誘発し、胸腺機能の進行性の低下によって自然老化を加速する可能性を示唆している (UNSCEAR, 2006)。

(89) 慢性被ばくしたテチャ川沿岸の集団の場合、長期的な免疫の変化には、Tリンパ球の分化抗原の発現低下、機能活性の低下、それに免疫学的不均衡の兆候が含まれる (Akleyev ら, 1995; Akleyev と Kisselyov, 2002)。マヤーク核施設労働者の間では、4 Gy を上回る累積線量のガンマ線を全身被ばくしてから35~40年後でも、細胞性免疫の持続的な機能不全が観察された (Okladnikova, 2001)。

(90) 慢性被ばくした人々では、リンパ球からの IL-4 および IL-10 の産生が上昇し、IL-2 および INF- $\gamma$  の産生が減少すること (Attar ら, 2007), および IgE レベルが有意に高いこと (Ghiassi-nejad ら, 2004) も観察されたが、これは (慢性被ばく後は) 液性免疫応答が細胞性免疫応答を上回ることを示唆している。ただし、職業的に被ばくした放射線労働者では、循環するB細胞の数に変化は観察されなかった (Rees ら, 2004)。さらに、免疫グロブリン (IgA, IgG, IgM) のレベルが低下した (Godekmerdan ら, 2004)。

(91) さらに、マウスの場合は継続的な低線量のガンマ線照射 (0.1 Gy/年) によりB細胞の活性は低下し (Courtade ら, 2001), イヌの場合は赤血球に結合する不完全自己抗体の産生, および脾臓組織と肝臓組織の抗原に対する抗体の産生が増加した (Grigoryev ら, 1986)。より高線量 (0.1 Gy/日) のガンマ線連続被ばく状況下においたげっ歯類の研究では、胸腺依存性抗原に対する液性応答に関与している細胞の比率と機能の減少 (Kirillova ら, 1988), およびマイトジェンによるTリンパ球の刺激に対する抑制と、脾臓内でのリンパ球の減少 (Novosyolova と Safonova, 1994) が観察された。胸腺細胞の産生活性の変化は、反復して起こる胸腺内での抑制と回復からなるプロセスに相関していた (Sergeyevich と Karnaukhova,

2002)。

#### 内部被ばくに対する免疫反応

(92) げっ歯類の研究では、同じ総線量のガンマ線外部被ばくに比べ、トリチウムによる内部被ばくはリンパ球前駆細胞に対してより深刻な損傷を与え、より明白で長期的な免疫抑制をもたらすことが示された。マウスを用いた実験では、累積線量が0.2～1.0 Gy（線量率は0.033～0.092 Gy/日）というトリチウムの長期的な曝露が、免疫産生のさまざまな段階で液性免疫の障害を引き起こすことが示された（Smirnovら、1990）。トリチウム酸化物による慢性被ばくから12か月後でも、細胞性免疫と液性免疫の両方で回復は不完全であった。照射から長期間経過後の胸腺とリンパ節の形成不全は、骨髄と脾臓の形成不全よりも強いものであった（MurzinaとMuksinova、1982）。トリチウムによる内部被ばくにおけるナチュラルキラー細胞の機能低下は、ナチュラルキラー細胞の元になる前駆細胞が損傷し、放射線感受性の高いIL-2合成プロセスが抑制された結果である。IL-2合成は、ナチュラルキラー細胞の活性維持に加え、増殖と分化を刺激する（Kirillova、1985）。

(93)  $^{239}\text{Pu}$  や $^{90}\text{Sr}$  などの長寿命で骨親和性の放射性核種は、骨組織に蓄積し、骨髄に長期的な影響を及ぼす。ラットの場合、 $^{239}\text{Pu}$  を静脈内注射して3 Gyを上回る骨線量を受けた後では、ナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性が低下し、14 Gyでは液性免疫の抑制が観察された（Kirillovaら、1991）。赤色骨髄に対して2.5 mGy/日を上回る線量率での $^{90}\text{Sr}$  被ばく（累積線量0.7～1.0 Gy）は、血中好中球の食作用の抑制、および抗体産生の喪失をもたらした（ShvedovとAkleyev、2001）。

#### 2.1.5 要 約

(94) 造血幹細胞と前駆細胞は、低線量および低線量率の慢性照射を受けた場合に主要な標的になる。幹細胞と前駆細胞サブセットの枯渇が放射線によって誘発されたことで、これらの細胞の増殖活性が増大し、骨髄前駆細胞での亜致死損傷に対する修復率が増加し、骨髄前駆細胞の細胞周期が加速され、成熟期間が短縮され、造血刺激が増加するという結果となる。効率の悪い造血で作られた成熟血球の生存能力の低下は、血球の備蓄を限ったものにする。獲得免疫と、ナイーブT細胞の継続的な産生に対する障害は、リンパ組織の極端に高い放射線感受性と、骨髄に由来する胸腺形成前駆細胞プールが制限されたことが原因になっている可能性が高い。照射後の回復は、末梢血と骨髄が徐々に再構築されることを特徴とする。造血性および骨髄由来リンパ形成前駆細胞の部分的な回復は、機能的な免疫系の持続的な回復を制約する要因となるかも知れない。電離放射線によって誘発された持続的炎症状態は、免疫系の損傷および晩発影響（がんと非がん疾患）に関連している。

(95) 低線量照射を受けた動物のデータは、造血およびリンパ形成の前駆細胞の部分的な



不足を伴う末梢血と骨髄のゆっくりとした再構築といったいくつかの臨床的な結果を補強するものである。これは、効率の悪い造血が、骨髄細胞とリンパ球細胞の予備に制限をもたらし、その結果、細胞性免疫と液性免疫の障害となる可能性を示唆する。ごく低線量の照射を受けた後、免疫の増強が観察される可能性があり、この場合は酸化状態の変化がこの影響に關与するように思われる。

## 2.2 消化器系

### 2.2.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(96) 消化管は口から肛門まで続いている。消化管は、重層した扁平上皮が続く気道消化管の上部（口腔と咽頭）と食道、単層の円柱上皮が続く消化管（胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸）、および単層の扁平上皮が続く肛門管によって構成される。消化管を構成する器官は、上皮細胞で覆われると同時に、各種の間質細胞、豊富な微小血管網、多数の免疫細胞、および広範な内在神経網と外来神経網によって形成されている複合的な組織である。事実、腸は身体の中で最大の免疫器官であり、2番目に大きい神経組織である。放射線が傷害を与えるメカニズムと病態生理は、消化管のさまざまなセグメントにおいて、多くの点で互いに類似しているが、各器官の間の重要な解剖学および生理学的な差は、放射線応答と耐容性に特異な違いを生じさせる（ICRP, 2006）。

(97) これまで放射線による消化管の傷害の重篤度は、幹細胞／前駆細胞に生じる、アポトーシスもしくはクローン形成性細胞死の程度のみ依存すると考えられていた。この見解は、放射線が誘発した細胞機能の変化と多くの二次的な（反応）プロセスが、放射線毒性の病態生理学的な発現に大きく寄与するという認識に取って代わられた。これらのプロセスは、多くの相互作用する分子信号、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子によって調整され、上皮細胞、内在性と外來性の神経組織、免疫組織の各種細胞など相互作用する多くの細胞区分を巻き込む。

(98) 唾液腺、肝臓、膵臓も消化器に属する。これらの器官では、細胞構成、放射線応答、放射線への耐性に関して、消化管とは根本的に異なっている。主要な唾液腺には耳下腺、顎下腺、舌下腺がある。これらの腺は、結合組織嚢で囲まれており、内部で小葉に分かれている。分泌系の構成要素は漿液細胞や粘液細胞であり、収縮性の筋上皮細胞で囲まれている。これらの腺からの分泌液は1つ以上の排出管を経由して口腔に入る。

(99) ヒトの膵臓は上腹部の腹膜の後ろに位置する。膵臓は外分泌性の腺房構成要素を有しており、これらは消化酵素（トリプシン、キモトリプシン、リパーゼ、アミラーゼなど）をファーター膨大部を通して十二指腸の第二部に分泌する。膵臓は内分泌の構成要素も含んでおり、それは、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチンを含むいくつかの重要なホルモンを産

生するランゲルハンス島を取り囲むように形成されている。

(100) 肝臓は人体の中で最大の内臓である。肝臓は人体の代謝で重要な役割を担っている(例えば、グリコーゲンの貯蔵、血漿タンパク質の合成、凝固因子の産生、解毒、胆汁の産生など)。結合組織のシートが、肝臓をその構造的サブユニットとなる数千の小葉に分割している。小葉はおおむね六角形の形状であり、頂点に門脈三管(動脈、門脈、胆管)、中央部には中心静脈がある。血液は肝動脈と門脈から肝臓類洞を經由して流れ、肝静脈と合流する中心静脈に移る。肝臓は人体の中で数少ない再生可能な器官の1つである。したがって、肝細胞は単能性の幹細胞(または可逆性をもつ分裂終了細胞)と考えられる。肝細胞は通常の状態です定期的に分裂することはないが、細胞周期が誘導されると、分裂して2つの肝細胞になることができる。このため、少なくとも25%の組織が残っていれば器官を再生することが可能である。

(101) 腸上皮の面積は皮膚の約200倍もあり、人体における最も迅速に更新している組織として、継続的かつ急速な入れ替えがなされている。上皮細胞は陰窩で増殖し、絨毛に沿って移動し、最終的に腸管腔に脱落する。腸上皮の増殖特性を明らかにするために、主にマウスを用いた数多くの実験がこれまでに行われてきた。マウスの腸の陰窩にある多くの増殖細胞は、細胞周期の長さが12~13時間のオーダーであるのに対し、陰窩の幹細胞の細胞周期はそれよりかなり長く、約24時間である。細胞が陰窩基底部分から絨毛の先端に移動するまでの合計移動時間は約6~8日であり、細胞が絨毛の底部に入り先端から脱落するまでには48~72時間を要する(Potten, 1995)。人間の腸では、陰窩はマウスより大きく、分裂周期のS期にある細胞の比率が低く、細胞周期は約30時間である(すなわち、マウスの腸に比べて約2.5倍長い)(Kellettら, 1992)

(102) 腸の急性放射線傷害は、放射線被ばくから数日以内に発症し、絨毛の分化した細胞分画内の細胞が、陰窩内の前駆細胞分画からの細胞によって、もはや適切に置き換えられなくなる。放射線傷害は、腸において短期間で認識され、細胞を補うための増殖が加速される(Hagemannら, 1971; Hagemann, 1976)、陰窩細胞の細胞周期は最短6時間にもなる可能性がある(LesherとBauman, 1969)。幹細胞の倍加時間はそれより長く最大約24時間であり、これは付随する幹細胞の分裂と幹細胞の分化経路への損失が生じるためである(Pottenら, 1988)。

(103) 腸の上皮におけるクローン形成細胞死とアポトーシスがどれほど重要なのかと、それらが腸の放射線応答の臨床にどう関係しているかについては不明確である。遺伝子組み換えマウスを用いた研究は、腸の陰窩細胞のアポトーシスは、腸の放射線応答で重要な役割を担っていないことを示唆している(Rotoloら, 2008; Kirschら, 2010)。この問題をさらに複雑にするのは、多くの予備的臨床試験が放射線の単回照射で行われているという事実で、これは臨床的がん治療で使用されている分割照射による放射線治療と状況が大きく異なっている。クローン形成で見た細胞死、アポトーシス、細胞を補う増殖の開始時刻とその大きさ、および分割照射

中の細胞移動などの相対的な重要さの時間的変遷は、動物実験を臨床状況へ外挿することをさらに複雑にする要因である。

## 2.2.2 治療線量に関する臨床データ

### 口内粘膜と食道

(104) 歴史的には、(放射線) 粘膜炎は、単に分裂している上皮前駆細胞に対する放射線影響の結果として生じた上皮の事象と考えられてきた。それは、上皮の再生能力が失われた結果、細胞の損失とそれに続く潰瘍形成によるものと考えられていた。しかしながら、初期に発現する口内粘膜への放射線毒性が、扁平上皮膜の増殖率と移行周期を反映している一方、粘膜防壁の傷害に潜む複雑さは最近認識されるようになったばかりである。細胞外基質を含め、実質的にすべての口内粘膜の細胞と組織が防壁の傷害に寄与し、粘膜内には、生物学的に孤立した事象は何もないという概念を支持する証拠が増えている (Sonis ら, 2004)。「粘膜炎」という用語は、早期の放射線傷害を表すために一般的に使用されているにもかかわらず、急性の炎症性浸潤は放射線誘発粘膜炎の早期段階では顕著ではなく、粘膜炎は骨髄破壊が最大となる期間に発生する。その一方で、粘膜炎の潰瘍段階は、一般的に多形核細胞と円形炎症細胞の強力な浸潤を伴う。頭頸部がんに対する放射線治療を受けた患者の大半は、急性粘膜炎を発症する。

(105) 口内粘膜に、放射線による遅延性病変が生じるのは、一般的に放射線治療の6か月から5年後であり、進行性の血管損傷および組織の線維化の結果によるものである。遅延型の変化が発生するのは、合計分割線量が50 Gyを上回る(2 Gy/回の分割照射を使用)場合であるが、慢性的な潰瘍は、分割照射の合計線量が65 Gy未満の場合は通常は発生しない (Cooper ら, 1995)。齶蝕(虫歯)もまた、頭頸部領域の腫瘍への放射線治療の後に、よく発生する。ただし、この合併症は歯への放射線による直接的な影響ではなく、唾液腺障害によって生じる唾液不足とその成分変化(口内乾燥症)の結果である。

(106) 分割照射では、治療を受けた最初の週の間、口内粘膜の細胞の産生が抑制され、細胞数が減少し、その後増殖が一部回復し、細胞損失率が低下する (Dorr ら, 2002)。興味深いことに、腸に関しては (Hovdenak ら, 2000)、これらの細胞性の変化と患者の症状の間の関連性は乏しい。

(107) 頭頸部がんに対しては、急速に増殖する腫瘍の制御率を最適化する目的で、いくつかの標準的ではない分割照射療法(加速分割法, 多分割法や, 同時追加照射)が使用されてきた。これらの変法分割スキームに関する理論的根拠は、定型的な分割放射線治療中に頻繁に起こる腫瘍細胞の増殖ががん治療にとって主要な障害になる、ということにある (Knee ら, 1985; Peters ら, 1988)。標準的ではない分割照射療法、特に多分割照射療法は、定型的な分割照射療法と比較して生存率の向上に寄与しているようである (Bourhis ら, 2006)。一方、こ

の療法で線量の増加を伴う場合は、大きな急性副作用が生じる可能性があり、治療効果比の面から益が一部失われる (Zimmermann ら, 1998)。

(108) 食道の扁平上皮は、口内粘膜とほぼ同じ細胞の入れ替え率 (回転率) を持つ。縦隔に照射を受けている患者のほとんどは、急性食道炎の兆候として嚥下痛および嚥下障害を発症する。縦隔への照射のみでの急性食道炎発症のしきい値は、2 Gy の分割照射で 40~45 Gy 程度の総線量である。内視鏡的で確認される変化が少なく、運動性と通過時間が変化しないことから、急性食道炎発症の基盤には、食道粘膜の侵害受容性の刺激に関連している可能性が想定されている (Yeoh ら, 1996 a)。食道に照射を受けた後、長期的な後遺症は一般的はまれである。ただし、60 Gy を上回る放射線線量 (2 Gy/回の分割法で) を受けた患者の場合、遅延型の合併症として、主に狭窄症が発生する (Fajardo ら, 2001)。放射線線量と狭窄症発症までの期間には逆相関がある。

### 胃 腸 管

(109) 放射線による急性腸疾患は、陰窩上皮における分裂死とアポトーシス細胞死が生じ、表面上皮の置換が不十分になった結果、発症する。腸粘膜の損傷は、線量が 1 Gy を上回った場合において観察されてきた。口内粘膜炎と同様、放射線による腸粘膜炎を上皮単独の現象とみなすことは適切ではない。粘膜防壁の損傷によって、抗原、バクテリア産生物そして消化酵素の腸腔から腸壁への侵入が容易になり、放射線による腸粘膜炎の発症が始まる。さらに、多くの場合は病理組織学的な変化に先行する管腔運動の変化が、放射線による急性粘膜炎の症状面で重要な役割を担っているように思われる (Erickson ら, 1994)。腹腔内または骨盤の腫瘍に対する治療を受けている間に、ほとんどの患者は急性腸毒性の症状を呈する。これらの症状は、十分な支持療法を必要とする重篤なものになる可能性があり、時には治療強度の緩和も必要になるが、通常は過渡的なものであり、放射線治療の完了後短時間で解消される。(事故その他の) 治療目的ではない照射を受けた状況など、腸の多くの体積が放射線に被ばくすると、分泌物による下痢、細菌の粘膜下への浸入、腸出血などの致死的な症候群が急速に発症する。

(110) 放射線治療の実施中に、大規模な代償性の生理学的反応と増殖反応が発生し、分割照射による治療の進行中に腸粘膜の大幅な回復が実際に起こる。したがって、消化管毒性の症状が増強し毎日の照射が継続されているにも関わらず、放射線照射の途中で最大に達する腸の透過性および組織学的傷害は、終了に向かう過程で大きく回復する可能性もある (Carratu ら, 1998; Hovdenak ら, 2000)。これらの観察からは、上皮増殖と粘膜の適応性からなる強力な代償性の反応が実証されることに加え、粘膜の構造と機能の大幅な変化以外のメカニズムも、骨盤または腹部の放射線治療を受けている最中の患者の症状に寄与しているに違いないことを示す。



(111) 消化管に対する遅延性の放射線傷害は、放射線治療から少なくとも3か月後に発症するが、通常は被ばくから数か月または数年後に発症する。遅延性の消化管毒性の一般的な症状には、吸収不良、消化不良、運動不全、腸閉塞、腸穿孔、瘻形成が含まれる。これらの発症の源には、粘膜萎縮、慢性的な粘膜潰瘍化、腸管壁の線維化、および狭窄形成が含まれる。放射線による慢性腸疾患の病因は、放射線による急性応答よりかなり複雑である。ここでも、血管と結合組織の損傷が中心になるが、腸管壁の多くの区分に構造の変化が生じている (Denham と Hauer-Jensen, 2002)。慢性消化管傷害期の間に発生する腸の運動不全は、腸の近位側での細菌の異常増殖を引き起こし、下痢と吸収不良に寄与する (Husebye ら, 1994, 1995)。遅延性の放射線腸疾患は、外科的処置もしくは長期的な非経口的栄養療法を必要とする合併症に進行する可能性があり、その場合は長期的な予後は悪くなる (Galland と Spencer, 1985; Harling と Balslev, 1988; Jahnson ら, 1992; Silvain ら, 1992; Regimbeau ら, 2001; Larsen ら, 2007)。

(112) 伝統的な考え方では、急性および遅延性の組織傷害は互いに関連しないが、腸内においては帰結としての傷害という概念が、実験的な証拠 (Osborne ら, 1970) および臨床的な観察 (Kline ら, 1972) に基づいて示唆された。その後の臨床研究 (Bourne ら, 1983; Wang ら, 1998; Weiss ら, 1999) および前臨床研究 (Hauer-Jensen ら, 1983, 1985; Travis と Followill, 1991; Wang ら, 1999; Denham ら, 2000) は、急性の傷害は多くの場合、確かに遅延性変化の発展に寄与することを示した。あらゆる種類の傷害 (初期, 遅延性, 連続的) を含む正常組織傷害に対する病態生理学的なアプローチが提案された (Denham ら, 2001)。

(113) 放射線による遅延性腸毒性の発生率と重篤度は、放射線線量、照射を受けた腸の体積、分割照射スケジュール、化学療法の併用、併存症、および患者のその他の要因によって異なる。腹部、骨盤、または後腹膜腔の腫瘍に対して放射線治療を受ける患者のほとんどは、何らかの急性腸毒性の発症を経験する。炎症性腸疾患を抱えている患者は、重篤な腸毒性に関する非常に高いリスクを有し (Willett ら, 2000)、喫煙は放射線が誘発する主要な合併症の強い予測因子になる (Eifel ら, 2002)。一般的に、病態生理学に基づいて特定の病変についての予測をするように、特定の様態の慢性下痢については体積効果が存在するようだが、狭窄症に関してはそうではない (Letschert ら, 1994)。近年の治療計画と照射技術の進歩は、放射線が誘発する深刻な腸の合併症の発生を減らすのに役立ってきた。ただし、より軽症な放射線照射後の腸機能障害を抱えている患者のごく一部しか、医療的な配慮を求めている点を認識することが重要である。腹部腫瘍に対する放射線治療を受けた後、腸の機能障害の慢性的症状や徴候は、患者の60~90%で認められることは (Yeoh ら, 1993; Fransson と Widmark, 1999)、慢性の腸傷害が腹部放射線治療においてほとんど回避できないことを示す。多くの患者は成功をもたらす介入を期待することなく、食事習慣を変更し、自らの通常の日常生活に対する制限を受け入れている。

(114) 放射線による直腸炎は、病因的には腸内の他の部位での傷害に類似はするが、独自の特徴もある。急性の症状と徴候は主に軟便であるが、時には血便、しぶり腹（残便感）、直腸の痛みを伴うことがある。慢性の症状と徴候は、肛門と直腸の機能障害（切迫、失禁、括約筋の機能障害）、直腸の出血、狭窄症または瘻の形成である。骨盤に放射線治療を受けた患者のほとんどは、放射線による急性直腸炎の兆候を示す（Yeoh ら, 1998; Hovdenak ら, 2000）。放射線による腸の傷害と同様、骨盤に対する放射線治療を受けた患者を対象にした、肛門と直腸の機能に関する体系的な研究からも、慢性機能障害の発生が高い頻度で起こることが示されている（Yeoh ら, 1996 b, 2000, 2004）。

(115) 前立腺がんに対する男性ホルモン療法は、放射線による急性と慢性両方の直腸炎に影響を及ぼすように思われる（Sanguineti ら, 2002; Peeters ら, 2005）。直腸は一般的に、明確な体積効果を示し、前立腺へのシード線源埋め込み療法（Waterman と Dicker, 2003）、または前立腺がんの原体放射線治療（Wachter ら, 2000）などで見られるような、部分的な周囲照射による「体積効果」に関連する重要な問題も存在する。線量-体積ヒストグラムに関する研究では、直腸毒性は、70 Gy（2 Gy/回以下の分割照射の場合）を上回る線量を受けた直腸壁の体積と、照射を受けなかった直腸組織の「予備」に大きく依存することが示されている（Jackson, 2001）。直腸毒性の発生は、中等度の線量（40~50 Gy）に被ばくした体積の影響も受けるように思われる。これらの領域は、中央の高線量領域に生じた効果の修飾を妨げる可能性があるからである（Jackson ら, 2001）。

#### 唾液腺、膵臓、および肝臓

(116) 耳下腺の腺房細胞は、主に漿液性である。顎下腺は、漿液性細胞と粘液性細胞の両方を含んでいるが、舌下腺は主に粘液性である。どちらの種類の腺房細胞も細胞の入れ替わりが非常に低いが、漿液粒腺房細胞は粘液性細胞よりもよほど放射線に高感受性である。唾液腺照射による急性症状には、口内乾燥、唾液量減少、血清アミラーゼ・レベル上昇を伴う炎症（腫脹、圧痛、および痛み）が含まれる。多くの場合、唾液の量は、放射線治療を受けてから2~3日後に減りはじめ、6~8週間後に最小点に達する（Franzen ら, 1992; Cooper ら, 1995）。5%もしくは50%の患者で5年後の時点で唾液腺の機能が永久に失われる可能性のある放射線線量は、それぞれ45 Gyと60 Gyである（Cooper ら, 1995; Fajardo ら, 2001）。

(117) 最近まで、電離放射線に対する人間の膵臓が示す早期応答については、比較的少ししか知られていなかった。ただし、非侵襲的および最小限の侵襲的試験方法の開発により、膵臓の機能に対して放射線が及ぼす初期の影響を評価できるようになってきた（Horst ら, 2002）。膵臓が照射を受けた後、40~50 Gy 後では慢性膵臓炎と膵臓外分泌機能不全、50~60 Gy の範囲の線量の後では腺房萎縮と膵臓線維症が一般的に発症する（Fajardo と Berthrong, 1981; Levy ら, 1993）。膵臓のより大きい排出管、およびランゲルハンス島は比較的放射線抵

抗性である。

(118) 肝細胞の入れ替りは通常遅いため、放射線による急性の肝臓傷害はクローン形成細胞死を反映しない。むしろ、放射線が誘発する肝臓疾患は、通常は亜急性で、放射線治療の開始から約3か月後に静脈閉塞病と呼ばれる症状を示す。病理学的には、静脈閉塞病の顕著な特徴は、小葉中心性うっ血および壊死という面である。重篤なケースでは、これらの損傷は臨床的に明白な肝臓障害に進行する可能性がある。肝臓は明白な体積効果を示し、器官の大部分または全体が放射線に被ばくした場合の、傷害のしきい値は低い。通常の分割照射による放射線治療で肝臓全体が被ばくする場合は、28~30 Gyの合計線量は5%の肝臓障害の罹患率を伴う(Marksら, 2010 b; Panら, 2010)。肝臓の1/3のみが被ばくする場合は、損傷の5%罹患率が生じる線量は42 Gy以上まで増加し、肝臓の実質的な体積の25%未満が照射を受ける場合は、それより多くの放射線線量に耐えられる(DawsonとTen Haken, 2005)。ただし、既往症の肝臓機能障害を抱えている場合は、放射線誘発肝臓損傷に対する感受性が高くなることが示されている。また、切除などの後で再生している最中の肝臓は、耐容線量が有意に小さくなり(Tefftら, 1970)、実験研究では、照射以降の切除で残りの肝細胞が細胞分裂刺激を受ける場合、放射線による肝臓の潜在的な傷害が明らかになる可能性があることが示されている(Weinbrenら, 1960)。

(119) Emamiら(1991)は、消化器の耐容性に関するいくつかのデータを要約した。複数の特定の図が多く論議の対象になっていたが、それでもなお、元の表は、相対的な放射線感受性と耐容線量に関する合理的な指標を示していた。これらの耐容線量は、放射線治療が単独で用いられた場合にのみ適用されるもので、同時に化学療法または生物学的療法を受けた患者には適用されない。さらに最近では、各種器官に関してより正確で証拠に基づく耐容線量の体系を策定するための包括的な作業がQUANTEC(Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic:臨床における正常組織に対する効果の定量的分析)グループによって実施された。QUANTECによるレビューは、全般的な原理に関する一連の論文、消化器系に関連するいくつかの記述を含め、器官特有の臨床データの論文により構成されている(Deasyら, 2010; Kavanaghら, 2010; Michalskiら, 2010; Panら, 2010; Rancatiら, 2010; Werner-Wasikら, 2010)。各種器官別のQUANTECレビューの中に含まれている表は、線量/体積/結果データを示す公開済みの要約表(Marksら, 2010 b)と組み合わせることで、消化管に関する線量と体積の関係を推定するためのより現代的な方法を提供するものとなった。

### 2.2.3 実験データと損傷の機序

(120) 照射を受けた口腔粘膜と腸において、細胞学的病因解明(PottenとHendry, 1995)と、時間-線量分割照射の関連性を検討する、かなり大がかりな実験的研究が実施されている。放射線線量と腸の陰窩の生残率との間には直接的な関係がある(WithersとElkind, 1968,



1969, 1970)。分割照射に対する感受性は低く、早期応答において6~11 Gyの範囲で高い $\alpha/\beta$ 比が得られた(ThamesとWithers, 1980; Fowler, 1989)。その一方で、急速に増殖するこれらの組織は、分割照射を受ける全体の治療期間の変化に対して感受性が高く、遅延期間が生じた後の細胞再増殖を打ち消すために必要とされる「追加」線量は全般的に高い。これらの実験研究は全体として、頭頸部がんに対する照射を受けた後で口内粘膜炎が発症するまでの時間に対して全体の治療期間がかなりの影響を及ぼすことを実証した臨床データと一貫するものであった(Bentzenら, 2001)。

(121) マウスの舌上皮の反応に関する研究では、口内粘膜への照射による晩発影響の概念が確認され、顕著な細胞再増殖能力が実証され、細胞再増殖反応における重要な因子として線量強度が示された(DorrとKummermehr, 1990; DorrとWeber-Frisch, 1995 a,b)。

(122) ラットの胃における局所的な単回および分割照射線量に対する応答が調べられた(Breiterら, 1993)。照射から第2週および3週後に、急性胃炎が発症し、線量依存的な体重減少が生じる体重の10%減少を指標とした線量分割の $\alpha/\beta$ 値は、およそ10 Gyである。照射から4から40週の間、準慢性の放射線損傷が観察され、それは胃の弛緩性拡張症として認められる。この効果の $\alpha/\beta$ 値は、4.8~5.3 Gyであった。5分割照射実験において、分割照射の間隔を1日から1週間に増すことによって、急性影響について0.8 Gy/日、準慢性影響について0.4 Gy/日の顕著な許容量の増加が観察された。

(123) 外部もしくは体腔内照射に対するラットの直腸の晩発耐容度に関する実験研究では、線量-時間分割照射の特徴を計算するための解析が行われた(DubrayとThames, 1994)。雌のウィスターラットにおけるエンドポイントは、晩発性の直腸狭窄であった。分割照射に対する感受性は、早期応答( $\alpha/\beta$ 値で2.7~6.7 Gyの範囲)よりも高く、そして処置の遷延が顕著な防護作用をもつ。処置が5日間(4 Gyの分割照射の場合、増殖によって回復される線量は、1日あたり0.61~1.08 Gy/日であった)よりも長くなったとき、防護作用は細胞再増殖による可能性があるが、別の可能性として、処置期間中に放射線感受性が変化したことも考えられた。ラットの晩発性狭窄の放射線生物学的特徴は、早期応答の直腸壁構成要素と晩発応答の直腸壁構成要素の複合傷害と考えることができると結論づけられた。

(124) 腸では、照射がもたらす障害は遅延型の腸線維症に大きく寄与することから、腸線維症は高い $\alpha/\beta$ 比となっている(Hauer-Jensenら, 1988, 1990; Langbergら, 1992)。分割に際しての単回線量の大きさは、主に遅延性傷害に影響を及ぼすのに対し、全体的な治療期間は初期と遅延性両方の放射線応答に影響を及ぼす(Langbergら, 1994; LangbergとHauer-Jensen, 1996 a)。6時間以上の分割間隔による過分割照射療法は、腸傷害に対して最適の防護をもたらす(LangbergとHauer-Jensen, 1996 b)。治療領域に小腸を含める必要がある場合は、初期からではなく、代償的な増殖が発生した後の放射線スケジュールの終盤期に併存追加照射(分割照射による治療スケジュールの一部として、腫瘍に追加線量を適用する)を適用す

る必要がある (Allgood ら, 1996)。

(125) 消化器官の放射線応答に関して、重要と思える情報を明らかにするため、機構に関する多くの研究が実施されてきた。これは、結腸直腸における詳細な研究による体積効果を含む (Skwarchuk と Travis, 1998)。いくつかの研究は、消化管の外部にある器官にも適用された。たとえば、線維形成性サイトカインの TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) が放射線線維症に関与していることを示す最初の直接的な証拠は、放射線が誘発する腸の傷害モデルによって得られた (Zheng ら, 2000)。

(126) 特に興味深い論争は、腸の放射線応答において微小血管の傷害が果たす役割についてである。この論争は、酸スフィンゴミエリナーゼ酵素遺伝子欠損マウスが、全身照射を受けた後、放射線が誘発する内皮細胞のアポトーシスが防護され、致死性の低下が示されるという報告から始まったものである (Paris ら, 2001)。スフィンゴミエリン依存のアポトーシスは内皮細胞であり、陰窩上皮細胞ではないことから、そして多くの追加の証拠もあり、この発見の当初の解釈は、放射線による初期の腸毒性への主要な寄与要因が内皮細胞のアポトーシスであるというものだった。塩基性線維芽増殖因子 (bFGF) の投与後、照射された陰窩上皮のクローン形成生存率が上昇したことは、内皮が救済されたことが原因であると想定された (Maj ら, 2003)。さらに、*ATM*<sup>-/-</sup>マウスでは、*ATM* タンパク質の欠乏によりセラミド産生を抑制できないことが原因で、陰窩上皮のクローン形成細胞のアポトーシスに対する放射線感受性が増加することが議論され (Ch'ang ら, 2005)、それゆえ、これらのマウスでは、放射線の主要な標的は内皮細胞ではなく陰窩上皮のクローン形成細胞ということになった。

(127) しかしながら、内皮細胞アポトーシスの役割は、依然として論議の対象になっている。たとえば、脈管内のボロン結合リポソームと熱外中性子を使用して生じた単飛程の荷電粒子を用いて、脈管構造を選択的に照射するための研究が近年行われた (Schuller ら, 2007)。これらの研究で内皮細胞について計算された線量は、全身の線量と比較して最大 3.3 倍に増加した。著者たちは、1~33 Gy 照射 4~8 時間後に、顕著な内皮細胞のアポトーシスは、認められなかったことを報告した。絨毛あたり 1.6 個のアポトーシス細胞という低い平均レベルは、照射を受けていないバックグラウンドレベルの 0.12 を上回っていることが見出され、CD45 陽性の白血球のアポトーシスが原因とされた。これらの著者たちは以前に、全身照射したマウスで内皮細胞に高線量を照射しても、上皮のクローン形成細胞死の増加や過剰な致死率の発生のどちらも引き起こされないことを実証した (Schuller ら, 2006)。もう 1 つの研究室でも、腸内で高レベルの放射線誘発性の内皮細胞のアポトーシスを見出すことはできなかった (Potten, 2004)。結果の不一致のいくつかについては、技術的な理由によるものとするができる。生体内でアポトーシスを起こした内皮細胞を検出することは、さまざまな理由で困難なので、生体内検出の代替方法が提案された (Diamant ら, 2004; Horstmann ら, 2004)。ただし、Kirsch ら (2010) はアポトーシス誘導性タンパク質 (Bak 1 と Bax) を内皮細胞または消化管

上皮から選択的に欠損させても、消化管放射線症候群の発症からマウスを防護できなかったと報告した。対照的に、消化管上皮で p53 を選択的に欠損させ、内皮細胞では欠損させないと、マウスは急性消化管放射線症候群に対して感受性になった。これらの著者たちは、消化管放射線症候群は消化管上皮細胞の死によって引き起こされるもので、細胞はアポトーシスに依存しないが、p53 によって制御される機構によって死ぬという結論を下した。

(128) 消化器病態生理学の他の領域からも、傷害を受けた後、腸の微小循環を維持する遺伝子操作または薬理的な介入が、腸上皮と腸粘膜に対して防護効果をもたらすことがよく知られている。一方、多くの炎症と免疫障害で内皮細胞のアポトーシスが観察されるが、そのような疾患の病因にとって（内皮細胞の）アポトーシスが重要であることを示唆する実験的な証拠はごく限定的である（Winn と Harlan, 2005）。放射線が誘発する内皮細胞のアポトーシスは、腸の微小血管の機能障害という状態を表している可能性があり、その機能障害は、陰窩上皮の放射線耐容性や修復能力の一方または両方に影響を及ぼす可能性もある。消化管放射線症候群において長期間にわたって確立されてきた上皮細胞の役割と基本的に一致する Schuller らの結果（2006, 2007）と、新しいパラダイムの Paris ら（2001）の報告の違いの理由を明らかにすることは重要である。なぜなら、放射線による腸の傷害の機序は、治療により、あるいは予期されない放射線被ばくを受けたケースにおいて、損傷に対する予防処置と緩和治療を考える上で重要だからである。

## 2.2.4 全身放射線被ばく後の消化管損傷

(129) ほとんどの全身放射線被ばくシナリオでは、消化管の傷害が主に2つの生存決定因子の1つである（もう1つは造血／免疫系）。消化管は、全身照射に対する応答において、いくつかの点で顕著な役割を果たす。第一に、それは低放射線量（1 Gy）の被ばく後に見られる前駆症状である。第二に、6 Gy（ヒトの場合）を超える放射線量の被ばく後に消化管症候群が発症する。それには広範な粘膜破壊、重篤な分泌性下痢、水分と電解質の喪失を伴う。第三に、おそらくは最も重要な点として、消化管傷害は「造血にかかわる」線量範囲（ヒトの場合は2～10 Gy）の被ばくに対する応答の病態生理学において重要な役割を担うことである。6 Gy までの放射線量では、消化管の放射線症候群の全面的な発症には至らないものの、粘膜防壁が破壊されると腸は大きな炎症促進性器官に変わり、サイトカインや他の炎症性介在物質を循環血液中に放出する。また、細菌が腸管腔から体循環に移動することはよくあり、腸内微生物（通常は腸内細菌群）による敗血症は、「造血にかかわる」線量範囲の放射線量の被ばく後の重要な死因である。

(130) 全身照射後に見られる前駆症状は、悪心、嘔吐、下痢である。前駆症状の発生時期、持続時間、重篤度は放射線量と直接関係し、診療に際して、放射線量のかなり信頼できる指標として臨床現場（医療機関）で使用することが提案されている。にもかかわらず、前駆症

状の発生時期により個々の患者が受けた放射線量の予測する場合は慎重にする必要がある (Demidenko ら, 2009)。放射線誘発嘔吐の正確なメカニズムは完全には解明されていないが、さまざまな動物モデルの研究によると、液性および神経性の刺激が組み合わせられて第4脳室の近くの最後野にある「嘔吐中枢」に作用することがきっかけと示唆される。前駆症状としての下痢は、胃内容排出や腸のぜん動の変化と関連し、その病態生理には神経液性機構の関与も考えられる病因論と関係している。

(131) 全身放射線照射誘発性の消化管症候群が全面的に発症する場合での生存率は非常に低い。死亡は、放射線被ばく後、通常10日以内（ほとんどが5～7日後）に生じる。腸上皮被膜の破壊的变化は、正常時は腸管腔の内容を消化管組織から隔てている粘膜防壁を破壊し、重篤な分泌性下痢、脱水、電解質平衡異常を引き起こす。粘膜の露出のほか、細胞輸送プロセス、神経性メカニズム、ペプチド・ホルモンや他の介在物質の放出、胆汁と膵臓分泌液の作用の変化、および内蔵血流の変化が重なって、水分と電解質の喪失が生じる。敗血症は発生するが、その確率は低く、一方で輸液療法によって延命するが、典型的な消化管放射線症候群の死亡率は抗生物質では低下しない。

(132) 腸管の照射はいわゆる「消化管放射線症候群」を引き起こすのに必要充分であり (Quastler ら, 1951)、また被ばくした腸を外科的に切除すればこれを予防できるが (Osborne, 1956)、腸に関連した死亡は他の器官系（たとえば造血系）の放射線傷害によって大きく影響されることが確証されている (Terry と Travis, 1989)。ここで認識しておくべき点として、「消化管放射線症候群」や「造血放射線症候群」を述べるのは、それらの器官系が関わる毒性が臨床的に主要なものであることを実際に示しているからであるが、病態生理学的な発現は身体における複数の細胞型と器官系との相互作用に大きく依存する。これは「造血にかかわる」線量範囲の放射線量において消化管が果たす中心的役割の基本である。放射線誘導性の多臓器不全症候群のなかでの消化管放射線毒性の役割は、記載されている (Monti ら, 2005)。

(133) 非がん疾患の罹患と死亡に関する情報についても、原爆被爆者のコホートから入手可能である (Shimizu ら, 1999; Preston ら, 2003; Yamada ら, 2004)。線量反応曲線の形状について問題提起がなされているが (Stewart, 1997)、消化管疾患の視点から大きく異なるのは、原爆被爆者の間でB型およびC型肝炎感染と肝硬変の罹患率が高いことだけである。興味深いことに、裏付けとなる間接的証拠として、肝炎ウイルスが放射線に誘発されて再活性化するという見解 (Kim ら, 2007) や再活性化の機構には被ばくした内皮細胞からIL-6の放出が関わるという見解 (Chou ら, 2007) がある。これらのデータによって、原爆被爆者の間で肝炎や慢性肝疾患の罹患率が予想以上に高いことはおそらく説明できる。

### 2.2.5 内部被ばく

(134) 消化管の管腔内部からの内部被ばくは、放射性核種が摂取、または吸入された肺か



ら消化管に呼出されるとき、または放射性核種が腸に排出される状況で発生する。反対に、がん治療のため放射性核種を腹腔内に投与すると、消化器官の漿膜表面が被ばくする場合がある。放射線内部被ばくに関する多数の論文がICRP Publication 100 (ICRP, 2006)に掲載されている。

(135) 放射性核種の吸収度合い、吸収部位、分泌、残留は、元素の化学特性と個々の摂取物の化学形態による。ほとんどの元素の主たる吸収部位は小腸である。ラットとイヌの実験(LD<sub>50/10</sub> エンドポイント)によると、<sup>106</sup>Ru/<sup>106</sup>Rh (平均 1.4 MeV  $\beta$ ) や <sup>147</sup>Pm (平均 0.06 MeV  $\beta$ ) などの  $\beta$  放射体を摂取した場合の LD<sub>50</sub> は、陰窩細胞への線量として推定して約 35 Gy であった。絨毛上皮への線量は3~4倍高くなるかもしれない。陰窩上皮への線量は、低線量率では効果が弱まることを考慮すると、外部照射後の LD<sub>50/7</sub> と同等 (11~15 Gy) である。

(136) ヒトが放射性核種を摂取した後の急性腸粘膜傷害に関する報告はほとんどない。ブラジルのゴイアニア事故で大量の<sup>137</sup>CsCl (3.1 MBq 超) に内部汚染した22人の場合、8人に悪心、嘔吐、水様便が前駆期間の間に発症した。これらの人が受けた線量は、細胞遺伝学的な線量測定法で2週間の累積値を推定したところ、3~7 Gy であった。推定4~6 Gyの線量を被ばくし放射線傷害で死亡した4人の場合、検死解剖で腸内出血が見つかった (Brandao-Melloら, 1991)。がん治療のため線量が50~70 Gyの $\beta$ 放射性核種を腹腔に投与する場合、軽度~中程度の放射線宿酔と好中球減少を伴う (UNSCEAR, 1982)。腸粘膜が個々の状況で被ばくする放射線量は、 $\beta$ 放射体のエネルギーのほか、腹膜の癒着や他の局所的要因による房室の有無により異なる。

(137) ヒトの肝臓の内部被ばくに関する情報は、肝臓の悪性腫瘍治療のための<sup>32</sup>Pや<sup>90</sup>Yなどの放射性核種の動脈注射、ならびに強直性脊椎炎や結核の治療のための<sup>224</sup>Raの注射、あるいはトトロラスト血管造影を受けた患者から入手できる。これらの患者の一部は非悪性肝疾患を発症するが、線量と反応の関係や応答の特異性に関する結論を出すのは難しい。

## 2.2.6 要 約

(138) 放射線治療を施す腫瘍のうち、治療領域に消化管が含まれているものは多い。それゆえ、これらの器官における早期放射線毒性は、臨床的にかなり重要な線量制約因子である。また、腹部または頭頸部に腫瘍のある患者の生命予後は一般に良好であることから、指数関数的に増加する長期生存がん患者のコホートにおいて、主に放射線照射後線維症という形態の遅延性毒性は、合併症を伴わないがんの治療にとっての妨げとなる。最終的に、上皮細胞バリアーの放射線感受性と、腸内細菌による敗血症が放射線被ばく後の死因として重要であることから、腸は全身被ばくへの応答や複合傷害状況において決定臓器と認識されている。これらは、放射線による核テロリズムや事故のシナリオとの関わりで消化管放射線応答への関心が再燃する原因となっている。

## 2.3 生殖系

### 2.3.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(139) 男性の生殖系は3つの臓器群，すなわち生殖腺（精巣），精子貯蔵および射精臓器（精巣上体，精管，射精管），および精嚢，前立腺，陰茎から成る。精巣は，構造的には別個であるが機能的に関連する2つのコンパートメント，すなわち精細管と細管間スペースから成る。細管間スペースは，脈管構造，リンパ管，テストステロンを産生するライディッチ細胞を収容している。精細管は1つの精巣に約500本あり，精子を集めて精巣網に排出する回旋状のループである。精細管の内側は精上皮で覆われている。精上皮はさまざまな雄性生殖細胞（精子形成細胞）とセルトリ細胞という支持細胞から成る。精子形成は複雑なプロセスであり，それによって二倍体生殖細胞である精原細胞は増殖・分化して成熟した半数体精子になる。この非常に協調的なプロセスは，ヒトの場合は約74日を要し，精原幹細胞が有糸分裂で増殖して精母細胞を産生する，精母細胞が減数分裂で成熟して円形精細胞を産生する，精細胞が分化して成熟した精子になる（精子形成），という3つの段階に分けられる（図2.2）。

(140) 女性の生殖系の機能には，出産，母乳育児，生殖細胞の産生，ホルモン合成がある。女性の生殖系は，卵巣，卵管，子宮，膣，外性器，乳房から成る。卵子の形成や性ホルモンの産生は卵巣で行われる。性的に成熟した個人の卵巣周期は，卵胞の成長，排卵，黄体の形成から成る（図2.3）。卵管は排卵時に卵子を取り込み，子宮腔に移送する。胚と胎児は子宮内で発育する。卵管と子宮の壁は，単層の円柱上皮で覆われた粘膜，筋膜，漿膜という，3つの膜から成る。膣粘膜は，角質化していない多層上皮で覆われている。乳腺の構造は，年齢や月経周期の時期によって変化する。

(141) 放射線治療は，どの年齢でも生殖組織を傷つけ，結果として男女とも長期あるいは永久に不妊症となる可能性がある（Rowleyら，1974，Wallaceら，1989 a, b）。慢性照射がヒトの生殖腺の生殖と性機能に及ぼす影響は，放射線科医，原子力産業従事者，放射線事故の被ばく者，放射線治療を受けた患者を対象に研究がなされている。がんの放射線治療を行った後，最も頻繁に発生し，心的外傷を与える晩発性の合併症の1つが不妊症である。

### 2.3.2 放射線誘発精巣損傷

(142) 精巣の最外側の生殖上皮はきわめて放射線感受性が高く，放射線治療が誘発する精巣損傷の範囲と期間は，治療領域，全線量，分割スケジュールによって異なる（Speiserら，1973；Rowleyら，1974；CliftonとBremner 1983；Centolaら，1994）。ヒトの精子形成の放射線感受性を詳細に経時測定した唯一の既知の例を図2.4に示す。

(143) 精子形成は，小線量の分割の方が全線量の単回照射より大きな損傷を与えるという



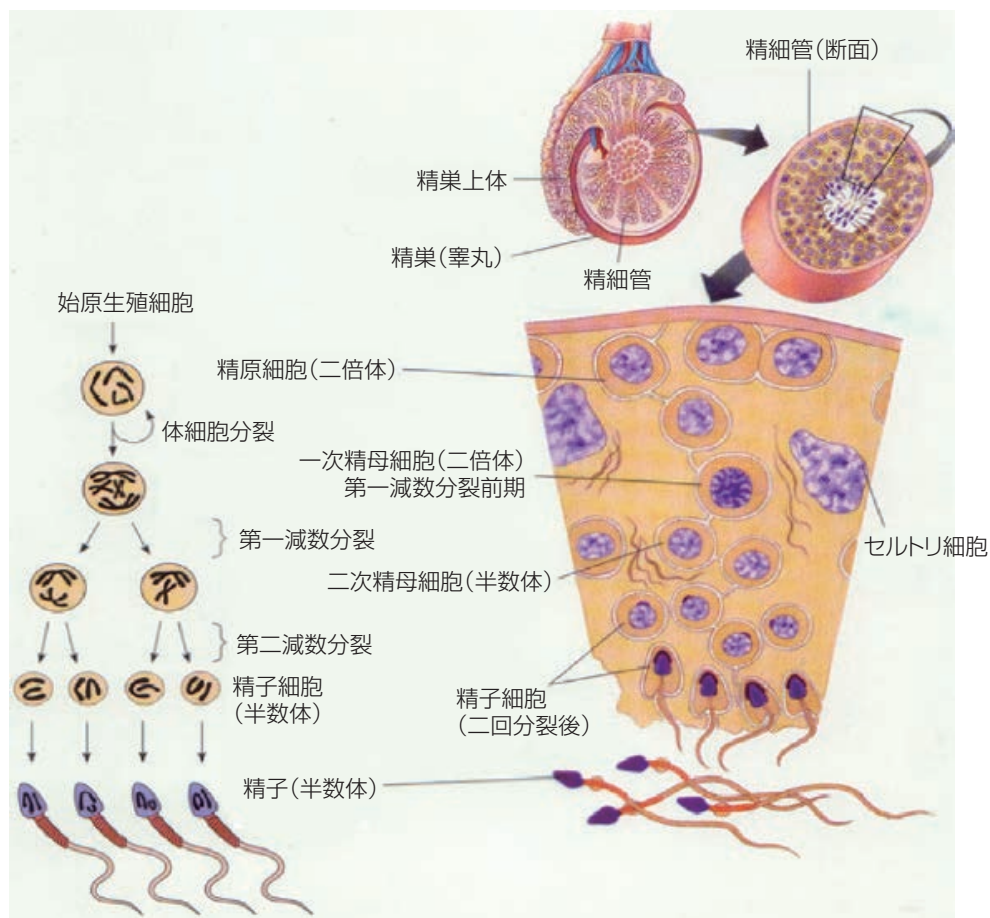


図 2.2 ヒトの精子形成の模式図

出典 : <http://iceteazegeg.files.wordpress.com/2009/02/spermatogenesis.jpg>

逆分割効果を示す点で、普通とは異なる特徴を示す (Lushbaugh と Ricks 1972)。これは幹細胞が放射線感受性の高いステージに進行することによると考えられる。片側の精巣摘除術後の腹部や鼠径部への放射線治療では、残存精巣への 0.1~0.35 Gy の線量で、一時的な精子減少症や無精子症を引き起こす。精子形成は 2~3 年後に回復するが、回復時間は総線量に応じて長くなる (Herrmann, 1997)。0.1~1.2 Gy の低い線量でも、分裂している精原細胞に障害を与え、細胞形態を破壊し、結果として精子減少症を引き起こす (Centola ら, 1994)。精子形成の完全な回復は、1 Gy の単回照射後では 9~18 か月後に、2~3 Gy では 30 か月後までに観察され、4 Gy の場合は 5 年以上かかった (Speiser ら, 1973; Centola ら, 1994)。

(144) ライディッヒ細胞は、生殖上皮より放射線治療に対する抵抗性が高い。ライディッヒ細胞の放射線誘発障害の感受性は、年齢または性的成熟と逆相関することが認められており、思春期前は低線量で障害が増大すると思われる。重度の精子形成障害と不妊症にもかかわ

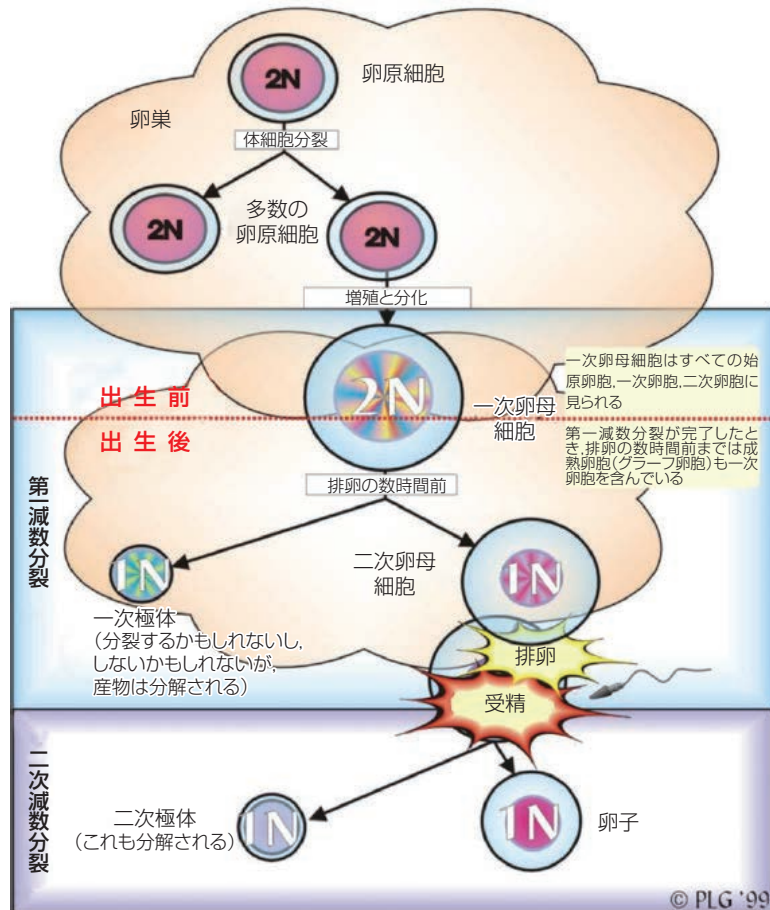


図 2.3 ヒトの卵形成の模式図

Pamela Gregory (Tyler Junior College) の許諾により掲載。

出典： <http://science.tjc.edu/images/reproduction/oogenesis.jpg>

らず、思春期の間は二次性徴が正常に発現し、性的能力が保たれる場合もある。精巣に 20 Gy 超の分割線量を照射すると、思春期前の少年の場合はライディッチ細胞の機能不全を伴うが、性的に成熟した男性の場合は、一般に 30 Gy 以下の分割照射であればライディッチ細胞の機能が保全される (Shalet ら, 1989; Castillo ら, 1990)。血液悪性腫瘍の骨髄移植に備えて全身照射を受けた思春期前の男性は、正常な二次性徴を発現した。しかし、健全なライディッチ細胞機能と正常レベルのテストステロンが臨床的に確認されたにもかかわらず、患者の大多数において黄体形成ホルモン (luteinizing hormone; LH) レベルが上昇し、軽度なライディッチ細胞機能不全を示した (Sarafoglou ら, 1997)。細胞傷害性のがん治療の後に無精子症になった患者を臨床的に評価した例では、精巣容量が著しく減少していた (12 ml 未満)。照射後の精巣生検で精原幹細胞がないことは、生殖上皮の完全な消失と不可逆的な不妊症を示唆するものである。患者の精巣障害が比較的軽度で精原幹細胞が保存されている場合、内分泌操作で精子

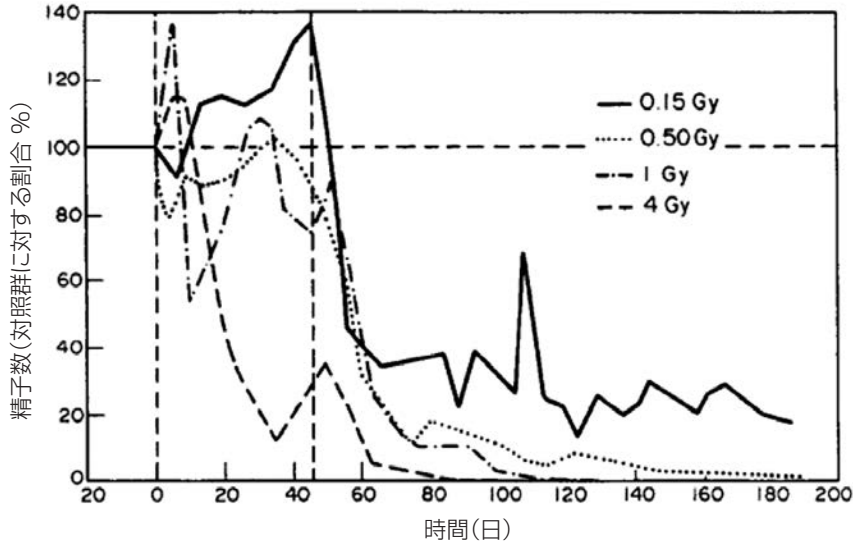


図 2.4 精巣に様々な線量の 190 kVp X 線を高強度で被ばくした正常な男性の精子数の経時変化 (Heller, 1967; ICRP, 1984)

形成の回復を促進できる。

(145) 放射線治療が引き起こす精巣障害のメカニズムは、多くの動物実験で研究されている (Bianchi, 1983; Meistrich, 1993)。照射を受けた精巣は相当の回復力を示す。回復の経時変化と程度は、被ばく線量や、適切な支持環境で生存した精原幹細胞プールに依存する。ラットでは、照射を含む細胞傷害性治療を受けても一部の生殖細胞は生存可能であるが、それらの精原細胞が増殖・分化できなくなる結果として、無精子症となる。ゴナトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニストまたは拮抗薬を使用して視床下部-下垂体-生殖腺軸を抑制すると、睾丸内のテストステロン濃度が下がり、潜在的に精子形成の回復が促される (Meistrich, 1998)。しかし、この手法をヒトに適用した場合、うまくいかなかった (Thomson ら, 2002)。

(146) 多くの動物実験の報告によると、雄の配偶子の放射線感受性は被ばく時点の増殖速度や分化状態によって異なり、増殖している精原細胞の放射線感受性が最も高い (Nefedov ら, 2000)。一方、どの年齢でも生殖腺組織は放射線治療の影響を受けやすい。精巣発育特性がヒトの男性とほぼ同じマウスセットの詳細な研究では、セルトリ/精原幹細胞とライディッヒ細胞は、比較的「静止期」にあると考えられている思春期前において相当に発育・成熟することが示された。これは思春期前の精巣の脆弱性を示している (Kelnar ら, 2002)。

### 2.3.3 放射線誘発女性生殖器系損傷

(147) 健全な卵巣機能には、適切な内分泌環境にある、十分な数の始原卵胞が必要である。ヒトの卵巣は出生時点で一定の卵母細胞プールをもち、これは 50 歳前後の閉経期に、卵胞閉鎖のプロセスを完了する。放射線は卵巣を傷つけ、卵母細胞の枯渇を早めることで、ホル

モン産生減少や早発閉経を招く可能性がある (Thomson ら, 2002)。全身照射あるいは腹部や骨盤照射は卵巣障害を引き起こす可能性がある。障害の範囲は線量, 分割スケジュール, 治療時の年齢に比例する。ヒトの卵母細胞は放射線感受性が非常に高く, LD<sub>50</sub> の推定値は 2 Gy 未満である (Wallace ら, 1989 a, b, 2003)。治療時に存在する始原卵胞の数 (年齢に比例) は, 卵巣が受ける線量とともに, 妊娠可能な「期間」を決定し, 早発卵巣不全を起こす時期に影響を与える。卵巣不全については, 全身被ばく (10~15.75 Gy, 1 回あたり 2 Gy) 後長期間追跡した患者の 90%, 小児期に腹部全体に分割照射 (20~30 Gy, 1 回あたり 1~2 Gy) を受けた女性の 97% で報告されている (Wallace ら, 1989 a)。子供は放射線治療を受ける年齢が低いほど, 卵母細胞プールが大きく, 早発閉経の時期が遅くなる。卵母細胞の自然減少に関する Faddy-Gosden モデルの数学的解法を用いれば, 一定の年齢で一定線量の放射線治療を行った後の始原卵胞の予備能力の大きさが予測できる (Faddy ら, 1992)。これによって臨床医は, 放射線治療を受けた後の不妊症について女性に助言する場合に正確な情報を提供しやすくなる (Wallace ら, 2005)。

(148) 多くの女性は, 卵巣の一方または両方への線量が比較的少量で済む被ばく (たとえば脊髄や側腹部への照射) であれば, 卵巣機能を保全できる可能性がある。ただし, 妊娠できるとしても, それには依然としてリスクが付きまとう。腹部, 骨盤, 全身のいずれかの照射を受けた場合, 線量と年齢に応じて, 子宮傷害が発生するリスクがある (Critchley と Wallace, 2005)。14~30 Gy の分割線量を受けると, 子宮の脈管構造と筋肉組織の弾性が失われるため, 子宮機能を損なう可能性がある (Critchley ら, 1992; Bath ら, 1999)。低線量の照射でも発育と血流の障害を引き起こすことが報告されている (Critchley と Wallace, 2005)。幼児期の子宮に放射線を照射すると, 未産, 自然流産, 子宮内発育遅延の発生率が増加することが立証されている (Hawkins と Smith, 1989; Chiarelli ら, 2000; Green ら, 2002)。子宮機能を改善する取り組みは, ある程度の成果をあげている。若い成人女性の場合, 生理学的な性ステロイド補充療法は, 子宮機能 (血流と子宮内膜厚) を改善させるので, 高度生殖補助医療のメリットを受けやすくなる可能性がある。したがって, 患者は潜在的な問題を認識している産科医に相談し, リスクの高い妊娠と同様の管理を受けることが望ましい。

(149) 実験動物の研究によると, 卵母細胞の放射線感受性は種によってばらつきが大きい (Bianchi, 1983)。放射線照射を受けると, 卵母細胞はアポトーシスによって死に (Hanoux ら, 2007), 食作用によって 2~3 日以内に取り除かれる。卵母細胞の発育の初期は, 晩期よりも放射線感受性が高い。卵母細胞の数は加齢とともに減少する。そのため, 女性の不妊症を引き起こすのに必要な放射線量は, 高齢になるほど低下する。マウスの場合, 1 回の急性被ばくより分割被ばくや遷延被ばくの方が, その後の障害レベルは低下するが, サルの場合はその逆であり, ヒトの場合は線量の遷延化で回復するという証拠はない。



### 2.3.4 内部被ばく

(150)  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ , トリチウム酸化物は、1度の摂取でも生殖器に長期抑制効果を及ぼす。雌ラットの $^{90}\text{Sr}$ による慢性照射（卵巣への線量は1 Gy）は、卵巣内の発育卵胞および始原卵胞の減少と月経周期の延長をもたらす。雄ラットの場合（精巣に最大0.7~0.8 Gy）は、精母細胞、精子細胞、精子の数が減少する。セルトリ細胞の核を収容している細管における収縮や中身の喪失、生殖上皮の隔離が頻繁に見られた（ShvedovとAkleyev 2001）。放射性核種が生殖機能に及ぼす影響は複雑で、生殖腺への直接照射とそれが下垂体や内分泌腺に与える影響の双方に関係する（DedovとNorets, 1981; Lyaginskaya, 2004）。

### 2.3.5 要 約

(151) 精子形成の特定の細胞形成段階は、非常に放射線感受性が高く、1 Gy以下の線量で一時的な不妊を引き起こす。しかし、4 Gy以上の線量を照射されても、残存する幹細胞から生殖能力は回復する。内分泌制御系はさらに耐性があり、高線量の放射線治療によってのみ損なわれる。ヒトの卵母細胞は放射線誘発アポトーシスに対する感受性が高く、LD<sub>50</sub>の推定値は2 Gy未満である。これは放射線誘発性不妊症の原因となり、卵母細胞の個数は加齢に伴い減少するので、高齢になるほど不妊症が多く発症する。また、高線量の放射線治療を受けると、子宮機能を損なう可能性があり、そうなれば正常な妊娠にも影響しうる。

## 2.4 皮 膚

### 2.4.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(152) 皮膚は身体の主要器官の1つである（図2.5）。体重70 kgの標準的なヒトの場合、皮膚の表面積は約2 m<sup>2</sup>、重さ2.1 kg（全体重の3%）に及ぶ。皮膚の構造は非常に複雑で、生命維持に必要な多くの機能を果たすようにできている。皮膚の主な機能の1つは、物理的障壁で身体を環境の危険要因から守ることであり、たとえば乾燥から湿潤に至る気候の変化に応じて水分や電解質の消失を調節する。皮膚はまた、体温調節において重要な役割を担う。冷却は、表面の血管から放熱するか、特化した構造体（\*訳注 汗腺のこと）から皮膚の表面に分泌される水分の蒸発により行われる。皮下脂肪層は保温用の断熱材として機能する。皮膚は重要な知覚機能を持ち、外部環境を感知し、物理的伝達と化学的伝達を補助する。最近では、身体の免疫系における皮膚の役割が新たに確認された。

(153) 皮膚は一連の層から成り、大きく2つの構造に分けられる。最も外側の層をまとめて表皮と呼ばれ、これは胚の外胚葉に由来する。より深くにある真皮は、胚の間葉から派生する。真皮は、表皮の陥入で形成された特殊な構造体が入り込んでおり、これらはまとめて皮膚付属器と呼ばれている。皮膚の構造の特徴は、他のICRP刊行物（ICRP, 1991 b）に記載され

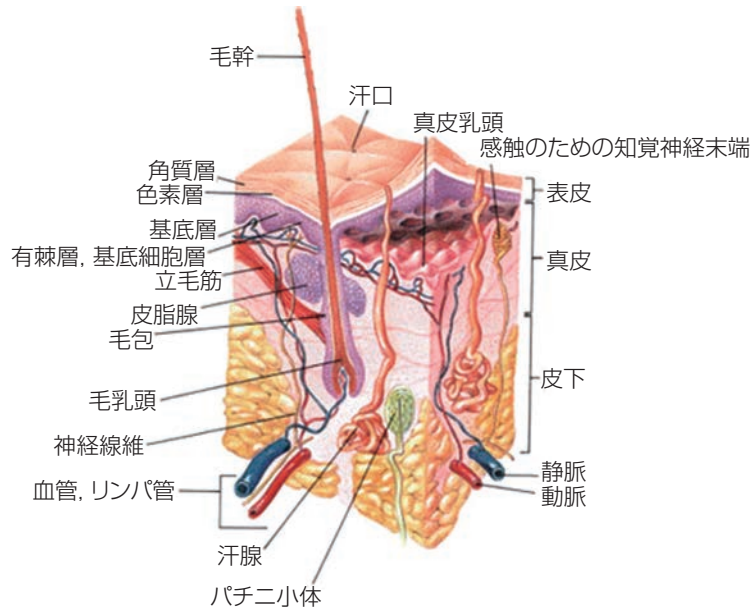


図 2.5 ヒト皮膚の概略図

出典 : <http://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy/>

ており、以下に要約する。(a) 表皮は生きている層と生きていない層から成る。死細胞から成る外層の角質層は、表皮の厚さの 25% を占める。(b) 生きた細胞よりなる表皮部分では、基底層に局限して幹細胞があり、細胞分裂は基底上部の細胞で起こる。(c) 基底細胞の 50% 以上は深さ  $200\ \mu\text{m}$  より深い場所にあり、真皮内の毛包の軸部にさまざまな深さで分布する。(d) 毛包間表皮の基底層の深さは一様ではないが、ほとんどの部位では  $20\sim 100\ \mu\text{m}$  である。手の指先の表皮は厚く、基底層の深さは  $160\ \mu\text{m}$  超である。(e) 皮膚は、ケラチノサイトにより産生される胸腺細胞活性化因子と、抗原を処理するランゲルハンス細胞により、免疫系で重要な機能を果たしている。(f) 真皮は、乾燥重量において 75% のコラーゲンから成る。コラーゲンは束状に配列している。この束は皮膚の表面に対して斜角に交差し、皮膚特有の力学的性質を与えている。(g) 真皮の厚さは身体部位によって異なるが、通常は  $1.0\sim 3.0\ \text{mm}$  で、部位によっては表皮の厚さの約 10 倍にもなる。(h) 真皮乳頭上層は、血管新生が非常に活発である。血流の約 90% は温度調節に関係している。(i) ヒトの皮膚への血管供給は、主に分節する筋皮動脈から、皮膚の比較的小さな領域に対して行われる。

#### 2.4.2 放射線照射後の皮膚反応

(154) 皮膚が被ばくすると、紅斑（発赤）が繰り返し生じる場合がある。2 Gy 超の線量で比較的広く被ばくした場合、数時間後に初期反応（初期の一時的な紅斑）が見られる。これは血管透過性の変化に関係する。主要な紅斑応答はおおよそ 10 日後から、上皮基底細胞の死後



に次いで生じる炎症によって発症する。被ばくして約8~10週後から、紅斑の晩発性反復が見られる場合もある。これは青みを帯び、皮膚の虚血を示す。

(155) 表皮は、放射線被ばくによる応答に関して、もっとも詳しく記述されている組織の一つである (Potten, 1985; ICRP, 1992)。最も大きなリスクを伴う細胞は表皮の基底細胞で、これらは被ばく後、徐々に死滅し、被ばく後3~5週以内に表皮形成不全が発症する。表皮形成不全に関する臨床的変化の重篤度は、放射線線量の大きさに依存する。重篤な表皮の形成不全は湿性落屑として顕れる。分割照射が開始し、1回目の被ばくから約4~6週後の時点で、皮膚が剥がれる。これは、典型的な湿性落屑である。剥離の時期は患者個人の表皮の生え替わり時間にもよるが、通常は4~6週後である。

(156) 放射線は表皮の形成不全をもたらすのと同様に、成長中の毛の基にある毛母細胞の増殖を抑制する。その結果、一時的な薄毛や脱毛症が発生するが、最終的には毛が再び生えてくる。しかし、脱毛は回復しない場合もある。そして表皮形成不全と同様に、この応答は被ばくから数週間後に現れる。

(157) 高線量被ばくの場合、湿性落屑の治癒は、細胞増殖と生存細胞の遊走に依存するが、非常にゆっくりとしか進まない。このような場合、続発性潰瘍形成とよばれる皮膚組織の欠損に進むことがある。この潰瘍形成は、感染の併発で著しく拡大する可能性がある。続発性の放射線誘発潰瘍は、火傷や皮膚切除による傷と同様、照射領域の収縮や線維組織の形成（癩痕化）の過程を経て、被ばくから約6~10週間あるいはそれ以上の時間をかけてゆっくりと治癒する。放射線被ばくは、外科手術後に働く正常な創傷治癒機序を損なうこともある。脈管構造の変化、線維芽細胞への影響、組織動態の制御にかかわる成長因子のレベルの変化によって、放射線の照射が外科手術前か術後かにかかわらず、創傷治癒が変化する可能性がある。切開部のサイズなどの手術要因のほか、線量や分割などの放射線パラメータは、全体的な治療方針における重要なパラメータである (Tibbs, 1997, Dormand ら, 2005, Devalia と Mansfield, 2008)。たとえば、外科手術前または術後1か月以内に8 Gy 超の線量を1回、あるいはそれと同等の割照射照射を行った場合では、創傷治癒に放射線の影響が見られることがある。

(158) 重篤なそして継続して生じる早期変化を防止した場合でも、晩発傷害が発現する可能性は残る。晩期における紅斑は、際立った浅黒または藤色の虚血で識別される。このような紅斑は、放射線を1回または分割照射後の実験モデル（皮膚がヒトの皮膚に近いブタを使用）で詳しく調べられている (Archambeau ら, 1985, Hopewell と Van den Aardweg, 1988)。壊死発症の潜伏期間は、9~16週である (Archambeau ら, 1968, Hopewell と Van den Aardweg, 1988, Barabanova と Osanov 1990)。同様の影響は分割照射後にも生じるが、その場合ヒトの皮膚の特定領域の累積線量はより高い。これは、中線量が繰り返し照射される特定の診断手法や、複数の手法が併用される場合の潜在的な問題である (ICRP, 2000)。齧歯類とヒトでの分割照射に関する多くの研究によると、数週間にわたる治療での初期の皮膚反応（紅斑と落屑）

表 2.2 透視検査被ばくにおいて照射された電離放射線に対するヒト皮膚の 1 回しきい線量の近似値と発症時期 [ICRP, 2000; Hopewell (1986)を引用した Wagner と Archer (1998)の情報に基づく]. これらのしきい線量は, ED<sub>1</sub> 値 (1% 発症率の推定線量)

影 響	しきい線量の近似値 (Gy)	発症時期
初期の一時的紅斑	2	2~24 時間
主な紅斑反応	6	約 1.5 週
一時的な脱毛	3	約 3 週
永続的な脱毛	7	約 3 週
乾燥落屑	14	約 4~6 週
湿性落屑	18	約 4 週
続発性潰瘍形成	24	6 週超
晩発性紅斑	15	8~10 週
虚血性皮膚壊死	18	10 週超
皮膚萎縮 (第 1 期)	10	52 週超
毛細血管拡張症	10	52 週超
皮膚壊死 (晩期)	>15?	52 週超

の  $\alpha/\beta$  比は約 10 Gy である (Bentzen と Joiner, 2009; Joiner と Bentzen 2009)。不完全な修復や細胞再増殖による影響を避けるために短期間の治療計画が用いられた場合では, その値は約 4 Gy に下がった (Hopewell ら, 2003)。

(159) 皮膚の晩発変化は照射後 26 週から起こり, 皮膚組織の菲薄化, 毛細血管拡張症, そして晩発性壊死が生じたりするなどの特徴がある。菲薄化は, ブタの皮膚についての論文で十分な裏付けがなされている (Hopewell ら, 1979, 1989)。臨床的には, それは皮下硬結として認識されているが (Gauwerky と Langheim, 1978), 間違っ皮下線維症と呼ばれる場合もある。毛細血管拡張症は, 放射線治療後のヒトの皮膚に生じる晩発変化として何度も論文に記載されており, まれには被ばく後 52 週より前に発症が認められる。被ばくしてから少なくとも 10 年以上は, 発症率と重篤度が高くなる。毛細血管拡張症の進行度は線量に比例する (Turesson と Notter, 1984)。晩発性壊死は, 外傷や他の要因によって, いつでも促進される場合がある。

(160) 皮膚反応の電離放射線に対するおよそのしきい線量と発症時期をまとめて表 2.2 に示す。最新の放射線治療では放射線透過ビームを使用して皮膚への照射線量を少なくするため, 上記の皮膚の変化の多くは防止できる。

### 2.4.3 線量効果関係としきい線量

(161) 放射線治療法において, 治療領域の拡大に応じて皮膚への総線量を下げることが, 長く受け入れられ実践されてきた (ICRP, 1991 b)。複数の著者 (Ellis, 1942; Paterson, 1948) は, 常用電圧\*の X 線を用いた臨床経験に基づき, ヒトの皮膚にとって安全な「許容」線量を提案した。それぞれが提案した線量はほぼ一致したが, 「臨床的許容」という用語の生物学的根拠が明確に定義されなかった。Ellis (1942) が提案した大まかな指針では, 狭い領域では治

癒が速やかな湿性落屑の発症を許容する一方、広い領域では乾燥落屑を生じる線量のみを許容する（広い領域の湿性落屑は許容不可）とされている。皮膚の面積効果と体積効果の関係を表す数式を提案している著者が、上記の臨床に由来する「許容線量」を皮膚の等効果線量として認めるとき、大きな混乱が生じた（Von Essen, 1948）。

\*訳注 常用電圧は200～500 kV程度を指す。

(162) 晩発性皮膚損傷の線量効果関係を立証したヒトのデータは、分割放射線治療を受けた患者の研究から得られた。広い領域で臨床的に明らかに発生する晩発性萎縮についての研究では、30回の分割照射で目に見える影響が50%発症する総線量（ED<sub>50</sub>）は約69 Gyであった（Hopewellら, 1989）。これらの分割照射線量から、線形2次（LQ）方程式を使って、等価の急性一回線量を計算することができた（1.3.1参照）。晩発性皮膚損傷の $\alpha/\beta$ 比を3 Gyと仮定すると、これらのデータに基づき、等価一回線量は、ED<sub>50</sub>値の場合が約17 Gy、ED<sub>1</sub>値の場合が約10.5 Gyとなる。ヒトの皮膚の晩発性毛細血管拡張症では、1回2 Gyの分割照射線量を週に5回照射した場合、5年後に中間的な重篤度の毛細血管拡張症となるED<sub>50</sub>は約65 Gy（TuressonとNotter, 1984, 1986）、ED<sub>1</sub>は約40 Gyであった。

(163) 放射線治療を受けた患者の皮膚の研究に基づく臨床経験によると、放射線感受性は年齢と身体部位の両方に関連して異なるようである。とはいえ、これらの違いは比較的小さい。たとえば一部の治療センターでは、皮膚の外見が老化もしくは劣化した患者には線量を最大10%下げている。患者の性別が皮膚の放射線感受性に影響するという科学的証拠はない。

(164) ブタを用いた実験的研究では、皮膚領域が4 × 4 cmと4 × 16 cmの反応を比較して、領域サイズによる影響がないことを実証することができた（HopewellとYoung, 1982）。放射線防護に関する実験（Hopewellら, 1986）では、直径5～40 mmの円形のブタの皮膚に<sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Yを照射した。湿性落屑のED<sub>50</sub>値は、湿性落屑の発症率の線量効果曲線から導き出したもので、深さ16 μm、1.1 mm<sup>2</sup>の面積にわたる中心軸の線量である。ED<sub>50</sub>値は、直径5 mmの線源では約70 Gy、直径22.5 mm以上の線源では約27 Gyと、著しく低下することが分かった。照射体積が非常に小さい場合に見られる軽減効果は、照射領域外からの細胞遊走によると考えられた。直径15 mmの照射領域は、照射領域の外縁からの細胞遊走が十分な影響をもたらすための上限と考えられた。ED<sub>50</sub>は線源が直径22.5 mmでも40 mmでも変わらなかった。直径がそれぞれ5, 11, 15 mmである線源を用いた場合の線量効果曲線は、より大きい上記の2つの線源の場合より有意に緩い傾斜を示した。これは、より小さい線源の照射した方が細胞集団内の不均質性がより大きいことを意味し、高い線量の後での細胞遊走刺激が大きいことを表しているとも考えられる。

(165) <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Yより著しく低いエネルギー、（たとえば<sup>170</sup>Tm, E<sub>max</sub>（最大エネルギー）0.97 MeV）のβ線放出体を皮膚に照射すると、再生性の多数の生存している基底細胞が照射領域に残る。（つまり、それらの基底細胞は毛包管の中にある。）このような状況では、照射領

域サイズの拡大に伴う応答を測定する場合、照射領域の縁からの細胞遊走が有意に減少すると予測される。ブタの皮膚に直径 5~19 mm の<sup>170</sup>Tm 線源を用いて照射すると、領域サイズ効果が有意に低下し、ED<sub>50</sub>、ED<sub>10</sub>、ED<sub>1</sub> 各値の皮膚表面線量がより高くなったという知見は、毛包管の中の生存しているクローン形成性細胞の存在の重要性を示す強い根拠である。

(166) <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y および<sup>170</sup>Tm に対する皮膚の放射線応答と<sup>147</sup>Pm ( $E_{\max}$  0.25 MeV まで、範囲 0.5 mm 以下) に対する皮膚の放射線応答の比較はすべて意味があるわけではない。と言うのも非常に低いエネルギーの $\beta$ 線放出体による生物応答は変化が大きい。<sup>147</sup>Pm のような低エネルギーの $\beta$ 線放出体では、真皮表層までの透過性がほとんどないため、100 Gy までのどんなに高い皮膚表面線量でも、限定的な紅斑が皮膚に生じるのみである。

(167) 非常に高い線量照射後、非常に特徴的な応答として、「急性表皮壊死」が生じるが、これは表皮基底層上の有糸分裂後の細胞に直接間期死が生じるためである。この効果は、より透過力の高い放射線によって誘発する古典的な湿性落屑に肉眼的には似ているが、より早期(約 10 日以内)に生じ、非常に短い期間しか続かない。<sup>147</sup>Pm 照射後の急性表皮壊死の線量効果曲線は、わずかな領域サイズ効果を示すが、その有意性は疑わしい。それは、皮膚の非常に小さな領域のわずかな変化を認識するのが難しいからである。いくつかの $\beta$ 放出体について、ブタの急性表皮壊死のしきい線量が報告されている(ICRP, 1991 b: 表 5)。真皮まで十分に透過することができる高エネルギー $\beta$ 放出体(例えば、<sup>90</sup>Y,  $E_{\max}$  2.3 MeV, 9 mm までの範囲)に比べると、低エネルギーの $\beta$ 線では、皮膚応答においてより強い応答はまったく生じない。

(168) 中程度あるいはより高いエネルギーの $\beta$ 放出体による、皮膚萎縮と毛細血管拡張症を含む深部脈管構造の損傷は、急性照射後にみられる主な晩発影響である。それらは月や年単位で現れる。皮膚菲薄化や皮膚硬化として見出される皮膚萎縮は、約 0.3~0.5 mm の深さに標的があり、(ブタにおける) 1 回照射しきい線量は約 10 Gy である。ブタの皮膚に照射してから 2 年後に皮膚の厚さを測定した結果、直径 2 mm の線源を用いた場合、初期の皮膚落屑や急性潰瘍形成が発生しなかった線量で、有意な皮膚菲薄化が観察された(Hamlet ら, 1986)。しかし、皮膚萎縮のしきい線量に関して、美容的に許容できないと判断されるほど重篤な皮膚菲薄化についてのしきい値は、まだ確立されていない。

(169) 皮膚の壊死は深部の皮膚脈管構造の損傷の結果であり、照射 10-15 週後に生じる。この標的の深さは 1 mm 以上で、それゆえ低エネルギー $\beta$ 線はこの効果を生じない。2-20 Gy ととされる吸収線量を高エネルギー $\beta$ 線で 1.5 mm と見積られた深さで受けたチェルノブイリ事故の何人かの被害者において、皮膚の壊死が確認された(Barabanova と Osanov, 1990)。前述の情報から、レンジが異なる $\beta$ 線タイプによる特定のエンドポイントのためのしきい線量は、それらが見積られる深さによって限定される必要がある。この状況や異なる皮膚部位(例えば手と足)の照射の考慮は、Publication 59 (ICRP, 1991 b) でより詳細に議論されている(ICRP, 1991 b)。



(170) 皮膚の放射線感受性に大きな影響を与える要素は、放射線の LET である。RBE は、中性子のエネルギーが減少すると増加する。非常に低い線量/分割線量の RBE は、高エネルギー高速中性子 (42 MeV<sub>d+Be</sub> または 62 MeV<sub>p+Be</sub>) の場合は 3~4, 低エネルギー速中性子 (4 MeV<sub>d+Be</sub>) の場合は約 8 であった。1.5~4.0 の RBE 値は、一回線量が 10 Gy 超の場合に該当する (Hopewell ら, 1988; Joiner と Field, 1988)。

#### 2.4.4 被ばくの遷延

(171) 早期および晩発の放射線誘発皮膚損傷における線量反応関係は、線量率によって大きく影響される。急性放射線被ばくについては、有害な晩発影響と考えられる皮膚萎縮や毛細血管拡張症のような発症を防ぐため、線量限度は真皮の応答を基準とすることが望ましい。低線量率または小線量多分割照射といった線量を 1~3 週間に遷延して照射する場合、ED<sub>1</sub> は早期および晩発の放射線誘発傷害のどちらについてもより高いものになる。この期間で上皮細胞の再増殖は顕著でなく (Turesson と Notter, 1984; Van den Aardweg ら, 1988), 線量をもたらす影響の軽減は主に、低 LET 放射線による亜致死損傷の修復による。真皮層の血管/結合組織の修復能力は、表皮の修復能力よりも大きいため、真皮の応答は表皮のものよりも低い可能性がある。

(172) 真皮層の晩発変化については、 $\alpha/\beta$  比が約 3 Gy で、時間的な要因の役割は相当に不確かであるが、細胞の再増殖に依存するかもしれない。したがって、放射線治療を受けた患者の研究結果から分かったこと以外については、真皮の晩発影響が線量の長期遷延でどれほど緩和されるか不明である。この不確かさを考えると、このタイプの晩発影響を防止する場合、2 Gy の分割線量の照射後のヒトの皮膚での毛細血管拡張症と後発性萎縮の発症についての約 40 Gy の ED<sub>1</sub> は、放射線防護にとって最適と考えられる。

(173) ブタを用いての等線量での二分割照射の研究によると、照射間隔が 6 週のとき表皮が完全に回復した (Van den Aardweg ら, 1988)。ただし、二分割照射を毎日 (週に 5 回) 6 週間行くと、完全回復は照射が完了してから少なくとも 2 週間遅れる場合がある (Morris と Hopewell, 1986)。大幅な遷延照射では、細胞再増殖によって表皮への影響がかなり軽減されるのが明らかで、それであるからこそ真皮の晩期変化が問題として浮上する。

(174) 皮膚全面照射の影響については、菌状息肉腫の治療を行なった一連の患者で観察された。例えば、2 回の皮膚全面照射線量を、遷延期間 9 週にわたり最高 36 Gy の総線量を 2 Gy/週で受けた患者は、20 Gy 到達後、程度の異なる皮膚応答を示した (Desai ら, 1988)。

(175) 皮膚放射線症候群の報告は (Peter, 1996), チェルノブイリ事故後に観察されたものがある (Gottlober ら, 2001)。事故による放射線被ばくの直接の結果として死亡した 28 人中 16 人において、主因は皮膚放射線症候群と考えられる。推定された全身線量は 2.1 から 9 Gy の範囲で、皮膚線量はそれより更に高かった。皮膚放射線症候群の早期の症状は、皮膚の紅斑

から水疱，剥離，潰瘍形成，脱毛症，粘膜炎，結膜炎にまでわたっている。晩発の症状は，乾燥症，皮膚毛細管拡張症，爪の破断の結果として生じる爪の下が割れることによる出血，表皮萎縮，びまん性の角質線維化，部分的な潰瘍形成を伴う皮膚と皮下の線維化と放射線ほくろ（radiation lentigo）を含む色素性の変化などである。

#### 2.4.5 要 約

(176) 被ばくした皮膚は早期反応と晩発反応をともに示す。被ばくしてから数時間～数週間で発症する早期反応には，紅斑，脱毛，落屑などがある。被ばくしてから数か月～数年で発現する晩発反応には，皮膚の紅斑性反応，萎縮，硬化，毛細血管拡張症，壊死，線維症などがある。早期反応と晩発反応のどちらも面積効果を示し，非照射領域の細胞が照射領域に遊走することから，面積が小さいほど高線量への耐容度はより大きい。晩発反応は，早期反応よりも線量分割の軽減効果が大きい。ただし，重篤な早期反応の結果として晩発反応が発生した場合はその限りではない。遷延照射時は表皮幹細胞が再増殖することから，早期反応は線量遷延によって回避できる。晩発反応は，線量遷延による軽減効果がほとんどない。それは早期反応の軽減について説明したように，細胞再増殖の寄与がないからである。遷延または慢性の照射シナリオにおける放射線防護については，表皮への影響は再増殖によってかなり軽減される。そのためしきい線量は主に皮膚の晩発性変化に関連するものになる。

## 2.5 心血管と脳血管系

### 2.5.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(177) 心臓は4つの部屋に区分された，筋肉でできたポンプであり，2つの心房と2つの心室で形成されている。心臓の外層（心外膜）は，単層の平坦な上皮細胞（中皮）によって覆われている。この層より外側には，もう1つの弾力線維膜，つまり心膜が，中皮に沿ってある。これら2つの中皮層の間は心膜腔で，体液による薄い層で満たされ，収縮期と拡張期に心臓が自由に活動することを可能にしている。心外膜は，線維性結合組織と脂肪組織からなる単層によって，下層にある心筋層（筋細胞，線維芽細胞，平滑筋細胞，毛細血管および神経から構成される）および内側の内皮層（心内膜）から隔てられている。心臓の表面にある太い冠動脈は，心外膜に血液を供給し，それより細い動脈は，小動脈と毛細血管に枝分かれして心筋層を養う。

(178) どの動脈も3層構造になっている。内膜（血管内腔に接する），中膜，および最も外側にある外膜である。内膜は，内皮下結合組織と下層にある平滑筋細胞との間にある繊細な基底膜に接した血管内皮細胞の平滑層によって形成されている。中膜は，平滑筋細胞と弾性網によって形成されている。外膜は，弾性線維と神経線維を含む，境界があまりはっきりしない



結合組織の層であり、大動脈の場合は、薄い血管壁を持つ細い栄養血管が分布している。動脈で見られるこれら3つの個別の層は、静脈ではあまり明確に分かれていない。全般的に、静脈では血管壁が薄く、内腔が比較的大きい。

(179) 心房と心室の間にある弁により、収縮期の間に心室から心房への血液の逆流が防止される。さらに、心臓と大動脈、および心臓と肺動脈の間にある弁により、拡張期の間に大動脈と肺動脈から心室への血液の逆流が防止される。心臓弁に対する血液の供給はないが、心臓弁は特別なタイプの内皮で覆われている。

(180) 心収縮は、筋細胞によって生じる。筋細胞は、ミトコンドリアが豊富な、高度に分化した単核細胞である。隣接した筋細胞は、介在板によって仕切られており、活動電位を伝達する能力を備えた、分岐した線維の網を形成している。筋細胞は、電気インパルスによる制御の下で、自発的かつ継続的に収縮する。電気インパルスによって、右心房と上大静脈の結合位置にある洞房結節（ペースメーカー）の動作が開始され、心房と心室の間にある房室結節まで電気インパルスが伝達される。房室結節の末梢部、つまりヒス束は、2つに分岐し、それぞれ左心室と右心室を作動させる。ノルアドレナリンとその受容体は、心拍数と収縮強度を制御する。

(181) 一般的な成人の心臓は、増殖活性が非常に低い細胞で構成され、ゆっくり細胞の入れ替わりがなされる組織である。それどころか、かつて心筋細胞は最終分化して細胞分裂能力を欠いていると考えられていた。損傷または加齢の結果として失われた筋細胞は、残りの筋細胞の肥大が、または線維化によって代償されると思われていた。しかし、最近の研究では、幹細胞と前駆細胞のプールの存在が明らかにされ、そこから筋細胞、平滑筋細胞、血管内皮細胞が生成されて、成人の心臓の再生に寄与できることが明らかになった (Anversa ら, 2007)。新しい証拠によれば、体内を循環している内皮前駆細胞を含む単核細胞が、心臓の虚血性損傷部位に向かい、血管内皮細胞へ分化転換および血管新成サイトカインの分泌によって、新しい血管の形成に貢献することが示されている (Caplice と Doyle, 2005)。

## 2.5.2 5 Gy 未満の線量での放射線被ばく

(182) 循環器疾患は、身体障害と死亡の主な原因であり、ほとんどの先進国で全死亡の30-50%を占める。冠動脈と脳血管疾患は、アテローム性動脈硬化による動脈の変化が遅発的に症状発現したものであり、多くの集団での、血管疾患による死亡と健康不全の主因となっている。これらは、喫煙、食事、およびその他の生活習慣や個人的な要因が関係する多因子疾患である。最初の内皮損傷は、菌体内毒素、低酸素素、感染、または他の原因によって引き起こされ、その後の血行動態障害、炎症機構、および高脂血症の影響が、動脈硬化性プラークに至る最も重要な要因と現在は考えられている (Lusis, 2000; Libby, 2002)。

(183) 低線量放射線被ばくによる循環器疾患の疫学データについては、放射線と疾患の因

果関係を、交絡因子によるものから区別するために、注意深く評価する必要がある。線量応答関係を確立することは、観察研究における原因の同定に役立つだろう。心臓血管のエンドポイントが適切に確立されており、主要なリスク因子に関する情報が利用できる、大規模な被ばく集団において、この原因を最も良く特定することができるだろう。ただ現実的には、そのような機会はめったに得られない。しかし、異なる被ばく状況と異なる研究方法による、異なる集団を対象にした複数の研究によって、一貫性のある類似した結果が示されている場合は、因果関係に対する信頼性が得られる。交絡因子を考慮することは重要である。低線量放射線被ばくに起因する心血管疾患リスクは、環境、生活習慣、および個人的なリスク要因の影響に比べて小さいからである。小規模なコホートは、有意なリスクを確認するためには検出力不足であることが多いことに注意すべきである。大規模な観察研究でも、特に被ばく群と非被ばく群の単純な比較だけでは、交絡因子または選択バイアスに起因する相関関係は得られても、因果関係は得られない可能性が依然として存在する。

(184) 低線量放射線による心血管疾患リスク増加に対する懸念が最初に生じたのは、 $<5$  Gyの範囲の線量で全身1回被ばくを受けた日本の原爆被爆者の非がん疾患データからである(Shimizuら, 1999)。これ以外の被ばく集団について、UNSCEAR (2006)は、低線量放射線と非がん疾患、特に循環器疾患との関係を検討する情報をもたらす可能性のある30以上のコホート研究を確認した。この中に含まれていたのは、良性疾患の治療のために $<5-6$  Gy (累積線量)の分割局所被ばくを受けた患者、診断目的で $<1$  Gy (累積線量)の放射線を繰り返し受けた人々、および職業上全身に $<0.5$  Gy (累積線量)の線量を慢性被ばくした人々である。20以上の研究から心血管疾患における死亡と罹患のデータを得ることができたが、10研究のみが、心血管疾患の線量応答関係の評価を行っていた(UNSCEAR, 2006)。これとは別に、McGaleとDarbyは、心血管疾患に関する疫学文献について組織的なレビューを行った(McGaleとDarby, 2005, 2008)。医学的、職業上、または環境的な理由で比較的低線量の放射線に被ばくした集団に関する他のいくつかのレビューが最近公開された(Littleら, 2008, 2010; Metz-Flamantら, 2009; Darbyら, 2010)。これらのレビューでは、放射線被ばくと心血管もしくは脳血管の循環器疾患の間で観察された関連について、それぞれの研究の間で大きな不均一性があるとした点で、おおむね一致している。単位放射線量あたりのリスクについての不均一性は、線量の分割による影響を調整することで緩和されるが、依然として統計的な有意性は残るが、これはおそらく交絡またはバイアスに起因すると考えられる(Littleら, 2010)。以下で説明するが、特に関連性の高い研究結果を表2.3に示す。

#### 原爆被爆者

(185) 日本の原爆被爆者寿命調査の死亡データからは、心疾患、脳血管疾患、および他の非がん疾患(呼吸器疾患と消化器疾患)による死亡について、線量応答を示す証拠が提示され

表 2.3 5 Gy 未満の低 LET 放射線量と関連した、循環器疾患（心血管と脳血管）のリスクに関する公表済の疫学研究 Little ら (2010) とそれ以降の刊行物に基づく

集 団	循環器疾患と放射線被ばくの関連		
	平均線量 (範囲)*	心血管	脳血管
統計的に有意な正の放射線影響を報告している研究			
原爆被爆者寿命調査 (Yamada ら, 2004 ; Shimizu ら, 2010)	結腸: 0.15 Gy (0-4)	心疾患死亡, 1950-2003: ERR/Gy = 0.14 (95% CI 0.06-0.23) IHD 罹患, 1958-1998: ERR/Gy = 0.05 (95% CI -0.05-0.16)	脳血管死亡, 1950-2003: ERR/Gy = 0.09 (95% CI 0.01-0.17) 卒中罹患, 1958-1998: ERR/Gy = 0.07 (95% CI -0.08-0.24)
放射線技師, 米国 (Hauptmann ら, 2003)	心臓: 0.01 Gy (0-0.46)	RR=1.22 (勤務開始年 <1940); 1.00 (1940-1949); 0.98 (1950-1959); 1.00 (≥1960)	RR=2.40 (勤務開始年 <1940); 1.54 (1940-1949); 0.90 (1950-1959); 1.00 (≥1960)
消化性潰瘍で照射を受けた患者, 米国 (Carr ら, 2005)	心臓: 1.3 Gy (0-7.6) 頸動脈: 四分位数平均, 範囲 0.1-0.24 Gy	IHD: RR=1.00 (0 Gy); 1.00 (95% CI 0.1-1.9 Gy); 1.23 (95% CI 2-2.5 Gy); 1.54 (95% CI 2.6-3 Gy); 1.54 (95% CI 3.1-7.6 Gy); ERR/Gy=0.10 (95% CI -0.12-0.33)	RR=1.36 (最下位四分位); 0.99; 0.98; 0.82 (最上位カテゴリー)
チェルノブイリ事故の緊急作業員, ロシア (Ivanov ら, 2006)	0.109 Gy	IHD 罹患: ERR/Gy=0.41 (95% CI 0.05-0.78)	脳血管罹患: ERR/Gy=0.45 (95% CI 0.11-0.80)
英国核燃料会社作業員, 英国 (McGeoghegan ら, 2008)	0.53 Sv (99th%, 0.589)	IHD 死亡: ERR/Sv=0.70 (90% CI 0.33-1.11)	脳血管死亡: ERR/Sv=0.43 (90% CI -0.10-1.12)
放射線科医, 米国 (Matanoski ら, 1984)	放射線科医死亡, 1930-1954: 8-20 Sv, 生涯	SMR (動脈硬化性心疾患) = 1.03 (放射線科医, 1920-39); 1.15 (1940-69)	
マヤーク, ロシア連邦 (Azizova ら, 2010a, b)	外部γ: 0.91 Gy (男性); 0.65 Gy (女性) α Pu: 0.40 Gy (男性); 0.81 Gy (女性)	IHD, 外部γ線量 ERR/Gy 罹患: 0.11 (95% CI 0.05-0.17) 死亡: 0.07 (95% CI -0.02-0.15)	脳血管疾患, 外部γ線量 ERR/Gy 罹患: 0.46 (95% CI 0.36-0.57) 死亡: -0.02 (95% CI -0.12-0.07)
統計的に有意な正の放射線影響を報告していない研究			
結核患者, 米国 (Davis ら, 1989)	0.84 Gy (肺)	全循環器疾患死亡: ERR/Gy = -0.11 (95% CI -0.20-0.01)	
放射線科医, 英国 (Berrington ら, 2001)	生涯被ばく 20 Sv (1897-1920) 3.8 Sv (1921-35) 1.25 Sv (1936-54) 0.1 Sv (1955-79)	他の臨床医に対する RR (全循環器疾患) = 1.30 登録臨床医 1897-1920 = 1.15 登録臨床医 1920-35 = 0.84 登録臨床医 1936-54 = 0.69 登録臨床医 1955-79 = ※	(※ Publ.118 にデータなし)
強直性脊椎炎患者 (Darby ら, 1987; 2005)	心臓: 2.49 Gy (0.0-17.28) 脳: 0.14 Gy (0.0-4.80)	卒中を除く循環器疾患死亡: RR = 0.97 (被ばく対被ばくなし), ns ERR/Gy = -0.01 (95% CI -0.12-0.13)	卒中死亡: ERR/Gy = -2.43 (95% CI -4.29-0.71)

集 団	循環器疾患と放射線被ばくの関連		
	平均線量 (範囲)*	心 血 管	脳 血 管
IARC 15 カ国原子力 作 業 者 (Vrijheid ら, 2007)	累積記録量: 0.0207 Sv (0 - >0.5 Sv)	循環器疾患死亡: ERR/Sv = 0.09 (95% CI - 0.43 - 0.70) IHD 死 亡: ERR = -0.01 (95% CI - 0.59 - 0.69)	脳 血 管 死 亡: ERR/Sv = 0.88 (95% CI - 0.67 - 3.16)
フランス原子力作業 者 (Laurent ら, 2010)	累積記録量: 0.0215 Sv (0 - >0.2 Sv)	0.1 Sv での RR 循環器疾患死亡: 1.27 (90% CI 0.77 - 1.91) IHD 死 亡: 1.41 (90% CI 0.71 - 2.37)	0.1 Sv での RR 脳 血 管 死 亡: ERR/Sv = 0.88 (95% CI 0.67-3.16)
英国放射線作業者国 家登録 (Muirhead ら, 2009)	0.025 Sv	循環器疾患死亡: ERR/Sv = 0.25 (95% CI - 0.01 - 0.54) IHD: ERR/Sv = 0.26 (95% CI - 0.05 - 0.61)	脳 血 管 死 亡: ERR/Sv = 0.16 (95% CI - 0.42 - 0.91)
ドイツウラン採鉱労 働者 (Kreuzer ら, 2006)	0.041 Sv (0 - >0.3 Sv), 外部γ線量	心疾患死亡, 外部γ線量: ERR/Sv = -0.35 (95% CI - 0.7 - 0.009)	脳 血 管, 外 部 γ 線 量: ERR/Sv = 0.09 (95% CI - 0.6 - 0.8)

IHD: 虚血性心疾患, IARC: 国際がん研究機関, ERR: 過剰相対リスク, SMR: 標準化死亡比, RR: 相対リスク, CI: 信頼区間, ns: 非有意

\* 原爆被爆者研究では, Gy 表記の加重結腸線量を線量推定値に使用している。これは, ガンマ線量推定値と, 中性子線量推定値の 10 倍の値の和である。他のいくつかの研究では, 著者らによって報告されているように, 加重線量推定値は Sv で示されている。

ている (Shimizu ら, 1999; Preston ら, 2003)。放射線関連の過剰非がん死亡の約 60% は, 循環器疾患によるものである。寿命調査における心疾患と脳血管疾患死亡の最新の解析は, 1950-2003 年にわたる追跡調査に基づいたものである (Shimizu ら, 2010) (図 2.6 参照)。

(186) Shimizu ら (2010) は国際疾病分類第 9 版 430-438 の解析で「脳卒中」と表記しているが, 脳卒中は通常これらの ICD コードの部分集合として定義されるため, ここでは「脳血管疾患」と表記する。脳血管疾患 (ICD 9: 430-438) による死亡は約 9,600 人であり, 線形の線量応答にモデルに基づく Gy あたりの推定過剰相対リスク (ERR/Gy) は 9% [95% 信頼区間 (CI) 1-17%,  $P=0.02$ ] であった。心疾患全体 (ICD 9: 390-398, 402, 404, 410-429) による死亡は約 8,400 人であった。これは, 欧州および北米の集団で期待される値より小さく, 遺伝的要因や, 喫煙と食事のような生活習慣要因における集団間の違いを反映している。心疾患全体の ERR/Gy は 14% (95% CI 6-23%,  $P<0.001$ ) であり, 線形モデルがデータに最もよく当てはまった。ただし, 0-0.5 Gy 線量範囲に限定すると, 線量応答関係は有意とならず, 一方, 0-1 Gy の線量応答関係は有意となった。線量応答のしきい値に関する解析からは, 心疾患で 0 Gy (95% CI < 0-0.5 Gy), 脳血管疾患で 0.5 Gy (95% CI < 0-2 Gy) という最尤線量が得られた。剖検と死亡診断書の比較に基づけば, 全心疾患と全脳血管疾患に関する大まかな診断分類は比較的正確であった (それぞれ 92% および 86% を確認)。ただし, 著者らは, 死

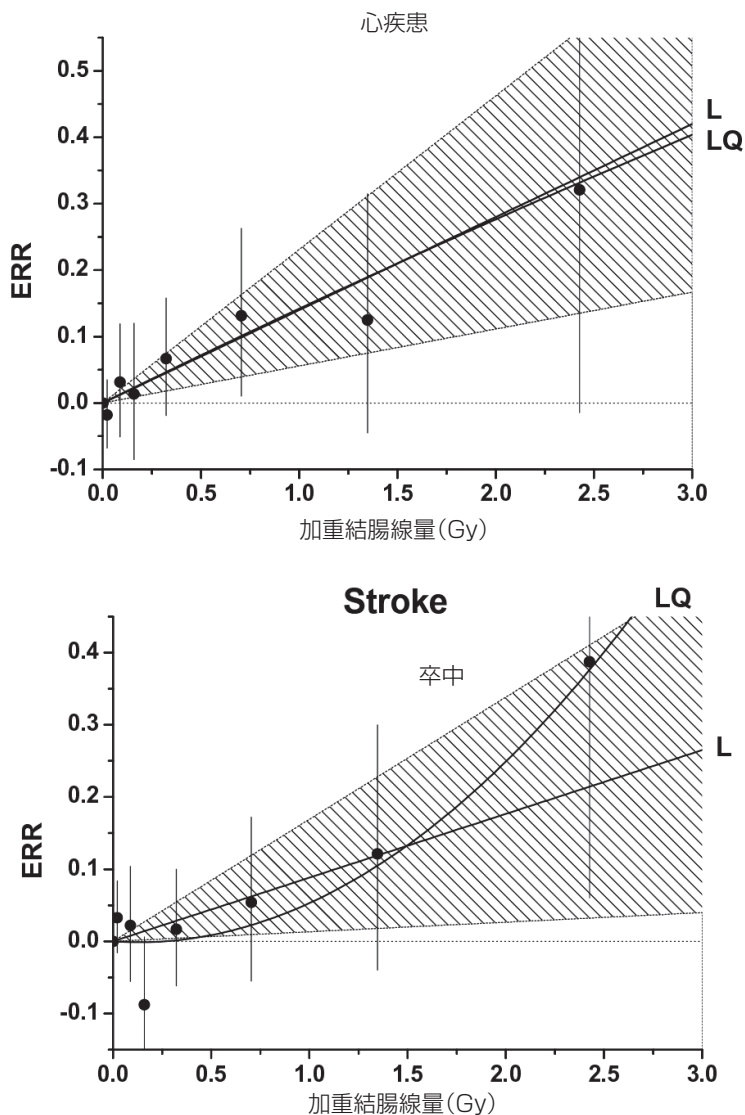


図 2.6 放射線線量応答関係、心疾患と脳血管疾患死亡の過剰相対リスク (ERR)，線形 (L) および線形-二次関数 (LQ) を示す Gy 表記の加重結腸線量は、ガンマ線量推定値と、中性子線量推定値の 10 倍の値の和 (Shimizu ら, 2010)。

亡診断書の心疾患の下位分類には誤分類がかなり存在することを明記し、心血管疾患の様々な下位分類の解析結果について、その意味は限定的なものであるだろうとした。そうした警告のもとではあるが、各種の心疾患のタイプに特異的な解析を行ったところ、高血圧性心疾患、リウマチ性心疾患、および心不全について、最大の関連が見いだされた。ただし、放射線と心血管疾患に関する他の複数の研究において注目されていた虚血性心疾患の ERR/Gy は 0.02 (95 % CI -0.10-0.15) であった。放射線と心筋梗塞の相関についても証拠はなかった (ERR/Gy



= 0, 95% CI-0.15-0.18)。

(187) バイアスおよび交絡因子に関する複数の潜在的要因が、原爆被爆者の心疾患と脳血管疾患に関する研究の中で検討されている (Shimizu ら, 2010)。検討された影響には以下のものがある：特にがんに関して死因を誤分類した可能性があり、心疾患または脳血管疾患死亡と放射線量の間の正しくない関連をもたらした可能性がある。また、放射線量は爆心からの距離と密接に関連するが、循環器疾患の発生率に影響を及ぼす可能性のある喫煙、アルコール摂取、教育、職業、肥満、または糖尿病との間で交絡の可能性もある (Shimizu ら, 2010)。可能性が懸念されるバイアスまたは交絡因子のいずれも、心疾患または脳血管疾患による死亡に関する線量応答関係に有意な変化をもたらさなかった。具体的には、喫煙および他のリスク因子に関して統計的な調整を行ったところ、心疾患の ERR/Gy はわずか 0.001 増加し、心血管疾患に関してはわずか 0.009 減少したのみであった。

(188) 寿命調査における 1950-2003 年の死亡の解析において、到達年齢、被ばく時年齢、性別のいずれも、脳血管疾患または総体としての心疾患の ERR/Gy に対して有意な変動をもたらさないことが示された (Shimizu ら, 2010)。脳血管疾患の ERR/Gy は、特に男性で、60 歳以上よりも、60 歳以下の方が大きい可能性があることが示唆されたが、このサブグループ解析の解釈は限定的なものである。有意ではないが、被ばく時年齢が脳血管疾患に影響を及ぼすことも示された (被ばく時年齢が <10 歳, 10-19 歳, 20-39 歳,  $\geq 40$  歳の各群につき、ERR/Gy は 0.36, 0.09, 0.15, および 0.05)。

(189) 寿命調査コホートの臨床調査亜集団 (成人健康調査) で、288 人の心筋梗塞罹患症例の研究においても、有意な線量応答関係が見出された (Kodama ら, 1996)。1 Gy での相対リスク (RR) は 1.17 (95% CI 1.01-1.36) と推定された。心筋梗塞と放射線量の関連は、血圧と血清コレステロール値、さらに年齢と性別の調整を行った後でも引き続き有意であった。より新しい解析 (Yamada ら, 2004) では、成人健康調査集団で、心疾患罹患率と有病率の RR が、有意ではないが RR の上昇していることが報告されている (1 Sv で 1.05, 95% CI 0.95-1.16)。ただし、罹患症例に関して、生存/選択バイアスが含まれていた可能性もある。

(190) 成人健康調査サブセットから得られた臨床研究データは、疾病の進行をもたらさうる臨床的には顕著ではない変化についての洞察・理解をもたらす。2 年ごとの健康診断データの解析からは、大動脈弓石灰化の量 (Yamada ら, 2005)、個人の追跡による収縮期と拡張期の血圧の線量依存的な増加 (Sasaki ら, 2002)、および血清コレステロール値 (Wong ら, 1999) に対して、放射線被ばくが小さいながらも有意な影響を与えることが示された。また、コホートの対象者の間では、C 反応性タンパク質、IL-6、およびシアル酸などの各種炎症マーカーの血清値が、線量に関連して有意に増加していた (Neriishi ら, 2001; Hayashi ら, 2003)。C 反応性タンパク質および IL-6 のレベルの上昇は、末梢血リンパ球の CD4<sup>+</sup> T 細胞の比率の減少と関連しており (Hayashi ら, 2003)、細胞性免疫の放射線誘発機能障害が、症状として発現し



ない炎症の進行において役割を果たしたことを示唆している。

#### 医療被ばく

(191) 非悪性疾患の治療で放射線を受けた集団の観察研究は、 $<5$  Gy の分割線量の被ばくに関連した心血管疾患リスクに関する情報を提供する。ただし、放射線治療の対象となった非悪性疾患の交絡の影響と、患者が手術など他の手段ではなく放射線による治療を受けた理由を考慮する必要がある。たとえば、甲状腺疾患に罹患した場合は、甲状腺ホルモンレベルの変化が原因で、心血管疾患のリスクが大きくなる可能性がある。子宮出血または他の婦人科疾患のために卵巣に照射を受けた女性は、おそらくエストロゲン充進状態になり、それ自体は心血管疾患のリスクを高めるが、放射線で卵巣細胞を死滅させたことによるエストロゲンレベルの低下で相殺される可能性がある。したがって、これらの集団に対する追跡研究は解釈が困難であり、このレビューには含めない。

(192) 1930年代から1950年代にかけて照射を受けた強直性脊椎炎の患者は、平均2.5 Gyの心臓線量を受けた (Lewis ら, 1988)。このコホートでの脳血管および他の循環器疾患 (心血管疾患を含む) による死亡の観察数は、一般集団の期待値より多かったが、照射を受けなかった脊椎炎の患者からなる他のグループの期待値より高くなかった (Darby ら, 2005; McGale と Darby, 2005)。透視 X 線に被ばくした結核患者では、非照射の結核患者に比べて、循環器疾患 (心血管疾患と脳血管疾患の両方を含む) による死亡リスクは上昇していなかった (Davis ら, 1987)。透視検査の結果、肺には 0.91 Gy の累積線量をもたらされるが、脳への線量は、それより大幅に少なかった。これらの研究のどちらでも、線量応答の解析は実施されなかった。

(193) 脊柱側彎症で照射を受けた女性の研究 (平均肺線量は 0.041 Gy) では、循環器疾患に関する有意な線量応答関係が報告されたが、詳細は公表されていない (Morin Doody ら, 2000)。医療被ばくに関する、より詳細な線量応答の解析では、消化性潰瘍で照射を受けた患者の、10年生存者の解析がある。ここでは心臓全体に 1.6–3.9 Gy の線量、または放射線照射野の中に位置していた心臓の 5% に対して 7–18 Gy (1.5 Gy 分割) の線量の場合に、冠動脈性心疾患について有意な線量応答関係が示された (Carr ら, 2005)。頸動脈放射線量と脳血管疾患の間には関連はなかったが、頸動脈に対する線量は、心臓に対する線量のわずか約 10% であった。心臓に対する放射線量の不均等な分布 (臓器の一部での高線量と、臓器の残りの部分での低線量) では、データの解釈が複雑になり、低線量の影響に関してこれは著しい。

(194) 放射線診断またはインターベンション (IVR) 治療を繰り返すと、大量の放射線被ばくにつながる可能性があるが、これらの治療の利用は増加している。2006年には、米国で、医療被ばくからの1人あたりの線量 (歯科および放射線治療を除く) は約 0.003 Sv であった。これらの被ばくは主にコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンと、血管造影法および血管イン

ターベンションによるものであった。胸部 CT スキャン 1 回で、約 0.007 Sv の被ばくとなり、心臓負荷試験では 0.01~0.03 Sv となる。複雑なインターベンション処置では、心臓に相当の累積線量を与えることになる場合がある (Schlatlら, 2007; Matsubaraら, 2011)。今のところ、このような診断被ばくの非がん疾患に対する寄与リスクを評価した研究は公表されていない。

#### 職業被ばく

(195) 20 世紀初頭における放射線科医および他の医療放射線作業者は、近年雇用された作業者に比べてかなり高線量を受けていた。非公式の推定によると、1920 年代の放射線科医は年間 100 レントゲンの被ばくを受けていた可能性があり、1950 年代より前の年間被ばく量は 0.1 Sv、1950 年代前期は約 0.05 Sv であった可能性がある。1897 年から 1920 年に登録された放射線科医の平均生涯線量は 20 Sv、1921 年から 1935 年登録の放射線科医では 3.8 Sv、1936 年から 1954 年の登録放射線科医では 1.25 Sv、1955 年から 1979 年の登録放射線科医では 0.1 Sv と推定された (Braestrup, 1957; Smith と Doll, 1981; Berringtonら, 2001)。1930 年から 1954 年の間に死亡した米国の放射線科医の場合、生涯 (40 年) の累積線量の推定値は 8 から 20 Sv の範囲となる (BEIR, 1972)。これらの線量推定値は、性質上非常に大雑把なものであり、初期の放射線科医の全般的な被ばくの程度に関するある程度の見解をもたらすが、個体間の変動については得られない。英国と米国の放射線科医の研究からは、初期の放射線科医と他の医療専門家を比較したときに、循環器疾患もしくは心疾患の死亡リスクに関して相反する結果が得られている (Matanoskiら, 1984; Berringtonら, 2001)。これらの研究では、個人線量推定値を欠くため、定量的なリスク推定値を得ることはできない。

米国の放射線科医の間では、初期の作業員において、心疾患と脳血管疾患の死亡が増加していた (Hauptmannら, 2003)。これは、喫煙や他の交絡因子の影響を制御した数少ない研究の 1 つであるが、報告の時点では放射線量の推定値は入手できなかった。

(196) 原子力作業員の研究の解析からは、累積測定線量での、最も低い線量範囲 (<0.5 Gy) におけるリスク推定値を直接得ることができる。データを国際的にプールすると、統計的検出力を強化できるが、交絡は除くことができない。心血管疾患の場合のように、放射線による放射線関連リスクが他の多くのリスク要因の影響に比べて小さい場合では、喫煙、および他の交絡の可能性のある要因に関する情報の入手が制限されていることが大きな問題となる。非がん死亡データに関する最新の国際的プール解析には、15 か国のコホートから収集された、外部被ばく線量のモニタリングがなされた 275,000 人の原子力産業作業員が含まれている。内部被ばくが高い可能性がある作業員、および現場での年間線量が例外的に高い作業員 ( $\geq 0.25$  Sv) は、この解析から除外された (Vrijheidら, 2007)。循環器疾患 (虚血性心疾患を含む) についての ERR/Sv は、社会経済的地位を調整した上で、0.09 (95% CI -0.43-0.70) であった

(Vrijheid ら, 2007)。これは有意な上昇ではなかったが、原爆被爆者のデータから推定されたものと同程度のリスクという可能性を除外することはできなかった。

(197) もう1つのプール解析には、英国核燃料会社で外部および内部被ばくした約42,000人の従業員が含まれる（外部放射線のみを受けた事実上すべての作業員が、前述の15か国調査にも含まれているが、この研究の方が追跡期間は短い）。男性のみ（コホートの>90%）に限定した解析で、循環器疾患死亡（ERR/Sv = 0.65, 90% CI 0.36-0.98）および虚血性心疾患（ERR/Sv = 0.70, 90% CI 0.33-1.11）について、有意な線量応答関係（累積外部線量）が得られた（McGeoghegan ら, 2008）。脳血管疾患のERR/Svについては上昇する傾向が見られたが（0.43, 90% CI -0.10-1.12）、有意ではなかった。雇用の分類や放射線被ばくの分類（外部対内部）の違いにより、線量応答関係に有意な違いが見られたが、それらは未解明のままであり、著者らは原因の解釈を行うことはできなかった。

(198) その後の、McGeoghegan ら（2008）の研究の対象となった作業員を事実上すべて含む、英国の約175,000人の放射線作業員の、より大規模なコホートの解析では、全身線量と循環器疾患全般による死亡の間の関連についていくつかの証拠が見出され（ERR/Sv = 0.25, 90% CI 0.03-0.49, 95% CI -0.01-0.54）、これは虚血性心疾患でとりわけ顕著であった（ERR/Sv = 0.26, 90% CI 0.00-0.55, 95% CI -0.05-0.61）（Muirhead ら, 2009）。

(199) 15か国調査に含まれるが、より追跡期間が短い、22,393人のフランス原子力作業員のコホートについての最新の死亡解析では、循環器疾患全般の死亡も、虚血性心疾患も、0.1 Sv におけるRRの有意な上昇は示されなかった。脳血管疾患ではリスク上昇がみられたが（RR 2.74, 90% CI 1.02-5039）、この推定値はわずか22症例に基づいたものである。全集団の平均累積線量は0.215 Sv だが、>0.1 Sv の線量を受けていたのは5%未満であった（Laurent ら, 2010）。

(200) 交絡因子について、とりわけ生活習慣や環境因子についての情報が限られていることが、作業員での多くの調査で問題となる。しかし、いくつかの研究では、喫煙に関連している他の非悪性疾患については放射線量と相関して増加する傾向が見られないことが示されている（Vrijheid ら, 2007 a; Muirhead ら, 2009; Laurent ら, 2010）。このことは、これらの研究では、循環器疾患の線量応答関係に対して、喫煙が顕著には交絡してないことを示唆している。逆に、McGeoghegan ら（2008）の研究で、糖尿病と線量の間に関連傾向が見られたことは、喫煙以外の生活習慣が、この研究における虚血性心疾患の線量応答の交絡となっている可能性を示唆している。

(201) 循環器疾患死亡および罹患が、ロシアのウラル地域にあるマヤーク生産共同体の原子力プラント作業員約12,000人のコホートで研究された。作業員の多くは、1948-1958年にこれらのプラントで最初に雇用され、ガンマ線やプルトニウム摂取による長期被ばくを受けたが、多くの場合は、現在の放射線防護指針を大幅に超過するものであった。この研究のもう1

つの顕著な特徴は、他の多くの研究とは対照的に、罹患データが利用できたことであり、作業者が閉鎖都市オジョルスクに居住している間、マヤークでの雇用関係を解消した後においても、定期的に収集された。さらに、喫煙やアルコール消費などの要因に関するいくつかの情報も利用可能であった (Azizova ら, 2008)。

(202) 放射線以外の要因を調整すると、マヤークの作業員において、外部ガンマ線総線量と内部被ばく肝臓線量の両方で、虚血性心疾患罹患の有意な増加傾向が認められた (Azizova ら, 2010 a)。内部被ばく線量に対する傾向は弱く、外部被ばく線量で調整を行った後は有意ではなくなったのに対し、外部被ばく線量の傾向は、内部被ばく線量での調整後もほとんど変化しなかった。外部被ばく線量と虚血性心疾患死亡の間の傾向は、有意ではなかったが、罹患における傾向とは矛盾しないものであった。外部ガンマ線総線量と内部被ばく肝臓線量の両方に対して、脳血管疾患の罹患では増加傾向が有意に認められたが、死亡については有意ではなかった (Azizova ら, 2010 b)。虚血性心疾患および脳血管疾患の罹患が上昇したことの証拠の多くは、 $>1$  Gy の累積ガンマ線量の作業員によるものである。外部放射線と循環器疾患罹患の線量応答関係は、虚血性心疾患 ( $ERR/Gy = 0.11$ , 95% CI 0.05-0.17), および脳血管疾患 ( $ERR/Gy = 0.46$ , 95% CI 0.36-0.57) について線形に適ったが、 $<1$  Gy のガンマ線量では、統計力が低く、非線形性 (しきい値) を示せなかった。

(203) 低から中程度の放射線量 (平均心臓/脳線量として全体が $<2.5$  Sv, 大部分が $<0.5$  Sv) を受けた後の循環器疾患に関する疫学データのメタアナリシスでは、0.08 (95% CI 0.05-0.11) の集計  $ERR/Sv$  が示唆されている (Little ら, 2010)。脳卒中の集計  $ERR/Sv$  は 0.27 (95% CI 0.20-0.34) で、これは心疾患 ( $ERR/Sv = 0.07$ , 95% CI 0.04-0.11) より有意に高い。しかし、 $ERR$  は個々の研究で少なくとも 2 桁以上異なり、これは、おそらく交絡のために、かなり大きい異質性があることを示しており、そのためこの結果の原因を解釈することが難しい (Little ら, 2010)。

#### 宇宙飛行士と航空機搭乗員

(204) 宇宙飛行士は宇宙空間で、陽子、重イオンと二次中性子を含む、混在した放射線に被ばくする。これらは線質が異なり、個人線量推定を困難なものとしている。19 人の国際宇宙ステーション宇宙飛行士の物理的および生物学的線量から、6 か月のミッションでの平均実効線量は 0.072 Sv であることが示された (Cucinotta ら, 2008)。現時点では、宇宙飛行士の心血管疾患の放射線関連リスクに関するデータは存在しない。さまざまな宇宙放射線による生物学的影響には多くの不確実性が存在し、また、宇宙飛行士は心血管の検査を含む厳格な健康評価を経た、高度に選択された健康な個人であるという事実により、そのリスクの評価は複雑なものとなる (Hamilton ら, 2006)。

(205) 航空機搭乗員の間での心血管疾患死亡は、一般集団と比べて著しく低く、雇用期間



の増加に従って減少する傾向があり、このことは健康労働者-生存者バイアスと矛盾しないが、航空機搭乗員で心血管疾患のリスクが増加するという証拠は得られていない (Blettner ら, 2003; Zeeb ら, 2003)。

#### 事故による被ばく

(206) チェルノブイリでの事故から14年後に、61,000人の緊急作業者からなる、平均線量が0.109 Gyのロシアのコホートで、虚血性心疾患のERR/Gyが、Gyあたり0.41 (95% CI 0.05-0.78)と推定された (Ivanov ら, 2006)。ただし、事故から1年の間にチェルノブイリ地域に配属され、0.162 Gyというより高い平均容量を受けた29,000人の緊急作業者からなるサブコホートでは、ERR/Gyはより小さく(0.10)、有意な上昇は見られなかった。脳血管疾患のERR/Gyは、コホート全体(0.45)、およびサブコホート(0.39)の両方で有意に上昇した。体重超過、高コレステロール血症、喫煙、アルコール消費など、既知の交絡リスク要因は、これらの推定では考慮されていない。

### 2.5.3 治療線量に関する臨床データ

#### 心毒性：無作為治験と疫学的研究

(207) がん生存者における放射線誘発心疾患の中には、冠動脈疾患、心筋機能不全、弁膜障害、心膜疾患など、心臓に関する広範囲の病理学的病状が含まれる。電気伝導異常も報告されてきたが、放射線との関連はあまり一貫していない (Stewart ら, 1995)。心膜炎を除き、放射線に関連した心疾患は、通常被ばくから10-15年後に現れるが、無症候性の異常はより早期から進行している可能性がある。損傷による症候の発現までに長い遅延が存在することは、心臓の放射線感受性が従来は過小推定されていたことの説明になるだろう。

(208) 心臓影響が広範に検討されてきたのは、照射を受けた乳がんとホジキンリンパ腫の患者の長期追跡研究である。しかしながら、小児がんを含む、他の疾患のデータも存在する。ホジキンリンパ腫生存者の疫学研究からは、心臓死のリスクが強く上昇することが示され、そのRRは2->7の範囲であった。これは、10,000人年あたりの心臓死が15-40人過剰になることとなり、これは、患者の年齢(若年の照射でリスクが増加)、放射線治療の手法、および追跡期間に依存する (Boivin ら, 1992; Hancock ら, 1993; Adams ら, 2003; Aleman ら, 2003; Swerdlow ら, 2007)。放射線によって、死亡の増加(主に致死的な心筋梗塞)と有害事象の増加の両方が引き起こされる。たとえば、41歳以前にホジキンリンパ腫の治療を受けた>1,400人の患者では、追跡期間が20年を上回る場合であっても、各種の心疾患の標準化罹患比(SIR)が一般集団に比べて3から5倍に増加することが観察された (Aleman ら, 2007)。この研究では、若年で照射を受けた患者のリスクが有意に大きくなることが示された: 36-40歳で照射を受けた患者では心筋梗塞のSIRは2.6 (95% CI 1.6-4.0)であるのに対し、<20歳で照

射を受けた患者では SIR は 5.4 (95% CI 2.4-10.3) である。追跡期間が長期化しても SIR の上昇が持続することは懸念事項である。心血管疾患の罹患は年齢に伴って増加するので、この持続は、時間の経過とともに絶対過剰リスクが増大することを暗示するからである。前向きスクリーニング研究では、無症候のホジキンリンパ腫生存者であっても、左心室径減少、弁膜および伝導障害など、臨床的意味のある心臓の異常がごく一般的であることが実証された (Adams ら, 2004)。ホジキンリンパ腫の患者は、放射線治療を受けてから 15 年から 20 年後に弁膜の手術または血管再生処置を必要とするリスクが有意に高い (SIR 8.4, 95% CI 3.2-13.7)。 (Hull ら, 2003)。

(209) 最近の 2 つの刊行物において、心臓線量の情報がある小児がん長期生存者で、心血管罹患および死亡の有意な増加が実証された (Mulrooney ら, 2009; Tukenova ら, 2010)。Tukenova ら (2010) は、1986 年以前にフランスと英国で診断を受けた 4,122 人の小児がん生存者 (追跡期間の中央値 26 年) の心血管死亡について報告している。全体の標準化死亡比は、対応した一般集団と比較して 8.3 であった (95% CI 7.6-9.0)。コホートの半数以上 (2,870 人) が放射線治療を受けており、心臓の平均合計線量が患者に対して推定された。性別、診断後の追跡間隔、診断時年齢、および治療期間を考慮した、放射線治療による心血管死亡の調整済み RR は 5.0 (95% CI 1.2-21.4) であった。心血管疾患死亡の RR は有意に全平均心臓線量と相関していた [5-14.9 Gy と >15 Gy の線量群での RR は、それぞれ 12.5 (95% CI 1.4-116) および 25.1 (95% CI 3.0-209)]。心臓死亡の ERR は、線量の増加に対して線形に増加し (1 Gy での ERR = 60%, 95% CI 20-250%)、著者らは、この ERR の値は原爆被爆者で報告されている値 (17%/Sv, 95% CI 8-26%) と比べて有意に高くはないと記している。しかし、<5 Gy の分割線量に限定した解析では、有意なリスク増加は認められない。

(210) 小児がん生存者の大きなコホート (>14,000 人、平均追跡期間 20 年) での長期的な心臓に関する転帰について、兄弟の対照群と比較して、後ろ向きに調査解析を行った報告が Mulrooney らによってなされた (2009)。がん生存者では、その兄弟と比べて、うっ血性心不全、心筋梗塞、心膜疾患、および弁膜異常の罹患が有意に上昇していた [ハザード比 (HR) 4.8-6.3]。多変量解析の結果、個人分割合計線量が 15 Gy の心臓照射により、うっ血性心不全 (15-35 Gy: 2.2, 95% CI 1.4-3.5; >35 Gy: 4.5, 95% CI 2.8-7.2)、心筋梗塞 (15-35 Gy: 2.4, 95% CI 1.2-4.9; >35 Gy: 3.6, 95% CI 1.9-6.9)、心膜疾患 (15-35 Gy: 2.2, 95% CI 1.3-3.9; >35 Gy: 4.8, 95% CI 2.8-8.3)、および弁膜異常 (15-35 Gy: 3.3, 95% CI 2.1-5.1; >35 Gy: 5.5, 95% CI 3.5-8.6) の HR が、非照射のがん生存者と比較して、有意に増加した。線量が低い場合には、有意なリスク増加はもたらさなかったが、有意ではないものの、5-15 Gy の線量での分割照射後の心膜疾患のリスクが増加する傾向が見られた (HR 1.9, 95% CI 0.9-3.9)。

(211) 乳がん治療後、特に古い放射線治療の手法を使用した後に、心疾患罹患と死亡が上昇することは広く報告されてきた (Adams ら, 2003; Gaya と Ashford, 2005; Senkus-Konefka



と Jassem, 2007)。RR はホジキンリンパ腫の患者より低いですが、乳がんで照射を受けた女性は非常に多いので、このことは健康上の重大な懸念である。乳がん患者に対して、多数の無作為（症例）対照治験が行われた結果、交絡因子や選択のバイアスを含まずに、放射線治療の因果的な影響に関する推定値を導く機会がもたらされた。早期乳がん治験者共同研究グループ（EBCTCG）では、乳がんおよび他の原因による死亡に対して局所的な治療が及ぼした影響を評価した。共同で行われた解析は、放射線治療群と同じ手術を受けて放射線治療を行わなかった群を比較する 46 の無作為治験から 23,500 人、放射線治療群とより広範囲にわたる手術を受けて放射線治療を行わなかった群を比較する 17 の治験から 9,300 人の女性から得られた、個別の患者データに対するメタアナリシスによるものである（Clarke ら, 2005）。この研究では、局所制御と、乳がんによる死亡リスクの両方で放射線治療の明確な便益が示された。しかし、少なくとも古い時期の放射線治療のいくつかでは、放射線治療を受けた群から無作為抽出された女性で乳がん以外の死亡について、有意な過剰がみられた [RR 1.12, 標準誤差 (SE) 0.04]。この過剰リスクは、主に心疾患によるものであった (RR 1.27, SE 0.07)。更新された EBCTCG データ (>30,000 人の女性を治療後最大 20 年間追跡) に対する予備的な解析では、心臓死の RR が推定心臓線量に関連付けられており、分割照射の影響を調整しない場合、10 Gy の平均合計心臓線量あたり 31% 増加することが実証された (Darby ら, 2010)。心臓死のリスクは、左側の乳がんに照射を受けた女性 (RR 1.44) の方が、右側 (RR 1.18) より高かった (推定平均心臓線量はそれぞれ 12 および 5 Gy)。この解析では、照射後の時間が長くなるほど RR が増加することも示された (5 年で RR 1.08, SE 0.13 であるのに対し、>15 年で RR 1.63, SE 0.19)。最近まで、腫瘍部位の右左は、乳がん女性での放射線治療の選択および使われる手技に関して影響を及ぼしていなかった。したがって、左側に乳がんがある女性の方が、右側に乳がんがある女性より、放射線治療による心臓線量が多くなるため、乳がんを左側に持つ女性と右側の女性の集団で心疾患の割合を比較した観察研究により、放射線治療が心疾患に与える影響に関する偏りのない推定値を導くことができる。監視、疫学および、最終結果がん登録 (SEER) のデータは、乳がんに対する照射を受けた女性の心筋梗塞リスクが増大することに関して、さらに説得力のある証拠を提示する (Darby ら, 2005; Paszat ら, 1998)。1973-2001 年に乳がんで登録した 308,861 人の女性からなるコホートで、放射線治療を受けなかった女性の場合、腫瘍の左右差はそれ以降の死亡に何の影響も及ぼさなかった。しかし、照射を受けた女性では、右側の乳がんに比較すると左側の乳がんでは、心臓死が有意に増加した (全体で RR 1.2, >10 年で 1.4)。

(212) 最近の研究では、デンマークとスウェーデンの、乳がんで放射線治療を受け、追跡期間が最大 30 年の 35,000 人の女性について心疾患罹患の解析を行っている (McGale ら, 2011)。放射線関連リスクは、左側と右側に腫瘍を持つ女性の比較により研究した。照射を受けていない女性では、腫瘍の左右差は、心疾患とほとんど関連しなかった。線量推定値は、研

究が行われた地域の女性の代表的サンプルに対して、後ろ向きに求められた。心臓全体への平均線量は、左側に腫瘍がある場合で 6.3 Gy であり、右側に腫瘍がある場合は 2.7 Gy であった。一回等価線量は、線量分割効果を考慮して、およそ 4 Gy (左側) および 2 Gy (右側) であった。分割線量は、様々な心疾患のエンドポイントに対して、有意な左右リスク比 (すなわち線量依存性) を与えた。死亡率は、左側の腫瘍と右側の腫瘍を照射された女性で同様であったが、右側に比する左側の罹患比は上昇した: 急性心筋梗塞 1.22 (95% CI 1.06-1.42), 狭心症 1.25 (95% CI 1.05-1.49), 心膜炎 1.61 (95% CI 1.06-2.43), および心臓弁膜症 1.54 (95% CI 1.11-2.13)。全心疾患の発生比は、1990 年以降に照射を受けた女性 (1.09, 95% CI 1.00-1.19) と、1976 年から 1989 年の間に照射を受けた女性 (1.08, 95% CI 0.99-1.17) で同程度であり、乳がんになる前に虚血性心疾患と診断された女性では、他の女性に比べて高かった [1.58 (95% CI 1.19-2.10) 対 1.08 (95% CI 1.01-1.15) ; 差に関する  $P = 0.01$ ]。少なくとも現在までのところ、乳がん放射線治療は、虚血性心疾患、心膜炎、および弁膜性心疾患の発症リスクを増大させると結論付けられた。乳癌の診断前に虚血性心疾患を罹患した女性では、そうではない場合より高いリスクとなる可能性がある。

(213) もう 1 つの研究では、1970 年から 1986 年にかけて乳がんの治療を受けた 10 年生存者 >4,000 人において、治療固有の心血管疾患の罹患を検討した (Hooning ら, 2007)。放射線治療を受けた乳がん患者と受けなかった乳がん患者を比較する場合は、センチネルリンパ節に対する放射線照射が心血管疾患の有意なリスク増大に関連付けられているのに対し (心臓の推定平均分割線量 6-15 Gy)、乳房単体に対する放射線照射ではリスクの増大は観察されなかった (心臓の推定平均分割線量 <7 Gy)。1979 年より前に治療を受けた患者の場合は、放射線は、心筋梗塞で 2.6 (95% CI 1.6-4.2)、うっ血性心不全で 1.7 (95% CI 1.2-2.4) という HR をもたらした。1979 年以降に照射を受けた患者の場合、心筋梗塞のリスクは 1 に向かって低下したが、うっ血性心不全と弁膜機能障害のリスクは増大したままだった [HR はそれぞれ 2.7 (95% CI 1.3-5.6), および 3.2 (95% CI 1.9-5.3)]。

(214) 精巣がんの長期生存者における放射線関連心疾患のリスク増加については、相反するデータが存在する。いくつかの研究では、調査対象内のみで比較した場合、横隔膜下放射線治療を受けた後に、心血管疾患 (Huddart ら, 2003) または心臓死 (Zagers ら, 2004) のリスク上昇が示された。他の研究では、縦隔照射がリスク要因であるにもかかわらず、横隔膜下照射を受けた後、心血管疾患罹患について有意な増加は見出されなかった (Van den Belt-Dusebout ら, 2006, 2007)。

(215) がん患者の放射線関連心毒性は、全身治療による追加の治療によって影響を受ける可能性がある。がんの治療法として、集学療法の使用が増大しており、一般的に使用される薬剤のいくつかには心毒性があることが知られている (たとえば、アントラサイクリンおよびトラスツズマブ)。放射線治療を受けた後の心毒性は、通常は治療後 5-10 年で観察されるのに対

し、アントラサイクリンに関連する毒性はそれより短い間隔で発生する。アントラサイクリンに関連する心毒性は、筋上皮に対する直接的な損傷によって引き起こされ、累積的な薬剤用量に強く関連している (Steinherz, 1997; Kremer ら, 2001)。ホジキンリンパ腫の長期生存者に関する研究では、アントラサイクリン系療法では、放射線治療単体に比べて、うっ血性心不全と弁膜機能障害のリスクがさらに増大することが示された [それぞれ HR 2.8 (95% CI 1.1-5.5) および 2.1 (95% CI 1.3-3.5)] (Aleman ら, 2007)。心筋梗塞と狭心症のリスクは、アントラサイクリンによってさらに増大することはなかった。Myrehaug ら (2008) による研究でも、臨床的に重大な心毒性のリスクが、ドキソルビシンと縦隔放射線治療の両方を含むホジキンリンパ腫の治療後では、放射線治療単体での治療を受けた患者の先行する研究に比べて増大した可能性がある。アントラサイクリン治療は、小児がん長期生存者の心血管死亡に対する独立したリスク要因であることが確認されたが (Tukenova ら, 2010)、この研究では、放射線と化学療法との間に有意な関連はなかった。

(216) 心血管疾患のリスクは、放射線治療の間接的な影響によっても増大する可能性がある。たとえば、大動脈傍領域と脾臓の放射線治療の間に左の腎臓が照射されると、高血圧につながる可能性がある (Verheij ら, 1994)。高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、体重超過、喫煙など、心血管疾患の一般的なリスク因子はおそらく、放射線治療を受けた患者の心血管疾患リスクにも寄与している (Glanzmann ら, 1994; Bowers ら, 2005; Harris ら, 2006; Hooning ら, 2007)。悪性腫瘍に対する治療を受けている患者の心血管リスク要因のプロファイルが、一般集団と異なっているかどうかは不明である。

(217) 放射線治療や化学療法を受けた後の心血管毒性は、将来変更されることが予期される。心臓と主要な血管に対する線量を削減するために技術的な改善がなされる可能性があり、毒性の減少が期待される一方で、集学的治療の使用も増えている。アントラサイクリン、タキサン類、および新しい薬剤 (トラスツズマブ等) 等の、心毒性のある全身療法の複合的な治療法は、心血管疾患の発生に影響を及ぼす可能性がある。さらに、病期の早い悪性腫瘍に対する強度変調放射線治療 (肺がんのサイバーナイフによる治療など) では、長期生存率を改善する可能性があるが、放射線誘発心疾患のリスクを多数の患者にもたらす可能性もある。肺がんの罹患率は高いので、このことは、従来であればがんで死亡していたはずであったが、将来的に、放射線誘発心血管疾患発症のリスクにさらされる可能性がある患者からなる大規模なコホートが形成されることを意味する。

#### 線量と体積の影響

(218) 心臓のように細胞の入れ替わり (ターンオーバー) が遅い組織では、放射線損傷のリスクは、分割あたりの線量や線量率の影響を強く受ける。放射線治療を受けた後の心膜炎に関する臨床データの解析からは、2.5 Gy という低い  $\alpha/\beta$  比が示されており、これは動物の研

究から得られた2-4 Gyという推定値と一致している (McChesney ら, 1988; Gillette ら, 1989; Schultz-Hector ら, 1992)。これは、一回線量が多い場合は、(同じ合計線量であっても)一回線量が低い場合より、心臓に対して比較的多い損傷をもたらすことを意味し、実際に、ホジキンリンパ腫の患者に対して、1週間あたり4回2.5 Gyの治療を加える場合に比べ、1週間あたり3回3.3 Gyの治療を加える場合の方が、合計線量が同じであっても合併症の割合が高くなることが報告された (Cosset ら, 1988)。

(219) 被ばく線量と心臓障害リスクの関係を評価する場合は、分割あたりの線量と、被ばくした心臓の体積の両方を考慮する必要がある。たとえば、手術後の乳がんの場合は、乳房は一般的に2 Gy分割照射による50 Gyで治療され、腫瘍床は多くの場合、2 Gy分割照射で少なくとも66 Gyを照射される。しかしながら、高線量に被ばくするのは、心臓の小さい部分のみである(治療の手法と腫瘍の局所性によって異なる)。Schultz-HectorとTrott (2007)は、LQモデルを使用し、1-3 Gyの $\alpha/\beta$ 比を仮定して分割効果を補正すると、心臓全体平均の一回等価線量は、一般的に1-2 Gyとなると推定した。著者らは、このような分割効果と体積効果の補正をすれば、乳がんに対する放射線治療の実施後の心疾患リスクの推定値は、原爆の研究 (Preston ら, 2003) および消化性潰瘍の研究 (Carr ら, 2005) と同じ範囲にあると結論した。ただし、低および中線量の放射線被ばくによる疫学研究ごとの違いを厳格に統計的評価をした結果からは、線量の分割を補正した後でも、研究間には著しい異質性が存在するとの結論が下されている (Little ら, 2010)。したがって、異なる被ばく集団に対する心臓障害の線量応答関係は、個別に評価する方が賢明であると思われる。

(220) 照射野に含まれている心臓の体積は心毒性のリスクに影響を及ぼすが、線量効果と体積効果の関係については依然として多くの不確実性がある。心臓を部分的に遮蔽して縦隔の分割合計線量を<30 Gyに制限した治療を受けたホジキンリンパ腫の患者では、心筋梗塞を除く心血管疾患による死亡リスクの増加が低減された (Hancock ら, 1993)。放射線治療の手法は過去20年の間に大きく改善され、より均等な線量分布をもたらし、毒性のリスクを低減させてきた (Lee ら, 1995)。心膜炎では、2 Gy分割で心臓の3分の1, 3分の2, および全体を照射したときのTD<sub>5/5</sub>値(5年で5%の罹患に相当する合計線量)が、それぞれ60 Gy, 45 Gy および40 Gyと推定された (Emami ら, 1991)。ただし、その後の解析から、食道癌で照射を受けた患者では、26-27 Gyというより低い平均心臓線量が、心膜炎の発症を予測させることを見出された (Martel ら, 1998; Wei ら, 2008)。30 Gyの被ばくを受けた心臓の体積( $V_{30}$ )が発症予測に関わることも見出され、 $V_{30}$ が<46%の場合および>46%の場合に対し、心膜炎がそれぞれ13%および73%であった (Wei ら, 2008)。

(221) ホジキンリンパ腫と乳がんの患者を対象に、長期的な心臓死に対する線量-体積効果が解析されてきた (Gagliardi ら, 2001, 2010)。これらの解析では、障害リスクの照射体積依存性は、心膜炎の場合よりも小さいことが示された。40 Gy(分割合計線量)の被ばくを受け



る体積を、心臓の3分の1から全体に変えた場合、NTCP（\*訳注 正常組織障害確率）は、約7%から20%に変化すると予測される。NTCPモデルはさらに、25 Gy（分割）の被ばくを受けた心臓の体積が<10%の場合は、15年経過時点での心臓死の確率が<1%であると予測した（Gagliardiら、2010）。また、左心室への放射線量の大きさが、長期的な放射線誘発心疾患の有害予後因子であることを実証した複数の研究から、体積効果に関していくつかの指標も得られている（Levitt、1992；Rutqvistら、1992；Girinskyら、2000；Marksら、2005）。

（222）機能イメージングを用いたいくつかの研究では、照射後比較的短期間（<5年）で、心筋血流の変化が生じることが示された（Gyenesら、1996；Seddonら、2002；Marksら、2005）。これらの中で最も大きい研究は、血流欠乏の罹患が、放射線照射野中の左心室の体積に明確に関連していることを示した：照射野の左心室の体積が<5%および>5%で、血流の減少が、それぞれ10-20%および50-60%となった（Marksら、2005）。これらの異常とその後の臨床的な心疾患の間に何らかの関係が予期されるが、今のところまだ実証されていない。

（223）現時点で進められている主要な作業は、仮想シミュレーションとCT治療計画手法を使用して、過去（Taylorら、2007）および最近（Niederら、2007 a）に行われた乳がんに関する手法が心臓の各部位にもたらした線量を推定すること、および、これらの線量と心毒性のリスクを関係付けることである。乳がんを対象とする、CTに基づく最新の放射線治療計画では、腫瘍線量の>50%の線量を受ける平均的な心臓の体積が、以前の研究では約25%であったのに対して、<6%に低減できることが既に明らかになっている（GayaとAshford、2005）。

#### 主要動脈の放射線障害

（224）2 Gy 分割で60-70 Gyという高線量の放射線量を受けた頭頸部がんの患者では、頸動脈狭窄症、血流減少、および、アテローム性動脈硬化症の早期マーカーである内膜中膜複合の肥厚（intima-media thickening；IMT）リスクが有意に上昇する。前向き研究の1つは、照射を受けた頭頸部がんの患者でIMTの進展率が、一般集団で予期される値の21倍であると推定している（Muzaffarら、2000）。一方向からの照射を受けた患者の頸動脈で左側と右側のIMTを比較した研究では、高リスクの患者からなるこの集団でのIMTの増加は、放射線量に関連してはいるが、全身的な要因には依存しないことが確認された（Dorresteijnら、2005；Martinら、2005）。

（225）頸部郭清術を受けた患者は、頸部郭清術を受けたことがない患者に比べて、放射線治療を受けた後に、同側頸動脈狭窄を発症するリスクが有意に大きい（Brownら、2005）。頸部郭清術に関連したリスクの増大は、血管を周辺組織から切り放す術法を施した場合に常に発生する、脈管栄養血管の破損と関係している可能性がある。実際に、放射線による脈管栄養血管の損傷は、頸動脈狭窄を含む大動脈の病変にとって、重要な病因となる可能性もある（MurrosとToole、1989；Zidarら、1997）。

(226) 頭頸部がんに対する放射線治療 (60–70 Gy) を受けた成人患者で脳卒中のリスクが有意に上昇することがこれまでに報告されており、追跡期間と照射時年齢に依存して、RRは2–9の範囲となる (Dorresteijn ら, 2002; Haynes ら, 2002; Scott ら, 2009)。たとえば, Dorresteijn ら (2002) は, <10 年の追跡では脳卒中の RR が 3.7 (95% CI 1.3–8.0) であるが, >10 年の追跡に対しては 10.1 (95% CI 4.4–20.0) となることを示している。小児白血病の長期生存者 (RR 5.9, 95% CI 2.6–13.4), もしくは >30 Gy の頭部放射線治療を受けた脳腫瘍の長期生存者 (RR 38, 95% CI 17.6 cranial 79.9) では, 脳卒中のリスクも大幅に上昇する。(Bowers ら, 2006)。後者の研究では, 放射線量と脳卒中の RR の間の関係が実証され, 頭部線量が >50 Gy の場合は, 30–50 Gy の場合に比べてリスクが有意に高くなった。2つの大規模な研究で, 放射線治療を受けたホジキンリンパ腫の患者の脳卒中リスクが上昇することが確認された。多施設共同コホート研究により, 小児ホジキンリンパ腫の生存者における脳卒中の罹患が調べられた (中央値 40 Gy, 治療時平均年齢 13.8 歳) (Bowers ら, 2005)。自己報告による脳卒中罹患は, 対照とした兄弟姉妹に比べて有意に上昇した (RR 4.3, 95% CI 2.0–9.3)。臨床的に確認された脳卒中 (SIR 2.2, 95% CI 1.7–2.8) および一過性脳虚血発作 (SIR 3.1, 95% CI 2.2–4.4) について, それよりわずかに低いリスクがホジキンリンパ腫で照射を受けた年長の患者に対する最近の解析から報告された (De Bruin ら, 2009)。この研究では, 患者集団の 25% のみが治療時に <20 歳だったが, この若いグループでは, 脳血管障害のリスクが, コホート全体より高かった (脳卒中: SIR 3.8, 95% CI 1.6–7.4, 一過性脳虚血発作: SIR 7.6, 95% CI 2.4–17)。6,908 人の患者を含む施設内 (症例対照) 研究もしくはコホート解析の系統的レビューでは, 照射と非照射の患者で脳血管イベントの頻度を比較し, 頸部と鎖骨上の放射線治療後のリスクが有意に上昇して 9.0 (95% CI 4.9–16.7) となることを示した (Scott ら, 2009)。

(227) 乳がん患者で放射線が脳卒中の有意なリスク要因となるかどうかについては, はあまり合意が得られていない。ある観察研究では, 最新の放射線治療による手法で早期乳がんの治療を受けた 820 人の患者で, 脳血管発作のリスクの上昇は有意ではないと報告された (Jagsi ら, 2006)。乳がんの >25,000 名の女性を含むより大規模な集団に根ざした研究では, 一般集団と比べて, (乳がん患者は) 脳梗塞の罹患の小さいが有意な増加が示された (RR 1.1, 95% CI 1.07–1.17) が, 脳出血のリスク上昇は見られなかった (Nilsson ら, 2005)。ただし, 個々の治療計画や心血管リスク要因に関する情報は利用できなかったため, 照射の役割を評価することは困難である。乳がん治療後の脳卒中に関する, コホート内症例対照研究 (Nilsson ら, 2009) では, センチネルリンパ節と鎖骨上窩リンパ節に対する放射線治療により, 放射線治療を受けていない患者に比べて, 脳卒中の有意ではない増加が示された [オッズ比 (OR) 1.3, 95% CI 0.8–2.2] が, センチネルリンパ節と鎖骨上窩リンパ節に対する放射線治療と, 放射線治療を受けなかった患者やセンチネルリンパ節と鎖骨上窩リンパ節以外の放射線治療を受けた患者を比較するプール解析では, 有意な増加が示された (OR 1.8, 95% CI 1.1–2.8)。対照



的に、もう1つの大規模なコホート研究 (>4,000人、乳がんの10年生存者)でも、乳がん治療に関する虚血性脳卒中のリスクを特に検討し、放射線治療と関連したリスク増加はないことが示されたが、ホルモン療法に関連したリスク増加が存在した (Hooningら, 2006)。46の無作為治験の患者データを用いた EBCTCG 共同メタアナリシスでも、放射線治療によって脳卒中リスクの有意な増加は見られないことが示された (Clarkeら, 2005)。いくつかの観察研究で報告された脳卒中の増加は、選択バイアスまたは交絡因子に起因する可能性があると言えるだろう。

#### 冠動脈内小線源治療

(228) 冠動脈疾患の治療は、この数十年間、内科療法から経皮的冠動脈形成術、冠動脈ステント挿入、薬剤溶出ステント挿入、さらに冠動脈内小線源治療へと変遷してきた (Dawkinsら, 2005)。再狭窄を防止するための電離放射線の利用に関する根拠は、新生内膜過形成が経皮的冠動脈形成術およびステント挿入に対する増殖応答であるという考えから生じた (Sindermannら, 2004)。放射線は、この応答に対処する有効な手段となる可能性がある。放射性同位体ステントまたは血管内小線源治療による血管内照射の治験では、血管壁に対して10 Gyの線量を1回照射した後に、最善の場合で再狭窄が1/4に減少したという印象的な結果が明らかになった。いくつかの研究では、ステント内再狭窄の治療に対するガンマ放射体とベータ放射体の便益が実証されたが、これは普遍的な知見ではなかった。

(229) 新しく診断された狭窄症に対する放射性ステントまたは血管内小線源治療では、状況が異なっていた。これらの研究では、血管の動脈瘤様の変質を生じたり、末端効果 (ステント末端での再狭窄) が起きたり、または単に再狭窄の防止に失敗したことが示された。末端での再狭窄は、ステントの末端で放射線量が低下したことの結果だと考えられる。照射された線量が低い場合は、血管壁の平滑筋細胞に対して (培養細胞での観察と同様に) 増殖刺激となり、ステントの末端で内膜の新生に至る可能性があるというアイデアが出された。冠動脈小線源治療後に、遅発性動脈血栓症および血管閉塞も実証された。動物の研究では、6か月後において、血管内皮細胞機能の低下と不完全な血管内皮再生促進が実証された。これは、永続的なフィブリン沈着、および連続的な血小板動員とともに、おそらく遅発性血栓症のリスクに寄与しているだろう (Farbら, 2003)。

(230) 放射線防護上の問題と放射性ステントに伴う末端効果は、現在でも一般的に使用されている薬剤溶出ステントの開発をもたらした。動物モデルと、大腿動脈や冠動脈のような各種動脈に関する患者について、内膜新生障害に関する整合性のある知見が得られている。冠動脈再狭窄の治療における血管内小線源治療もしくは薬剤溶出ステントの転帰を評価する無作為治験のメタアナリシスで、ベアメタルステント単体に比べて、血管内小線源治療では血管形成術の長期転帰が改善されることが示された。短期の追跡期間では、薬剤溶出ステントは血管内

小線源治療と類似した結果になるようである (Oliver ら, 2007)。冠動脈内小線源治療は短期的な追跡データでは有望であるようだが、あまり広くは用いられていない (Thomas, 2005)。さらに、冠動脈内小線源治療と薬剤溶出ステント後の長期的な追跡データは依然として乏しい。

#### 2.5.4 実験データと損傷の機序

(231) 大きな動脈内の血管内皮への損傷により、アテローム性動脈硬化症、血管狭窄症と血栓塞栓症のリスクが増加する (Stewart ら, 1995; Veinot と Edwards, 1996; Adams と Lipschultz, 2005)。照射された大血管の内皮細胞に生じる初期的な炎症性の変化により、単球の付着と、内皮下への遊出が生じる。コレステロール値が増加した状況下で、遊出した単球は活性化マクロファージに転換し、脂質を貪食し、内膜中に脂肪線条を形成し、その結果、アテローム性動脈硬化の過程を開始することになる。冠動脈や頸動脈などの主要な動脈は、動脈硬化性プラーク形成が最も生じやすく、特に分岐部 (枝分かれの場所) で感受性が高い。炎症サイトカインが生産されることで、筋線維芽細胞の増殖も刺激され、動脈の内腔がさらに縮小する結果になる。

(232) 動物実験研究において、線量が 2 Gy の場合には、様々な炎症性サイトカイン発現と、微小血管および大血管の内皮細胞における接着分子発現の亢進をもたらすことが示されている (Schultz-Hector と Trott, 2007; Little ら, 2008)。ここで同時にコレステロール値を高くすると、動脈硬化病変の大きさや数を増大させてアテローム性動脈硬化症の発症を加速し、安定なコラーゲン性プラークよりも、マクロファージが豊富な不安定なプラークができやすくなる (Vos ら, 1983; Tribble ら, 1999; Pakala ら, 2003; Stewart ら, 2006)。このような病変は、破綻して致死的な心臓発作または脳卒中をもたらす可能性がより高い。

(233) 対照的に、全身線量が 0.1-0.6 Gy の場合、ラットで血管内皮細胞への白血球接着を抑制することが示されており (Arenas ら, 2006)、また 0.025-0.05 Gy の線量で、特に線量率が低い場合には、ApoE<sup>-/-</sup>マウスで、アテローム性動脈硬化の発症に防護的な影響を与えた (Mitchel ら, 2011)。このことは、放射線誘発アテローム性動脈硬化の線量応答関係は非線形であることを示しており、このことは、非常に線量が低い職業被ばく (0.02 Sv) で防護的な心血管影響が見られた一方で、それよりも高い線量 (0.2 Sv) では有害影響が見られた疫学的観察と関連している可能性がある (Vrijheid ら, 2007 a)。

(234) 心臓において、心筋の放射線誘発障害は、主に微小血管の損傷によって引き起こされ、高線量では、炎症性および血栓性の変化、毛細血管喪失、巣状虚血、および間質性線維症に至る (Adams ら, 2003; Schultz-Hector と Trott, 2007)。弁膜には血管がないので、放射線関連心臓弁膜症を、微小血管の損傷で説明することはできない。しかし、この損傷が、周囲を取り巻く心筋内皮の遅発障害を引き起こし、線維症につながる可能性はある。刺激伝導異常や不整脈が、照射後に頻繁に観察されるが (Adams ら, 2004)、これらが自律神経機能不全や心

拍出量減少の補償に関連するかどうかは不明である。

(235) 高い線量を心臓に受けた後（分割線量 $>40$  Gy），急性心膜炎（心膜内での高タンパク質の滲出液）が6か月以内に発症する可能性が高い。これは時間の経過に伴って解決される可能性があるが、フィブリン沈着に発展し、心膜肥厚および慢性収縮性心膜炎につながる可能性もある。

(236) 線量が低い場合は、照射された心臓で観察される最初期の形態的な変化は、毛細血管内皮細胞機能の変化であり、リンパ球の付着と溢出につながる。この後に血栓形成、微小血管閉塞、および毛細血管密度の減少が続く、これは、血管内皮細胞マーカーのアルカリホスファターゼの喪失を伴う（FajardoとStewart, 1970; Lauk, 1987; Schultz-Hector, 1992; Fajardoら, 2001）。残りの毛細血管内皮細胞は増殖増加により損傷に応答するが（LaukとTrott, 1990）、微小血管の適切な機能を維持する上では、この応答は不適切である。閉塞していない毛細血管数の減少が進行すると、最終的には虚血、心筋細胞死、および線維症に至る。

(237) ラットでの照射による心筋の退縮は、約10週間後から観察され、心機能低下の最初の徴候の出現と呼応する。ただし、心筋の変性は増加するが、致命的なうっ血性心不全が発症する少し前までは、それ以上の機能低下は生じない（Schultz-Hector, 1992）。対照的に、体外に取り出した弱体化した心臓では、一回拍出量と心筋収縮性は非常に急速に悪化した（Frankenら, 1997）。これはおそらく、生体内で機能している、機能障害をある程度まで覆い隠す代償機構によって説明できるだろう。

(238) 実験研究からは、毛細血管網の放射線損傷が、照射後の心筋変性と心不全の重要な寄与要因であることが示されている。（Schultz-HectorとTrott, 2007）。このことは、放射線治療後、6か月から5年にわたって症状が生じていない乳がん患者の局所血流欠損を実証した臨床研究でも支持されている（Gyenesら, 1996; Seddonら, 2002; Marksら, 2005）。ウサギ、ラット、イヌを用いた実験研究でも、1回高線量16–20 Gyの心臓照射で、70–100日以内に滲出性心膜炎が誘発されることが示されている（FajardoとStewart, 1970; GavinとGillette, 1982; Laukら, 1985; McChesneyら, 1988）。これは、浮腫、線維性肥厚、および心外膜と心膜の癒着をもたらす、おそらく中皮細胞の損傷と細胞死が原因である。

(239) 上記の微小血管の変化とアテローム性動脈硬化の加速が、胸部への放射線治療などの、中ないし高線量での心臓部分照射もしくは臓器全体照射後の、放射線誘発心血管障害の遠因だろう。しかし、それよりもずっと低い線量での全身照射の場合には、おそらく他の機構が心血管影響の原因となると思われる。原爆被爆者で見られたような（Kusunokiら, 1999; Hayashiら, 2003）、炎症性サイトカインの持続的な増加、およびT細胞媒介性免疫の機能障害が、おそらく関与しているだろう。放射線が誘発するゲノム不安定性（Schultz-HectorとTrott, 2007）や単球死および単球走化性タンパク質1のレベルの増加（Littleら, 2010）が、低線量でのアテローム性動脈硬化の惹起と進行に役割を果たしている可能性についても考えられ

ている。

### 2.5.5 要 約

(240) 日本の原爆被爆者の寿命調査 (LSS) コホートから得られたデータは、循環器疾患による死亡の過剰リスクを示している。1950-2003 年の追跡期間における、線形モデルに基づく ERR/Gy は、心疾患全般 (ICD 9 コード: 390-398, 402, 404, 410-429) について 0.14 (95% CI 0.06-0.23)、脳血管疾患 (ICD 9 コード: 430-438) について 0.09 (95% CI 0.01-0.17) と推定されている。線量応答曲線の形状は、線形、LQ、二次関数と矛盾しなかったが、心疾患のデータは、線形関数を支持する傾向にある。心疾患について、線量影響のしきい値の最良推定値は、0 Gy (すなわち、しきい値なし; 95% CI <0-0.5 Gy) であり、脳血管疾患については 0.5 Gy である。

(241) 事故または職業上の理由で全身被ばくした集団からも、すべてではないが、いくつかの研究で、循環器疾患の過剰リスクが報告されているが、放射線被ばくと循環器疾患の関連についてはかなりばらついた結果が存在し、その少なくとも一部は、交絡因子の影響による。<0.5 Gy の線量では、線量応答曲線の形状に関してかなりの不確実性がある。

(242) 1-2 Gy (線量分割効果を補正した一回線量当量) の推定平均心臓線量で放射線治療を受けた患者には、心疾患の過剰リスクが存在する。心血管疾患の過剰リスクは、低線量では、被ばく後 10-20 年を経過しないと表面化しない。したがって、リスクを評価するには、長期の追跡期間が必要である。

(243) 放射線誘発心疾患は、限局性心筋変性と線維症に繋がる心筋の微小血管損傷、および大血管のアテローム性動脈硬化症の加速の両方の結果として生じる可能性がある。

## 2.6 眼

### 2.6.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(244) 水晶体は、周囲の房水と硝子体液より栄養を受け取る光学的に透明な無血管組織である (Harding と Crabbe, 1984)。その解剖学的構造は独特で、角膜に接する前方に水晶体線維細胞の前駆細胞を下部に含む単層上皮細胞層を有している (Horwitz ら, 1992)。水晶体は、「水晶体嚢」と呼ばれる基底膜によって完全に包み込まれている。水晶体の透明度は、水晶体前面の単層上皮細胞の増殖細胞集団が適切に水晶体線維細胞に分化することに依存している。水晶体の内縁部にある胚芽帯の上皮細胞は、生涯、分裂して、成熟水晶体線維細胞に分化する。これらの最終分化細胞は、核やミトコンドリアを持たず、栄養輸送、エネルギー産生と有害物質に対する防御については、上部の上皮細胞層に依存している。この過程は成熟期でかなり遅くなるが、水晶体は生涯成長し続け、最終的には重量が 3 倍になる (Kleiman と Worgul,



1994)。水晶体の独特な解剖学的構造のため、上皮細胞層の統合性が乱されると、白内障になるようである (Cogan ら, 1952; Von Sallmann, 1957; Worgul ら, 1989)。

(245) 胚形成の初期から、水晶体の成長は、「胚芽帯」と呼ばれる前面の上皮の水晶体赤道付近の領域にある、およそ細胞 60 個分の幅の小さな細胞群の増殖によって完全に決まる。この領域よりも前方にある中央帯の細胞の分裂指数は無視できるほど小さいが (Von Sallmann ら, 1962; McAvoy, 1978)、これらの中央帯の細胞は、水晶体の代謝と恒常性の維持に重要な役割を果たす (Kuck, 1970)。最終細胞分裂後、胚芽帯の細胞は、赤道の方に移動して、子午線列と呼ばれる正確な場所に整列する。そこで、それらは、成熟水晶体線維細胞に分化し始める。有糸分裂の期間はわずか 1 時間であるし、ヒト水晶体上皮細胞集団の数が生後 2 週以降で一定とすれば (Von Sallmann, 1957)、およそ 8 時間おきに一層の新たな線維細胞が形成されることになる。質的に同じことが全哺乳類の水晶体にあてはまる。線維細胞の形成速度は、加齢とともに減少するが、決して止まることはない (Harding ら, 1971)。

## 2.6.2 白内障形成

### 背景

(246) 水晶体の主要な症状は混濁であり、進行したものは白内障と呼ばれる (Van Heyningen, 1975)。水晶体内の解剖学的な位置によって、より最近形成された外側の水晶体線維細胞が関わる皮質白内障、内側の胚性線維細胞と胎性線維細胞で最初に生じる核白内障、移行帯上皮細胞の異形成によって生じ、後極が混濁する後囊下白内障という主に 3 種類の白内障がある (Kuszek と Brown, 1994)。

(247) 白内障は、世界中の失明の主因であり、これは特に外科治療を受けられないことが多い低所得国にあてはまる (World Health Organization Programme Advisory Group, 1989; Thylefors, 1999; Shichi, 2004)。2,500 万人以上が失明しており、1 億 1,900 万人以上の視覚に障害が生じている (Thylefors ら, 1995; Thylefors, 1999; Arnold, 1998; WHO, 2004)。60 歳以上の集団では、水晶体混濁が >96% で認められる (Luntz, 1992)。水晶体の外科切除は、白内障の唯一の治療であり、メディケア\*の全予算の 12% と視覚関連の全費用の 60% を費やしている (Stark ら, 1989; Ellwein ら, 2002)。ヒトの寿命が延びれば、白内障手術の社会的負担は、将来、悪化することが予測される (Kupfer, 1985; WHO, 1997, Congdon ら, 2004, EDPR Group, 2004)。

\*訳注 米国の公的医療保健制度

(248) 眼の水晶体は、生体で最も放射線感受性が高い組織の 1 つである (Brown, 1997; Ainsbury ら, 2009)。眼の様々な組織の放射線感受性を比較すると、検出可能な水晶体の変化は 0.2~0.5 Gy で認められるが、他の組織における他の眼病変は 5~20 Gy の急性被ばくか分割被ばく後に生じる。



(249) 眼が放射線に被ばくすると、白内障など、特徴的な変化が水晶体に生じる (Cogan と Donaldson, 1951; ICRP 14, 1969; Kleiman, 2007; Merriam ら, 1983; NCRP 132, 2000)。水晶体混濁の初期段階では、通常、視力障害にならないが、これらの変化は、線量の増加と時間の経過につれて進行して視力を障害し、白内障手術が必要とされるまで重篤化することがある (Merriam ら, 1983; Lett ら, 1991; NCRP, 2000; Neriishi ら, 2007)。そのような変化の潜伏期間は、線量と逆相関する。

(250) 放射線誘発白内障の歴史は詳しく記載されているが (Bateman, 1971; Bellows, 1944; Ham, 1953; Koch と Hockwin, 1980; Lerman, 1962; Merriam ら, 1972; Radnot, 1969; Worgul と Rothstein, 1977), リスク評価分野での懸念である線量と放射線白内障発症の関係性について、依然としてかなりの不確実性がある。現在の眼のガイドラインは、白内障発症が確定的事象で、水晶体混濁の発生にはしきい線量が必要であるという考えに基づいている (ICRP, 1991, 2007; NCRP, 2000)。ICRP は、検出可能な混濁のしきい値を、慢性被ばくで 5 Sv, 急性被ばくで 0.5~2.0 Sv としてきた (ICRP, 2007)。ICRP と NCRP は、視力障害性白内障のしきい値を、単回短時間被ばくで 2~10 Sv, 遷延被ばくで >8 Sv としてきた (ICRP, 2007; NCRP, 1989)。しかし、ICRP は、最新の勧告で (2007), 「最近の研究は、眼の水晶体が従来考えられていたよりももっと放射線感受性が高いかもしれないことを示唆している。ただし、視力障害に関する眼の放射線感受性についての新しいデータが期待されている。」と述べた。

(251) このように推定されたしきい値線量より低い電離放射線に被ばくした集団で、白内障の発症リスクが上昇することが、近年のいくつかの新たな研究から示唆されている。例えば、CT スキャン (Klein ら, 1993) か放射線治療 (Hall ら, 1999; Wilde と Sjostrand, 1997) を受けた者、宇宙飛行士 (Cucinotta ら, 2001; Rastegar ら, 2002; Chylack ら, 2009), 原爆被爆者 (Nakashima ら, 2006; Neriishi ら, 2007), 汚染建築物の居住者 (Chen ら, 2001; Hsieh ら, 2010), チェルノブイリ原子力事故の被災者 (Day ら, 1995; Worgul ら, 2007), 放射線技師 (Chodick ら, 2008), インターベンション (IVR)\* に携わる放射線医 (Junk ら, 2004) と IVR に携わる心臓専門医 (Kleiman ら, 2009, Vano ら, 2010) で、線量関連の水晶体混濁が 2 Gy よりだいぶ低い線量の被ばくで生じることが報告されている。これらのヒト疫学研究と、動物での実験的な放射線白内障に関する最近の研究から、以前に推定されたよりだいぶ低い線量の電離放射線への被ばく後に白内障が発生することが示唆されている。こういった観察は、放射線治療または診断手段を受ける個々人と、IVR 医療従事者、原子力作業員または宇宙飛行士など、電離放射線を職業被ばくする個々人に対して意味を持つ。 \* 301 項の訳注を参照。

(252) しかし、最近のすべての研究が、放射線白内障に対してより低いしきい値の観察を支持しているわけではない。ブルーマウンテンズ眼研究 (Hourihan ら, 1999) では、CT スキャンを受けた個々人の放射線被ばくと白内障有病率との関連性は認められなかった。ただここ

での線量はおそらく $<0.10$  Gy で、 $0.10\sim 0.50$  Gy のしきい値を排除できなかった。同様に、Chmelevsky らは (1988)、 $^{224}\text{Ra}$  治療患者における水晶体混濁についてしきい値なしの概念を却下した。Guskova (1999) は、ロシアの原子力産業データを検討し、累積被ばくが $<2$  Gy の慢性電離放射線被ばくは白内障発症と関連しないことを示した。

(253) 線量にしきい値があるという概念は、リスク評価だけではなく、放射線白内障の病理学的機序に関する理論にも重要である。放射線白内障の昔の研究は、概して、追跡期間が短く、線量の減少に伴う潜伏期間の増加を考慮しておらず、初期の水晶体変化を検出するための十分な感度がなく、数 Gy 以下の線量での被検者が比較的少なかったことに留意すべきである (Leinfelder と Kerr, 1936; Cogan と Dreisler, 1953; Cogan ら, 1952; Merriam と Focht, 1962)。また、放射線関連水晶体混濁を記録するために使用された方法がとても多岐にわたっていることも留意すべきである。放射線白内障は、徹照法 (後面照明)、検眼鏡検査、通常の細隙灯検査とシャインブルー像によって観察されている。疫学研究では、自己報告、水晶体混濁の医療記録、または白内障摘出術の頻度が使用されている。水晶体混濁度分類体系 (LOCS) II, LOCS III, Merriam-Focht 法, 改良 Merriam-Focht 法, 水晶体焦点欠陥 (FLD) 法や他の様々な方法など、水晶体混濁の評価体系も様々である。また、臨床医や研究者の間で放射線白内障の正確な臨床的定義が様々であり、検出可能な水晶体変化のすべてが、十分な時間経過があれば視力障害性白内障に進行するか否かについては様々な意見があると認識されている。最後に、放射線防護の目的は、臨床的に明らかな組織損傷効果を防ぎ、社会的懸念によって変わる容認できるレベルまで効果を制限することであると認識すべきである。現行の被ばくガイドラインは、地上の放射線被ばくに基づいている。宇宙での放射線被ばくの低減は比較的難しく、完全な排除は不可能であるので、地上の放射線作業者に勧告される線量より、宇宙飛行士には大きな年線量が容認されているが、リスクの生涯限度はほぼ等しい (NCRP, 1989, 1993, 2000)。

#### 水晶体変化の検査と定量化

(254) 最も初期の放射線誘発水晶体変化は、細隙灯検査によって水晶体後嚢に乳白色の光沢が見えるようになることである (Worgul ら, 2007)。続いて、水晶体後嚢の周囲に集中して、小さな空胞とびまん性点状混濁が現れる。

(255) 卓越した評価方法の1つである Merriam-Focht 法 (Merriam と Focht, 1962) は、若干の修正を経ながら、数十年にわたり広く使用されている (Merriam と Worgul, 1983; Worgul, 1986; Brenner ら, 1996; Worgul ら, 2007; Kleiman, 2007; Vano, 2010)。この方法は、放射線白内障の発症が連続的で進行性であるという特徴を持つ事実に基づいている。Merriam-Focht 評価法は、特に電離放射線被ばくによる極めて初期の水晶体変化を検出するために作られた。細隙灯生体顕微鏡検査によって、容易に識別可能な少なくとも4つの病期を

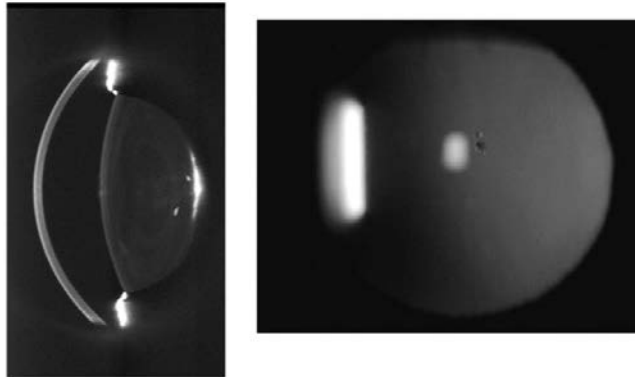


図 2.7 左：ヒト後嚢下放射線白内障の典型的なシャンプルーフ細隙灯生体顕微鏡像。  
右：放射線被ばくと関連した初期の後方水晶体変化の徹照（後面照明）像。

同定できる。これらは、白内障の重篤度を評価するための定量的分類体系の基礎となる。例えば、10 個未満の斑点か 5 個未満の空胞が認められれば、0.5 期の白内障と評価される。これ以上の数が認められても、前部が透明であれば、1.0 期の白内障と評価される。白内障の進行が続くと、後方の変化が進行して、前嚢下領域での併発がおり、最終的には視力に障害が生じる。一般的に、2 期以上では視力障害を伴うことに留意すべきである。2 期未満の混濁であれば、通常、被検者は視覚に変化を感じない。白内障の分類は、水晶体全体の混濁が記録されるまで続く。この方法は、チェルノブイリ事故の復旧作業員の研究に使用された (Worgul ら, 2007)。

(256) 他の体系である FLD 法は、水晶体の徹照（後面照明）と側面照明を用いて、水晶体の後部、核、皮質での小さな斑点様混濁、薄片と空胞を加算的に評価する (Day ら, 1994; Chen ら, 2001)。

(257) さらに他の体系では、混濁した領域の相対的な面積を示す値を得るために、水晶体核領域のデジタル化したシャンプルーフ細隙像、ならびに皮質と後嚢下領域の徹照像を利用する (Chylack ら, 2009)。

(258) 様々な病因の白内障の定量化に一般的に使用される方法は、LOCS II (Chylack ら, 1989) か LOCS III に基づいている (Chylack ら, 1993)。LOCS III は、様々な重篤度の核、皮質と後嚢下の白内障の標準写真と個人の水晶体像を比較することによって、白内障の種類と重篤度を主観的に分類するための簡単で正確な手段である。この方法は、原爆被爆者（横断的）スクリーニング調査で使用された (Minamoto ら, 2004; Nakashima ら, 2006)。しかし、LOCS III 法には、電離放射線に関連した典型的な初期の水晶体損傷である小斑点、斑点、空胞など初期の後方水晶体変化を評価する体系が含まれないことに留意すべきである。

(259) ヒト放射線白内障の典型的なシャンプルーフ像を図 2.7 の左に示し、斑点と空胞など小さな後方水晶体変化の典型的な徹照像を図 2.7 の右に示す。

(260) 放射線白内障形成に伴う臨床組織病理学的変化は特有であり、全脊椎動物の水晶体と同様である。通常、初期の症状は、しばしば水晶体の後囊下領域で視軸に沿って始まる水晶体混濁を伴う。ヒトでの白内障有病率は概して60歳未満では低く、後囊下白内障はどの年齢でも少しの割合でしか発症しない種類の白内障である(EDPRG, 2004; VarmaとTorres, 2004; Kleinら, 2008)。後囊下白内障のリスクが年齢に関連してわずかに増加することが報告されている(VarmaとTorres, 2004)。後囊下白内障は、コルチコステロイド治療(UrbanとCotlier, 2006)、慢性ブドウ膜炎(WorgulとMerriam, 1981)、糖尿病(Jeganathanら, 2008)やガラクトース血症(Beigiら, 1993)など、他の環境傷害要因によっても形成されるが、放射線被ばくは概してこの種の水晶体混濁と関連している(Coganら, 1952; Worgulら, 1976; MerriamとWorgul, 1983)。日光、紫外線、赤外線の影響による白内障は、概して表在性皮膚混濁と関連している(RobmanとTaylor, 2005; 本書262, 263項を参照)。同様に、喫煙は、数種類の水晶体混濁のリスク因子であるが、最も関連性が強いのは核白内障である(Westら, 1989; Hillerら, 1997; RobmanとTaylor, 2005)。しかし、前囊下と皮膚の変化も電離放射線被ばくと関連していることに留意すべきである(Hallら, 1999; Minamotoら, 2004; Nakashimaら, 2006; Chylackら, 2009; Blakelyら, 2010)。

(261) これらの変化が起こる割合は、解剖学的位置に関係なく、線量に強く依存するが、年齢により変動する(MerriamとFocht, 1962; MerriamとSzechter, 1973, 1975; Merriamら, 1972)。乳児期に水晶体が急速に成長する間、水晶体上皮は電離放射線に対する感受性が最も高いようである。実験動物での研究から、青年期を一度過ぎると、 $<3$  Gyの線量では高齢であるほど進行率が高く、それに応じて発症時期が早まることが示唆されている(MerriamとSzechter, 1975)。放射線白内障の発症時期は、線量と逆相関し、損傷した水晶体上皮細胞が分裂し、異常に分化して、後極に移動する割合に依存する(WorgulとRothstein, 1975)。

(262) 歴史的に、赤外線白内障は、ガラス吹き職人や炉職人に認められてきた。加熱作用、および/または虹彩か角膜からの熱伝達が関与していると考えられている(Okuno, 1994; VosとNorren, 2004)。ヒトでは、初期と急性期では通常、前囊の小帯域で特徴的な落屑様の病態を呈し、疾病に特徴的であると考えられている(Karpら, 1991; BrownとBron, 1996)。後囊下白内障や他の水晶体混濁は被ばくのずっと後に発症することが示唆されているが、そのような証拠は曖昧であり、水晶体の後方変化よりも前囊と周辺の皮膚の変化が先行するようである。ウサギをモデルとした実験では、急性被ばくは主に前囊下の変化と関連していた(PittsとCullen, 1991)。Vogt(1932)、Goldmann(1933)、そして、Langleyら(1960)は、水晶体後方の変化を伴う水晶体の前方皮膚領域における初期変化が、混濁の後の方の病期でのみ起こると述べた。この水晶体変化の時系列は、電離放射線誘発白内障では認められない。赤外線白内障形成の基礎は熱であることから、病因としてタンパク質の変性と誤った折り畳みの役割を示唆しており、水晶体の電離放射線被ばくとその結果生じる水晶体上皮細胞の異常分化



とは通常は関連しない特徴である。赤外線被ばくが電離放射線誘発白内障に及ぼす交絡影響は不明のようである。

(263) UV被ばくについては、疫学的証拠から、UVB被ばくの増加と皮質白内障リスクの関連性が示唆されている (Taylor ら, 1988)。眼の光学的特性と、日光と紫外線の鼻と皮膚からの反射は、水晶体の下鼻側四分円に最も強く (Coroneo ら, 1991)、そのためこの部分のリスクが、もっとも大きい (Schein ら, 1994)。UV被ばくの電離放射線誘発白内障への影響は、原爆被爆者で研究されている (272 項を参照)。

#### 線量応答と白内障しきい線量

(264) NCRP と ICRP が策定した眼のすべての放射線防護基準は、放射線白内障は確定的であり、しきい線量を超えたときにのみ起こるという仮定に基づいている。検出可能な混濁に対する現在の値は、急性被ばくで 0.5~2 Gy、慢性被ばくで 5 Gy である (ICRP, 2007)。線量のしきい値は視力障害性白内障の方が高く、急性被ばくで 2~10 Gy、慢性被ばくで 8 Gy である。しかし、実験研究と疫学研究から得られた最近のいくつかの証拠から、これらの値が高過ぎるかもしれないことと、放射線白内障が確率的であるかもしれないことが示唆されている。部分的に、このデータの再評価は、検出可能な混濁が、十分な時間を経れば視力障害に進行するという仮定に基づいている。

(265) 放射線白内障にしきい値がないとすれば、作業者と一般公衆への現在の放射線安全基準に不備があることになるので、この違いは重要である。したがって、リスク評価分野にとって、視力障害性白内障の形成が放射線への確率的応答であるかを知ることは必須であり、この疑問は、ヒトの疫学的方法と動物研究の組み合わせによって将来的に解決されるかもしれない。

(266) 顕微鏡レベルでは、1 個の水晶体上皮細胞または線維細胞が放射線によって損傷されると、おそらく水晶体の透明性に小さな局所変化が生じるので、確率的事象である。低 LET 放射線か高 LET 放射線のいずれかに被ばくした動物の水晶体の後方皮質に生じた分離した小さな斑点の数と放射線量との直線関係から、この仮説は支持される (Di Paola ら, 1972) (図 2.8)。Di Paola らは、これらの微小混濁の蓄積と融合によって、より大きな水晶体欠陥を形成する損傷水晶体線維細胞の集団となり、最終的に臨床的混濁になることを示唆した。Chylack らは、宇宙飛行士における NASA の研究で、後囊下「中心」を評価するために同様の方法を用いて、銀河宇宙線被ばくと後囊下白内障の大きさに関係があることを示唆した (Chylack ら, 2009; Blakely ら, 2010)。この方法を使用して、臨床的な水晶体混濁が観察されるのに最小数の損傷細胞が必要であれば、これはしきい線量が必要であることを示唆するので、放射線白内障は、「確定的」型の応答に分類できるであろう (図 2.8 の破線を参照)。またこの場合は、損傷の頻度が線量に依存するとしても、損傷の質が線量に依存するか否かについ



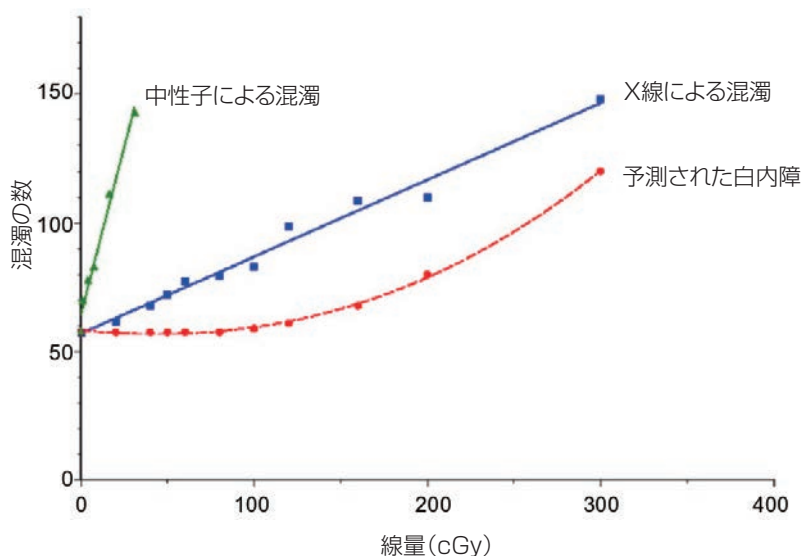


図 2.8 250 kVp X 線または 14 MeV 中性子線の線量によるマウス水晶体の混濁の数の変化, Di Paola ら (1978) より転載 点線 (*Publication 118* の著者が追加) は, 多くの水晶体細胞に蓄積した損傷, つまり, 多くの混濁の融合によって白内障が生じるとした場合に予測される X 線の白内障に対する曲線の形を示す。

での直接的な証拠はない点に注目すべきであろう。

(267) その一方, 1 個の水晶体上皮細胞が初期損傷を受け, その細胞が分裂, 分化すると, 欠陥のある水晶体線維細胞の集団が生じ, そのすべてが損傷された 1 個の水晶体上皮細胞を親とする子孫細胞である, ということによって, 放射線白内障の形成を説明できる。この仮説は, 上皮細胞の分裂を抑制したり (Worgul と Rothstein 1975, 1977; Rothstein ら, 1982; Holsclaw ら, 1989, 1994), 水晶体上皮の分裂部分を遮蔽して照射すると (Alter と Leinfelder, 1953; Puntteney と Schoch, 1953; Leinfelder と Riley, 1956; Pirie と Flanders, 1957), 放射線白内障が形成されないことを示した動物実験の知見によって支持される。この場合, 放射線白内障発症は, 確率的である。この筋書きでは, 先験的に, 放射線白内障が形成される前に, 水晶体上皮細胞の亜集団への DNA 損傷が必要となる。この放射線白内障発症の確率的理論は, 以下に詳述する多くのヒト疫学研究と 2.6.4 項で述べる動物モデル系の研究によって支持される。

### 2.6.3 疫学研究

(268) 水晶体は繰り返し非侵襲的に測定できるので, 低線量放射線被ばくでの長期研究には好都合である。低線量放射線に被ばくしたヒト集団における白内障発症または進行に関する疫学研究は, 放射線白内障に対する線量のしきい値という概念を取り巻く不確実性を減らすのに役立つはずである。そのような研究は, 現在の線量限度が適切であるか決めるのに役立つ。

表 2.4 放射線白内障へのしきい線量が低いかまたはゼロとするモデルの是非に関する最近のヒト疫学研究

しきい線量が低いか、ないことを支持する研究	
放射線診断	Klein ら, 1993
放射線治療	Albert ら, 1968 / Wilde と Sjostrand, 1997 / Hall ら, 1999
宇宙飛行士	Cucinotta ら, 2001 / Rastegar ら, 2002 / Chylack, Jr. ら, 2009
原爆被爆者	Minamoto ら, 2004 / Nakashima ら, 2006 / Neriishi ら, 2007
汚染建築物の居住者	Chen ら, 2001 / Hsieh ら, 2010
原子力発電所作業員	Jacobson, 2005
チェルノブイリ原子力事故	Day ら, 1995 / Worgul ら, 2007
医療従事者	Worgul ら, 2004 / Chodick ら, 2008 / Kleiman ら, 2009 / Vañó ら, 2010
しきい線量が低いか、ないことを疑う研究	
放射線診断	Hourihan ら, 1999
放射線治療	Chmelevsky ら, 1988
原子力発電所作業員	Voelz, 1967 / Guskova, 1999 / Mikruiukova ら, 2004 / Okladnikova ら, 2007

および／または、放射線白内障と全体的なヒトの健康と放射線感受性との関連性への手掛かりとなるはずである（表 2.4）。

(269) 疫学的文献の以前の検討では、いくつかの知見で一貫して線量にしきい値がないことを示した (Shore と Worgul, 1999)。白内障形成へのしきい値線量の概念を取り巻く重要な疑問のひとつは、低線量放射線に関連した水晶体の透明性の変化の記録が、白内障形成の規制基準とリスク推定値を設定するために十分かどうかというものである。この方法は、十分な時間を経れば、そのような水晶体変化が最終的な視力の損失または曇った水晶体の外科的切除を必要とする対比感度 (contrast sensitivity) の変化に進行すると仮定している。そのような前臨床的な放射線誘発水晶体混濁が、時間とともに明らかな視力障害に進行することを示唆している実験データと動物データもあるが、この問題は議論の余地が残されている。

#### 原爆被爆者

(270) 白内障手術を受けた原爆被爆者における線量応答としきい値を検討した報告は、大変興味深い (Neriishi ら, 2007)。これらの知見は、低線量放射線被ばくから長年経過後に生じる臨床的に関係のある視力障害を示す初めてのものである。著者らは、白内障手術の有病率における線量応答の有意な増加を報告し、1 Gy での OR ( $OR_{1Gy}$ ) は 1.39 (95% CI 1.24-1.55) であり、線量応答に上向きな彎曲はなかった。線量しきい値を解析したところ、年齢、性別、糖尿病とその他の潜在的な交絡因子で調整した最良推定値は、0.1 Gy (95% CI <0, 0.8 Gy) であった。これは、5 Sv (ICRP) と 2 Sv (NCRP) という視力障害性水晶体変化に対する現在の推定値よりかなり低い。研究実施時点 (2000 年～2002 年) で、最も若い原爆被爆者はわず

か55歳であるが、白内障手術の平均年齢は約73歳であることに留意すべきであり、さらなる手術症例がこれから現れることが示唆される。著者らは、これらのデータが $>0.8$  Gyのしきい線量と適合しないと発言した。

(271) これらの知見は、白内障手術を受けていなかった原爆被爆者における、より主観的な細隙灯検査による初期の放射線関連水晶体変化の評価研究と比肩でき、またその結果を支持しているかの如くであるのは重要である。OtakeとSchull(1982)による昔の研究は、原爆の19年後の白内障データを使用して、白内障発症へのしきい線量推定値を1.5~2.0 Svと算出した。

(272) より最近になって、Minamotoら(2004)は、大半が原爆投下時に13歳未満であった913名を2000~2002年に調べて報告した。広島と長崎の双方からの54~94歳(平均64.8歳)に細隙灯検査と徹照検査を完了し、LOCS II法にしたがって分類した。線量はDS 86線量体系に基づいた。都市、年齢、性別と喫煙で調整後、放射線量の増加に伴う皮質と後囊下の白内障の有意な増加が報告された。広島と長崎の原爆被爆者で白内障有病率が有意に違ったことから、眼への紫外線の可変的な影響を組み込んださらなる最近の解析が実施されることになった(Minamotoら, 2011)。広島住民と比べて長崎住民の白内障は、水晶体の下鼻部に局在することが多く、この局在には電離放射線の特異性は認められなかった。UVAとUVBのレベルの違いのモデルを都市間で比較すると、UVBモデルの方がUVAモデルより一致したことから、都市差はUVBによって説明できることが示唆された。現在の研究は、被検者の地理的な位置、調査期間、野外活動を、放射線誘発白内障へのUVBの影響に対する潜在的に重要な代用要因として関連づけている。

(273) より新たな線量体系であるDS 02と、胎内被ばく被検者を分けて、2006年に水晶体デジタル像をさらに再解析したところ、皮質白内障で0.6 Gy (90% CI  $<0-1.2$ )と後囊下白内障で0.7 Gy (90% CI  $<0-2.8$ )とするしきい線量の最良推定値が明らかになった(Nakashimaら, 2006)。しかしながら、原爆被爆者研究は、急性被ばく集団で、しきい値が低いかなことを疫学的に支持しているが、慢性被ばく集団についてはデータを提供していないことに留意すべきである。

#### チェルノブイリ事故復旧作業員

(274) チェルノブイリ原子力事故の結果被ばくした者の水晶体検査は、原爆被爆者が受けた被ばくと同等の遷延低線量被ばくについて、重要な疫学データを提供している。低LET放射線の線量を分割すると白内障有病率が有意に低下する(MerriamとFocht, 1962; Di Paolaら, 1978; Worgulら, 1989)ことを動物とヒトのかなりのデータが示しているとすれば、これは特に重要である。

(275) ウクライナ/米国チェルノブイリ眼研究(UACOS)(Worgulら, 2007)の知見は、

白内障しきい値が低いことをさらに支持する。事故後の放射性物質の除染を担当した8,607名の復旧作業員における白内障発症と進行に関するこの縦断研究では、低線量被ばくについて詳細な記録がある被検者を注意深く選別し、事故の12年後と14年後に、通常の細隙灯生体顕微鏡検査を使用して検討した。参加者は、大半が男性で、被ばく時の平均年齢が33歳であったので、いずれかの水晶体混濁が既にあるリスクは低かった。被ばく12年後の最初の検査では、平均年齢が45歳で、有病率は、前白内障変化が30%、1期の混濁が20%であった。視力障害性でないが、これらの初期の水晶体変化が白内障発症リスクの低い比較的若い集団に生じたことから、大半の復旧作業員が被ばくした小線量により、前白内障水晶体変化が既に起こり始めていたことが示唆される。この解析では、年齢、喫煙、糖尿病、コルチコステロイドの使用と有害化学物質または紫外線への職業被ばくなどの交絡変数が考慮された。

(276) 1期の混濁は、後囊下 ( $OR_{1Gy}=1.4, 95\% CI: 1.0\sim 2.0$ ) と皮質 ( $OR_{1Gy}=1.5, 95\% CI: 1.1\sim 2.1$ ) のいずれについても線量応答があった。より進行した混濁(2期～5期)のデータも、リスクの増加を示唆したが ( $OR_{1Gy}=1.8, 95\% CI: 0.9\sim 3.7$ )、おそらく、これらの病期まで進行した人数が比較的少なかったため、有意ではなかった。核白内障については線量との関連性が認められなかった ( $OR_{1Gy}=1.07$ )。1期の後囊下白内障と皮質白内障の線量しきい値を解析すると、ともに約0.35 Gyが最良推定値であり、 $>0.70$  GyではCIから除外された。これらの知見は、現在のガイドラインにおける慢性被ばくによる検出可能な混濁へのしきい値5 Gyを支持しておらず、さらに、 $<1$  Gyの線量効果しきい値を示唆している。

(277) 放射線白内障の潜伏期間は線量と逆相関することを踏まえると、UACOS コホートの継続的な追跡により、放射線白内障の推定しきい線量をさらに改善する機会が提供されることになる。また、復旧作業員の現在の平均年齢はわずか53歳であり、94%が受けた被ばくは $<0.40$  Gyなので、次の数十年にわたる今後の眼の検査によって、現在または将来の放射線白内障の推定しきい値に対してより正確な統計的支持が提供される可能性がある。

#### テチャ川研究と旧ソ連における他の同様な施設

(278) マヤークプルトニウム生産複合施設または旧ソ連の他の同様な施設での作業の結果として事故被ばくした被検者の眼研究について詳細な情報を得ることは困難である。被ばくした作業員とテチャ川流域の住民のいくつかのコホートがまとめられ、進行中の健康調査と疫学調査が報告されている (Kossenکوら, 2005; Azizovaら, 2008)。そのような研究から、眼の健康結果または放射線白内障の発症に関する知見は、まだ報告されていない。

(279) それでも、被ばく者の様々な眼の症状に関するある程度の情報は、ロシア語文献の要約だけでなく、英語で書かれた出版物と会議報告書からも入手できる。例えば、ある広域会議の抄録には、1950～1952年にテチャ川水系の周辺に居住していた間に放射能汚染により被ばくした約3万名について、1951～1999年に眼の検査を実施したと述べられている

(Mikryukova ら, 2004)。この「視覚障害」の研究では、被検者集団における様々な眼の診断結果が報告され、特に最も多く診断された症例は白内障で、全症例の26%を占めると述べられている。放射線被ばくによるすべての眼の疾患についてのERRの推定が試みられたが、関連性は低いことが示唆された。白内障または他の特定の眼疾患に対する個々のリスクは示されなかった。

(280) より一般的に、Guskova (1999) によるマヤークと他の施設からのロシアの医学的知見についての概要報告では、2~10 Gy を急性被ばくすると視力喪失を伴う後囊下白内障がよく生じるが、同じ線量を慢性被ばくすると白内障、視覚障害など、いずれの眼症状も生じないと述べた。被ばくの種別、および／または、個々の症例は詳述されず、支持する参考文献も示されなかった。

(281) 被ばくの初期の急性影響から回復したマヤークの37例のARS患者のうち、1例の職業関連放射線白内障が報告された (Okladnikova ら, 1994)。白内障の被検者は、35年前に総線量で $>3$  Gy の $\gamma$ 線と中性子を併せて被ばくしたと報告されている。 $\gamma$ 線を総累積外部線量として0.5~8 Gy (最大2~3 Gy/年) あるいは $\gamma$ 線の外部被ばくと $^{239}\text{Pu}$ 汚染による内部をあわせて被ばくしてChRSと診断された1,828名の被検者には、放射線白内障が1例もないと、著者は述べた。これらの被検者は、被ばく後35年まで追跡調査され、定期総合健康診断を受けた。研究期間中に、多くの被検者が様々ながんと心臓疾患により死亡した。眼の検査の詳細は示されなかった。

(282) これに対して、中性子線を被ばくし、ARSを経験したマヤーク作業員において、3例の放射線白内障が認められた (Mikhailina と Vinogradova, 1992)。さらに、7~12 Gy の中性子を急性被ばくして数年後に視覚症状を発症した女性で、1例の両側性の白内障による失明が報告された (McLaughlin ら, 2000; Azizova ら, 2005)。奇妙なことに、700名の死亡したマヤーク作業員の組織標本の有用性に関する後の報告では、6例で職業性白内障が認められ、そのうちの3例はChRS経験者で、1例は職業性肺線維症患者であった (Muksinova ら, 2006)。白内障の種別、潜伏期間、視覚障害や被ばくの範囲に関するさらなる詳細または他の詳細は示されなかった。この報告は、皮膚放射線症を患った被検者は白内障を発症しなかったとする先の Okladnikova ら (1994) の出版物と対照的である。研究対象集団に関するさらなる情報なしに2つの研究を比較することは困難である。

(283) 世界初の原子力発電所であるオプニンスク原子力発電所で雇用された作業員における医学的な長期合併症の検討から、放射線白内障は急性被ばくした作業員 ( $>4$  Gy) でのみ認められたことが示唆された (Okladnikova ら, 2007)。詳細は示されなかった。

(284) ロシアの研究では、様々な線質の $>2$  Gy の放射線への急性被ばく者で放射線白内障が認められているが、どの既報の知見も、慢性被ばくまたは低線量被ばくが視力障害や放射線白内障と関連していることを示唆していない。放射線白内障と視力障害の定義が違うかもし



れない（ロシアの研究は遥かに重篤な視力障害を定義している）、および、眼の検査、放射線白内障の検証と最終的な診断の方法が大きく異なるのかもしれないという以外は、これらの研究と欧米諸国における最近の様々な研究と一致させることは困難である。

### ラジウム被ばく

(285) 放射線白内障の症例報告では、適切に遮蔽されなかったラジウム線源に26年前に被ばくした者から摘出した両側の水晶体の組織学的・形態学的解析について述べられた(HayesとFisher, 1979)。この報告は、ヒト放射線白内障の形態について、光学顕微鏡と電子顕微鏡観察によってヒト放射線白内障の形態が詳細に述べられている点が珍しい。

(286) この被検者は、120 mgのラジウム線源で、週3回、数分間、計11年間、照射された。他の被ばくの詳細（例えば、距離、遮蔽の配置）は示されていない。それにもかかわらず、最後の被ばくから白内障摘出が必要とされるまでの約30年という長期間を考えれば、この症例研究は、放射線白内障の潜伏期間に関するある程度の情報を提供している。ラジウム線源を遮蔽なしで被検者の眼から12インチ以内に配置した最悪の場合の筋書きによって、潜在的な最大線量を算出できる。この被検者の眼の細隙灯検査から、水晶体の前囊下と後囊下の領域に特徴的な混濁が見つかった。残念ながら、摘出前の水晶体変化の情報は示されていないので、前方と後方の変化の時間的關係性は不明である。興味深いことに、後方の中心部、後極の約250  $\mu\text{m}$  前方に混濁が認められ、著者らは、軸方向の距離の測定とヒト水晶体の成長速度に基づいて、この領域は、約30~35年前に不適切に形成された水晶体線維細胞に相当することを示唆した。また、著者らは、異常に分化した上皮細胞などの水晶体の組織学的所見によって、放射線白内障は照射された水晶体上皮細胞の不適切な分裂と分化によって生じるという理論がさらに支持されることを示唆した。

(287) 短時間だが慢性の外部（低LET）ラジウム被ばく後の放射線白内障を記録した以前の研究と比較して、Chmelevskyら（1988）は、約20年前に結核と強直性脊椎炎を $^{224}\text{Ra}$ で治療した集団に生じた放射線白内障を報告した。 $\text{Ra}$ 線源の性質のため、水晶体は主に $\alpha$ 粒子に被ばくしたが、線量推定値に関連する不確実性が大きい（Taylorら、1988）。白内障発生率は、最初に注入した放射能/kg体重と比較された。水晶体囊の $\text{Ra}$ 透過性、水晶体上皮への比吸収線量など、眼の組織における $\text{Ra}$ の取り込みと代謝に関する不確実性によって、水晶体線量を正確に決定できない。それでも、視力障害を報告した被検者の割合が著しく増加し、水晶体混濁の大半が両側性であり、報告された58例のうち、25例が54歳未満で発生し、42例で白内障手術が記録されたことを著者は報告した。この研究は、個々の患者医療記録からの報告、および／または、担当眼科医の情報供与に依存したものである。独立した細隙灯検査は11例で実施されただけであったが、大半の症例で後囊下白内障が記録された。著者らは、初期に診断された白内障の大半は、より高線量で主に発症したと報告した。著者らは、データを早期の診

断と後期の診断に分けることで、最初にしきい線量より大きい照射を受けた場合のみ、線形の線量依存性に適合することを示唆した。線量と60歳以上の診断時年齢はほとんど相関しなかった。著者らは、放射線白内障には約0.5 MBq/kg体重のしきい線量があるとする確定的な考え方が、データと最も適合すると結論した。しかし、白内障の種別を皮質、核と後囊下に分類しなかったこと、そして、研究集団でおそらく年齢に関係するが被ばくに関係しない混濁を含めたことのため、この結論は危ういものである。

### 小児集団

(288) UACOSの知見は、チェルノブイリ事故で被ばくした小児集団における水晶体変化に関する研究の結果によっても支持される (Dayら, 1995)。累積線量の推定値の範囲は、0.029~0.086 Svであった。約800名の非被ばく被検者の対応集団と比較して、水晶体後囊下の不顕性変化の罹患率は、小さいが有意な増加(3.6%)を約1,000名の被ばく小児で認め、検査時に12~17歳であった男児で最大であった。しかし、線量推定値には固有の大きな不確実性があることに留意すべきであり、例えば、個人線量推定値は、測定ではなく記録された環境被ばくレベルに基づいて求めた。また、著者らは盲検テストではなく、現在居住する環境汚染された村で被ばくした小児を対象とし、被ばく被検者か非被ばく被検者かの身元が眼科医に伏せられていなかったと述べている。潜在的な観察者バイアスを最小限にするために、この研究には、独立した2名の眼科医による検査が含まれた。また、著者らは、以前に汚染された地域に眼科検査時に住んでいた住民から被ばく集団を選別し、事故時に被ばくした全小児を無作為に抽出していないので、災害後の集団の移動が知らぬ間に結果に影響した可能性について述べた。その一方で、電離放射線被ばくに一貫した特徴的なものであり、通常は小児集団で発見されない後囊下欠陥があるということは、原因と結果を示唆している。このコホートの継続的な眼科検査と改善された線量再構成への支持がこれから追加されるのであれば、上手く設計した疫学研究により、これらの研究結果がさらに統計的に支持される可能性がある。

(289) 他の被ばく小児集団において (Hallら, 1999)、頭部、顔面または頸部の血管腫を治療するために外部X線またはラジウム療法で乳児期 (<18月齢) に治療された成人484名における水晶体混濁の有病率を、乳児の時に皮膚血管腫を呈したが、電離放射線で治療されなかった同年齢の非被ばく成人89名の対照集団における有病率と比較した。LOCS II法を使用して、水晶体線量は、患者治療記録と写真、放射線治療の種類 (フラットアプリーケータ、外部設置の管または針の種類と数、またはX線治療)、ならびにファントムを使用した実験的な水晶体の吸収線量計算に基づいて推定した。これらの被検者は35~54年前に治療され、被ばく被検者は平均2回の治療によって0.4 Gyの平均累積線量 (中央値0.2 Gy, 最大値8.4 Gy) を受けた。対照群での20%と比較して、いずれかの種類の水晶体混濁が37%の被ばく被検者で認められた。線量応答関係性は被ばく時年齢に関わらず認められた。著者らは、検査時の年齢、

線量率とステロイドの使用に対して補正すると、皮質混濁の  $OR_{1Gy}$  が 1.50 (95% CI: 1.15~1.95) と後囊下混濁の  $OR_{1Gy}$  が 1.49 (95% CI: 1.07~2.08) と報告した。対照的に、核の水晶体変化については線量応答関係性が認められなかった。全体として、乳児期に被ばくした被検者における皮質混濁と後囊下混濁の非補正 ERR は、それぞれ 1.35 (95% CI, 1.07~1.69) と 1.50 (95% CI: 1.10~2.05) であった。

(290) 乳児期の皮膚血管腫の治療から 30~45 年経過した 20 名の他の選別研究では、顔面の治療されていない側の眼に前白内障の水晶体変化が後囊下に認められ、その水晶体線量は平均 0.1 Gy と推定された (Wilde と Sjostrand, 1997)。

(291)  $^{60}Co$  汚染アパートでの居住期間中に事故的に被ばくした小児集団の研究では、水晶体の非臨床的变化に対する  $OR_{1Gy}$  が 1.18 であった (Chen ら, 2001 b)。本集団では、線量範囲は 0.001~1.2 Gy であったが、平均被ばくは 0.17 Gy (中央値は 0.054 Gy, Muh-Shy Chen 博士からの私信) であった。一部の症例では 10 年より長期に渡り、年間に  $>0.005$  Gy の  $^{60}Co$  被ばくが報告された。2 回目の眼科検査後のこれら小児の一部 (全例が今も 23 歳未満) を追った最近の調査は、不顕性 FLD として測定した放射線誘発水晶体変化の大きさと数が、汚染場所から移動した数年以降に増加し続けたことを示した (Hsieh ら, 2010)。著者らは、水晶体皮質の前方 FLD スコアの増加は後方 FLD の増加より大きかったが、後方と前方の FLD スコアの合計と累積  $^{60}Co$  線量との正の関係性について述べた。現在は汚染環境から移動した小児集団における 5 年後のそのような変化の進行性は、この集団での放射線関連水晶体変化に関する以前の知見を支持しており、そのような放射線誘発水晶体変化が持続し、時間と共に進行することを示している。著者らは、5 年後の総 FLD スコアの増加が観察される約 0.2 Gy (中央値は 0.054 Gy) の推定平均累積被ばくは、放射線白内障に対して報告されたしきい線量の範囲内に十分あることを示した。

#### 頭部白癬治療患者

(292) 現代の抗真菌薬が開発される以前の 20 世紀前半、頭皮の白癬 (頭部白癬) は、3.0~3.8 Gy の範囲 (Shore ら, 2003), 6 Gy まで (Ron ら, 1991), そして 8.5 Gy もの高線量 (Shore ら, 2003) の線量範囲の X 線を頭皮に使用して、しばしば脱毛させて治療された。世界で 20 万人もの人々が照射されたかもしれない (Cipollaro ら, 1959; Shore ら, 1976)。次の数十年間に、様々な健康影響と症状がいくつものコホートで記録され、最も特記すべきは、1940~1959 年の約 11,000 名のイスラエル移民 (例えば, Modan ら, 1977; Ron ら, 1988) とニューヨーク大学病院で照射された約 2,000 名の幼児 (Schulz と McCormick, 1968; Albert ら, 1968; Shore ら, 1976) が挙げられる。多くの場合、しばしば患者の眼を鉛箔で遮蔽したという事実にもかかわらず、もともとの治療法の再現により、水晶体は 0.2~0.8 Gy の範囲の線量を受けたことが示された (Schulz と McCormick, 1968; Harley ら, 1976)。小児の頭部の大きさの違

いと、X線照射野内で正確に位置決めをしなかったことが、おそらく被ばくのいくらかの変動の理由であろう。

(293) 治療の約15年後の1964～1965年、電離放射線被ばくの特徴である初期の後方水晶体変化の発生率の増加が、治療被検者の細隙灯検査で認められた (Albertら, 1968; ShoreとWorgul, 1999)。そのような変化の全体的な重篤度は軽度であったが、著者らは、Merriam-Focht法での0.5期か1.0期に相当するような明るい斑点または微小混濁の蓄積だけではなく、水晶体囊の乳白色または光沢の「著明な増加」と述べた。非照射対照群の2例と比較して、被ばく群で13例の「後皮質下」混濁が認められた。推定OR値として5.9が算出された (ShoreとWorgul, 1999)。被ばくの約25年後の郵送調査に基づいた1968～1973年の2回目の追跡調査では、被ばく群と対照群の白内障罹患率に違いが全く検出されなかった (Shoreら, 1976)。視力障害を伴わない初期の放射線関連水晶体変化を検出したかもしれない以前の詳細な眼の検査と異なり、後の調査では、その後の白内障診断、手術または関連する視力障害について回答者に自己報告を求めた。このことが2つの研究の結果の違いを説明することもあり得る。

#### 米国の放射線作業員

(294) 近年、Jacobson (2005) は、3か所の米国エネルギー省施設での引退した原子力発電所ウラン処理作業員において、後囊下混濁罹患率の増加を報告した。白内障の種類は各人の眼科医との電話調査によって記録されたが、0～0.6 Svという超ウラン元素の身体負荷量は、各施設で保存された個々の線量記録から算出された。この研究の被検者は年齢の中央値が76歳の97名で、その20.6%に後囊下白内障（大部分は両側性）があると報告された。全症例の記録線量の中央値は、後囊下白内障のない被検者の0.089 Svと比較して、0.168 Svであった。被ばくの少ない症例（15.1%）と比べて>0.2 Svを被ばくした被検者（37.5%）で症例数の有意な増加が認められた。

(295) この研究とは対照的に、Voelz (1967) による遥かに昔の研究では、15年間にわたり低線量の $\gamma$ 線、および/または、中性子線に職業的に被ばくした約850名の比較的若い原子炉作業員 (<40歳) について、視力障害は被ばくと関連せず、このコホートでは放射線白内障が検出されなかったと結論した。残念ながら、これらの作業員のさらなる長期追跡調査は報告されていない。報告された個人の最大被ばく ( $\gamma$ 線と中性子線) は25 rem (0.25 Sv) であり、全年齢での平均は4 remであった。注目すべきは、視覚に影響しない小さな水晶体変化（後囊下混濁、空胞と多色性塊）が、10～36%の作業員で記録され、強い年齢関連依存性があった。これらの知見が得られた被検者の平均累積被ばくは、そのような変化のない被検者の被ばくと差がなく、著者は、これらは加齢効果であって、放射線効果でない結論した。これらの作業員の被ばく線量は、後のJacobson研究 (Jacobson, 2005) における線量よりもかなり低く、検査時の平均年齢は約20年若かった。したがって、2群間の比較は困難である。



(296) 興味深い症例報告では、どこであるかは不明な原子力施設の47歳の作業員1名における後方白内障の臨床的特徴と組織学的特徴が記載されている(Griffithら, 1985)。「処理作業員」と述べられた作業員は、プルトニウムの吸入障害だけでなく、外部の $\beta$ 線、 $\gamma$ 線と速中性子に潜在的に被ばくした。記録されたフィルムバッジから、作業に伴う全身への総線量は67 rem、眼の水晶体への線量は70~87 remであることがわかった。作業記録によると、手または顔面が「少量」のプルトニウムで汚染されては直ちに治療と除染が実施されることが繰り返された。白内障診断の前年の尿中排泄測定によって、身体負荷量が2 nCiと示された。当時のICRPガイドラインに基づいて、著者らは、外部被ばくは放射線白内障発症のしきい限度を下回っていたと結論し、 $^{239}\text{Pu}$ の身体負荷量も十分に職業被ばく限度の範囲内であったと述べた。著者らは、代わりの説明として、一部動物研究に基づいて、 $^{239}\text{Pu}$ が水晶体に密着する虹彩と毛様体に優先的に保持され、この被ばくが白内障発症の寄与因子であると仮定した。

#### 宇宙飛行士

(297) 宇宙放射線被ばくの線質とエネルギーは地上で生じるものと基本的に異なるが、米国宇宙飛行士団体(Cuccinottaら, 2001; Rastegarら, 2002)と軍飛行士(Jonesら, 2007)のデータも、低線量放射線被ばくと白内障の早期発症と有病率の増加との関係を示唆している。

(298) 直近では、Chylackら(2009)が、NASA宇宙飛行士白内障研究調査の予備的な結果を報告した。この継続中の研究の目的は、宇宙飛行、電離放射線被ばく、放射線白内障の有病率と、リスクと放射線防護の、様々な共決定因子との潜在的な関係性を調査することである。研究コホートにおける開始前の予備的な知見が示された。この調査は、宇宙を飛行した171名の米国宇宙飛行士のコホートと、そのような任務で飛行しなかった247名の宇宙飛行士と軍飛行士という良い対照集団とで、水晶体の所見を比較するために計画された。懸念されるのは、高LET放射線被ばくの記録があるか可能性がある宇宙飛行士の約60%だけが、この研究に含まれていることである。大半の参加者は、地球低軌道でのシャトル任務に関わったので、著しい白内障発生線量を受けたり、より損傷力が潜在的に強い重イオンに被ばくしたりした可能性は低かった。

(299) 主に水晶体の徹照像の自動化濃度測定を使用したLOCS III法によって、放射線関連の水晶体変化が記録されたが(Chylackら, 1993)、その方法では小さな限局性混濁と後囊の変化は検出されない可能性がある。ほとんどの場合、報告された全体の濃度変化は、バックグラウンドレベルに近かった。

(300) 著者らは、被ばくした宇宙飛行士における皮質白内障の変動性と中央値が、被ばくしていない宇宙飛行士、そして同じような年齢の被検者より有意に高いと報告した( $P = 0.015$ )。また、開始時の所見から、宇宙放射線が「後囊下領域」( $P = 0.015$ )と焦点中心( $P = 0.056$ )の増加と正に相関していることが示された。後囊下の大きさと被ばくとの線量関係性



が、宇宙飛行士で認められた。核白内障は、宇宙放射線被ばくと関連していなかった。著者らは、低放射線量で皮質混濁と後囊下混濁に対する白内障リスクが増加するかもしれないと結論した。

#### IVR 医療従事者と IVR 放射線科医

(301) UNSCEAR (2000) は、インターベンション (IVR)\*手技を行う医療従事者と放射線技師の X 線への被ばくが、医療における職業被ばくの最大の源であると報告した。透視を用いる IVR 医療手技について、術者は職務期間にわたって、比較的高い線量の X 線を眼に被ばくする可能性がある (Kim ら, 2008; Vañó ら, 2008; Ubeda ら, 2010)。放射線科、循環器科、泌尿器科の侵襲的な手技の指数関数的な増加により (UNSCEAR, 2000)、ごく最近になって眼の防護が勧告されたそのような専門家に、普段の仕事量で水晶体混濁がより多く発生するか否かを推測することは興味深い。適切に放射線防護がなされていないと、IVR 部門の従事者に白内障が発症しうることはすでに明らかである (Vañó ら, 1998)。これらの職業被ばく者集団におけるいくつかの研究が、この仮説を支持する。

(302) 29-62 歳の IVR 放射線科医の予備的研究から、後囊下白内障の有病率と重篤度が年齢と診療年数に関連していると報告された (Junk ら, 2004)。年間水晶体線量の再構築推定値は 0.45~0.90 Sv の範囲であった。これらの被ばくは、同様な医療従事者で報告された被ばくと一致している (Vañó ら, 2006, Kim ら, 2008)。調査された半数近くが (22/59)、放射線被ばくに関連した初期の水晶体変化 (後方の斑点と空胞) を呈し、5 名は臨床的に重要な後囊下白内障を呈した。しかし、この研究には年齢対照群がないので、放射線被ばくへの加齢の影響は不明である。

#### IVR 心臓専門医

(303) カテーテル検査室で働く IVR 手技を行う心臓専門医と IVR 医療補助員の眼の水晶体への X 線被ばくは高く、放射線によって水晶体変化が誘発されうる。最近、この調査のための予備的研究が IAEA によって組織された (Kleiman ら, 2009; Vañó ら, 2010)。本研究には、心カテーテル検査室で働く IVR 心臓専門医、看護師と技師のコホート、ならびに非医療従事者の対照群における被ばく歴に関する詳細な質問票と包括的な散瞳細隙灯検査が含まれた。後囊下混濁は、対照群で 12% に認められたのと比べて、116 名の被ばく者では、38% の

\* (訳注) IVR (interventional radiology) は、画像診断の手法により治療対象である標的 (病巣) の位置や状態を把握したのち、皮膚を小さく切開して挿入したカテーテルや針等を、画像ガイド下で病巣に進めて治療する手法である。治療は、病巣や異物の除去、止血、腫瘍に栄養を運ぶ血管を塞ぐ、狭くなった血管を開くなど様々である。大きな切開をする外科手術に比べて患者の身体的な負担は著しく軽減される。画像ガイドに X 線透視や CT を利用する場合は、患者や術者への放射線被ばくに注意を払うことが必要である。

心臓専門医と21%の医療補助員で認められた。これらの水晶体混濁例は手術対応が必要な視力障害性の水晶体変化ではなかったが、こういった欠陥は概してゆっくり進行する。眼を防護しない場合の水晶体への累積職業平均線量は、心臓専門医で6.0 Sv、関連スタッフで1.5 Svと推定された。非被ばく対照群と比較して、IVR心臓専門医における後囊下混濁の相対リスクは3.2であった(95% CI 1.7~6.1,  $P < 0.005$ )。IVR心臓専門医は対照群より平均して約5歳年上であったが(41歳に対して46歳)、文献における後囊下白内障の年齢関連リスクの増加はわずかであり、後囊下白内障はどの年齢でも水晶体混濁のごく一部にすぎないので、観察された300%の相対リスクの違いは年齢に起因してないようである。

(304) マレーシアのコホートにおける同様な研究から(Ciraj-Bjelacら, 2010), IVR心臓専門医におけるX線職業被ばくと検出可能な水晶体後方の変化との強い線量応答関係が報告された。看護師のサンプルサイズはより小さかったため、看護師での線量応答関係は報告されなかった。年齢と性別が対応した非被ばく対照群(2/22, 9%)と比較して、心臓専門医[29/56 (52%),  $P < 0.001$ ]と看護師[5/11 (45%),  $P < 0.05$ ]で、後方水晶体混濁の有病率に有意な差が認められた。水晶体混濁の相対リスクは、心臓専門医で5.7(95% CI, 1.5~22)と看護師で5.0(95% CI, 1.2~21)であった。眼の水晶体への推定平均累積生涯職業線量は、心臓専門医で3.7 Gy(0.02~43 Gyの範囲)と看護師で1.8 Gy(0.01~8.5 Gyの範囲)と報告された。

(305) 両方の報告の著者は、進行を遅らせ、将来の水晶体への累積線量を制限するために、IVRを行う循環器部門で働く者の眼を防護した方が賢明であると示唆した。被ばくが詳細に記録されていて、長い職歴を有するIVR医療従事者において、同様であるが、より大規模な集団でのよく設計された今後の疫学研究によって、これらの仮説がさらに支持されるかもしれない。

#### 放射線技師

(306) 良いデザインの前向き分析で、研究開始時に22~44歳であった35,700名の放射線技師を20年間追跡し、追跡質問票によって水晶体混濁と白内障手術のリスクを評価したものがあつた(Chodickら, 2008)。白内障の診断または手術は、回答者から自己報告により、推定された日光被ばく、肥満、糖尿病、高血圧、関節炎といった多くの潜在的な交絡因子についても分析した。この研究の結果から、特に顔面または頸部に10回以上の診断X線を受けることが、白内障のリスク増加と有意に関連することが示された。低線量電離放射線への遷延職業被ばくは、増加した白内障診断のリスクとわずかに関連していた。線量応答傾向は統計的に有意でなかったが、水晶体職業被ばくが最低のカテゴリーの作業員(平均0.005 Gy)と比較して、水晶体への被ばくが最も高いと報告された作業員(平均0.06 Gy)の調整ハザード比は1.18(95%: 0.99-1.40)であった。水晶体への職業放射線線量の中央値は、コホート全体で0.028

Gy と推定された。重要なことに、放射線被ばくと自己報告による白内障との関連性は、50歳前に診断された技師において最大であった。嚢下白内障は、より若年での発症とより関連するようであり、したがって、この研究結果から、これらの個人での低線量被ばくと後嚢下白内障の発症に関するいくつかのさらなる情報が提供されるかもしれない。しかし、白内障摘出の発生率については有意な関連性が認められなかったことに留意すべきである。

## 結 論

(307) 要約すると、急性／遷延／慢性被ばく集団に対する最近のヒト疫学研究の知見から、分割または遷延被ばくによる検出可能な混濁へのしきい線量 5 Gy と視覚障害へのしきい線量 8 Gy に従っている現在の ICRP ガイドライン (ICRP 1991, 2007) は、リスクを過小評価していることが示唆される。これらの勧告の根拠となった過去の疫学研究の一部は、放射線によって誘発される水晶体変化と白内障手術が必要となる視力障害のいずれかを検出するために十分に追跡していなかったかもしれない。さらに、初期の放射線関連水晶体変化を検出、定量化、記録するためのより良い技術と同様により良い線量測定は、少ない被ばくでの放射線白内障リスクに関する最近の知見に寄与した因子であるかもしれない。原爆被爆者、チェルノブイリ被災者、様々な職業被ばく者の継続的な追跡調査によって、しきい値をより正確に推定できるようになるかもしれない。

### 2.6.4 実験データと損傷の機序

#### 放射線白内障の動物モデル

(308) 動物研究は、正確に制御された放射線被ばくが特定の症状に及ぼす影響を調べるための機会を提供する。そのようなモデルの1つは、げっ歯類における放射線白内障の発症で、放射線感受性を調べる手段として利用される (Schenken と Hagemann, 1975; Worgul, 1986; Brenner ら, 1996)。したがって、白内障形成は、晩発応答を示す正常組織における放射線影響を調べるための実験的な指標となる (Worgul ら, 2002)。そのような研究は、付加的な利点として、白内障に関連した失明について、大きく、拡大している世界的な社会の健康問題のさらなる手掛かりとなるかもしれない (WHO, 2004)。

(309) 動物研究は、組織と細胞のレベルの双方で、放射線と白内障発症の関係性を調べるために良く適している。これらのモデル系は、ヒトの放射線被ばくとその後の健康結果と大きな関連性を有する。動物モデルで推定される放射線白内障しきい値をはるかに低い線量に拡張することは、国の放射線リスク政策のための適切なガイドラインの開発に重要なように見受けられる。

(310) 最近の研究結果から、わずか 0.1 Gy (100 mGy) の X 線または 0.325 Gy の  $^{56}\text{Fe}$  への被ばく後に、マウスまたはラットの寿命内に線量関連の有意な水晶体混濁が生じることを実

証している (Worgul ら, 2005 a,b)。例えば, 0.1 Gy か 0.5 Gy の 250 kVp X 線を 4 週齢のラットに照射して, 改訂版 Merriam-Focht 放射線白内障評価法を使用して, 毎週, 水晶体変化を細隙灯検査で 64 週間 (平均寿命の約 35%) 追跡した (図 2.9)。水晶体全体に 0.5 Gy を照射した群において, 被ばくの 64 週後に, より進行した白内障 (1.5 期と 2.0 期) が, 有病率が 0.1 でちょうど現れ始めたところであった。

(311) この動物実験では, 白内障の推定しきい線量よりはるかに低い線量が使用された。ラット放射線白内障モデルがヒトの水晶体混濁化に非常に類似していると仮定すれば, 0.1 Gy の X 線がラットの寿命の 1/3 以内に白内障を誘発するという事実は, 重要であり意味がある。ヒトの規制ガイドラインとリスク推定値に関連する例を挙げれば, ラットでの白内障発症で一般に推定されるしきい値の 2 Sv (短期間実験に基づく) が, ヒトで現在考えられているしきい値に呼応していることである。これらの所見から, X 線の 100 mGy の線量がラットの寿命の 1/3 以内で測定可能な水晶体混濁化を生じさせるのなら, 低線量でも白内障発生性でありうることを示すことは確実である。

(312) 動物モデルは, 放射線白内障の根幹にある病理, 分子機構と生化学の解明を促進する際にも重要である (Blakely ら, 2010)。例えば, 特異的な DNA 損傷, ならびに酸化的に誘発された DNA 付加体の残存と X 線被ばく後の水晶体上皮細胞の異常な分化と移動との明らかな関係性を実証するために, マウスモデルが最近使用された (Wolf ら, 2008)。さらに, カエルの水晶体における放射線誘発性の変化は高線量を用いて研究されている (Holsclaw ら, 1989, 1994)。しかし, 線維形成の回復と非進行性の損傷は 10 Gy で認められるが 25 Gy ではないという知見は, 線量による損傷の違いを指摘しているが, より低い線量を用いたげっ歯類では認められなかった。

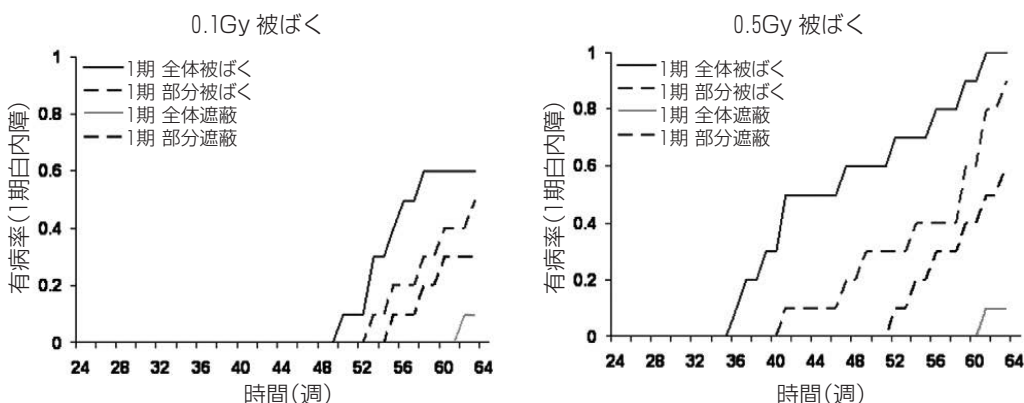


図 2.9 0.1 Gy または 0.5 Gy を照射後の経過時間による 1.0 期の放射線白内障の有病率推定値の変化 図は, 鉛遮蔽なしでの水晶体全体被ばく (全体被ばく), 水晶体全体を遮蔽した被ばく (全体遮蔽) ならびに半分遮蔽した水晶体の遮蔽部分 (部分遮蔽) と非遮蔽部分 (部分被ばく) における初期の混濁を示している (Worgul ら, 2005 a)。

(313) 同様に、40年以上の間、放射線白内障発症への線量分割の役割と寄与について、動物の眼でとても詳細に調べられている (Merriam と Focht, 1962; Jos と Ainsworth, 1983; Worgul, 1988; Brenner ら, 1996)。

(314) 最近になって、一連の文献で、 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線を照射したラットの眼において、放射線白内障発症への性と性ホルモンの寄与とエストロゲンの負と正の双方の放射線防護効果の可能性が報告された (Dynlacht ら, 2006, 2008; Bigsby ら, 2009; Henderson ら, 2009)。そのような研究は、潜在的な性別の放射線白内障リスクに関する有用な情報を提供することに加えて、白内障の年齢調整リスクが男性より女性で有意に高いことを示唆する疫学データの根底にある生物学を理解する際に有用であることがわかるであろう (EDPRG, 2004; Klein ら, 2008)。

(315) 放射線白内障の動物モデルは、様々な放射線防護剤の潜在的な有効性を実証する際にとっても有用であることも証明されている (3.3.6 節を参照)。

#### 損傷の機序

(316) 水晶体上皮での電離放射線による白内障誘発効果は、照射後直ちに死なないこの上皮細胞に生じる突然変異／誤修復を伴うゲノム損傷による (Worgul と Rothstein, 1975; Jose, 1978; Worgul ら, 1989, Worgul ら, 1991) と一般的にみなされている (Hanna と O'Brien, 1963)。放射線白内障の正確な機序は知られていないが、高い線量で明白になる細胞殺滅よりも、細胞分裂や転写の変化あるいは異常な水晶体線維細胞の分化異常などをもたらすゲノム損傷が、むしろ顕著に効いていると考えられる (Holsclaw ら, 1989)。放射線白内障形成は、先験的に、ゲノムが損傷した水晶体上皮細胞の生存ならびに潜在的な分裂／分化に依存する (Worgul と Rothstein, 1977; Worgul ら, 1989, 1991)。異常に分裂／分化する水晶体上皮前赤道部の細胞が、主に水晶体後極に移動し、そこで不透明な水晶体線維になると仮定されている (Worgul ら, 1991; Kleiman, 2007, Blakely ら, 2010)。

#### 分子および細胞生物学

(317) 水晶体の器官と上皮細胞の培養モデルは、放射線によって誘発される水晶体線維細胞の混濁につながる生化学、細胞、分子の一連の事象を理解する際に重要な役割を果たす (Blakely ら, 2010)。例えば、細胞情報伝達、線維芽細胞増殖因子 (FGF) を含む様々な増殖因子とサイクリン依存性キナーゼ (CDK) (Chang, 2005, 2007)、細胞外基質タンパク質産生 (McNamara ら, 2001; Chang ら, 2007) と細胞死とアポトーシスの役割 (Belkacemi ら, 2000) における放射線誘発性の欠陥は、上皮細胞の将来の異常な分裂、分化、ならびに線維細胞の移動を決定する際に重要な役割を果たすかもしれない。



### 遺伝的感受性

(318) 放射線白内障形成は、ゲノムが損傷した水晶体上皮細胞の生存ならびに潜在的な分裂および／または分化に依存するようである (Worgul ら, 1989)。したがって、そのような分裂と分化する水晶体上皮細胞における放射線誘発性の未修復 DNA 損傷が、白内障形成における重要な第一段階であるかもしれない。そのような損傷を認識して修復する能力に障害のある細胞を含む水晶体は、おそらく白内障形成のリスクが高い。細胞周期チェックポイント制御、DNA 損傷認識または DNA 修復に関与する遺伝子のヘテロ接合性も、放射線感受性の違いを介して、この現象に寄与することが示唆されている (Andreassen, 2005; Hall ら, 2005)。

(319) 歴史的に、放射線影響による傷害のリスク推定では、ヒト集団の放射線感受性が概して均一であると仮定してきた。これらのリスク評価には、地上での放射線防護基準、宇宙飛行のための放射線防護と放射線治療プロトコルが含まれる。しかし、ヒト疫学研究と動物モデルにおける最近の知見から、放射線感受性の高い亜集団があることが示唆されている。これには、最近報告された *ATM* と *MRAD 9* 双方のハプロ不全マウスにおける白内障有病率の増加が含まれる (Kleiman, 2007)。

(320) そのような放射線感受性の高い亜集団をヒト疫学研究に含めると、高線量から低線量への直線的な外挿が無効になり、線量応答曲線が変形するのかもしれない。さらに、放射線感受性の高い個人を、大線量を受ける状況におくのは、非倫理的であるし賢明でない。DNA 損傷修復および／または細胞周期チェックポイント制御に関与する複数の遺伝子がハプロ不全である個人は、野生型またはそのような遺伝子の 1 種類だけがハプロ不全の個人よりも、電離放射線の白内障誘発効果に対する感受性が高いかもしれない。

### 酸化ストレスと白内障

(321) 酸化ストレスは、様々な異なる作用物質によって誘発される白内障の発症において、初期または発症開始の第一段階の主な事象であると信じられている (Matsuda ら, 1981; Worgul と Merriam, 1981; Babizhayev ら, 1988; Padgaonkar ら, 1989; Spector ら, 1993; Spector 1995)。ヒト水晶体において、水晶体構成要素の酸化は、普通に認められる (Augusteyn 1981; Bhuyan と Bhuyan 1983; Spector, 1984)。水晶体の器官と細胞の培養を用いた実験から、そのようなストレスによって、ヒト白内障で観察される変化に類似した急速な代謝と細胞の変化が生じることが実証されている (Zigler, Jr. ら, 1989; Kleiman ら, 1990; Kleiman と Spector, 1993; Giblin ら, 1995; Spector ら, 1995, 1998)。細胞の酸化還元電位、膜機能、ミトコンドリアの生存率と DNA 損傷の変化は、酸化ストレス後に最も早く起こる事象であることが示されている (Giblin ら, 1987; Kleiman ら, 1990; Spector ら, 1995; Giblin, 2000)。

### DNA 損傷と白内障

(322) DNAは酸化ストレスまたは紫外線の直接的な光化学作用によってたいへん容易に損傷するので、水晶体上皮への未修復なDNA損傷により最終的に白内障が生じることを多くの研究者が示唆している (BellowsとBellows, 1975; Jose, 1978; Courtoisら, 1981; Bloemendal, 1984; Rink, 1985; Spectorら, 1989; Worgulら, 1989)。(a) 中央帯の細胞への損傷により、上皮細胞が内部にある皮質線維細胞の代謝を十分に調節できなくなる、(b) 胚芽領域の損傷または変異が分裂細胞集団の欠陥をもたらし皮質の新たな水晶体線維細胞の形成が異常になる、という2つの機構が提案されている。放射線によって誘発される後囊下の混濁の発症に関しては、後者が最も重要であると信じられている。

(323) DNA損傷と白内障形成との関係の証拠には、(a) ゲノム損傷のマーカである微小核の発生頻度が白内障患者の上皮で増加していること (Worgulら, 1991)、(b) 一部の白内障患者の上皮におけるDNA一本鎖切断頻度の増加 (KleimanとSpector, 1993)、(c) 低LETまたは高LET放射線照射と後囊下白内障発症との関係性 (Worgulら, 1976) と (d) コケイン症候群 (NanceとBerry, 1992)、光感受性、魚鱗癬、脆弱毛、知的障害、低身長を特徴とするPIBI (D) S症候群 (ReboraとCrovato, 1987)、ロトムントートムソン症候群 (Vennosら, 1992)、ワーナー症候群 (Goto, 2001) などのDNA修復機序の欠損を伴うヒト遺伝病と両側性白内障との関係、などがある。白内障形成に関係する初期の事象へのDNA損傷の関与の可能性は、水晶体器培養実験においてDNA損傷が酸化ストレスの最も初期のマーカの1つであるとの知見によって、さらに支持される (Kleimanら, 1990; SpectorとKleiman, 1992; Spector, 1995)。

### 2.6.5 要 約

(324) 動物モデルと被ばくヒト集団の新たなデータから、白内障を誘発すると一般的に見なされているよりもはるかに低い線量で水晶体混濁が生じることが示唆されており、これらの観察は、線量しきい値が小さいかまたはないということと矛盾しない。慢性被ばくした作業者における最近の職業的知見から、白内障の長期リスクと、低線量でさえも眼の防護が必要であることが示唆されている。眼の被ばくに対する国内と国際的なリスク基準が比較的高いしきい線量に基づいているとすれば、眼の放射線安全への現在のリスクガイドラインは再評価が必要である。さらに、ヒトと動物の放射線白内障の研究から、放射線影響を容易に測定と定量化ができない他の組織と器官への広い適用性があり、長期間にわたって非侵襲的に低線量電離放射線被ばくの影響を研究するための同定可能な遺伝子マーカー、細胞マーカーと病理学的なマーカーがわかるかもしれない。

## 2.7 呼吸器系

### 2.7.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(325) 呼吸器系には、鼻咽頭、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺が含まれる。吸気・呼気は、鼻咽頭から、繰り返し枝分かれして幅が次第に狭くなる気道を通して運ばれ、最終的に「肺胞」と呼ばれる出口のない袋に到達する。肺胞は壁の薄い構造体であり、豊富な肺毛細血管のネットワークによって覆われている。肺胞は肺組織の大部分を構成しているが、それらは呼吸器系の FSU であり、空気と血液の間のガス交換の場となっている。

(326) 気道上皮は、気管における偽重層構造の線毛を有する円柱上皮から、細気管支における単層立方上皮へと、連続的に移行する。肺胞上皮は大部分が I 型肺細胞（扁平上皮細胞）であり、それらの中に大型の II 型肺細胞（分泌細胞）が散在しており、タイトジャンクションによって接続している。毛細血管内皮は有窓性ではなく、これもタイトジャンクションによって接続している。粘膜の下に平滑筋の層が見られるが、これは細気管支の末端に向かうに従って多くなる。平滑筋の緊張によって空気の流れに対する抵抗が調節されるが、これは自律神経系によって制御される。軟骨は、喉頭、気管、気管支のための支持骨格となり、呼吸中に気道が潰れるのを防いでいる。

(327) ガス交換は、I 型肺細胞、基底膜、毛細血管内皮の間で行なわれる。II 型肺細胞はサーファクタント（界面活性物質）を産生するが、これは肺胞内面の表面張力を減少させ、無気肺の発生および血管から肺胞内への液体の滲出を妨害する。サーファクタントはまた、肺胞壁のマクロファージとともに、局所免疫反応にも関与する。肺胞は肺胞間の壁によって仕切られているが、この壁は毛細血管、コラーゲン線維、細網線維といった緩い結合組織によって構成されている。

(328) 正常な成人の肺における細胞の増殖率は非常に低く、DNA 合成の指標である標識指数は 0.5% 未満であり、肺胞上皮の入れ替わり時間は 4 週間を越える。しかしながら、放射線照射されたマウスの肺は、II 型肺細胞の増殖は、2つのピークを示し、増殖率は 5 倍超に増大した (Coggle, 1987)。増殖の初期の波 (10~12 Gy の 1 回照射後 2~8 週間) は、機能的な損傷の発症よりも先行するが、これらの細胞からのサーファクタントの分泌が増大する時期と一致する。増殖の第 2 の波は、肺臓炎の発症と同時に発症するが、おそらくこれは I 型肺細胞の減少に刺激されたものである。

### 2.7.2 治療線量に関する臨床データ

#### 臨床症候群

(329) 肺がん、乳がん、食道がんの治療のために胸部の放射線照射を受けた後、および肺

の大部分に放射線が照射されるような血液系腫瘍の放射線治療を受けた後に、呼吸器系における毒性はかなり一般的にみられる。放射線治療後の最初の1~3か月間に発症する急性放射線傷害は、呼吸困難、咳、発熱を伴い、これらは放射線肺炎として特徴づけられる。症候性の放射線肺炎は、縦隔リンパ腫や乳がんの治療のために放射線照射を受けた患者の約5~10%に発症し、肺がんの患者ではさらに高い割合で発生する (McDonald ら, 1995; Mehta, 2005; Marks ら, 2010 b)。この段階では、肺胞内へのタンパク質の滲出、炎症細胞の浸潤、上皮の落屑が発生する。耐容線量を超過した場合、放射線肺炎は非常に重篤化し、致死となる可能性もある。この急性肺炎期は、放射線治療後6~24か月には肺胞中隔の晩発性線維症に進行する場合がある (Coggle ら, 1986; McDonald ら, 1995)。傷害を受けた肺胞は虚脱し、結合組織によって塞がれる。前もって放射線肺炎が発生していない患者でも、線維症が発症する可能性はある。放射線肺線維症は無症候性の場合もあるが、通常は、線維症が進行するにつれて肺機能が多少低下する。1回換気量が減少し、呼吸頻度が増大する傾向を示すとともに、分時最大呼吸量が減少する。慢性呼吸不全は、呼吸困難、運動耐性の低下、チアノーゼなどの症状に先立って発症する場合がある。加えて、肺は微生物による侵襲に対して非常に感受性が高くなり、慢性の呼吸器感染症に罹患しやすくなる。

(330) CT スキャンは最も精度が高いため、胸部X線写真とCTの画像はともに放射線肺炎と線維症を発見するために使用される (Mah ら, 1986, 1987; Ikezoe ら, 1988)。このような技術によって無症候性の患者における変化が確認され、放射線誘発性の構造的欠損 (組織密度の変化) が非常に一般的に生じることが示されている。このような変化は、乳がん患者の27~40%、および縦隔リンパ腫患者の60%超に発症している (McDonald ら, 1995)。シンチグラフィ技術も、放射線照射された肺の機能的変化 (血流と換気の変化) を研究するために頻繁に使用されてきた (Prato ら, 1977; Boersma ら, 1993; Marks ら, 1993)。血流欠損は最も一般的であり、換気の欠損よりも早期に発生するが、このことは最も初期の放射線損傷は毛細血管内皮で発生するという考えを支持している。血流の低下は放射線治療の開始後、早くも3週間で見られるようになり、およそ10~40週間で低下が最大になる。

#### 線量応答関係

(331) 放射線肺炎と線維症の発症を決定づける最も重要な因子は、総線量と照射を受けた肺組織の体積である。また1日当たり0.5 Gyと推定されている回復線量\*をもつII型肺細胞の増殖には、時間因子が重要である (Bentzen ら, 2000)。白血病患者の骨髄置換のための全身照射で得られた臨床データ、あるいは肺転移を抑制するための半身照射で得られた臨床データは、致死性の放射線肺炎に対するED<sub>1</sub>が7~8 Gy、ED<sub>50</sub>が9.3 Gyであることを示している

\* (訳注) II型肺細胞は治療中も増殖し、放射線肺炎を回復させる。この増殖を抑える追加の線量は「回復線量」と呼ばれる。



(Fryer ら, 1978; Keane ら, 1981; Van Dyk ら, 1981)。このことは、肺の全体積に対する高線量率照射後において、肺の損傷に対する線量応答関係が非常に急勾配なものであることを示している。低線量率照射は、肺の耐容線量を 2~3 Gy 増大する (Keane ら, 1981)。

(332) 肺全体に対する分割照射でも、傷害がかなり回避される。これは、臨床試験 (Van Dyk と Keane, 1989; Dubray ら, 1995; Bentzen ら, 2000) および動物実験 (Herrmann ら, 1986; Parkins と Fowler, 1986; McChesney ら, 1989; Vegesna ら, 1989; Van Rongen ら, 1993) の両方で見出された  $\alpha/\beta$  比が 3~4 Gy と比較的低いという事柄と一致している。2 Gy 分割照射で総線量 20 Gy 未滿を照射された成人では、臨床的に有意な (症候性の) 放射線肺炎は稀で、肺全体への 1.8~2.0 Gy の分割照射での ED<sub>5</sub> 値と ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 17.5 Gy と 24.5 Gy である (Emami ら, 1991)。幼児における成長中の肺では、より低い線量を照射しても、肺容量の低下が観察される場合がある (Wohl ら, 1975; Benoist ら, 1982)。

(333) 固形腫瘍に対する現代の根治的放射線治療で使用される複雑な 3 次元治療計画では、肺のさまざまな部位の体積が幅広く異なる線量で照射されるという不均一被ばくが発生する。部分被ばく後の放射線損傷に関する線量応答関係を明確にするために、分割照射スケジュールの影響を考慮したり、3 次元的な線量の分布と合併症の発症確率の関係を推定したりする目的で、生物学的モデルが使用されるようになってきた (Emami ら, 1991; Martel ら, 1994)。異なる分割照射スケジュールを比較するための一般的なアプローチは、肺の各部分に照射される総線量を、LQ モデルに従って、実際の照射線量と生物学的に等価となる 2 Gy の分割照射を行なった場合の総線量である標準総線量に換算することである (Van Dyk と Keane, 1989; Newcomb ら, 1993)。そして、複雑な 3 次元治療計画は線量-体積ヒストグラムを用いて要約されるが、これは単一のパラメータにまで単純化することができ、NTCP に関連づけることができる。線量応答関係を評価するために最も一般的に使用されるパラメータとして、標準化された肺の線量の平均値 (例: Boersma ら, 1994; Kwa ら, 1998), もしくは 20 Gy を超える線量に被ばくした肺の体積 (例: Marks ら, 1997; Graham ら, 1999; Kim ら, 2005) が挙げられる。これらのアプローチによれば、肺の線量の平均値が 18~20 Gy を超えること、もしくは 20 Gy 超の線量で照射された肺の体積が全体の 25% を超えることで、臨床的な放射線肺炎の発症率が急上昇することや、肺機能の低下に関連していることが示されている (図 2.10)。照射された体積に関する他のさまざまな数値からも放射線肺炎のリスクが予測されることが示されており、それ以下であれば放射線肺炎のリスクを無視できるという明確なしきい値がないことを示唆している (Marks ら, 2010 a)。

(334) 肺の損傷を予測するために 3 次元的な治療計画を単一のパラメータにまで単純化することの欠点は、肺の感受性に局所的な差が存在する可能性があることや、照射野によっては心臓が含まれていることが全く考慮されていないことである。放射線誘発性の肺機能の低下に関する線量応答関係に対して、これらの因子が影響を及ぼし得るという実験的な証拠がある



(Travis ら, 1997; Novakova-Jiresova ら, 2005; Van Luijk ら, 2005)。

(335) 照射線量と構造的な肺損傷の関係について, Mah ら (1987), Van Dijk と Keane (1989) によって大規模な研究が行われた。CT 画像の濃度変化が5%を超えるような患者の出現率に関して明瞭な曲線が得られたが, それによれば, 線量を2 Gy に分割照射した場合, ED<sub>50</sub> 値は33~34 Gyであった。CTと単一光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) を組み合わせた画像診断法も, SPECT 画像の局所的な変化 (ボクセル単位の変化) をCT画像由来の線量と体積の分布データと輪郭を整合させることによって, 肺の密度, 血流, 呼吸の局所的な変化に関する線量応答関係を研究するために利用できる。局所的な血流, 換気, 密度の15%の変化に関する線量効果曲線のロジスティック回帰による近似では, 放射線照射後3~4か月で, ED<sub>15</sub> 値はそれぞれ31 Gy, 34 Gy, 40 Gyとなった (Boersma ら, 1996)。血流と換気に関しては, 18か月で部分的な回復が観察されたが (ED<sub>15</sub> 値は40 Gy), 肺の密度のパラメータに関しては, 回復の度合いが幾分少なかった (ED<sub>15</sub> 値は46 Gy)。局所的な肺の損傷に関するこのような線量応答曲線は, 肺全体の機能の応答とは異なり, 照射体積にほとんど依存しない。このことは, 肺のようにFSUが並列配置している臓器で合併症が引き起こされる確率は, 破壊されたFSUの数, すなわち高線量被ばくした組織の体積と関連することを表している。しかしながら, 各々のFSUが破壊される確率は線量に依存し, 照射体積に依存しない。

(336) 照射線量と照射体積は, 肺に対する放射線損傷を決定づける主要な因子ではあるが, 全体的なリスクに關与する他の治療関連因子も同定されている。化学療法, 特にブレオマイシンやドキシソルビシン, シクロホスファミドを併用する治療計画では, 放射線治療に対する肺の耐容性を低下させる (Hrafinkelsson ら, 1987; Lagrange ら, 1988; Seppenwoolde ら,

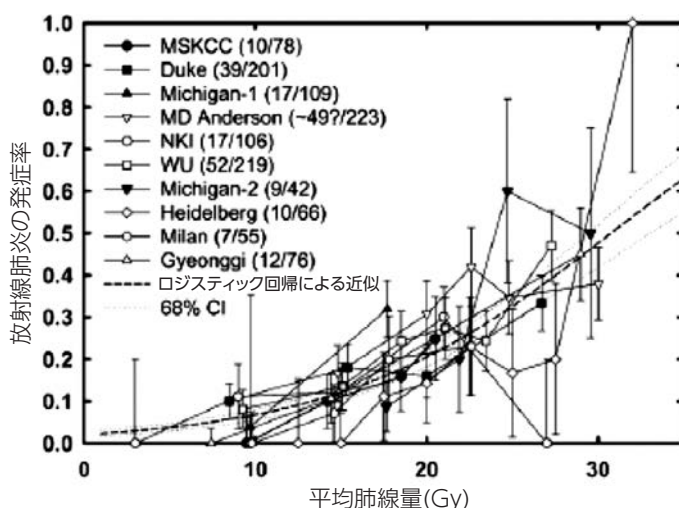


図 2.10 分割・部分肺照射後の症候性の放射線肺炎の発症率を, 平均肺線量と関連づけたもの  
使用されたデータの出典については, Marks ら (2010 a) の図 2 を参照。

2003; Mehta, 2005)。マウスを用いた実験研究では、これらの薬剤が放射線照射と併用された場合、線量修飾係数 (DMF) は 1.5~2.4 となり、かなりの修飾効果を生じることが示されている (Von der Maase ら, 1986)。いくつかの研究では、患者に関連した因子 (例えば、年齢、喫煙習慣、共存疾患) と生物学的なパラメータ (循環するサイトカインのレベルや損傷のリスク) の関連性が研究されているが、結果は常に一致しているわけではない (Mehta, 2005)。

(337) 放射線治療後に肺の損傷を最も発症しやすい患者を特定する際に、血漿中の TGF- $\beta$  レベルがその予測値となるかどうかをめぐって、非常に興味深い論争が展開されている。TGF- $\beta$  は、さまざまな動物モデルにおいて、放射線誘発性の肺線維症の発症に重要な役割を果たすことが示されている (2.7.3 を参照)。いくつかの臨床試験は、肺がんの放射線治療の終了時に血漿中の TGF- $\beta$  レベルが持続的に上昇し、それが放射線肺炎のリスク因子になっていることを示している (Anscher ら, 1998; Fu ら, 2001)。しかしながら、他の研究では、TGF- $\beta$  レベルを肺の損傷に関する一般的で独立した予測因子として確認することに失敗している (De Jaeger ら, 2004; Evans ら, 2006)。De Jaeger らによって報告されたデータの変量解析によれば、肺線量の平均値は血漿中の TGF- $\beta$  レベルと有意に相関し、放射線肺炎の発症において最も重要な予後因子であったことが示された。放射線による肺傷害のリスクを予測するための生物学的マーカーに関する最近の総説において、著者らは、治療法の決定に利用できるような、信頼性があり正当性が認められている予測試験法は、現時点では存在しないと結論づけている (Fleckenstein ら, 2007 a)。TGF- $\beta$  が予測試験としての要求事項を満たしている可能性があるにもかかわらず、彼らは、TGF- $\beta$  の真の価値を確立するためには、適切な患者数を用いた、より多くの前向き研究を実施しなければならないと結論を下した。

### 2.7.3 実験データと損傷の機序

(338) 放射線照射された肺組織で最も早く発生する変化の 1 つが肺胞サーファクタントのレベルの上昇であるが、これは照射後数時間以内に観察することができ、II 型肺細胞に対する放射線の直接的な影響である可能性が高い (Rubin ら, 1980)。肺胞サーファクタント耐容上昇は 2~6 週間持続するが、放射線肺炎が発症する前に回復する。早期 (放射線照射後数日~数週間) に発生するもう 1 つの症状は毛細血管内皮の損傷であるが、これに伴って血管の透過性が変化し、血漿中のタンパク質が肺胞腔に滲出するようになる。肺の血流と酸化ストレスの変化も、放射線照射後 1 週間以内に確認されている。これらの変化はすべて、I 型肺細胞が失われて上皮の剥離が起こる前に生じる。基底膜が露出した部位では、内皮細胞の局所的な剥離も生じる可能性があるが、それは壊死組織片や血栓による毛細血管の閉塞を伴う (Phillips と Margolis, 1972; Gross, 1980; Fleckenstein ら, 2007 b)。

(339) 活性化されたマクロファージと同様に、損傷を受けた上皮細胞と II 型肺細胞も種々の炎症性メディエータのレベルを増加させるが、これは間質の炎症と肺胞の虚脱を誘発する

(Arpin ら, 2005; Chen ら, 2005)。実験研究は、これらの変化は放射線の線量に依存し (Rubin ら, 1992), 多くの場合は二相性であることを示している。マウスの肺における初期応答は照射後数時間以内に生じるが、それに続く2次応答として、炎症性サイトカインのより持続的な発現が生じ、それは放射線肺炎の発症と一致する (Rube ら, 2004)。放射線照射された肺における炎症応答は、多数の肥満細胞やリンパ球とともに、タンパク質を豊富に含んだ滲出液が蓄積することによって特徴づけられる。肺胞腔は、フィブリンや壊死組織片、数を増やしていくマクロファージや他の炎症細胞によって満たされるようになる (Travis, 1980; Lehnert ら, 1991)。これらの誘導された炎症細胞もまた、ROSと線維化誘発サイトカインを産生するため、損傷は永続的なものとなる。この炎症性変化は、必ずしも肺の照射部位に限定されない。感染症の併発や免疫学的に引き起こされた現象の結果として、全身性の過敏症が発症する場合もある (Morgan と Breit, 1995)。したがって、肺における初期の放射線傷害は、細胞の喪失 (I型肺細胞と上皮細胞)、毛細血管の透過性の増大、炎症性サイトカイン産生の増大が組み合わされたことによるものである。これが肺機能に対して及ぼす結果は、呼吸数が線量に依存して増大すること (Travis ら, 1979) と、1回照射線量が11 Gyを超えた被ばくの後に致死性になること (Travis と Tucker, 1986) である。

(340) 肺における晩期の放射線傷害は、進行性の血管硬化症と肺胞中隔の線維症によって特徴づけられる。肺胞はその後虚脱し、結合組織によって置き換わる。明らかな線維症が全く観察されない肺の照射領域でも、毛細血管の血流の減少を伴った肺血流傷害が示されている (Sharplin と Franko, 1989)。放射線誘発肺線維症に対する感受性には遺伝的な特性があり、独立して機能する少なくとも2つの常染色体遺伝子によって制御されているという実験的な証拠がある (Franko ら, 1996; Haston と Travis, 1997)。間質の線維症は、ある程度は実質組織の細胞喪失に対する反応であるが、線維化応答の開始と維持のどちらにおいても、肺細胞、上皮細胞、線維芽細胞、マクロファージの間で生じるサイトカインを介したさまざまな多細胞間相互作用が関与している (Rubin ら, 1992; McDonald ら, 1995; Morgan と Breit, 1995; Wall と Schnapp, 2006)。

(341) 特にTGF- $\beta$ は、前駆線維芽細胞が線維細胞に最終分化するのを加速させることにより、肺線維症の発症において重要な役割を担っている (Finkelstein ら, 1994; Burger ら, 1998; Hill, 2005)。胸部放射線照射の実験モデルは、線量に関連したTGF- $\beta$ の発現の増大が肺の線維化に先立って起こることを明らかにしている (Finkelstein ら, 1994; Rube ら, 2000)。また、放射線誘発性のTGF- $\beta$ の産生量の増大は、線維症を起こしにくい系統よりも起こしやすい系統のマウスにおいて、より大きかったことも示された (Johnston ら, 1995)。TGF- $\beta$ の関与についてのさらなる証拠が、放射線照射された肺においてTGF- $\beta$ のシグナル伝達を阻害すると、放射線誘発性のTGF- $\beta$ の活性化が阻害され、放射線に対する炎症応答と線維化応答がどちらも減少したということを示す研究から得られている (Rabbani ら, 2003; Anscher ら,

2006, 2008)。したがって、肺における晩発の放射線傷害は、線維症の発症と毛細血管機能の喪失の組み合わせによるものであり、肺実質組織の灌流欠損を伴う。

(342) 早期と晩発の肺の損傷は、明確に分別することができる (Travis, 1980)。重篤な肺炎期に引き続いて、しばしば線維症が発症するものの、晩期の線維症は事前に肺炎が発症していなくても発症する場合があります、より低い線量でも発症している。このことは、分割線量による胸部照射を数週間以上マウスに行った実験研究で示された。これらの研究は、後に多くの動物が晩発性の肺傷害によって死亡するものの、急性肺炎期が有意に回避されることが示され (Travis と Down, 1981)、最初の耐容線量以下の照射を受けた動物が2~6か月後の再照射に対して顕著な耐性を獲得することが示された (Terry ら, 1988)。全体的な照射時間は増大したものの急性の損傷が回避されたのは、II型肺細胞の増殖が刺激されて、照射された肺において上皮細胞の喪失を相殺し、その結果として急性の応答が限定されたことによる可能性が大きい。ヒトの肺で得られたデータの定量的評価もまた、急性放射線肺炎に関しては1日当たり約0.5 Gyという実質的な時間因子を示しているが、後期の線維症に関しては、時間因子は発見されていない (Bentzen ら, 2000)。

(343) 実験動物における分割照射研究は、肺には亜致死損傷を修復する大きな能力があることと、肺の許容度は分割照射時の1回当たりの線量の大きさに強く影響されることを示している。げっ歯類、ブタ、イヌから得られた実験データは概して線形二次 (LQ) モデルで十分に記述され、2~4 Gyの $\alpha/\beta$ 比が得られている (Herrmann ら, 1986; Parkins と Fowler, 1986; McChesney ら, 1989; Vegesna ら, 1989)。急性肺炎および晩期の線維症という2つのエンドポイントがともに評価された研究では、線維症に関して $\alpha/\beta$ 比がわずかに低くなる傾向があった。放射線肺炎の発生率に基づいた肺における修復に要する半減期の推定値は、概ね0.7~1.2時間の範囲内である (Travis ら, 1987; Parkins ら, 1988; Vegesna ら, 1989; Van Rongen ら, 1990 a,b)。いくつかの研究において修復の2つの要素が同定されており、速い要素では半減期が0.4時間で修復作用の中心を担っており、遅い要素では半減期が4時間である (Van Rongen ら, 1993)。

#### 2.7.4 治療目的以外の被ばく

(344) 日本の原爆被爆者から得られたデータの分析は、呼吸器疾患で死亡する生涯リスクが有意に増大することを示している。リスク推定値は、0.5~2.5 Svの線量において、1 Sv当たり18%の範囲であった (Preston ら, 2003)。チェルノブイリ原発事故から得られた、より限定的なデータからも、5.6~13.4 Gyの線量に被ばくした後で骨髄移植を受けた人々に致命的な間質性肺炎が発症するといういくつかの証拠が得られている (Baranov ら, 1989)。さらなる報告は、チェルノブイリ原発事故の犠牲者から得られた死後の肺の試料において、肺の感染性合併症の罹病率が高いことを示している (Vlasov と Kvacheva, 1996)。これらの症例のうち少



なくとも数例は、おそらく、肺組織への直接的な損傷というよりも、骨髄抑制が原因の日和見感染によるものと思われる。

#### 内部被ばく

(345) 内部被ばくに関連した放射線肺線維症で最もよく調査されているものはプルトニウム肺線維症 (plutonium pneumofibrosis ; PP) であるが、これは<sup>239</sup>Puに曝された後のプルトニウム作業員に関する臨床研究で報告されている (Koshurnikova ら, 1972; Muggenburg ら, 1988; Brooks ら, 1992)。ロッキー・フラッツで実施された試験は、肺の線量が 10 Sv を超えた場合に肺線維症のリスクが増加することを示している (Newman ら, 2005)。線量が高くなることは、PP の発生時期が早くなること、および PP の重篤度が高くなることと関連していた。症候性の PP に関する潜伏期間は、通常は 7~17 年の範囲であったが、個々の症例において、プルトニウムのエアロゾルに初めて曝されてから明らかに 3~5 年というものも存在した。線維症の生化学的・組織学的な徴候は、早ければ被ばく後 2 か月で現れる。

(346) PP の典型的な特徴は、線維症の大部分が肺の上部に発症することである (Okladnikova と Guskovava, 2001)。放射性核種を吸入した場合、呼吸器管の異なる部位における放射性核種の分布は、粒子の大きさとそれらの溶解性に依存する。肺に侵入する粒子は、移動する能力があるマクロファージか、あるいは II 型肺細胞によって吸収されうる。可溶性の放射性核種は、肺胞壁を通過して血流に入り込む可能性がある。吸入された放射性核種の肺への残留は、その化合物の化学的形態に依存している (Dagle と Sanders, 1984)。吸入されたプルトニウムが、特に不溶性の酸化物である場合、それは照射後も長年にわたって残留する。プルトニウムの粒子は、通常、細気管支の末端、気管支周囲の肺胞中隔、および胸膜下のリンパ管に蓄積する。肺の小さな領域における「ホットスポット」は、肺全体で評価された線量よりもかなり高い線量に被ばくすることになるが、それらの線量は局所的な細胞の喪失を引き起こすに十分な線量である (Hahn ら, 2004)。

(347) <sup>239</sup>Pu のような放射性核種を吸収したマクロファージは、PP の発症において主導的な役割を果たす。PP の初期の変化には、肺胞や肺胞管、細気管支を取り囲んだ単核細胞による線維症の病巣への浸潤、II 型肺上皮細胞の数の増加、および滲出液の蓄積が含まれる。その後、滲出液を吸収している組織球の蓄積が観察される。浮腫、結合組織の形成、肥満細胞や形質細胞、肺胞細胞などの蓄積により、肺胞中隔は顕著に肥厚する。肺胞周囲に結合組織が増殖することは、PP の形態学的な根拠を示している。肺線維症の症例における最も一般的な死亡原因は、進行性の心肺機能不全である (Guskova, 2004; Wall と Schnapp, 2006)。

### 2.7.5 要 約

(348) 症候性の肺毒性は、肺がん、乳がん、食道がん、および縦隔リンパ腫を治療するた



めに放射線照射を受けた患者に共通する。放射線肺炎初期の損傷は、上皮細胞の喪失、毛細血管透過性、および炎症性サイトカインの発現の増大が組み合わされることによって起こる。晩期の肺の損傷は、進行性の血管硬化症と間質性線維症によって特徴づけられる。線維症は、実質細胞の喪失に対する応答として発生する部分もあるが、この過程には、線維化サイトカイン、特に TGF- $\beta$ 、の持続的な過剰発現が積極的に関与している。放射線肺炎と線維症のリスクを決定している最も重要な因子は、被ばくの総線量と、照射を受けた肺の体積である。遺伝的素因や併存疾患、追加の化学療法などの他の因子が、これらのリスクを変化させる可能性がある。

## 2.8 泌尿器系

### 2.8.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(349) 泌尿器系は腎臓、尿管、膀胱、および尿道からなる。それは水分と電解質のバランスをとり、有毒な代謝老廃物を排泄する。腎臓はまた、血圧の恒常性維持に関与するレニンや骨髄で赤血球産生を刺激するエリスロポエチンを産生する。

#### 腎臓

(350) 腎臓は、基礎的な機能単位であるネフロンが並列に配置されている並列臓器である。ヒトの腎臓は、血液をろ過する毛細管網を有する糸球体と長い尿細管部（男性で最長 55 mm）からなるネフロンを 100 万以上有する。尿細管部は糸球体濾過物からほとんどの水とイオンの再吸収を行う近位尿細管部、腎髄質の細胞外液に高い浸透圧をかけるヘンレ係蹄、およびナトリウムイオンの再吸収のための遠位尿細管に分かれる。ネフロンは集合管系に排出を行い、ついで処理された尿を集合管系から尿管に排出される。糸球体と尿細管は腎臓の皮質領域に存在し、髄質には集合管とヘンレ係蹄の一部が存在する。糸球体の密接したコイル状の毛細血管は、上皮の足細胞およびメサングウム細胞と緊密に絡み合い、ボーマン嚢に囲まれている。ボーマン嚢上皮は腎尿細管を裏打ちしている単層の上皮と連続している。糸球体の濾過と尿細管の再吸収の間の絶妙のバランスは、レニンを分泌して血圧と血漿量を制御する傍糸球体装置によって維持されている。このバランスは傷害を受けた場合でも、破壊が決定的なレベルに達し、損傷をきたしたネフロンが機能を停止するまで維持される。ネフロンの並列配置が腎臓に相当の代理機能性を与えており、障害のあるネフロンの数が多くなり過ぎない限り、残った損傷を受けていないネフロンが正常な腎機能を維持することができる。

(351) 成人の腎臓はゆっくりとした細胞入れ替りをする組織で、尿細管細胞と糸球体のいずれにおいても増殖のレベルは低い（標識指数 < 0.5%）。しかし、腎臓は、傷害から 1 か月未満は、一時的に増殖を亢進して外科的または化学的傷害に対応することができる。放射線照射

も、近位尿細管 (Otsuka と Meistrich, 1990) および糸球体 (Robbins ら, 1994) の両方で、初期に線量依存的に増殖を誘発する。照射後刺激された増殖が、機能的損傷が始まる前に始まり、6~12 か月間 (すなわち腎不全が進行している期間の間) 持続することが示されている。したがって、腎臓における増殖は、照射傷害からの回復を助けているようにはみえない。照射後の片側腎摘出はまた、回復を刺激するよりは、むしろ潜在的な腎損傷を促進する (Otsuka と Meistrich, 1992)。

## 膀胱

(352) 哺乳類の膀胱は、腎臓によって生成された尿を集め、尿道を通じて随意的排尿をする時まで蓄えておく中空の筋肉性器官である。膀胱は3~5層の移行上皮をもつ粘膜、血管と神経線維を含む線維性結合組織、および3層の平滑筋層からなる。3つの括約筋が筋層に付随し、それらが排尿抑制能力を維持して、膀胱が反射的に排尿する段階を越えて尿の蓄積を可能にする。骨盤底の横紋筋も排尿のコントロールに寄与している。

(353) 尿路上皮は倍数体組織であり、DNA含有量は基底細胞での $2n$ から表層細胞での倍数体へと増加する。アンブレラ細胞と呼ばれることもある尿路上皮表層細胞は非常に大きく、膀胱が膨張したときは下にある上皮細胞を最大20細胞まで覆う。それらは高度に機能化した管腔側の膜を有しており、その膜は血液と尿の間の水分と小イオンの通路を拡張または制限する能力を有している。この形質膜の管腔表面は六角形の板が敷き詰められた構築で、(個々の板は) 薄いヒンジ (蝶番) 領域により分離されており、膀胱が収縮するとき、膜を折りたたみ、陥入することを可能とする。板状形質膜領域は「ウロプラキン」(UP) と呼ばれる4つの膜内在性タンパク質を含んでおり、UP-IIIは尿路上皮の不透過性を維持する上で重要な役割を有していることが明らかとなっている (Hu ら, 2002)。グリコサミノグリカン層も尿路上皮の管腔表面を覆っており、隣接した表層細胞間のタイトジャンクション (密着接合) とともに、さらに透過性を制限するものになっている (Hicks, 1975; Parsons ら, 1990)。

(354) 正常な状態では、尿路上皮は100日を超える極めてゆっくりとした細胞の入れ替わり時間を有している。しかし、感染、外科的もしくは化学的刺激に応答して、あるいは照射後において、迅速に細胞の入れ替わりを行うことができる。機械的あるいは化学的外傷は、数日内に急速な増殖を誘発する。これは、通常基底層において開始されるが、すべての倍数性の細胞も分裂をし得る。対照的に、照射されたげっ歯類の膀胱における増殖促進は、約3か月は開始せず、放射線誘発の細胞喪失および細胞剥離の開始と同時に起こり、また6~9か月まで最大 (細胞の生え替わりは6日未満) に達しない (Stewart, 1986; Stewart と Williams 1991)。Stewart らの研究は、マウス膀胱は高線量の一回照射を受けた後、最長で19か月間、急速増殖する刺激を受けた状態になっていること、その結果、適切に分化した倍数性表層細胞と置き換わらず、増殖性ではあるが不均一な尿路上皮になることを示した (Stewart ら, 1980; Stewart

1985)。

## 2.8.2 治療線量に関する臨床データ

### 腎 臓

(355) 腎臓は泌尿器系中で最も放射線感受性の高い臓器である。腎臓の低い放射線抵抗性と傷害の晩発性は1950年代から認識されている (Kunkler ら, 1952; Luxton, 1961)。精巣の精上皮腫への腹部照射を受けた患者を詳細に分析した結果、両腎臓全体に23 Gy, 約1 Gyの分割照射を5週間以上にわたって被ばくすると、腎損傷の有意なリスクとなることが立証された。これは次のように分類された: 急性放射線腎炎 (潜伏期6~12か月), 慢性放射線腎炎 (1.5~4年), 良性高血圧症 (1.5~5年), 晩発性悪性高血圧症 (1.5~11年), およびタンパク尿 (5~19年)。放射線腎症の発症が晩発性であることは、消化性潰瘍の治療で約20 Gyの腹部照射を受けた84名の患者の研究で明らかにされた (Thompson ら, 1971)。1~14年の潜伏期間の後、これらの患者のうち31名 (37%) が腎疾患を発症した。腎損傷を発症した半数以上の患者の潜伏期間は10年よりも長かった。これは腎臓に対する耐容線量を評価するには、長いフォローアップ期間が必要であることを示している。両腎臓全体の局所的被ばくに関する臨床データの最近の検討では、1回1.25 Gy未滿の分割照射で18~23 Gy照射後、5年で傷害発生率が5%, 28 Gy照射後の傷害リスクは50%となっている (Dawson ら, 2010) (図2.11)。

(356) 急性放射線腎炎の臨床症状としては浮腫, 呼吸困難, 頭痛, 嘔吐, および高血圧がある。赤血球性貧血を発症する可能性もある。慢性放射線腎炎の症状はアルブミン尿, 高血圧, 腎機能低下 (血中尿素窒素と血清クレアチニンの増大, 腎血漿流量の低下) である。タンパク尿の患者は一見すると正常な腎機能を有しているが、腎機能の予備能が低下し、ストレス

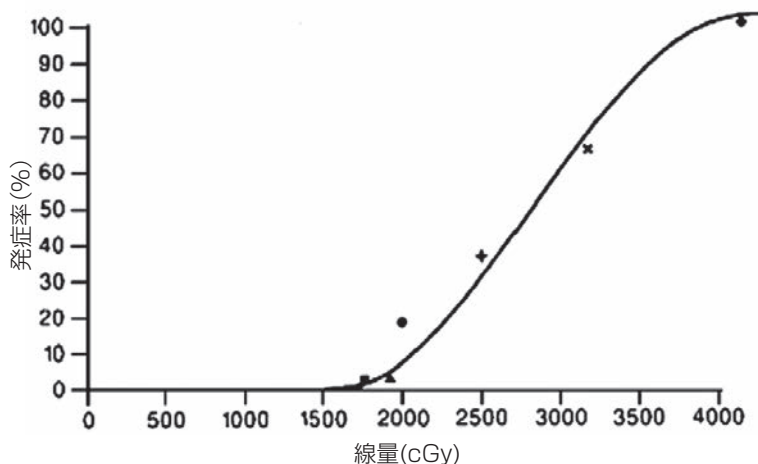


図 2.11 両腎臓照射後の症候性腎傷害の線量応答

Dawson ら (2010) より転載。使用されたデータの出典については、Dawson ら (2010) の図 2 を参照。

後に腎不全をきたす可能性がある。良性高血圧症は通常タンパク尿を併発し、治療しない場合、心血管系の問題を引き起こす可能性がある (Stewart と Williams, 1991; Cassady, 1995)。腎臓照射後の高血圧症は、アンジオテンシン II の産生が増加した結果である。しかし、これが放射線誘発血管損傷や虚血によるレニンの分泌増加を介しているか、あるいは循環しているレニンレベルに非依存的に起こるのかどうかは明確ではない。

(357) 部分照射後の腎機能障害の耐容線量は、非照射もしくは低線量照射した反対側の腎臓において、代償性の機能増強や肥大が起こることにより、全臓器照射の場合よりもかなり高い。この代償性効果により、重度に被ばくした腎臓の重大な損傷があるにもかかわらず、ほぼ正常な全腎機能を維持することができる。非侵襲性レノグラムや体外走査シンチグラフィ走査技術が、照射された腎尿管や糸球体の腎機能悪化の進行をモニターするのに使用された。照射された腎臓における腎活性低減の発生は、線量と体積両方に依存しており、照射された体積 100% で推定 ED<sub>50</sub> 値は 10 Gy (分割照射) 未満であり、照射体積が 20% だと 18.5 Gy まで増加する (Kost ら, 2002)。腹部腫瘍患者に対する前向き連続イメージングが示すところでは、重度に照射された腎臓 (分割線量で 22 Gy 超) における機能喪失は反対側の腎臓 (12~13 Gy) に比して月に約 1~2% の割合で進行し、3 年後には治療前の値の 60% にまで低下し、6~9 年で 25% にまで低下した (Dewit ら, 1990, 1993; Kost ら, 2002)。選択的血管造影とカプトプリル負荷レノグラムは、放射線誘発性の腎不全の症例のほぼ 3 分の 1 において、腎血管性高血圧を起こす構造的かつ機能的な血管障害があることを明らかにした (Verheij ら, 1994)。近年の論文検討 (Dawson ら, 2010) に基づけば、腎臓の 50% を超える体積に対する分割照射総線量 20 Gy, そして 30~40% の体積に対する 26 Gy で、中等度の腎毒性リスクがあるとの結論は、臨床データと矛盾しない。しかし、これらの推測値はかなりの不確定性をふくむものであることが指摘された。

(358) BMT と組み合わせて行う TBI は、1980 年代と 1990 年代に多様な造血性がんに対する治療で一般に用いられていたが、現在では一般に用いられることは少なくなっている。一回線量 7.5~10 Gy あるいは 2 Gy 分割照射の総線量 12~14 Gy は、腎機能障害の有意なリスクを示していた (Tarbell ら, 1988; Lawton ら, 1991,; 1992; Lonnerholm ら, 1991; Rabinowicz ら, 1991)。TBI 後の腎症は、腹部照射後よりも一般に短い期間 (1 年未満) で発症する。放射線腎症の典型的な症状に加えて、溶血性尿毒症症候群がしばしば認められ、損傷の主要な部位として糸球体が関わっている。これらの患者は通常、化学療法と免疫抑制剤で移植前準備を受けるが、それが腎傷害のリスクを顕著に高めている (Cheng ら, 2008)。しかし、損傷は明らかに放射線量と関連しており、7 回の分割照射の腎臓線量を 14 Gy から 12 Gy に低減する腎臓遮蔽を導入することによって、BMT/TBI 後の腎症の実際の発症率は 18 か月目に 26% から 6% に低減することができる (Lawton ら, 1991, 1992)



### 膀胱と尿管

(359) 膀胱と下部尿管は、膀胱がん、前立腺がん、子宮頸部がんの治療中、高線量照射を受ける。膀胱の耐容線量は腎臓よりもかなり高く、2 Gy 分割照射で5~6週間、総線量 55~60 Gy で約5%の合併症リスクがある。2 Gy の分割照射で最高 65 Gy の総線量を、損傷のリスクを高めることなく50%未満の膀胱体積に照射することができる (Rubin と Casarett, 1972; UNSCEAR, 1982; Marks ら, 1995; Viswanathan ら, 2010)。しかし、傷害のリスクは、全膀胱照射において分割当たりの線量が多い (Lindholt と Hansen 1986) か、1日当たり2回の分割照射 (Lievens ら, 1996; Moonen ら, 1997) の場合、顕著に増加すると考えられる。

(360) 線量が高いこと、あるいは全体の治療時間が短いことから生じる損傷には、炎症性膀胱炎、潰瘍形成、瘻孔、線維症、収縮、および尿路閉塞がある。傷害の発症には2つのタイプが認められる：分割照射治療の終わりごろに生じ、数週間で消失する急性の一過性反応と、治療後6か月ごろから進行する不可逆的なフェーズの損傷である。損傷の急性期の症状には、頻尿、尿意逼迫、および排尿障害がある。これらの症状の根底にある原因は炎症（充血および浮腫）であり、また時には細菌感染症の合併症を伴う。後者は抗生物質によって治療可能である (Stewart と Williams, 1991)。

(361) 晩発性進行性膀胱損傷は、尿路上皮細胞剥脱、潰瘍や壊死の形成、粘膜下毛細血管拡張症、および進行性線維症の合併によるものである。それはおそらく晩発性血管損傷や虚血に続いて起こるものである。石灰質沈着形成を起こす場合もある。これらの変化は通常、照射から2~3年以内に認められ、膀胱容量の永久的な減少を起こす場合があり、膀胱全摘出が必要となる症例もある。

(362) 尿管は膀胱よりも放射線に抵抗性があり、極めて近接に存在する小腸よりもかなり抵抗性がある。60~70 Gy (2 Gy 分割で、経尿道的切除の前処置なし) を照射後の尿管閉塞の発症率は5%未満である (Marks ら, 1995)。尿管の狭窄発症に対して相対的に放射線抵抗性であることも、イヌやラットを用いた実験研究で確認された (Knowles と Trott, 1987; Kinsella ら, 1988; Gillette ら, 1989)。しかし、チェルノブイリ事故後のセシウム汚染地域に15年以上住んでいたウクライナ人から採取した尿路上皮のバイオプシー検査では、慢性増殖性膀胱炎の非常に高い発症率を示し、ウクライナの非汚染領域の人々の群では19%の発症率であるのに対して89%であった (Romanenko ら, 2002)。被ばくした住民では、尿路上皮バイオプシー検査で、非常に高レベルのDNA修復酵素（塩基およびヌクレオチド除去修復）を有していることも分かった。これは放射線の長期被ばくによる酸化ストレスの誘導と修復酵素の活性化と一致する。

### 2.8.3 実験データと損傷の機序

(363) 実験研究により片側または両側腎臓への局所照射後、進行性の線量依存的な腎機能



の低下が示されている。損傷の発生時期は線量とは負の相関関係を示すが、げっ歯類については生命を脅かす腎機能の低下は、通常は照射後、たとえ 12 Gy を越える一回線量の後でも、4～6 か月以前には認められない。ただし、イヌやブタではもっと早期に生じることがある (Hoopes ら, 1985; Robbins ら, 1989)。しかし、糸球体濾過率と腎血漿流量の顕著な低下 (Robbins と Bonsib, 1995) と低浸透圧尿の産生増加 (Williams と Denekamp, 1983; Stevens ら, 1991) が、腎臓照射から 3 か月以内に起こる。貧血、高血圧、血中尿素窒素上昇およびタンパク尿の線量依存的な発症は、やや遅れて生じる傾向がある (Alpen と Stewart, 1984; Moulder ら, 2004)。

(364) 照射後 9 か月以上で重度の機能障害を生じる線量は、一回線量で 7～9 Gy の範囲である。これは 4.5～8.5 Gy の線量の TBI 後 6～8 年目のアカゲザルの腎損傷の組織学的解析と一致する。7～8 Gy の線量で、低～中程度のメサンギウム基質の増加と毛細血管拡張の亢進が、軽度の尿管萎縮や線維症とともに糸球体に認められたが、より低い線量では見られなかった (Van Kleef ら, 2000)。若年動物 (と小児) の腎耐容性は一般的に成体と同様である。しかし、未成熟な成長中の腎臓の腎損傷しきい値は、新生ビーグル仔犬の試験ではわずか 2.2～3.6 Gy の TBI 照射で示されていることから、より低いものである (Jaenke と Angleton, 1990)。

(365) 腎機能損傷の発症は、低線量の照射後でも絶え間なく進行すると考えられる。照射後 1～3 か月で糸球体細胞と尿管細胞の両方に生じる増殖性再生、および 15 か月目に認められる全尿管の再生が起こるにもかかわらず、こういったことは起こる (Withers ら, 1986; Otsuka と Meistrich, 1990; Robbins ら, 1994)。腎障害を発症させるに不十分な低線量を初回照射した後で 1 年以内に再照射した実験から、腎臓においては機能回復が欠如していることが明らかである (Stewart ら, 1988, 1989, 1994; Stewart と Oussoren, 1990; Robbins ら, 1991)。このような研究は、長期回復はほとんどあるいはまったくないこと、初回低線量照射でもたらされた損傷が再照射により顕在化され、この再照射後に急速かつ重篤な腎損傷が発症すると考えられることを示した。これは、増殖性再生が腎照射後の細胞喪失率を補うのに不十分であるか、あるいは生存しているが損傷している細胞が適切な組織化や機能を発揮できないことを意味する。

(366) 放射線腎症の発症機序は長い間議論されてきた。傷害の最初の部位は尿管であると指摘する著者もいれば、重要な病変は糸球体またはより太い血管の内皮細胞であると主張する著者もいる。多くの場合、これら意見の違いは研究に用いた線量やフォローアップ時間の違いによる可能性がある。詳細な形態形成学的研究により、近位尿管細胞の中に、早期損傷 (高線量 15 Gy 照射後 2～4 週間) が確認された。それは、最初は弓状動脈の周りに群がる尿管の細胞喪失の巣状病変へ、その後間質性線維症を伴うより広範な尿管壊死へと進行する (Michalowski, 1986)。しかし、このような早期の尿管の細胞損傷は、12 Gy 未満では報

告されていない。低線量照射後（9.8 Gy 後 3～6 週間）のブタの腎臓に認められた最も早期の形態変化は、糸球体毛細血管内皮細胞の膨化と活性化であり、その後白血球が付着する（Jaenke ら, 1993; Robbins ら, 1993）。これらの初期の変化に、毛細血管透過性の上昇、血漿や赤血球成分の滲出、ならびに活性化した血管内皮細胞による炎症性および血栓性メディエータの産生増加が続く（Weshler ら, 1988; Robbins と Bonsib, 1995; Stewart ら, 2001）。その後の顕著な特徴は、糸球体毛細血管の肥厚、毛細血管拡張症、メサンギウム融解、糸球体血栓症、および糸球体硬化症などである。血栓性病変は細動脈でもより太い動脈でも起こり、非血栓性内膜閉塞性病変もまた太い動脈で生じる。この期間の尿細管変化には基底膜の肥厚、細胞萎縮があり、これに壊死、間質性線維症が続く（Stewart と Williams, 1991; Robbins と Bonsib, 1995）。

(367) 分割照射を用いた研究は、腎臓が重致死損傷を回復する大きな能力を有しており、耐容性は分割当たりの線量の大きさによって強く影響を受けることを示した。実験データは一般に線形二次 (LQ) モデルによってよく表され、2～3 Gy の  $\alpha/\beta$  比は、2～10 Gy の分割照射線量についての大半の実験データとよく一致する（Stewart と Williams, 1991; Joiner ら, 1992）。修復半減期の推定値は 1.3～2 時間のオーダーである（Van Rongen ら, 1990 a; Joiner ら, 1993）。LQ モデルからの逸脱が、1 日当たり 2 分割以上で 1～2 Gy 未満の分割線量に対して示された（Stewart ら, 1987 b）。この逸脱は、6 時間未満の短い分割間隔中の不完全な修復によって一部説明することができる。但し、分割当たりの線量が低いとき、分子修復機構の誘導が低減されている可能性もある（Joiner と Johns, 1988）。

(368) シスプラチンは、腹部照射（例えば子宮頸がん、精巣がんに対する照射）と組み合わせればしばしば投与される。シスプラチンは近位尿細管の変性と壊死を生じることが知られているので、この際、腎毒性の増加が懸念される。腎毒性はシスプラチン投与の 1 週間以内に生じるが、極めて高い投与量でない限り通常は 1～3 か月以内に消失する。シスプラチンは、照射前、あるいは照射後の投与で晩発性腎毒性を有意に増加させる。特に照射後の投与では顕著である。（Stewart ら, 1987 a; Moulder と Fish, 1991; Van Rongen ら, 1994）。これは放射線損傷を起こしている動物における薬物クリアランスの低下によって一部説明される（Moulder ら, 1986）が、薬剤誘発細胞死もまた、潜在性の放射線傷害を促進すると思われる。機序がどうであれ、腎臓に低から中程度の線量の照射をしてから数か月後に投与されたシスプラチンは、逆の順序で与えるよりもはるかに毒性が強いことが明らかとなっている。

## 膀 胱

(369) マウスを用いた実験研究において、照射後の最初の月に生じる急性で一過性の機能的応答、およびほぼ 4～6 か月後から線量に依存して進行する不可逆なフェーズでの損傷が確認されている。

(370) 急性期の間、膀胱容量の低下や排尿頻度の増加が認められ、10 Gy 超の ED<sub>1</sub> 値、ほぼ 20 Gy の ED<sub>50</sub> 値を示した (Stewart と Williams, 1991; Dorr と Schultz-Hector, 1992; Dorr と Beck-Bornholdt, 1999)。この初期の損傷は、尿路上皮の顕著な壊死や喪失に関係するものではないが (Stewart, 1986; Dorr ら, 1998)、尿路上皮細胞と毛細血管の細胞の双方において、浮腫状細胞質とリソソームを電子顕微鏡下で認めることができる (Antonakopoulos ら, 1984)。大表層細胞の数の減少も、照射後早い時期に認められた (Jaal と Dorr, 2006 a)。

(371) 高度に分化した倍数性の尿路上皮表層細胞は、通常、不浸透性バリアを形成し、膀胱を通過してイオンが移動するのを防止する。機械的外傷あるいは化学発がん物質はこれらの細胞の管腔膜を損傷し、透過性を高める (Hicks, 1975)。これにより膀胱壁は尿成分からの化学的刺激作用にさらされる。同様に放射線は、尿路上皮細胞膜において UP-III の進行性喪失を含む多様なタンパク質の発現レベルの初期変化を誘発し、それは照射後の最初の 1 か月間、尿路上皮のバリア機能を損なう (Dorr ら, 1998; Jaal と Dorr, 2006 b)。内皮細胞のシクロオキシゲナーゼ-2 発現とプロスタグランジン代謝の一過性で初期の変化もまた膀胱照射後に誘発され、その結果、血管拡張、筋緊張の亢進、および膀胱容量の低下が生じる (Jaal と Dorr, 2006 b,c)。毛細血管内皮細胞における細胞接着分子-1 (ICAM-1) 発現増加は、初期炎症応答の誘発に関わっている (Jaal と Dorr, 2005)。

(372) マウス膀胱への照射後 3~6 か月で、尿路上皮細胞剥脱がみられ、残りの上皮細胞、内皮細胞の増殖活性が増し、多巢性の異型増殖を生じる。表層細胞が特徴的な管腔膜を失い、小さくかつ未成熟となる。血管内皮細胞の過形成、および粘膜下層における微小血管系の漏出増加もまた、TGF- $\beta$  免疫活性増加とコラーゲン沈着をともなう線維症や筋層の変性ととともに認められる (Stewart, 1986; Kraft ら, 1996; Jaal と Dorr 2006 c)。膀胱結石が照射後 1 年のマウス膀胱に発症し (Stewart, 1986)、ラットでは放射線誘発尿路上皮腫瘍が照射後 20 か月で発生した (Antonakopoulos ら, 1982)。重篤な尿路上皮変化と粘膜下層および筋層における線維症の進行の併発は、遷延性の排尿頻度の増加と膀胱容量の低下を引き起こす (Stewart ら, 1978, 1991; Lundbeck ら, 1993)。

(373) マウスでの分割照射研究は、分割数を増やすと晩発性損傷がかなり減ることを示し、総線量約 70 Gy を 20 分割して与えた場合、一回線量 25 Gy の場合と同程度の損傷となる。膀胱照射後の晩期機能損傷に関する分割照射線量データの LQ 分析は、4~7 Gy の  $\alpha/\beta$  比を示し、これは他の大部分の緩やかに分裂する組織よりもわずかに高い (Stewart ら, 1981; 1984; Dorr と Bentzen, 1999)。膀胱照射後の急性機能損傷に関する分割照射線量データの LQ 分析は、11~12 Gy の  $\alpha/\beta$  比を示すが、尿路上皮細胞の喪失が初期反応の原因であるとは考えられないにもかかわらず、これは他の急性応答を示す上皮組織と一致している (Dorr と Schultz-Hector, 1992)。

(374) 骨盤照射はシクロホスファミド (卵巣がん、尿生殖路の横紋筋肉腫) またはシスプ

ラチン（膀胱がん、子宮頸がん、卵巣がん）などの薬剤と組み合わせて行われることがある。シクロホスファミドは、その代謝産物が尿路上皮と直接接触すると上皮剥脱と出血を引き起こすので、膀胱に特に有毒である。この後、残りの尿路上皮細胞の急速な増殖が生じる（Stewart, 1985）。シクロホスファミドをマウス膀胱への照射前もしくは照射後に与えた実験研究は、照射後1か月以内で損傷（頻尿度、血尿と膀胱容積の低減）の増加を示した。この効果の一部は、おそらくシクロホスファミド投与後の尿路上皮の増殖や、潜在的な放射線傷害が促進されることによるものであろう。晩発性損傷の増加はまた、照射とシクロホスファミドの併用においても認められたが、これは放射線感受性の亢進であるよりも、むしろ2つの処置からの付加毒性によるものが大きいと考えられる（Edreesら, 1988; Lundbeckら, 1993）。シスプラチンは、単独で使われるときには膀胱に対して特に有毒でないが、早期および晩発の放射線損傷を顕著に増加させる（LundbeckとOvergaard 1992; Lundbeckら, 1993）。

(375) 表在性膀胱がんは、経尿道的切除と膀胱内化学療法の併用で治療されることが多い。その後再発した患者は、膀胱切除か放射線療法で治療される。マウスを用いた実験研究では、膀胱内マイトマイシンCあるいはドキシソルビシンの反復投与が、急性で一過性の膀胱損傷（排尿頻度の増加と膀胱容量の低下）を引き起こしたが、化学療法がその後の照射に対する感受性を高めることはないことを示した（Postら, 1995）。

#### 2.8.4 要 約

(376) 腎損傷は両腎臓を含む腹部照射における線量の制約となる。腎損傷の発症は晩発（低線量照射の後10年以上）で進行性である。これは耐容線量を評価するためには長期のフォローアップが必要であることを明確に示すものである。片腎（の一部）を保護すると、対側腎臓の代償機能により耐容線量はかなり増加する。以前照射された腎臓は、その後の腎毒性物質（例えば化学療法）から損傷を受けるリスクが高い。

(377) 膀胱の放射線耐容線量は、腎臓と比較してかなり高い。しかし、前立腺がん、子宮頸がんまたは膀胱がんに対して高線量放射線療法で治療を受けた患者の多くに毒性が発症する。膀胱粘膜の炎症と浮腫のために、治療の終わりごろに排尿頻度の一時的な増加が生じる。その後6か月頃から12か月頃まで、膀胱粘膜の毛細血管拡張症とびらん、および膀胱壁の進行性線維形成が続く場合があり、膀胱容量の永続的な減少を生じる。

## 2.9 筋骨格系

### 2.9.1 解剖学的特徴

(378) 骨は身体の構造的骨組みであり、骨格筋を付着させ、脳、胸部臓器、骨盤臓器を保護する。骨はまた造血のための空間を提供し、カルシウムとその他のイオンを集め、蓄積し、



放出するのに役立つ。そのために骨は身体のカリシウムの99%とリン酸塩の大部分を含んでいる。重量でみれば、骨量の60%はカリシウムで、30%はコラーゲンである。

(379) 骨基質は骨芽前駆細胞、骨芽細胞、骨細胞、および破骨細胞を含み、血管のネットワークも多く含んでいる。血管は造血が行われる骨髓洞に血液を供給する。

(380) 骨は膜内形成もしくは軟骨内形成で作られる。膜内形成は例えば小骨、椎体、頭蓋骨で見られるように骨芽前駆細胞が骨芽細胞に成熟し、鈣化した骨基質の沈着を引き起こすことによって行われる。対照的に、軟骨内骨形成は骨端軟骨板、いわゆる「成長板」で起こる。ここで軟骨細胞は柱状に組織化されるが、骨芽細胞がこれに侵入して軟骨基質に沿ってコラーゲンとハイドロキシアパタイトを沈着させる。

(381) 骨折の治癒は、まず死細胞とその他の物質の除去が行われ、その後に骨片周囲で類骨物質が沈着していわゆる「仮骨」となる。

(382) 骨格筋の個々の線維は、アクチンフィラメント、ミオシンフィラメント、および細胞周辺部に整列した複数の核からなるシンシチウムであり、薄い結合性の被覆（筋内膜）に取り囲まれている。筋束は筋周膜に囲まれたいくつかの筋線維によって形成されているが、筋肉自体は筋外膜の中のいくつかの束からなっている。

## 2.9.2 治療線量に関する臨床データ

(383) 4つのタイプの臨床的に重要な非腫瘍性合併症（放射線骨壊死、圧迫骨折、骨折治癒障害、小児の骨成長異常）が、骨の放射線照射の後に生じる。このような状況での骨の放射線耐容性は、被験者の年齢、放射線照射野内に骨成長領域（および特定の成長領域）が含まれているか、ならびに虫歯、感染、または腫瘍などの他の病理組織が存在するかに依存する。

(384) 成熟した骨は、比較的放射線抵抗性である（Parker, 1972）。65 Gy（2 Gy 分割）までの放射線量は、関節腔でさえも、通常は顕著な有害事象をもたらさない。合併症のリスクで最も重要な決定要因は >55 Gy の線量を受ける体積であると思われる（Karasek ら, 1992）。

(385) 放射線骨壊死は、臨床的に重要な骨照射の合併症である。放射線骨壊死の臨床症状は、通常、治療後1~2年以上経て現れる。それは頭頸部腫瘍の治療後の下顎骨または側頭骨、そして骨盤腫瘍の治療後の骨盤、仙骨、または大腿骨骨頭で最も多く見られる。60~65 Gyを上回る分割放射線量を用いるとき、放射線骨壊死が患者の2~20%で生じる（Cooper ら, 1995; Fajardo ら, 2001）。Emami ら（1991）は5年後に大腿骨骨頭の5%および50%壊死をきたす分割総線量は52 Gy (ED<sub>5/5</sub>) および65 Gy (ED<sub>50/5</sub>) であると推定した。顎関節の機能障害についての、同様な推定線量は60 Gy (ED<sub>5/5</sub>) および72 Gy (ED<sub>50/5</sub>) である。

(386) 突発性疲労骨折は臨床的に重要な骨照射の合併症である。治療放射線量の後に（無症状の）疲労骨折の放射線学的エビデンスがよくみられる。多くの疲労骨折は無症候性であるが、こうした骨折は疼痛をもたらしたり、顕性の骨折を引き起こす外傷に対する脆弱性を亢



進する可能性がある (Blomlie ら, 1996)。顕性の骨折が生じると治癒は緩慢となるか、まったく不奏功となる。結合組織疾患の患者は特に放射線誘発疲労骨折が起こりやすいと考えられる (Bliss ら, 1996)。胸壁照射後の病的肋骨骨折の推定総耐容線量 (2 Gy 分割) は、それぞれ 50 Gy (ED<sub>5/5</sub>) および 65 Gy (ED<sub>50/5</sub>) である (Emami ら, 1991)。乳がん放射線治療後の突発性肋骨骨折の  $\alpha/\beta$  比は、1.8~2.8 の範囲にあると推定された (Overgaard, 1988; Hopewell, 2003)。

(387) 成熟した骨と対照的に、成長中の骨ははるかに放射線感受性が高い (Tefft, 1972)。小児の放射線治療後の臨床症状には成長障害、非対称性成長、脊柱側弯症、顔面変形、および小顎症がある (Sonis ら, 1990)。幼児、特に 2 歳以下の変化はより重篤である。臨床所見は小児の成長骨に対する ED<sub>5/5</sub> 分割総線量は 15~30 Gy の範囲にあることを示唆しており、25 Gy が臨界しきい値として示唆されることが多い (Fajardo ら, 2001)。広島と長崎の原爆被爆者の研究は、被爆時年齢が 19 歳未満の男女両性における顕著な年齢依存性の成長遅延を示したが、これは臨床所見と一致するものである (Nakashima ら, 2002)。

(388) 骨格筋系の照射は、診断のための検査中、がんの放射線治療中、および関節置換術を受けている患者の異所性骨形成の防止中といった臨床的状況で生じる。成熟した筋肉は放射線に対して比較的抵抗性を示すが、従来想定されていたほどではない。骨格筋の放射線応答は顕著な体積効果を示している (すなわち、主として大きな筋肉群の照射後、傷害が臨床的に明らかとなる)。合併症には拘縮、疼痛、筋肉機能の喪失があり、長年にわたって次第に悪化することが多い (Stinson ら, 1991)。約 55 Gy (2 Gy 分割) の ED<sub>5</sub> 線量が推定された (Karasek ら, 1992)。

### 2.9.3 実験データと損傷の機序

(389) 成長中の軟骨の照射に関する研究は、>18 Gy の一回放射線量後には軟骨細胞が永久的に再生不能となり、<10 Gy の線量では一般的に回復することを示した (Walker と Kemmer, 1972 a,b)。

(390) 動物実験研究は、骨の放射線応答が分割回数に強く依存することを示しており、4-6 Gy の  $\alpha/\beta$  比が報告されている (Eifel 1988; Masuda ら, 1990)。ラット脛骨の照射実験は、成長遅延が主として照射の時点でのどの程度の成長がまだ残っているかに依存することを示している (Gonzales と Van Dijk, 1983)。照射後の成長遅延は副甲状腺ホルモン関連ペプチドおよび/またはインディアンヘッジホッグ (成長板軟骨細胞の主要制御因子) の局所発現の減少に関連している可能性がある (Pateder ら, 2001; Bakker ら, 2003; Damron ら, 2004)。

(391) 骨治癒に対する放射線量、シーケンス、間隔の影響は、標準化大腿骨穿孔欠損のラットモデルで調べられた (Arnold ら, 1998)。術前照射では、骨治癒に与える照射の悪影響は、間隔を 1 日から 180 日までの変化させても同じであった。対照的に、術後の最初の 3 日間の照

射は、術前照射と同様に治癒に影響を及ぼすが、骨欠損誘導の4日後以降に照射したときは、影響は大きく軽減した。局所照射および全身照射実験から得られたエビデンスは、骨髄移植の有無にかかわらず、有糸分裂を終了し分化した破骨細胞前駆細胞は造血系に起源することを示唆している (Hosokawa ら, 2007)。照射は骨の生存率に影響を及ぼすので、外科的に移植した骨の安定性は、非照射のミニプタ骨と比較して照射した方が有意に減少していた (Verdonck ら, 2008)。ただし、この機能障害が臨床的に意味があるかに関しては、文献によって意見が異なる (Nishimura ら, 1998; Colella ら, 2007)。

(392) 新生仔ラットの研究では、放射線誘発筋細胞死がアポトーシスによることを示唆する (Olive ら, 1995)。アポトーシス応答はシクロヘキシミドによって抑制された。これはタンパク合成との関連を示唆するものである。放射線誘発筋肉損傷の $\alpha/\beta$ 比は、約4 Gyであると推定される (Gillette ら, 1995)。多核筋線維は恒久的に分化しており、したがって有糸分裂活性を欠くが、新しい筋線維を形成するために、筋肉幹細胞 (サテライト細胞) が傷ついた筋線維と、もしくは相互に融合することによって、骨格筋の再生が生じうること示唆している前臨床的エビデンスがある (Schultz と McCormick, 1994; Sabourin と Rudnicki, 2000)。サテライト細胞はおそらく循環している幹細胞または間質幹細胞の別々の集団に由来するものである。これらの細胞は、照射を含むさまざまなタイプの破壊的損傷の後に、成体筋肉の再生を誘発する能力があると思われる (Adams ら, 2002; Collins ら, 2005)。筋肉由来細胞はまた、血球に分化する能力を若干有しており、そのため照射後の造血再構築に関与すると思われる (Pang, 2000)。

## 2.9.4 内部被ばく

(393) 骨の内部被ばくの影響に関する臨床データは、職業的に放射性同位元素に被ばくした個人、または放射性同位元素を用いた治療で投与を受けた患者から得られる。

(394) 骨親和性放射性核種による内部照射は、体積指向性と表面指向性に分類することができる。カルシウム、ラジウム、およびストロンチウムは体積指向性元素の代表である。体積指向性元素は、最初に表面に沈着する可能性があるが、最終的に骨基質に取り込まれる。プルトニウムとトリウムは表面指向性元素の例である。表面指向性元素は、骨膜と骨内膜表面に蓄積する。

(395) さまざまなラジウム同位元素の長期的影響は幅広く研究されてきた (Schmitt と Zamboglou, 1990)。例えば、骨梗塞、無菌性骨壊死、および斑状硬化症を含む、晩発放射線障害は、 $>0.004$  MBq の $^{226}\text{Ra}$  全身負荷でみられる (Hasterlik ら, 1964)。小児期と青年期では、成長遅延、骨軟骨腫形成、および歯の障害が起こる可能性がある。前臨床研究は、線量応答関係、およびさまざまな同位元素が骨折傾向、骨折治癒、その他の病理に与える影響を明らかにした (Schmitt と Zamboglou, 1990)。ビーグル犬の研究は、顕性の圧迫骨折が $>20$  Gy の $^{226}\text{Ra}$

投与量, または $>10$  Gy の $^{239}\text{Pu}$  投与量により生じることを示している。対照的に $^{90}\text{Sr}$  の投与は, 累積的平均骨線量が最大で 135 Gy に達しても, 骨折を伴わなかった。(Lloyd ら, 2001)。

### 2.9.5 要 約

(396) 骨と骨格筋で観察された放射線影響は, 主として, 放射線被ばく後数か月から数年で現れる晩発影響である。成熟した骨は比較的放射線抵抗性であるが, 成長中の骨はより放射線感受性であり, 比較的低線量の照射後に, 成長遅延が観察される可能性がある。したがって, 筋骨格系の放射線影響は, 大多数の成人がん患者においては重要でない問題であるが, 小児がん生存者においては依然として重大な問題である。

## 2.10 内分泌系

### 2.10.1 解剖学的特徴と機能にかかわる組織構築

(397) 内分泌系とは, 代謝, 成長, 思春期, 生殖, 組織の機能, および行動を調節する手段である細胞外シグナル伝達ホルモンの放出に関与する小さな器官が統合された系である。内分泌系は, 中枢内分泌腺 (視床下部, 松果体, 下垂体) と末梢内分泌腺 (甲状腺, 副甲状腺, 副腎) によって構成されている。末梢内分泌腺は, 例えば成長ホルモン (growth hormone ; GH), プロラクチン, 甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone ; TSH), 副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone ; ACTH), 黄体形成ホルモン (luteinizing hormone ; LH), 卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone ; FSH) といったホルモンの分泌を介して, 水分-塩類代謝, 炎症と免疫反応, および生殖機能などの身体機能を調節している。管腔臓器 (血管や腸など) の運動を調節する生体アミンやポリペプチドホルモンを産生しているアミン前駆体取り込み脱炭酸系細胞も, 内分泌系に属している。ホルモンを産生している精巣の細胞 (レイディッヒ細胞), 卵巣の卵胞細胞 (エストロゲン産生細胞), 胸腺, および膵臓のランゲルハンス島は, 「広義の内分泌系」に属する。ランゲルハンス島は内分泌系に属しているものの, 胃腸消化器系では膵臓の一部として議論される。

(398) 内分泌系の障害は放射線治療の後にしばしば発生し, 最大 50% の小児がん生存者で報告されているが, その内容として成長障害, 甲状腺機能障害, 思春期の攪乱, 不妊が含まれる (Sklar, 2002)。これらの障害は, 放射線治療の直後に発生する場合もあれば, 長年にわたって発生しない場合もある。それゆえ, 障害の発生を監視し, 治療し, 可能な場合には障害を予防するために, 小児がん生存者を長期間追跡調査することが必須である。

### 2.10.2 視床下部-下垂体機能不全

(399) 脳腫瘍, 鼻咽頭がん, 急性リンパ球白血病 (acute lymphocytic leukemia ; ALL) の

治療のための頭部照射，あるいは骨髄移植の準備のための全身照射（total body irradiation；TBI）は，視床下部－下垂体機能不全（下垂体機能低下症）につながり，多種下垂体ホルモン欠損症を引き起こす可能性がある（Toogood, 2004；Agha ら, 2005；Schneider ら, 2006）。この欠損症の程度や発生時期は，合計の照射線量，分割照射のスケジュール，および治療後の経過時間に関連している。視床下部は，下垂体よりも放射線感受性が強い。下垂体前葉ホルモンのうち放射線照射の影響を最も受けやすいのは成長ホルモンであり，次いでゴナドトロピン，コルチコトロピン，チロトロピンの順である（Littley ら, 1989；Gleeson と Shalet, 2004）。孤立性の成長ホルモン欠損症は，10～12 Gy の線量を分割照射されてから10年以上経過して発生するが（Holm ら, 1996；Brennan と Shalet, 2002），より高い線量（60 Gy 超の線量を2 Gy ずつ分割して照射された場合など）では，下垂体機能低下症を引き起こす場合がある（Darzy と Shalet, 2003）。視床下部－下垂体機能不全の頻度と重症度は放射線照射後の時間の経過とともに増大するが，これは二次的な下垂体の萎縮によるものである（Schmiegelow ら, 2000）。いくつかのデータによれば，小児では放射線感受性が増大していることが示されている（Heikens ら, 1998；Agha ら, 2005）。

（400） 2 Gy ずつ合計 30 Gy を超える分割線量を照射する小児脳腫瘍の頭部照射では，大部分の患者において，成長ホルモンの欠乏と成長障害が2年以内に顕在化する。分割照射での高い分割線量（54 Gy を超える）の頭部照射は，汎下垂体機能低下症を引き起こす可能性がある（Dazy と Shalet, 2003）。より低い線量（24 Gy 未満）は，早発思春期，成長ホルモンの相対的な不足による思春期の成長スパートの障害，および思春期の脊椎成長の減少を引き起こす可能性がある（Crowne ら, 1992）。1971年から1990年の間に英国で行なわれた，ALL の治療のための線量 18～24 Gy の頭部分割照射は，最大 50% の症例において成長ホルモン欠損症と関連していた。より低い線量の放射線治療（分割線量で 7.5～15.75 Gy）による TBI も，思春期の成長ホルモンの欠乏，甲状腺の機能不全，および放射線誘発性の骨異形成と関連している可能性がある。

（401） 小児期に発生する良性疾患の治療として 1～2 Gy の頭部照射が行なわれた後に，良性の下垂体腫瘍が放射線に関連して過剰発生したことが示されている（Ron ら, 1988）。原爆被爆者の間では，下垂体腺腫のリスクが増大することも観察されている（Preston ら, 2002）。

（402） 高プロラクチン血症は，視床下部に 50 Gy 超の分割線量を照射されることによって発生し得るが，これは視床下部－下垂体－性腺軸の抑制を誘発し，結果的に性機能低下症を引き起こす可能性がある（Sklar, 2001）。肥満も，頭部照射（分割照射で 51 Gy を超える）の結果として発生し得るが，それは視床下部腹内側核の損傷と成長ホルモンの欠損によるものである（Cohen, 2003）。抗利尿ホルモンの欠損と頭部照射との関係は，報告されていない。放射線誘発性の中枢性尿崩症は，極めて稀である。

（403）  $^{90}\text{Sr}$  の慢性体内摂取では，放射線に被ばくする内分泌腺は下垂体だけであるが，こ



れは下垂体が局所解剖学的に骨に近接しているためである。ラットの試験では、 $^{90}\text{Sr}$ の慢性的放射線照射による組織学的障害に対して、下垂体は高い耐性を有することが示されている。性功能低下症（卵子形成と精子形成の停止）と甲状腺機能低下症は、累積線量が150 Gyを超えた場合にのみ観察された。これらの実験動物の副腎では、過形成性および萎縮性変性（細胞核の濃縮と溶解、球状帯および束状帯の層の方向性異常、二核巨大細胞の存在など）も観察された（ShvedovとAkleyev, 2001）。

### 2.10.3 甲状腺と副甲状腺の障害

(404) 甲状腺の障害は、がんの放射線治療後に一般的に発生するが、これは視床下部-下垂体-甲状腺軸の崩壊による二次的なものか、または甲状腺自体への直接的な障害によるものである。甲状腺の異常は、甲状腺の機能不全、結節の形成、および稀に甲状腺がんとして発生する（LiveseyとBrook, 1989; Ronら, 1989）。TSHの欠損による中枢性の甲状腺機能低下症は、40 Gyよりも低い分割線量では稀であるものの、頭部照射や頭部脊椎照射を受けた後に発生する場合がある。しかしながら、TSHと甲状腺ホルモンの生化学的なレベルは明らかに正常であるにもかかわらず、より低い線量が、サイトロロピンの分泌に対して、臨床的に有意ではあるがわずかな障害を引き起こすことを示唆する証拠がいくつか存在する\*。頸部に分割照射の線量で18 Gyを超える放射線照射を行なった後の甲状腺への直接的な障害（Cohen, 2005）は、サイロキシシンレベルの低下とTSHレベルの上昇を伴った甲状腺機能低下症として出現する場合が最も多い。危険因子は、線量、女性であること、診断時の年齢が高いことであり、放射線照射を受けてから5年後にリスクが最も高くなる（Sklarら, 2000）。甲状腺機能亢進症も、分割照射の線量が35 Gyを超える放射線照射を受けてから約8年後に発生する場合があるが、こちらはあまり多くない（Hancockら, 1991; Sklarら, 2000）。化学療法は甲状腺の機能不全に関する独立した危険因子であり、放射線誘発性の障害を増強すると考えられる。

(405) 自己免疫性甲状腺炎は、外部放射線照射や放射性ヨウ素による低～中程度の線量に被ばくした人々を対象にして研究されているが、結果に一貫性がない（Nagatakiら, 1994; Davisら, 2004; Volzkeら, 2005; Imaizumiら, 2006; Tronkoら, 2006; Agateら, 2008）。チェルノブイリ原発事故により $^{131}\text{I}$ に被ばくした母集団に関する最近の研究では、放射線と血清中の甲状腺抗体の間の関連性が報告されているが、自己免疫性甲状腺炎の有病率は報告されていない（Tronkoら, 2006; Agateら, 2008）。

(406) 頸部に対する外部放射線照射と放射性ヨウ素はどちらも、腺腫や限局性の過形成、コロイド結節を含めた良性甲状腺結節が発生するリスクを増大させる。頭部や頸部の良性疾患を治療するための放射線照射（Ronら, 1989; Schneiderら, 1993）、原爆による放射線被ばく

\* (訳注) 生化学的レベルが正常なのは、分泌障害がホルモン利用の減少で相殺されたためと考えられる。



(Imaizumi ら, 2006), ウクライナのチェルノブイリ原発事故による被ばく (Zablotska ら, 2008), およびカザフスタンでの核実験による放射性降下物からの被ばく (Land ら, 2008) に関して, 低～中程度の線量に曝された後の線量と反応の関係が報告されている。

(407) 甲状腺機能低下症の発病機序には, 血管の障害, 実質細胞の障害, および自己免疫反応が含まれる (Jereczek-Fossa ら, 2004)。イヌにおける実験的研究では,  $\gamma$  線 (2.4～3.8 Gy) に長期間外部被ばくすることが甲状腺の機能低下につながることを示されている。さまざまな構造的変化, 例えば基質と血管の硬化, 血管周囲の浮腫, 濾胞上皮の索状成長, 間質組織へのコロイドの浸出, 上皮の剥離, 個々の濾胞の崩壊なども観察された (Grigoryev ら, 1986)。

(408) 副甲状腺機能亢進症のリスクは, 頸部への放射線照射後, 25～47年という長い潜伏期間を経て顕著に増大する (Rao ら, 1980)。調査された副甲状腺機能亢進症の症例数は少なかったものの, 頭部と頸部の良性疾患に関する小児期の放射線治療が行なわれた後に, 線量と反応の間に有意な関係が観察された (Schneider ら, 1995)。

#### 2.10.4 視床下部－下垂体－副腎軸

(409) ヒトでは, 視床下部－下垂体－副腎軸は放射線に対する耐性が比較的高いことが示されている (Robinson ら, 2001)。イヌにおける試験でも, 21～125 cGy/年の線量率で TBI を行なった後, 副腎の重量が5年間変化しなかったことが示された (Grigoryev ら, 1986)。しかしながら, 皮質の拡大, 脂質とコレステロールの減少, 酵素活性の増大を含めた機能亢進が, 最初の1年間に観察された。束状帯と網状帯に異栄養性および萎縮性的変化が認められたが, これらの変化は線量とともに増大し, また照射を受けてからの時間 (最大で2～5年間) とともに増大した。総線量が3.75 Gy を超えた場合に球状帯で限局性の肥大と過形成が観察されたが, これは本来代償性的のものであり, 照射後3～5年目に原発性アルドステロン症が発生する原因になると考えられる。

(410) ヒトでは, ACTH 欠損症は生命を脅かす可能性がある疾患であるが, その発症は多くの場合わかりにくい。低い線量の頭部照射の後で ACTH 欠損症が発生することは稀であるが, 下垂体腫瘍の患者や, 50 Gy を超える分割線量で頭部照射を受けている患者では, ACTH 欠損症が考慮されなければならない (Littley ら, 1989)。重度の低血糖症では問題があるものの, インスリン耐性試験は, 視床下部－下垂体－副腎軸の完全性を評価するための究極の判断基準であると見なされている。臨床的徴候がわずかであることや, 診断が難しいことは, 視床下部－下垂体－副腎軸の異常の真の発生率を過小評価することにつながると考えられる。しかしながら, いったん異常が確認された場合, ヒドロコルチゾン置換が生涯にわたって必要となり, 外科手術や併発疾患の治療のために投与量の増大が必要な場合もある。

### 2.10.5 肥 満

(411) 小児悪性疾患、特に白血病と脳腫瘍の生存者は、成人期に肥満のリスクに曝される。ALLのための治療の一部として頭部照射（分割線量で18～24 Gy）を受けた小児は、同級生と比較して体格指数（BMI）が増大し、成人肥満のリスクに曝される（Reillyら、2000；Sklarら、2000）。この原因は多因子性（栄養、精神、運動不足を含めた生活様式、内分泌、神経内分泌などの問題による）である可能性が高いが、肥満に関連するようなインスリン過剰症やレプチン感受性の変化を引き起こす視床下部の障害が関与している可能性がある。肥満は、頭部照射（分割線量で51 Gyを超える）によっても発生し得るが、それは視床下部腹内側核への障害と成長ホルモン欠損症によるものである（Cohen、2003）。TBI、脳、腹部への放射線照射を受けた小児がん生存者では、BMIや運動不足とは無関係に発生する糖尿病のリスクが増大する（Meachamら、2009）。抗利尿ホルモン欠損症と頭部照射の間の関係については、何も報告されていない。

(412) 小児期の肥満がもたらす結果は多様であり、特に男子の場合は、学業成績と対人関係に悪影響を及ぼすことになる。体重のチェックとBMIの計算が、定期的に行われるべきである。健康的な食事と運動に関する助言が、早期に、そして努めて定期的に与えられるべきである。

### 2.10.6 視床下部-下垂体-性腺軸

(413) 視床下部-下垂体-性腺軸に対する頭部照射の影響は複雑であり、その臨床的徴候は線量と患者の性別に依存している。比較的高い線量の頭部照射では、視床下部-下垂体-性腺軸が破壊され、結果的に性機能低下症が発生する可能性がある。視床下部は、下垂体よりも放射線に対する感受性が高く、視床下部性の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gonadotropin-releasing hormone；GnRH）欠損症は、この性機能低下症の最多原因となっている。分割線量で35～45 Gyの照射は、ゴナドトロピンの分泌量が照射後に次第に減少することと関連している（Costineら、1993；Littleyら、1989）。臨床的徴候は、GnRHによって刺激した場合のみ検出可能な無症状の生化学的異常から、ホルモン置換療法によって直ちに治療できる臨床的に明らかな思春期遅発症と生殖機能障害までさまざまである。しかしながら、早発思春期は、高い線量の放射線照射を受けたり脳腫瘍の治療のために頭部照射を受けたりした少年と少女のどちらにも発生する可能性があり、より若い患者において、これは非常に深刻な問題である（Ogilvy-Stuartら、1994）。さらに厄介なことに、この思春期の早い開始に引き続いてゴナドトロピン欠損症が徐々に発生するため、ゴナドトロピン類似体を慎重に使用して思春期進行を抑えることが必要である。思春期発育が早いことは、早すぎる成長スパート、早期の骨端融合、および最終的な成人期の身長の下下にも関連している。

(414) その一方で、1992年以前にALLの小児に対して行なわれた低い線量の頭部照射（2

Gy の分割照射で 12~24 Gy) も早発思春期に関連しており、その患者の大部分は少女であった (Leiper ら, 1988)。より大きな関心を集めている事柄は、視床下部-下垂体性の卵巣の機能が時間の経過とともに微妙に減退することであり、これは臨床的な課題を投げかけている。LH の分泌量が減少すること、LH の血中レベルの急上昇が抑えられること、および黄体期が短縮されることが報告されており、これは初期の卵巣不全を予告しているか、または早期の妊娠損失に関係している可能性がある (Bath ら, 2001)。

(415) 脳腫瘍のための高い線量の放射線治療 (分割線量で 24 Gy を超える) は、視床下部/下垂体の機能を阻害して思春期遅発症を引き起こす可能性があるが、それに対して分割照射線量で 24 Gy 未満の放射線照射が、特に非常に若い時期に行なわれた場合、早発思春期に関連することがよくある (Ogilvy-Stuart ら, 1994)。このことは、ALL の治療のために頭部照射を受けた小児において、最もよく観察される。その後の思春期の成長スパートは、「追い上げ」成長と間違われる可能性がある。

## 2.10.7 要 約

(416) 内分泌系の障害は放射線治療の後によく発生し、最大 50% の小児がん生存者で報告されているが、その内容として成長障害、甲状腺と副甲状腺の機能障害、肥満、思春期の攪乱、および不妊が含まれる。加えて、視床下部-下垂体-性腺軸および視床下部-下垂体-副腎軸において、複雑な内分泌ネットワークの機能不全が存在する。これらのタイプの障害の機序は徐々に解明されており、治療のためにはホルモン置換療法を行う必要がある (第 3 章 3 節を参照)。

## 2.11 神 経 系

### 2.11.1 解剖学的特徴と細胞増殖のための組織構築

(417) 神経系は、脳と脊髄から成る中枢神経系 (central nervous system; CNS) と、脳と脊髄を起点として対になって走行している脳神経および末梢神経から成る末梢神経系 (peripheral nervous system; PNS) に区分することができる。CNS は、頭蓋骨と椎骨によって保護されており、血流から組織に有害な化学物質が侵入するのを制限する血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) または血液脊髄関門 (blood-spinal cord barrier; BSCB) がある。脊髄実質は、白質の皮質 (脂質に富むミエリン、微小血管系およびグリア細胞による層状の神経線維) と灰白質の蝶型中心部 (神経細胞体とグリア細胞) から成っている。小脳にはこれと逆の配置がみられ、灰白質が外側皮質を形成しており、線維路の塊が中核で白質を形成している。

(418) CNS には主な実質細胞が 2 種類ある。ニューロン (神経系の構造的なサブユニットと機能的なサブユニット) および補助的なグリア細胞であり、いずれも神経外胚葉を由来と

する。主な血管に付属するものは別として、結合組織と線維芽細胞は CNS には見られない。ニューロンは出生後に高度に分化し、短時間で増殖能力を失う。グリア細胞（星状細胞、乏突起膠細胞）は分裂能力を維持するが、細胞の生え替わりは通常きわめて緩やかである（成人 > 200 日）（Schultze と Korr, 1981；Van der Kogel, 1986）。星状細胞はニューロンを補助する役割を果たし、組織の修復に関与する。またこれらは、ニューロンのシグナル伝達および BBB の形成と維持にも関与する。乏突起膠細胞はニューロンを取り囲んでいるミエリン鞘の形成と維持に関与し、神経パルスを効果的に伝播させる。各乏突起膠細胞は、細胞質プロセスによって多数のミエリン分節と結合する。ミクログリアは当初、グリア細胞に分類されていたが、実際には単球から発達しており、神経前駆細胞から発達したものではない。これらの細胞には貪食特性があり、CNS において損傷に反応する一種のマクロファージとして機能すると考えられる。PNS では、シュワン細胞が末梢神経のミエリン形成と再生に関与しており、乏突起膠細胞とは対照的に、各シュワン細胞は単一のミエリン分節にのみ結合する。

（419）上衣下細胞板は胎生期の脳発達のなごりであり、成人期全体を通じてその分裂活性は維持される。残りの CNS では、グリア細胞も内皮細胞も通常静止しており、増殖分画が小さく、細胞の生え替わり期間が長い。しかし、このような細胞は放射線などの損傷に反応し、増殖が著明に増大する。さまざまな動物試験によって、脊髄に放射線を照射して 1~2 か月以内に、細胞増殖と乏突起膠細胞の数が一時的に増大することが明らかにされた。その後、細胞数が急激に減少し、直後に（照射後 3~4 か月で）壊死が起こり、次いで第二波の増殖が起こる（Van der Kogel, 1986）。第一波の増殖は照射後のアポトーシス細胞の減少と節性脱髄に反応したものであるのに対して、第二波の増殖は白質壊死に反応して起こる。

### 2.11.2 高線量照射と治療線量に関する臨床データ

#### 臨床症候群

（420）10~20 Gy の高線量全身照射は 1~72 時間以内に神経血管症候群を引き起こし（Dainiak ら, 2003）、その結果数日中に死を招く。初期の症状（悪心や嘔吐）のいくつかは胃腸で起こるが、胃腸系や造血系の障害が起きる前に、初期の症状や他の徴候（例えば、低血圧、発熱、頭痛、神経関節痛、心血管虚脱）が生じる。

（421）高線量の治療線量では、CNS に傷害を起こし、その結果麻痺が生じることがある。頭頸部、胸部、上腹部および脳の腫瘍を治療するときには、通常 CNS に対して保守的な線量限度が用いられる。傷害は 3 つの段階を経て現れる。脳の放射線治療（特に高線量の定位放射線治療）を実施している間、患者は疲労と痙攣などの神経学的症状を経験することもあると思われるが、症状は通常、可逆性である。このような急性作用は、内皮細胞のアポトーシスと BBB の破綻および続発性浮腫によるものである。脊髄に放射線を照射して 2~4 か月後に、「レルミット症候群」と呼ばれる遅延型感覚反応が起こることがある。これは四肢の脱力、動



作のぎこちなさ、背部と四肢のしびれ感を特徴とする。頭部照射後には、この間に傾眠が起こることがある。乏突起膠細胞の早期アポトーシス死によって引き起こされた一時的で節性の脱ミエリン化が、これらの機序であると考えられており、一般に数か月以内に消失する。

(422) 急性反応および早期の遅延型反応と対照的に、少なくとも6か月の潜伏期を経て起こる晩発影響は不可逆性である。脊髄では、このような損傷によって、麻痺(ミエロパシー)となる恒久的な運動感覚障害を来す。晩発放射線傷害の根底にある原因は、脱髄および白質の壊死であり、白質にも灰白質にもさまざまな血管病変(毛細血管拡張症、限局性出血)が認められる(Schultheissら, 1995; TofilonとFike, 2000; WongとVan der Kogel, 2004; Niederら, 2007b)。脳では、晩発放射線傷害が軽度～重度の認知障害および記憶障害として起こる。小児の学習障害と成人の認知傷害が、白質にみられる変化の重症度と相関していることが明らかにされてきた(Constineら, 1988)が、このような障害は明らかな構造的損傷がなくても起こる可能性がある。

#### 耐 容 線 量

(423) 脊髄は、他の晩発応答組織(例えば、肺、心臓および腎臓)よりも放射線耐性が高いが、耐容性を上回るときわめて重大な結末に至る可能性があるため、脊髄に対する放射線治療には一般に、45～50 Gyに制限された保守的線量(総分割線量)が適用される。臨床データの分析によって、化学療法や他の素因がない場合、従来行われている総線量<50 Gy(2 Gy分割)を連日分割照射するスケジュールは放射線ミエロパシーのリスクがきわめて低い(0.5%未満)ことが明らかにされている(Marcus, Jr.とMillion, 1990; Wongら, 1994; Schultheissら, 1995; Schultheiss, 2008)。

(424) ミエロパシー発生率5%となる推定線量は、頸髄に対しては57～61 Gy(2 Gy分割)であり、この線量を超えると損傷が起こる確率が急激に上昇する(図2.12)。一部の分析によって、胸部脊髄の方が頸部脊髄よりも感受性が低く、線量応答曲線も勾配が緩やかであることが明らかにされている(Schultheiss, 2008)。

(425) これと似た耐容線量推定値が腰仙神経根(馬尾)に対する放射線傷害に関するデータから得られているが、これまでに得られた情報はそれほど多くない。Emamiら(1991)は、馬尾に対して5%に毒性が起こると推定される線量60 Gy(1回1.8～2.0 Gy)を照射した。また、最近の分析によって、5年後には耐容線量ED<sub>5</sub>が男性55 Gy・女性67 Gyであり、10年後にはそれぞれ、47 Gyおよび58 Gyまで低下することが示された(Pietersら, 2006)。

(426) 通常、総分割線量<60 Gyの治療線量であれば成人の脳壊死はまれであるが、きわめて低い線量でも神経認知障害が認められる。認知症をはじめとする認知障害は、総線量40～60 Gyとなるまで広範囲照射により治療したのち1年経過後にも生存している成人脳腫瘍患者の20～50%に起こる(Crossenら, 1994)。ALLに罹患しており低線量予防的全脳照射(1



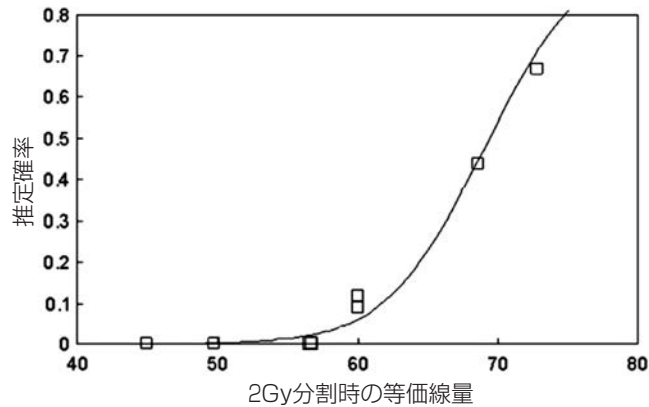


図 2.12 2 Gy 分割時の総等効果（等価）線量に対する頸部脊髄耐性を超過する（ミエロパシーが見られる）推定確率（Schultheiss, 2008）

回 2 Gy で 24 Gy) により治療している小児、および、脳腫瘍に罹患しており頭部照射線量 23 ~ 36 Gy（腫瘍への追加照射は除く）により治療している小児では、治療を開始してから経時的に IQ スコアが低下することが報告されている（Mulhern ら, 1992; 2004; Langer ら, 2002）。臨床的文献の見直しによって、IQ 低下率は治療時に若年であることのほか、追跡期間および照射線量と相関していることが明らかにされている（Mulhern ら, 2004）。このような小児の治療には化学療法を併用することが多く、これが認知障害の一因となるように思われる。小児がんに罹患していた成人生存者の CNS に関する分析 ( $n = 1877$ ) によって、兄弟による対照群 ( $n = 3899$ ) と比較して、神経認知障害のリスクが有意に高く社会経済的転帰が劣っていることが明らかにされた（Armstrong ら, 2009）。生存者らは注意持続と記憶に重大な障害を持っていたほか、組織および情動的調整に異常を来していた。星状細胞腫、神経膠腫または上皮細胞腫の治療についてみると、このような障害は（頭蓋以外の照射、総分割線量 < 50 Gy および総分割線量 > 50 Gy と比較したとき）頭部照射線量と相関していたが、髄芽腫については明らかな線量反応関係はみられなかった。

(427) 脊髄の耐容線量に影響を及ぼす最も重要な因子のひとつに、分割当たりの線量の大きさがある。4~6 Gy の分割線量を用いた初期の臨床試験数件では、35~40 Gy という比較的低い総線量を照射したのちに、多数の脊髄炎患者が認められた（Abramso と Cavanaugh, 1973; Dische ら, 1981; Fitzgerald ら, 1982）。最近の放射線ミエロパシーに関する分析では、ヒト頸髄の  $\alpha/\beta$  比が 0.87 (95% CI 0.54–1.19) Gy であると推定された（Schultheiss, 2008; Kirkpatrick ら, 2010）。これは、脊髄の  $\alpha/\beta$  比は 2 Gy と低いことを示した実験動物の結果と一致している（後記参照）。

(428) 脊髄は細胞の生え替わりが緩やかな組織であり、総治療期間が 3~7 週間と変化しても耐容線量に著明な影響は及ぼさないように思われる。しかし、1 日多分割照射を用いた加速過分割照射スケジュールでは、上記の耐容線量推定値を大幅に下回る総線量で脊髄炎が起こ

っていた (Dische と Saunders, 1989; Wong ら, 1991)。1日多分割照射では修復が不十分なことからこのような毒性を説明することができるが、他の因子も除外はできない (Thames ら, 1988)。動物モデルの脊髄損傷に関する実験データ (2.11.3 項参照) から、分割照射の間隔を 24 時間から 6 時間へと短縮したときに、耐容線量が約 15% 低下することが示唆されている (Schultheiss ら, 1995)。

(429) 脊髄に対する線量は照射野が広ければ減少させるべきであると一般に考えられてきたが、実際には脊髄に対する有意な体積効果を明らかにする臨床データはほとんどない。動物に関するデータ (後記参照) では、損傷発生率が高いときに脊髄に対する有意な体積効果が示されているが、その効果は肺と肝など他の組織よりも大幅に小さい。通常、臨床的耐容線量 (損傷発生率 < 5%) と定義されている低い損傷率のときには、線量応答曲線の勾配は浅く、体積効果は認められないと思われる。

(430) これとは対照的に、脳に照射した場合、臨床的副作用についても神経画像検査を用いて確認された構造の変化についても、体積効果は明白である (Levegrun ら, 2001)。たとえば、脳動静脈奇形 (AVM) に対する定位手術的照射の実施後に、10 Gy まで照射した脳の体積は画像の変化と有意に相関していることがわかった (Voges ら, 1996)。このような変化によって臨床症状を来すかどうかは、損傷の位置に大きく左右される。中脳と脳幹の組織構造的変化は、定位手術的照射後の臨床症状に最もよく見られるようである (Flickinger ら, 1992)。(体積の数量化に対する) 3D 治療計画を用いた分割部分脳放射線治療の長期作用に関するデータはまれである。しかし、頭蓋底脊索腫患者に対する脳幹毒性のリスクは、60 Gy を超えるまで治療したときの体積と有意に相関していることが明らかにされた (Debus ら, 1997)。腫瘍体積 70 cm<sup>3</sup> 以上の患者を 70 cm<sup>3</sup> 未満の患者と比較したところ、有意ではないが側頭葉の損傷率が高い傾向もみられた (それぞれ 31% および 7%) (Santoni ら, 1998)。

### 2.11.3 実験データと損傷の機序

#### 急性損傷

(431) CNS の放射線傷害を示す初期の病理組織学的徴候は、びまん性結節拡張および乏突起膠細胞の減少による白質の節性脱髄である。これは 1 回量が 5 Gy を超える線量を照射後 2 週間以内に起こる (Mastaglia ら, 1976; Van der Kogel, 1986)。この急性傷害が起こる前に、NF $\kappa$ B, TNF $\alpha$  および IL-1 $\beta$  など、炎症性遺伝子発現が増大しており、この増大はげっ歯類の CNS に照射後数時間以内に認められていた (Gaber ら, 2003; Hong ら, 1995; Raju ら, 2000; Tofilon と Fike, 2000; Wong と Van der Kogel, 2004)。TNF $\alpha$  が、さまざまな損傷後に BBB または BSCB の破綻を引き起こす原因となる ICAM-1 の重要な調節因子である。放射線を照射したマウス脳では、早期に線量依存性の ICAM-1 発現量増大がみられ、同時に酸化ストレスの指標であるヘムオキシゲナーゼ 1 の誘発が増大しており、次いで神経細胞死が認めら

れた (Calingasan ら, 2000)。ラット脊髄に対する照射後の ICAM-1 発現量増大は、主として血管内皮にみられ、同時に BSCB 破綻領域にもみられた (Nordal と Wong, 2004)。

#### 晩発影響

(432) 高線量 (一回線量 > 20 Gy) を照射して約 4~6 か月後から、脊髄の限局性脱髄が起り始める (潜伏期は線量と反比例する)。これが急激に進行して組織壊死となり、麻痺を発症する。この時点で、特に高線量照射後に血管病変 (浮腫, 血栓, 出血) が起こる。これが白質壊死の誘発因子であるという説が提唱されている (Van der Kogel, 1986)。低線量を照射して長期間を経ると (ラットで 1~2 年), 照射した脊髄にも脳にも, 末梢血管拡張と出血性梗塞が起こる。馬尾には, 高線量を照射したのちでも, 脊髄壊死は起こらない。この部位での損傷は神経根の脱髄と壊死に限られており, 同時にシュワン細胞の減少も認められる (Van der Kogel, 1986)。

#### 認知障害

(433) 4.5 Gy という低い線量の 1 回の全脳照射でも, マウスの記憶と運動機能が有意に損なわれるのに対して, 一回線量 1.5 Gy では行動に対する作用は誘発されないことが示されている (Martin ら, 2001)。最近, ラットの全脳照射後に, 認知障害のほかに, シナプス伝達に重要な N-メチル-D-アスパラギン酸受容体サブユニットの異常が認められる。このような変化は神経変性が認められないときにおいても起こる可能性があることが明らかにされた (Shi ら 2006; 2008)。このほかにマウスを用いた行動試験によって, 記憶障害と運動活性障害が脳の酸化ストレスと関連し (Manda ら, 2007), かつ, 若年マウスでは海馬の神経発生の障害 (Rola ら, 2004) の関わりが示唆されている。ラットを用いた諸試験では, 5 Gy/回で 40 Gy を照射して 9 か月後に記憶障害が起こる前に, 毛細血管密度が有意に低下していたことが示され, 認知障害が血管性認知症の一種である可能性が示唆された (Brown ら, 2007)。

#### 血管と実質とを比較した放射線傷害の標的

(434) BBB (または BSCB) の破綻と急性放射線毒性および晩発放射線毒性との関連が示されたことから, 内皮細胞が重要な標的であると考えられる (Rubin ら, 1994; Nordal と Wong, 2005)。実際, 被ばくして 24 時間以内に, 照射した脳と脊髄に線量依存性の内皮細胞減少が認められている (Ljubimova ら, 1991; Li ら, 2004)。この急性アポトーシス反応は p53 と無関係であるが, 酸スフィンゴミエリナーゼ (ASM アーゼ) 経路に依存している (Li ら, 2003)。酸スフィンゴミエリナーゼノックアウトマウスでは, 照射しても, 内皮細胞のアポトーシスも BSCB の破綻も誘発されなかったのに対して, p53 ノックアウトマウスは野生型マウスと同じように反応した。対照的に, 乏突起膠細胞のアポトーシス反応 (照射して 24 時

間以内にも認められた)は p53 に依存しており, 酸スフィンゴミエリナーゼに依存していなかった (Li ら, 1996; Chow ら, 2000)。以上をまとめると, 上の結果から, 乏突起膠細胞アポトーシスよりもむしろ内皮細胞のアポトーシスが, 照射後の急激な BSCB 破綻に関与しており, その引き金となったのは誘発された炎症細胞発現と酸化ストレスであると考えられることが示唆される。このモデルによれば, このような事象の二次的な結果として乏突起膠細胞アポトーシスと限局性脱髄が起こると言える (Hopewell と Van der Kogel, 1999)。

(435) 脊髄に照射して 24 時間以内に開始された乏突起膠細胞のアポトーシス反応によって, ラット脊髄に一回線量 >15 Gy を照射して 2~4 週後に, 乏突起膠細胞前駆細胞 (O2A 細胞) の大幅な減少がもたらされ, 次いで照射して 3 か月後までに線量依存性の回復が認められた (Hopewell と Van der Kogel, 1999)。これによって一時的な限局性脱髄を来す。ヒトの場合, この脱髄と同時にレルミット症候群が認められる。しかし, グリア細胞生存とそれに続発する放射線ミエロパシーの発症との間にほとんど相関はみられない。血管系の損傷が, 晩発損傷の特に重要な決定因子であるように思われる。このことは, BBB を通過するかどうかに関係なく中性子捕獲剤を用いたホウ素中性子捕獲療法によってラット脊髄に照射した実験で説明された (Coderre ら, 2006)。白質壊死とミエロパシーに関して同程度の発生をもたらす総放射線量については, 内皮に選択的に照射されたときには O2A 前駆細胞の生存率が大幅に高いが, これは実質細胞により低い線量しか照射されていないことを示していた。ミエロパシーを誘発するのに必要な線量は, 血管系に照射される線量と関係しており, 実質または O2A 前駆細胞に照射される線量とは関係なかった。

(436) CNS の放射線反応に対する作業モデルに, 血管も実質も取り入れることが提案されてきた。このようなモデルによれば, 放射線がいくつかの集団 (内皮細胞, グリア前駆細胞, 乏突起膠細胞) に対して直接細胞死 (アポトーシス) を誘発し, 一連のサイトカインカスケードを活性化して, 反応過程と持続的な酸化ストレスのほか, 二次的な組織損傷と神経障害を引き起こす (Tofilon と Fike, 2000)。内皮細胞の早期アポトーシスが BBB の損傷および CNS の一時的な急性損傷を引き起こすのに対して, 遅延型内皮細胞分裂死が BBB の晩発性破壊, 白質壊死および恒久的な遅延型 CNS 損傷を引き起こす (Wong と Van der Kogel, 2004; Nordal と Wong, 2005)。

#### 線量分割の作用

(437) 放射線耐容性に対する線量分割スケジュールの影響に関する広範囲にわたる実験データによって, 脊髄は亜致死障害を修復する能力が高く,  $\alpha/\beta$  比は頸髄が約 2 Gy であり脊髄が 3~5 Gy であることが明らかにされている (White と Hornsey, 1978; Ang ら, 1983; Van der Kogel, 1986; Thames ら, 1988; Wong ら, 1995)。このため, 分割当たりの線量の大きさは脊髄の耐容性を決めるのにきわめて重要であり, 分割線量が高線量であると損傷が大きく

なり耐容線量が低くなる。対照的に、全治療期間は、最大8週間として1日1回の照射であれば、このように細胞生え替わりが緩徐な組織の耐容線量にほとんど影響を及ぼさない (White と Hornsey 1980; Van der Kogel ら, 1982)。1日多分割照射については、分割照射間の組織修復が不十分であるため、1日1回の照射と比較して大きな損傷を来すと思われる。げっ歯類を用いた実験的試験による修復半減期の分析によって、二相性の指数関数修復動態が示されており、速い要素と遅い要素の半減期の値がそれぞれ、0.2~0.7時間および2.2~6.4時間であることが明らかにされている (Ang ら, 1992; Landuyt ら, 1997; Pop ら, 1998)。遅い要素による修復の結果として、分割照射の間隔6時間の方が間隔24時間よりも脊髄の耐容性が16%低かった。

(438) 脊髄は、細胞生え替わり率は緩徐であるが、数か月から数年間で相当の長期回復をなしうる。このことは再照射試験によって説明された。再照射試験では、最初に部分耐容線量を照射してから4~6か月後(げっ歯類を用いた試験)または2年後(サルを用いた試験)の再照射でミエロパシーを誘発するのに必要な総線量(初期治療+再治療)は、単回照射で生物学的に等しい耐容線量の140%以上に増大していた (Ang ら, 1993; Wong と Hao, 1997)。また、サルを用いた試験によって、再治療の間隔を1年から3年に延長すると、脊髄にさらに長期にわたる回復が起こることが明らかにされた。初期治療+3年後の再治療の推定総線量は、単回照射による耐容線量の160%を超えていた (Ang ら, 2001)。O2A グリア前駆細胞増殖の増大がこの回復の一因となっている可能性がある (Van der Maazen ら, 1992) が、グリア細胞の生存とミエロパシーとの間に対応がみられない (Coderre ら, 2006) ため、他の因子も関与していると考えられる。

#### 体積効果

(439) ラットを用いた実験により、きわめて短い脊髄(1 cm 未満)に照射した場合、耐容線量の著明な増大がみられることが明らかになった。これは生存細胞が周囲の未照射の領域からきわめて短い距離で内向きに移動するためである (Hopewell と Trott, 2000)。さらにこれを裏付ける証拠が、8 mm の1門照射法または未照射の脊髄によって隔てられた4 mm の2門照射法として高精度陽子線を用いた諸試験から得られている (Bijl ら, 2003, 2006)。照射野2×4 mm でのミエロパシーに対するED<sub>50</sub>は、4 mm の1門照射と同じであり、照射野8 mm よりもはるかに大きかった。きわめて短い範囲の脊髄に照射した場合の著明な体積効果は、周囲組織に低線量を照射することによって減弱し、高線量領域への細胞の移動が低線量の周囲組織によって阻害されることが示唆された。

(440) プタとサルを用いた諸試験によって、照射野の大きさが1~10 cm または4~16 cm の方では体積効果が大幅に小さいことが明らかにされている (Schultheiss ら, 1994; Van den Aardweg ら, 1995)。サルを用いた試験 (Schultheiss ら, 1994) では、総分割線量70 Gyを4



cm, 8 cm および 16 cm の照射野に照射したところ、ミエロパシーの発生率が 15% から 20%, さらに 37.5% へと増大した。この結果は確率モデルと一致している。脊髄炎に対する線量応答関係は勾配が急峻であるため、このように比較的小さい体積効果は、臨床的に意義のある損傷の確率が低い (5% 未満) ときには検出することができないと思われる。

(441) 長さ 4 cm または 20 cm の脊髄に照射 (それぞれ ED<sub>50</sub> が 78 Gy および 54 Gy) したのち、イヌの機能的神経症状 (疼痛, 不全麻痺) に有意な体積効果が認められた。しかし、形態学的な壊死病変にはこれよりも大幅に小さい体積効果がみられた (Powers ら, 1998)。

#### 2.11.4 5 Gy 未満の線量に対する被ばく

(442) 1940~1960 年, 頭部白癩 (白癩) に罹患している小児 (平均年齢 7~8 歳) の治療に, 頭皮への照射が広範囲にわたって用いられていた。脳に対する線量の範囲は 0.7~1.75 Gy であった。脳への低線量照射が精神機能に及ぼす長期的な作用を検討するために, このような被験者を対象とした疫学的かつ機能的な試験がいくつか実施されてきた。1,395 例に対する長期追跡 (平均 20 年) によって, 白人では照射群の方が精神障害が 40% 多かったが, 黒人の間では差はみられないことが明らかにされた (Shore ら, 1976)。照射した被験者 177 例と非照射の被験者 68 例から成る亜集団の精神医学的かつ心理学的な分析によって, 照射した白人では精神医学的症状が増大し逸脱行動スコアも高いことが確認されたが, 全般的な精神医学的状态評価ではごくわずかな差が認められたにすぎなかった (Omran ら, 1978)。

(443) 照射したイスラエル人被験者 11,000 例と対照群 11,000 例に関する大規模試験では, 照射した小児 (脳に対する平均線量 1.3 Gy) の方が IQ と心理学的スコアが低く, 精神遅滞の発生率がやや高いことも明らかになった (Ron ら, 1982)。これとは別の照射群 44 例と対照群 57 例に関する視覚誘発反応の分析でも, 有意な群間差があることがわかった (Yaar ら, 1980)。

(444) 皮膚血管腫に対して照射した生後 18 か月未満の男児 3,094 例から成る集団を対象としたコホート研究によって, 放射線量 >100 mGy によって知的発達が悪影響を被ることが報告された (Hall ら, 2004)。高校に通学している男児の割合\*は, 放射線量が高いほど低く, 非照射群が 32% であったのに対して, 0.25 Gy 超照射群は 17% であった。この 2 群を比較したところ, 高校通学に対する多変量オッズ比は, 脳の前部に照射した場合が 0.47 (95% CI 0.26~0.85) であり, 脳後部に照射した場合は 0.59 (95% CI 0.23~1.46) であった。

\*訳注 ここでは, 高学歴の男児の割合, の意。

(445) 以上をまとめると, このような試験の結果は, 発達が未熟な脳に対する低線量照射 (1~2 Gy 未満) は長期的な認知障害と行動障害を引き起こす可能性があることを示していると言える。

(446) 原爆被災者での認知症発生率に関する分析を実施したところ, 13 歳以上で 4 Gy 以

下の線量に被ばくした被験者では、放射線被ばくと認知症の発症との間に何ら相関は認められなかった (Yamada ら, 2009)。被ばく線量 5 mGy, 5~500 mGy および 500 mGy 超での認知症発生率は、15~17/10000 人年であった。

### 2.11.5 ま と め

(447) 脊髄は比較的放射線耐性が高いが、耐容性を上回るときわめて重大な結末 (麻痺) に至るため、通常 45~50 Gy (総分割線量) の安全側の線量拘束値が適用される。分割当たりの線量が脊髄炎のリスクに対する最も重要な決定因子である。全治療期間および照射した体積による影響はほとんどない。ミエロパシーを誘発するのに必要な線量は、実質とグリアの損傷に送達される線量よりもむしろ、血管系と内皮細胞の損傷に送達される線量と関連している。

(448) 総分割線量 < 60 Gy を照射後の脳壊死はまれであるが、特に小児期にきわめて低い線量 (1 Gy 未満) の被ばく後に、重度の認知障害が発症するおそれがある。BBB の破綻がみられ、急性かつ一過性の組織損傷も晩発かつ進行性の組織損傷も認められる。

## 2.12 参考文献

- Abramson, N., Cavanaugh, P.J., 1973. Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. A second look. *Radiology* 108, 685-687.
- Adams, M.J., Lipshultz, S.E., 2005. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr. Blood Cancer* 44, 600-606.
- Adams, G.R., Caiozzo, V.J., Haddad, F., et al., 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 283, C 1182-C 1195.
- Adams, M.J., Lipshultz, S.E., Schwartz, C., et al., 2003. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin. Radiat. Oncol.* 13, 346-356.
- Adams, M.J., Lipsitz, S.R., Colan, S.D., et al., 2004. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22, 3139-3148.
- Agate, L., Mariotti, S., Elisei, R., et al., 2008. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2729-2736.
- Agha, A., Sherlock, M., Brennan, S., et al., 2005. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 6355-6360.
- Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat. Res.* 172, 1-9.
- Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., 1991. Summary of the results of long-term immunity studies for the exposed population. *Immunology* 3, 4-7.
- Akleyev, A.V., Kisselyov, M.F., 2002 (Eds.). *Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River*. FREGAT, Chelyabinsk.
- Akleyev, A.V., Varfolomeyeva, T.A., 2007. The state of hemopoiesis under long-term radiation exposure of bone marrow in residents of the Techa riverside villages. *Radiat. Biol. Radioecol.* 47, 307-321.
- Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., Silkina, L.A., et al., 1995. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals. *Stem Cells* 13, 58-68.

- Akleyev, A.V., Veremeyeva, G.A., Silkina, L.A., et al., 1999. Long-term haemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. *Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 5, 113-129.
- Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., Startsev, N.V., 2002. Techa River population : long term medical follow-up. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 32-40.
- Albert, R.E., Omran, A.R., Brauer, E.W., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch. Environ. Health* 17, 919-934.
- Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., Klokman, W.J., et al., 2003. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 21, 3431-3439.
- Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., De Bruin, M.L., et al., 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 109, 1878-1886.
- Allgood, J.W., Langberg, C.W., Sung, C.C., et al., 1996. Timing of concomitant boost irradiation affects incidence and severity of intestinal complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 381-387.
- Alpen, E.L., Stewart, F.A., 1984. Radiation nephritis and anaemia : a functional assay for renal damage after irradiation. *Br. J. Radiol.* 57, 185-187.
- Alter, A.J., Leinfelder, P.J., 1953. Roentgen-ray cataract : effect of shielding of the lens and ciliary body. *AMA Arch. Ophthalmol.* 49, 257-260.
- Andreassen, C.N., 2005. Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? *Acta Oncol.* 44, 801-815.
- Ang, K.K., Van der Kogel, A.J., Van der Schueren, E., 1983. The effect of small radiation doses on the rat spinal cord : the concept of partial tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 1487-1491.
- Ang, K.K., Jiang, G.L., Guttenberger, R., et al., 1992. Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. *Radiother. Oncol.* 25, 287-294.
- Ang, K.K., Price, R.E., Stephens, L.C., et al., 1993. The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25, 459-464.
- Ang, K.K., Jiang, G.L., Feng, Y., et al., 2001. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1013-1020.
- Anno, G.H., Baum, S.J., Withers, H.R., et al., 1989. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5-30 Gy. *Health Phys.* 56, 821-838.
- Anno, G.H., Young, R.W., Bloom, R.M., et al., 2003. Dose response relationships for acute ionizing-radiation lethality. *Health Phys.* 84, 565-575.
- Anscher, M.S., Kong, F.M., Andrews, K., et al., 1998. Plasma transforming growth factor beta 1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 1029-1035.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Rabbani, Z., et al., 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1 D 11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 876-881.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Zgonjanin, L., et al., 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 829-837.
- Antonakopoulos, G.N., Hicks, R.M., Hamilton, E., et al., 1982. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. *Br. J. Cancer* 46, 403-416.
- Antonakopoulos, G.N., Hicks, R.M., Berry, R.J., 1984. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J. Pathol.* 143, 103-116.
- Anversa, P., Leri, A., Rota, M., et al., 2007. Concise review : stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells* 25, 589-601.
- Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., et al., 2004. Tie 2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 118, 149-161.

- Archambeau, J.O., Mathieu, G.R., Brenneis, H.J., et al., 1968. The response of the skin of swine to increasing single exposures of 250-kVp X-rays. *Radiat. Res.* 36, 299–326.
- Archambeau, J.O., Ines, A., Fajardo, L.F., 1985. Correlation of the dermal microvasculature morphology with the epidermal and the endothelial population changes produced by single X ray fractions of 1649, 2231 and 2619 rad in swine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 1639–1646.
- Arenas, M., Gil, F., Hernandez, V., et al., 2006. Anti-inflammatory effects of low-dose radiation therapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66, 560–567.
- Armstrong, G.T., Liu, Q., Yasui, Y., et al., 2009. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 946–958.
- Arnold, J., 1998. Global cataract blindness: the unmet challenge. *Br. J. Ophthalmol.* 82, 593–594.
- Arnold, M., Stas, P., Kummermehr, J., et al., 1998. Radiation-induced impairment of bone healing in the rat femur: effects of radiation dose, sequence and interval between surgery and irradiation. *Radiother. Oncol.* 48, 259–265.
- Arpin, D., Perol, D., Blay, J.Y., et al., 2005. Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *J. Clin. Oncol.* 23, 8748–8756.
- Asfandiari, N.S., Romadin, A.E., Kolcheva, N.G., et al., 1998. Immune system in residents of territories contaminated with radionuclides after Chernobyl accident. *Ter. Arkh.* 70, 55–59.
- Attar, M., Molaie Kondolousy, Y., Khansari, N., 2007. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 6, 73–78.
- Augusteyn, R.C., 1981. Protein modification in cataract: possible oxidative mechanisms. In: Duncan, G. (Ed.), *Mechanisms of Cataract Formation in the Human Lens*. Academic Press, New York, pp. 71–111.
- Azizova, T.V., Semenikhina, N.G., Druzhinina, M.B., 2005. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 30–35.
- Azizova, T.V., Day, R.D., Wald, N., et al., 2008. The 'clinic' medical-dosimetric database of Mayak Production Association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 94, 449–458.
- Azizova, T.V., Muirhead, C.R., Druzhinina, M.B., et al., 2010 a. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat. Res.* 174, 155–168.
- Azizova, T.V., Muirhead, C.R., Druzhinina, M.B., et al., 2010 b. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat. Res.* 174, 851–864.
- Babizhayev, M.A., Deyev, A.I., Linberg, L.F., 1988. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. *Mech. Ageing. Dev.* 44, 69–89.
- Bakker, B., Van der Eerden, B.C., Koppelaar, D.W., et al., 2003. Effect of X-irradiation on growth and the expression of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in the tibial growth plate of the rat. *Horm. Res.* 59, 35–41.
- Barabanova, A., Osanov, D.P., 1990. The dependence of skin lesions on the depth-dose distribution from beta-irradiation of people in the Chernobyl nuclear power plant accident. *Int. J. Radiat. Biol.* 57, 775–782.
- Barabanova, A.V., Baranov, A.E., Bushmanov, A.Y., et al., 2007. Chronic Radiation Sickness due to Uniform Irradiation. Slovo, Moscow, pp. 85–101.
- Baranov, A.E., 1996. Allogenic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation: experience from recent (Nyasvish, Belarus) and previous radiation accidents. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in*

- the Biosciences. Elsevier Science, Tarrytown, NY, pp. 281–293.
- Baranov, A.E., Guskova, A.K., 1990. Acute radiation disease in Chernobyl accident victims. In : Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II ; Clinical Experience and Follow-Up Since 1979*. Elsevier, New York, pp. 79–87.
- Baranov, A.E., Konchalovski, M.V., Soloviev, W.Y., et al., 1988. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. In : Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. Elsevier, New York, pp. 427 – 443.
- Baranov, A.E., Geil, R.P., Gus'kova, A.K., et al., 1989. [Transplantation of the bone marrow after total body irradiation of the victims after the accident at the Chernobyl atomic power plant] *Transplantatsiia kostnogo mozga posle obshchego oblucheniia u postradavshikh pri avarii na Chernobyl'skoi AES*. *Gematol. Transfuziol.* 34, 3–16.
- Baranov, A.E., Selidovkin, G.D., Butturini, A., et al., 1994. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. *Blood* 83, 596–599.
- Bateman, J.L., 1971. Organs of special senses. Part 1 : eye and irradiation. In : Berdjis, C.C. (Ed.), *Pathology of Irradiation*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 669–686.
- Bath, L.E., Critchley, H.O., Chambers, S.E., et al., 1999. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence : response to sex steroid replacement. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 1265–1272.
- Bath, L.E., Anderson, R.A., Critchley, H.O., et al., 2001. Hypothalamic–pituitary–ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum. Reprod.* 16, 1838–1844.
- Beigi, B., O'Keefe, M., Bowell, R., et al., 1993. Ophthalmic findings in classical galactosaemia–prospective study. *Br. J. Ophthalmol.* 77, 162–164.
- BEIR I, 1972. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionising Radiations. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, DC.
- Belkacemi, Y., Piel, G., Rat, P., et al., 2000. Ionizing radiation–induced death in bovine lens epithelial cells : mechanisms and influence of irradiation dose rate. *Int. J. Cancer* 90, 138–144.
- Bellows, J.G., 1944. *Cataract and Anomalies of the Lens*. Mosby, St. Louis, MO, pp. 333–338.
- Bellows, J.G., Bellows, R.J., 1975. *Cataracta complicata*. In : Bellows, J.G. (Ed.), *Cataract and Abnormalities of the Lens*. Grune and Stratton, New York, pp. 272–275.
- Benoist, M.R., Lemerle, J., Jean, R., et al., 1982. Effects of pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. *Thorax* 37, 175–180.
- Bentzen, S.M., Joiner, M.C., 2009. The linear–quadratic approach in clinical practice. In : Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 120–134.
- Bentzen, S.M., Skoczylas, J.Z., Bernier, J., 2000. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 453–462.
- Bentzen, S.M., Saunders, M.I., Dische, S., et al., 2001. Radiotherapy–related early morbidity in head and neck cancer : quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother. Oncol.* 60, 123–135.
- Berrington, A., Darby, S.C., Weiss, H.A., et al., 2001. 100 years of observation on British radiologists : mortality from cancer and other causes 1897–1997. *Br. J. Radiol.* 74, 507–519.
- Bhuyan, K.C., Bhuyan, D.K., 1983. Molecular mechanisms of cataractogenesis II : evidence of lipid peroxidation and membrane damage. In : Greenwald, R.A., Cohen, G. (Eds.), *Oxy Radicals and their Scavenger Systems*. Vol. III. Cellular and Medical Aspects. Elsevier, London, pp. 349–356.
- Bianchi, M., 1983. Cytotoxic insult to germinal tissue. Part II. Ovary. In : Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), *Cytotoxic Insult to Tissue Effects on Cell Lineages*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 308– 328.
- Bigsby, R.M., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2009. Ovarian hormone modulation of radiation–induced cata-



- ractogenesis : dose-response studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 3304-3310.
- Bijl, H.P., Van Luijk, P., Coppes, R.P., et al., 2003. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 274-281.
- Bijl, H.P., Van Luijk, P., Coppes, R.P., et al., 2006. Influence of adjacent low-dose fields on tolerance to high doses of protons in rat cervical spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1204-1210.
- Blakely, E.A., Kleiman, N.J., Neriishi, K., et al., 2010. Radiation cataractogenesis : epidemiology and biology. Meeting report. *Radiat. Res.* 173, 709-717.
- Blettner, M., Zeeb, H., Auvinen, A., et al., 2003. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int. J. Cancer* 106, 946-952.
- Bliss, P., Parsons, C.A., Blake, P.R., 1996. Incidence and possible aetiological factors in the development of pelvic insufficiency fractures following radical radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 69, 548-554.
- Bloemendal, H., 1984. Final general discussion. Sequence of events in cataract formation. In : Nugent, J., Whelan, J. (Eds.), *Human Cataract Formation*. Ciba Foundation Symposium 106. Pitman, London, p. 267.
- Blomlie, V., Rofstad, E.K., Talle, K., et al., 1996. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis : evaluation with MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 167, 1205-1210.
- Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1993. A new method to determine dose-effect relations for local lung-function changes using correlated SPECT and CT data. *Radiother. Oncol.* 29, 110-116.
- Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1994. Dose-effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma. *Radiother. Oncol.* 32, 201-209.
- Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1996. Recovery of overall and local lung function loss 18 months after irradiation for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 14, 1431-1441.
- Boivin, J.F., Hutchison, G.B., Lubin, J.H., et al., 1992. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 69, 1241-1247.
- Bourhis, J., Overgaard, J., Audry, H., et al., 2006. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. *Lancet* 368, 843-854.
- Bourne, R.G., Kearsley, J.H., Grove, W.D., et al., 1983. The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 1445-1450.
- Bowers, D.C., McNeil, D.E., Liu, Y., et al., 2005. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 23, 6508-6515.
- Bowers, D.C., Liu, Y., Leisenring, W., et al., 2006. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 24, 5277-5282.
- Braestrup, C.B., 1957. Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.* 78, 988-992.
- Brandao-Mello, C.E., Oliveira, A.R., Valverde, N.J., et al., 1991. Clinical and hematological aspects of 137 Cs : the Goiania radiation accident. *Health Phys.* 60, 31-39.
- Breiter, N., Sassy, T., Trott, K.R., 1993. The effect of dose fractionation on radiation injury in the rat stomach. *Radiother. Oncol.* 27, 223-228.
- Brennan, B.M., Shalet, S.M., 2002. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br. J. Haematol.* 118, 58-66.
- Brenner, D.J., Hall, E.J., Randers-Pehrson, G., et al., 1996. Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose rate regimens in a model late-effect system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 905-910.
- Brooks, A.L., Guilmette, R.A., Hahn, F.F., et al., 1992. Distribution and biological effects of inhaled <sup>239</sup>Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in cynomolgus monkeys. *Radiat. Res.* 130, 79-87.

- Brown, N.P., 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 257.
- Brown, N.P., Bron, A.J., 1996. *Lens Disorders : a Clinical Manual of Cataract Diagnosis*. Butterworth, Heinemann, Oxford, p. 205.
- Brown, P.D., Foote, R.L., McLaughlin, M.P., et al., 2005. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1361–1367.
- Brown, W.R., Blair, R.M., Moody, D.M., et al., 2007. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation : a potential rat model of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 257, 67–71.
- Burger, A., Loffler, H., Bamberg, M., et al., 1998. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 401–408.
- Butturini, A., De Souza, P.C., Gale, R.P., et al., 1988. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. *Lancet* 2, 471–475.
- Byron, J.W., Haigh, M.V., Lajtha, L.G., 1964. Effect of an antibiotic regime on monkeys exposed to total - body irradiation. *Nature* 202, 977–979.
- Calingasan, N.Y., Huang, P.L., Chun, H.S., et al., 2000. Vascular factors are critical in selective neuronal loss in an animal model of impaired oxidative metabolism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 207–217.
- Caplice, N.M., Doyle, B., 2005. Vascular progenitor cells : origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev.* 14, 122–139.
- Carr, Z.A., Land, C.E., Kleinerman, R.A., et al., 2005. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61, 842–850.
- Carratu, R., Secondulfo, M., de Magistris, L., et al., 1998. Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy. *Oncol. Rep.* 5, 635–639.
- Cassady, J.R., 1995. Clinical radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1249–1256.
- Castillo, L.A., Craft, A.W., Kernahan, J., et al., 1990. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 18, 185–189.
- Centola, G.M., Keller, J.W., Henzler, M., et al., 1994. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J. Androl.* 15, 608–613.
- Ch'ang, H.J., Maj, J.G., Paris, F., et al., 2005. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines. *Nat. Med.* 11, 484–490.
- Chang, P.Y., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., et al., 2005. Effects of iron ions, protons and X rays on human lens cell differentiation. *Radiat. Res.* 164, 531–539.
- Chang, P.Y., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., et al., 2007. Particle radiation alters expression of matrix metalloproteases resulting in ECM remodeling in human lens cells. *Radiat. Environ. Biophys.* 46, 187–194.
- Chang, W.P., Hwang, J.S., Hung, M.C., et al., 1999. Chronic low-dose gamma-radiation exposure and the alteration of the distribution of lymphocyte subpopulations in residents of radioactive buildings. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1231–1239.
- Chen, J., 2004. Senescence and functional failure in hematopoietic stem cells. *Exp. Hematol.* 32, 1025–1032.
- Chen, A.M., Obedian, E., Haffty, B., 2001 a. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J.* 7, 480–491.
- Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001 b. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 156, 71–77.
- Chen, Y., Hyrien, O., Williams, J., et al., 2005. Interleukin (IL) - 1 A and IL-6 : applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62, 260–266.

- Cheng, J.C., Schultheiss, T.E., Wong, J.Y., 2008. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 1436-1443.
- Chiarelli, A.M., Marrett, L.D., Darlington, G.A., 2000. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiol.* 11, 161-166.
- Chiba, S., Saito, A., Ogawa, S., et al., 2002. Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant.* 29, 935-939.
- Chmelevsky, D., Mays, C.W., Spiess, H., et al., 1988. An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. *Radiat. Res.* 115, 238-257.
- Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am. J. Epidemiol.* 168, 620-631.
- Chou, C.H., Chen, P.J., Lee, P.H., et al., 2007. Radiation-induced hepatitis B virus reactivation in liver mediated by the bystander effect from irradiated endothelial cells. *Clin. Cancer Res.* 13, 851-857.
- Chow, B.M., Li, Y.Q., Wong, C.S., 2000. Radiation-induced apoptosis in the adult central nervous system is p53-dependent. *Cell Death Differ.* 7, 712-720.
- Chylack Jr., L.T., Leske, M.C., McCarthy, D., et al., 1989. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch. Ophthalmol.* 107, 991-997.
- Chylack Jr., L.T., Wolfe, J.K., Singer, D.M., et al., 1993. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 111, 831-836.
- Chylack Jr., L.T., Peterson, L.E., Feiveson, A.H., et al., 2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1. Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. *Radiat. Res.* 172, 10-20.
- Cipollaro, A.C., Kallos, A., Ruppe Jr., J.P., 1959. Measurement of gonadal radiations during treatment for *Tinea capitis*. *N.Y. State J. Med.* 59, 3033-3040.
- Ciraj-Bjelac, O., Rehani, M.M., Sim, K.H., Liew, H.B., Vañó, E., Kleiman, N.J., 2010. Risk for radiation induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 76, 826-834.
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al., 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366, 2087-2106.
- Clifton, D.K., Bremner, W.J., 1983. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J. Androl.* 4, 387-392.
- Coderre, J.A., Morris, G.M., Micca, P.L., et al., 2006. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat. Res.* 166, 495-503.
- Cogan, D.G., Donaldson, D.D., 1951. Experimental radiation cataracts. I. Cataracts in the rabbit following single x-ray exposure. *AMA Arch. Ophthalmol.* 45, 508-522.
- Cogan, D.G., Donaldson, D.D., Reese, A.B., 1952. Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *AMA Arch. Ophthalmol.* 47, 55-70.
- Coggle, J.E., 1987. Proliferation of type II pneumonocytes after X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 51, 393-399.
- Coggle, J.E., Lambert, B.E., Moores, S.R., 1986. Radiation effects in the lung. *Environ. Health Perspect.* 70, 261-291.
- Cohen, L.E., 2003. Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 15, 3-9.
- Cohen, L.E., 2005. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 34, 769-789, x.
- Colella, G., Cannavale, R., Pentenero, M., et al., 2007. Oral implants in radiated patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 22, 616-622.

- Collins, C.A., Olsen, I., Zammit, P.S., et al., 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 122, 289–301.
- Congdon, N., Vingerling, J.R., Klein, B.E., et al., 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 487–494.
- Constine, L.S., Kanski, A., Ekholm, S., et al., 1988. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 319–330.
- Constine, L.S., Woolf, P.D., Cann, D., et al., 1993. Hypothalamic–pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N. Engl. J. Med.* 328, 87–94.
- Cooper, J.S., Fu, K., Marks, J., et al., 1995. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1141–1164.
- Coroneo, M.T., Müller–Stolzenberg, N.W., Ho, A., 1991. Peripheral light focusing by the anterior eye and the ophthalmohelioses. *Ophthalm. Surg.* 22, 705–711.
- Cosset, J.M., Henry–Amar, M., Girinski, T., et al., 1988. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin’s disease. The role of fraction size. *Acta Oncol.* 27, 123–129.
- Courtade, M., Caratero, A., Jozan, S., et al., 2001. Influence of continuous, very low–dose gamma– irradiation on the mouse immune system. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 587–592.
- Courtois, Y., Tassin, J., Treton, J., 1981. Aging of lens epithelial cells : a critical step in cataractogenesis. In : Sears, M. (Ed.), *New Directions in Ophthalmic Research*. Yale University Press, New Haven, CT, pp. 69–76.
- Critchley, H.O., Wallace, W.H., Shalet, S.M., et al., 1992. Abdominal irradiation in childhood ; the potential for pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99, 392–394.
- Critchley, H.O., Wallace, W.H., 2005. Impact of cancer treatment on uterine function. *J. Natl. Cancer Inst.* 34, 64–68.
- Crossen, J.R., Garwood, D., Glatstein, E., et al., 1994. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults : a review of radiation–induced encephalopathy. *J. Clin. Oncol.* 12, 627–642.
- Crowne, E.C., Moore, C., Wallace, W.H., et al., 1992. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 36, 59–68.
- Cucinotta, F.A., Manuel, F.K., Jones, J., et al., 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat. Res.* 156, 460–466.
- Cucinotta, F.A., Kim, M.H., Willingham, V., et al., 2008. Physical and biological organ dosimetry analysis for international space station astronauts. *Radiat. Res.* 170, 127–138.
- Dagle, G.E., Sanders, C.L., 1984. Radionuclide injury to the lung. *Environ. Health Perspect.* 55, 129–137.
- Dainiak, N., Waselenko, J.K., Armitage, J.O., et al., 2003. The hematologist and radiation casualties. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2003, 473–496.
- Damron, T.A., Mathur, S., Horton, J.A., et al., 2004. Temporal changes in PTHrP, Bcl-2, Bax, caspase, TGF–beta, and FGF–2 expression following growth plate irradiation with or without radioprotectant. *J. Histochem. Cytochem.* 52, 157–167.
- Darby, S.C., Doll, R., Gill, S.K., et al., 1987. Long term mortality after a single treatment course with X–rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br. J. Cancer* 55, 179–190.
- Darby, S.C., McGale, P., Taylor, C.W., et al., 2005. Long–term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer : prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 6, 557–565.
- Darby, S.C., Cutter, D.J., Boerma, M., et al., 2010. Radiation–related heart disease : current knowledge and future prospects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, 656–665.
- Darzy, K.H., Shalet, S.M., 2003. Radiation–induced growth hormone deficiency. *Horm. Res.* 59 (Suppl. 1), 1–11.
- Davis, F.G., Boice Jr., J.D., Kelsey, J.L., et al., 1987. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. *J. Natl. Cancer Inst.* 78, 645–652.

- Davis, F.G., Boice Jr., J.D., Hrubec, Z., Monson, R.R., 1989. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res.* 49, 6130–6136.
- Davis, S., Kopecky, K.J., Hamilton, T.E., et al., 2004. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. *JAMA* 292, 2600–2613.
- Dawkins, K.D., Gershlick, T., de Belder, M., et al., 2005. Percutaneous coronary intervention : recommendations for good practice and training. *Heart* 91 (Suppl. 6), vi 1–27.
- Dawson, L.A., Ten Haken, R.K., 2005. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin. Radiat. Oncol.* 15, 279–283.
- Dawson, L.A., Kavanagh, B.D., Paulino, A.C., et al., 2010. Radiation-associated kidney injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 108–S 115.
- Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys.* 68, 632–642.
- Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L.B., et al., 2010. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 58–S 63.
- De Bruin, M.L., Dorresteijn, L.D., Van't Veer, M.B., et al., 2009. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 928–937.
- De Jaeger, K., Seppenwoolde, Y., Kampinga, H.H., et al., 2004. Significance of plasma transforming growth factor- $\beta$  levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58, 1378–1387.
- Debus, J., Hug, E.B., Liebsch, N.J., et al., 1997. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 967–975.
- Dedov, V.I., Norets, T.A., 1981. Hypophysis-testes system under prolonged internal irradiation. *Med. Radiol. (Mosk.)* 26, 26–29.
- Demidenko, E., Williams, B.B., Swartz, H.M., 2009. Radiation dose prediction using data on time to emesis in the case of nuclear terrorism. *Radiat. Res.* 171, 310–319.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., 2002. The radiotherapeutic injury—a complex 'wound'. *Radiother. Oncol.* 63, 129–145.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Peters, L.J., 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1105–1106.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Kron, T., et al., 2000. Treatment-time-dependence models of early and delayed radiation injury in rat small intestine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 871–887.
- Densow, D., Kindler, H., Baranov, A.E., et al., 1997. Criteria for the selection of radiation accident victims for stem cell transplantation. *Stem Cells* 15 (Suppl. 2), 287–297.
- Desai, K.R., Pezner, R.D., Lipsett, J.A., et al., 1988. Total skin electron irradiation for mycosis fungoides : relationship between acute toxicities and measured dose at different anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 641–645.
- Devalia, H.L., Mansfield, L., 2008. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 5, 40–44.
- Dewit, L., Anninga, J.K., Hoefnagel, C.A., et al., 1990. Radiation injury in the human kidney : a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 977–983.
- Dewit, L., Verheij, M., Valdes Olmos, R.A., et al., 1993. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. *Eur. J. Cancer* 29 A, 2239–2243.
- Di Paola, M., Bianchi, M., Baarli, J., 1972. RBE values for lens opacification in mice exposed to a 400-MeV neutron beam. In : *Radiobiological Applications of Neutron Irradiation*. International Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 147–165.
- Di Paola, M., Bianchi, M., Baarli, J., 1978. Lens opacification in mice exposed to 14-MeV neutrons. *Radiat. Res.* 73, 340–350.



- Diamant, M., Tushuizen, M.E., Sturk, A., et al., 2004. Cellular microparticles : new players in the field of vascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 34, 392–401.
- Dische, S., Saunders, M.I., 1989. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) : an interim report upon late morbidity. *Radiother. Oncol.* 16, 65–72.
- Dische, S., Martin, W.M., Anderson, P., 1981. Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six fraction regime of radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 54, 29–35.
- Dormand, E.L., Banwell, P.E., Goodacre, T.E., 2005. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 2, 112–127.
- Dorr, W., Kummermehr, J., 1990. Accelerated repopulation of mouse tongue epithelium during fractionated irradiations or following single doses. *Radiother. Oncol.* 17, 249–259.
- Dorr, W., Schultz–Hector, S., 1992. Early changes in mouse urinary bladder function following fractionated X irradiation. *Radiat. Res.* 131, 35–42.
- Dorr, W., Weber–Frisch, M., 1995 a. Effect of changing weekly dose on accelerated repopulation during fractionated irradiation of mouse tongue mucosa. *Int. J. Radiat. Biol.* 67, 577–585.
- Dorr, W., Weber–Frisch, M., 1995 b. Repopulation response of mouse oral mucosa during unconventional radiotherapy protocols. *Radiother. Oncol.* 37, 230–236.
- Dorr, W., Beck–Bornholdt, H.P., 1999. Radiation–induced impairment of urinary bladder function in mice : fine structure of the acute response and consequences on late effects. *Radiat. Res.* 151, 461–467.
- Dorr, W., Bentzen, S.M., 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X– irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1307–1315.
- Dorr, W., Eckhardt, M., Ehme, A., et al., 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3), 93–95.
- Dorr, W., Hamilton, C.S., Boyd, T., et al., 2002. Radiation–induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52, 911–917.
- Dorresteijn, L.D., Kappelle, A.C., Boogerd, W., et al., 2002. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J. Clin. Oncol.* 20, 282–288.
- Dorresteijn, L.D., Kappelle, A.C., Scholz, N.M., et al., 2005. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur. J. Cancer* 41, 1026–1030.
- Dubray, B.M., Thames, H.D., 1994. Chronic radiation damage in the rat rectum : an analysis of the influences of fractionation, time and volume. *Radiother. Oncol.* 33, 41–47.
- Dubray, B., Henry–Amar, M., Meerwaldt, J.H., et al., 1995. Radiation–induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin’s disease : the role of fractionation. *Radiother. Oncol.* 36, 211–217.
- Dynlacht, J.R., Tyree, C., Valluri, S., et al., 2006. Effect of estrogen on radiation–induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 165, 9–15.
- Dynlacht, J.R., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2008. Estrogen protects against radiation–induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 170, 758–764.
- EDPR Group, 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 487–494.
- Edrees, G., Luts, A., Stewart, F., 1988. Bladder damage in mice after combined treatment with cyclophosphamide and X–rays. The influence of timing and sequence. *Radiother. Oncol.* 11, 349–360.
- Eifel, P.J., 1988. Decreased bone growth arrest in weanling rats with multiple radiation fractions per day. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 141–145.
- Eifel, P.J., Jhingran, A., Bodurka, D.C., et al., 2002. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 20, 3651–3657.
- Ellis, F., 1942. Tolerance of skin in radiotherapy with 200 kV X rays. *Br. J. Radiol.* 15, 348–350.
- Ellwein, L.B., Urato, C.J., 2002. Use of eye care and associated charges among the Medicare population : 1991–1998. *Arch. Ophthalmol.* 120, 804–811.

- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., et al., 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 109–122.
- Erickson, B.A., Otterson, M.F., Moulder, J.E., et al., 1994. Altered motility causes the early gastrointestinal toxicity of irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 905–912.
- Evans, E.S., Kocak, Z., Zhou, S.M., et al., 2006. Does transforming growth factor- $\beta$  1 predict for radiation-induced pneumonitis in patients treated for lung cancer? *Cytokine* 35, 186–192.
- Faddy, M.J., Gosden, R.G., Gougeon, A., et al., 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod.* 7, 1342–1346.
- Fajardo, L.F., Stewart, J.R., 1970. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *Am. J. Pathol.* 59, 299–316.
- Fajardo, L.F., Berthrong, M., 1981. Radiation injury in surgical pathology. Part III. Salivary glands, pancreas and skin. *Am. J. Surg. Pathol.* 5, 279–296.
- Fajardo, L.F., Berthrong, M., Anderson, R.E., 2001. *Radiation Pathology*. Oxford University Press, New York.
- Farb, A., Burke, A.P., Kolodgie, F.D., et al., 2003. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 108, 1701–1706.
- Finkelstein, J.N., Johnston, C.J., Baggs, R., et al., 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 621–631.
- Fitzgerald Jr., R.H., Marks Jr., R.D., Wallace, K.M., 1982. Chronic radiation myelitis. *Radiology* 144, 609–612.
- Fleckenstein, K., Gauter-Fleckenstein, B., Jackson, I.L., et al., 2007 a. Using biological markers to predict risk of radiation injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 17, 89–98.
- Fleckenstein, K., Zgonjanin, L., Chen, L., et al., 2007 b. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 196–204.
- Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., Kondziolka, D., et al., 1992. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 19–26.
- Fliedner, T.M., 1988. Hematological indicators to predict patient recovery after whole-body irradiation as a basis for clinical management. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. Elsevier, New York, pp. 445–459.
- Fliedner, T.M., Meineke, V. (Eds.), 2005. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: a challenge for pathogenetic, diagnostic and therapeutic approaches and research. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 1–200.
- Fliedner, T.M., Kindler, H., Densow, D., et al., 1996. The Moscow-Ulm radiation accident clinical history data base. In: MacVittie, T., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, New York, pp. 271–279.
- Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother. Radiopharm.* 17, 405–426.
- Fowler, J.F., 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 62, 679–694.
- Franken, N.A., Camps, J.A., Van Ravels, F.J., et al., 1997. Comparison of in vivo cardiac function with ex vivo cardiac performance of the rat heart after thoracic irradiation. *Br. J. Radiol.* 70, 1004–1009.
- Franko, A.J., Sharplin, J., Ward, W.F., et al., 1996. Evidence for two patterns of inheritance of sensitivity to induction of lung fibrosis in mice by radiation, one of which involves two genes. *Radiat. Res.* 146, 68–74.
- Fransson, P., Widmark, A., 1999. Late side effects unchanged 4–8 years after radiotherapy for prostate carcinoma: a comparison with age-matched controls. *Cancer* 85, 678–688.

- Franzen, L., Funegard, U., Ericson, T., et al., 1992. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur. J. Cancer* 28, 457–462.
- Fryer, C.J., Fitzpatrick, P.J., Rider, W.D., et al., 1978. Radiation pneumonitis: experience following a large single dose of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4, 931–936.
- Fu, X.L., Huang, H., Bentel, G., et al., 2001. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters  $V(30)$  and transforming growth factor beta. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 899–908.
- Fuchs, E., Tumber, T., Guasch, G., 2004. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* 116, 769–778.
- Gaber, M.W., Sabek, O.M., Fukatsu, K., et al., 2003. Differences in ICAM-1 and TNF- $\alpha$  expression between large single fraction and fractionated irradiation in mouse brain. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 359–366.
- Gagliardi, G., Lax, I., Rutqvist, L.E., 2001. Partial irradiation of the heart. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 224–233.
- Gagliardi, G., Constine, L.S., Moiseenko, V., et al., 2010. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S77–S85.
- Galland, R.B., Spencer, J., 1985. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1, 1257–1258.
- Gallini, R., Hendry, J.H., Molineux, G., et al., 1988. The effect of low dose rate on recovery of hemopoietic and stromal progenitor cells in gamma-irradiated mouse bone marrow. *Radiat. Res.* 115, 481–487.
- Gauwerky, F., Langheim, F., 1978. The time factor in radiogenic subcutaneous fibrosis. *Strahlentherapie* 154, 608–616.
- Gavin, P.R., Gillette, E.L., 1982. Radiation response of the canine cardiovascular system. *Radiat. Res.* 90, 489–500.
- Gaya, A.M., Ashford, R.F., 2005. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 17, 153–159.
- Georges, G.E., Storb, R.F., 1997. Experimental and clinical experience with hematopoietic stem cell transplants. *Stem Cells* 15, 73–94.
- Ghiassi-nejad, M., Zakeri, F., Assaei, R.G., et al., 2004. Long-term immune and cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. *J. Environ. Radioact.* 74, 107–116.
- Giblin, F.J., 2000. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 16, 121–135.
- Giblin, F.J., McCready, J.P., Schrimsher, L., et al., 1987. Peroxide-induced effects on lens cation transport following inhibition of glutathione reductase activity in vitro. *Exp. Eye Res.* 45, 77–91.
- Giblin, F.J., Padgaonkar, V.A., Leverenz, V.R., et al., 1995. Nuclear light scattering, disulfide formation and membrane damage in lenses of older guinea pigs treated with hyperbaric oxygen. *Exp. Eye Res.* 60, 219–235.
- Gidali, J., 2002. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoietic system in mouse. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 114–119.
- Gillette, S.L., Gillette, E.L., Powers, B.E., et al., 1989. Ureteral injury following experimental intraoperative radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 791–798.
- Gillette, E.L., Mahler, P.A., Powers, B.E., et al., 1995. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1309–1318.
- Girinsky, T., Cordova, A., Rey, A., et al., 2000. Thallium-201 scintigraphy is not predictive of late cardiac complications in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1503–1506.
- Glanzmann, C., Huguenin, P., Lutolf, U.M., et al., 1994. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 30, 43–54.

- Gleeson, H.K., Shalet, S.M., 2004. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 11, 589–602.
- Godekmerdan, A., Ozden, M., Ayar, A., et al., 2004. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Arch. Med. Res.* 35, 324–328.
- Goldmann, H., 1933. Genesis of heat cataract. *Arch. Ophthalmol.* 9, 314.
- Gonzales, D.G., Van Dijk, J.D., 1983. Experimental studies on the response of growing bones to X-ray and neutron irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 671–677.
- Gorizontov, P.D., Belousova, O.I., Fedotova, M.I., 1983. *Stress and the Blood System*. Meditsina, Moscow.
- Goto, M., 2001. Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes : pattern of aging in progeroid syndromes. *Gann. Monogr. Cancer Res.* 49, 27–39.
- Gottlöber, P., Steinert, M., Weiss, M., et al., 2001. The outcome of local radiation injuries : 14 years of follow-up after the Chernobyl accident. *Radiat. Res.* 155, 409–416.
- Graham, M.V., Purdy, J.A., Emami, B., et al., 1999. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3 D treatment for non–small cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 323–329.
- Green, D.M., Whitton, J.A., Stovall, M., et al., 2002. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 1070–1080.
- Griffith, T.P., Pirie, A., Vaughan, J., 1985. Possible cataractogenic effect of radionuclides deposited within the eye from the blood stream. *Br. J. Ophthalmol.* 69, 219–227.
- Grigoryev, Y.G., Popov, V.I., Shifirkin, A.V., et al., 1986. *Somatic Effects of Chronic Gamma Irradiation*. Energoatomizdat, Moscow.
- Gross, N.J., 1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J. Lab. Clin. Med.* 95, 19–31.
- Guidos, C., 2006. Thymus and T-lymphocyte development : what is new in the 21 st Century? *Immunol. Rev.* 209, 5–9.
- Gusev, I.A., Mettler, F.A., Guskova, A.K., 2001. *Medical Management of Radiation Accidents*, second ed. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Guskova, A.K., 1999. Fifty years of the nuclear industry in Russia–through the eyes of a physician. *Atom. Energy* 87, 903–908.
- Guskova, A.K., 2000. Neurological syndromes of chronic radiation sickness. *Radiat. Risk*, 66–71 (special issue).
- Guskova, A.K., 2004. Radiation–induced lung injuries in man. *Prob. Tubercul. Pulmon. Dis.* 3, 41–43.
- Guskova, A.K., Baysogolov, G.D., 1971. *Radiation Sickness in Man*. Meditsina, Moscow.
- Guskova, A.K., Gusev, L.A., Okladnikova, N.D., 2002. Russian concept of chronic radiation disease in man. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 19–23.
- Gyenes, G., Fornander, T., Carlens, P., et al., 1996. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy : a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 899–905.
- Hagemann, R.F., 1976. Intestinal cell proliferation during fractionated abdominal irradiation. *Br. J. Radiol.* 49, 56–61.
- Hagemann, R.F., Sigdestad, C.P., Leshner, S., 1971. Intestinal crypt survival and total and per crypt levels of proliferative cellularity following irradiation : single x-ray exposures. *Radiat. Res.* 46, 533–546.
- Hahn, F.F., Romanov, S.A., Guilmette, R.A., et al., 2004. Plutonium microdistribution in the lungs of Mayak workers. *Radiat. Res.* 161, 568–581.
- Hall, E.J., Brenner, D.J., Worgul, B., et al., 2005. Genetic susceptibility to radiation. *Adv. Space Res.* 35, 249–253.
- Hall, P., Granath, F., Lundell, M., et al., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat. Res.* 152, 190–195.

- Hall, P., Adami, H.O., Trichopoulos, D., et al., 2004. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood : Swedish population based cohort study. *BMJ* 328, 19.
- Ham Jr., W.T., 1953. Radiation cataract. *AMA Arch. Ophthalmol.* 50, 618–643.
- Hamilton, D.R., Murray, J.D., Ball, C.G., 2006. Cardiac health for astronauts : coronary calcification scores and CRP as criteria for selection and retention. *Aviat. Space Environ. Med.* 77, 377–387.
- Hamlet, R., Heryet, J.C., Hopewell, J.W., et al., 1986. Late changes in pig skin after irradiation from beta - emitting sources of different energy. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 51–54.
- Hancock, S.L., Cox, R.S., McDougall, I.R., 1991. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 325, 599–605.
- Hancock, S.L., Tucker, M.A., Hoppe, R.T., 1993. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270, 1949–1955.
- Hanna, C., O'Brien, J.E., 1963. Lens epithelial cell proliferation and migration in radiation cataracts. *Radiat. Res.* 19, 1–11.
- Hanoux, V., Pairault, C., Bakalska, M., et al., 2007. Caspase-2 involvement during ionizing radiation-induced oocyte death in the mouse ovary. *Cell Death Differ.* 14, 671–681.
- Harding, C.V., Reddan, J.R., Unakar, N.J., et al., 1971. The control of cell division in the ocular lens. *Int. Rev. Cytol.* 31, 215–300.
- Harding, J.J., Crabbe, M.J.C., 1984. The lens : Development, proteins, metabolism and cataract. In : Davson, H. (Ed.), *The Eye*, third ed. Academic Press, Orlando, Florida, pp. 207–492.
- Harley, N.H., Albert, R.E., Shore, R.E., et al., 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. Estimation of the dose to the thyroid and pituitary glands and other structures of the head and neck. *Phys. Med. Biol.* 21, 631–642.
- Harling, H., Balslev, I., 1988. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. *Am. J. Surg.* 155, 517–519.
- Harris, E.E., Correa, C., Hwang, W.T., et al., 2006. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J. Clin. Oncol.* 24, 4100–4106.
- Hasterlik, R.J., Finkel, A.J., Miller, C.E., 1964. The cancer hazards of industrial and accidental exposure to radioactive isotopes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 114, 832–837.
- Haston, C.K., Travis, E.L., 1997. Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Res.* 57, 5286–5291.
- Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Devik, F., et al., 1983. Effects of dose fractionation on late roentgen radiation damage of rat small intestine. *Acta Radiol. Oncol.* 22, 381–384.
- Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Berstad, T., et al., 1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. *Acta Radiol. Oncol.* 24, 555–560.
- Hauer-Jensen, M., Poulakos, L., Osborne, J.W., 1988. Effects of accelerated fractionation on radiation injury of the small intestine : a new rat model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1205–1212.
- Hauer-Jensen, M., Poulakos, L., Osborne, J.W., 1990. Intestinal complications following accelerated fractionated x-irradiation. An experimental study in the rat. *Acta Oncol.* 29, 229–234.
- Hauptmann, M., Mohan, A.K., Doody, M.M., et al., 2003. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 157, 239–248.
- Hawkins, M.M., Smith, R.A., 1989. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors : probable effects of abdominal irradiation. *Int. J. Cancer* 43, 399–402.
- Hayashi, T., Kusunoki, Y., Hakoda, M., et al., 2003. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 129–136.
- Hayes, B.P., Fisher, R.F., 1979. Influence of a prolonged period of low-dosage X-rays on the optic and ultrastructural appearances of cataract of the human lens. *Br. J. Ophthalmol.* 63, 457–464.
- Haynes, J.C., Machtay, M., Weber, R.S., et al., 2002. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. *Laryngoscope* 112, 1883–1887.



- Heikens, J., Michiels, E.M., Behrendt, H., et al., 1998. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur. J. Cancer* 34, 1592-1597.
- Heller, C.G., 1967. Radiobiological factors in manned space flight. In: Langham, W.H. (Ed.), Report of the Space Radiation Study Panel of the Life Sciences Committee. National Academy of Sciences, Washington, DC.
- Henderson, M.A., Valluri, S., DesRosiers, C., et al., 2009. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 172, 129-133.
- Hendry, J.H., Lord, B.I. (Eds.), 1995. *Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia*. Taylor and Francis, London.
- Herrmann, T., 1997. Radiation reactions in the gonads: importance in patient counseling. *Strahlenther. Onkol.* 173, 493-501.
- Herrmann, T., Voigtmann, L., Knorr, A., et al., 1986. The time-dose relationship for radiation-induced lung damage in pigs. *Radiother. Oncol.* 5, 127-135.
- Hicks, R.M., 1975. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 50, 215-246.
- Hill, R.P., 2005. Radiation effects on the respiratory system. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 75-81.
- Hiller, R., Sperduto, R.D., Podgor, M.J., et al., 1997. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. *Arch. Ophthalmol.* 115, 1113-1118.
- Holm, K., Nysom, K., Rasmussen, M.H., et al., 1996. Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 18, 163-170.
- Holsclaw, D.S., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., et al., 1989. Stationary radiation cataracts: an animal model. *Exp. Eye Res.* 48, 385-398.
- Holsclaw, D.S., Rothstein, H., Medvedovsky, C., Worgul, B.V., 1994. Modulating radiation cataractogenesis by hormonally manipulating lenticular growth kinetics. *Exp. Eye Res.* 59, 291-296.
- Hong, J.H., Chiang, C.S., Campbell, I.L., et al., 1995. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 619-626.
- Hooning, M.J., Aleman, B.M., Van Rosmalen, A.J., et al., 2006. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1081-1091.
- Hooning, M.J., Botma, A., Aleman, B.M., et al., 2007. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 365-375.
- Hoopes, P.J., Gillette, E.L., Benjamin, S.A., 1985. The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog. *Radiat. Res.* 104, 406-419.
- Hopewell, J.W., 1986. Mechanisms of the actions of radiation on skin and underlying tissues. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 39-51.
- Hopewell, J.W., 2003. Radiation-therapy effects on bone density. *Med. Pediatr. Oncol.* 41, 208-211.
- Hopewell, J.W., Young, C.M., 1982. The effect of field size on the reaction of pig skin to single doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 55, 356-361.
- Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J., 1988. Radiobiological studies with pig skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1047-1050.
- Hopewell, J.W., Van der Kogel, A.J., 1999. Pathophysiological mechanisms leading to the development of late radiation-induced damage to the central nervous system. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 33, 265-275.
- Hopewell, J.W., Trott, K.R., 2000. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 56, 283-288.
- Hopewell, J.W., Foster, J.L., Young, C.M., et al., 1979. Late radiation damage to pig skin. *Radiology* 130, 783-788.
- Hopewell, J.W., Coggle, J.E., Wells, J., et al., 1986. The acute effects of different energy beta-emitters on pig and mouse skin. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 47-51.
- Hopewell, J.W., Barnes, D.W., Robbins, M.E., et al., 1988. The relative biological effectiveness of frac-

- tionated doses of fast neutrons (42 MeV d ! Be) for normal tissues in the pig. I. Effects on the epidermis and dermal vascular/connective tissues. *Br. J. Radiol.* 61, 928–938.
- Hopewell, J.W., Calvo, W., Reinhold, H.S., 1989. Radiation damage to late-reacting normal tissues. In : Steel, G.G., Adams, G.E., Horwich, A. (Eds.), *Radiobiological Basis of Radiotherapy*. Elsevier Scientific Publications, Amsterdam.
- Hopewell, J.W., Nyman, J., Turesson, I., 2003. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation : a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 513–524.
- Horst, E., Seidel, M., Micke, O., et al., 2002. Functional evaluation of the human pancreas before and in the early period after hyperfractionated accelerated radiochemotherapy. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 37, 17–25.
- Horstmann, L.L., Jy, W., Jimenez, J.J., et al., 2004. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front. Biosci.* 9, 1118–1135.
- Horwitz, J., Jaffe, N.S., 1992. Lens and cataract. In : Podos, S.M., Yanoff, M. (Eds.), *Textbook of Ophthalmology*, Vol. 3. Gower, New York.
- Hosokawa, Y., Sakakura, Y., Tanaka, L., et al., 2007. Effects of local and whole body irradiation on appearance of osteoclasts during wound healing of tooth extraction sockets in rats. *J. Radiat. Res.* 48, 273–280.
- Hourihan, F., Mitchell, P., Cumming, R.G., 1999. Possible associations between computed tomography scan and cataract : the Blue Mountains Eye Study. *Am. J. Public Health* 89, 1864–1866.
- Hovdenak, N., Fajardo, L.F., Hauer-Jensen, M., 2000. Acute radiation proctitis : a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1111–1117.
- Hrafinkelsson, J., Nilsson, K., Soderberg, M., 1987. Tolerance of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Acta Oncol.* 26, 269–272.
- Hsieh, W.A., Lin, I.F., Chang, W.P., et al., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in <sup>60</sup>Co-contaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 173, 197–204.
- Hu, P., Meyers, S., Liang, F.X., et al., 2002. Role of membrane proteins in permeability barrier function : uroplakin ablation elevates urothelial permeability. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 283, F 1200–F 1207.
- Huddart, R.A., Norman, A., Shahidi, M., et al., 2003. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 1513–1523.
- Hull, M.C., Morris, C.G., Pepine, C.J., et al., 2003. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290, 2831–2837.
- Husebye, E., Hauer-Jensen, M., Kjorstad, K., et al., 1994. Severe late radiation enteropathy is characterized by impaired motility of proximal small intestine. *Dig. Dis. Sci.* 39, 2341–2349.
- Husebye, E., Skar, V., Hoverstad, T., et al., 1995. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with Gram-negative bacilli in late radiation enteropathy. *Gastroenterology* 109, 1078–1089.
- IAEA, 2000. *The Radiological Accident in Istanbul*. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- ICRP, 1969. *Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose*. ICRP Publication 14. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP, 1984. *Non-stochastic effects of irradiation*. ICRP Publication 41. *Ann. ICRP* 14(3).
- ICRP, 1991 a. *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21(1–3).
- ICRP, 1991 b. ICRP Publication 59. *Ann. ICRP* 21(2).
- ICRP, 1992. *The biological basis for dose limitation in the skin*. ICRP Publication 59. *Ann. ICRP* 22(2).
- ICRP, 2000. *Radiopathology of skin and eye and radiation risk*. ICRP Publication 85. *Ann. ICRP* 30(2).

- ICRP, 2006. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. Ann. ICRP 36(1/2).
- ICRP, 2007 a. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- ICRP, 2007 b. Radiological protection in medicine. ICRP Publication 105. Ann. ICRP 37(6).
- Ikezo, J., Takashima, S., Morimoto, S., et al., 1988. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am. J. Roentgenol.* 150, 765-770.
- Imaizumi, M., Usa, T., Tominaga, T., et al., 2006. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 295, 1011-1022.
- Ivanov, V.K., Maksioutov, M.A., Chekin, S.Y., et al., 2006. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys.* 90, 199-207.
- Iwakura, Y., Ishigame, H., 2006. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J. Clin. Invest.* 116, 1218-1222.
- Jaal, J., Dorr, W., 2005. Early and long-term effects of radiation on intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in mouse urinary bladder endothelium. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 387-395.
- Jaal, J., Dorr, W., 2006 a. Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. *Radiother. Oncol.* 80, 250-256.
- Jaal, J., Dorr, W., 2006 b. Radiation induced inflammatory changes in the mouse bladder: the role of cyclooxygenase-2. *J. Urol.* 175, 1529-1533.
- Jaal, J., Dorr, W., 2006 c. Radiation induced late damage to the barrier function of small blood vessels in mouse bladder. *J. Urol.* 176, 2696-2700.
- Jackson, A., 2001. Partial irradiation of the rectum. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 215-223.
- Jackson, A., Skwarchuk, M.W., Zelefsky, M.J., et al., 2001. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 685-698.
- Jacobson, B.S., 2005. Cataracts in retired actinide-exposed radiation workers. *Radiat. Prot. Dosim.* 113, 123-125.
- Jaenke, R.S., Angleton, G.M., 1990. Perinatal radiation-induced renal damage in the beagle. *Radiat. Res.* 122, 58-65.
- Jaenke, R.S., Robbins, M.E., Bywaters, T., et al., 1993. Capillary endothelium. Target site of renal radiation injury. *Lab. Invest.* 68, 396-405.
- Jagsi, R., Griffith, K.A., Koelling, T., et al., 2006. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 2779-2785.
- Jahson, S., Westerborn, O., Gerdin, B., 1992. Prognosis of surgically treated radiation-induced damage to the intestine. *Eur. J. Surg. Oncol.* 18, 487-493.
- Jeganathan, V.S., Wang, J.J., Wong, T.Y., 2008. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 31, 1905-1912.
- Jereczek-Fossa, B.A., Alterio, D., Jassem, J., et al., 2004. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat. Rev.* 30, 369-384.
- Jinaratana, V., 2001. The radiological accident in Thailand. In: Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F.M. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation-accident Preparedness: the Clinical Care of Victims*. Parthenon, New York, pp. 283-301.
- Johnston, C.J., Piedboeuf, B., Baggs, R., et al., 1995. Differences in correlation of mRNA gene expression in mice sensitive and resistant to radiation-induced pulmonary fibrosis. *Radiat. Res.* 142, 197-203.
- Joiner, M.C., Field, S.B., 1988. The response of mouse skin to irradiation with neutrons from the 62 MV cyclotron at Clatterbridge, U.K. *Radiother. Oncol.* 12, 153-166.
- Joiner, M.C., Johns, H., 1988. Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. *Radiat. Res.* 114, 385-398.

- Joiner, M.C., Bentzen, S.M., 2009. Fractionation : the linear-quadratic approach. In : Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 102-119.
- Joiner, M.C., Rojas, A., Johns, H., 1992. A test of equal effect per fraction in the kidney of the mouse. *Radiat. Res.* 130, 227-235.
- Joiner, M.C., Rojas, A., Johns, H., 1993. Renal damage in the mouse : repair kinetics at 2 and 7 Gy per fraction. *Radiat. Res.* 134, 355-363.
- Jones, J.A., McCarten, M., Manuel, K., et al., 2007. Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. *Aviat. Space Environ. Med.* 78, A 56-A 66.
- Jose, J.G., 1978. The role of DNA damage, its repair and its misrepair in the etiology of cataract : a review. *Ophthalm. Res.* 10, 52-62.
- Jose, J.G., Ainsworth, E.J., 1983. Cataract production in mice by heavy charged argon, neon, and carbon particles. *Radiat. Res.* 94, 513-528.
- Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology—an occupational hazard? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45 (Suppl. S 2005), 388.
- Karasek, K., Constine, L.S., Rosier, R., 1992. Sarcoma therapy : functional outcome and relationship to treatment parameters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24, 651-656.
- Karp, C.L., Fazio, J.R., Culbertson, W.W., Green, W.R., 1991. True exfoliation of the lens capsule. *Arch. Ophthalmol.* 117, 1078-1080.
- Kaspar, L.V., Seed, T.M., 1984. CFU-GM colony-enhancing activity in sera of dogs under acute and chronic gamma-irradiation regimens. *Acta Haematol.* 71, 189-197.
- Kavanagh, B.D., Pan, C.C., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 101-S 107.
- Keane, T.J., Van Dyk, J., Rider, W.D., 1981. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation : the relationship with total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7, 1365-1370.
- Kellett, M., Potten, C.S., Rew, D.A., 1992. A comparison of in vivo cell proliferation measurements in the intestine of mouse and man. *Epithel. Cell Biol.* 1, 147-155.
- Kelnar, C.J., McKinnell, C., Walker, M., et al., 2002. Testicular changes during infantile 'quiescence' in the marmoset and their gonadotrophin dependence : a model for investigating susceptibility of the prepubertal human testis to cancer therapy? *Hum. Reprod.* 17, 1367-1378.
- Khokhryakov, V.F., Menshikh, Z.S., Migunova, N.I., 1996. On the probability of the development of pneumosclerosis and lung cancer among workers exposed to plutonium aerosol inhalation. *Iss. Radiat. Saf.* 2, 51-55.
- Kim, T.H., Cho, K.H., Pyo, H.R., et al., 2005. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 235, 208-215.
- Kim, J.H., Park, J.W., Kim, T.H., et al., 2007. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 813-819.
- Kim, K.P., Miller, D.L., Balter, S., et al., 2008. Occupational radiation doses to operators performing cardiac catheterization procedures. *Health Phys.* 94, 211-227.
- Kinsella, T.J., Sindelar, W.F., DeLuca, A.M., et al., 1988. Tolerance of the canine bladder to intraoperative radiation therapy : an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 939-946.
- Kirkpatrick, J.P., Van der Kogel, A.J., Schultheiss, T.E., 2010. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (Suppl.), S 42-S 49.
- Kirsch, D.G., Santiago, P.M., di Tomasso, E., et al., 2010. p 53 controls radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice independent of apoptosis. *Science* 327, 593-596.
- Kirillova, E.N., 1985. Normal killer function in CBA mice as affected by long-term intake of tritium oxide. *Radiobiologia* 25, 792-795.

- Kirilova, E.N., Muksinova, K.N., Skukovskaia, T.L., 1988. Effect of prolonged continuous external irradiation on humoral immunity indices of mice. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 22, 62–65.
- Kirilova, E.N., Revina, V.S., Sokolova, S.N., 1991. Impairment of immunity and long-term effects of 239 Pu in rats. *Radiobiologiya* 31, 357–360.
- Kleiman, N.J., 2007. Radiation cataract. In: *Radiation Protection ; New Insights in Radiation Risk and Basic Safety Standards*. 145. European Commission Proceedings of the Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards of the Article 31 Group of Experts, European Commission. Directorate-General for Energy and Transport. Radiation Protection Series 145, pp. 81–95.
- Kleiman, N.J., Spector, A., 1993. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr. Eye Res.* 12, 423–431.
- Kleiman, N.J., Worgul, B.V., 1994. Lens. In: *Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol. 1*. J.P. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, pp. 1–39.
- Kleiman, N.J., Wang, R.R., Spector, A., 1990. Hydrogen peroxide-induced DNA damage in bovine lens epithelial cells. *Mutat. Res.* 240, 35–45.
- Kleiman, N.J., Cabrera, M., Duran, G., Ramirez, R., Duran, A., Vañó, E., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, Presentation abstract 511/D 656.
- Klein, B.E., Klein, R., Linton, K.L., et al., 1993. Diagnostic X ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Public Health* 83, 588–590.
- Klein, B.E., Klein, R., Lee, K.E., et al., 2008. Incidence of age-related cataract over a 15-year interval: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 115, 477–482.
- Kline, J.C., Buchler, D.A., Boone, M.L., et al., 1972. The relationship of reactions to complications in the radiation therapy of cancer of the cervix. *Radiology* 105, 413–416.
- Knee, R., Fields, R.S., Peters, L.J., 1985. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* 4, 1–7.
- Knowles, J.F., Trott, K.R., 1987. Experimental irradiation of the rat ureter: the effects of field size and the presence of contrast medium on incidence and latency of hydronephrosis. *Radiother. Oncol.* 10, 59–66.
- Koch, H.R., Hockwin, O., 1980. Radiation cataractogenesis. In: *Lerman, S. (Ed.), Radiation Energy and the Eye*. MacMillan, New York, pp. 286–310.
- Kodama, K., Fujiwara, S., Yamada, M., et al., 1996. Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. *World Health Stat. Q* 49, 7–16.
- Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157, 275–280.
- Konenkov, V.I., Trufakin, V.A., 2002. Genetic differences in the reactions of the immune system of humans and experimental animals to radiation exposure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 133, 312–316.
- Koshurnikova, N.A., Aristov, V.P., Lemberg, V.K., et al., 1972. Mechanism of development of plutonium-induced pulmonary sclerosis. *Health Phys.* 22, 753–754.
- Kossenko, M.M., Thomas, T.L., Akleyev, A.V., et al., 2005. The Techa River cohort: study design and follow-up methods. *Radiat. Res.* 164, 591–601.
- Kost, S., Dorr, W., Keinert, K., et al., 2002. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 695–702.
- Kraft, M., Oussoren, Y., Stewart, F.A., et al., 1996. Radiation-induced changes in transforming growth factor beta and collagen expression in the murine bladder wall and its correlation with bladder function. *Radiat. Res.* 146, 619–627.
- Kremer, L.C., Van Dalen, E.C., Offringa, M., et al., 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 19, 191–196.
- Kreuzer, M., Kreisheime, M., Kandel, M., et al., 2006. Mortality from cardiovascular diseases in the



- German uranium miners cohort study, 1946–1998. *Radiat. Environ. Biophys.* 45, 159–166.
- Kuck, J., 1970. Metabolism of the lens. In : Graymore, C.N. (Ed.), *Biochemistry of the Eye*. Academic Press, London, pp. 261–318.
- Kunkler, P.B., Farr, R.F., Luxton, R.W., 1952. The limit of renal tolerance to X-rays : an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. *Br. J. Radiol.* 25, 192–201.
- Kupfer, C., 1985. Bowman lecture. The conquest of cataract : a global challenge. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 104, 1–10.
- Kusunoki, Y., Kyoizumi, S., Yamaoka, M., et al., 1999. Decreased proportion of CD 4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. *Radiat. Res.* 152, 539–543.
- Kuszak, J.R., Brown, H.G., 1994. Embryology and anatomy of the lens. In : Albert, D.M., Jakobiec, F.A. (Eds.), *Principles and Practice of Ophthalmology : Basic Sciences*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 82–96.
- Kwa, S.L., Lebesque, J.V., Theuws, J.C., et al., 1998. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose : an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42, 1–9.
- Lacoste–Collin, L., Jozan, S., Cances–Lauwers, V., et al., 2007. Effect of continuous irradiation with a very low dose of gamma rays on life span and the immune system in SJL mice prone to B-cell lymphoma. *Radiat. Res.* 168, 725–732.
- Ladi, E., Yin, X., Chtanova, T., et al., 2006. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. *Nat. Immunol.* 7, 338–343.
- Lagrange, J.L., Thyss, A., Caldani, C., et al., 1988. Toxicity of a combination of ABVD chemotherapy and mediastinal irradiation for Hodgkin’s disease patients with massive initial mediastinal involvement. *Bull. Cancer* 75, 801–806.
- Land, C.E., 1980. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209, 1197–1203.
- Land, C.E., Zhumadilov, Z., Gusev, B.I., et al., 2008. Ultrasound–detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. *Radiat. Res.* 169, 373–383.
- Landuyt, W., Fowler, J., Ruifrok, A., et al., 1997. Kinetics of repair in the spinal cord of the rat. *Radiother. Oncol.* 45, 55–62.
- Langberg, C.W., Sauer, T., Reitan, J.B., et al., 1992. Tolerance of rat small intestine to localized single dose and fractionated irradiation. *Acta Oncol.* 31, 781–787.
- Langberg, C.W., Waldron, J.A., Baker, M.L., et al., 1994. Significance of overall treatment time for the development of radiation–induced intestinal complications. An experimental study in the rat. *Cancer* 73, 2663–2668.
- Langberg, C.W., Hauer–Jensen, M., 1996 a. Influence of fraction size on the development of late radiation enteropathy. An experimental study in the rat. *Acta Oncol.* 35, 89–94.
- Langberg, C.W., Hauer–Jensen, M., 1996 b. Optimal interfraction interval to minimize small bowel radiation injury in treatment regimens with two fractions per day : an experimental study in a rat model. *Radiother. Oncol.* 41, 249–255.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., et al., 2002. CNS late–effects after ALL therapy in childhood. Part III. Neuropsychological performance in long–term survivors of childhood ALL : impairments of concentration, attention, and memory. *Med. Pediatr. Oncol.* 38, 320–328.
- Langley, R.K., Mortimer, C.B., McCulloch, C., 1960. The experimental production of cataracts by exposure to heat and light. *Arch. Ophthalmol.* 63, 473–488.
- Larsen, A., Reitan, J.B., Aase, S., et al., 2007. Long–term prognosis in patients with severe late radiation enteropathy : a prospective cohort study. *World J. Gastroenterol.* 13, 3610–3613.
- Lauk, S., 1987. Endothelial alkaline phosphatase activity loss at an early stage in the development of radiation–induced heart disease in rats. *Radiat. Res.* 110, 118–128.
- Lauk, S., Trott, K.R., 1990. Endothelial cell proliferation in the rat heart following local heart irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 57, 1017–1030.

- Lauk, S., Kizsel, Z., Buschmann, J., et al., 1985. Radiation-induced heart disease in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 801–808.
- Laurent, O., Metz-Flamant, C., Rogel, A., et al., 2010. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 83, 935–944.
- Lawton, C.A., Cohen, E.P., Barber-Derus, S.W., et al., 1991. Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 67, 2795–2800.
- Lawton, C.A., Barber-Derus, S.W., Murray, K.J., et al., 1992. Influence of renal shielding on the incidence of late renal dysfunction associated with T-lymphocyte depleted bone marrow transplantation in adult patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 681–686.
- Lee, S.P., Leu, M.Y., Smathers, J.B., et al., 1995. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 375–389.
- Lehnert, B.E., Dethloff, L.A., Finkelstein, J.N., et al., 1991. Temporal sequence of early alterations in rat lung following thoracic X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 60, 657–675.
- Leinfelder, P.J., Kerr, H.D., 1936. Roentgen-ray cataract an experimental, clinical, and microscopic study. *Am. J. Ophthalmol.* 19, 739–756.
- Leinfelder, P.J., Riley, E.F., 1956. Further studies of effects of X-radiation on partially shielded lens of rabbit. *AMA Arch. Ophthalmol.* 55, 84–86.
- Leiper, A.D., Stanhope, R., Preece, M.A., et al., 1988. Precocious or early puberty and growth failure in girls treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Horm. Res.* 30, 72–76.
- Lerman, S., 1962. Radiation cataractogenesis. *N.Y. State J. Med.* 62, 3075–3085.
- Leshner, S., Bauman, J., 1969. Cell kinetic studies of the intestinal epithelium : maintenance of the intestinal epithelium in normal and irradiated animals. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 30, 185–198.
- Letschert, J.G., Lebesque, J.V., Aleman, B.M., et al., 1994. The volume effect in radiation-related late small bowel complications : results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother. Oncol.* 32, 116–123.
- Lett, J.T., Lee, A.C., Cox, A.B., 1991. Late cataractogenesis in rhesus monkeys irradiated with protons and radiogenic cataract in other species. *Radiat. Res.* 126, 147–156.
- Levegrun, S., Ton, L., Debus, J., 2001. Partial irradiation of the brain. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 259–267.
- Levitt, S.H., 1992. Cardiac damage following radiation treatment of primary breast cancer : assessing the risk, exploring the cause. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 1157–1158.
- Levy, P., Menzelxhiu, A., Paillot, B., et al., 1993. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 105, 905–909.
- Lewis, C.A., Smith, P.G., Stratton, I.M., et al., 1988. Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. *Br. J. Radiol.* 61, 212–220.
- Li, Y.Q., Jay, V., Wong, C.S., 1996. Oligodendrocytes in the adult rat spinal cord undergo radiation-induced apoptosis. *Cancer Res.* 56, 5417–5422.
- Li, Y.Q., Chen, P., Haimovitz-Friedman, A., et al., 2003. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res.* 63, 5950–5956.
- Li, Y.Q., Chen, P., Jain, V., et al., 2004. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood-spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. *Radiat. Res.* 161, 143–152.
- Libby, P., 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 868–874.
- Lievens, Y., Vanuytsel, L., Rijnders, A., et al., 1996. The time course of development of late side effects after irradiation of the prostate with multiple fractions per day. *Radiother. Oncol.* 40, 147–152.
- Lindholt, J., Hansen, P.T., 1986. Prostatic carcinoma : complications of megavoltage radiation therapy. *Br. J. Urol.* 58, 52–54.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2008. A systematic review of epidemiological associations be-

- tween low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 169, 99–109.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 49, 139–153.
- Littley, M.D., Shalet, S.M., Beardwell, C.G., et al., 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 31, 363–373.
- Liu, Q., Jiang, B., Jiang, L.-P., et al., 2008. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a 60 Co radiation accident in Henan province in China. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 49, 63–69.
- Liu, X.D., Ma, S.M., Liu, S.Z., 2003. Effects of 0.075 Gy X-ray irradiation on the expression of IL-10 and IL-12 in mice. *Phys. Med. Biol.* 48, 2041–2049.
- Livesey, E.A., Brook, C.G., 1989. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch. Dis. Child.* 64, 593–595.
- Ljubimova, N.V., Levitman, M.K., Plotnikova, E.D., et al., 1991. Endothelial cell population dynamics in rat brain after local irradiation. *Br. J. Radiol.* 64, 934–940.
- Lloyd, R.D., Taylor, G.N., Miller, S.C., et al., 2001. Review of <sup>239</sup>Pu and <sup>226</sup>Ra effects in beagles. *Health Phys.* 81, 691–697.
- Lonnerholm, G., Carlson, K., Bratteby, L.E., et al., 1991. Renal function after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 8, 129–134.
- Lord, B.I., 1965. Haemopoietic changes in the rat during growth and during continuous gamma irradiation of the adult animal. *Br. J. Haematol.* 11, 525–536.
- Lundbeck, F., Overgaard, J., 1992. Early and late changes in the normal mouse bladder reservoir function due to irradiation and cis-DDP. *Br. J. Cancer* 66, 99–105.
- Lundbeck, F., Oussoren, Y., Stewart, F.A., 1993. Early and late damage in the mouse bladder after radiation combined with cyclophosphamide or cisplatin, evaluated by two different functional assays. *Acta Oncol.* 32, 679–687.
- Luntz, M.H., 1992. Clinical types of cataract. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology*. J.B. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, p. 9.
- Lushbaugh, C.C., Ricks, R.C., 1972. Some cytokinetic and histopathologic considerations of irradiated male and female gonadal tissues. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 6, 228–248.
- Lusis, A.J., 2000. Atherosclerosis. *Nature* 407, 233–241.
- Luxton, R.W., 1961. Radiation nephritis. A long-term study of 54 patients. *Lancet* 2, 1221–1224. Lyaginskaya, A.M., 2004. Reproductive system. Moscow Publisher, Izdat, Moscow, pp. 352–421.
- MacVittie, T.J., Monroy, R., Vigneulle, R.M., et al., 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission-neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. *Radiat. Res.* 128, S 29–S 36.
- MacVittie, T.J., Farese, A.M., Jackson III, W., 2005. Defining the full therapeutic potential of recombinant growth factors in the post radiation-accident environment: the effect of supportive care plus administration of G-CSF. *Health Phys.* 89, 546–555.
- Mah, K., Poon, P.Y., Van Dyk, J., et al., 1986. Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 10, 736–743.
- Mah, K., Van Dyk, J., Keane, T., et al., 1987. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 179–188.
- Maj, J.G., Paris, F., Haimovitz-Friedman, A., et al., 2003. Microvascular function regulates intestinal crypt response to radiation. *Cancer Res.* 63, 4338–4341.
- Malyzhev, V.A., Pelevina, I.I., Afanasev, G.G., et al., 1993. Immune system status under effect of low levels of ionizing radiation: studies within the 10 kilometer zone of accident at Chernobyl nuclear plant. *Radiat. Biol. Radioecol.* 33, 470–478.

- Manda, K., Ueno, M., Moritake, T., et al., 2007. Radiation-induced cognitive dysfunction and cerebellar oxidative stress in mice : protective effect of alpha-lipoic acid. *Behav. Brain Res.* 177, 7-14.
- Marcus Jr., R.B., Million, R.R., 1990. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 3-8.
- Marks, L.B., Spencer, D.P., Bentel, G.C., et al., 1993. The utility of SPECT lung perfusion scans in minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26, 659-668.
- Marks, L.B., Carroll, P.R., Dugan, T.C., et al., 1995. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1257-1280.
- Marks, L.B., Munley, M.T., Bentel, G.C., et al., 1997. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 563-570.
- Marks, L.B., Yu, X., Prosnitz, R.G., et al., 2005. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 214-223.
- Marks, L.B., Bentzen, S.M., Deasy, J.O., et al., 2010 a. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 70-S 76.
- Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010 b. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 10-S 19.
- Martel, M.K., Ten Haken, R.K., Hazuka, M.B., et al., 1994. Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 575-581.
- Martel, M.K., Sahijdak, W.M., Ten Haken, R.K., et al., 1998. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 155-161.
- Martin, C., Martin, S., Viret, R., et al., 2001. Low dose of the gamma acute radiation syndrome (1.5 Gy) does not significantly alter either cognitive behavior or dopaminergic and serotonergic metabolism. *Cell Mol. Biol.* 47, 459-465.
- Martin, J.D., Buckley, A.R., Graeb, D., et al., 2005. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1197-1205.
- Mastaglia, F.L., McDonald, W.I., Watson, J.V., et al., 1976. Effects of x-radiation on the spinal cord : an experimental study of the morphological changes in central nerve fibres. *Brain* 99, 101-122.
- Masuda, K., Reid, B.O., Hunter, N., et al., 1990. Bone growth retardation induced by single and multifractionated irradiation. *Radiother. Oncol.* 18, 137-145.
- Matanoski, G.M., Sartwell, P., Elliot, E., et al., 1984. Cancer risks in radiologists and radiation workers. In : Boice, J.D. Jr., Fraumeni, J.F. Jr. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis : Epidemiology and Biological Significance*. Raven Press, New York.
- Matsubara, K., Koshida, K., Noto, K., et al., 2011. Estimation of organ-absorbed radiation doses during 64-detector CT coronary angiography using different acquisition techniques and heart rates : a phantom study. *Acta Radiol.* 52, 632-637.
- Matsuda, H., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1981. The effect of X-irradiation on cation transport in rabbit lens. *Exp. Eye Res.* 33, 253-265.
- McAvoy, J.W., 1978. Cell division, cell elongation and distribution of alpha-, beta- and gamma-crystallins in the rat lens. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 44, 149-165.
- McChesney, S.L., Gillette, E.L., Orton, E.C., 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1169-1174.
- McChesney, S.L., Gillette, E.L., Powers, B.E., 1989. Response of the canine lung to fractionated irradiation : pathologic changes and isoeffect curves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16, 125-132.
- McDonald, S., Rubin, P., Phillips, T.L., et al., 1995. Injury to the lung from cancer therapy : clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1187-1203.
- McGale, P., Darby, S.C., 2005. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases : a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat. Res.* 163, 247-257.

- McGale, P., Darby, S.C., 2008. Commentary : a dose-response relationship for radiation-induced heart disease-current issues and future prospects. *Int. J. Epidemiol.* 37, 518-523.
- McGale, P., Darby, S.C., Hall, P., et al., 2011. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother. Oncol.* 100, 67-75.
- McGeoghegan, D., Binks, K., Gillies, M., et al., 2008. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int. J. Epidemiol.* 37, 506-518.
- McLaughlin, T.P., Monahan, S.P., Pruvost, N.L., et al., 2000. A Review of Critically Accidents, 2000 Revision. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.
- McNamara, M.P., Bjornstad, K.A., Chang, P.Y., et al., 2001. Modulation of lens cell adhesion molecules by particle beams. *Phys. Med.* 17(Suppl. 1), 247-248.
- Meacham, L.R., Sklar, C.A., Li, S., et al., 2009. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy : a report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch. Intern. Med.* 169, 1381-1388.
- Mehta, V., 2005. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer : pulmonary function, prediction, and prevention. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 5-24.
- Meistrich, M.L., 1993. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur. Urol.* 23, 136-141.
- Meistrich, M.L., 1998. Hormonal stimulation of the recovery of spermatogenesis following chemo- or radiotherapy. Review article. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 106, 37-45.
- Merriam Jr., G.R., Focht, E.F., 1962. A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 60, 35-52.
- Merriam Jr., G.R., Szechter, A., 1973. The effect of age on the radiosensitivity of rat lenses. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 71, 88-108.
- Merriam Jr., G.R., Szechter, A., 1975. The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat. Res.* 62, 488-497.
- Merriam Jr., G.R., Worgul, B.V., 1983. Experimental radiation cataract-its clinical relevance. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 59, 372-392.
- Merriam Jr., G.R., Szechter, A., Focht, E.F., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 5, 346-385.
- Metz-Flamant, C., Bonaventure, A., Milliat, F., et al., 2009. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease : a review of epidemiological studies. *Rev. Epidemiol. Sante Publiq.* 57, 347-359.
- Michalowski, A., 1986. The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy. *Clin. Radiol.* 37, 203-207.
- Michalski, J.M., Gay, H., Jackson, A., et al., 2010. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 123-S 129.
- Mikhailina, T.N., Vinogradova, M.E., 1992. Formation of radiation and involution cataracts in man exposed to radiation. *Vestn. Oftalmol.* 108, 40-44.
- Mikryukova, L.D., Ostroumova, E.V., Ekgardt, V.F., et al., 2004. Incidence of visual disturbances among residents of the Techa riverside villages. 11 th International Congress of the International Radiation Protection Association Abstract 1 e 14. Madrid, Spain, 23-28.
- Mitchel, R.E.J., Hasu, M., Bugden, M., et al., 2011. Low-dose radiation exposure and atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Radiat. Res.* 175, 665-676.
- Minamoto, A., Taniguchi, H., Yoshitani, N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 80, 339-345.
- Minamoto, A., Neriishi, K., Nakashima, E., 2011. UV radiation may explain intercity difference for cataract in A-bomb survivors. *J. Photochem. Photobiol. B.* 103, 105-110.
- Modan, B., Ron, E., Werner, A., 1977. Thyroid cancer following scalp irradiation. *Radiology* 123, 741-



- 744.
- Molineux, G., Testa, N.G., Hendry, J.H., et al., 1987. The radiation sensitivity of the haemopoietic microenvironment—effect of dose rate on ectopic ossicle formation. *Radiother. Oncol.* 10, 157–161.
- Monti, P., Wysocki, J., Van der Meeren, A., et al., 2005. The contribution of radiation-induced injury to the gastrointestinal tract in the development of multi-organ dysfunction syndrome or failure. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 89–94.
- Moonen, L., Van der Voet, H., Horenblas, S., et al., 1997. A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 537–542.
- Morgan, G.W., Breit, S.N., 1995. Radiation and the lung : a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 361–369.
- Morin Doody, M., Lonstein, J.E., Stovall, M., et al., 2000. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 25, 2052–2063.
- Morris, G.M., Hopewell, J.W., 1986. Changes in the cell kinetics of pig epidermis after repeated daily doses of X rays. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 34–38.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., 1991. Influence of nephrotoxic drugs on the late renal toxicity associated with bone marrow transplant conditioning regimens. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20, 333–337.
- Moulder, J.E., Holcenberg, J.S., Kamen, B.A., et al., 1986. Renal irradiation and the pharmacology and toxicity of methotrexate and cisplatin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1415–1418.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 2004. Impact of angiotensin II type 2 receptor blockade on experimental radiation nephropathy. *Radiat. Res.* 161, 312–317.
- Muggenburg, B.A., Wolff, R.K., Mauderly, J.L., et al., 1988. Cardiopulmonary function of dogs with plutonium-induced chronic lung injury. *Radiat. Res.* 115, 314–324.
- Muirhead, C.R., O'Hagan, J.A., Haylock, R.G., et al., 2009. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure : third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer* 100, 206–212.
- Muksinova, K.N., Mushkachyova, G.S., 1990. Cellular and Molecular Basis for Rearrangement of Hemopoiesis in Long-term Radiation Exposures. *Energoatomizdat, Moscow*, p. 161.
- Muksinova, K., Kirillova, E.N., Zakharova, M.L., et al., 2006. A repository of bio-specimens from Mayak workers exposed to protracted radiation. *Health Phys.* 90, 263–265.
- Mulhern, R.K., Kovnar, E., Langston, J., et al., 1992. Long-term survivors of leukemia treated in infancy : factors associated with neuropsychologic status. *J. Clin. Oncol.* 10, 1095–1102.
- Mulhern, R.K., Merchant, T.E., Gajjar, A., et al., 2004. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* 5, 399–408.
- Mulrooney, D.A., Yeazel, M.W., Kawashima, T., et al., 2009. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer : retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 339, b 4606.
- Murros, K.E., Toole, J.F., 1989. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch. Neurol.* 46, 449–455.
- Murzina, L.D., Muksinova, K.N., 1982. Cell dynamics in the lymphoid organs during prolonged administration of tritium oxide in different quantities. *Radiobiologiya* 22, 365–368.
- Muzaffar, K., Collins, S.L., Labropoulos, N., et al., 2000. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 110, 1811–1814.
- Myrehaug, S., Pintilie, M., Tsang, R., et al., 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma : supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk. Lymphoma* 49, 1486–1493.
- Nagasaki, S., Shibata, Y., Inoue, S., et al., 1994. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 272, 364–370.
- Nagayama, H., Misawa, K., Tanaka, H., et al., 2002. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. *Bone Marrow Transplant.* 29,

197-204.

- Nagler, A., Naparstek, E., Drakos, P., et al., 1996. The role of hematopoietic growth factors following bone marrow transplantation in an acute radiation accident : a case report. In : MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advancement in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 311-319.
- Nakashima, E., Fujiwara, S., Funamoto, S., 2002. Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors : a longitudinal study. *Radiat. Res.* 158, 346-351.
- Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002 : a threshold analysis. *Health Phys.* 90, 154-160.
- Nance, M.A., Berry, S.A., 1992. Cockayne syndrome : review of 140 cases. *Am. J. Med. Genet.* 42, 68-84.
- NCRP, 1989. *Guidance on Radiation Received in Space Activities*. Report No. 89. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 1993. *Limitation of Exposure to Ionizing Radiation*. Report No. 116. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 2000. *Radiation Protection Guidance for Activities in Low-Earth Orbit*. Report No. 132. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Nefedov, I.I., Nefedova, I.I., Palyga, G.F., 2000. The genetic sequelae of irradiation in mammals (a review of the literature). *Radiat. Biol. Radioecol.* 40, 358-372.
- Neriishi, K., Nakashima, E., Delongchamp, R.R., 2001. Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 475-482.
- Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors : radiation dose response and threshold. *Radiat. Res.* 168, 404-408.
- Newcomb, C.H., Van Dyk, J., Hill, R.P., 1993. Evaluation of isoeffect formulae for predicting radiation-induced lung damage. *Radiother. Oncol.* 26, 51-63.
- Newman, L.S., Mroz, M.M., Ruttenber, A.J., 2005. Lung fibrosis in plutonium workers. *Radiat. Res.* 164, 123-131.
- Nieder, C., Schill, S., Kneschaurek, P., et al., 2007 a. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients : impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother. Oncol.* 82, 301-307.
- Nieder, C., Andratschke, N., Astner, S.T., 2007 b. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. *Radiat. Oncol.* 2, 23.
- Nilsson, G., Holmberg, L., Garmo, H., et al., 2005. Increased incidence of stroke in women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 41, 423-429.
- Nilsson, G., Holmberg, L., Garmo, H., et al., 2009. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. *Br. J. Cancer* 100, 811-816.
- Nishimura, R.D., Roumanas, E., Beumer, J., et al., 1998. Restoration of irradiated patients using osseointegrated implants : current perspectives. *J. Prosthet. Dent.* 79, 641-647.
- Nordal, R.A., Wong, C.S., 2004. Intercellular adhesion molecule-1 and blood-spinal cord barrier disruption in central nervous system radiation injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 474-483.
- Nordal, R.A., Wong, C.S., 2005. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62, 279-287.
- Novakova-Jiresova, A., Van Luijk, P., Van Goor, H., et al., 2005. Pulmonary radiation injury : identification of risk factors associated with regional hypersensitivity. *Cancer Res.* 65, 3568-3576.
- Novosyolova, E.G., Safonova, M.V., 1994. Functional activity of splenic T- and B-lymphocytes in rats under the conditions of continuous exposure to low dose rates of gamma-radiation. *Radiat. Biol. Radioecol.* 34, 407-413.
- Ogilvy-Stuart, A.L., Clayton, P.E., Shalet, S.M., 1994. Cranial irradiation and early puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 1282-1286.
- Okladnikova, N.D., 2001. Chronic radiation sickness induced by exposure to external, or predominantly

- external gamma-radiation in man. Izdat, Moscow, pp. 253-274.
- Okladnikova, N.D., Guskovava, A.K., 2001. Clinical toxicology of plutonium and americium compounds. *Radiat. Med.* 3, 328-369.
- Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. *Sci. Total Environ.* 142, 9-17.
- Okladnikova, N.D., Kudryavtseva, T.I., Belyayeva, Z.D., 2002. Plutonium pneumosclerosis, outcomes of a long-term medical follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 1, 42-49.
- Okladnikova, N.D., Sumina, M.V., Pesternikova, V.S., et al., 2007. Long-term consequences of external gamma-radiation according to the results of the observation of the personnel of the first atomic power plant in the country. *Klin. Med. (Mosk.)* 85, 21-26.
- Okuno, T., 1994. Thermal effect of visible light and infra-red radiation (IR-A, IR-B and IR-C) on the eye: a study of infra-red cataract based on a model. *Ann. Occup. Hyg.* 38, 351-359.
- Olive, M., Blanco, R., Rivera, R., et al., 1995. Cell death induced by gamma irradiation of developing skeletal muscle. *J. Anat.* 187, 127-132.
- Oliver, L.N., Buttner, P.G., Hobson, H., et al., 2007. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Int. J. Cardiol.* 126, 216-223.
- Omran, A.R., Shore, R.E., Markoff, R.A., et al., 1978. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis: psychiatric and psychometric evaluation. *Am. J. Public Health* 68, 561-567.
- Osborne, J.W., 1956. Prevention of intestinal radiation death by removal of the irradiated intestine. *Radiat. Res.* 4, 541-546.
- Osborne, J.W., Prasad, K.N., Zimmerman, G.R., 1970. Changes in the rat intestine after X-irradiation of exteriorized short segments of ileum. *Radiat. Res.* 43, 131-142.
- Otake, M., Schull, W.J., 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat. Res.* 92, 574-595.
- Otsuka, M., Meistrich, M.L., 1992. Acceleration of late radiation damage of the kidney by unilateral nephrectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 71-78.
- Otsuka, M., Meistrich, M.L., 1990. Cell proliferation and abnormal nuclei induced by radiation in renal tubule epithelium as an early manifestation of late damage. *Radiat. Res.* 123, 285-291.
- Overgaard, M., 1988. Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Acta Oncol.* 27, 117-122.
- Padgaonkar, V., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1989. Disulfide cross-linking of urea-insoluble proteins in rabbit lenses treated with hyperbaric oxygen. *Exp. Eye Res.* 49, 887-899.
- Pakala, R., Leborgne, L., Cheneau, E., et al., 2003. Radiation-induced atherosclerotic plaque progression in a hypercholesterolemic rabbit: a prospective vulnerable plaque model? *Cardiovasc Radiat. Med.* 4, 146-151.
- Pan, C.C., Kavanagh, B.D., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation associated liver injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S94-S100.
- Pandey, R., Shankar, B.S., Sharma, D., et al., 2005. Low dose radiation induced immuno modulation: effect on macrophages and CD 8+ T cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 801-812.
- Pang, W., 2000. Role of muscle-derived cells in hematopoietic reconstitution of irradiated mice. *Blood* 95, 1106-1108.
- Paris, F., Fuks, Z., Kang, A., et al., 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 293, 293-297.
- Parker, R.G., 1972. Tolerance of mature bone and cartilage in clinical radiation therapy. Radiation effect and tolerance, normal tissue. In: Vaeth, J.M. (Ed.), *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Kager, Basel and University Park Press, Baltimore, pp. 312-331.
- Parkins, C.S., Fowler, J.F., 1986. The linear quadratic fit for lung function after irradiation with X-rays

- at smaller doses per fraction than 2 Gy. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 320–323.
- Parkins, C.S., Whitsed, C.A., Fowler, J.F., 1988. Repair kinetics in mouse lung after multiple X-ray fractions per day. *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 429–443.
- Parsons, C.L., Boychuk, D., Jones, S., et al., 1990. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J. Urol.* 143, 139–142.
- Paszat, L.F., Mackillop, W.J., Groome, P.A., et al., 1998. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Cancer Registries. *J. Clin. Oncol.* 16, 2625–2631.
- Pateder, D.B., Eliseev, R.A., O'Keefe, R.J., et al., 2001. The role of autocrine growth factors in radiation damage to the epiphyseal growth plate. *Radiat. Res.* 155, 847–857.
- Paterson, R., 1948. *The Treatment of Malignant Disease by Radium and X Rays.* Edward Arnold, London.
- Pecaut, M.J., Nelson, G.A., Gridley, D.S., 2001. Dose and dose rate effects of whole-body gamma-irradiation. I. Lymphocytes and lymphoid organs. *In Vivo* 15, 195–208.
- Peeters, S.T., Hoogeman, M.S., Heemsbergen, W.D., et al., 2005. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1142–1152.
- Pesternikova, V.S., Okladnikova, N.D., 2003. Evaluation of the parameters of the morphological composition of peripheral blood in patients with chronic radiation syndrome of a 40-year period of follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 3, 60–66.
- Pesternikova, V.S., Okladnikova, N.D., 2004. Assessment of bone marrow hemopoiesis in patients with chronic radiation sickness after 40 years of follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 4, 41–45.
- Peter, R.U., 1996. The cutaneous radiation syndrome. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries.* Pergamon, New York, pp. 237–241.
- Peters, L.J., Ang, K.K., Thames Jr., H.D., 1988. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer. A critical comparison of different strategies. *Acta Oncol.* 27, 185–194.
- Phillips, T.L., Margolis, L., 1972. Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 6, 254–273.
- Picker, L.J., Butcher, E.C., 1992. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Ann. Rev. Immunol.* 10, 561–591.
- Pieters, R.S., Niemierko, A., Fullerton, B.C., et al., 2006. Cauda equina tolerance to high-dose fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 251–257.
- Pirie, A., Flanders, P.H., 1957. Effect of X-rays on partially shielded lens of the rabbit. *AMA Arch. Ophthalmol.* 57, 849–854.
- Pitts, D.G., Cullen, A.P., 1991. Determination of infrared radiation levels for acute ocular cataractogenesis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 4, 285–287.
- Pop, L.A., Van der Plas, M., Ruifrok, A.C., et al., 1998. Tolerance of rat spinal cord to continuous interstitial irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 681–689.
- Post, J.G., te Poele, J.A., Oussoren, Y., et al., 1995. The influence of intravesical photodynamic therapy on subsequent bladder irradiation tolerance. *Radiother. Oncol.* 37, 124–130.
- Potten, C.S., 1985. The cellular basis of skin injury after cytotoxic insult. *Br. J. Cancer (Suppl. 7)*, 47–58.
- Potten, C.S., 1995. Structure, function and proliferative organisation of mammalian gut. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), *Radiation and Gut.* Elsevier, Amsterdam, pp. 1–31.
- Potten, C.S., 2004. Radiation, the ideal cytotoxic agent for studying the cell biology of tissues such as the small intestine. *Radiat. Res.* 161, 123–136.
- Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1995. *Radiation and Gut.* Elsevier, Amsterdam.
- Potten, C.S., Taylor, Y., Hendry, J.H., 1988. The doubling time of regenerating clonogenic cells in the crypts of the irradiated mouse small intestine. *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 1041–1051.
- Powers, B.E., Thames, H.D., Gillette, S.M., et al., 1998. Volume effects in the irradiated canine spinal

- cord : do they exist when the probability of injury is low? *Radiother. Oncol.* 46, 297–306.
- Prato, F.S., Kurdyak, R., Saibil, E.A., et al., 1977. Regional and total lung function in patients following pulmonary irradiation. *Invest. Radiol.* 12, 224–237.
- Preston, D.L., Ron, E., Yonehara, S., et al., 2002. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 94, 1555–1563.
- Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., et al., 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13 : Solid cancer and noncancer disease mortality : 1950–1997. *Radiat. Res.* 160, 381–407.
- Puntenney, I., Schoch, D., 1953. Studies on the mechanism of lens injury in radiation cataract. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 51, 285–300.
- Quastler, H., Lanzl, E.F., Keller, M.E., et al., 1951. Acute intestinal radiation death. Studies on roentgen death in mice, III. *Am. J. Physiol.* 164, 546–556.
- Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Zhang, X., et al., 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 563–572.
- Rabinowe, S.N., Soiffer, R.J., Tarbell, N.J., et al., 1991. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood* 77, 1837–1844.
- Radnot, M., 1969. Effects of irradiation of the eye lens. *Atom. Energy Rev.* 7, 129–166.
- Rafael-Hurtado, M., Alanis, A., Raul-Alvarez, T., et al., 1996. Recombinant human granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor for the treatment of bone marrow aplasia in accidentally irradiated (60 Co) patients : report of three new cases. In : MacVittie, T.J., Weiss, T.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries : Advances in the Biosciences*, Vol. 94. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 295–301.
- Raju, U., Gumin, G.J., Tofilon, P.J., 2000. Radiation-induced transcription factor activation in the rat cerebral cortex. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1045–1053.
- Rancati, T., Schwarz, M., Allen, A.M., et al., 2010. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 64–S 69.
- Rao, S.D., Frame, B., Miller, M.J., et al., 1980. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch. Intern. Med.* 140, 205–207.
- Rastegar, N., Eckart, P., Mertz, M., 2002. Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 240, 543–547.
- Rebora, A., Crovato, F., 1987. PIBI(D)S syndrome-trichothiodystrophy with xeroderma pigmentosum (group D) mutation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 16, 940–947.
- Rees, G.S., Daniel, C.P., Morris, S.D., et al., 2004. Occupational exposure to ionizing radiation has no effect on T- and B-cell total counts or percentages of helper, cytotoxic and activated T- cell subsets in the peripheral circulation of male radiation workers. *Int. J. Radiat. Biol.* 80, 493–498.
- Regimbeau, J.-M., Panis, Y., Gouzi, J.-L., et al., 2001. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am. J. Surg.* 182, 237–242.
- Reilly, J.J., Ventham, J.C., Newell, J., et al., 2000. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24, 1537–1541.
- Rink, H., 1985. Aging of lens epithelial cells and their possible effect on lens opacity (senile cataract). *Z. Gerontol.* 18, 164–169.
- Robbins, M.E., Bonsib, S.M., 1995. Radiation nephropathy : a review. *Scan. Microsc.* 9, 535–560.
- Robbins, M.E., Campling, D., Rezvani, M., et al., 1989. Radiation nephropathy in mature pigs following the irradiation of both kidneys. *Int. J. Radiat. Biol.* 56, 83–98.
- Robbins, M.E., Bywaters, T., Rezvani, M., et al., 1991. Residual radiation-induced damage to the kidney of the pig as assayed by retreatment. *Int. J. Radiat. Biol.* 60, 917–928.
- Robbins, M.E., Jaenke, R.S., Bywaters, T., et al., 1993. Sequential evaluation of radiation-induced glomerular ultrastructural changes in the pig kidney. *Radiat. Res.* 135, 351–364.
- Robbins, M.E., Soranson, J.A., Wilson, G.D., et al., 1994. Radiation-induced changes in the kinetics of



- glomerular and tubular cells in the pig kidney. *Radiat. Res.* 138, 107–113.
- Robinson, I.C., Fairhall, K.M., Hendry, J.H., et al., 2001. Differential radiosensitivity of hypothalamo-pituitary function in the young adult rat. *J. Endocrinol.* 169, 519–526.
- Robman, L., Taylor, H., 2005. External factors in the development of cataract. *Eye (Lond.)* 19, 1074–1082.
- Rola, R., Raber, J., Rizk, A., et al., 2004. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp. Neurol.* 188, 316–330.
- Romanenko, A., Morimura, K., Wei, M., et al., 2002. DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine. *J. Urol.* 168, 973–977.
- Ron, E., Modan, B., Floro, S., et al., 1982. Mental function following scalp irradiation during childhood. *Am. J. Epidemiol.* 116, 149–160.
- Ron, E., Modan, B., Boice Jr., J.D., et al., 1988. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 319, 1033–1039.
- Ron, E., Modan, B., Preston, D., et al., 1989. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat. Res.* 120, 516–531.
- Ron, E., Modan, B., Preston, D., et al., 1991. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* 125, 318–325.
- Rothstein, H., Worgul, B.V., Medvedovsky, C., et al., 1982. G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> arrest of cell proliferation in the ocular lens prevents development of radiation cataract. *Ophthalm. Res.* 14, 215–220.
- Rotolo, J.A., Maj, J.G., Feldman, R., et al., 2008. Bax and Bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 804–815.
- Rowley, M.J., Leach, D.R., Warner, G.A., et al., 1974. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* 59, 665–678.
- Rube, C.E., Uthe, D., Schmid, K.W., et al., 2000. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1033–1042.
- Rube, C.E., Wilfert, F., Palm, J., et al., 2004. Irradiation induces a biphasic expression of pro-inflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther. Onkol.* 180, 442–448.
- Rubin, P., Casarett, G.W., 1972. A direction for clinical radiation pathology: the tolerance dose. In: Vaeth, J.M. (Ed.), *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Karger, Basel, pp. 1–16.
- Rubin, P., Shapiro, D.L., Finklestein, J.N., et al., 1980. The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 75–77.
- Rubin, P., Finkelstein, J., Shapiro, D., 1992. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24, 93–101.
- Rubin, P., Gash, D.M., Hansen, J.T., et al., 1994. Disruption of the blood-brain barrier as the primary effect of CNS irradiation. *Radiother. Oncol.* 31, 51–60.
- Rutqvist, L.E., Lax, I., Fornander, T., et al., 1992. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 887–896.
- Sabourin, L.A., Rudnicki, M.A., 2000. The molecular regulation of myogenesis. *Clin. Genet.* 57, 16–25.
- Safwat, A., 2000. The immunobiology of low-dose total-body irradiation: more questions than answers. *Radiat. Res.* 153, 599–604.
- Sanguineti, G., Agostinelli, S., Foppiano, F., et al., 2002. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br. J. Cancer* 86, 1843–1847.
- Santoni, R., Liebsch, N., Finkelstein, D.M., et al., 1998. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 59–68.

- Sarafoglou, K., Boulad, F., Gillio, A., et al., 1997. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J. Pediatr.* 130, 210–216.
- Sasaki, H., Wong, F.L., Yamada, M., et al., 2002. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J. Clin. Epidemiol.* 55, 974–981.
- Scadden, D.T., 2006. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 441, 1075–1079.
- Schein, O.D., West, S., Muñoz, B., et al., 1994. Cortical lenticular opacification: distribution and location in a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35, 363–366.
- Schenken, L.L., Hagemann, R.F., 1975. Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. *Radiology* 117, 193–198.
- Schlattl, H., Zankl, M., Hausleiter, J., et al., 2007. Local organ dose conversion coefficients for angiographic examinations of coronary arteries. *Phys. Med. Biol.* 52, 4393–4408.
- Schmiegelow, M., Lassen, S., Poulsen, H.S., et al., 2000. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 53, 191–197.
- Schmitt, G., Zamboglou, N., 1990. Radiation effects on bone and cartilage. *Adv. Radiat. Biol.* 14, 157–176.
- Schneider, A.B., Ron, E., Lubin, J., et al., 1993. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77, 362–369.
- Schneider, A.B., Gierlowski, T.C., Shore-Freedman, E., et al., 1995. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 254–257.
- Schneider, H.J., Rovere, S., Corneli, G., et al., 2006. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 155, 559–566.
- Schuller, B.W., Binns, P.J., Riley, K.J., et al., 2006. Selective irradiation of the vascular endothelium has no effect on the survival of murine intestinal crypt stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 3787–3792.
- Schuller, B.W., Rogers, A.B., Cormier, K.S., et al., 2007. No significant endothelial apoptosis in the radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 205–210.
- Schultheiss, T.E., 2008. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 1455–1459.
- Schultheiss, T.E., Stephens, L.C., Ang, K.K., et al., 1994. Volume effects in rhesus monkey spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29, 67–72.
- Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang, K.K., et al., 1995. Radiation response of the central nervous system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1093–1112.
- Schultz, E., McCormick, K.M., 1994. Skeletal muscle satellite cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 123, 213–257.
- Schultz-Hector, S., 1992. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 149–160.
- Schultz-Hector, S., Trott, K.R., 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 10–18.
- Schultze, B., Korr, H., 1981. Cell kinetic studies of different cell types in the developing and adult brain of the rat and the mouse: a review. *Cell Tissue Kinet.* 14, 309–325.
- Schwarz, B.A., Bhandoola, A., 2006. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis. *Immunol. Rev.* 209, 47–57.
- Scott, A.S., Parr, L.A., Johnstone, P.A., 2009. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. *Radiother. Oncol.* 90, 163–165.
- Seddon, B., Cook, A., Gothard, L., et al., 2002. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 64, 53–63.
- Seed, T.M., Kaspar, L.V., 1992. Acquired radioresistance of hematopoietic progenitors (granulo-cyte/

- monocyte colony-forming units) during chronic radiation leukemogenesis. *Cancer Res.* 52, 1469–1476.
- Seed, T.M., Cullen, S.M., Kaspar, L.V., et al., 1980. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization. *Blood* 56, 42–51.
- Seed, T.M., Chubb, G.T., Tolle, D.V., et al., 1982. The ultrastructure of radiation-induced endosteal myelofibrosis in the dog. *Scan. Electron Microsc. (Pt 1)*, 377–391.
- Seed, T.M., Fritz, T.E., Tolle, D.V., et al., 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv. Space Res.* 30, 945–955.
- Semenkov, V.F., Kognovitskaia, A.I., Artem'eva, O.V., et al., 1997. Effect of low doses of radiation on the immunologic reactivity. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 124, 556–558.
- Senkus-Konefka, E., Jassem, J., 2007. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat. Rev.* 33, 578–593.
- Seppenwoolde, Y., Lebesque, J.V., de Jaeger, K., et al., 2003. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 724–735.
- Sergeyevich, L.A., Karnaukhova, N.A., 2002. Changes in the functional activity of the thymocyte synthesis induced by acute and chronic exposure to gamma-irradiation in rats. *Radiat. Biol. Radioecol.* 42, 48–53.
- Shalet, S.M., Tsatsoulis, A., Whitehead, E., et al., 1989. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J. Endocrinol.* 120, 161–165.
- Sharplin, J., Franko, A.J., 1989. A quantitative histological study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phases. *Radiat. Res.* 119, 15–31.
- Sheperd, B.E., Gutter, P., Lansdorp, P.M., et al., 2004. Estimating human hematopoietic stem cell kinetics using granulocyte telomere lengths. *Exp. Hematol.* 32, 1040–1050.
- Shi, L., Adams, M.M., Long, A., et al., 2006. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus. *Radiat. Res.* 166, 892–899.
- Shi, L., Molina, D.P., Robbins, M.E., et al., 2008. Hippocampal neuron number is unchanged 1 year after fractionated whole-brain irradiation at middle age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 526–532.
- Shichi, H., 2004. Cataract formation and prevention. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 13, 691–701.
- Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J., Hoel, D.G., 1992. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985. Part 3. Non-cancer mortality based on revised doses (DS 86). *Radiat. Res.* 130, 249–266.
- Shimizu, Y., Pierce, D.A., Preston, D.L., et al., 1999. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat. Res.* 152, 374–389.
- Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., et al., 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ* 340, b 5349.
- Shore, R.E., Albert, R.E., Pasternack, B.S., 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch. Environ. Health* 31, 21–28.
- Shore, R.E., Worgul, B.V., 1999. Overview of the epidemiology of radiation cataracts. In: Junk, A.J., Kundiev, Y., Vitte, P., Worgul, B.V. (Eds.), *Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination*. Kluwer, The Hague, pp. 183–189.
- Shore, R.E., Moseson, M., Harley, N., et al., 2003. Tumors and other diseases following childhood X-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys.* 85, 404–408.
- Shvedov, V.L., Akleyev, A.V., 2001. Radiobiology of Strontium-90. Pegas, Chelyabinsk.
- Silvain, C., Besson, I., Ingrand, P., et al., 1992. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated

- by total parenteral nutrition. *Dig. Dis. Sci.* 37, 1065–1071.
- Sindermann, J.R., Verin, V., Hopewell, J.W., et al., 2004. Biological aspects of radiation and drug-eluting stents for the prevention of restenosis. *Cardiovasc. Res.* 63, 22–30.
- Sklar, C.A., 2001. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Genet. Horm.* 17, 37–42.
- Sklar, C.A., 2002. Childhood brain tumors. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 15(Suppl. 2), 669–673.
- Sklar, C.A., Mertens, A.C., Walter, A., et al., 2000. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 35, 91–95.
- Skwarchuk, M.W., Travis, E.L., 1998. Volume effects and epithelial regeneration in irradiated mouse colorectum. *Radiat. Res.* 149, 1–10.
- Smirnov, D.G., Kirillova, E.N., Muksinova, K.N., 1990. The early changes in humoral immunity under the prolonged action of tritium oxide with different dose rates. *Radiobiologia* 30, 129–133.
- Smith, P.G., Doll, R., 1981. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br. J. Radiol.* 54, 187–194.
- Sonis, A.L., Tarbell, N., Valachovic, R.W., et al., 1990. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 66, 2645–2652.
- Sonis, S.T., Elting, L.S., Keefe, D., et al., 2004. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100, 1995–2025.
- Spector, A., 1984. The search for a solution to senile cataracts. Proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25, 130–146.
- Spector, A., 1995. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* 9, 1173–1182.
- Spector, A., Kleiman, N.J., 1992. Lens epithelial cell DNA-effect of oxidative stress, disease and aging. In: Lutgen-Dricol, E. (Ed.), *Basic Aspects of Glaucoma Research III*, Erlangen-Symposium. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp. 119–124.
- Spector, A., Kleiman, N.J., Huang, R.R., et al., 1989. Repair of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage in bovine lens epithelial cell cultures. *Exp. Eye Res.* 49, 685–698.
- Spector, A., Wang, G.M., Wang, R.R., 1993. The prevention of cataract caused by oxidative stress in cultured rat lenses. II. Early effects of photochemical stress and recovery. *Exp. Eye Res.* 57, 659–667.
- Spector, A., Wang, G.M., Wang, R.R., et al., 1995. A brief photochemically induced oxidative insult causes irreversible lens damage and cataract. II. Mechanism of action. *Exp. Eye Res.* 60, 483–493.
- Spector, A., Kuszak, J.R., Ma, W., et al., 1998. The effect of photochemical stress upon the lenses of normal and glutathione peroxidase-1 knockout mice. *Exp. Eye Res.* 67, 457–471.
- Speiser, B., Rubin, P., Casarett, G., 1973. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 32, 692–698.
- Stark, W.J., Sommer, A., Smith, R.E., 1989. Changing trends in intraocular lens implantation. *Arch. Ophthalmol.* 107, 1441–1444.
- Steinherz, L.J., 1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 126, 827–828.
- Steinman, L., 2007. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 13, 139–145.
- Stevens, G., Joiner, M., Joiner, B., et al., 1991. Early detection of damage following bilateral renal irradiation in the mouse. *Radiother. Oncol.* 20, 124–131.
- Stewart, A., 1997. A-bomb data: detection of bias in the life span study cohort. *Environ. Health Perspect.* 105(Suppl. 6), 1519–1521.
- Stewart, F.A., 1985. The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. *Radiother. Oncol.* 4, 353–362.
- Stewart, F.A., 1986. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 280–291.

- Stewart, F.A., Oussoren, Y., 1990. Re-irradiation of mouse kidneys : a comparison of re-treatment tolerance after single and fractionated partial tolerance doses. *Int. J. Radiat. Biol.* 58, 531-544.
- Stewart, F.A., Williams, M.V., 1991. The urinary tract. In : Scherer, E., Streffer, C., Trott, K.-R. (Eds.), *Medical Radiology. Radiopathology of Organs and Tissues*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 405-431.
- Stewart, F.A., Michael, B.D., Denekamp, J., 1978. Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency. *Radiat. Res.* 75, 649-659.
- Stewart, F.A., Denekamp, J., Hirst, D.G., 1980. Proliferation kinetics of the mouse bladder after irradiation. *Cell Tissue Kinet.* 13, 75-89.
- Stewart, F.A., Randhawa, V.S., Michael, B.D., et al., 1981. Repair during fractionated irradiation of the mouse bladder. *Br. J. Radiol.* 54, 799-804.
- Stewart, F.A., Randhawa, V.S., Michael, B.D., 1984. Multifraction irradiation of mouse bladders. *Radiother. Oncol.* 2, 131-140.
- Stewart, F.A., Luts, A., Begg, A.C., 1987 a. Tolerance of previously irradiated mouse kidneys to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res.* 47, 1016-1021.
- Stewart, F.A., Oussoren, Y., Luts, A., et al., 1987 b. Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney : an estimate of flexure dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 765-772.
- Stewart, F.A., Lebesque, J.V., Hart, A.A., 1988. Progressive development of radiation damage in mouse kidneys and the consequences for reirradiation tolerance. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 53, 405-415.
- Stewart, F.A., Luts, A., Lebesque, J.V., 1989. The lack of long-term recovery and reirradiation tolerance in the mouse kidney. *Int. J. Radiat. Biol.* 56, 449-462.
- Stewart, F.A., Oussoren, Y., Van Tinteren, H., et al., 1994. Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. *Int. J. Radiat. Biol.* 66, 169-179.
- Stewart, J.R., Fajardo, L.F., Gillette, S.M., et al., 1995. Radiation injury to the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1205-1211.
- Stewart, F.A., te Poele, J.A., Van der Wal, A.F., et al., 2001. Radiation nephropathy—the link between functional damage and vascular mediated inflammatory and thrombotic changes. *Acta Oncol.* 40, 952-957.
- Stewart, F.A., Heeneman, S., Te Poele, J., et al., 2006. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-/- mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am. J. Pathol.* 168, 649-658.
- Stinson, S.F., DeLaney, T.F., Greenberg, J., et al., 1991. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 1493-1499.
- Swerdlow, A.J., Higgins, C.D., Smith, P., et al., 2007. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease : a collaborative British cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 206-214.
- Tarbell, N.J., Guinan, E.C., Niemeier, C., et al., 1988. Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 99-104.
- Taylor, C.W., Nisbet, A., McGale, P., et al., 2007. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy : 1950 s-1990 s. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 1484-1495.
- Taylor, H.R., West, S.K., Rosenthal, F.S., et al., 1988. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N. Engl. J. Med.* 319, 1429-1433.
- Tefft, M., 1972. Radiation effect on growing bone and cartilage. In : Vaeth, J.M. (Ed.), *Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue*, vol. 6. *Front. Radiation Ther. Onc.*, S. Karger AG, Basel, Switzerland, pp. 289-311.
- Tefft, M., Mitus, A., Das, L., et al., 1970. Irradiation of the liver in children : review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *Am. J. Roentgenol. Ra-*



- dium. *Ther. Nucl. Med.* 108, 365–385.
- Terry, N.H., Travis, E.L., 1989. The influence of bone marrow depletion on intestinal radiation damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 569–573.
- Terry, N.H., Tucker, S.L., Travis, E.L., 1988. Residual radiation damage in murine lung assessed by pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 929–938.
- Thames, H.D., Withers, H.R., 1980. Test of equal effect per fraction and estimation of initial clonogen number in microcolony assays of survival after fractionated irradiation. *Br. J. Radiol.* 53, 1071–1077.
- Thames, H.D., Ang, K.K., Stewart, F.A., et al., 1988. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 13–19.
- Thomas, M.R., 2005. Brachytherapy : here today, gone tomorrow?. *Heart* 91 (Suppl. 3), iii 32–iii 34.
- Thompson, P.L., Mackay, I.R., Robson, G.S., et al., 1971. Late radiation nephritis after gastric X-irradiation for peptic ulcer. *Q. J. Med.* 40, 145–157.
- Thomson, A.B., Critchley, H.O., Kelnar, C.J., et al., 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 311–334.
- Thylefors, B., 1999. Avoidable blindness. *Bull. World Health Organ.* 77, 453.
- Thylefors, B., Negrel, A.D., Pararajasegaram, R., et al., 1995. Global data on blindness. *Bull. World Health Organ.* 73, 115–121.
- Tibbs, M.K., 1997. Wound healing following radiation therapy : a review. *Radiother. Oncol.* 42, 99–106.
- Tofilon, P.J., Fike, J.R., 2000. The radioresponse of the central nervous system : a dynamic process. *Radiat. Res.* 153, 357–370.
- Toogood, A.A., 2004. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm. IGF Res.* 14 (Suppl. A), S 118–S 124.
- Travis, E.L., 1980. The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 345–347.
- Travis, E.L., Down, J.D., 1981. Repair in mouse lung after split doses of X rays. *Radiat. Res.* 87, 166–174.
- Travis, E.L., Tucker, S.L., 1986. The relationship between functional assays of radiation response in the lung and target cell depletion. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 304–319.
- Travis, E.L., Followill, D., 1991. The characterization of two types of late effects in irradiated mouse colon. In : Chapman, J.D., Dewey, W.C., Whitmore, G.F. (Eds.), *Radiation Research. A Twentieth-Century Perspective*. Academic Press, San Diego, CA.
- Travis, E.L., Vojnovic, B., Davies, E.E., et al., 1979. A plethysmographic method for measuring function in locally irradiated mouse lung. *Br. J. Radiol.* 52, 67–74.
- Travis, E.L., Thames, H.D., Watkins, T.L., et al., 1987. The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 52, 903–919.
- Travis, E.L., Liao, Z.X., Tucker, S.L., 1997. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 1045–1054.
- Tronko, M.D., Brenner, A.V., Olijnyk, V.A., et al., 2006. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident : results from the first screening cycle (1998–2000) . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 4344–4351.
- Tribble, D.L., Barcellos-Hoff, M.H., Chu, B.M., et al., 1999. Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19, 1387–1392.
- Tukenova, M., Guibout, C., Oberlin, O., et al., 2010. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 1308–1315.

- Turesson, I., Notter, G., 1984. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10, 593-598.
- Turesson, I., Notter, G., 1986. Dose-response and dose-latency relationships for human skin after various fractionation schedules. *Br. J. Cancer. Suppl.* 7, 67-72.
- Tuschl, H., Kovac, R., Wottawa, A., 1990. T-lymphocyte subsets in occupationally exposed persons. *Int. J. Radiat. Biol.* 58, 651-659.
- Ubeda, C., Vañó, E., Gonzalez, L., et al., 2010. Scatter and staffdose levels in paediatric interventional cardiology: a multicentre study. *Radiat. Prot. Dosim.* 140, 67-74.
- UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988 a. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988 b. Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, p. 608.
- UNSCEAR, 2000. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex E. Occupational Radiation Exposures. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vols I and II: Scientific Annexes B and D. United Nations, New York.
- Van den Aardweg, G.J., Hopewell, J.W., Simmonds, R.H., 1988. Repair and recovery in the epithelial and vascular connective tissues of pig skin after irradiation. *Radiother. Oncol.* 11, 73-82.
- Van den Aardweg, G.J., Hopewell, J.W., Whitehouse, E.M., 1995. The radiation response of the cervical spinal cord of the pig: effects of changing the irradiated volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 51-55.
- Van den Belt-Dusebout, A.W., Nuver, J., de Wit, R., et al., 2006. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 467-475.
- Van den Belt-Dusebout, A.W., de Wit, R., Gietema, J.A., et al., 2007. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 4370-4378.
- Van der Kogel, A.J., 1986. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 207-217.
- Van der Kogel, A.J., Sissingh, H.A., Zoetelief, J., 1982. Effect of X rays and neutrons on repair and regeneration in the rat spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 2095-2097.
- Van der Maazen, R.W., Verhagen, I., Kleiboer, B.J., et al., 1992. Repopulation of O-2 A progenitor cells after irradiation of the adult rat optic nerve analyzed by an in vitro clonogenic assay. *Radiat. Res.* 132, 82-86.
- Van Dyk, J., Keane, T.J., 1989. Determination of parameters for the linear-quadratic model for radiation-induced lung damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 695.
- Van Dyk, J., Keane, T.J., Kan, S., et al., 1981. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7, 461-467.
- Van Heyningen, R., 1975. What happens to the human lens in cataract. *Sci. Am.* 233, 70-81.
- Van Kleef, E.M., Zurcher, C., Oussoren, Y.G., et al., 2000. Long-term effects of total-body irradiation on the kidney of rhesus monkeys. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 641-648.
- Van Luijk, P., Novakova-Jiresova, A., Faber, H., et al., 2005. Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss. *Cancer Res.* 65, 6509-6511.
- Van Rongen, E., Kuijpers, W.C., Madhuizen, H.T., 1990 a. Fractionation effects and repair kinetics in rat kidney. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18, 1093-1106.
- Van Rongen, E., Madhuizen, H.T., Tan, C.H., et al., 1990 b. Early and late effects of fractionated irradiation and the kinetics of repair in rat lung. *Radiother. Oncol.* 17, 323-337.

- Van Rongen, E., Thames Jr., H.D., Travis, E.L., 1993. Recovery from radiation damage in mouse lung : interpretation in terms of two rates of repair. *Radiat. Res.* 133, 225–233.
- Van Rongen, E., Kuijpers, W.C., Baten-Wittwer, A., 1994. The influence of platinum drugs on the radiation response of rat kidneys. *Radiother. Oncol.* 31, 138–150.
- Vañó, E., Gonzalez, L., Beneytez, F., et al., 1998. Lens injuries induced by occupational exposure in non – optimized interventional radiology laboratories. *Br. J. Radiol.* 71, 728–733.
- Vañó, E., Gonzalez, L., Fernandez, J.M., et al., 2006. Occupational radiation doses in interventional cardiology : a 15-year follow-up. *Br. J. Radiol.* 79, 383–388.
- Vañó, E., Gonzalez, L., Fernandez, J.M., et al., 2008. Eye lens exposure to radiation in interventional suites : caution is warranted. *Radiology* 248, 945–953.
- Vañó, E., Kleiman, N.J., Duran, A., et al., 2010. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat. Res.* 174, 490–495.
- Varma, R., Torres, M., 2004. Prevalence of lens opacities in Latinos : the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 111, 1449–1456.
- Vegesna, V., Withers, H.R., Taylor, J.M., 1989. Repair kinetics of mouse lung. *Radiother. Oncol.* 15, 115–123.
- Veinot, J.P., Edwards, W.D., 1996. Pathology of radiation-induced heart disease : a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum. Pathol.* 27, 766–773.
- Vennos, E.M., Collins, M., James, W.D., 1992. Rothmund–Thomson syndrome : review of the world literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27, 750–762.
- Verdonck, H.W., Meijer, G.J., Laurin, T., et al., 2008. Implant stability during osseointegration in irradiated and non-irradiated minipig alveolar bone : an experimental study. *Clin. Oral Implants Res.* 19, 201–206.
- Verheij, M., Dewit, L.G., Valdes Olmos, R.A., et al., 1994. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 677–683.
- Viswanathan, A.N., Yorke, E.D., Marks, L.B., et al., 2010. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 116–S 122.
- Vlasov, P.A., Kvacheva, I., 1996. The pathomorphology of the pulmonary infectious complications in acute radiation sickness (based on the autopsy data from persons who died as a result of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station). *Patomorfologiya i legochnykh infektsionnykh oslozhnenii ostroi luchевой bolezni (po materialam autopsii lits, pogibshikh v rezul'tate avarii na Chernobyl'skoi AES. Ter. Arkh.* 68, 23–26.
- Voelz, G.L., 1967. Eye-survey study of nuclear-reactor workers. *J. Occup. Med.* 9, 286–292.
- Voges, J., Treuer, H., Sturm, V., et al., 1996. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 1055–1063.
- Vogt, A., 1932. Fundamental investigations into the biology of infrared. *Klin. Monatsblat. Augenheilk.* 89, 256–258.
- Völzke, H., Werner, A., Wallaschofski, H., et al., 2005. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4587–4592.
- Von der Maase, H., Overgaard, J., Vaeth, M., 1986. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. *Radiother. Oncol.* 5, 245–257.
- Von Essen, C.F., 1948. Radiation tolerance of the skin. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 8, 311–330.
- Von Sallmann, L., 1957. The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 61, 7–19.
- Von Sallmann, L., Grimes, P., McElvain, N., 1962. Aspects of mitotic activity in relation to cell proliferation in the lens epithelium. *Exp. Eye Res.* 1, 449–456.
- Vos, J.J., Norren, D., 2004. Thermal cataract, from furnaces to lasers. *Clin. Exp. Optomol.* 87, 372–376.
- Vos, J., Aarnoudse, M.W., Dijk, F., et al., 1983. On the cellular origin and development of atheromatous plaques. A light and electron microscopic study of combined X-ray and hypercholesterolemia-in-

- duced atheromatosis in the carotid artery of the rabbit. *Virch. Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 43, 1–16.
- Vrijheid, M., Cardis, E., Ashmore, P., et al., 2007 a. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation : results from the 15–Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.* 36, 1126–1135.
- Vrijheid, M., Cardis, E., Blettner, M., et al., 2007 b. The 15–Country Collaborative Study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry : design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat. Res.* 167, 361–379.
- Vykhovanets, E.V., Chernyshov, V.P., Slukvin, I.I., et al., 2000. Analysis of blood lymphocyte subsets in children living around Chernobyl exposed long-term to low doses of cesium-137 and various doses of iodine-131. *Radiat. Res.* 153, 760–772.
- Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., et al., 2000. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother. Oncol.* 54, 11–19.
- Wagner, L.K., Archer, B.R., 1998. *Minimising Risks from Fluoroscopic X Rays. A Credentialing Program*, second ed. R.M. Partnership, The Woodlands, TX.
- Walker, K.V., Kember, N.F., 1972 a. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. I. Measurements in young male rats. *Cell Tissue Kinet.* 5, 401–408.
- Walker, K.V., Kember, N.F., 1972 b. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. II. Measurements during ageing. *Cell Tissue Kinet.* 5, 409.
- Wall, R.J., Schnapp, L.M., 2006. Radiation pneumonitis. *Respir. Care* 51, 1255–1260.
- Wallace, W.H., Shalet, S.M., Crowne, E.C., et al., 1989 a. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood : natural history and prognosis. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1, 75–79.
- Wallace, W.H., Shalet, S.M., Hendry, J.H., et al., 1989 b. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood : the radiosensitivity of the human oocyte. *Br. J. Radiol.* 62, 995–998.
- Wallace, W.H., Thomson, A.B., Kelsey, T.W., 2003. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 18, 117–121.
- Wallace, W.H., Thomson, A.B., Saran, F., et al., 2005. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62, 738–744.
- Wang, C.J., Leung, S.W., Chen, H.C., et al., 1998. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma : evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 85–91.
- Wang, J., Zheng, H., Sung, C.C., et al., 1999. The synthetic somatostatin analogue, octreotide, ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 1289–1296.
- Waselenko, J.K., MacVittie, T.J., Blakely, W.F., et al., 2004. Medical management of the acute radiation syndrome : recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann. Intern. Med.* 140, 1037–1051.
- Waterman, F.M., Dicker, A.P., 2003. Probability of late rectal morbidity in 125 I prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 342–353.
- Wei, X., Liu, H.H., Tucker, S.L., et al., 2008. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 707–714.
- Weinbren, K., Fitschen, W., Cohen, M., 1960. The unmasking by regeneration of latent irradiation effects in the rat liver. *Br. J. Radiol.* 33, 419–425.
- Weiss, E., Hirnle, P., Arnold-Bofinger, H., et al., 1999. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother. Oncol.* 53, 37–44.
- Werner-Wasik, M., Yorke, E., Deasy, J., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 86–S 93.
- Weshler, Z., Raz, A., Rosenmann, E., et al., 1988. The effects of ionizing irradiation on production of

- thromboxane and prostacyclin by the isolated perfused rat kidney. *In Vivo* 2, 289–293.
- West, S., Muñoz, B., Emmett, E.A., et al., 1989. Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch. Ophthalmol.* 107, 1166–1169.
- White, A., Hornsey, S., 1978. Radiation damage to the rat spinal cord : the effect of single and fractionated doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 51, 515–523.
- White, A., Hornsey, S., 1980. Time dependent repair of radiation damage in the rat spinal cord after X-rays and neutrons. *Eur. J. Cancer* 16, 957–962.
- Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 261–266.
- Willett, C.G., Ooi, C.J., Zietman, A.L., et al., 2000. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46, 995–998.
- Williams, M.V., Denekamp, J., 1983. Sequential functional testing of radiation-induced renal damage in the mouse. *Radiat. Res.* 94, 305–317.
- Winn, R.K., Harlan, J.M., 2005. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. *J. Thromb. Haemost.* 3, 1815–1824.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1968. Dose-survival characteristics of epithelial cells of mouse intestinal mucosa. *Radiology* 91, 998–1000.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. *Radiat. Res.* 38, 598–613.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1970. Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 17, 261–267.
- Withers, H.R., Mason, K.A., Thames Jr., H.D., 1986. Late radiation response of kidney assayed by tubule-cell survival. *Br. J. Radiol.* 59, 587–595.
- Wohl, M.E., Griscom, N.T., Traggis, D.G., et al., 1975. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. *Pediatrics* 55, 507–516.
- Wolf, N., Pendergrass, W., Singh, N., et al., 2008. Radiation cataracts : mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression. *Mol. Vis.* 14, 274–285.
- Wong, C.S., Hao, Y., 1997. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 171–179.
- Wong, C.S., Van der Kogel, A.J., 2004. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system : implications for neuroprotection. *Mol. Interv.* 4, 273–284.
- Wong, C.S., Van Dyk, J., Simpson, W.J., 1991. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother. Oncol.* 20, 3–9.
- Wong, C.S., Van Dyk, J., Milosevic, M., et al., 1994. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 575–581.
- Wong, C.S., Hao, Y., Hill, R.P., 1995. Response of rat spinal cord to very small doses per fraction : lack of enhanced radiosensitivity. *Radiother. Oncol.* 36, 44–49.
- Wong, F.L., Yamada, M., Sasaki, H., et al., 1999. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 151, 736–746.
- Worgul, B.V., 1986. Cataract analysis and the assessment of radiation risk in space. *Adv. Space Res.* 6, 285–293.
- Worgul, B.V., 1988. Accelerated heavy particles and the lens. V. Theoretical basis of cataract enhancement by dose fractionation. *Ophthalm. Res.* 20, 143–148.
- Worgul, B.V., Rothstein, H., 1975. Radiation cataract and mitosis. *Ophthalm. Res.* 7, 21–32. Worgul, B. V., Rothstein, H., 1977. On the mechanism of radiocataractogenesis. *Medikon* 6, 5–14.
- Worgul, B.V., Merriam, G.R., Szechter, A., et al., 1976. Lens epithelium and radiation cataract. I. Preliminary studies. *Arch. Ophthalmol.* 94, 996–999.
- Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., 1981. The role of inflammation in radiation cataractogenesis. *Exp. Eye*



- Res. 33, 167–173.
- Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., 1989. Cortical cataract development—an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens. Eye Toxic. Res* 6, 559–571.
- Worgul, B.V., David, J., Odrich, S., et al., 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. *Mutagenesis* 6, 495–499.
- Worgul, B.V., Smilenov, L., Brenner, D.J., et al., 2002. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 9836–9839.
- Worgul, B.V., Haskal, Z.J., Junk, A.K., 2004. Interventional radiology carries occupational risk for cataracts. *RSNA News* 14, 5–6.
- Worgul, B.V., Kleiman, N.J., David, J.D., 2005 a. A positive and a negative bystander effect influences cataract outcome in the irradiated lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 832.
- Worgul, B.V., Smilenov, L., Brenner, D.J., et al., 2005 b. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Adv. Space. Res.* 35, 254–259.
- Worgul, B.V., Kundiyeu, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat. Res.* 167, 233–243.
- WHO, 1997. Blindness and Visual Disability: Major Causes Worldwide. Fact Sheet 143. World Health Organization, Geneva. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_143/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_143/en/).
- WHO, 2004. Magnitude and Causes of Visual Impairment. Fact Sheet 282. World Health Organization, Geneva. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_282/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_282/en/).
- WHO Programme Advisory Group, 1989. Report of the Eighth Meeting of the WHO Programme Advisory Group on the Prevention of Blindness. WHO Publication 89, 17. World Health Organization, Geneva.
- Wu, C.T., Lajtha, L.G., 1975. Haemopoietic stem-cell kinetics during continuous irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 27, 41–50.
- Wynn, T.A., 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 214, 199–210.
- Yaar, I., Ron, E., Modan, M., et al., 1980. Long-term cerebral effects of small doses of X-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. *Ann. Neurol.* 8, 261–268.
- Yagunov, A.S., Tokalov, S.V., Chukhlovin, A.B., 1998. Animal Studies of Residual Haematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Dose Rate Radiation and Heavy Metals. AFRRRI Contract Report 98–3. Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD.
- Yamada, M., Naito, K., Kasagi, F., et al., 2005. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 821–826.
- Yamada, M., Wong, F.L., Fujiwara, S., et al., 2004. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. *Radiat. Res.* 161, 622–632.
- Yamada, M., Kasagi, F., Mimori, Y., et al., 2009. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors—Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J. Neurol. Sci.* 281, 11–14.
- Yarilin, A.A., 1996. Immunological disturbances. In: Burlakova, E.B. (Ed.), *Chernobyl Catastrophe Consequences: Human Health*, Moscow. Published by Nauchnyi Sovet Po Radiobiologii (Rossiiskaia Akademiia Nauk), Tsentr Ekologicheskoi Politiki Rossii, pp. 68–96.
- Yeoh, E., Horowitz, M., Russo, A., et al., 1993. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am. J. Med.* 95, 397–406.
- Yeoh, E., Holloway, R.H., Russo, A., et al., 1996 a. Effects of mediastinal irradiation on oesophageal function. *Gut* 38, 166–170.
- Yeoh, E., Sun, W.M., Russo, A., et al., 1996 b. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 1003–1010.
- Yeoh, E.K., Russo, A., Botten, R., et al., 1998. Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. *Gut* 43, 123–127.
- Yeoh, E.E., Botten, R., Russo, A., et al., 2000. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized

- prostatic carcinoma on anorectal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 915-924.
- Yeoh, E.E., Holloway, R.H., Fraser, R.J., et al., 2004. Anorectal dysfunction increases with time following radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 361-369.
- Zablotska, L.B., Bogdanova, T.I., Ron, E., et al., 2008. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident : dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). *Am. J. Epidemiol.* 167, 305-312.
- Zagars, G.K., Ballo, M.T., Lee, A.K., et al., 2004. Mortality after cure of testicular seminoma. *J. Clin. Oncol.* 22, 640-647.
- Zaharia, M., Goans, R.E., Berger, M.E., et al., 2001. Industrial radiography accident at the Yanango hydroelectric power plant. In : Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F.M. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness, The Clinical Care of Victims*. Parthenon, New York, pp. 267-281.
- Zeeb, H., Langner, I., Blettner, M., 2003. Cardiovascular mortality of cockpit crew in Germany : cohort study. *Z. Kardiol.* 92, 483-489.
- Zheng, H., Wang, J., Koteliansky, V.E., et al., 2000. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice. *Gastroenterology* 119, 1286-1296.
- Zhu, J., Emerson, S.G., 2004. A new bone to pick : osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. *Bioessays* 26, 595-599.
- Zidar, N., Ferluga, D., Hvala, A., et al., 1997. Contribution to the pathogenesis of radiation-induced injury to large arteries. *J. Laryngol. Otol.* 111, 988-990.
- Zigler Jr., J.S., Huang, Q.L., Du, X.Y., 1989. Oxidative modification of lens crystallins by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and chelated iron. *Free Radic. Biol. Med.* 7, 499-505.
- Zimmermann, J.S., Feldmann, H.J., Dorr, W., 1998. The impact of acute radiation morbidity on therapeutic outcome. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3), 1.



### 3. 正常組織の放射線応答の修飾剤

#### 3.1 用 語

(449) 正常組織の放射線応答に対する修飾剤は、通常、予防薬／放射線防護剤、緩和剤、あるいは治療薬などと呼ばれている (Stone ら, 2004)。放射線予防／防護剤は、被ばく前に与えられるもので、通常、早期の放射線化学的イベントの固定化を防ぐ、もしくは早期のイベントの結果として生じる早期の炎症性／酸化応答を防止する酸化防止剤またはフリーラジカスカベンジャである。一方、緩和剤は、放射線被ばくの直後で、放射線傷害の臨床症状が発症する前に投与され、治療薬は、症状の明らかな発症後に投与される。これら3種の薬剤は、放射線治療中のがん患者において正常組織の副作用を減少させることを目的とした前臨床試験と臨床試験で検査済みである。放射線防護剤の中で、フリーラジカスカベンジャであるアミホスチンは、おそらく最もよく知られ、かつ最も研究されている。例えば、緩和剤にはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤などが含まれ、肺、腎臓、神経、およびその他の臓器傷害の緩和に使われる。治療薬の例にはペントキシフィリンとビタミンEとの併用が含まれ、皮膚といくつかの内臓 (例えば、心臓) の線維化を改善し、また回復させる場合さえあるように見受けられる。

(450) 用語の定義は有用ではあるが、いくつか細かいことを心に留めておくことが重要である。第1に、防護剤、緩和剤および治療薬の分類は、がん治療の場合のみならず、放射線事故と放射線／核テロリズムにも適用される。しかしながら、分割照射治療により高線量被ばくした臓器における放射線応答に有効な修飾剤であっても、全身に中等度の線量の放射線で被ばくし、いくつかの臓器系で傷害が生じるような場合には有効でない可能性がある。第2に、防護剤、緩和剤、および治療薬の区別は必ずしも明白でない。例えば、フリーラジカスカベンジャと抗酸化剤は、照射時に投与すると最も効果的である一方で、被ばく後に投与しても効果があると思われるが、それは、照射後の酸化ストレスに有効であるからである。ソマトスタチン類似体は、損傷した腸内で膵臓分泌と顆粒球の遊出を阻害し、防護剤としても緩和剤としても、同様に有効であると思われる。最後に、特定の薬品 (例えば、ある免疫修飾剤および正常組織に栄養作用を及ぼす薬剤) は、放射線被ばく前に投与した場合、被ばく後に投与した場合と比較して、実際に反対の効果をもたらす場合がある。これは、複雑で急速に発展している分野であり、それゆえ、以下の章は、放射線応答に対して選ばれた一部の修飾剤のみを記述する。

## 3.2 作用機序

### 3.2.1 抗酸化物質

(451) ROSは通常、グルタチオンと抗酸化酵素であるマンガンスーパーオキシドジスムターゼ (MnSOD)、銅亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ (CuZnSOD)、カタラーゼとグルタチオンペルオキシターゼの抗酸化防御システムによって、コントロールされている。抗酸化剤は、窒素酸化物のレベルと脂質過酸化生成物の形成も抑制する。グルタチオンおよび MnSOD と CuZnSOD の酵素は、最も重要な細胞内抗酸化物質である。SOD 酵素 (Delanian ら, 1994; Lefaix ら, 1996), 種々の SOD 様小分子化合物 (Rong ら, 1999; Salvemini ら, 1999; Vujaskovic ら, 2002 a; Muscoli ら, 2003; Rabbani ら, 2007; Gauter-Fleckenstein ら, 2008), および SOD 遺伝子の供給 (Stickle ら, 1999) は、正常組織における放射線治療の有害反応を減少させるための薬剤として検討され、同様に原子力事故あるいは放射能/核テロリズムシナリオにおける、全身または局所被ばくに対する効果も調べられた (Kumar ら, 1988)。

(452) 放射線被ばくは、たとえ低線量でも、抗酸化酵素の活性の変化を引き起こす (Durovic ら, 2008; Klucinski ら, 2008)。レドックス感受性の NF- $\kappa$ B は、小線量の放射線被ばく後に活性化し、その結果、MnSOD 遺伝子発現、酵素活性と細胞の放射線感受性が亢進する (Murley ら, 2008)。

(453) いくつかの細胞株で示されている高い内因性の放射線感受性は、阻害された抗酸化活性に関係している (Tulard ら, 2003)。抗酸化酵素の抑制も、悪性形質転換の過程の決定要因となる。これらの2つの影響は、MnSOD、グルタチオンペルオキシターゼ、およびグルタチオンの減少に関連している (Bravard ら, 2002)。抗酸化物質の防護効果は、臨床はもとより、*in vitro* (試験管内) と *in vivo* (生体内) の実験研究においても示されている。食物性および内因性の抗酸化物質は、放射線損傷に対して組織を防護することが分かっている (Prasad, 2005)。

(454) 抗酸化酵素は、直接的または間接的に作用することができる。抗酸化物質は、ヒドロキシルラジカル、ペルオキシラジカル、ペルオキシ亜硝酸アニオンおよび一重項酸素を直接的に除去することで、細胞膜、細胞質内のタンパク質と核の DNA を保護している (Shirazi ら, 2007)。環状窒素酸化物は、放射線誘発ラジカルに対する直接の防護、SOD 様活性、脂質過酸化の阻害、ヘムタンパク質へのカタラーゼ様作用の提供、およびフェントン反応の阻害など、複雑なメカニズムを通じてラジカル除去活性を発揮する。抗酸化物質は、ROS の細胞毒性と突然変異誘発効果に対して防護作用を発揮するとともに、酸化損傷に対して細胞防護に働く (Soule ら, 2007)。メラトニンなどのその他の抗酸化物質もまた、いくつか重要な抗酸化酵素の活性を亢進させ、また酸化促進酵素である一酸化窒素合成酵素の活性を低下させる



(Shirazi ら, 2007)。

(455) ビタミンE やセレンなど、自然界にある抗酸化物質のいくつかは、合成抗酸化物質より放射線防護効果が低い可能性があるが、低線量および低線量率被ばくの有害効果に対して、照射後に投与した場合を含め、より長期の防護効果がある。自然の抗酸化物質は、抗酸化作用と同様に、複数の生理的効果をもたらす能力がある (Weiss と Landauer, 2003)。抗酸化物質の併用療法は、単剤よりも効果的である (Prasad, 2005)。

### 3.2.2 チオールとラジカルスカベンジャ

(456) フリーラジカルの誘導は、電離放射線の照射後に発生する最も初期の細胞事象の1つであり、ラジカルスカベンジャ (例, システイン) が50年以上にわたって、有力な放射線防護剤として認識されてきた。これらの化合物は、照射前の投与が有効であり、酸素と競合してフリーラジカルに反応するので、放射線防護の程度は、酸素圧に大きく依存し、中程度の酸素圧で最大となる (Denekamp 等, 1982)。米国ウォルターリード陸軍研究所 (Walter Reed Army Institute of Research) が、4,000以上のチオール化合物の放射性防護能力を厳密に調査し、毒性に対する効力比から見て、アミホスチン (WR-2721) が最良薬として浮上した。アミホスチンは、低pHで加水分解されるか、あるいはより高pHでアルカリホスファターゼが関与する触媒反応により、迅速に脱リン酸化され、活性代謝物WR-1065となる。正常組織内の活性代謝物の存在は、唾液腺と腸粘膜で極めて取り込みが多く、腫瘍では取り込みが低いというように大きく異なる。アミホスチンとその代謝物は、BBBを通過しないので、CNS中では防護作用は見られない。これらの活性代謝物の取り込みの違いは、正常組織と腫瘍の血管におけるアルカリホスファターゼの活性が異なることや、脱リン酸化活性に依存しているかもしれない。また、正常組織間の放射線防護係数は、唾液腺での3.0以下から、膀胱と腎臓での1.5未満まで大きく幅がある。薬剤の取り込みとクリアランス速度、組織間の脱リン酸化活性の差に加えて、酸素分圧等の因子が放射線防護の程度に影響すると思われる。アミホスチンは、一般的に正常組織で選択的に取り込まれ、活性化すると考えられるが、げっ歯類モデルやイヌ腫瘍のいくつかの前臨床データは、特に小さく低酸素でない腫瘍で、そして分割照射の後で大きな放射線防護効果を示す。(Denekamp ら, 1983; McChesney ら, 1988; Andreassen ら, 2003)。

(457) 放射線防護の主要な機序は、ラジカル除去によるものであるが、WR-1065もまた、酸素と直接反応することで局所的な低酸素状態を誘導する。チオールもまた、水素供与体として修復過程を促進し、DNAを凝縮させることで、電離がされにくくするようである。アミホスチンの副作用には、低血圧、嘔吐、およびアレルギー反応がある (Lindegaard と Grau, 2000; Andreassen ら, 2003)。

(458) アミホスチンは、いくつかの身体の部位で早期および晩発性の放射線治療による傷

害の発生率を低減させることが示されているが、放射線照射 30 分前投与の実用性、高コスト、副作用、および腫瘍防護の欠如に関する不信が依然としてあるので、広範な臨床用途が妨げられている。

### 3.2.3 アポトーシス阻害剤

(459) 正常組織のいくつかの細胞集団は、電離放射線やその他の DNA 損傷薬剤による、アポトーシスの誘導に対して感受性が高い。これらは、以下に示す細胞分裂の特定の時期と細胞の種類で見られる：胸腺細胞、リンパ球、精原細胞、毛包細胞、小腸と骨髄の幹細胞、および発生中の胚組織。アポトーシスは、タンパク質合成を必要とする能動的な過程であり、細胞種特異性が高い (Elmore, 2007)。異なる細胞種で放射線誘発アポトーシスの発生率を減少させる薬剤としては、ラジカルスカベンジャと抗酸化酵素、サイトカインと成長因子、p53 依存性応答経路の阻害剤、およびアポトーシス過程におけるカスパーゼ活性化阻害剤が含まれる (Brown と Attardi, 2005; Meyn ら, 2009)。

### 3.2.4 抗炎症剤

(460) 放射線照射は、エイコサノイド (プロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、およびロイコトリエン) の過剰産生を引き起こすが、これらは血管拡張、血管収縮、血管透過性、微小血栓の形成、および白血球の管外溢出といった、炎症反応の内因性介在因子である。動物モデルの実験研究では、広範囲の臓器や組織への照射後、数週間から数か月にわたって内因性のプロスタグランジンとトロンボキサンレベルの上昇が示されている。1つの例外は大動脈壁であり、照射するとプロスタサイクリン合成能が低下する (Michalowski, 1994)。糖質コルチコステロイドは、主としてホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性化と合成を阻害することで、過剰なエイコサノイド合成を阻害しており、それによって、細胞膜からのアラキドン酸 (プロスタノイドとロイコトリエンの前駆物質) 放出を阻害する。非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、シクロオキシゲナーゼの阻害を通じて作用する。シクロオキシゲナーゼはロイコトリエン合成に影響を与えずに、プロスタノイド合成を特異的に触媒する。ほとんどの NSAIDs は、シクロオキシゲナーゼと結合するアラキドン酸の可逆的拮抗阻害剤であるが、アスピリンは、酵素の不可逆的阻害を引き起こす。適量投与下でのアスピリンは血栓形成促進性血小板トロンボキサンを選択的に阻害して、内皮細胞由来のプロスタサイクリンをほとんど阻害しない。

(461) ほとんどの細胞種は、拡散性のエイコサノイドを合成できるので、照射後の障害である血管の血行動態、透過性、血栓性あるいは炎症状態は、内皮細胞への直接的影響と他の照射細胞によって産生された拡散性の介在因子による間接的な影響の双方によるものである。

(462) エイコサノイドは、合成することができず食物由来である多価不飽和脂肪酸 (PU-

FAs) から形成される。抗炎症性の方向に、エイコサノイド合成のバランスを移行させることによって、食物からの PUFAs の修飾が、照射された組織に有益効果を与えるという証拠がいくつもある (Hopewell ら, 1994 a, b; Moulder ら, 1998)。特に、ガンマーリノレン酸は、炎症性ロイコトリエンの生成を阻害し、更にプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)、とトロンボキサン A<sub>1</sub> の生成を増加させる。PGE<sub>1</sub> は、抗炎症性、抗血栓性、および血管拡張作用を有するが、トロンボキサン A<sub>1</sub> はトロンボキサン A<sub>2</sub> の血栓形成促進性を有していない。また、エイコサペンタエン酸は、トロンボキサンを使って、プロスタグランジンを選択的に増加させることができる。

### 3.2.5 ACE 阻害剤とレニン-アンジオテンシン系の調整

(463) レニン-アンジオテンシン系は、腎臓、肺および循環器系の血行動態の調整において、重要な役割を担っている。この負のフィードバックループでの、動脈圧の減少は、腎臓からのレニン放出を促進し、レニンはアンジオテンシノーゲンを分解してアンジオテンシン (Ang I) にする。Ang I は、ACE により強力な血管収縮物質 Ang II へと変換され、それにより血圧を上昇させる。Ang II はまた、塩類貯留を進めるためアルドステロン分泌を促進し、これが更に血圧を上昇させて、レニン分泌刺激のスイッチをオフにする。ACE 阻害剤あるいは AII 受容体拮抗薬のいずれかを使ってのレニン-アンジオテンシン系の抑制は、照射された腎臓、肺、および皮膚の機能的損傷の減少あるいは防止に有効であることが示されている (Moulder ら, 1998; 2007)。降圧剤としての機序は、腎症発症の減少に関与するかも知れないが、他のタイプの降圧剤は予防的に投与された時、放射線傷害に対する防護効果はないため、他の臓器に見られる防護効果、あるいは放射線腎症の進行阻害を完全には説明できない。

(464) カプトプリルなどのチオール含有 ACE 阻害剤は、高血圧治療に幅広く使われているが、それらはまた照射された組織中でのラジカル捕捉や内皮細胞機能防護など、他の特性も有している (Ward ら, 1988; 1992)。カプトプリルもまた、照射された腎臓において放射線誘発性の一酸化窒素活性の低下を防ぎ、AII 受容体拮抗薬は照射された組織における線維症阻害効果に寄与する可能性がある TGF- $\beta$  の、放射線誘発性の増加を防ぐ。Ang II はまた炎症促進因子であり、AP-1 や NF- $\kappa$ B を介して、接着分子と炎症性サイトカインの放出を調整している。照射された組織における Ang II の阻害は、おそらく抗炎症効果を発揮するものと考えられる (Robbins と Diz, 2006)。照射された組織中におけるレニン-アンジオテンシン系阻害の防護効果に対して考えられる他のメカニズムとしては、非照射モデルにおける線維症を促進する酸化ストレスやアルドステロンの抑制、あるいは線維芽細胞増殖の直接阻害を含んでいる (Moulder ら, 2007 で論じられている)。

### 3.2.6 成長因子とサイトカイン

(465) HGFs と非 HGFs (GFs) およびサイトカインは、標的細胞において、特異的細胞表面受容体を介して、生存、増殖、自己複製および分化を含めた種々の応答を誘発する (Kaushansky, 2006)。細胞の増殖と生存は、細胞周期阻害因子のレベルの軽減と抗アポトーシスタンパク質 Bcl-xL の増強を介して始まると思われる。例えば、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は、顆粒球前駆細胞の生存、増殖、自己複製と分化、並びに顆粒球分化系列の成熟細胞すべての生存と機能をサポートする。HGFs の外因性あるいは内因性の作用は、議論的となっている。Rieger ら (2009) による最近の研究は、G-CSF とマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) が造血系の分化系列選択を指令することを示した。彼らは、細胞外因性のサイトカインからの情報伝達経路が、細胞内の分化系列決定に影響しうることを示すためにバイオイメーキング法を使用した。

(466) *in situ* で機能する HGFs, GFs およびサイトカインの能力は、その濃度、タイミング、他の GFs やサイトカインとの相互作用、標的細胞の受容体調節、生理学的半減期、更に分化系列または幹細胞に特化した微小環境ニッチ内部の他の間質細胞との相互作用に依存する。

### 3.2.7 内皮細胞応答の修飾剤

(467) 放射線は、毛細血管内皮に重大な変化を誘発する。これらの変化は、急性放射線応答 (Paris ら, 2001; Rotolo ら, 2008) のみならず、放射線線維症の進行や傷害の慢性化のメカニズムにおいても重要な役割を担う (Wang ら, 2002 a,b; Hauer-Jensen ら, 2004)。

(468) 正常な内皮細胞は、アポトーシス細胞死に比較的耐性があるが、放射線治療で使われるような高線量照射後においてはアポトーシスを起こす。内皮細胞のアポトーシスがセラミド依存性である (Kolesnick と Fuks, 2003) ということが、内皮傷害が主な役割をもつ血管構造や臓器の傷害から防護する方法として活用されてきた。

(469) より低く、より臨床的に妥当な放射線線量照射後では、放射線の顕著な効果として、血栓出血バランスを凝血促進にシフトさせ (通常の状態では僅かに抗凝血性)、線維増殖性を増加させ、免疫細胞の遊走能や活性化特性を増強する (Hauer-Jensen ら, 2004)。

(470) 多くの「内皮細胞を中軸とする (endothelial-directed)」アプローチが、正常組織内での毒性を和らげるための試みとして研究されている (Ward ら, 1998; Wang ら, 2007 a)。しかしながら、一般的に、従来型の抗凝固剤は、有効量で使う時に顕著な出血リスクを伴うという欠点がある。以下で議論を進める別のアプローチでは、これらの障害をある程度は回避できる可能性がある。

(471) より有望な内皮細胞に基づく防護戦略の 1 つは、スタチンによるヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A (HGM-CoA) 還元酵素の阻害に関連したものである。スタチン

は、コレステロール合成における律速段階を阻害するが、脂質非依存性で、血管保護的な多くの効果を示している。これらの効果の大部分は、内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）の発現、もしくは活性を増強することにより調整される。

### 3.2.8 正常組織の放射線応答の増強剤

#### 高圧酸素

(472) 一般に、正常組織は酸素が良く供給されていると考えられ、そのため、正常組織の放射線応答は、追加的な酸素の供給には影響されないものと想定される。それにも関わらず、正常なヒト組織の放射線応答で、常圧の酸素と比較して高圧酸素による増感作用の事例がいくつかある。例えば高圧酸素下では、25-40%の線量低減が同等の皮膚応答を生じるのに必要であることや、血管のない喉頭軟骨の損傷に関しては10%の線量低減が必要となる事例がある。げっ歯類のさまざまな組織におけるこれらの効果の線量依存性に関する研究では、多くの場合、増感効果が線量とは無関係であることを示しており、これは標的組織内が均一な低酸素レベルであることを意味している（Hendry,1979）。化学的な放射線増感剤を使用したヒトにおいて、そのような増感作用に関する報告はない。しかしながら、げっ歯類の組織では、異なる組織間で同等の効果を得るのに、10-30%の放射線線量の低減が必要となる化学的な放射線増感作用の事例がある。

#### 代謝拮抗物質

(473) ゲムシタビンについては放射線治療との高い相乗効果が報告されている。これは代謝拮抗剤のヌクレオシド類似体で、DNA合成とDNA相同組換え修復を阻害し、細胞周期に影響し、細胞内代謝を調整し、更に放射線誘発アポトーシスのしきい値を低くする。ゲムシタビンは、腫瘍の放射線増感剤として使われる。効果はより小さいが、正常組織応答の放射線増感剤としても、作用する。放射線治療との中程度の相乗効果を持つものとして、5-フルオロウラシルとカベシタビンが報告されており、弱い相乗効果が、ヒドロキシウレアとメトトレキサートで報告されている（HallとGiacciaによる総説, 2006）。

#### アルキル化剤

(474) アルキル化剤は、DNAにアルキル基を付加する。それは、グアニン核酸塩基同士を架橋させ、DNA修復と正常な細胞分裂を阻害する。いくつかのアルキル化剤は、正常な細胞条件下で活性を発揮するが、その他のアルキル化剤は、シトクロム p450 による活性化が必要である。後者には、スルホン酸アルキル、エチレンジミンとメチルメラミン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアジン、イミダゾテトラジン、およびプラチナ誘導体が含まれる。げっ歯類の実験では、正常組織での放射線治療とDTIC（ダカルバジン）の影響と



の間に強い相乗作用が認められている。中程度の相乗効果はプラチナ誘導体で、更に弱い相乗効果はBCNU（ビス-クロロエチルニトロソ尿素）とCCNU（1-(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソ尿素）で指摘されている（HallとGiacciaによる総説, 2006）。

#### 抗血管新生剤

(475) 腫瘍の放射線応答を改善する抗血管新生剤の最近の使用から、正常組織内で生じる有害な影響に関する疑問が喚起された。抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）処置を受けた皮下の試験的腫瘍に照射した後、皮膚反応は増加しなかった。しかしながら、組織学的変化が腎臓で指摘されており、照射後の正常組織での晩発反応および抗VEGF処置の詳細研究が推奨された（Niederら, 2006）

#### その他の薬剤

(476) げっ歯類での放射線治療効果と正常組織での影響の顕著な増強がプレオマイシン（直接DNA鎖切断を引き起こす）、アクチノマイシンD（DNAとの錯体形成により転写を阻害）、およびマイトマイシンC（DNAとRNAの合成を阻害）について報告されている（Von der Maase, 1986; Von der Maaseら, 1986）。結腸と直腸、頭部と頸部のがん治療における放射線治療とセツキシマブの強い相乗効果も報告されている。セツキシマブは上皮細胞増殖因子受容体の二量体化とチロシキナーゼのリン酸化を防ぎ、チロシキナーゼシグナル伝達経路を阻害する。しかしながら、上皮細胞増殖因子受容体の阻害が、分割照射に対するげっ歯類の口腔粘膜の放射線応答を変化させたり、あるいは、粘膜の再構築過程を妨げたりすることは、認められなかった。紡錘体におけるチューブリンの脱重合を阻害し分裂細胞にアポトーシスを誘発するパクリタキセルは、弱い相乗作用を持つことが報告されている（HallとGiacciaによる総説, 2006）。

#### リコール反応

(477) 放射線リコール（想起）反応とは、以前に照射された部位が引き続き二次薬剤にさらされた時に起こる、炎症またはその他の反応をいう。放射線リコール反応は、様々な細胞毒性剤に起因するとされているが、最初の報告はアクチノマイシンDによるものであった。これらには、タキサン、アントラサイクリン、シタラビン、プレオマイシン、カベシタビン、ビンブラスチン、エトポシド、メソトレキサート、メルファラン、ダカルバジン、オキサリプラチン、ヒドロキシウレア、5-フルオロウラシル、およびIFNが含まれている。シンバスタチン、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、およびタモキシフェンなど、その他の無細胞毒性剤も関与が示されている。1959年の最初の報告以来、約70症例のリコール反応が報告されている（Friedlanderら, 2004; Calogluら, 2007）。以前に照射された部位への再照射も

また同様の応答を引き起こす。この場合の作用機序は、初回照射後の線量依存的な不完全回復である (Stewart, 2002)。

### 3.2.9 遺伝的因子と合併症因子

(478) いくつかのヒト遺伝性疾患は、免疫機能障害と電離放射線高感受性という特徴をもつ。毛細血管拡張性運動失調症 (AT), AT 様疾患, ナイミーヘン染色体不安定症候群, 重症複合性免疫不全 (SCID), リガーゼ IV 症候群, および Seckel 症候群はすべて、極めて高い放射線感受性を示す疾患である。程度は低いが、色素性乾皮症バリエーション, ファンconi 貧血, ヒト早老症候群, および先天性角化不全症で放射線感受性の増加が示されている。このようなヒトの DNA 修復と細胞死制御の異常は、照射に対するせい弱性を高める。これらの一部は、高発がん頻度に伴って見られる染色体不安定性を示すことが明らかになっている。染色体不安定性と腫瘍形成の両方が、DNA 代謝, DNA 修復, 細胞周期制御, あるいは、アポトーシス制御の異常に関連している (Hecht と Hecht, 1990; ICRP, 1999; Bourguignon ら, 2005)。

(479) 高感受性 (2~3 倍) を示す母集団中の個人の割合は 1% 未満であるが、これらと平均値との中間的な感受性を持つ個人の比率は、より高い (Scott, 2000)。ホモ接合体遺伝子突然変異, あるいは遺伝子発現のサイレンシングに関連した高感受性の例は、SCID マウスや ATM (修復欠損) マウスを使った実験によって、多くの組織がさまざまな程度に感受性になることを示している (Hendry と Jiang, 1994; Westphal ら, 1998)。

(480) 自己免疫疾患や後天性免疫不全症候群 (AIDS) のような免疫機能障害を伴うその他の病態でも、放射線へのより高い感受性を伴う可能性がある。放射線高感受性と免疫不全が合併することにより、これらの患者の免疫システムの放射線影響が、更に重篤化する可能性がある。放射線誘発 DNA 損傷の修復遅延やリンパ球の放射線感受性増加は、自己免疫疾患患者 (全身性エリテマトーデス, 若年性関節リウマチ, 全身性硬化症, および多発性筋炎) に見られる。(疾患の) 活動期にあるリンパ球を持つ患者は、寛解期の患者と比較して、より放射線感受性が高い (Cossu ら, 1991)。

(481) AIDS 患者は、より高い放射線毒性を示す。電離放射線は、ヒト免疫不全ウイルス-1 の複製を活性化するが、これには ROS に関連したバイスタンダー効果が発現すると思われる。より高い放射線毒性が見られるのは、この疾患に伴う免疫不全のみに依るものではなく、酸化ストレスの慢性化状態とあいまって内因性抗酸化物質量が減少したためであるのかもしれない (UNSCEAR, 2009)。

### 3.3 組織の放射線応答に対する修飾因子の影響

#### 3.3.1 造血系と免疫系

##### 背景

(482) 骨髄抑制性の放射線治療、あるいは核テロ事件や事故の結果生じた、致命的となり得る線量に被ばくした患者あるいは人にとって、各規制当局が承認した防護剤はほとんどない。多くの薬剤や、造血増殖因子 (hematopoietic growth factor, HGF)、コロニー刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) が、単独または組み合わされて、動物モデルで評価されたが、臨床試験を通り、ヒトにおける放射線誘発骨髄抑制の治療法として承認されたものはわずかである。

(483) 致命的となり得る線量を急性被ばくしたヒトに対する治療戦略は、過去 20 年間にわたる国際会議において議題となってきた。これらの戦略は損傷を軽減することを狙ったもので、もしうまく行けば、しきい線量を高くできると思われる。1993 年の会議 (MacVittie ら, 1996) および急性放射線症候群 (acute radiation syndrome, ARS) に関する医療管理のガイドライン (Waselenko ら, 2004) で、治療の合意案が提示されたが、致死量の被ばくを受けたヒトの治療に関する、米国食品医薬品局 (FDA) 承認プロトコルは、最終合意には至らなかった。深刻な被ばく者を治療するための新薬承認を促進する努力として、FDA は、「アニマルルール」として知られるガイドラインを出版した (Crawford, 2002)。この出版物は、人の倫理上の問題で、効用研究が実行されない場合に、放射線の致死効果に対する有効性を明らかにするのに必要な証拠を収集するときのガイドラインとなっている。その中で、FDA は治療効果について多くの一貫した証拠を得るために、関連のある、良く特徴付けされた動物モデルによる良くコントロールされた証拠に頼っている。

(484) 小型および大型の動物モデルにおける多くの一貫したデータベースがあり、これは、放射線による骨髄抑制と死亡の治療における、多数のサイトカインの効果を実証している。加えて、げっ歯類とヒト以外の霊長類による、幾つかの研究は、ケラチノサイト成長因子 (keratinocyte growth factor, KGF) もしくは IL-7 などのサイトカインが、それぞれ予防薬もしくは防護剤として免疫系再構築を活性化することにより、有効性であることを示している。これらの中で最も重要な事項を以下に示す。

(485) 適切な動物モデルでの治療効果であっても、そのヒトへの適用での結果は一貫するものではない。化学療法による発熱性好中球減少症、または、造血幹細胞移植に対する骨髄破壊的な状況の結果生じた、発熱性好中球減少症の治療に対して、FDA は、4 つのサイトカインを承認している。これらは、G-CSF、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、ペグ化 G-CSF および IL-11 である。

しかしながら、放射線または化学療法による免疫抑制を治療するサイトカインについては、予防薬、防護剤または治療薬として、現時点でも、近いうちに規制当局による承認が得られる見込みはない。

#### テロもしくは事故による造血性急性放射線症の治療

(486) いくつかの HGF は、事故での被ばくのケースで使われている (表 3.1)。例えば、ブラジルのゴイアニアでの<sup>137</sup>Cs 被ばく事故では、GM-CSF を用いて、ある程度の効果が認められたが、死から救うことはできなかった。その理由はおそらく適用が遅かったためであろう (Butturini ら, 1988)。致死的となり得る線量を受けた人の治療戦略は、過去 15 年間にわたり、いくつかの国際会議と、ワーキンググループのテーマとなっている (Browne ら, 1990; MacVittie ら, 1996; Ricks ら, 2002; Waselenko ら, 2004)。放射線傷害に対する治療法についての 1993 年の会議での合意 (MacVittie ら, 1996) と、アメリカ戦略的国家備蓄の放射線分科会の勧告 (Waselenko ら, 2004) に基づいて、アメリカ疾病予防管理センター (CDC) は、「放射線事故後の急性放射線症の治療におけるニューボジェン\*1」と題したプロトコルを作成

表 3.1 細胞障害性治療後の生殖腺機能の防護および刺激に対するホルモン抑制の効果のまとめ (Meistrich と Shetty, 2008)

生物種	雄におけるホルモン抑制の効果	雌におけるホルモン抑制の効果
マウス	事前抑制は内因性の精子形成を防護しない 抑制は移植した精子幹細胞の精子形成を適度に促進する 事後抑制は生き残った幹細胞の回復をわずかに刺激する	シクロフォスファミドからの始原卵胞の防護については様々な結果 始原卵胞に対する放射線防護は不可能である
ラット	事前・事後とも抑制は幹細胞からの精子形成回復を顕著に刺激する 抑制は移植した精子幹細胞の精子形成を顕著に刺激する	始原卵胞数の維持に関して、GnRH アゴニストの持続的な投与の結果は様々である (細胞障害性治療か否かに関わらない) GnRH アゴニスト (プロゲステロン以外) は照射による損傷から始原卵胞を部分的に防護する
ヒト以外の霊長類	事前・事後とも抑制は放射線照射後の精子形成の回復を促進しない	持続的な GnRH アゴニスト投与はシクロフォスファミド投与の間、始原卵胞の数を維持するが、シクロフォスファミドによる障害から防護するという証拠はない 抑制は放射線による始原卵胞消失を防護しない
ヒト	治療前、治療中の抑制はがんの化学療法もしくは放射線治療による損傷から精子形成を防護できない (6 例の研究) 治療前、治療中のテストステロンによる抑制はシクロフォスファミドによる損傷から精子形成を防護する (1 例の研究) 事後抑制が遅れると、精子形成の回復を損なう	いくつかの非無作為研究 (同時対照群を有する研究を含む) は抑制が早期卵巣機能不全を顕著に防護することを示す 小さな一無作為研究では抑制による保護効果が見られなかった

GnRH: ギナトロピン放出ホルモン

している。このプロトコルでは、3~10 Gy の範囲で被ばくし、好中球減少症が明らかな（好中球絶対数（ANC）が  $500/\mu\text{L}$  以下）造血症候群と診断された場合、医療管理（静脈輸液と抗生物質投与）と併せて、フィルグラスチム\*2  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を、皮下注射すると記載されている。治療は、被ばく後、出来るだけ早く開始し、ANCが  $1,000/\mu\text{L}$  を超えるまで、2~3日連続して行う。もしANCが  $1,000/\mu\text{L}$  を超えない場合や、あるいは一度しきい値を超えたANCが、数日間にわたり  $1,000/\mu\text{L}$  より低下した状態が維持される場合、21日を超えて治療を延期しても良い。

\*1(訳注) 日本ではG-CSFの名称が一般的。Neupogen（ニューボジェン）は米国での一般名である。

\*2(訳注) G-CSFの商品名。

### 造血性骨髄抑制の治療

(487) 全身照射と造血増殖因子（HGF）やサイトカイン投与を受けた患者の数は限られており、そのため、データベースは、大照射野の放射線が照射され、照射後の骨髄抑制がHGFの適用に当てはまるレベルでの臨床レジメンに限られている。このようなケースでは、発熱性好中球減少症（FN）の発生率が患者の20%を超える場合にリスク管理アプローチを発動すべきである。1990年代前半における3つの臨床研究では、照射初日にG-CSFを投与し、患者の循環好中球（ANC）が目標数に達するまで続けた場合の有効性が示された。G-CSFは、白血球数とANCを増加させ、感染症エピソードと抗生物質の必要性を減少させた（Knoxら、1994）。大照射野の放射線治療「期間中」にG-CSFを投与した研究において、併用療法がCD34+細胞の動員を減少させ、骨髄の能力を「減弱」させたことが示され、G-CSFの投与上の注意点として追記された（Papeら、2006）。

(488) 米国臨床腫瘍学会と欧州がん研究治療機関は、用量規定毒性およびグレード3/4の発熱性好中球減少症発症リスクと同様に、感染関連の罹患と死亡の第1のリスクファクターとして、化学療法による骨髄抑制に対するHGFの使用に関する「証拠に基づいた」臨床実践ガイドラインを発行している（Aaproら、2006；Smithら、2006）。米国のガイドラインは、全身の放射線治療で、致死線量の被ばくを受けた患者の管理にまで拡張された。それにはCSFまたはペグ化G-CSFの迅速な使用が含まれる。欧州ガイドラインでは、化学療法レジメンで発熱性好中球減少症を伴う患者が20%より多い場合にはG-CSFの使用を推奨し、発熱性好中球減少症とそれに関連した合併症を防ぐためにはCSFsとペグ化G-CSFを使用することを、一般的に推奨している。

(489) 子供や高齢者に対するCSF使用の効果は、いくつかのメタアナリシスで注目されており（Sungら、2004、2007；Wittmanら、2006）、これは、欧州高齢者タスクフォースでも同様である（Repettoら、2003）。これらの研究は、CSFを用いた一次予防が感染率と、発熱性好



中球減少症の発生率を低下させ、重篤な好中球低下期間を短縮させることを示している。

(490) CSF (G-CSF, GM-CSF, およびペグ化 G-CSF) だけが、致死的な可能性のある被ばく後の急性放射線誘発骨髄抑制の治療で利用可能な、規制当局 (FDA) に承認された薬剤である。

### 造血抑制の治療の実験データ

#### サイトカインと増殖因子

(491) サイトカインと増殖因子は、放射線被ばく後の造血回復を増強する。動物研究では、IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, M-CSF, G-CSF, ペグ化 G-CSF, G-CSF 類似剤である (ミエロポエチン), ペグ化ミエロポエチン, GM-CSF, TNF, c-kit リガンド, Flt-3 リガンド, トロンボポエチン, 巨核球増殖分化因子, VEGF, および2つの「結合」サイトカインを含むいくつかのキメラ増殖因子, さらに, 多数の G-CSF ペプチド模倣剤, または G-CSF または トロンボポエチン受容体アゴニストが, 照射後の血液新生を刺激することが示された (MacVittie と Farese 1995)。サイトカインの大半と, その誘導体は, 照射後, 最初の 24 時間以内に始めた時が, 最も有効であるが, IL-1 と TNF などのサイトカインは, 予防薬としても有効である。これらの造血増殖因子はすべて「実験室から病床へ」, つまり人体に適用するための特筆すべき「可能性」があることを示した。放射線または化学療法による骨髄抑制とその結果の罹患のコントロールは, 手の届くところまで来ていると思われる。しかしながら, 動物モデルでの前臨床的な有効性を, 臨床試験の成功に繋げることは困難で, 多くの造血増殖因子においてそれが可能となるかどうかははっきりしない。それは, 系列特異的な骨髄抑制に対する治療のために現在承認されているのが, G-CSF, ペグ化 G-CSF, GM-CSF および IL-11 のみであることからわかる。

(492) NF- $\kappa$ B 経路の活性化は, アポトーシス阻害剤, ROS スカベンジャ, およびサイトカインを含めた, 細胞の防護と組織の再生促進に関わる複数の因子を誘発する。サルモネラフラジェリンに由来するペプチド製剤 CBLB502 は, Toll 様受容体 5 (TLR5) のアゴニストで, 腫瘍特異的な抗アポトーシス機能を活性化する NF- $\kappa$ B 誘導剤として作用する。CBLB502 単独の投与は, 致死的な全身照射前に行うと, アポトーシス促進経路を抑制させて, 胃腸と造血性の急性放射線症からマウスを保護して, 生存率を向上させる効果がある。CBLB502 は, 骨髄と血中の放射線誘発細胞数減少を和らげることはなかったが, 骨髄内での顆粒球/マクロファージのコロニー形成細胞と幹細胞の集団が保護されたことから, 幹細胞と初期前駆細胞を防護すると判断された。しかしながら, ヒト以外の霊長類での追試では, 統計的に有意ではなかった (Burdelya ら, 2008)。マウスでの CBLB502 による放射線からの防護は, *SOD2* の発現増強, および複数のサイトカイン (G-CSF, IL-6, TNF $\alpha$ ) の誘導を含め, 複数の機構を含むと思われる (Burdelya ら, 2008)。

(493) げっ歯類での結果は、イヌやヒト以外の霊長類などの大型の種での確認が待たれている。大型の種で薬剤の効果が認められれば、次には、臨床プロトコルにおける放射線誘発細胞損傷もしくは放射線テロリズムや事故によって致死線量を受けた人の放射線誘発細胞損傷を治療するための臨床試験または FDA 承認下のコントロール研究をパスしなければならない。

#### 抗酸化剤

(494) 抗酸化剤による防護効果は、主に ROS 除去作用に依るものである (Tominaga ら, 2004; Prasad 2005)。アスコルビン酸、ファモチジン、メラトニン、およびテンポールといった抗酸化剤は、リンパ球の放射線誘発アポトーシスも減少させる (Zhou ら, 2006; Soule ら, 2007; Mozdarani と Ghoraeian, 2008)。ヒトの末梢血リンパ球にメラトニン (Shirazi ら, 2007)、環状ニトロキシド (Soule ら, 2007)、およびその他の抗酸化剤 (Jagetia ら, 2003) を処理すると、インビトロでの放射線誘発染色体損傷が顕著に減少することが示された。また、抗酸化剤は、DNA 損傷の修復に関わる酵素を活性化し、さらに酸化促進性の酵素である NOS の活性を減少させる (Shirazi ら, 2007)。慢性放射線被ばく後に、高ベクチン食を連続投与すると、好中球と単球の貪食活性、ナチュラルキラー活性を刺激し、同様に細胞性免疫と液性免疫を刺激する (Akleyev ら, 1995)。

(495) 最近の研究では、*FoxO* 遺伝子群とそのタンパク転写因子が、酸化ストレスに対する造血幹細胞の生存因子として重要であることが明らかになった (Tothova ら, 2007)。これらの研究からは、造血系において *FoxO1*, *FoxO3* および *FoxO4* を抑制した遺伝子組換えマウスでは、通常の細胞より多くの ROS が含まれ、これらの増加した ROS レベルは、抗酸化剤の投与によって正常に戻すことができたことが確かめられた。また、*FoxO* 遺伝子群は、*FoxO* 欠損マウスで欠失する機能である、細胞周期制御、造血幹細胞の静止期の維持、および自己複製能と長期骨髄再構築能の維持に重要であることも示唆された。*FoxO* 遺伝子群は、照射による酸化ストレスと DNA 損傷から造血幹細胞を保護し、回復させる調節タンパク質産物の、別の標的となる。*FoxO3* 転写因子が、変異 *ATM* 遺伝子の制御を介して、造血幹細胞中の ROS を抑制することを、別の研究が証明しており、そして、この抑制は、造血幹細胞プールの維持に必要である。*FoxO3* の欠損は、ROS の蓄積を増大させ、造血幹細胞の機能欠損を招く。また、これらの研究では、*FoxO* を欠損した造血幹細胞で、*ATM* の発現の減少や、その標的である p16 の発現増強が観察された。*ATM* 欠損マウスモデルを用いて、ROS レベルの上昇が、造血幹細胞に特異的な p38 MAPK のリン酸化を誘発し、同時に造血幹細胞を静止期に維持する機能の欠損を起してしまうことが証明された (Ito ら, 2006)。p38 MAPK の阻害は、造血幹細胞の再構築能力と静止期での維持機能の欠陥をレスキューする。造血幹細胞の機能と寿命を制御する分子機構を明らかにすることは、造血系への放射線影響に対して次世代の治療を開発するにあたって重要なことであろう。

### 幹細胞療法

(496) 照射後に生き残る造血幹細胞の数と質は、造血と免疫の回復に関して非常に重要である。造血幹細胞および前駆細胞の2%以上の複製能と分化能が無傷で残っている場合は、自発的な回復が起こる。造血幹細胞数がこの限界値以下に減少することは、造血細胞の置換療法を行う目安となる (Fliedner ら, 2002)。自家あるいは同種間の幹細胞移植による、造血と免疫の回復の実現可能性は、急性放射線症候群を発症した実験動物を用いて、多くの研究機関で確立されている (Chertkov, 2004)。

(497) 間葉系幹細胞 (MSC) は、非造血性の多能性前駆細胞であり、非常に低い頻度で非照射動物の骨髄、肺、および筋肉内に生着できる。全身照射は、放射線で傷ついた場所と、照射野外の両方において脳、心臓、骨髄へのヒト MSC の生着を増加させる。ヒトとマウスの MSC は、どちらも免疫抑制的であるが、マウスの MSC には、主要組織適合複合体のクラス II 分子がない (Francois ら, 2006)。MSC は、リンパ球混合培養試験で、リンパ球の増殖を低下させる。さまざまなマイトジェンにより誘発されるリンパ球増殖は、自家もしくは同種間の MSC の存在により、顕著に減少する。MSC は、多くのサイトカイン、ケモカイン、および細胞外基質タンパク質を恒常的に分泌しており、*in vitro* および *in vivo* で造血幹細胞の増殖と分化を促進する。MSC の有効利用には、造血幹細胞移植後の間質の支援による造血回復の増強や、免疫応答の修飾が含まれる (Le Blanc, 2003)。

(498) マウスに全身照射に加えて部分照射を行うと、注入した MSC の損傷した組織および部分照射部位外の組織ホーミングを増加させた (Mouiseddine ら, 2007)。霊長類では、急性放射線症による、深刻な多臓器損傷によって、組織にホーミングした MSC 数が増加したことを示す証拠がある (Chapel ら, 2003)。MSC がホーミングして、特定の組織に生着し、上皮に部位特異的に動員される機構は、まだ明らかになっていない。造血幹細胞の血管と骨髄のニッチェ、あるいは消化管ニッチェのような組織に照射 (損傷) を受けた場合には、特異的な受容体/リガンドが密度勾配をもって発現し、これが誘因、付着および生着を促進していると思われる (Chamberlain ら, 2007)。上記の通り、動物成体での生着レベルは低く、また大きな種間差があるため、臨床への適用は困難であるだろう。

### 免疫抑制の治療に関する実験データ

(499) 照射後の免疫不全状態は、早期の組織応答 (炎症)、および長期的影響 (感染性合併症、繊維症、発がんに対するリスク増加) の両方を進展させる大きな役割を担う可能性がある (UNSCEAR, 2006; Wynn, 2008)。中等度や深刻な放射線誘発リンパ球減少症からの、完全かつ機能的な免疫細胞群の回復には、造血幹細胞の再生および初期胸腺前駆細胞の産生と、それらが能力を持った胸腺に播種され続けることが必要である (Bhandoola と Sambandam, 2006)。現在、臨床で使うことが認められた有効な治療法が無いため、胸腺依存性 T 細胞の再

生を促進する、新たな戦略が求められている。胸腺微小環境は、免疫抑制治療の新たなターゲットを提供するものである。ニッチェ内における、初期胸腺前駆細胞の播種およびT細胞の再生を増強する能力が、顕著な便益をもたらす可能性がある。胸腺上皮細胞 (TECs; thymic epithelial cells) は、胸腺細胞サブセット内部で、定常状態での割合が維持されている間、安定的に自己複製を行い、外因性増殖因子による制御に従っていると考えられる (Gray ら, 2006)。照射後の免疫不全の性質と程度は、骨髄由来の造血幹細胞、および初期胸腺前駆細胞、もしくはその両方に対する影響を介して、免疫再構築を刺激することができ、同様に胸腺のニッチェ内の回復と機能も刺激することができる抗酸化剤、サイトカイン、および増殖因子によって修飾される (Rossi ら, 2007)。IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-17, c-kit リガンド, Flt-3 リガンド, 胸腺間質のリンホポエチン, 骨形成タンパク, および線維芽細胞増殖因子 (FGF) など、いくつかのサイトカインと免疫調整剤は、T細胞の生存、増殖、分化、胸腺リンパ球新生の増強、恒常性維持機序による末梢リンパ球数の増加、およびT細胞の機能回復をもたらす。しかしながら、臨床試験に進んだ薬剤はほとんどなく、そのため、刺激された免疫系回復に関する臨床での妥当性に付いては、まだ明らかにされていない。

#### サイトカインと増殖因子

(500) 胸腺ニッチェ内で損傷した上皮の回復を刺激するための KGF を用いた予防的措置が、げっ歯類の研究で成功したことが報告されている (Min ら, 2002)。KGF は酸性 FGF-7 ファミリーのひとつであり、皮質および髄質の両方の部位にある TECs により生成される。KGF (FGF-7) 受容体は、TECs 上で発現し、TECs は次いで KGF に反応して、胸腺細胞の生存を支えている (Rossi ら, 2002)。KGF を予防的に使う理論的根拠は、TECs サブセットの刺激によって、IL-7 が *in situ* で生成されるという事実に基づいている (Chung ら, 2001)。その文献では、マウス骨髄移植のさまざまなモデルで、KGF の予防的措置の治療効果について記されている。KGF の事前投与は、同種同系間または同種異系間骨髄移植の後、および、種々の前処置レジメン (6.5-14.0 Gy あるいは細胞毒性治療) の後で、マウスの胸腺リンパ球新生能力を増強させた。KGF を投与したマウスでは、IL-7 転写産物を発現する胸腺内細胞の頻度を増加させており、これは KGF-IL-7 軸が、骨髄移植後の胸腺リンパ球新生と、免疫性回復の原因となっていることを示唆している。

(501) IL-7 は、TECs サブセットおよび骨髄細胞により産生され、これは、未熟な胸腺細胞の増殖、生存および分化を刺激する (Fry ら, 2005)。照射マウスへの IL-7 投与は、CD8<sup>+</sup>T 細胞の増加を優先的にもたらすことで、CD4/CD8 比をより迅速に正常化する。さらに複数の研究で、骨髄移植後に IL-7 を投与したマウスでは、胸腺細胞数、胸腺細胞サブセット、末梢血 CD4<sup>+</sup>細胞の回復が加速され、抗原特異的な T 細胞と B 細胞の機能が向上した (Bolotin ら, 1996)。サル動物実験では、CD4<sup>+</sup>細胞を中程度に欠損し、サル免疫不全ウイルスを感染さ



せたサルに IL-7 を投与すると、CD4<sup>+</sup>と CD8<sup>+</sup>T 細胞の両方が増加し、恒常性維持機序による末梢リンパ球の増加が促進されることが示された (Fry ら, 2003; Moniuszko ら, 2004)。

(502) Flt-3 リガンドは、放射線もしくは化学療法による免疫抑制の治療の臨床試験に至らないが、リンパ球減少症のホストにおける機能的な免疫応答や、*in situ* での造血とリンパ球発生の生理学的調節に必須の要素である。マウス骨髄移植モデルでの Flt-3 リガンドの投与によって、胸腺非依存の恒常性と、T 細胞回復のための胸腺細胞産生経路の両方を促進することが可能であることが示唆された (Fry ら, 2004; Kennis ら, 2008)。さらには、Flt-3 リガンドは、樹状細胞の増殖を促進し、それに伴って抗原刺激による T 細胞の恒常性維持を促進する。実際、樹状細胞の回復は、効率的な恒常性維持機序による末梢リンパ球の増加の律速事象であるのかもしれない。

#### 抗酸化剤

(503) 幅広い線量域での被ばく後において、抗酸化剤は先天性免疫の刺激効果を発揮する。システイン、N-アセチルシステインなど、グルタチオンおよびその前駆体は、低線量全身ガンマ線被ばく (0.5 Gy) の後に、リンパ球と NK 細胞の双方を活性化する (Kojima ら, 2002)。グルタチオンは、リンパ球内で IL-2 合成を増加させ、その結果、NK 細胞増殖促進と、殺細胞活性が増加する (Meydani, 1991)。メタロチオネイン誘導処置は、末梢血中の好中球の相対数を増加させ、脾臓を刺激して、致死線量 (7-9 Gy) のガンマ線照射後に免疫したマウスのプラーク形成細胞数を増加させる (Matsubara ら, 2000)。

(504) 照射前の抗酸化剤投与は、ラットの細胞性免疫に対して刺激効果を発揮した。ラットに照射 (6 Gy) する前の Dibunole 投与は、胸腺の分泌機能の回復を促進し、胸腺と脾臓の細胞数を増加させる。また、Dibunole は、照射後のラットの T-アクチビン (胸腺で作られるペプチド) の免疫賦活効果を増強し、その結果、血中コルチコステロイドの減少を促進する (Grinevich と Martynenko, 1995)。植物由来の抗酸化剤 (Ginsan) には、リンホカイン活性化キラー (LAK) 細胞の増殖を誘発し、造血回復に必要ないくつかのサイトカイン (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-12 など) の産生が出来ることを示す、いくつかの証拠がある。Ginsan は、放射線誘発 Th2 反応を阻害し、Th1 機能を増強することが示された (UNSCEAR, 2009)。

#### 免疫回復刺激におけるその他の実験的アプローチ

(505) 動物実験は、免疫化とワクチン接種が、被ばく後の T 細胞依存性免疫の変化を、著しく修飾することを示した。しかしながら、効果は、動物の系統、動物種、抗原、および応答のタイプによって変化する (Matsubara ら, 2000; Ina ら, 2005)。

(506) また、ワクチンも、照射された実験動物の、好中球の貪食活性や、殺菌性の血清成分を刺激できる (Chertkov, 2004)。抗野兎病、抗結核性の BCG ワクチンは、照射後早期にお



ける骨髓細胞中の染色体異常を減少させる (Andrushchenko ら, 1996)。

(507) 細菌成分 (ポリサッカリドおよびリポ多糖類) も, 照射後に免疫応答効果を発現することができる。増強された造血幹細胞の増殖と動員は, 細胞の分化を加速し, 骨髓や脾臓内の造血巣の数を増加させ, その結果, 血球減少を穏やかにする (Andrushchenko ら, 1996)。照射されたマウスにおいて, グルカン ( $\beta$ -1, 3 結合ポリサッカリド) は, Tリンパ球, 線維芽細胞, および内皮細胞に造血増殖因子産生を誘導するサイトカイン (IL-1, TNF) を分泌するよう, マクロファージを刺激する。結果として, グルカンは, 感染を顕著に減少させることができ, 照射後の赤色骨髓をかなり再生させることができた (Patchen ら, 1989)。同様に, 糖脂質であるトレハロースジミコール酸は, さまざまな微生物に対する宿主防御メカニズムを増強させ, 全身照射後の生存率を増加させることができた (Giambarresi および Walker, 1989)。

### 3.3.2 消化器系

(508) 放射線誘発性の腸管傷害の進行につながる複雑な発症機序に関する我々の理解は, ここ 20~30 年間で相当に進展した。それゆえ, 薬理的調剤, 生物応答修飾因子, 栄養学的サプリメントに関する, および放射線腸疾患を防ぐ戦略としての食品介入法について, 広範な前臨床的・臨床的評価が行われた。しかしながら, これら幾つかの介入により, 前臨床段階で有望な結果が得られたにも関わらず, エビデンスに基づく臨床レビューのいくつかが示すように, 一般に臨床で使われるものは, 極めて少ない (Benson ら, 2004; Rubenstein ら, 2004; Feyer ら, 2005; Maranzano ら, 2005; Keefe ら, 2007)。

(509) 予防的介入は, 正常組織に生じる放射線傷害の改善が目的であり, 2つの概念的に異なるカテゴリーに分けられる: 1) 放射線特異的な傷害発症機序を妨げる戦略 (例: 抗酸剤, フリーラジカルスカベンジャ, およびその他の細胞保護剤); および 2) 組織のさまざまな病態生理学的, 細胞, または分子の特性を調整することにより, 放射線耐性を増強し, 修復能力を強化することを目的とした戦略。

#### 抗酸化剤, フリーラジカルスカベンジャ, および細胞保護剤

(510) 前臨床的な遺伝子治療の研究により, MnSOD が食道の放射線毒性を改善できることを明らかにされた (Epperly ら, 1999; Stickle ら, 1999)。また, 局所的に輸送される SOD が, 腸の放射線防護剤となる可能性があるという, 幾つかの提言がある (Guo ら, 2003)。

(511) 前臨床試験において, フリーラジカルスカベンジャであるアミホスチンは, 小腸と大腸の双方を保護し (Ito ら, 1986; Carroll ら, 1995), 臨床試験でも, アミホスチンが胃腸部を放射線毒性から保護することが示唆されている (Athanasios ら, 2003; Kouvaris ら, 2003)。興味深いことに, 局所投与したアミホスチンは, ラットの腸を局所照射後の傷害から保護し (Delaney ら, 1994 a), 臨床試験では, 前立腺照射 30 分前にアミホスチンを直腸内

投与すると、放射線による直腸炎を防いだ (Ben-Josef ら, 2002; Menard ら, 2003)。アミノホスチンの局所投与を使った、大規模な無作為試験には明らかに正当性がある。

(512) その他多くの抗酸化剤、フリーラジカルスカベンジャ、および細胞保護合成剤が、腸の放射線応答を緩和したことが動物モデルで示されたが、しかし依然として体系的な臨床試験は実施されていない。事例としては、グルタチオンの生合成を刺激する、L-システインプロドラッグ、リボースシステイン (Rowe ら, 1993; Carroll ら, 1995) ; tirizalad, およびその他の過酸化阻害剤 (Delaney ら, 1992; Felemovicius ら, 1998; Bonsack ら, 1999) ; 並びにビタミンA, ビタミンEがある (Carroll ら, 1995; Felemovicius ら, 1995; Beyzadeoglu ら, 1997)。

### プロスタグランジン

(513) プロスタグランジン, またはシクロオキシゲナーゼ活性に関する他の調整剤, またはアラキドン酸カスケードの化合物は, 腸の放射線防護剤として, 活発に探究されている。これらの化合物が細胞保護作用をもたらす正確な機構の全容は, 依然として明らかではない。PGE<sub>2</sub>, エンプロステル (プロスタグランジン E<sub>2</sub> 類似体), およびミソプロストール (PGE<sub>1</sub> 類似体) は, 動物モデルでは, 腸における放射線毒性から防護した (Hanson と Thomas, 1983; Tomas-de la Vega ら, 1984; Keelan ら, 1992; Delaney ら, 1994 b)。小規模であるが, 刺激的な1つの臨床試験では, ミソプロストール座薬が, 前立腺がんの放射線治療中の患者における急性放射線直腸症の症状を効果的に緩和した (Khan ら, 2000)。

### サイトカイン, 成長因子, およびケモカイン

(514) 多くの前臨床試験で, サイトカインもしくはサイトカイン受容体について予防的あるいは治療的な修飾により, 腸の放射線毒性を改善できることが明らかになった。しかしながら, サイトカインによる調節機能を, 効果, 毒性, および特異的防護の面で評価する臨床実験は, まだ実施されていない。

(515) インターロイキンのなかでは, IL-1 (Wu と Miyamoto, 1990; Hancock ら, 1991), IL-7 (Welniak ら, 2001), IL-11 (Potten, 1995, 1996; Orazi ら, 1996) が, 前臨床実験で防護効果を示唆している。IL-11の局所的 (腔内) 投与では, このサイトカインによる全身毒性を回避でき, また腸に対する防護効果も維持されるため, 有望な治療法であることが明らかになった (Boerma ら, 2007)。

(516) 血管新生増殖因子 [すなわち, 酸性線維芽細胞増殖因子 (aFGF, FGF-1), 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF, FGF-2), および VEGF] は, 動物モデルにおいて, 小腸での急性の放射線毒性を防いだ (Okunieff ら, 1998; Paris ら, 2001)。これらのサイトカインでは, ある程度の防護が可能かもしれない一方, がん治療状況において, 血管新生増殖因子を使うこ

とは、腫瘍成長を刺激することに関する配慮から、問題があると考えられる。

(517) ケラチノサイト成長因子, KGF-1 (FGF-7) および KGF-2 (FGF-10) は, 有効な放射線保護剤として研究されている。KGF-1 は, 動物モデルにおいて, 腸の急性放射線毒性を明確に改善した (Khan ら, 1997; Farrell ら, 1998)。KGFs の有効な効果の多くは, おそらくその上皮成長促進活性に関連しているであろう。aFGF と bFGF とを対比すると, それらは複数の FGF 受容体を活性化しており, KGF は主として上皮細胞の受容体 FGFR2 IIIb を活性化し, それゆえ KGF は強い標的細胞特性を有する。

(518) トランスフォーミング成長因子ベータ 1 (TGF- $\beta$  1) は, 線維形成特性のため, 特に熱心な研究の対象となっている。膨大な臨床実験と動物実験において, 小腸を含めた多くの臓器内で放射線線維形成における TGF- $\beta$  1 の役割を支持する, 強い相関を持つ証拠が示されている。前臨床実験は, 腸の放射線線維形成における TGF- $\beta$  1 の直接的な機序的役割を明らかにし, 並びに, 遅延性の放射線腸疾患を改善する, 抗 TGF- $\beta$  1 の可能性を明らかにしている (Zheng ら, 2000 b)。TGF- $\beta$ , および TGF- $\beta$  の情報伝達の小分子阻害剤を開発するため, 現在, 多くの労力が充てられている (Boerma ら, 2008 b)。

(519) 前臨床試験からの証拠が, 他のサイトカインも, 腸の放射性反応の修正因子として考慮されるべきであることを提言している。したがって, 幹細胞因子, マスト細胞成長因子, c-Kit リガンド, GH, インスリン様成長因子-1 (IGF-1), および特定のケモカイン (組織傷害が生じた場所に対する炎症細胞など, 直接細胞の遊走を誘導する能力があるサイトカイン) もまた, 急性放射線傷害に対して, 腸を防護する能力を有する (Leigh ら, 1995; Howarth ら, 1997; Silver ら, 1999; Vazquez ら, 1999; Arango ら, 2001)。これらの緩和因子が, 臨床的な状況において, 腸の放射線応答の調製剤となる可能性は, 依然として未知である。

#### 腸作用戦略

(520) 腸の放射線毒性を低減するために, 腸作用戦略 (即ち, 腸粘膜の成長を促進する介入) を使用することは, 積年の興味対象であった。このような介入の目的は, 放射線傷害に対する, 腸粘膜の抵抗力を増加させること, もしくは放射線を被ばくした後に回復する能力を, 強化することである。放射線傷害から腸を保護する能力を有する, 腸作用戦略には, サイトカイン, 消化管ペプチドホルモン, および多種の栄養剤が含まれる。

(521) 成分栄養剤は, 動物実験では腸を保護するが, 臨床実験の結果は, 相反している (Douglass ら, 1978; Brown ら, 1980; Foster ら, 1980; McArdle ら, 1986; Craighead と Young, 1998)。1970 年代と 1980 年代の腸の放射線防護を目的とした成分栄養剤には, 多くの関心が寄せられたが, コスト, ロジスティック, コンプライアンスの問題, および臨床での有用性への疑問により, 今日この関心は衰退した。

(522) 繊維, 短鎖脂肪酸, およびアミノ酸であるグルタミン, アルギニンなどの幾つかの

異なる栄養剤が、前臨床試験および臨床試験の数症例で腸粘膜成長を促進し、腸の放射線毒性を改善した。これらの中で、半必須アミノ酸であるグルタミンは、最も注目を浴びた。グルタミンは、腸粘膜構造と回復をサポートし、幾つかの前臨床試験では、腸の放射線毒性が改善されたが (Klimberg ら, 1990; Campos ら, 1996), 他では改善されていない (McArdle, 1994; Hwang ら, 2003)。しかしながら、大規模な無作為試験では、グルタミンは、骨盤の放射線治療を受けている患者における、急性腸毒性に効果がないことが明らかになった (Kozelsky ら, 2003)。

(523) 多数の消化管ペプチドホルモンは、消化管作動性の効果がある。このカテゴリーには、GH, ニューロテンシン, コレシストキニン, ボンベシン, およびペプチド YY が含まれる。これらペプチドは、さまざまなタイプの腸傷害に対する防護効果を持つが、放射線傷害に対する体系的試験には、まだ至っていない。消化管ペプチドホルモン, グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2), および合成類似体は、腸防護介入剤として、現在研究中である。放射線腸疾患で、GLP-2 を使った前臨床試験の結果は、一回線量照射モデルではあるが (Booth ら, 2004; Torres ら, 2007), 特に照射前に投与が行われたときに有望となる。

#### 抗炎症戦略

(524) 一般的に「放射線腸炎」と言うと、炎症の様相を意味するが、放射線腸疾患を改善するために使う、伝統的な抗炎症剤の使用は、全体的に期待外れのものとなっている。アセチルサリチル酸 (アスピリン), 抗血小板作用特性を有する抗炎症剤は、腸の放射線毒性ではある程度の効用があるかも知れない (Mennie ら, 1975) が、他の NSAIDs が防護できないことは明白である (Stryker ら, 1979)。スルファサラジンは、急性の放射線誘発の腸副作用を減少させる点において、緩やかな効果をもたらす (Kilic ら, 2000)。興味深いことに、炎症性腸疾患の治療のため、専用に開発されたサリチル酸誘導薬は、効果が無いばかりでなく、急性の腸の放射線毒性の予防法として使用すると、有害となる可能性すらある (Freund ら, 1987; Baughan ら, 1993; Martenson ら, 1996; Resbeut ら, 1997)。浣腸剤として局所投与した場合も、これらの薬剤は慢性の放射線直腸炎に効果はない (Baum ら, 1989)。一方、免疫調節薬オラジポンは、ラットモデルへの局所照射後に、腸の放射線傷害を緩和するが、局所的な作用が拡散する免疫調節剤が、放射線腸疾患を改善する正確な機序はまだ明確化されていない (Boerma ら, 2006)。抗炎症過程の特徴を標的にした将来の薬は、腸の放射線応答の調節に、より有効であることを示すかもしれない。

#### 腔内内容物の調整

(525) さまざまな腔内因子, 特にバクテリア, 胆汁, および膵臓分泌物の調整は、腸の放射線傷害を緩和するための対策として、長年調査されている。無菌実験動物の照射, 異なる抗



菌性薬による動物の「除菌」、およびプロバイオテック療法を含む、複数の研究成果を組み合わせた証拠として、最大限にバクテリア内容物を減らすことを試みるより、むしろ細菌叢のバランスを維持することが、腸の毒性を最小化するための、最適法であることを示している (Salminen ら, 1988)。

(526) さまざまな腔内因子のうち、膵臓酵素は急性腸放射線毒性に対して、最も大きな影響を与える。外科的あるいは食事療法により、膵臓酵素分泌物を減少させた動物では、急性の腸粘膜傷害を軽減するとともに、それに続く腸の線維化の発症を弱める (Sokol ら, 1967; Morgenstern ら, 1970; Rachootin ら, 1972; Hauer-Jensen ら, 1985)。更に、合成ソマトスタチン受容体類似体である、オクトレオチドにより腔内膵臓分泌物を減少させると、早期および遅延性放射線腸疾患を顕著に改善することを、前臨床実験が示した (Wang ら, 1999, 2001)。オクトレオチドは、臨床的に耐性が著しく高く、消化管分泌と可動性に対して抑制効果が大きいために、がんの化学療法後の難治性下痢を伴う患者に使われており、放射線治療実施中の患者への効果も記載されている (Yavuz ら, 2002)。重要なこととして、オクトレオチドは、本来抗がん性と血管新生抑制効果を備えているので (Weckbecker ら, 1992 a,b, 1994; Patel ら, 1994)、腫瘍防護能の可能性については、ほとんど、あるいは全く心配がない。それゆえ、オクトレオチドの防護効果は、小腸に限定される一方で、この化合物は、臨床における腸の放射線防護剤として、特に有望な候補である。

#### 内皮機能障害の緩和

(527) ヘパリン、ワルファリン、あるいはアセチルサリチル酸などの、伝統的抗凝血剤の投与は、腸を含む特定の器官の放射線傷害に対して、一貫性はないがある程度の防護作用を示した。最近の前臨床試験は、ADP 誘発血小板凝固の抑制、あるいはトロンビンの直接的な抑制が、ラットの急性および慢性の腸放射線傷害を減少させることを示した (Wang ら, 2002 a, 2004)。局所的な内皮細胞抗凝固特性の回復を目的とした戦略では、一時的な「自然抗凝固剤」の置き換え、活性化プロテイン C、あるいは細胞受容体であるプロテナーゼ活性化受容体 1 を介したトロンビンの効果のみを遮断することについて、試験を行っている。

(528) 放射線腸疾患の発生率、または重篤度を減少させるスタチンの使用を支持する強力な証拠がある。異なる 2 つの研究所における前臨床試験では、スタチンは、程度は少ないが、遅延性の放射線腸疾患、および急性の腸放射線反応を改善することが明らかになった (Haydout ら, 2007; Wang ら, 2007)。更に、臨床実験では、骨盤放射線治療に併せてのスタチン利用は、直腸の毒性を低下することが明らかになった (Irwin ら, 2006)。他の機序によって HMG-CoA 還元酵素活性を減少させる別の化合物 (例えば、ビタミン E 類似薬  $\gamma$ -トコトリエノールなど) は、効果的な放射線応答調整剤として、スタチンの効果を更に改善出来る。



### 神経—免疫調節剤

(529) 腸神経系と腸壁内の様々な細胞種間の相互作用は、放射線誘発炎症と消化管内で発症した線維症を調節する。腸の知覚（求心性）神経は、これらの神経免疫相互作用において、特に重要と思われる。知覚神経は、以前は、末梢から中枢神経系もしくは末梢神経回路からの、刺激伝達系としてのみ考えられていた。しかしながら現在では、知覚神経も多くの臓器内、特に腸で重要なエフェクター機能を担うことが明らかにされている。上皮性細胞と免疫性細胞、特に肥満細胞との相互作用を介して、知覚神経は、腸粘膜の完全性維持に関与し、傷害に対して適切に応答する。臨床実験と動物実験では、腸の放射線応答において、知覚神経により放出されるサブスタンス P (Christensen と Haley, 1968; Esposito ら, 1996; Forsgren ら, 2000; Hockerfelt ら, 2000), およびニューロキニン 1 受容体拮抗剤の投与が、消化管放射線毒性の幾つかの状態を改善することを示した (Alfieri と Gardner, 1998; Esposito ら, 1998)。遺伝子改変動物モデルと薬理的応答調節剤を使用した試験において、肥満細胞と知覚神経は、急性腸傷害に対する防護効果を備えており、知覚神経により放出される 2 つの主要な神経ペプチドが正反対の効果を持つこと、サブスタンス P が悪化させる効果を示す一方、カルシトニン遺伝子関連ペプチドは、腸の放射線応答を改善することを示した (Zheng ら, 2000 a; Wang ら, 2006 a,b)。

### 放射線事故や放射線テロリズムに対する事前被ばく対策

(530) 事前被ばく対策（放射線予防または放射線防護対策）とは、放射線に対する正常組織の抵抗性もしくは耐容性を増強する、または腸における初期放射線化学事象に直接関与することによる介入である。このような対策は、軍人、初動対応者、そしてレスキューや除染作業員に優先される。上記の方法と、放射線事故や放射線テロリズムのシナリオに対する医療対策の確立には、重なる部分が多くある。以下の議論は、全身放射線被ばく後の腸傷害を改善する見込みが特に高い化合物に焦点を絞っている。腸の放射線毒性レベルに影響を与えることが示された事前被ばく対策には、抗酸化剤、フリーラジカルスカベンジャ（捕捉除去剤）、および細胞保護作用が一方にあり、他方には腸管保護対策がある。

(531) 栄養学的抗酸化剤の中で、ビタミン A (Beyzadeoglu ら, 1997), およびビタミン E (トコロール) (Empey ら, 1992; Felemovicius ら, 1995; Kumar ら, 2002 a) の使用に強い関心を持たれている。トコロールは、放射線防護剤として強い防護特性を持つため、特に強い関心を集めている。8 つの天然トコロール ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  トコフェロールおよび  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  トコトリエノール) は、異なる抗酸化特性を備え、かつ、内皮細胞に対する異なる親和性と酵素ヒドロキシルメチル-グルタリル-コエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素を阻害する異なる能力を備えている。現在最も期待されるトコロール合成物は、 $\gamma$ -トコトリエノール (GT3) と  $\delta$ -トコトリエノールであり、どちらも、HMG-CoA 還元酵素阻害剤として、十分な活性を示している

(Kumar ら, 2009)。GT3 は、造血や腸の放射線傷害、あるいは血管の放射線傷害に対する防護として、約 1.3 倍の防護係数をもたらす。前臨床試験と臨床試験において、放射線腸疾患に対する有効性を示す、GT3 とホスホジエステラーゼ阻害剤、ペントキシフィリン、もしくは HMG-CoA 還元酵素阻害剤のその他クラスとの併用についても、研究が行われている。

(532) SOD、もしくはカタラーゼの効果を模倣する幾つかの小分子化合物が、放射線防護剤として開発中であり、対策としての有望性を示すが、全身被ばく後の放射線腸管死を特異的に防ぐ能力については、解明されていない (Kumar ら, 1988; Rong ら, 1999; Vujaskovic ら, 2002 a)。

(533) 他に試験された抗酸化剤化合物には、プロブコールが含まれており、抗酸化剤として過酸化生成を阻害し、ラットにおいて腔内または全身に投与した時に、腸を防護する (Bonsack ら, 1999)。メラトニンは、全身被ばく後の致死率を減少させ、放射線誘発腸傷害から防護するが、それはおそらくラジカル捕捉特性によるものであり、抗酸化剤酵素を刺激し、細胞の DNA 修復機構を増強する (Vijayalaxmi ら, 1999; Monobe ら, 2005)。

(534) 多くの研究が、腸を含めた正常組織の放射線応答における、シクロオキシゲナーゼ活性とアラキドン酸カスケード成分の修飾について評価している。シクロオキシゲナーゼ-2 の阻害は、動物実験において腸の放射線傷害を防ぎ (Keskek ら, 2006)、PGE とその合成類似体、および PGE<sub>2</sub> も同様に防護する (Hanson と Thomas, 1983; Tomas-de la Vega ら, 1984)。エンプロスチル (PGE<sub>2</sub> 類似体) の経口投与、またはミソプロストール (PGE<sub>1</sub> 類似体) の内腔投与もまた、腸の放射線毒性から防護する (Keelan ら, 1992; Delaney ら, 1994 b)。ミソプロストールとプロスタサイクリン類似体 (インプロスト) は、別々に投与された時は有毒であるが、2つの化合物を併用すると、毒性がかなり改善され相互作用的に放射線防護を示す (Kumar ら, 1997)。

(535) 幾つかの GF およびケモカインは、全身被ばく後の腸の傷害を低減させることが示されている。例えば、IL 1 $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , テドグルチド (\*訳注 グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) アナログ), TGF- $\beta$  3, IL-11, ゲニステインは、マウスの腸をある程度放射線から防護する (Wu と Miyamoto, 1990; Hancock ら, 1991; Potten, 1995; Potten ら, 1997)。B 細胞 と T 細胞の発達に決定的な役割を担い、成熟 NK 細胞および単球、マクロファージの機能に影響を与える IL-7 は、進行中のアポトーシスから、上皮内リンパ球を保護する (Yada ら, 2001)。また、これは放射線から腸の幹細胞分画を防護する可能性がある (Welniak ら, 2001)。上皮細胞、間質細胞、および免疫細胞において広く発現されるサイトカインである IL-15 は、上皮内リンパ球の生存促進、IL-8 および単球走化性タンパク質-1 の発現を抑制し (Lai ら, 1999; Lugerling ら, 1999)、更に、上皮細胞の増殖を刺激する (Reinecker ら, 1996)。IL-15 は、放射線傷害に関して体系的に研究されていなかったが、消化管毒性の原因として知られている化学療法薬イリノテカン (CPT-11) の腸毒性 (主に下痢をおこすため用量制限がある) に対して、

印象的な防護効果を示す (Cao ら, 1998)。

(536) 血管新生成長因子である, aFGF, bFGF, VEGF はすべて, 全身被ばくしたマウス小腸の放射線防護剤である (Okunieff ら, 1998; Paris ら, 2001)。しかしながら, 防護のメカニズムは, 明白では無い。bFGF の効果に関する多くの資料には, 内皮細胞のアポトーシスに対する防護, DNA 損傷修復の促進, 増殖の増加, および腸上皮の回復促進効果が含まれている。bFGF の腸保護効果が, 1 次的に上皮細胞に直接影響するためか (Houchen ら, 1999), 2 次的に内皮細胞のアポトーシスが減少するためか (Paris ら, 2001), あるいは両方かは分かっていない。

(537) 遺伝子組換えヒト KGF 1 など腸作動性成長因子を, 全身または腹部照射前にマウスに投与すると, 陰窩の生存率および LD<sub>50</sub> は増加した (Khan ら, 1997; Farrell ら, 1998)。

#### 腸放射線傷害に対する被ばく後対策

(538) 被ばく後対策は, 放射線毒性進行の阻止または低減, もしくは放射線傷害の最終的解消や回復の促進によって, 被ばくから生じる下流の事象を妨げる。一般市民を巻き込む事故や傷病者多数の状況に対しては, 放射線被ばく後の数時間から数日間に投与する, 有効な医薬品が必要である。被ばく前に投与した時に, 十分な腸の防護ができる薬剤は多数ある一方で, 放射線被ばく後に活性を示す対応策はかなり少ない。

(539) 腔内内容物の変性, 特にバクテリアと膵臓酵素が, 被ばく後の状態で腸の放射線毒性を改善するための戦略として, 調べられた。照射後に, 好気性腸管内菌叢に対する抗生物質を投与した動物では生存率が増加した (Mastromarino と Wilson, 1976 a,b)。対照的に, 嫌気性菌叢を減らす抗菌剤は, 全身被ばく状況では有害な可能性があるので避けるべきである。抗生物質処方計画の注意深い選択が, 照射された致死的なイヌにおいて防護をもたらした (Kumar ら, 2002 b)。経口および非経口的な抗生物質の組み合わせは, バクテリアの移行を減少させる可能性があり, 相当な防護が可能である。臨床状況では, 細菌叢の正しいバランスが, 放射線毒性の最小化の点で最も重要な課題である。また, 腸の照射に対する抵抗性の強化, もしくは腸の放射線毒性を最小化する方法として, プロバイオティクス療法に関心が持たれている (Salminen ら, 1988; Urbancsek ら, 2001)。

(540) 下行結腸に対する LD<sub>90/200</sub> 日線量 23 Gy 照射後におけるラットで, 放射線誘発潰瘍から直腸閉塞に至る潜伏期間は, 照射後の継続した低分子量合成飼料もしくは薬草の下剤の使用により大きく減少した (Trott ら, 1986)。慢性放射線損傷においてテトラクロロデカオキシド (TCDO, 再生の刺激を目的とした薬剤) の影響もまた, 放射線照射後の異なる投与時間と異なる用量において研究された (Breiter ら, 1989; Sassy ら, 1991)。急性反応期間前の TCDO の処方, 潜伏期間を延長した。慢性期の発症時に TCDO を最大用量で用いたときには, 生存率が向上した。内視鏡的および組織学的な検査により, 粘膜の治癒が改善される兆候が示さ

れた。これらの研究は、遅延性の大腸傷害の兆候を遅延および改善する上で、照射後摂取の特別食と有効な薬剤の可能性を示した。

(541) 1960年代後半と1970年代前半における、イヌによる一連の実験では、腔内内容物中の膵臓酵素の減少は、腹部照射後の致死率を減少させることを示した (Morgenstern と Hiatt, 1967; Sokol ら, 1967; Morgenstern ら, 1970; Rachootin ら, 1972)。ヒトにおいて、腔内の膵臓分泌を減少させる最も有望な方法は、合成ソマトスタチン受容体類似体であろう。ソマトスタチン類似体は「一般的な消化管阻害剤」であり、幅広い消化管疾患の症状の治療に使われる。分泌に対する強い阻害効果のため、ソマトスタチン類似体は、「薬理的に可逆性の外分泌性の膵切除術」となった。ソマトスタチン類似体は、極めて高い耐性があり、ヒトの最大許容量には達していない。局所的照射後の腸傷害の調整剤としてのソマトスタチン類似体オクトレオチドを使った、有望な前臨床実験と臨床実験結果に基づき、対策薬としても使えるソマトスタチン類似体の開発に関心が持たれている (Fu ら, 2009)。

(542) ポリペプチド化合物 CBLB502 は、*Salmonella flagellin* に由来し、NF- $\kappa$ B によるシグナル伝達を活性化する Toll 様受容体 5 に結合する。NF- $\kappa$ B の活性化は、p53 に影響し、細胞防護サイトカインとその他の因子、アポトーシスの阻害剤、およびフリーラジカル捕捉因子を誘発する。CBLB502 は、マウスとヒト以外の霊長類において、全身照射後の腸管死と造血死をともに防護することが報告された。CBLB502 は、放射線照射前 24 時間以内に注入した時と、放射線照射後 1 時間以内に注入した時の双方で、生存率を向上させる (Burdelya ら, 2008)。

(543) IL-11 は、その造血性および免疫調節性活性に加えて、消化管粘膜の保護と回復にも寄与する。マウスに IL-11 を投与すると、全身被ばくによる腸への影響を防護する (Potten, 1995, 1996; Orazi ら, 1996)。このような有望な前臨床試験結果に関わらず、ヒトへの IL-11 の全身投与は、体液貯留および多臓器不全などの重篤な副作用により妨げられた。対照的に、遺伝子組換えヒト IL-11 (rhIL-11) の腸溶剤の経口投与は、全身での取り込みが回避され、それゆえ、全身投与後に見られる毒性を伴わない (Tseng ら, 2000; Cotreau ら, 2004)。最近の研究は、遺伝子組換えヒト IL-11 をラットの腸管腔に直接、毎日 1 回投与した時、腸の放射線早期傷害に対して有意な防護効果を見せており (Boerma ら, 2007)、これは IL-11 腸溶剤の経口投与もまた、有望な放射線対策である可能性を示唆している。

### 3.3.3 生殖系

(544) 動物における生殖系の応答修飾については、ホルモン調節剤、抗酸化剤、およびラジカルスカベンジャを使って調べられているが、ヒトに関しては、ホルモン調節剤のみの研究が行われているだけである。



## 男性の生殖系

### 細胞のシグナル伝達およびホルモン操作

(545) 化学療法と放射線治療併用中の、酢酸メドロキシプロゲステロンによるゴナドトロピンの抑制は、精子数の回復や卵胞刺激ホルモン (FSH) レベルを正常化しない。FSH レベルは、精子数測定ができない患者に対する精子数測定の代替法として使われている。これらの数値は、確かに対照群と比較して、ホルモン抑制を同時処置されている患者の方が低くなっていた (Fossa ら, 1988)。放射線の生殖腺線量が 0.2 Gy であった症例で、放射線治療の前、および期間中に GnRH アゴニストと抗アンドロゲン薬 (酢酸シプロテロン) が併用された。結果は、2 年以内に (併用群も) 対照群も患者の精子数が自然に回復した (Brennemann ら, 1994)。細胞毒性治療後に、ステロイドホルモン抑制剤による、精子産生を回復する試みも成功していない (Thomson ら, 2002)。幼児期の白血病もしくはリンパ腫の治療のために行われた、高用量の化学療法もしくは高線量の放射線治療またはその両方により発症した無精子症の男性 7 例に対して、抗がん治療から何年も経過した後に、ゴナドトロピンおよびおそらくは精巣内のテストステロンレベルを抑制する目的で、酢酸メドロキシプロゲステロンとテストステロンが併用投与された。しかし、ホルモン処置終了後 24 週間に、精子産生を回復した男性はいなかった。

(546) 放射線治療およびその他の細胞毒性治療を受けている男性に対する、生殖能を保護するホルモン抑制剤の使用が再検討されている (表 3.1) (Meistrich および Shetty, 2008)。それによると、ラットへの放射線被ばく前または期間中に、テストステロンを使うことで、ゴナドトロピンおよび精巣内のテストステロンレベルを抑制し、その後の精子産生回復を促進することが示された (Schlappack ら, 1988)。また、6 Gy の後での、エストラジオールまたは GnRH アンタゴニストの投与は、回復を促進することが分かった (Shetty ら, 2004)。しかしながら、照射ラットに対するエストロゲン投与は、回復促進にならないことが分かった (Morris ら, 1988)。GnRH アンタゴニストが、照射後のイヌの精子産生の回復時間を短縮させたことを、あるグループが報告している (Nseyo et al., 1985)。しかしながら、照射後に GnRH アンタゴニスト投与を行っても、サルの子孫の精子産生回復は刺激されなかった (Kamischke ら, 2003; Boekelheide ら, 2005)。Meistrich ら (2000) は、ホルモン抑制により毒性物質の曝露から精子産生を保護する機序は、細胞毒性剤に曝露したラットの精巣での、生き残った精原幹細胞の顕著な分化停止を防ぐことによると提唱した。しかし、これは種特異的である。ラットでは、放射線は精原細胞に長期的な分化停止を引き起こした (Meistrich ら, 1999)。

(547) 対照群ラット、およびテストステロンとエストラジオールを併用したラットに、高エネルギー中性子を 0.7~2.7 Gy 照射した (Wilson ら, 1999)。精子産生の回復は、照射後 9 週間に、睪丸重量、精子数、および細管の細胞の再構築を指標に評価された。コレステロールを投与した照射ラットと比較して、テストステロンとエストラジオールを併用処理したラットで



は、約2の線量修飾係数(DMF)を示し、全評価項目について、精子産生の回復がより大きかった。DMF値は、中性子とガンマ線で類似しており(Kurdogluら, 1994)、酸素、チオールおよびDNA損傷の修復は、ホルモン治療の防護効果と関連性はないだろう。

(548) スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)は、細胞損傷後のアポトーシスに関係するカスペーゼ活性を阻害するので、放射線誘発損傷を防ぐ可能性がある。照射(0.5 Gy)1~2時間前のS1Pの睾丸内注入は、照射16時間後の、DNA断片化を*in situ*末端標識により調べたところ、マウス内の短期増殖幹細胞の消失を防げなかった(Otalaら, 2004)。しかしながら、21日後では、G2期にある精母細胞と精原細胞の数は、溶媒処理した精巣と比較して、S1P処理の精巣でより多くなり、S1Pによる早期の精原細胞の防護を示したが、その一方で、精細胞の数は同程度であった。著者らは、S1Pは照射による細胞死に対して、部分的(16~47%)に精巣幹細胞を防護すると結論付けた。

#### 抗酸化剤

(549) 大豆油中に溶解したビタミンAに、内部放射性核種による精原細胞死を防ぐ効果があることが、マウスで調べられている(Harapanhalliら, 1994)。調べられた放射性化学物質は、DNA結合 $^{125}\text{IdU}$ 、 $\text{H}^{125}\text{IPDM}$ 、および $\alpha$ 放出体の $^{210}\text{Po}$ クエン酸である。大豆油自体が、 $^{125}\text{IdU}$ (DNAに結合し、高LET放射線の効果と同等)のオージェ効果に対して、あるいは、細胞質に局在した $\text{H}^{125}\text{IPDM}$ の低LETの効果に対しても、かなりの、かつ同等の防護効果を発揮した。DMFsは、それぞれ、 $3.6 \pm 0.9$ と $3.4 \pm 0.9$ であった。 $^{210}\text{Po}$ の5.3 MeVアルファ粒子の効果に対する大豆油による防護もまた顕著であった(DMF= $2.2 \pm 0.4$ )。大豆油中のビタミンAの存在は、 $^{125}\text{IdU}$ (DMF= $4.8 \pm 1.3$ )、および $\text{H}^{125}\text{IPDM}$ (DMF= $5.1 \pm 0.6$ )による放射線防護効果を促進したが、アルファ粒子の効果に対する促進は確認されなかった。DNA結合オージェ放出体が、生物学的ダメージをもたらす機序は、主として間接的であると、著者らは結論付けた。

(550) 全身の致死的ガンマ線照射(10 Gy)に対して、防護効果があると既に報告されているポドフィルム根の植物性生薬RP-1について、マウスにおける精子産生の放射線防護が研究されている(SamantaおよびGoel, 2002; Samantaら, 2004)。照射の2時間前のRP-1投与は、精巣重量、細管の再生、休眠精母細胞、幹細胞生存率、精子数の顕著な増加をもたらし、さらに照射後の10, 35, 70日の時点での精子形態の異常を減少させる。精巣のチオール含有量は、RP-1単独、あるいはRP-1を事前投与した10 Gy照射群の両方で、10 Gy単独照射群と比較して、8, 16および24時間の時点で増加することが明らかになった。照射(10 Gy)は、グルタチオンペルオキシダーゼ、Sトランスフェラーゼ、および還元酵素の活性を、未投与対照群と比較して、著しく減少させるが、照射前のRP-1投与は、これらの酵素活性における放射線誘発減少を防いだ。放射性誘発の過酸化脂質も、RP-1事前投与により、すべての時間間

隔で、減少することが確認された。4時間および16時間の時点で、RP-1を事前投与した照射群は、10 Gy単独と比較して、精巣組織中の全タンパク含有率が増加していた。著者らは、RP-1は抗酸化酵素を防護し、脂質過酸化を減少させ、チオール含有率を増加させることで、生化学および細胞遺伝学レベルで放射線防護効果を示したと結論付けた。

#### ラジカルスカベンジャ

(551) アミホスチンを投与し線量を1 Gy未満にまで減少させることによる、精巣細胞の放射線防護効果をマウスで調べた (Meistrich ら, 1984)。単回照射後の精原幹細胞の生存率を、細胞の回復した精細管の数および精子頭部数で測定したところ、両方の評価項目に対して一貫した結果が得られた。照射15分前の400 mg/kgのWR-2721の投与で得られた防護係数は、10 Gy以上での約1.4から、2 Gyでの1.0へと減少した。同様に、300 mg/kgのWR-2721による防護係数は、1回の高線量照射の前に投与された時の約1.35から、毎日2 Gyで5回の分割照射前に投与した時の1.0-1.1に減少した。すなわち、低線量被ばくになるほど、WR-2721による精巣幹細胞防護効果が減少することが観測された。この防護効果の減少は、少なくとも部分的に、精巣幹細胞に対してWR-2721の直接的な細胞毒性効果があると推定される。400 mg/kgのWR-2721で観察された分化した精原細胞への防護効果は、1 Gyで1.4であり、より低線量で減少した。WR-2721による精巣機能の防護は、受精能の回復により評価され、幹細胞の最大回復レベルは、幹細胞生存率の防護効果と比較された。両方の機能的評価項目に対して、400 mg/kgのWR-2721では、8 Gyにおける防護係数は1.5であり、これは、幹細胞アッセイを使って得られた1.3の値と顕著な違いはない。

(552) 後精原細胞段階における優性致死変異 (dominant lethal mutations ; DLM) および精原細胞に誘発される相互転座 (reciprocal translocations ; RT) に対するさまざまな薬剤の放射線防護効果に関する研究がマウスで行われた (Pomerantseva と Ramaija, 1984)。シスタミンおよび5-MOTと併用したシスタホスが、DLMに対して最も有効と証明され、またシスタホス、ガンマホス、およびシスタミンと5-MOTの併用が、RTに対して有効であった。しかし、放射性防護の程度は、比較的低い。RTの防護に関するシスタミンの効果は、性成熟期動物の精原細胞より、18.5日胚の始原生殖細胞の被ばくでより高くなっている。放射線防護効果は、精子形成の段階に従って変化し、そしてすべてのケースで、電離放射線の致死効果の防護に関する研究で観察された結果より低めであった。

(553) ジメチルスルホキシド (DMSO) は、放射性核種を取り込んだマウスにおける慢性照射の生物学的影響を防護する能力について研究されている (Goddu ら, 1996)。DMSOを、放射性物質と同様に、その4時間前に精巣内に注入し、精子頭部生存率を評価した。<sup>125</sup>Iは、精巣細胞の細胞質 (H<sup>125</sup>IPDM)、またはDNA (<sup>125</sup>IuDR) のいずれかに局在した。放射線防護効果は、DNA結合<sup>125</sup>Iの高LET型の効果と、細胞質に局在する<sup>125</sup>Iの低LETの効果に対して

観察され、DMFは、それぞれ $3.1 \pm 1.0$ と $4.4 \pm 1.0$ であった。 $^{210}\text{Po}$ からの高LET 5.3 MeV アルファ粒子の効果に対しては、防護効果は、観察されなかった (DMF =  $1.1 \pm 0.1$ )。著者らは、これらの知見から、DNA結合オージェ放出体により引き起こされる重篤な生化学的損傷の原因となるメカニズムは、大部分はラジカルが媒介しており、それゆえに、本質的には間接的であると結論付けた。

(554) スナジグミ (*Hippophae rhamnoides*) 果実製剤 RH-3 には、すでに全身 10 Gy ガンマ照射に対して、80% 以上の生存率が報告されている放射線防護効果があるが、さらに精巣系に関して研究が行われた (Goel ら, 2006)。RH-3 を、ガンマ照射 (5 および 10 Gy) の 30 分前に投与し、組織学的パラメータを、35 日目に評価した。RH-3 投与は、精巣重量、幹細胞数、細胞回復指数、幹細胞生存率指数の照射による減少を部分的に防ぎ、対照群には影響を及ぼさなかった。照射 (5 Gy) により生じた異常精子の頻度増加 ( $15 \pm 1\%$ ) も、RH-3 の使用によって、 $8 \pm 1\%$  まで減少した。著者らは、抽出物中のポリフェノールフラボノイドおよびタンニンの存在、およびラジカル捕捉活性が、RH-3 の放射線防護活性の原因である可能性があるとして提言した。

## 雌の生殖系

### ホルモン操作

(555) 文献の再検討により、いくつかの動物種について GnRH アナログを使った細胞毒性薬による損傷からの始原卵胞の防護効果が見られたと結論付けられた (Meistrich および Shetty, 2008)。始原卵胞は既に休眠状態にあるので、防護効果は、静止期への誘導を伴うものではないが、それは GnRH アナログの直接的効果、あるいは卵巣全体のゴナドトロピンの間接的抑制効果をもたらしている可能性がある。化学療法 (および何らかの放射線治療) 中の女性患者に関する多数の研究では、GnRH アナログが、卵巣機能を保護する可能性を示しているが、どの研究も、前向き無作為研究でないため、決定的に結論付けることはできない。

(556) 放射線はすべての哺乳類実験で始原卵胞を消失させたが、マウスでは極めて敏感であり、ラットでは中等度に敏感であった (Baker, 1978)。マウスにおいては、性腺機能不全突然変異によるゴナドトロピン減少、または GnRH アンタゴニスト投与は、照射から始原卵胞を保護することが出来なかった (Gosden ら, 1997)。GnRH アゴニストの投与は、酢酸メドロキシプロゲステロン投与とは違い、ラットでは始原卵胞の放射線誘発による消失を部分的に抑制した (Jarrell ら, 1987, 1989)。GnRH アゴニストを投与したサルでは、始原卵胞の放射線誘発による消失を抑制できないことが観察された (Ataya ら, 1995)。

(557) 放射線誘発の卵母細胞アポトーシスに対して防護するための、スフィンゴシン-1 リン酸 (S1P) の使用も、研究されている。若い成体雌マウスに、それぞれの卵巣を囲む粘液嚢腔内に、S1P を 1 回注入した (Morita ら, 2000)。2 時間後、これらに始原卵母細胞のプール

がほとんど破壊される線量の0.1 Gyを照射した。2週間後では、照射しなかったマウスと、照射前に *in vivo* でS1Pを投与したマウスとの差異は認められなかった。これとは対照的に、S1Pを投与しなかった照射マウスでは、卵母細胞の顕著な消失があり、残った卵母細胞の胎発能力は低下していた。その後、S1Pによる雌の生殖系の放射線防護効果は、解剖学的、生化学あるいは細胞遺伝学レベルで、認識できるゲノム損傷の伝播とは関係がないことが示された (Paris ら, 2002)。同様な効果が、放射線抵抗性がより高いヒトの卵母細胞で見られるか否かはまだ明らかにされていない。

#### ラジカルスカベンジャ

(558) 生後3週間の雌マウスに、アミホスチンを投与した場合、あるいは投与しない場合において、6.4 Gyのガンマ線が照射された (Yoon ら, 2005)。ガンマ線照射マウスでは、対照群またはアミホスチン投与群と比較して、卵巣濾胞内で濾胞退縮の発生頻度が増加した。p53とBaxタンパクが増加し、さらにアポトーシスの間に活性ペプチドに分割される不活性型カスパーゼ-3とPARP (ポリADPリボースポリメラーゼ) タンパクの減少が見られた。照射前のアミホスチン投与群では、p53とBaxの増加率が抑制された。PARPとカスパーゼ-3発現量の関係は、照射前のアミホスチン投与による防護効果を示した。それゆえに、アミホスチンには、ガンマ線で誘発された卵巣のプログラム細胞死を抑制する効果があり、アポトーシスシグナル伝達分子の発現および顆粒膜細胞の増殖レベルに影響を及ぼす。

(559) 2-メルカプトプロピオニルグリシンによる、マウス卵巣濾胞の防護効果に関する先駆的な報告もあった (Kumar および Uma Devi, 1983)。

### 3.3.4 皮 膚

#### 抗炎症剤

(560) プレドニゾロン、ネオマイシンの局所投与は、皮膚に放射線の1回照射を受けているがん患者の、湿性落屑の範囲を減少させる (Halnan, 1962)。最近の論評では、コルチコイドとNSAIDsが、前線維症段階に効果があり、線維症に伴う急性炎症を低下させると結論付けている。急性や晩発性の合併症を防ぐため治療中に投与するこれら薬の効果は、未証明のままである (Delainian と Lefaix, 2007)。動物系においては、放射線誘発の早期皮膚反応の発症の遅れが、コルチゾンを使ったマウス、ベタメサゾンを使ったウサギ、およびデキサメサゾンを使ったサルに関して報告されている。NSAIDのトリメタジジンは、フルルピプロフェンと一緒に投与した時、ウサギの皮膚への照射後の湿性落屑を減少させるが、単独で投与した場合はそうはならない (Lefaix ら, 1992)。

スーパーオキシドジスムターゼ

(561) リポソーム SOD は、発症した放射線治療で誘発する線維症を減少させることが報告されている (Delanian ら, 1994)。これは、乳房表面照射誘発線維症において、局在性の peg-SOD (ポリエチレングリコール) を用いた場合にも認められた (Benyahia ら, 1996; Campana ら, 2004)。このような効果は、動物系でも確認されている (Lefaix ら, 1996, Delanian と Lefaix による総説, 2007)。しかしながら、今のところ、SOD とその様々な製剤は、一般的な臨床利用としては使えない。

ペントキシフィリン

(562) ペントキシフィリンは、マウスにおいて、放射線治療によって誘発した軟部組織壊死の治癒を、顕著に加速することが報告されている (Dion ら, 1990)。また、フェーズ II 試験においても、ペントキシフィリン-トコフェロール-クロドロネートの併用による長期治療により、難治性下顎骨の放射線骨壊死が完全に回復している (Delanian ら, 2010)。動物実験では、ペントキシフィリンをマウス足部皮膚への照射後に投与した時 (Dion ら, 1989) の早期反応の緩和、あるいは、ラットの早期または晩発反応の緩和は確認されなかった (Koh ら, 1995)。しかしながら、照射したブタの皮膚で晩発性線維症瘢痕を減少させた (Lefaix ら, 1999)。

 $\alpha$ -トコフェロール (ビタミン E)

(563) 皮膚線維症を伴う乳がん患者の無作為試験で、ペントキシフィリン/トコフェロールの投与後に、線維症傷害の回復が観察された (Delanian ら, 2003)。しかしながら、これらの結果は、乳がん患者の大規模試験では確認されておらず (Gothard ら, 2004)、骨盤の放射線治療後の患者においても確認されていない (Gothard ら, 2005)。ペントキシフィリンと併用したトコフェロールは、1 回高線量照射後のブタの皮膚において線維症瘢痕の軟化と収縮の発症に効果があったが (Delanian, 1998; Lefaix ら, 1999)、ウサギではトコフェロールの有益な効果は無かった (Lefaix ら, 1992)。早期および晩発性の放射線損傷 ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$   $\beta$  線) の発症を緩和するため、2つのクリーム—Lipochromin ( $\beta$  カロテン, トコフェロール, 脂肪酸を含む) と Levosinum (メチルウラシル, スルファジメトキシシムを含む) —の照射後の局部塗布による効果を研究するためのモデルとして、ブタの皮膚が使われた。Levosinum の塗布は、5-10 日にわたった各 4 投与レベルにおいて、湿性落屑の治癒期間を短縮した。使用された 4 投与レベルの内の 3 レベルにおいて、この治癒期間短縮は顕著であった ( $p < 0.03$ )。これらの局部塗布による処置はまた、晩発性の皮膚壊死発症率を減らし、更に皮膚壊死発症率の ED<sub>50</sub> 値を増加させ、DMF で 1.11-1.13 と等価となった (Rezvani ら, 2000)。



成長因子

(564) Esculentoside A は、幾つかの炎症誘発サイトカインの生成や、上皮細胞、マクロファージ、線維芽細胞、および皮膚組織中の炎症メディエータの阻害を通じて、放射線毒性に対して軟組織を防護することが報告されている (Xiao ら, 2006)。クルクミンが、マウスにおいて放射線誘発皮膚損傷に対する防護効果を有することが見出されたが、それは特に照射後の早期段階において、照射した皮膚や筋肉の炎症性および線維形成性サイトカイン双方の発現低下によって特徴づけられた (Okunieff ら, 2006)。TGF- $\beta$  と FGF は、徐放システムを使って皮膚局所に投与されたとき、ラットの急性照射後 (25 Gy) の皮膚創傷治癒欠損モデルで検討すると、単独でも相乗的にも作用し、引張り強度を改善することが判明した (Tattini ら, 2008)。

ACE 阻害剤

(565) カプトプリルは、ラットの皮膚において、ヒスタミンおよびセロトニン誘発性の血管透過性を阻害する (Fantone ら, 1982)。カプトプリルは、照射されたラットの脱毛には効果が無いが、皮膚壊死の発症率を減少させる (Ward ら, 1990)。

必須脂肪酸

(566) 皮膚照射 ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  プラーク) 後のブタに、必須脂肪酸を2つの“活性”オイル、So-1100 と So-5407, の形で経口投与した。これはガンマリノレン酸とエイコサペンタエン酸のオイルを含む混合物オイルである。鮮紅の紅斑もしくは湿性落屑の急性反応に対して DMFs は 1.06-1.24 で、薄黒／薄紫色の紅斑や皮膚壊死の晩発反応に対しては、1.14-1.35 であった。毎日多量のオイルを施用後に、‘プラセボ’ オイルである So-1129 は、有意ではないが強く示唆する効果を示した (Hopewell ら, 1994 a,b)。So-1100 に関する以前の研究では、急性反応に対して 1.13~1.24 の DMFs が導き出され、晩発性紅斑と皮膚壊死に対しては 1.14~1.51 であった (Hopewell ら, 1993)。毎日の月見草オイルの食用補充は、放射線誘発湿性落屑に対するマウスの皮膚の感受性を減少させ、放射線照射に伴う血流の増加を抑制した (Rahbeeni ら, 2000)。

チオールとプロスタグランジン

(567) アミホスチンは、放射線治療による皮膚反応に対する防護となることが報告されている (Santini, 2001)。ラットに急性および晩発性皮膚反応を生じる 250 kVp X線の線量に対する、メルカプトエチルアミン、DMSO、およびアミホスチンの防護効果がテストされた。すべての薬剤が、1回照射および分割照射の双方において皮膚を防護したが、メルカプトエチルアミンとの併用が最も防護性能が高く、DMSO との併用が最低であった (Moulder ら, 1977)。少用量 (0.2-0.3 mg/g) のアミホスチンを、事前にそれぞれ、1,5 または 10 分割でマウスの

皮膚に処置した。防護の程度は3システムすべてで類似しており、分割による顕著な変化はなかった (Rojas ら, 1986)。全身あるいは局所での 16, 16 dm プロスタグランジン E<sub>2</sub> (16, 16 dm PGE<sub>2</sub>) の処置は、放射線の1回照射によって誘発される脱毛から防護し、PGE<sub>2</sub> またはアミホスチンは、分割照射から防護した (Geng ら, 1992)。1回当たり 2-4.5 Gy を 10-15 分割照射する場合、照射1時間前に 16, 16 dm PGE<sub>2</sub> またはアミホスチンを全身に投与した3週間後、再生した毛髪数も、照射のみの皮膚サイトと比較して、最大 100% 増加した。これらの研究では、チオール化合物の効果は、プロスタグランジンの効果と比較すると、やや優れていた。分割照射の15分前に、16, 16 dm PGE<sub>2</sub> または WR-1065 の局所的施用も、照射後の頭髪再生を促進したが、どちらの薬剤の全身施用も、局所経路より効果的であった (Malkinson ら, 1993)。

### ニトロオキシド

(568) 臨床研究は、脳全体の照射の前に、頭皮に対するテンポールの局所施用が安全で、耐容性が良いということを示し、放射線誘発脱毛に対する防護の証拠が認められた (Metz ら, 2004)。モルモットへの照射後、乾燥落屑と段階的脱毛が、対照群とニトロオキシド処置した頭皮の双方で観察された。しかしながら、4-11 週以上で照射後の脱毛は、ニトロオキシド処置した動物において、対照群と比較して大きく減少した (Cusccla ら, 1996)。

### アドリアマイシン

(569) アドリアマイシンは、放射線治療中、または放射線治療を受けた患者の、皮膚反応を増強することが示されている (Cassady ら, 1975; Donaldson ら, 1974)。マウス皮膚に対する急性反応の前臨床試験では、敏感性の程度、および防護さえも、異なることを示した。アドリアマイシンは、分割照射による表皮の細胞喪失が最大となる期間中の投与、および代償性増殖が始まる前に投与すると、皮膚反応の増強剤として有効であることが示された。代償性増殖が始まると、薬剤はその増強効果を失った (Redpath ら, 1981)。

### 幹細胞の置換

(570) ヒト間葉系幹細胞は、その反応の重篤さを軽減し、ヌードマウスの照射した脚皮膚の治療を改善させた (Francois ら, 2007)。この戦略は、皮膚放射線症候群に対する新療法を導くかも知れない。

### 高圧酸素

(571) 皮膚は、身体の体温調節システムの一部である。それゆえ、皮膚は血管作用性が大きく、一般的な温度条件に依存する血流の増加と減少の周期に対応する。低い皮膚温度では、血流が減少し、組織を僅か程度から中等度の低酸素状態を来す。この低酸素状態は、結果とし

て僅かな放射線抵抗性を生じ得る。この状況で、高圧酸素は、放射線に対して皮膚を増感することができる。ヒトの皮膚は、高圧酸素を使った場合と同等の反応を得るのに、最大40%まで線量を低減できるほど増感されることが報告されている (Van den Brenk ら, 1965)。げっ歯類では、脚皮膚反応に対してはDMFsが1.6~2.2、皮膚コロニーに対しては1.2と報告されている。線量の修飾は、僅かに低酸素な条件で、標的細胞間に一様な低レベルの酸素化が生じることを示す (Hendry, 1979)。化学放射線増感剤ミソナダゾールを使った臨床試験で、早期の放射線誘発皮膚反応の増強は観察されなかったが、げっ歯類では、DMFsが1.3に上昇したことが報告されている。低酸素状態はまた、皮膚の加温あるいはペントバルビタール麻酔薬の使用により減少できる。

(572) 照射後の高圧酸素治療が、照射された皮膚の治癒効果の改善においてある程度有効であることが、症例報告に示されている (Olascoaga ら, 2008)。しかしながら、別の総説では、放射線誘発線維症の処置では、高圧酸素の効果が認められなかったと結論付けている (Delainian, 2007)。

#### 遺伝的変異性の反応

(573) 照射後の皮膚反応は、他の組織同様に、個人の遺伝子プロファイルに依存する。古典的な事例としてはATMがあり、これは、40,000人で1人のホモ接合体が生じる常染色体劣性遺伝病であり、0.5~5%の頻度でヘテロ接合体が存在する。早期皮膚反応の放射線高感受性が、がんに対する放射線治療を受けているATの子供について報告されている (Gotoff ら, 1967; Morgan ら, 1968; Cunliffe ら, 1975)。また、放射線治療後に増加する反応と膠原病、特に強皮症、SLE、円盤状エリテマトーデス、および混合性膠原病との関連性を示唆する様々な報告書が発表されている (Koenig ら, 2001)。特に晩発反応については、膠原血管病の患者で、特に強皮症を伴う場合、放射線治療後に線維症のリスクが増大することを示した (Abu-Shakra ら, 1993; Morris と Powell 1997; Chen ら, 2001 a, b; Phan ら, 2003)。

(574) 晩発性放射線誘発皮膚毛細血管拡張症の頻度もまた、見たところ正常な個人間で変わることが知られている (Turesson, 1989)。乳がん患者の放射線治療範囲の左側と右側で皮膚反応を比較すると、毛細血管拡張症における患者間の違いの81-90%は、患者関連因子で説明され、ランダムな変化によるその他の因子は10-19%であった (Safwat ら, 2002)。DNA修復、細胞周期チェックポイント、あるいは腫瘍抑制に関与する多くの遺伝子の欠損は、皮膚反応の重篤度に関連することが知られている (Giotopoulos ら, 2007; Suga ら, 2007)。遺伝子的背景が異なるげっ歯類系を使った別の研究は、皮膚反応において放射線感受性が異なることとの関連性を示している (Noda ら, 2005)。

残存傷害とリコール反応

(575) 初回の照射後における組織の完全回復の欠如は、2回目の照射では、更に重篤な応答を引き起こす。ヒトにおいては、皮膚に係る定量的証拠はほとんどないが、甲状腺中毒症に対する喉頭への中程度の高線量照射を最大で30年間行った幾つかの急性放射線治療では、耐容性が顕著に良くなった (Hunter と Stewart, 1977)。マウスの皮膚では良好な回復が見られ、早期および晩発性の双方の反応において、再照射時の耐容線量が初回の耐容線量の50-100%となった事例がある (Brown と Probert, 1975; Denekamp, 1975; Wondergem と Havenman, 1987; Simmonds ら, 1989; Terry ら, 1989)。マウス尾部皮膚の放射線誘発壊死に対して、耐容線量は初回の大線量照射の6週間以降の時点で約10%以上減少し、初期線量を繰り返すことで、更に減少した (Hendry, 1978)。アドリアマイシンが、以前に放射線治療を受けた患者の、皮膚反応を亢進させることが示された (Donaldson ら, 1974)。これは、完全回復の欠如による残存傷害によって引き起こされる、放射線「リコール」反応という、古典的事例である。現在のところ多くの様々な化学療法の薬剤が、放射線リコール反応の皮膚炎と関連付けられている (Caloglu ら, 2007)。

**3.3.5 心血管系**ACE 阻害薬

(576) レニン-アンジオテンシン系は、腎臓、肺および循環系の血行動態制御において、主要な役割を担っている。しかし、ACE 阻害薬の放射線誘発心毒性への直接的有益効果に関しては、前臨床的 (Yarom ら, 1993)、あるいは臨床的エビデンスはない。ヒトにおいて、がん治療関連心筋症に対する特別な治療法は無く、症候性の患者は、後負荷軽減を含むうっ血性心不全の一般的な治療を受けるべきである (例えば、エナラプリルやカプトプリル等の ACE 阻害薬) (Yeh ら, 2004; Wouters ら, 2005)。ACE 阻害薬については、心毒性化学治療後における、潜在的な有益効果を示唆する例がある。高用量化学治療を受けた女性を含む無作為治療で、うっ血性心不全のリスクが高い114名の患者を、ACE 阻害薬の投与群と非投与群に無作為に割付けた。この選択された患者群において、エナラプリルで早期に処置された患者は、後期心毒性の発症を防止するように思える (Cardinale ら, 2006)。

アミホスチン

(577) ラットを用いた研究で、照射前にアミホスチンを単回投与すると、心臓損傷の軽減に有効であったことが示された (Kruse ら, 2003)。しかし、アミホスチンの選択性に関する前臨床試験を、腫瘍ではなく正常組織で行うことは物議を招く恐れがあり、臨床研究はほとんどない。

### ペントキシフィリン

(578) ペントキシフィリンは、線維芽細胞増殖を阻害し、TGF- $\beta$ とCTGF（結合組織増殖因子）に応答する細胞内シグナル伝達も阻害することが示されている。2つの実験研究は、ペントキシフィリンとビタミンEが、照射前の投与開始でも、放射線誘発心疾患の発症後の開始でも、放射線誘発心筋線維症（コラーゲン沈着の抑制）、および左心室機能に有益効果がある可能性をラットで示した（Boermaら、2008a；Luiら、2009）しかし、その後の治療中止は、線維症の発症を伴うリバウンド効果をもたらした。

### 幹細胞置換

(579) 冠動脈性心疾患は、局所的虚血と心筋細胞死に繋がる可能性がある。損傷回復のためには、局所血流の回復と喪失心筋細胞の再生の双方を達成しなければならない。近年の幾つかの研究で、造血幹細胞、骨髄由来間葉幹細胞、および血管内皮前駆細胞などの様々なタイプの細胞が、インビトロおよびインビボで心筋細胞に分化しうることが示された（Jacksonら、2001；Orlicら、2001；Strauerら、2002）。

(580) ラットモデルで、肝細胞増殖因子を過剰発現させた骨髄由来間葉幹細胞を用いた心筋虚血症治療が、局所血流回復と失われた心筋細胞を再生する新手法となる可能性が示された（Duanら、2003）。放射線治療の副作用に関連する組織障害を回復するための、骨髄由来ヒト間葉幹細胞の治療能力も、マウスモデルを用いて調べられている。前処置を行わない成体マウスへの移植後、ヒト間葉幹細胞は、骨髄に移行するが、その他の組織にも移行する。全身照射は、ヒト間葉幹細胞の骨髄と筋肉での生着を亢進し、脳、心臓および肝臓への移植成立をもたらした（Mouiseddineら、2007）。これまでに、放射線誘発心臓損傷の修復のために、ヒト間葉幹細胞をヒトで使用した例はない。

### アントラサイクリン

(581) アントラサイクリン系療法の利用は、過去10年間で増大した。アントラサイクリンの心毒性は、薬剤の累積投与量に強く関連している。500 mg/m<sup>2</sup>未満のドキソルビシン投薬量は、通常、耐性が良好である（Steinherz 1997；Kremerら、2001；）。アントラサイクリンは、心筋細胞を損傷するフリーラジカルを放出する。心筋細胞は、酸化代謝が高く、抗酸化剤防御が弱いため、フリーラジカル損傷に特に感受性が高い。フリーラジカル捕捉除去による心臓保護剤デクスラズキサンは、ラット（Hermanら、2001）およびヒトの選択された研究（Swainら、1997）で、アントラサイクリン関連心筋損傷を軽減させることが示された。心血管損傷における、アントラサイクリンと照射との間の相互作用の可能性に関しては、ほとんど分かっていない。ラットの研究では、ドキソルビシンと心臓局所照射の相互作用に関して、同時に処置した場合、相加的となることを示す報告がある（Wondergemら、1998）。幾つかの臨床



研究で、アントラサイクリンを含む治療は、放射線治療単独と比較して、放射線関連のうっ血性心臓疾患と弁膜症のリスクを2から3倍に増加させる可能性が示された (Aleman ら, 2007; Moser ら, 2006)。この効果は、相加的より大きい可能性がある (Myrehaug ら, 2008)。

#### タキサン類

(582) タキサン類は、乳がん治療に頻繁に用いられている。これらは、急性心毒性、特に徐脈を引き起こす可能性がある。タキサン類は、アントラサイクリンの代謝と排泄を妨げ、特にアントラサイクリンの多量累積的投与の場合、アントラサイクリン誘発心毒性を増強する (Bird と Swain, 2008)。心毒性に関するタキサン類と照射の間の相互作用の可能性について、信頼できる情報は無い。

#### グルタミン

(583) グルタミン経口補給は、化学療法と放射線関連障害から、正常組織を防護し、腫瘍細胞の感受性を高めることで、治療指数を向上させる可能性がある。グルタミン補給は、がん治療での心血管合併症の発生率を減少させる可能性があるとの情報がある。しかし、放射線誘発毒性における役割を明確にするためには、更なる研究が必要である (Savarese ら, 2003)。

#### 生物学的製剤

(584) トラスツズマブは、ヒト上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ HER2/ErbB2 を標的とするモノクローナル抗体である。この薬剤は、HER2 陽性乳がん患者に対して、極めて顕著な抗腫瘍効果を示し、術前および術後補助療法の双方で使用が増大している (Piccart-Gebhart ら, 2005; Romond ら, 2005)。ErbB2 受容体は、腫瘍組織だけではなく心筋細胞にも発現し、心機能に対する防護効果を発揮する。ErbB2 シグナル伝達阻害は、この防護効果を抑止する可能性がある。しかし、アントラサイクリン誘発の心毒性とは対照的に、トラスツズマブ関連の心機能不全は、累積投与により増加せず、あるいは心筋層の超微細構造変化をもたらさず、一般的に可逆的であるように思われる。トラスツズマブは、心毒性、即ちうっ血心不全と左室駆出率の減少のリスク増加をもたらす。心毒性に関する、トラスツズマブと照射との相互作用の可能性に関する情報は、依然として乏しい。Belkacemi ら (2008) は、トラスツズマブ術後補助療法と放射線治療を併用した 146 人の乳がん患者で研究を行った。彼らは、トラスツズマブの毎週投与で、3 週間毎の投与と比べて、左室駆出率が大きく減少することを観察した。トラスツズマブと心臓の放射線照射の心毒性について確固たる結論を得るためには、追跡期間を長くし、患者数を増やすことが必要である。

### 3.3.6 眼

(585) サイクロトロン作業員 (Abelson と Kruger, 1949) と原爆被爆者 (Cogan ら, 1949) の眼への電離放射線被ばくの影響に関する最初の報告以来、放射線関連の眼の症状を防ぐあるいは遅らせる薬理化合物を試して開発するために相当の努力がなされている (Langell ら, 2008)。多くの化合物について、その有効性が限られていたり、重大な副作用を引き起こす用量を必要としたりで、現在まで、そのような努力は、部分的な成功をしているに過ぎない。眼の水晶体は、生体で最も放射線感受性の高い組織のひとつであり (Brown, 1997; Ainsbury ら, 2009)、水晶体混濁は、他の眼の組織への損傷よりかなり低い線量で認められているので、多くの研究は、放射線白内障形成の防止に焦点をあてている。文献の概要を、以下に示す。

#### スルフヒドリル化合物

(586) サイクロトロン作業員と原爆の被害者での放射線白内障に関する最初の報告書が出て2年以内に、眼に15 GyのX線を照射したウサギにシステインを局所投与あるいは全身投与すると、眼瞼の脱毛が防止され、白内障の形成が大幅に遅延すると報告された (von Sallman ら, 1951; von Sallman, 1952)。この知見から、システインの防護効果の主な部分は、核を持たない水晶体線維細胞であることが示唆されると、著者らは報告している。Pirie (1959) は、この観察をさらに詳しく調べて、だいぶ低い3 GyのX線を用いて、システインの投与自体が水晶体上皮の有糸分裂を停止させ、このことが放射線白内障発症を防ぐ機能を説明するという従来とは異なる機序で説明した。

(587) 水晶体での肯定的な発見とは対照的に、結膜、角膜あるいは虹彩に対する照射後の防護効果は認められなかった。グルタチオン、チオ尿素、ビタミンE、チオグリコレートとジメルカプロールの有用性に関する予備的研究も報告されているが、これらの防護効果はほとんどないか全くなかった。これらの研究では、比較的高い投与量のシステイン (最大800 mg/kg 体重) が投与され、水晶体変化は、後の報告でよく使われるようになった細隙灯検査ではなく、水晶体構造と透明性の大まかな変化を見る検眼法で測定された。

(588) Francois と Beheyт (1955) は、経静脈投与で2-メルカプトエチルアミンを前処理したラットにおける水晶体の部分的な防護効果を報告した。von Sallman とは対照的に、15-25 Gy を被ばく後の放射線白内障についての重篤度の部分的な減少に加えて、放射線関連の皮膚炎と結膜炎の防護も観察している。同様に、Swanson ら (1957) は、ウサギの頭部に8-60 Gy を照射する15分前にグルタチオンを眼に注入すると、被ばくの24-48時間後に、放射線被ばく初期の特性である水晶体縫合の膨化が低下したと報告している。眼の症状は、照射後48時間だけ測定された。その時間枠の中で、X線関連の角膜あるいは虹彩の充血、角膜の浮腫と前房内フレアも、グルタチオンの前処理によって減少した。Straub と Krause (1958) は、ウサギの眼に10-20 Gy を被ばくさせる前にシステインを処理すると、眼の様々な構造が防護さ

れると述べた。結膜炎、脱毛と、それに続く白内障形成は、照射の2時間前までのシステインの静脈内注射によって減少した。

(589) 角膜以外の眼の構造ではなく、角膜に対するシステインの効果に関する限られた研究から、球後局所注射の効果はないものの、腹腔内注射によっていくらかのX線の損傷は防止されることが明らかになった (Blodi, 1960)。

(590) その後の数年で、2-アミノエチルイソチオウロニウム臭化物 (AET) など、より強力な放射線防護性のスルフヒドリル化合物が試された (Hanna と O'Brien, 1963)。ラットを用いた  $^{60}\text{Co}$  の 24 Gy 照射後、分裂指数の低下と水晶体線維の異常な組織像などの放射線関連の早期変化には防護効果が見られている。この防護効果は、臨床有用性を制限するほどの有害な用量でのみ認められた。データを示していないが、著者らは、照射後8か月まで、眼瞼の脱毛は無く、白内障の重篤度は低下したと報告した。Ismail ら (1971) は、4 Gy または 10 Gy の X 線の被ばく後によってモルモットに生じる白内障関連変化への AET の放射線防護効果を調べた。150 mg/kg を腹腔内注射すると、被ばく後 96 時間まで、 $^{32}\text{P}$  の取り込み (分裂活性の代用指標) が、非処理の照射モルモットより有意に減少した。

(591) より最近になって、チオプロニンとグルタチオンイソプロピルエステルはいずれも、10 Gy の X 線照射後に投与すると、水晶体混濁を遅らせるのにやや効果的であると報告された (Kobayashi ら, 1992, 1993)。

#### ウォルターリード陸軍研究所で開発されたラジカルスカベンジャー

(592) WR-77913 の腹腔内注射は、早期のスルフヒドリル化合物より低毒性の濃度で、15.3 Gy の  $^{137}\text{Cs}$  ガンマ線照射によってラットに形成される白内障に対していくらかの防護効果があった (Menard ら, 1986; Osgood ら, 1986)。非処理動物は 120 日以内に重度の白内障を発症したが、WR-77913 を処理 (1,160 mg/kg) したラットは全頭照射 200 日後で完全な混濁に到達しなかった。防護効果は水晶体の水和とタンパク質の不溶化を解析することで確認したが、それは、対照群の動物の水晶体での効果と同様であった。放射性トレーサー研究から、腹腔内注射の 15-60 分後に眼内薬剤濃度が最大になることが示された (Osgood ら, 1986)。奇妙なことに、眼内レベルは、脈絡膜と網膜で最大で、水晶体で最小であった。著者らは、電離放射線誘発 DNA 損傷に対する白内障形成性の標的と推定される前面の水晶体上皮単細胞層における実際の WR-77913 の濃度は、無血管の水晶体線維細胞集団よりはるかに高いと推測した。それでも、照射後 30 分内に投与したかなりの高濃度から、そのようなホスホロチオエート化合物のヒトでの臨床的意義が疑問になる。

(593) 同じグループの後の報告 (Livesey ら, 1995) によって、350 mg/kg もの低用量では、 $^{137}\text{Cs}$  で 15.3 Gy を被ばくしたラットにおける水晶体防護効果はより限定的で、完全な混濁を 20 週まで遅れさせることが示された。15 Gy で強い用量応答関係性が認められた。より

小さな線量の放射線被ばくは、WR-77913による防護の程度を減少させるようであり、10 Gy または 12.5 Gy のいずれかでは限られた防護だけが認められた。投与の最適時間は照射前の 30 分と 120 分の間と報告されており、15.3 Gy を<sup>137</sup>Cs で照射する 24 時間より前、あるいは照射後約 30 分以内の処理は、白内障形成の防止に効果的でなかった。

(594) 同様の結果が、ラットにおいて 500 mg/kg のアミホスチン (WR 2721) の<sup>137</sup>Cs 照射 30 分前投で報告されている (Reddy ら, 1989)。水晶体の形態の光学顕微鏡解析から、この濃度のアミホスチンは、1,160 mg/kg の WR-77913 よりも、水晶体線維細胞の膨化と水晶体弓の乱れの防止に効果的であった。しかし、250 mg/kg の WR-2721 は、放射線誘発水晶体変化の防止に完全に効果が無かった。著者らは、WR-77913 よりも WR-2721 の効率が高いのは、インビトロで水晶体可溶性タンパク質の相分離温度を下げる能力がより大きいことと関係するかもしれないと推察した。

(595) 他のスルフヒドリル剤と比較して、WR 化合物は、速く代謝・排泄され、毒性が比較的低いので、製剤を眼に局所に適用すると水晶体混濁の遅延もしくは防止に有用かもしれないが、そのような研究は報告されていない。そのような一連の処理は、例えば、眼を遮蔽しても白内障罹患率が 30% を越えるような全身照射後の白内障形成の防止に有用であるかもしれない (Van Kempen-Harteveld ら, 2003)。

(596) WR-77913 または WR-2721 が、白内障の形成を遅らせる正確な機序は知られていない。照射後に投薬すると効果が限られるという知見から、放射線白内障形成の開始か初期の段階が阻害されている可能性が示唆される。この観察は、フリーラジカルスカベンジャとして、あるいは、還元型グルタチオンを高レベルに維持できるホスホロチオエート化合物の役割と一致している。その一方、この化合物は放射線の線量が低いと水晶体混濁を防止できないことから、タンパク質相分離の阻害剤としての役割、水晶体可溶性タンパク質の維持、そして、光の散乱の減少が作動機序かもしれない。低線量電離放射線に被ばく後の放射線白内障は、分裂している水晶体上皮細胞への損傷とその後の異常な分化と移動の結果生じると信じられている (Worgul ら, 1989; Worgul ら, 1991; Meecham ら, 1994) が、高線量被ばくは、直接的に水晶体線維細胞のタンパク質と膜に作用し、可溶性画分が光を散乱させる不溶性画分の水晶体タンパク質の分布に影響を及ぼすのかもしれない。この仮説は、WR-77913 が、亜セレン酸への暴露あるいは UV 被ばくといった他の有害物質によって生じる水晶体混濁を防止あるいは遅らせるという知見によって支持される (Roberts ら, 1991; Clark と Steele, 1992)。

#### 金属ポルフィリン

(597) フリーラジカル捕捉除去能をもつ金属ポルフィリンがある。SOD の類似体であるテトラキス (1-メチル-4-ピリジル) ポルフィリンマンガン (III) (MnTMPyP) は、ラットでの防護効果が、8 Gy か 28 Gy の陽子線照射 1 時間前に眼内注射をすることで、評価され



た (Mao ら, 2009)。28 Gy によって誘発される急性の眼性炎症応答は, MnTMPyP 処理動物で有意に減少した。6 週までに, 75% の照射非処理動物に重篤な水晶体混濁が認められたが, MnTMPyP 処理群では 0% であった。これらの処理動物の約 25% は, より軽度な 1 期の混濁を呈した。照射非処理動物に比べて, MnTMPyP 処理ラットを 28 Gy の陽子線で照射した 6 か月後と 9 か月後に, 網膜光受容体の損傷が有意に減少した。同様に, 照射非処理網膜での多大な血管損傷に比べて, 28 Gy を照射した処理動物では網膜微小血管がほぼ完全に保護された。8 Gy の陽子線照射によって, 処理, 非処理の眼のいずれでも網膜血管は変化なかった。28 Gy を照射した処理と非処理の網膜切片におけるカスパーゼ-3 の測定から, 多数のアポトーシス細胞が示されたが, MnTMPyP 処理動物ではアポトーシス細胞がほんの少ししか認められなかった。

#### 抗酸化剤

(598) 窒素酸化物フリーラジカルのスピントラップ剤であり, SOD 類似体であるテンポールによって, 11 Gy の X 線を被ばく後のウサギにおける放射線誘発白内障の重篤度が減少すると報告されている (Sasaki ら, 1998)。照射 15 分前にテンポールを前眼房に注射して, 白内障の進行を細隙灯検査で 19 週まで追跡した。コメットアッセイで測定した X 線誘発 DNA 一本鎖切断頻度の同様な減少が, 照射動物の水晶体上皮細胞で認められた。興味深いのが, テンポールの酸化型への速やかな生体内還元のため, この方法の治療における有用性が限定される。

(599) カルニチンとその代謝物の抗酸化性と ROS 捕捉性が報告されており (Vanella ら, 2000), その脂質過酸化への防護効果から抗白内障剤として有用である可能性が示唆されている。これを試すために, L-カルニチン (照射 1 日前から照射 10 日後まで 100 mg/kg の腹腔内投与) の存在下あるいは非存在下で,  $^{60}\text{Co}$  でラットに 5 Gy を 1 回照射した (Kocer ら, 2007)。カルニチン処理動物では, 10 日で水晶体混濁の有意な減少が認められた。さらに, 処理せずに照射した動物の水晶体で認められたマロンジアルデヒドレベルの増加は, カルニチン処理によって, 完全に阻害された。奇妙なことに, カルニチン処理動物で, SOD と GSH-Px の双方のレベルが増加した。著者らは, この知見を, カルニチン投与により促進される放射線誘発酸化的損傷への初期の防止応答についての証拠であると解釈した。しかし, 照射動物の追跡は被ばく後 10 日間だけであり, より長期間追跡すれば, 放射線防護効果へのより強い証拠が得られるであろう。カルニチンは, 抗浸透圧効果も有しており, これは, 糖尿病白内障形成動物モデルにおいて, 浸透圧ストレスから水晶体を保護することが示唆されている (Pessoto ら, 1997)。

(600) また, 最近の研究によれば, 200 mg/kg/日のカルニチン, または 40 mg/kg/日のビタミン E も,  $^{60}\text{Co}$  で 15 Gy を照射 10 日後での網膜細胞層厚の変化として測定した放射線誘発網膜損傷に防護効果があることが, 最近の研究から示唆されている (Sezen ら, 2008)。放射



線によって誘発される水晶体の症状と比べて、網膜組織を損傷するにははるかに高い線量が必要であることに留意すべきである。

(601) 他の研究 (Karslioglu ら, 2004) から、ラットを 10 mg/kg/日のビタミン E で前処理すると、放射線白内障の病期が減少し、放射線によって誘発される水晶体マロンジアルデヒドの増加が阻害され、GSH-Px と SOD の増加が阻害されることがわかった。しかし、被ばく後 10 日以降に動物を追跡していないことは、放射線白内障の防止におけるビタミン E の長期効率に関する重要な懸念である。

(602) イチョウ抽出物 (抗酸化性と抗炎症性がある) の長期投与によって、12 Gy を照射したラットにおける水晶体混濁の発症時期が有意に遅くなったが、ラットを 21 週まで追跡すると、この処理は、その後の混濁率に効果がなかった (Worgul と Dray-Lefaix, 1999)。著者らは、比較的高い線量の X 線では、「飽和」が生じ、進行率に対するイチョウの潜在的効果を不明瞭にするとしたが、追跡研究は報告されていない。

(603) 類似しているがさらに短期間の研究では、5 Gy を頭部照射する 3 日前から照射後 7 日目までラットにイチョウを経口投与した。照射の 10 日後、イチョウ処理群では、水晶体マロンジアルデヒドレベルの減少と、SOD, GSH-Px と SOD の増加だけではなく、水晶体混濁の重篤度が有意に減少した。放射線防護効果とは対照的に、水晶体の酸化ストレスが初期または開始の因子であると信じられている亜セレン酸のラットモデルでは、白内障の重篤度がイチョウによって減少しなかった (Orhan ら, 1999)。

#### ホルモン操作

(604) 下垂体摘出 (分裂活性を停止させるため) と下垂体ホルモンの投与 (水晶体でのものともとの細胞分裂を促進し、下垂体摘出による分裂抑制を逆行させるため) によって、ヒョウガエルの水晶体上皮の細胞周期を操作した。また、下垂体摘出照射動物は、水晶体上皮の分裂活性を定量的に調節して白内障形成への効果を定めるために、様々な濃度のホルモンで補充処理された。放射線照射で下垂体摘出 (分裂停止) したカエルは混濁を発症しないが、ホルモン補充 (分裂復帰) したカエルは白内障を発症することがわかった (Holsclaw ら, 1994)。

(605) 一連の最近の論文では、<sup>60</sup>Co ガンマ照射ラットの眼に対して、エストロゲンの放射線防護効果について否定的な結果と肯定的な結果の双方が報告されている。照射前にエストラジオールを卵巣摘出雌ラットに投与すると、水晶体混濁率も罹患率も増加した (Dynlacht ら, 2006)。対照的に、同じ化合物を照射後に皮下緩慢放出で投与すると、有意な防護効果があった (Dynlacht ら, 2008)。さらなる研究から、17-β-エストラジオールを移植した雄ラットでは <sup>60</sup>Co で 10 Gy を被ばく後の放射線白内障の罹患率に差がないため、エストロゲンの効果は雌ラットに限定的であることがわかった (Henderson ら, 2009)。照射後 500 日まで動物を追跡すると、後囊下白内障罹患率が雌ラットより雄ラットで有意に高かったが、そのような変化

の進行率の性差は認められなかった。著者らは、エストロゲンにくわえて、その他のホルモンが放射線白内障罹患率の性差に寄与すると推察した。

(606) 低LET被ばくの知見とは対照的に、17- $\beta$ -エストラジオールの埋め込みがなされた雄ラットでは、1 Gyの高LET  $^{56}\text{Fe}$  イオンの被ばくで水晶体混濁の罹患率と進行率が、非処理の雄よりも高かった (Henderson ら, 2010)。これらの違いについて、著者らは、低LET放射線による主にROSを介した様々なDNA損傷は、高LET放射線による直接的なDNA損傷と典型的な「クラスター」DNA損傷とは別にホルモンで制御されていることを示唆して、分子基盤を推測した。

#### 低酸素

(607) 低酸素は、放射線白内障の発症または進行を防止しないようである (Bennett ら, 1953; Darden ら, 1968)。対照的に、4.4 GyのX線を照射して15日または38日経過したラットの右総頸動脈を結紮して眼の血流を低下させると、影響を受けた側の水晶体の白内障形成が加速された (Koch ら, 1974)。著者らは、血流と、代謝基質の有用性あるいは影響を受けた水晶体の照射された水晶体上皮性細胞への栄養供給が減少することによって、水晶体混濁の進行が速まると仮定した。

#### DMSO

(608) マウスの眼の局所に10% DMSOで前処理すると、10 GyのX線で全頭照射後の全水晶体混濁の防止に有効であった (Hagemann ら, 1970)。処理動物では、重度の不透明な白内障は認められなかったものの、水晶体混濁の時間依存的な増加は認められた。X線の線量を14 Gyに増加しても、DMSOによる全水晶体混濁の防止効果は減少しなかった。照射後のDMSO処理は、全く効果的でなかった。

(609) DMSOの防護効果の推定機序について、著者らは、放射線白内障の主な標的は水晶体上皮の胚細胞帯であるという理論と一致して、水晶体上皮におけるDNA合成が、DMSO処理によって一過性に50%減少すると述べた。

(610) 報告された水晶体の防護とは対照的に、10% DMSOの局所投与によって、マウス角膜の放射線感受性が増強された (Hagemann ら, 1970)。角膜病変は、50-80%の処理マウスで観察されたが、照射対照群では認められなかった。角膜の明らかな放射線増感から、眼への放射線影響を制限する際に、DMSOと関連化合物の有用性は限定的であることが示唆される。

#### ボーマン-バーク型阻害物質濃縮剤

(611) HZE (高Z, 高エネルギー) 粒子の $^{56}\text{Fe}$ を0.50 Gy照射する前後に、プロテアーゼ阻害剤であるボーマン-バーク型阻害物質濃縮剤 (BBIC) を含む餌を食べたマウスでは、照

射後 24 か月まで、放射線関連性の水晶体混濁の有病率と重篤度が減少した (Davis ら, 2010)。対照的に、0.30 Gy の陽子線照射前後に BBIC を摂取したマウスでは、白内障形成が減少しなかった。著者らは、比較的高線量の陽子線によって、BBIC 処理で減少されない多大な損傷が水晶体に誘発されることを示唆した。同じ論文で、著者らは、 $\alpha$  リポ酸、アスコルビン酸、補酵素 Q 10、N-アセチルシステイン、セレノメチオニン、ビタミン E など、様々な化合物を含む抗酸化剤製剤を用いた放射線防護についても報告した。BBIC での知見と同様に、抗酸化剤製剤は、HZE 粒子によって誘発される白内障形成を有意に防護したが、陽子線照射には有意な防護効果がなかった。

#### 糖

(612) 高ガラクターゼの餌 (30%) によって、光学顕微鏡と電子顕微鏡検査で評価したマウスの放射線誘発水晶体損傷 (空胞形成、線維細胞膨化と形態学的な乱れ) が減少した (Kodama ら, 1983)。これらの観察は、4 か月まで、照射マウスの水晶体の細隙灯検査で確認された (Taura ら, 1985)。処理を 11 Gy 照射の 1 週間前に開始しても、1 週間も後に開始しても防護効果が認められた。糖は、照射中に形成される短寿命フリーラジカルを捕捉することによって放射線防護効果を発揮すると信じられているので、これは驚きである。

### 3.3.7 呼吸器系

#### 抗酸化剤

(613) 放射線誘発肺損傷は、少なくとも損傷の急性肺炎期において、遷延性の酸化ストレスに関係している。実験研究では、肺全体への照射後に、トランスジェニックマウスにおける細胞外スーパーオキシドジスムターゼ (EC-SOD) の過剰発現が、酸化ストレスを減少させ、放射線誘発致死性肺炎から防護するとともに、マクロファージの浸潤と TGF- $\beta$  の発現を減少させることを示した (Kang ら, 2003)。一連の研究では、EC-SOD 過剰発現の防護効果が、少なくとも一部は、TGF- $\beta$  の活性化の低下と線維症を促進する TGF- $\beta$ -Smad 3 シグナル経路の下方制御を伴う、マクロファージ応答の減衰に起因するものであることを確認した (Rabbani ら, 2005)。これらの研究は、EC-SOD が、肺照射後に発生する酸化生成物と炎症応答から防護するための、有用な治療薬となり得ることを示唆している。

(614) ラットモデルを用いた別の実験では、MnSOD と CuZnSOD の双方を、肺全体あるいは肺の下部への照射の 30 分前、または直後に投与すると、線維芽細胞内の小核形成の減少に有効であったことを明らかにした (Khan ら, 2003)。細胞内と細胞外双方の ROS を阻害する、SOD-カタラーゼ模倣体も、肺照射の前、あるいは 2 週間後までに投与すると、小核形成を抑制した (Langan ら, 2006)。最大の防護は、薬が照射後に投与された時に認められ、これは、その効果が放射線誘発 DNA 損傷に対する直接的防護より、2 次的な炎症応答の阻害を

介して、大きく調整されたことを示している。しかしながら、照射後の最初の3日間に投与した、SOD-カタラーゼ模倣体は、照射後3~4週間の機能的な肺損傷と病状を減少させなかった (Langan ら, 2006)。著者らは、肺の照射直後に投与したSOD-カタラーゼ模倣体は、照射に起因した炎症応答によって誘発されるROSの初期変動の阻害には有効であるが、遷延性の炎症応答の効果を抑制するためには、治療をさらに継続する必要があると、結論付けている。

#### チオールとラジカルスカベンジャ

(615) アミホスチンは、臨床で使用可能な、最も有効で広くテストされているラジカルを捕捉する放射線防護剤である。前臨床試験では、1回または分割して胸部照射をしたげっ歯類の放射線誘発肺損傷に対して、顕著な一貫した防護作用を示した。アミホスチンで処置した動物において、照射後1か月で気管支肺胞洗浄液の生化学的検査で評価した内皮細胞の機能とII型肺細胞の機能の改善が先行して生じ、照射後9か月において致死的な肺炎が顕著に低下した (Travis ら, 1987)。別個の研究でも、アミホスチンは、胸部照射後1~3か月に、放射線によって誘発された血漿中のTGF- $\beta$  レベルの上昇を減少し、さらに照射後6か月の時点で、照射された肺組織内のマクロファージの蓄積とTGF- $\beta$  の発現と活性化を減少することが明らかになった (Vujaskovic ら, 2002 b)。これらの研究では、線量応答関係が調べられ、大気中で照射された後9か月未満での致死的な肺炎に対する防護係数は、1.2~1.4の範囲内であった (Down ら, 1984; Parkins ら, 1984; Travis ら, 1984, 1987)。照射後1年以上の、晩発線維症に対する防護係数は、一般的にやや大きく、1.5~1.7の範囲内であった (Down ら, 1984; Travis ら, 1984)。より高い防護係数も、照射期間中に10%の酸素吸入をした、マウスへの分割照射で見られた (Parkins ら, 1984)。これは、組織の放射線防護の程度は酸素分圧に依存し、中間的な濃度の酸素投与で最大化するという仮説を、支持するものである (Denekamp ら, 1982)。

(616) いくつかの臨床試験において、肺組織の放射線防護を示す証拠も有るが、結果はさまざまである。進行性肺がんに対する通常の放射線治療にあわせて、毎日投与されるアミホスチンの防護効果を研究するための、フェーズ3の多施設無作為治験が実施された (Antonadou ら, 2001)。急性肺炎と晩発の肺線維症の発症率は、アミホスチンが処置された患者において、顕著に減少した (グレード2の肺炎で9%対43%; 6か月の時点での線維症で28%対53%)。アミホスチンは一般的には耐容性が高いが、7%の患者は、一過性の低血圧症を起こした。続く2つの無作為治験では、化学放射線療法において毎日アミホスチンを投与するか、あるいは、化学療法を併用した多分割放射線療法において週2回アミホスチンを投与することにより、防護効果が示された (Komaki ら, 2004)。化学放射線療法中にアミホスチンを投与されている患者における、グレード3の肺炎の発症は、56%から19%に減少 (Antonadou ら, 2003)、あるいは16%から0%に減少した (Komaki ら, 2004)。しかしながら、別の大規模な無作為治験では、肺がんに対する多分割放射線療法と化学療法を受けている患者において、ア



ミホスチンは防護効果をまったく示さなかった (Movsas ら, 2005)。

#### 抗炎症剤と抗凝血剤

(617) 照射されたげっ歯類の肺における急性炎症応答を、ステロイド系抗炎症薬の慢性投与によって減少させることができることを示す、前臨床試験の証拠が数多くある (Michalowski, 1994; Moulder ら, 1998) 胸部照射後の死亡率の明らかな減少が、損傷の肺炎段階で投与されたステロイドに対しても認められた ( $LD_{50}$  は 20% から 50% に増加) (Phillips ら, 1975; Gross, 1980; Gross ら, 1988)。これは、少なくとも一部は、放射線によって誘発された毛細血管透過性と胸腔内へのタンパク質の漏出が阻害されたためであると思われる。肺炎段階でのステロイドの投与は、肺損傷も阻害するが、一度ステロイドの投与を止めると、急速な悪化が見られた。シクロオキシゲナーゼ経路に対する (例えば、アスピリン)、あるいはリポキシゲナーゼ経路に対する (例えば、ディエチルカルバマジン) いくつかの非ステロイド系抗炎症阻害剤は、致命的な放射線肺炎に対して防護効果を示すが、イブプロフェンなど他のシクロオキシゲナーゼ阻害剤には、防護効果はほとんどなく、そしてインドメタシンは、マウスの死を促進した (Gross ら, 1991)。ステロイドが、肺炎の症状を緩和できることの臨床的な証拠はあるが、晩発の線維症の発症を防護できるか否かについては明らかになっていない。

(618) スタチンにより、放射線誘発肺損傷の炎症性成分を標的とすることも可能である。元々は、高コレステロール血症とアテローム性動脈硬化症の処置のための脂質低下薬として開発されたが、スタチンは抗炎症薬および抗血栓薬として有効である。これらは、いくつかの炎症性サイトカイン、とその受容体の発現を抑制し (Morikawa ら, 2002)、そして内皮細胞による抗血栓性 eNOS とトロンボモジュリンの生成を増加する (Laufs, 2003)。マウスの実験研究では、ロバスタチンが、照射された肺におけるマクロファージとリンパ球の補充を有効に阻害することが明らかになった。照射時や照射後 8 週間目など肺炎の兆候が生じる以前からの薬剤の反復投与は、照射された肺で、以降のコラーゲンの沈着を減少させ、動物の生存率を増加させるが、肺炎の傷害が生じた段階では、呼吸速度の減少は見られなかった (Williams ら, 2004)。

(619) ペントキシフィリンは、抗血栓薬であり、プロスタサイクリンの放出を刺激することで、血小板凝集を阻害し、ホスホリパーゼ A2 と  $TNF\alpha$  の生成を阻害する。また、赤血球の変形能を増加させることで、小さな毛細血管での灌流を改善する。ペントキシフィリンの慢性投与は、ラットの肺への照射後 40 週目で、肺の低灌流を低下させることが明らかにされたが、早期の内皮細胞の機能障害、あるいは急性肺傷害の緩和は見られなかった (Koh ら, 1995; Ward ら, 1992)。乳がんまたは肺がん患者の無作為臨床試験で、放射線治療中にペントキシフィリンを投与すると、早期 (3 か月) と晩発 (6 か月) の肺毒性がともに減少したことが、客観的 LENT-SOMA (正常組織における晩発性効果の主観的客観的管理解析) スコアと機能性



灌流スキャンで評価された (Ozturk ら, 2004)。

#### ACE 阻害剤と Ang 受容体拮抗薬

(620) Ward らは、ラットでの一連の実験で、放射線肺毒性に対する ACE 阻害剤の防護効果を明らかにした。カプトプリル (チオール含有の ACE 阻害剤) は、照射されたラットの肺で、放射線によって誘発される内皮機能の変化 (プロスタサイクリンとトロンボキサンの生成を増加し、ACE 活性とプラスミノゲン活性化因子を減少) を防護した (Ward ら, 1988; 1992)。カプトプリルで処置したラットにおいて、内皮機能のマーカーに対して計算された線量低減係数は、1.4~2.1 であった。カプトプリルはまた、照射された肺のヒドロキシプロリン含有量を低下させ (Ward ら, 1990)、放射線誘発高血圧症を阻害し、そして肺内で一時的に増加した濃度を減少させることが、高線量半胸郭照射後 4~8 週で確認された (Ward ら, 1993)。しかしながら、有益な効果を得るために、ラットはカプトプリル投与を受け続けなければならなかった。照射後 3 か月でラットへの投薬を止めたら、肺密度の急速な悪化が確認された (Moulder ら, 1998)。カプトプリルが放射線による肺損傷を防護する機構は、ACE 阻害剤と非特異性チオールの効果の双方と考えられ、後者は、線維形成効果の阻害において、特に重要である (Ward ら, 1989; Moulder ら, 1998)。しかしながら、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体遮断薬は、肺照射後の肺炎と線維症の阻害に対して、チオール含有 ACE 抑制剤と同様の効果があることが発見された (Molteni ら, 2000)。このことは、アンジオテンシン受容体の活性化が、放射線肺炎の発症に関わっていることを示唆している。

(621) 有望な前臨床試験結果にも関わらず、放射線治療中に ACE 阻害剤を投与されている (大半は高血圧のために) 肺がん患者に対する後ろ向き臨床解析では、これが、放射線肺炎のリスクを顕著に減少することは無いと、結論付けている (Wang ら, 2000)。

#### 成長因子

(622) 多くの研究で、照射された組織での TGF- $\beta$  活性化とシグナル伝達の増加が示されている。照射された肺では、これは、線維症の発症に先行して見られている (Finkelstein ら, 1994; Rube ら, 2000)。いくつかの実験研究では、この TGF- $\beta$  活性化の阻害とそれによる照射肺での損傷の改善がテストされている。可溶性 TGF- $\beta$  タイプ II 受容体遺伝子を保有する、組換えヒトアデノウイルスベクターは、投与の 1~2 日後に、処置されたラットにおいて、循環している可溶性受容体のレベルを増加させ、それにより肺組織の活性化 TGF- $\beta$  レベルを低下させた (Rabbani ら, 2003)。右肺への照射の 1 日前におけるベクターの 1 回投与は、照射された肺のマクロファージの数と活性を低下させ、そして、照射後 4 週または 8 週で、組織学および機能的な肺損傷を減少させた (Rabbani ら, 2003; Nishioka ら, 2004)。

(623) これに代わる方法として、中和抗体がラットの放射線誘発肺損傷の低減に、有効で

あることが示された (Anscher ら, 2006)。右肺への分割照射の直後に行った抗 TGF- $\beta$  抗体の 1 回投与で、照射後 6 週でのマクロファージの蓄積、TGF- $\beta$  活性、および肺胞壁厚が減少した。照射後 6 か月で、抗体処置したラットの肺において、TGF- $\beta$  活性化、下流標的タンパク質 Smad 3、およびリン酸化 Smad 2/3 が顕著に減少し、さらにコラーゲン沈着が減少した。これらの結果は、中和抗体が組織レベルで作用した結果 TGF- $\beta$  の入手可能性を減少させることを示唆している。照射の 1 週間前から、低分子 TGF- $\beta$  タイプ 1 受容体キナーゼ阻害剤を連続的に飼料中に加えて与えた時に、同様の防護効果が見られた (Anscher ら, 2008)。コントロールの飼料を与えられたラットと比較して、薬剤処置されたラットは、組織学的肺損傷は少なく、呼吸困難も低く、肺組織内の酸化ストレスと TGF- $\beta$  の発現も低く、そして肺線維症も低い。照射後の 3 週間のみ薬剤処理した場合は、連続的な薬剤投与より効果が低かった。

(624) 組換えヒトケラチノサイト成長因子 (rHuKGF) は、上皮細胞の増殖と分化を媒介する。プレオマイシンの実験モデルと、急性放射線誘発肺損傷において、rHuKGF による事前処理は、II 型肺細胞の損失、肺水腫、および TGF- $\beta$  の発現を減少させることが確認された (Yi ら, 1996, 1998; Chen ら, 2004)。肺への分割照射の直後に投与した rHuKGF も、インテグリン  $\alpha v \beta 6$  と TGF- $\beta$  の活性化を減少させることで、肺炎と晩発肺線維症の顕著な減少をもたらすことが示された (Chen ら, 2004)。これらのデータは、放射線傷害の急性期における肺上皮の完全な修復は、インテグリン介在性の TGF- $\beta$  の活性化と晩発肺線維症の下方制御を引き起こすことを示している。

(625) いくつかの実験研究では、成長因子 bFGF が、内皮細胞の早期放射線誘発アポトーシスを防護し、そして、心臓を遮蔽する縦隔ブロックを用いた両肺照射後の致死性肺炎の発症率を低下させることを示した (Fuks ら, 1994)。別の研究では、胸部全体が照射された時には、早期アポトーシスの発症率が低いのみで (<1%)、致死性肺炎を防護しないことを見出している (Tee と Travis, 1995)。

### 3.3.8 泌尿器系

#### 抗炎症剤

(626) 腎臓分割照射と同時のステロイド大量投与は、ラットでは糸球体と血管の傷害の重傷度を増大させ (Berdjjs, 1960)、ウサギでは生存期間を減少させた (Caldwell, 1971)。しかしながら、デキサメサゾンを経期的にわたり少量投与したその後の研究は、ラットの放射線腎症の進行の遅延や生存の延長を示し、DMFs は 1.2~1.3 であった (Geraci ら, 1995)。カプトプリルとデキサメサゾンの組み合わせは、どちらの薬剤単独の場合より効果がある。放射線腎症 (DMF=1.2) に対する同様な阻害は、1 回照射時からアセチルサリチル酸を飲用に入れることによって、継続した大量投与をおこなったマウスで見られた (Verheij ら, 1995)。しかしながら、分割照射と組み合わせた薬剤の少量投与は、効果がずっと少ない (Van Kleef ら,

2000)。マウスへの分割照射後の抗血小板薬クロピドグレルの連続投与は、糸球体の線維素沈着を阻害したり、腎傷害の発症時期を変えたりしない (Te Poele ら, 2001)。

(627) 抗炎症剤レチノイン酸は、全身照射・骨髄移植 (TBI/BMT) による腎症のラットモデルにおいて、中程度のタンパク尿症と高窒素血症の発症時期から継続して投与した時、実験的な放射線腎症を悪化させた (Moulder ら, 2002)。また、TBI/BMT と組み合わせてレチノイン酸を処方した患者で、放射線腎症が亢進したと言う臨床報告がある (Turman ら, 1999)。これは、腎臓の一酸化窒素生成の阻害によると考えられる。

(628) フェナム酸系非ステロイド性抗炎症薬 (プロスタグランジン合成阻害剤) の連日投与により、骨盤への1回高線量照射後3週間の時点で、サル急性膀胱炎が抑えられた (Ambrus ら, 1984)。また、損傷の急性期でのアセチルサリチル酸の局所、または全身への適用は、照射されたマウスの膀胱機能を改善した (Dorr ら, 1998)。

#### ACE 阻害剤と AII 受容体拮抗剤

(629) 腎臓の放射線誘発傷害の防止または改善に関して、最も成功した方法の1つは、レニン-アンジオテンシン系の阻害によるものである。初期の研究は、カプトプリルなどの血管作用性化合物が、ブタの放射線誘発腎機能障害を阻害することを示唆した (Robbins と Hopewell, 1986)。続いて、Moulder のグループによる大規模な研究で、ACE 阻害剤と AII 受容体拮抗薬の双方が TBI と BMT の後、あるいは両方の腎臓への照射の後で、ラットの腎損傷の発症や進行の阻害に有効であることを示した (Moulder ら, 1998; 2007; Robbins と Diz, 2006)。

(630) Moulder ら (1993) は、両方の腎臓への分割照射の後6か月から始められた ACE 阻害剤の投与が、発症した放射線腎症の治療に使えることを明らかにした。カプトプリル、あるいは非チオール系 ACE 阻害剤エナラプリルを処方したグループでは、高窒素血症とタンパク尿症は低減し、動物の生存率は向上した。彼らは、後にこれら双方の薬剤が、照射時から予防的に投与すると、TBI/BMT 後の放射線傷害の発症を阻害し、DMFs は 1.2~1.5 であることを示した。AII タイプ 1 受容体拮抗薬は、ACE 阻害剤より効果があるが、一方、非 ACE 阻害剤である抗高血圧薬は、効果が無い (Moulder ら, 1996; 1998; 1993; Cohen ら, 1994)。カプトプリルの防護効果は、TBI/BMT 後の 26 週間にわたって処置し、その後薬をやめた動物においても、持続することが示された。カプトプリルの有益な効果は、TBI/BMT 後のたった 3.5~9.5 週という短い処置の後にも見られた。したがって、阻害剤の防護効果は、タンパク尿症の発症初期、および高窒素血症の兆候前、あるいは血圧上昇時に発揮された。ACE 阻害剤と AII 受容体拮抗薬の双方は、放射線腎症を効果的に阻害するとはいえ、全身の AII あるいはレニンレベルが放射線により増加するという証拠はない。これは、それらが腎臓内で局所的に生成される AII の阻害によって機能している可能性があることを示唆している (Robbins と

Diz, 2006)。

(631) これらの非常に有望な前臨床試験により、ヒトにおいてBMTによる腎症を低減するカプトプリルの効果を試験するための、前向き無作為試験が行われた。TBI/BMTを受けている1シリーズ55人の患者から得られた最初の結果は、カプトプリル処置を受けているグループで、生存率の増加と腎機能が改善する傾向を示した (Cohenら, 2008)。

#### 成長因子

(632) 骨盤への単回照射2日前のパリフェルミン (rHuKGF) 1回注射は、急性と遅発性双方の膀胱機能障害を顕著に防護した (JaalとDorr, 2007)。可逆的急性損傷のED<sub>50</sub>は、20から27 Gyに増加し、晩発性損傷に対するEC<sub>50</sub>は、16から22 Gyに増加した (それぞれのDMFsは1.35と1.38)。照射後のパリフェルミン投与に防護効果は無い。パリフェルミンは、上皮細胞と内皮細胞の増殖と分化を変化させ、泌尿器の上皮の増殖は一時的に増加することがラットとサルで双方で見られている (Yiら, 1995)。しかしながら、照射後の急性期での、尿路上皮細胞枯渇は極めて稀なので、膀胱におけるパリフェルミンの防護効果は、炎症応答を阻害あるいは、照射された組織の毛細血管内皮バリア機能を防護する能力と関係している可能性がある (Gillisら, 1999; JaalとDorr, 2007)。晩発性膀胱損傷でのパリフェルミンの有益な効果は、重篤な早期損傷に対する防護と、その結果として生じる晩発性損傷の低下によるものと思われる (DorrとBentzen, 1999; JaalとDorr, 2007)。

### 3.3.9 筋骨格系

(633) 他の多くの臓器系と比較すると、筋骨格系の放射線応答修飾剤については、あまり研究が行われてきていない。

#### フリーラジカルスカベンジャ

(634) アスコルビン酸、リボフラビン、およびマンニトールを含めたさまざまなフリーラジカルスカベンジャが、臓器バンクの移植骨に対する殺菌目的での高線量放射線照射の影響を減じるために使われてきた。がん治療照射に一般に使われる放射線量においての、このような化合物の便益は、まだ評価されていない。しかし、このような化合物を利用したがん予防については関心もたれている。

(635) 臨床的な線量範囲で試験されたさまざまな放射線防護剤のなかで、アミホスチンが最も注目されてきたが、効果に関しては、文献的に多少の矛盾がある。例えば、アミホスチンは、皮膚毒性に対して防護するが、離乳期のラットでの脛骨の成長には影響しない (Constineら, 1987)。一方、別のグループの研究者らは、アミホスチンが、むしろ放射線誘発骨抑制を軽減させたことをウサギで示した (Forrestら, 2002; La Scalaら, 2005)。別の研究ではアミ

ホスチン単独で中程度の防護効果を示すが、ペントキシフィリンおよびミソプロストール、もしくはセレンと併用すると、防護効果を増強することが示された (Damron ら, 2004, 2006)。ペントキシフィリン単独では、放射線誘発の成長板損傷に対して防護することが示されている (Pateder ら, 2002)。

(636) メラトニンは、ラットの成長過程の骨に防護効果があることが明らかとなっている (Topkan ら, 2008)。その研究では、メラトニンの防護効果は、実際にはアミホスチンより大きく、アミホスチンをメラトニンに追加しても追加的な防護は与えられなかった。

(637) 放射線による骨損失、あるいは骨成長抑制の動物モデルで、その他の化合物も幾つか、テストされている。例えば、三酸化ヒ素は、放射線治療後の骨損失を減少させ、さらに、抗がん作用と抗血管新生作用があることも示された (Kumar ら, 2008)。予想外ではないが、ジホスホン酸は、骨形成への照射の悪影響を減少させる (Ubios ら, 1986)。

#### 成長因子

(638) 成長因子、骨形態形成タンパク質2は、骨芽細胞分化の誘導物質としてテストが進行中で、放射線応答調整剤としても、テストされている (Springer ら, 2008)。興味深いことに、この研究において、骨形態形成タンパク質2とbFGFは双方とも、単独で施用したときに照射後の骨形成が増強した。対照的に、2つの成長因子を一緒に投与すると、骨形成に悪影響となった。

#### 高圧酸素

(639) 高圧酸素療法は、筋骨格系疾患の放射線損傷を含め、晩発性の放射線損傷状況の多くに有用な効果を示している (Feldmeier と Hampson, 2002)。しかしながら、高圧酸素は、エンドポイントでの評価の難しさのためと、無作為化臨床試験実行に関する問題から、幾分、議論の余地が残されている。

#### 幹細胞

(640) 骨格筋の放射線防護に関する、従来型の放射線応答修飾剤の利用については、更に情報が少ない。しかしながら、かなりの関心を寄せられる1つの分野は、骨格筋のサテライト細胞に関連するものである。筋線維を囲む基底膜の下に位置するこれらの細胞は、筋肉の成長と回復の前駆細胞である。サテライト細胞は、骨格筋の健全性を維持する基本的な役割を担うが、幹細胞としての特性を示すがゆえに、かなりの注目を集めている。サテライト細胞は、放射線傷害を含めた様々なタイプの実験的傷害の後でも増殖が可能で、新たな筋線維を再生成する (Adams ら, 2002; Collins ら, 2005)。放射線傷害に関するこの概念の有用性はさらに展開させねばならないが、サテライト細胞の能力を利用することによって、放射線誘発筋肉損傷の



防護，または治療として，期待が持てそうに思える。

### 3.3.10 内分泌系

#### 放射線誘発成長ホルモン欠乏症の診断と管理

(641) がん治療の一環として頭部照射を受けた子供のすべてについて，最終的な成人の身長に達するまで，定期的な健診をすべきである。座高と身長 of 正確な測定が，3～6 か月毎にされることが望ましい (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004)。以前に頭部照射を受けた子供のうち，12 か月間以上で顕著な成長偏差 (成長速度が 25% 未満，あるいは身長低下の標準偏差が  $>1$  に入ると定義される) を示し，かつ他の病因のない者は，臨床上的顕著な GH 欠乏が強く示唆される。

(642) 成長速度障害の子供は，GH レベルの検査を受けさせるべきである。GH 欠乏は，薬学的刺激に対する減弱した GH 反応で定義される。自発 GH 分泌の 24 時間サンプリングは，GH 状況を決定する最も敏感な方法かもしれないが，臨床では実用的でない。インスリン耐性試験は，照射した患者の GH 不足を評価する「ゴールドスタンダード」として，広く受け入れられている (Lissett ら, 2001)。標準誘発試験は，特に以下の低線量頭部照射では，偽陰性結果を生じる可能性があり，慎重に解釈すべきである。IGF-1 や IGF 結合タンパク質-3 といった，GH 依存的マーカーの減少は，整合性があるが，GH 欠乏に対して特有なものでは無いので，追加の生化学的情報が必要かもしれない (Shalet ら, 1998)。

(643) 照射によって GH 分泌不全が誘発された子供への GH 補充は，成長速度を増加させる。また GH への反応は，少なくとも短期的に見ると，特発性 GH 分泌不全の子供に見られる反応と同等である。最終的な身長に至るまで GH 投与を継続することは，成長を挽回させるという典型的な GH 分泌不全における役割よりも，治療開始時の (標準) 身長に対する百分率を維持し，更なる身長のロスを防ぐものとなるであろう。(Clayton ら, 1988 a,b; Sulmont ら, 1990)。この最適状態に及ばない GH 反応の原因は，恐らく多元的なものであり，脊髄照射，早発思春期および GH 治療の開始遅延や不適切さも含まれそうである。

(644) 小児がん生存者についての GH 補充療法の安全性に関する懸念が起こったが，この懸念は実証されていない。再発のリスクは，診断後の 2 年間の期間が最大である。単一および大規模で複数の調査研究データでは，初期の治療が完了した後 2 年あるいはそれ以上で，GH 補充した子供での腫瘍再発のリスクも，新たな悪性腫瘍の発生率も増加していないことが示された (Shalet ら, 1997; Price ら, 1998; Swederlow ら, 2000)。GH 治療は GH 分泌不全の子供には推奨するが，治療後 2 年間は，予後良好でなければならない。成長障害の原因が不明確な時は，GH 補充療法が適切かも知れない (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004)。

(645) GH 産生は思春期に倍増する。思春期の小児がん生存者に GH を刺激する前述の推奨にもかかわらず，更なる有益性に関する確かな証拠は無い。より高い濃度の GH は骨格の成

熟を加速させ、思春期の期間を縮め、これらの患者には有害となる。思春期の進行を停止させ、骨端停止を遅らせることで成長を遅延させるための GnRH 類似体と GH 投与を組み合わせた代替法から、有望な予備的な結果が得られている (Adan ら, 2000; Mericq ら, 2000)。頭部照射のみを受けている子供は、背骨の成長が促された結果、身長が伸びるが、脳脊髄照射を受けた場合、脚の成長によって身長が伸びることで、骨格の不均化が悪化するかもしれない。

(646) GH 分泌不全は永久性であるので、生涯にわたる治療が推奨される。成人の生存者に対する頻繁な経過観察は、内分泌腺機能低下症の進捗状況管理に対する基本的なものである。

#### 放射線誘発甲状腺疾患の検査と管理

(647) 甲状腺結節の検出の臨床的な評価は限定された価値しか持たない。一方、甲状腺結節は一般集団の検死や外科手術の 35-40% で見つかる と報告されているので、慣例的な超音波検査は、過剰に鋭敏なツールとなるであろう (Gleeson ら, 2002)。放射性同位元素スキャンニング法は、現在評価中である。首、脳、または脊柱に放射線治療を受けた小児がん生存者は、治療評価と甲状腺機能チェックを、治療終了時、そしてその後の人生で定期的に受けることを勧める (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004)。甲状腺結節あるいは、続発性原発甲状腺がんのスクリーニングに関する疑問に言及した良質な研究は無い。リスクをもつ生存者は、それ相応のアドバイスを受けるべきであり、もし触知可能な頸部腫瘍に気付いたら、緊急な医療アドバイスを求めるようにアドバイスを受けるべきである。

(648) 甲状腺ホルモン補充治療は、安全で有効性があるが、心機能不全のリスクがあるアントラサイクリン投与歴の患者には、慎重な説明が必要である。永続的に増加した TSH による過剰刺激は、理論的には悪性化の素因になり得るので、これらの患者に対するチロキシン補充は望ましいという事に関して、議論の余地があるのであるが、機能が代償されている甲状腺機能低下症のチロキシン使用を支持、ないし反駁するエビデンスはない。

#### ACTH 欠如の管理

(649) ACTH 欠如は、命を危うくする可能性を有する。インスリン耐性試験で確認されたら、ヒドロコルチゾンの終身投与が必要であり、外科手術や併発病に対して、投与量の増加が必要になるかも知れない。

#### ゴナドトロピン分泌への放射線誘発損傷の管理

(650) (2 Gy の分割で) 50 Gy を超える頭部照射により、時間と共に増加するゴナドトロピン分泌不全の累積発生率は、非下垂体性脳腫瘍の長期間生存者で 20-50% と報告されている。脳下垂体関連腫瘍に対する頭部照射は、ゴナドトロピン分泌不全に関わり、20 Gy および

35-40 Gy 照射後 (2 Gy の分割照射) の 5 年生存者で、それぞれ 33% と 66% と報告されている (Littley ら, 1989)。これらは、GnRH 試験で生化学的に検出されない無症状なものから、臨床的に検出できる性腺機能不全まで範囲の異常として出現する。LH と FSH のベースレベルは、通常は正常値または性ホルモン濃度の減少を伴う低い値になっている。GnRH 試験は、ゴナドトロピン反応ピークの遅延と、あるいはまた、視床下部の損傷を示唆する減少の遅延を示す。下垂体の損傷は (GnRH 試験では) 鈍的反応で示され、混合性の反応は、両方の損傷を示している。下垂体機能を回復させることはおそらく可能であり、そのため GnRH の間欠投与を繰り返すことで、原発性と二次性の下垂体萎縮を区別できるかもしれない (Yoshimoto ら, 1975)。この場合、GnRH 投与は生殖腺機能の回復を可能にする (Hall ら, 1994)。

(651) すべての子供は思春期の状態や年齢と臨床検査によって適切に示される Tanner 分類の定期的な評価を受けるべきである。(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004)。思春期後の男性は、精巣の体積が 12 ml 未満では不健全な精子生成と強く相関している。男性と女性それぞれで血清 FSH と LH, テストステロン, およびエストラジオールのホルモン評価を定期的に行うべきである。インヒビン B は、男性ではセルトリ細胞の機能と精子形成と強く相関し、女性では始原卵胞の貯蔵量を反映する AMH (抗ミュラーホルモン) と強く相関する。

(652) 早発思春期は、二次性徴の進行が国民平均より標準偏差 2 より大きく早い年齢で生じる症状と定義され、一般に、少女では、8 才未満、そして少年では、9 歳未満とされている。歴史的に ALL の CNS の直接治療で使われた 24 Gy (2 Gy 分割で) 以下の低線量頭部照射は、早発思春期と相関し、多くの場合、少女に影響する (Leipe ら, 1987)。一方、25-50 Gy (2 Gy 分割で) の頭部照射では、早発思春期の発生率に性差は無い (Ogilvy-Stuart ら, 1994)。生殖腺系の成熟前の活性化についての臨床的な影響は、GH 不足とあいまって、思春期の成長スパートを減衰させる。GnRH 類似体は、思春期の進行を阻止でき、そして GH 投与療法の効用を最大化する。

### 3.3.11 神 経 系

#### 抗炎症剤と抗凝血剤

(653) 脳の遅延放射線壊死の治療について、ステロイドの効用に関する事例的な臨床報告がある (Shaw と Bates, 1984; Soffietti ら, 1985) ; これはおそらく、大脳微小血管内の内皮結合の回復と、それに起因する脳浮腫減少のためであろう。また、デキサメタゾンに反応しない患者の後期脳壊死、ミエロパシーあるいは神経叢障害に関する抗凝固療法の効用に関する事例証拠がある (Glantz ら, 1994)。

(654) デキサメタゾンを毎日投与するとウサギの左脳へ線量 30 Gy で 1 回照射後、血管透過性の早期増加を抑制するよう見え (Blomstrand ら, 1975)、サルの脳への組織内照射後、1

週間目と1か月目に水腫が有意に減少した (Tada ら, 1997)。またステロイド性抗炎症剤メクロフェナムは、20 Gy 照射後のサルで水腫と水頭症の進展を抑制する可能性があるという事例証拠がある (Halpern ら, 1984)。しかしながらサルに対して全脳照射, または組織内局所脳照射後の24日間で、デキサメタゾンはその後の長期にわたる行動変化, 運動障害, あるいは放射線壊死に影響しなかった (Martins ら, 1979; Tada ら, 1997)。

(655) 30 Gy を脊髄に照射した後に兆候の有るラットに高用量デキサメタゾンを投与した時, 毛細血管透過性を減少させ, 対麻痺の始まりを遅らせた (Delattre ら, 1988)。対照的に, 極少量のデキサメタゾンを長期間にわたり投与すると, ラットの放射線ミエロパシーの重篤度が悪化することが示された (Geraci ら, 1993)。

(656) 抗炎症性ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR) アゴニストの使用が, 全脳照射後の炎症性脳損傷を抑制することに関心が高まっている。インビトロ研究では, PPAR $\alpha$  アゴニストを処置したミクログリア細胞内での放射線誘発炎症反応が, 有意に抑制されたことを示した (Ramanan ら, 2008)。ラットによるインビボ研究では, 全脳照射の前, および照射後に4ないし54週間, 投与した PPAR $\gamma$  アゴニストが40-45 Gy (8ないし9回の分割) により誘発された認知障害を抑制した (Zhao ら, 2007)。これらの薬剤は, 比較的毒性が無く, かつ既に臨床で抗糖尿病薬として使われているので, 脳照射を受けているがん患者に対する臨床試験でテストする候補としてふさわしい。

#### ACE 抑制剤と AII 受容体拮抗剤

(657) 脳では BBB の調整, 並びに記憶と認知に関与するレニン-アンジオテンシン系が機能している (Robbins と Diz, 2006)。アンジオテンシン受容体拮抗剤が, 血圧の減少とは関係なく, 高血圧症患者の認知機能を改善することが示された (Tedesco ら, 2002)。ラットをモデルとした実験では, ACE 阻害剤の慢性投与で, 30 Gy で脳の定位放射線治療された後に眼の神経障害の重症度を低下させた (Kim ら, 2004)。アンジオテンシン受容体拮抗剤の慢性投与も, 分割した全脳照射 (8分割で40 Gy) の後, ラットの認知障害を改善させた。照射の3日前から連続的に薬剤を投与したとき, 6か月および1年の時点で, 放射線誘発の認知障害は全く見られなかった。照射が薬剤の投与前, 投与中, および5週間後では, 認知障害を有意に低下はさせたが, 無くすることはできなかった (Robbins ら, 2009)。

#### チオールとラジカルスカベンジャ

(658) ラットに対する脊髄照射の前に, チオールラジカルスカベンジャであるアミホスチンの髄腔内投与をすると, ミエロパシー発症までの中央値時間が有意に増加し, DMF [線量修飾係数] は1.3と計算された (Spence ら, 1986)。

### 成長因子

(659) 実験によれば、脊髄への照射の2-3日日前に投与したIGF-1,血小板由来成長因子,あるいはbFGFを含む成長因子は,壊死進行の潜在時間を増加させる。髄腔内IGFがアミノホスチンと組み合わせられると,放射線耐性が約7%増加する(Niederら,2005;2007)。bFGFの防護効果の一部は,照射後1日以内の内皮細胞アポトーシスの抑制によることが,脊髄への照射マウスで示された(Penaら,2000)。

(660) 低酸素症とVEGFの発現増加は,白質壊死に先行するBBBの破壊と脊髄照射後の麻痺と関連する(Liら,2001)。この観察は,脳照射後にベバシズマブ(VEGFに対する単クローン性抗体)を使用した臨床実験へと導いてきた。少数の患者ではあるが,脳浮腫での顕著な減少が報告されている(Gonzalezら,2007;Torcuatorら,2009)。

### その他の修飾因子

(661) ガンマリノレン酸(GLA)であるPUFAは,耐容線量を約10%増加させ,照射したブタ脊髄損傷を減少させる効果を示した(Hopewellら,1994b)。GLAはその後も,大きな動静脈奇形の患者に対する手術的照射とともにテストされた(SimsとPlowman,2001)。GLA処置されたグループは,恒常性合併症が有意に少ないが,精神的障害の解消の効果は低い。それゆえ,治療効果全体でみれば得るところがない。

(662) ジピリダモール(血流を増加させ,血栓症を減らす),およびデスフェリオキサンのような血管作動性薬は,低鉄分食(再還流傷害を減少させる)と組み合わせて照射の17週後に投与すると,運動失調症の開始を遅らせ,ラットの脊髄耐性を約10%増加させることが示された(Hornseyら,1990)。

### 幹細胞

(663) Rezvaniら(2001)は,神経前駆細胞の移植がラットの放射線誘発ミエロパシーの改善に使えることを示した。不死化神経幹細胞を,照射の3か月後に脊髄に直接注射した。すると麻痺の無い生存は注射ラットで有意に増加したが,ドナー細胞の運命は追跡されなかつたので,生化学的機序は依然として不明確である。

## 3.4 参考文献

- Aapro, M.S., Cameron, D.A., Pettengell, R., et al., 2006. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 42, 2433-2453.
- Abelson, P.H., Kruger, P.G., 1949. Cyclotron-induced radiation cataracts. *Science* 110, 655-657.
- Abu-Shakra, M., Lee, P., 1993. Exaggerated fibrosis in patients with systemic radiation therapy in pa-



- tients with collagen vascular diseases (scleroderma) following radiation therapy. *J. Rheumatol.* 20, 1601–1603.
- Adams, G.R., Caiozzo, V.J., Haddad, F., et al., 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 283, C 1182–C 1195.
- Adan, L., Sainte-Rose, C., Souberbielle, J.C., et al., 2000. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 34, 14–19.
- Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat. Res.* 172, 1–9.
- Akleyev, A.V., Silkina, L.A., Kozheurov, V.P., et al., 1995. Effect of the food additive Medetopect on health status of individuals chronically exposed to radiation. *S. Urals Ecol.* 1, 13–20.
- Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., De Bruin, M.L., et al., 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 109, 1878–1886.
- Alfieri, A.B., Gardner, C.J., 1998. Effects of GR 203040, an NK 1 antagonist, on radiation- and cisplatin-induced tissue damage in the ferret. *Gen. Pharmacol.* 31, 741–746.
- Ambrus, J.L., Ambrus, C.M., Lillie, D.B., et al., 1984. Effect of sodium meclofenamate on radiation-induced esophagitis and cystitis. *J. Med.* 15, 81–92.
- Andreassen, C.N., Grau, C., Lindegaard, J.C., 2003. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 13, 62–72.
- Andrushchenko, V.N., Ivanov, A.A., Mal'tsev, V.N., 1996. Radiation-protective action of microbial substances. *Protivoluchevoe deistvie veshchestv mikrobnogo proiskhozhdeniia. Radiats. Biol. Radioecol.* 36, 195–208.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Rabbani, Z., et al., 2006. Antitransforming growth factor- $\beta$  antibody 1 D 11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 876–881.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Zgonjanin, L., et al., 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor- $\beta$  protects against development of radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 829–837.
- Antonadou, D., Coliarakis, N., Synodinou, M., et al., 2001. Randomized phase III trial of radiation treatment  $\pm$  amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51, 915–922.
- Antonadou, D., Throuvalas, N., Petridis, A., et al., 2003. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 402–408.
- Arango, V., Ettarh, R.R., Holden, G., et al., 2001. BB-10010, an analog of macrophage inflammatory protein-1a, protects murine small intestine against radiation. *Dig. Dis. Sci.* 46, 2608–2614.
- Ataya, K., Pydyn, E., Ramahi-Ataya, A., et al., 1995. Is radiation-induced ovarian failure in rhesus monkeys preventable by luteinizing hormone-releasing hormone agonists? Preliminary observations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 790–795.
- Athanassious, H., Antonadou, D., Coliarakis, N., et al., 2003. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56, 1154–1160.
- Baker, T.G., 1978. Effects of ionizing radiations on mammalian oogenesis: a model for chemical effects. *Environ. Health Perspect.* 24, 31–37.
- Baughan, C.A., Canney, P.A., Buchanan, R.B., et al., 1993. A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. *Clin. Oncol.* 5, 19–24.
- Baum, C.A., Biddle, W.L., Miner, P.B., 1989. Failure of 5-aminosalicylic acid enemas to improve chronic radiation proctitis. *Dig. Dis. Sci.* 34, 758–760.
- Belkacemi, Y., Gligorov, J., Ozsahin, M., et al., 2008. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER 2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann. Oncol.* 19, 1110–1116.

- Ben-Josef, E., Han, S., Tobi, M., et al., 2002. Intrarectal application of amifostine for the prevention of radiation-induced rectal injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 12, 81–85.
- Bennett, L.R., Chastain, S.M., Flint, J.S., et al., 1953. Late effects of roentgen irradiation. I. Studies on rats irradiated under anoxic anoxia. *Radiology* 61, 411–419.
- Benson, A.B., Ajani, A.J., Catalano, R.B., et al., 2004. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 22, 2918–2926.
- Benyahia, B., Campana, F., Perdereau, B., et al., 1996. The effects of superoxide dismutase topical treatment on human skin radiofibrosis: a pathological study. *Breast* 5, 75–81.
- Berdjjs, C.C., 1960. Cortisone and radiation. III. Histopathology of the effect of cortisone on the irradiated rat kidney. *Arch. Pathol.* 69, 431–439.
- Beyzadeoglu, M., Balkan, M., Demiriz, M., et al., 1997. Protective effect of vitamin A on acute radiation injury in the small intestine. *Radiat. Med.* 15, 1–5.
- Bhandoola, A., Sambandam, A., 2006. From stem cell to T cell: one route or many? *Nat. Rev. Immunol.* 6, 117–126.
- Bird, B.R., Swain, S.M., 2008. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin. Cancer Res.* 14, 14–24.
- Blodi, F.C., 1960. The effects of experimental x-radiation on the cornea. *Arch. Ophthalmol.* 63, 20–29.
- Blomstrand, C., Johansson, B., Rosengren, B., 1975. Dexamethasone effect on blood-brain barrier damage caused by acute hypertension in x-irradiated rabbits. *Acta Neurol. Scand.* 52, 331–334.
- Boekelheide, K., Schoenfeld, H.A., Hall, S.J., et al., 2005. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetorelix) therapy fails to protect nonhuman primates (*Macaca arctoides*) from radiation-induced spermatogenic failure. *J. Androl.* 26, 222–234.
- Boerma, M., Wang, J., Richter, K.K., et al., 2006. Orazipone, a locally acting immunomodulator, ameliorates intestinal radiation injury: a preclinical study in a novel rat model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66, 552–559.
- Boerma, M., Wang, J., Burnett, A.F., et al., 2007. Local administration of interleukin-11 ameliorates intestinal radiation injury. *Cancer Res.* 67, 9501–9506.
- Boerma, M., Roberto, K.A., Hauer-Jensen, M., 2008 a. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha-tocopherol. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 72, 170–177.
- Boerma, M., Wang, J., Corbley, M.J., et al., 2008 b. Targeting TGF- $\beta$  as a strategy to ameliorate intestinal side effects of radiation therapy. In: Jakowlew, S. (Ed.), *Transforming Growth Factor-Beta in Cancer Therapy*. Humana Press, Totawa, NJ, pp. 589–608.
- Bolotin, E., Smogorzewska, M., Smith, S., et al., 1996. Enhancement of thymopoiesis after bone marrow transplant by in vivo interleukin-7. *Blood* 88, 1887–1894.
- Bonsack, M.E., Felemovicius, I., Baptista, M.L., et al., 1999. Radioprotection of the intestinal mucosa of rats by probucol. *Radiat. Res.* 151, 69–73.
- Booth, C., Booth, D., Williamson, S., et al., 2004. Teduglutide ([Gly 2]GLP-2) protects small intestinal stem cells from radiation damage. *Cell Prolif.* 37, 385–400.
- Bourguignon, M.H., Gisone, P.A., Perez, M.R., et al., 2005. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 32, 351–368.
- Bravard, A., Ageron-Blanc, A., Alvarez, S., et al., 2002. Correlation between antioxidant status, tumorigenicity and radiosensitivity in sister rat cell lines. *Carcinogenesis* 23, 705–711.
- Brennemann, W., Brensing, K.A., Leipner, N., et al., 1994. Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by D-tryptophan-6 luteinizing hormone releasing hormone. *Clin. Invest.* 72, 838–842.
- Breiter, N., Sassy, T., Trott, K.R., 1989. Tetrachlorodecaoxygen anion complex treatment after localized X irradiation of the rat colon. *Br. J. Radiol.* 62, 381–383.

- Brown, J.M., Probert, J.C., 1975. Early and late radiation changes following a second course of irradiation. *Radiology* 115, 711–716.
- Brown, J.M., Attardi, L.D., 2005. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. *Nat. Rev. Cancer* 5, 231–237.
- Brown, M.S., Buchanan, R.B., Karran, S.J., 1980. Clinical observations on the effects of elemental diet supplementation during irradiation. *Clin. Radiol.* 31, 19–20.
- Brown, N.P., 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 257.
- Browne, D., Weiss, J.F., MacVittie, T.J., et al., 1990. *Treatment of Radiation Injuries*. Plenum Press, New York.
- Burdelya, L.G., Krivokrysenko, V.I., Tallant, T.C., et al., 2008. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science* 320, 226–230.
- Butturini, A., De Souza, P.C., Gale, R.P., et al., 1988. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. *Lancet*. 2(8609), 471–475. Aug 27.
- Caldwell, W.L., 1971. The effect of prednisolone on fatal postirradiation nephritis in rabbits. *Radiology* 98, 431–433.
- Caloglu, M., Yurut-Caloglu, V., Cosar-Alas, R., et al., 2007. An ambiguous phenomenon of radiation and drugs: recall reactions. *Onkologie* 30, 209–214.
- Campana, F., Zervoudis, S., Perdereau, B., et al., 2004. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J. Cell Mol. Med.* 8, 109–116.
- Campos, F.G., Waitzberg, D.L., Mucerino, D.R., et al., 1996. Protective effects of glutamine enriched diets on acute actinic enteritis. *Nutr. Hosp.* 11, 167–177.
- Cao, S., Black, J.D., Troutt, A.B., et al., 1998. Interleukin 15 offers selective protection from irinotecan-induced intestinal toxicity in a preclinical animal model. *Cancer Res.* 58, 3270–3274.
- Cardinale, D., Colombo, A., Sandri, M.T., et al., 2006. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 114, 2474–2481.
- Carroll, M.P., Zera, R.T., Roberts, J.C., et al., 1995. Efficacy of radioprotective agents in preventing small and large bowel radiation injury. *Dis. Colon Rectum* 38, 716–722.
- Cassady, J.R., Richter, M.P., Piro, A.J., et al., 1975. Radiation-adriamycin interactions: preliminary clinical observations. *Cancer* 36, 946–949.
- Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., et al., 2007. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 25, 2739–2749.
- Chapel, A., Bertho, J.M., Bensidhoum, M., et al., 2003. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J. Gene Med.* 5, 1028–1038.
- Chen, A.M., Obedian, E., Haffty, B., 2001 a. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J.* 7, 480–491.
- Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001 b. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 156, 71–77.
- Chen, L., Brizel, D.M., Rabbani, Z.N., et al., 2004. The protective effect of recombinant human keratinocyte growth factor on radiation-induced pulmonary toxicity in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60, 1520–1529.
- Chertkov, K.S., 2004. Methods for early treatment of acute radiation disease. *Radiat. Med.* 4, 728–739.
- Christensen, H.D., Haley, T.J., 1968. Distribution of substance P in the central nervous system and small intestine of the rat after X-irradiation. *Radiat. Res.* 33, 588–595.
- Chung, B., Barbara-Burnham, L., Barsky, L., et al., 2001. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood* 98, 1601–1606.

- Clark, J.I., Steele, J.E., 1992. Phase-separation inhibitors and prevention of selenite cataract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 1720–1724.
- Clayton, P.E., Shalet, S.M., Price, D.A., 1988 a. Growth response to growth hormone therapy following cranial irradiation. *Eur. J. Pediatr.* 147, 593–596.
- Clayton, P.E., Shalet, S.M., Price, D.A., 1988 b. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. *Eur. J. Pediatr.* 147, 597–601.
- Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S.J., 1949. Atom bomb cataracts. *Science* 110, 654.
- Cohen, E.P., Moulder, J.E., Fish, B.L., et al., 1994. Prophylaxis of experimental bone marrow transplant nephropathy. *J. Lab. Clin. Med.* 124, 371–380.
- Cohen, E.P., Irving, A.A., Drobyski, W.R., et al., 2008. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation : a randomized controlled trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 1546–1551.
- Collins, C.A., Olsen, I., Zammit, P.S., et al., 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 122, 290–301.
- Constine, L.S., Rubin, P., Gregory, P., 1987. The differential protection by WR 2721 of skin versus growing cartilage following irradiation in weanling rats. *Radiat. Res.* 110, 61–71.
- Cossu, F., Rombi, G., Aresu, G., et al., 1991. Radiosensitivity of lymphocyte subpopulations in subjects with systemic lupus erythematosus. An in vitro preliminary study. *Radiosensibilita delle sottopopolazioni linfocitarie in soggetti affetti da lupus eritematoses sistemico. Studio preliminare 'in vitro'.* *Minerv. Med.* 82, 239–249.
- Cotreau, M.M., Stonis, L., Strahs, A., et al., 2004. A multiple-dose, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic study of oral recombinant human interleukin-11 (oprelvekin) . *Biopharm. Drug Dispos.* 25, 291–296.
- Craighead, P.S., Young, S., 1998. Phase II study assessing the feasibility of using elemental supplements to reduce acute enteritis in patients receiving radical pelvic radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 21, 573–578. Crawford, L.M., 2002. *New Drug and Biological Drug Products : Evidence Needed to Demonstrate Effectiveness of New Drugs when Human Efficacy Studies are not Ethical or Feasible.* Agency : FDA, HHS Action : Final Rule 21 CFR parts 314 and 601. Federal Register, Dept. of Health and Human Services 67, 37988.
- Cunliffe, P.N., Mann, J.R., Cameron, J.H., et al., 1975. Radiosensitivity in ataxia telangiectasia. *Br. J. Radiol.* 48, 373–376.
- Cuscuela, D., Coffin, D., Lupton, G.P., et al., 1996. Protection from radiation-induced alopecia with topical application of nitroxides : fractionated studies. *Cancer J. Sci. Am.* 2, 273–278.
- Damron, T.A., Spadaro, J.A., Horton, J.A., et al., 2004. Combinations of radioprotectants spare radiation-induced damage to the pysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 426, 110–116.
- Damron, T.A., Horton, J.A., Naqvi, A., et al., 2006. Combination radioprotectors maintain proliferation better than single agents by decreasing early parathyroid hormone-related protein changes after growth plate irradiation. *Radiat. Res.* 165, 350–358.
- Darden Jr., E.B., Christenberry, K.W., Jernigan, M.C., et al., 1968. Influence of hypoxia on late somatic effects of radiation in mice. *Radiat. Res.* 35, 555.
- Davis, J.G., Wan, X.S., Ware, J.H., et al., 2010. Dietary supplements reduce the cataractogenic potential of proton and HZE-particle radiation in mice. *Radiat. Res.* 173, 353–361.
- Delaney, J.P., Bonsack, M., Hall, P., 1992. Intestinal radioprotection by two new agents applied topically. *Ann. Surg.* 216, 417–422.
- Delaney, J.P., Bonsack, M.E., Felemovicius, I., 1994 a. Radioprotection of the rat small intestine with topical WR-2721. *Cancer* 74, 2379–2384.
- Delaney, J.P., Bonsack, M.E., Felemovicius, I., 1994 b. Misoprostol in the intestinal lumen protects against radiation injury of the mucosa of the small bowel. *Radiat. Res.* 137, 405–409.
- Delanian, S., Baillet, F., Huart, J., et al., 1994. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using

- liposomal Cu/Zn superoxide dismutase : clinical trial. *Radiother. Oncol.* 32, 12–20.
- Delanian, S., 1998. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br. J. Radiol.* 71, 892–894.
- Delanian, S., Porcher, R., Balla-Mekias, S., et al., 2003. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol.* 21, 2545–2550.
- Delanian, S., Lefaix, J.-L., 2007. Current management for late normal tissue injury : Radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin. Radiat. Oncol.* 17, 99–107.
- Delanian, S., Chatel, C., Porcher, R., Depondt, J., Lefaix, J.L., 2011. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO) : a phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80, 832–839.
- Delattre, J.Y., Rosenblum, M.K., Thaler, H.T., et al., 1988. A model of radiation myelopathy in the rat. Pathology, regional capillary permeability changes and treatment with dexamethasone. *Brain* 111, 1319–1336.
- Denekamp, J., 1975. Residual radiation damage in mouse skin 5 to 8 months after irradiation. *Radiology* 115, 191–195.
- Denekamp, J., Michael, B.D., Rojas, A., et al., 1982. Radioprotection of mouse skin by WR-2721 : the critical influence of oxygen tension. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 531–534.
- Denekamp, J., Stewart, F.A., Rojas, A., 1983. Is the outlook grey for WR-2721 as a clinical radioprotector? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 1247–1249.
- Dion, M.W., Hussey, D.H., Osborne, J.W., 1989. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 101–107.
- Donaldson, S.S., Glick, J.M., Wilbur, J.R., 1974. Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. *Ann. Intern. Med.* 81, 407–408.
- Dorr, W., Bentzen, S.M., 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1307–1315.
- Dorr, W., Eckhardt, M., Ehme, A., et al., 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3), 93–95.
- Douglass, H.O., Milliron, S., Nava, H., et al., 1978. Elemental diet as an adjuvant for patients with locally advanced gastrointestinal cancer receiving radiation therapy : a prospectively randomized study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2, 682–686.
- Down, J.D., Laurent, G.J., McNulty, R.J., et al., 1984. Oxygen-dependent protection of radiation lung damage in mice by WR 2721. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 46, 597–607.
- Duan, H.F., Wu, C.T., Wu, D.L., et al., 2003. Treatment of myocardial ischemia with bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor. *Mol. Ther.* 8, 467–474.
- Durovic, B., Spasic-Jokic, V., Durovic, B., 2008. Influence of occupational exposure to low-dose ionizing radiation on the plasma activity of superoxide dismutase and glutathione level. *Vojnosanit. Pregl.* 65, 613–618.
- Dynlacht, J.R., Tyree, C., Valluri, S., et al., 2006. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 165, 9–15.
- Dynlacht, J.R., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2008. Estrogen protects against radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 170, 758–764.
- Elmore, S., 2007. Apoptosis : a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 35, 495–516.
- Empey, L.R., Papp, J.D., Jewell, L.D., et al., 1992. Mucosal protective effects of vitamin E and misoprostol during acute radiation-induced enteritis in rats. *Dig. Dis. Sci.* 37, 205–214.
- Epperly, M.W., Travis, E.L., Sikora, C., et al., 1999. Magnesium superoxide dismutase (MnSOD) plasmid/liposome pulmonary radioprotective gene therapy : modulation of irradiation-induced mRNA for IL-1, TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$  correlates with delay of organizing alveolitis/fibrosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 5, 204–214.



- Esposito, V., Linard, C., Maubert, C., et al., 1996. Modulation of gut substance P after whole-body irradiation. A new pathological feature. *Dig. Dis. Sci.* 41, 2070–2077.
- Esposito, V., Linard, C., Wysocki, J., et al., 1998. A substance P receptor antagonist (FK 888) modifies gut alterations induced by ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 625–632.
- Fantone, J.C., Schrier, D., Weingarten, B., 1982. Inhibition of vascular permeability changes in rats by captopril. *J. Clin. Invest.* 69, 1207–1211.
- Farrell, C.L., Bready, J.V., Rex, K.L., et al., 1998. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res.* 58, 933–939.
- Feldmeier, J.J., Hampson, N.B., 2002. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries : an evidence based approach. *Undersea Hyperb. Med.* 29, 4–30.
- Felemovicius, I., Bonsack, M.E., Baptista, M.L., et al., 1995. Intestinal radioprotection by vitamin E (alpha-tocopherol). *Ann. Surg.* 222, 504–510.
- Felemovicius, I., Bonsack, M.E., Griffin, R.J., et al., 1998. Radioprotection of the rat intestinal mucosa by tirilazad. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 219–223.
- Feyer, P.C., Maranzano, E., Molassiotis, A., et al., 2005. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV) : antiemetic guidelines. *Support. Care Cancer* 13, 123–128.
- Finkelstein, J.N., Johnston, C.J., Baggs, R., et al., 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 621–631.
- Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis : mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother. Radiopharm.* 17, 405–426.
- Forrest, C.R., O'Donovan, D.A., Yeung, I., et al., 2002. Efficacy of radioprotection in the prevention of radiation-induced craniofacial bone growth inhibition. *Plast. Reconstr. Surg.* 109, 1311–1323.
- Forsgren, S., Hockerfelt, U., Norrgard, O., et al., 2000. Pronounced substance P innervation in irradiation-induced enteropathy—a study on human colon. *Regul. Pept.* 88, 1–13.
- Fossa, S.D., Klepp, O., Norman, N., 1988. Lack of gonadal protection by medroxyprogesterone acetate-induced transient medical castration during chemotherapy for testicular cancer. *Br. J. Urol.* 62, 449–453.
- Foster, K.J., Brown, M.S., Alberti, K.G., et al., 1980. The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with an elemental diet. *Clin. Radiol.* 31, 13–17.
- Francois, J., Behey, J., 1955. Cataracte par rayons X et cysteamine. *Ophthalmologica* 130, 397–402.
- Francois, S., Bensidhoum, M., Mouiseddine, M., et al., 2006. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs : a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells* 24, 1020–1029.
- Francois, S., Mouiseddine, M., Mathieu, N., et al., 2007. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann. Hematol.* 86, 1–8.
- Freund, U., Scholmerich, J., Siems, H., et al., 1987. Unwanted side-effects in using mesalazine (5-aminosalicylic acid) during radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 163, 678–680.
- Friedlander, P.A., Bansal, R., Schwartz, L., et al., 2004. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer* 100, 1793–1799.
- Fry, T.J., Mackall, C.L., 2005. The many faces of IL-7 : from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J. Immunol.* 174, 6571–6576.
- Fry, T.J., Moniuszko, M., Creekmore, S., et al., 2003. IL-7 therapy dramatically alters peripheral T-cell homeostasis in normal and SIV-infected nonhuman primates. *Blood* 101, 2294–2299.
- Fry, T.J., Sinha, M., Milliron, M., et al., 2004. Flt 3 ligand enhances thymic-dependent and thymic-independent immune reconstitution. *Blood* 104, 2794–2800.

- Fu, Q., Berbee, M., Boerma, M., et al., 2009. The somatostatin analog SOM 230 (pasireotide) ameliorates injury of the intestinal mucosa and increases survival after total body irradiation by inhibiting exocrine pancreatic secretion. *Radiat. Res.* 171, 698–707.
- Fuks, Z., Persaud, R.S., Alfieri, A., et al., 1994. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells against radiation-induced programmed cell death in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 54, 2582–2590.
- Gauter-Fleckenstein, B., Fleckenstein, K., Owzar, K., et al., 2008. Comparison of two Mn porphyrin-based mimics of superoxide dismutase in pulmonary radioprotection. *Free Radic. Biol. Med.* 44, 982–989.
- Geng, L., Hanson, W.R., Malkinson, F.D., 1992. Topical or systemic 16, 16 dm prostaglandin E<sub>2</sub> or WR-2721 (WR-1065) protects mice from alopecia after fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 533–537.
- Geraci, J.P., Mariano, M.S., Jackson, K.L., 1993. Amelioration of radiation nephropathy in rats by dexamethasone treatment after irradiation. *Radiat. Res.* 134, 86–93.
- Geraci, J.P., Sun, M.C., Mariano, M.S., 1995. Amelioration of radiation nephropathy in rats by postirradiation treatment with dexamethasone and/or captopril. *Radiat. Res.* 143, 58–68.
- Giambarresi, L.I., Walker, R.I., 1989. Prospects for radioprotection. *Med. Conseq. Nucl. War.* 1, 245–273.
- Gillis, P., Savla, U., Volpert, O.V., et al., 1999. Keratinocyte growth factor induces angiogenesis and protects endothelial barrier function. *J. Cell Sci.* 112, 2049–2057.
- Giotopoulos, G., Symonds, R.P., Foweraker, K., et al., 2007. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. *Br. J. Cancer* 96, 1001–1007.
- Glantz, M.J., Burger, P.C., Friedman, A.H., et al., 1994. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44, 2020–2027.
- Gleeson, H.K., Darzy, K., Shalet, S.M., 2002. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 335–348.
- Goddu, S.M., Narra, V.R., Harapanhalli, R.S., et al., 1996. Radioprotection by DMSO against the biological effects of incorporated radionuclides in vivo—comparison with other radioprotectors and evidence for indirect action of Auger electrons. *Acta Oncol.* 35, 901–907.
- Goel, H.C., Samanta, N., Kannan, K., et al., 2006. Protection of spermatogenesis in mice against gamma ray induced damage by *Hippophae rhamnoides*. *Andrologia* 38, 199–207.
- Gonzalez, J., Kumar, A.J., Conrad, C.A., et al., 2007. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 323–326.
- Gosden, R.G., Wade, J.C., Fraser, H.M., et al., 1997. Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. *Hum. Reprod.* 12, 2483–2488.
- Gothard, L., Cornes, P., Earl, J., et al., 2004. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol.* 73, 133–139.
- Gothard, L., Cornes, P., Brooker, S., et al., 2005. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 75, 334–341.
- Gotoff, S.P., Amirmokri, E., Liebner, E.J., 1967. Ataxia telangiectasia neoplasia, untoward response to X-irradiation and tuberous sclerosis. *Am. J. Dis. Child.* 114, 617–625.
- Gray, D.H., Seach, N., Ueno, T., et al., 2006. Developmental kinetics, turnover, and stimulatory capacity of thymic epithelial cells. *Blood* 108, 3777–3785.
- Grinevich, I., Martynenko, S.V., 1995. Endocrine function of the thymus and ionizing radiation. *Endokrinnaia funktsiia timusa i ioniziruiushchaia radiatsiia. Radiats. Biol. Radioecol.* 35, 391–404.
- Gross, N.J., 1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J. Lab. Clin. Med.* 95, 19–31.
- Gross, N.J., Narine, K.R., Wade, R., 1988. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis

- in mice. *Radiat. Res.* 113, 112–119.
- Gross, N.J., Holloway, N.O., Narine, K.R., 1991. Effects of some nonsteroidal anti-inflammatory agents on experimental radiation pneumonitis. *Radiat. Res.* 127, 317–324.
- Guo, H., Wolfe, D., Epperly, M.W., et al., 2003. Gene transfer of human manganese superoxide dismutase protects small intestinal villi from radiation injury. *J. Gastrointest. Surg.* 7, 229–236.
- Hagemann, R.F., Evans, T.C., Riley, E.F., 1970. Modification of radiation effect on the eye by topical application of dimethyl sulfoxide. *Radiat. Res.* 44, 368–378.
- Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- Hall, J.E., Martin, K.A., Whitney, H.A., et al., 1994. Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone in long term female survivors of cranial tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 1166–1172.
- Halnan, K.E., 1962. The effect of corticosteroids on the radiation skin reaction. A random trial to assess the value of local application of prednisolone and neomycin ointment after X-ray treatment of basal cell carcinoma. *Br. J. Radiol.* 35, 403–408.
- Halpern, J., Kishel, S.P., Park, J., et al., 1984. Radiation induced brain edema in primates, studied with sequential brain cat scanning and histopathology. Protective effect of sodium meclofenamate. A preliminary report. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 45, 463–470.
- Hancock, S.L., Chung, R.T., Cox, R.S., et al., 1991. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation. *Cancer Res.* 51, 2280–2285.
- Hanna, C., O'Brien, J.E., 1963. Effect of AET on gamma-ray radiation cataracts. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 142, 198–205.
- Hanson, W.R., Thomas, C., 1983. 16,16-Dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> increases survival of murine intestinal stem cells when given before photon radiation. *Radiat. Res.* 96, 393–398.
- Hanson, W.R., Pelka, A.E., Nelson, A.K., et al., 1992. Subcutaneous or topical administration of 16,16 dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> protects from radiation-induced alopecia in mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 333–337.
- Harapanhalli, R.S., Narra, V.R., Yaghmai, V., et al., 1994. Vitamins as radioprotectors in vivo. II. Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by internal radionuclides. *Radiat. Res.* 139, 115–122.
- Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Berstad, T., et al., 1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. *Acta Radiol. Oncol.* 24, 555–560.
- Hauer-Jensen, M., Fink, L.M., Wang, J., 2004. Radiation injury and the protein C pathway. *Crit. Care Med.* 32, S 325–S 330.
- Haydont, V., Bourgier, C., Pocard, M., et al., 2007. Pravastatin inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. *Clin. Cancer Res.* 13, 5331–5340.
- Hecht, F., Hecht, B.K., 1990. Cancer in ataxia-telangiectasia patients. *Cancer Genet. Cytogenet.* 46, 9–19.
- Henderson, M.A., Valluri, S., DesRosiers, C., et al., 2009. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 172, 129–133.
- Henderson, M.A., Valluri, S., Garrett, J., et al., 2010. Effects of estrogen and gender on cataractogenesis induced by high-LET radiation. *Radiat. Res.* 173, 191–196.
- Hendry, J.H., 1978. The tolerance of mouse tails to necrosis after repeated irradiation with X rays. *Br. J. Radiol.* 51, 808–813.
- Hendry, J.H., 1979. Quantitation of the radiotherapeutic importance of naturally-hypoxic normal tissues from collated experiments with rodents using single doses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5, 971–976.

- Hendry, J.H., Jiang, T.N., 1994. Differential radiosensitising effect of the scid mutation among tissues, studied using high and low dose rates : implications for prognostic indicators in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 33, 209–216.
- Herman, E.H., Zhang, J., Rifai, N., et al., 2001. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 48, 297–304.
- Hockerfelt, U., Franzen, L., Kjorell, U., et al., 2000. Parallel increase in substance P and VIP in rat duodenum in response to irradiation. *Peptides* 21, 271–281.
- Holsclaw, D.S., Rothstein, H., Medvedovsky, C., Worgul, B.V., 1994. Modulating radiation cataractogenesis by hormonally manipulating lenticular growth kinetics. *Exp. Eye Res.* 59, 291–296.
- Hopewell, J.W., Robbins, M.E., Van den Aardweg, G.J., et al., 1993. The modulation of radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. *Br. J. Cancer* 68, 1–7.
- Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J., Morris, G.M., et al., 1994 a. Amelioration of both early and late radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 1119–1125.
- Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J.M.J., Morris, G.M., et al., 1994 b. Unsaturated lipids as modulators of radiation damage in normal tissues. In : Horrobin, D.F. (Ed.), *New Approaches to Cancer Treatment*. Churchill Communications, London, pp. 99–106.
- Hornsey, S., Myers, R., Jenkinson, T., 1990. The reduction of radiation damage to the spinal cord by post-irradiation administration of vasoactive drugs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18, 1437–1442.
- Houchen, C.W., George, R.J., Sturmoski, M.A., et al., 1999. FGF-2 enhances intestinal stem cell survival and its expression is induced after radiation injury. *Am. J. Physiol.* 39, G 249–G 258.
- Howarth, G.S., Fraser, R., Frisby, C.L., et al., 1997. Effects of insulin-like growth factor-I administration on radiation enteritis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 32, 1118–1124.
- Hunter, R.D., Stewart, J.G., 1977. The tolerance of re-irradiation of heavily irradiated human skin. *Br. J. Radiol.* 50, 573–575.
- Hwang, J.M., Chan, D.C., Chang, T.M., et al., 2003. Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat. *J. Surg. Res.* 109, 149–154.
- ICRP, 1999. Genetic susceptibility to cancer. ICRP Publication 79. *Ann. ICRP* 28(1/2).
- Ina, Y., Tanooka, H., Yamada, T., et al., 2005. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C 57 BL/6 mice. *Radiat. Res.* 163, 153–158.
- Irwin, B.C., Gupta, R., Kim, K., et al., 2006. Calcium channel blockers may radiosensitize patients to radiation proctitis while statins, NSAIDs may radioprotect : a case-control study (abstr.). *Gastroenterology* 130(Suppl. 2), A 460.
- Ismail, S., Dienstbier, Z., Soliman, A.M., et al., 1971. Amino-ethyl-isothiuronium bromide H Br (AET) as a radioprotective substance for the lens. *Bull. Ophthalmol. Soc. Egypt* 64, 389–394.
- Ito, H., Meistrich, M.L., Barkley, T., et al., 1986. Protection of acute and late radiation damage of the gastrointestinal tract by WR-2721. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 211–219.
- Ito, K., Hirao, A., Arai, F., et al., 2006. Reactive oxygen species act through p 38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat. Med.* 12, 446–451.
- Jaal, J., Dorr, W., 2007. Effect of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF, Palifermin) on radiation-induced mouse urinary bladder dysfunction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 528–533.
- Jackson, K.A., Majka, S.M., Wang, H., et al., 2001. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J. Clin. Invest.* 107, 1395–1402.
- Jagetia, G.C., Venkatesh, P., Baliga, M.S., 2003. Evaluation of the radioprotective effect of *Aegle marmelos* (L.) Correa in cultured human peripheral blood lymphocytes exposed to different doses of

- gamma-radiation : a micronucleus study. *Mutagenesis* 18, 387–393.
- Jarrell, J., YoungLai, E.V., McMahon, A., et al., 1987. Effects of ionizing radiation and pretreatment with [D-Leu 6, des-Gly 10]luteinizing hormone-releasing hormone ethylamide on developing rat ovarian follicles. *Cancer Res.* 47, 5005–5008.
- Jarrell, J., YoungLai, E.V., McMahon, A., et al., 1989. The effect of medroxyprogesterone acetate (Provera) on ovarian radiosensitivity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160, 990–994.
- Kamischke, A., Kuhlmann, M., Weinbauer, G.F., et al., 2003. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH : a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *J. Endocrinol.* 179, 183–194.
- Kang, S.K., Rabbani, Z.N., Folz, R.J., et al., 2003. Overexpression of extracellular superoxide dismutase protects mice from radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 1056–1066.
- Karslioglu, I., Ertekin, M.V., Kocer, I., et al., 2004. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats made cataractous with gamma-irradiation. *Eur. J. Ophthalmol.* 14, 478–485.
- Kaushansky, K., 2006. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N. Engl. J. Med.* 354, 2034–2045.
- Keefe, D.M., Schubert, M.M., Elting, L.S., et al., 2007. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109, 820–831.
- Keelan, M., Walker, K., Cheeseman, C.I., et al., 1992. Two weeks of oral synthetic E 2 prostaglandin (enprostil) improves the intestinal morphological but not the absorptive response in the rat to abdominal irradiation. *Digestion* 53, 101–107.
- Kenins, L., Gill, J.W., Boyd, R.L., et al., 2008. Intrathymic expression of Flt 3 ligand enhances thymic recovery after irradiation. *J. Exp. Med.* 205, 523–531.
- Keskek, M., Gocmen, E., Kilic, M., et al., 2006. Increased expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in radiation-induced small bowel injury in rats. *J. Surg. Res.* 135, 76–84.
- Khan, A.M., Birk, J.W., Anderson, J.C., et al., 2000. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis syndrome in prostate cancer patients. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 1961–1966.
- Khan, M.A., Van Dyk, J., Yeung, I.W., et al., 2003. Partial volume rat lung irradiation ; assessment of early DNA damage in different lung regions and effect of radical scavengers. *Radiother. Oncol.* 66, 95– 102.
- Khan, W.B., Shui, C., Ning, S., et al., 1997. Enhancement of murine intestinal stem cell survival after irradiation by keratinocyte growth factor. *Radiat. Res.* 148, 248–253.
- Kilic, D., Egehan, I., Ozenirler, S., et al., 2000. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 57, 125–129.
- Kim, J.H., Brown, S.L., Kolozsvary, A., et al., 2004. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat. Res.* 161, 137–142.
- Klimberg, V.S., Souba, W.W., Olson, D.J., et al., 1990. Prophylactic glutamine protects intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 66, 62–68.
- Klucinski, P., Wojcik, A., Grabowska-Bochenek, R., et al., 2008. Erythrocyte antioxidant parameters in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Ann. Agric. Environ. Med.* 15, 9 – 12.
- Knox, S.J., Fowler, S., Marquez, C., et al., 1994. Effect of filgrastim (G-CSF) in Hodgkin's disease patients treated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 445–450.
- Kobayashi, S., Kasuya, M., Ishii, Y., et al., 1992. Effects of 2-mercaptopropionylglycine on the development of X-ray-induced cataract in rats. *Curr. Eye Res.* 11, 1099–1103.
- Kobayashi, S., Kasuya, M., Shimizu, K., et al., 1993. Glutathione isopropyl ester (YM 737) inhibits the progression of X-ray-induced cataract in rats. *Curr. Eye Res.* 12, 115–122.
- Kocer, I., Taysi, S., Ertekin, M.V., et al., 2007. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing ra-



- diation-induced cataracts : a rat model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 245, 588-594.
- Koch, H.R., Kremer, F., Linner, E., et al., 1974. On the influence of a monolateral carotid ligation upon the formation of radiation cataract in rats. *Ophthalm. Res.* 6, 175-182.
- Kodama, T., Reddy, V.N., Giblin, F., et al., 1983. Scanning electron microscopy of X-ray-induced cataract in mice on normal and galactose diet. *Ophthalm. Res.* 15, 324-333.
- Koenig, T.R., Wolff, D., Mettler, F.A., et al., 2001. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures : part 1, characteristics of radiation injury. *AJR Am. J. Roentgenol.* 177, 3-11.
- Koh, W.J., Stelzer, K.J., Peterson, L.M., et al., 1995. Effect of pentoxifylline on radiation-induced lung and skin toxicity in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 71-77.
- Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157, 275-280.
- Kolesnick, R., Fuks, Z., 2003. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene* 22, 5897-5906.
- Komaki, R., Lee, J.S., Milas, L., et al., 2004. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer : report of a randomized comparative trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58, 1369-1377.
- Kouvaris, J., Kouloulis, V., Malas, E., et al., 2003. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther. Onkol.* 179, 167-174.
- Kozelsky, T.F., Meyers, G.E., Sloan, J.A., et al., 2003. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 21, 1669-1674.
- Kremer, L.C., Van Dalen, E.C., Offringa, M., et al., 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children : long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 19, 191-196.
- Kruse, J.J., Strootman, E.G., Wondergem, J., 2003. Effects of amifostine on radiation-induced cardiac damage. *Acta Oncol.* 42, 4-9.
- Kumar, A., Uma Devi, P., 1983. Chemical radiation protection of ovarian follicles of mice by MPG (2-mercaptopropionylglycine). *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 27, 9-12.
- Kumar, K.S., Vaishnav, Y.N., Weiss, J.F., 1988. Radioprotection by antioxidant enzymes and enzyme mimetics. *Pharmacol. Ther.* 39, 301-309.
- Kumar, K.S., Srinivasan, V., Palazzolo, D., et al., 1997. Synergistic protection of irradiated mice by a combination of iloprost and misoprostol. *Adv. Exp. Med. Biol.* 400 B, 831-839.
- Kumar, K.S., Srinivasan, V., Toles, R., et al., 2002 a. Nutritional approaches to radioprotection : vitamin E. *Mil. Med.* 167, 57-59.
- Kumar, K.S., Srinivasan, V., Toles, R.E., et al., 2002 b. High-dose antibiotic therapy is superior to a 3-drug combination of prostanoids and lipid A derivative in protecting irradiated canines. *J. Radiat. Res.* 43, 361-370.
- Kumar, K.S., Ghosh, S.P., Hauer-Jensen, M., 2009. Gamma-tocotrienol : potential as a countermeasure against radiological threat. In : Watson, R.R., Preedy, V.R. (Eds.), *Tocotrienols : Vitamin E Beyond Tocopherols*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 379-398.
- Kumar, P., Gao, Q., Ning, Y., et al., 2008. Arsenic trioxide enhances the therapeutic efficacy of radiation treatment of oral squamous carcinoma while protecting bone. *Mol. Cancer Ther.* 7, 2060-2069.
- Kurdoglu, B., Wilson, G., Parchuri, N., et al., 1994. Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis by hormone treatment. *Radiat. Res.* 139, 97-102.
- La Scala, G.C., O'Donovan, D.A., Yeung, I., et al., 2005. Radiation-induced craniofacial bone growth inhibition : efficacy of cytoprotection following a fractionated dose regimen. *Plast. Reconstr. Surg.* 115, 1973-1985.
- Lai, Y.G., Gelfanov, V., Gelfanova, V., et al., 1999. IL-15 promotes survival but not effector function differentiation of CD8<sup>+</sup> TCRalpha<sup>+</sup> intestinal intraepithelial lymphocytes. *J. Immunol.* 163, 5843-5850.

- Langan, A.R., Khan, M.A., Yeung, I.W., et al., 2006. Partial volume rat lung irradiation : the protective/mitigating effects of Eukarion-189, a superoxide dismutase-catalase mimetic. *Radiother. Oncol.* 79, 231-238.
- Langell, J., Jennings, R., Clark, J., et al., 2008. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight. *Aviat. Space Environ. Med.* 79, 651-660.
- Laufs, U., 2003. Beyond lipid-lowering : effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58, 719-731.
- Le Blanc, K., 2003. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 5, 485-489.
- Lefaix, J.L., Daburon, F., Tricaud, Y., 1992. Evolution radiopathologique spontanee et apres traitement medical dans deux models da'ccident dirradiation localisee (Spontaneous radiopathological evolution before and after medical treatment in two models of localized irradiation). *Bull. Cancer Radiother.* 79, 189-198.
- Lefaix, J.L., Delanian, S., Leplat, J.J., et al., 1996. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/ZN-SOD and Mn-SOD : an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 305-312.
- Lefaix, J.L., Delanian, S., Vozenin, M.C., et al., 1999. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol : an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43, 839-847.
- Leigh, B.R., Khan, W., Hancock, S.L., et al., 1995. Stem cell factor enhances the survival of murine intestinal stem cells after photon irradiation. *Radiat. Res.* 142, 12-15.
- Leiper, A.D., Stanhope, R., Kitching, P., et al., 1987. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child* 62, 1107-1112.
- Li, Y.Q., Ballinger, J.R., Nordal, R.A., et al., 2001. Hypoxia in radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *Cancer Res.* 61, 3348-3354.
- Lindegaard, J.C., Grau, C., 2000. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector?. *Radiother. Oncol.* 57, 113-118.
- Lissett, C.A., Saleem, S., Rahim, A., et al., 2001. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent : results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 663-668.
- Littley, M.D., Shalet, S.M., Beardwell, C.G., et al., 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 31, 363-373.
- Liu, H., Xiong, M., Xia, Y.F., et al., 2009. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 73, 1552-1559.
- Livesey, J.C., Wiens, L.W., Von Seggern, D.J., et al., 1995. Inhibition of radiation cataractogenesis by WR-77913. *Radiat. Res.* 141, 99-104.
- Lugering, N., Kucharzik, T., Maaser, C., et al., 1999. Interleukin-15 strongly inhibits interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 production in human colonic epithelial cells. *Immunology* 98, 504-509.
- MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D., 1996. Consensus summary on the treatment of radiation injuries. In : MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY, pp. 325-346.
- Malkinson, F.D., Geng, L., Hanson, W.R., 1993. Prostaglandins protect against murine hair injury produced by ionizing radiation or doxorubicin. *J. Invest. Dermatol.* 101, 135S-137S.
- Mao, X.W., Crapo, J.D., Mekonnen, T., et al., 2009. Radioprotective effect of a metalloporphyrin compound in rat eye model. *Curr. Eye Res.* 34, 62-72.
- Maranzano, E., Feyer, P.C., Molassiotis, A., et al., 2005. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 76, 227-233.
- Martenson, J.A., Hyland, G., Moertel, C.G., et al., 1996. Olsalazine is contraindicated during pelvic ra-

- diation therapy : results of a double-blind randomized clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 299-303.
- Martins, A.N., Severance, R.E., Henry, J.M., et al., 1979. Experimental delayed radiation necrosis of the brain. Part 1 : effect of early dexamethasone treatment. *J. Neurosurg.* 51, 587-596.
- Mastromarino, A., Wilson, R., 1976 a. Antibiotic radioprotection of mice exposed to supralethal whole-body irradiation independent of antibacterial activity. *Radiat. Res.* 68, 329-338.
- Mastromarino, A.J., Wilson, R., 1976 b. Increased intestinal mucosal turnover and radiosensitivity to supralethal whole-body irradiation resulting from cholic acid-induced alterations of the intestinal microecology of germfree CFW mice. *Radiat. Res.* 66, 393-400.
- Matsubara, J., Turcanu, V., Poindron, P., et al., 2000. Immune effects of low-dose radiation : short-term induction of thymocyte apoptosis and long-term augmentation of T-cell-dependent immune responses. *Radiat. Res.* 153, 332-338.
- McArdle, A.H., 1994. Elemental diets in treatment of gastrointestinal injury. *Adv. Biosci.* 94, 201-206.
- McArdle, A.H., Reid, E.C., Laplante, M.P., et al., 1986. Prophylaxis against radiation injury. The use of elemental diet prior to and during radiotherapy for invasive bladder cancer and in early postoperative feeding following radical cystectomy and ileal conduit. *Arch. Surg.* 121, 879-885.
- McChesney, S.L., Gillette, E.L., Orton, E.C., 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1169-1174.
- Meecham, W.J., Char, D.H., Kroll, S., et al., 1994. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. *Arch. Ophthalmol.* 112, 197-203.
- Meistrich, M.L., Shetty, G., 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 136, 691-701.
- Meistrich, M.L., Finch, M.V., Hunter, N., et al., 1984. Protection of spermatogonial survival and testicular function by WR-2721 against high and low doses of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10, 2099-2107.
- Meistrich, M.L., Wilson, G., Huhtaniemi, I., 1999. Hormonal treatment after cytotoxic therapy stimulates recovery of spermatogenesis. *Cancer Res.* 59, 3557-3560.
- Meistrich, M.L., Wilson, G., Kangasniemi, M., et al., 2000. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment : stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation. *J. Androl.* 21, 464-469.
- Menard, C., Camphausen, K., Muanza, T., et al., 2003. Clinical trial of endorectal amifostine for radioprotection in patients with prostate cancer : rationale and early results. *Semin. Radiat. Oncol.* 30, 63-67.
- Menard, T.W., Osgood, T.B., Clark, J.I., et al., 1986. Radioprotection against cataract formation by WR-77913 in gamma-irradiated rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1483-1486.
- Mennie, A.T., Dalley, V.M., Dinneen, L.C., et al., 1975. Treatment of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate. *Lancet* 2, 942-943.
- Mericq, M.V., Eggers, M., Avila, A., et al., 2000. Near final height in pubertal growth hormone (GH) - deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog : results of a prospective, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 569-573.
- Metz, J.M., Smith, D., Mick, R., et al., 2004. A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 10, 6411-6417.
- Meydani, S.N., 1991. Dietary modulation of the immune response in the aged. *Age* 14, 108-115.
- Meyn, R.E., Milas, L., Ang, K.K., 2009. The role of apoptosis in radiation oncology. *Int. J. Radiat. Biol.* 85, 107-115.
- Michalowski, A.S., 1994. On radiation damage to normal tissues and its treatment. II. Anti-inflammatory drugs. *Acta Oncol.* 33, 139-157.
- Min, D., Taylor, P.A., Panoskaltsis-Mortari, A., et al., 2002. Protection from thymic epithelial cell injury

- by keratinocyte growth factor : a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood* 99, 4592-4600.
- Molteni, A., Moulder, J.E., Cohen, E.F., et al., 2000. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 523-532.
- Moniuszko, M., Fry, T., Tsai, W.P., et al., 2004. Recombinant interleukin-7 induces proliferation of naive macaque CD4+ and CD8+ T cells in vivo. *J. Virol.* 78, 9740-9749.
- Monobe, M., Hino, M., Sumi, M., et al., 2005. Protective effects of melatonin on gamma-ray induced intestinal damage. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 855-860.
- Morgenstern, L., Hiatt, N., 1967. Injurious effect of pancreatic secretions on postradiation enteropathy. *Gastroenterology* 53, 923-929.
- Morgenstern, L., Patin, C.S., Krohn, H.L., et al., 1970. Prolongation of survival in lethally irradiated dogs. *Arch. Surg.* 101, 586-589.
- Morikawa, S., Takabe, W., Mataka, C., et al., 2002. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J. Atheroscler. Thromb.* 9, 178-183.
- Morita, Y., Perez, G.I., Paris, F., et al., 2000. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat. Med.* 6, 1109-1114.
- Morgan, J.L., Holcombe, T.M., Morrissey, R.W., 1968. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Am. J. Dis. Child.* 116, 557-558.
- Morris, I.D., Delec, J.I., Hendry, J.H., et al., 1988. Lack of protection by oestrogen from radiation-induced testicular damage in the rat. *Radiother. Oncol.* 11, 83-89.
- Morris, M.M., Powell, S.N., 1997. Irradiation in the setting of collagen vascular disease : Acute and late complications. *J. Clin. Oncol.* 15, 2728-2735.
- Moser, E.C., Noordijk, E.M., Van Leeuwen, F.E., et al., 2006. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 107, 2912-2919.
- Moussedine, M., Francois, S., Semont, A., et al., 2007. Human mesenchymal stem cells home specifically to radiation-injured tissues in a non-obese diabetes/severe combined immunodeficiency mouse model. *Br. J. Radiol.* 80(Suppl.), S 49-S 55.
- Moulder, J.E., Lo, P.S., Fischer, J.J., 1977. Effect of the radioprotective drugs MEA, DMSO, and WR-2721 on tumor control and skin tolerance in the rat. *Cancer Treat. Rep.* 61, 825-833.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., et al., 1996. Angiotensin II receptor antagonists in the prevention of radiation nephropathy. *Radiat. Res.* 146, 106-110.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 1993. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27, 93-99.
- Moulder, J.E., Robbins, M.E., Cohen, E.P., et al., 1998. Pharmacologic modification of radiation-induced late normal tissue injury. *Cancer Treat. Res.* 93, 129-151.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., Regner, K.R., et al., 2002. Retinoic acid exacerbates experimental radiation nephropathy. *Radiat. Res.* 157, 199-203.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 2007. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors and AII type-1 and type-2 receptor antagonists. *Curr. Pharm. Des.* 13, 1317-1325.
- Movsas, B., Scott, C., Langer, C., et al., 2005. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation : Radiation Therapy Oncology Group Trial 98-01. *J. Clin. Oncol.* 23, 2145-2154.
- Mozdarani, H., Ghoraiean, P., 2008. Modulation of gamma-ray-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes by famotidine and vitamin C. *Mutat. Res.* 649, 71-78.
- Murley, J.S., Nantajit, D., Baker, K.L., et al., 2008. Maintenance of manganese superoxide dismutase (SOD 2) - mediated delayed radioprotection induced by repeated administration of the free thiol form of amifostine. *Radiat. Res.* 169, 495-505.

- Muscoli, C., Cuzzocrea, S., Riley, D.P., et al., 2003. On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. *Br. J. Pharmacol.* 140, 445–460.
- Myrehaug, S., Pintilie, M., Tsang, R., et al., 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma : supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk. Lymphoma* 49, 1486–1493.
- Nieder, C., Price, R.E., Rivera, B., et al., 2005. Effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and amifostine in spinal cord reirradiation. *Strahlenther. Onkol.* 181, 691–695.
- Nieder, C., Wiedenmann, N., Andratschke, N., et al., 2006. Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy. *Cancer Treat. Rev.* 32, 348–364.
- Nieder, C., Andratschke, N., Astner, S.T., 2007. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. *Radiat. Oncol.* 2, 23.
- Nishioka, A., Ogawa, Y., Mima, T., et al., 2004. Histopathologic amelioration of fibroproliferative change in rat irradiated lung using soluble transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor mediated by adenoviral vector. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58, 1235–1241.
- Noda, S., Iwakawa, M., Ohta, T., et al., 2005. Inter-strain variance in late phase of erythematous reaction or leg contracture after local irradiation among three strains of mice. *Cancer Detect. Prev.* 29, 376–382.
- Nseyo, U.O., Huben, R.P., Klioze, S.S., et al., 1985. Protection of germinal epithelium with luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *J. Urol.* 134, 187–190.
- Ogilvy-Stuart, A.L., Clayton, P.E., Shalet, S.M., 1994. Cranial irradiation and early puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 1282–1286.
- Okunieff, P., Mester, M., Wang, J., et al., 1998. In vivo radioprotective effects of angiogenic growth factors on the small bowel of C3H mice. *Radiat. Res.* 150, 204–211.
- Okunieff, P., Xu, J., Hu, D., et al., 2006. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 890–898.
- Olascoaga, A., Vilar-Compte, D., Poitevin-Chacon, A., et al., 2008. Wound healing in radiated skin : pathophysiology and treatment options. *Int. Wound J.* 5, 246–257.
- Orazi, A., Du, X., Yang, Z., et al., 1996. Interleukin-11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. *Lab. Invest.* 75, 33–42.
- Orhan, H., Marol, S., Hepsen, I.F., et al., 1999. Effects of some probable antioxidants on selenite-induced cataract formation and oxidative stress-related parameters in rats. *Toxicology* 139, 219–232.
- Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., et al., 2001. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 10344–10349.
- Osgood, T.B., Menard, T.W., Clark, J.I., et al., 1986. Inhibition of lens opacification in X-irradiated rats treated with WR-77913. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 27, 1780–1784.
- Otala, M., Suomalainen, L., Pentikainen, M.O., et al., 2004. Protection from radiation-induced male germ cell loss by sphingosine-1-phosphate. *Biol. Reprod.* 70, 759–767.
- Ozturk, B., Egehan, I., Atavci, S., et al., 2004. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer : a double-blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58, 213–219.
- Pape, H., Orth, K., Heese, A., et al., 2006. G-CSF during large field radiotherapy reduces bone marrow recovery capacity. *Eur. J. Med. Res.* 11, 322–328.
- Paris, F., Fuks, Z., Kang, A., et al., 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 293, 293–297.
- Paris, F., Perez, G.I., Fuks, Z., et al., 2002. Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nat. Med.* 8, 901–902.
- Parkins, C., Fowler, J.F., Denekamp, J., 1984. Lung radioprotection by WR-2721 at low X-ray doses per



- fraction. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20, 1445–1450.
- Patchen, M.L., MacVittie, T.J., Jackson, W.E., 1989. Postirradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR-2721. *Radiat. Res.* 117, 59–69.
- Pateder, D.B., Sheu, T.J., O’Keefe, R.J., et al., 2002. Role of pentoxifylline in preventing radiation damage to epiphyseal growth plate chondrocytes. *Radiat. Res.* 157, 62–68.
- Patel, P.C., Barrie, R., Hill, N., et al., 1994. Postreceptor signal transduction mechanisms involved in octreotide-induced inhibition of angiogenesis. *Surgery* 116, 1148–1152.
- Pena, L.A., Fuks, Z., Kolesnick, R.N., 2000. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. *Cancer Res.* 60, 321–327.
- Pessotto, P., Liberati, R., Petrella, O., et al., 1997. In experimental diabetes the decrease in the eye of lens carnitine levels is an early important and selective event. *Exp. Eye Res.* 64, 195–201.
- Phan, C., Mindrum, M., Silverman, C., Paris, K., Spanos, W., 2003. Matched-control retrospective study of the acute and late complications in patients with collagen vascular diseases treated with radiation therapy. *Cancer J.* 9, 461–466.
- Phillips, T.L., Wharam, M.D., Margolis, L.W., 1975. Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. *Cancer* 35, 1678–1684.
- Piccant-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., et al., 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 1659–1672.
- Pirie, A., 1959. Possible mechanism of cysteine protection against radiation cataract. *Nature* 184, 1125–1127.
- Pomerantseva, M.D., Ramaija, L.K., 1984. Chemical protection against genetic effect of radiation in male mice. *Mutat. Res.* 140, 131–135.
- Potten, C.S., 1995. Interleukin-11 protects the clonogenic stem cells in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. *Int. J. Cancer* 62, 356–361.
- Potten, C.S., 1996. Protection of the small intestinal clonogenic stem cells from radiation-induced damage by pretreatment with interleukin 11 also increases murine survival time. *Stem Cells* 14, 452–459.
- Potten, C.S., Booth, D., Haley, J.D., 1997. Pretreatment with transforming growth factor beta-3 protects small intestinal stem cells against radiation damage in vivo. *Br. J. Cancer* 75, 1454–1459.
- Prasad, K.N., 2005. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. *Br. J. Radiol.* 78, 485–492.
- Price, D.A., Wilton, P., Jonsson, P., et al., 1998. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm. Res.* 49, 91–97.
- Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Zhang, X., et al., 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 563–572.
- Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Folz, R.J., et al., 2005. Overexpression of extracellular superoxide dismutase reduces acute radiation induced lung toxicity. *BMC Cancer* 5, 59.
- Rabbani, Z.N., Batinic-Haberle, I., Anscher, M.S., et al., 2007. Long-term administration of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant, AEOL 10150, protects lungs from radiation-induced injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 573–580.
- Rachootin, S., Shapiro, S., Yamakawa, T., et al., 1972. Potent anti-protease from *Ascaris lumbricoides*: efficacy in amelioration of post-radiation enteropathy. *Gastroenterology* 62, 796.
- Rahbeeni, F., Hendrikse, A.S., Smuts, C.M., et al., 2000. The effect of evening primrose oil on the radiation response and blood flow of mouse normal and tumour tissue. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 871–877.
- Ramanan, S., Kooshki, M., Zhao, W., et al., 2008. PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic.*

- Biol. Med. 45, 1695–1704.
- Reddy, V.N., Ikebe, H., Giblin, F.J., et al., 1989. Effect of radioprotective agents on X-ray cataracts. *Lens Eye Toxic. Res.* 6, 573–588.
- Redpath, J.L., Zabilansky, E., Colman, M., 1981. Radiation, adriamycin, and skin reactions: effects of radiation and drug fractionation, hyperthermia, and tetracycline. *Radiat. Res.* 86, 459–466.
- Reinecker, H.C., MacDermott, R.P., Mirau, S., et al., 1996. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. *Gastroenterology* 111, 1706–1713.
- Repetto, L., Biganzoli, L., Koehne, C.H., et al., 2003. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 39, 2264–2272.
- Resbeut, M., Marteau, P., Cowen, D., et al., 1997. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. *Radiother. Oncol.* 44, 59–63.
- Rezvani, M., Uzlenkova, N., Whitehouse, E., et al., 2000. Effects of lipochromin and levosinum in the modulation of radiation-induced injury to pig skin. *Br. J. Radiol.* 73, 771–775.
- Rezvani, M., Birds, D.A., Hodges, H., et al., 2001. Modification of radiation myelopathy by the transplantation of neural stem cells in the rat. *Radiat. Res.* 156, 408–412.
- Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F. (Eds.), 2002. *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness IV: Clinical Care of Victims*. Parthenon, Washington, DC.
- Rieger, M.A., Hoppe, P.S., Smejkal, B.M., et al., 2009. Hematopoietic cytokines can instruct lineage choice. *Science* 325, 217–218.
- Robbins, M.E., Diz, D.I., 2006. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 6–12.
- Robbins, M.E., Hopewell, J.W., 1986. Physiological factors effecting renal radiation tolerance: a guide to the treatment of late effects. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 265–267.
- Robbins, M.E., Payne, V., Tommasi, E., et al., 2009. The AT1 receptor antagonist, L-158,809, prevents or ameliorates fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 73, 499–505.
- Roberts, J.E., Kinley, J.S., Young, A.R., et al., 1991. In vivo and photophysical studies on photooxidative damage to lens proteins and their protection by radioprotectors. *Photochem. Photobiol.* 53, 33–38.
- Rojas, A., Stewart, F.A., Soranson, J.A., et al., 1986. Fractionation studies with WR-2721: normal tissues and tumour. *Radiother. Oncol.* 6, 51–60.
- Romond, E.H., Perez, E.A., Bryant, J., et al., 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 1673–1684.
- Rong, Y., Doctrow, S.R., Tocco, G., et al., 1999. EUK-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 9897–9902.
- Rossi, S., Blazar, B.R., Farrell, C.L., et al., 2002. Keratinocyte growth factor preserves normal thymopoiesis and thymic microenvironment during experimental graft-versus-host disease. *Blood* 100, 682–691.
- Rossi, S.W., Jeker, L.T., Ueno, T., et al., 2007. Keratinocyte growth factor (KGF) enhances postnatal T-cell development via enhancements in proliferation and function of thymic epithelial cells. *Blood* 109, 3803–3811.
- Rotolo, J.A., Maj, J.G., Feldman, R., et al., 2008. Bax and bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 804–815.
- Rowe, J.K., Zera, R.T., Madoff, R.D., et al., 1993. Protective effect of RibCys following high-dose irradiation of the rectosigmoid. *Dis. Colon Rectum* 36, 681–688.
- Rube, C.E., Uthe, D., Schmid, K.W., et al., 2000. Dose-dependent induction of transforming growth fac-

- tor beta (TGF- $\beta$ ) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1033-1042.
- Rubenstein, E.B., Peterson, D.E., Schubert, M., et al., 2004. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100, 2026-2046.
- Safwat, A., Bentzen, S.M., Turesson, I., et al., 2002. Deterministic rather than stochastic factors explain most of the variation in the expression of skin telangiectasia after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52, 198-204.
- Salminen, E., Elomaa, I., Minkkinen, J., et al., 1988. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophelus* cultures. *Clin. Radiol.* 39, 435-437.
- Salvemini, D., Wang, Z.-Q., Zweier, J.L., et al., 1999. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. *Science* 286, 304-306.
- Samanta, N., Goel, H.C., 2002. Protection against radiation induced damage to spermatogenesis by *Podophyllum hexandrum*. *J. Ethnopharmacol.* 81, 217-224.
- Samanta, N., Kannan, K., Bala, M., et al., 2004. Radioprotective mechanism of *Podophyllum hexandrum* during spermatogenesis. *Mol. Cell Biochem.* 267, 167-176.
- Santini, V., 2001. Amifostine : chemotherapeutic and radiotherapeutic protective effects. *Expert Opin. Pharmacother.* 2, 479-489.
- Sasaki, H., Lin, L.R., Yokoyama, T., et al., 1998. TEMPOL protects against lens DNA strand breaks and cataract in the x-rayed rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 544-552.
- Sassy, T., Breiter, N., Trott, K.R., 1991. Effects of tetrachlorodecaoxide (TCDO) in chronic radiation lesions of the rat colon. *Strahlenther. Onkol.* 167, 191-196.
- Savarese, D.M., Savy, G., Vahdat, L., et al., 2003. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat. Rev.* 29, 501-513.
- Schlappack, O.K., Delic, J.I., Harwood, J.R., et al., 1988. Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis in the androgen pretreated rat. *Radiother. Oncol.* 12, 219-224.
- Scott, D., 2000. Chromosomal radiosensitivity, cancer predisposition and response to radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 176, 229-234.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer. Guideline No. 76. SIGN, Edinburgh.
- Sezen, O., Ertekin, M.V., Demircan, B., et al., 2008. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. *Neurosurg. Rev.* 31, 205-213.
- Shalet, S.M., Brennan, B.M., Reddingius, R.E., 1997. Growth hormone therapy and malignancy. *Horm. Res.* 48 (Suppl. 4), 29-32.
- Shalet, S.M., Toogood, A., Rahim, A., et al., 1998. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr. Rev.* 19, 203-223.
- Shaw, P.J., Bates, D., 1984. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 47, 1338-1341.
- Shetty, G., Weng, C.C., Bolden-Tiller, O.U., et al., 2004. Effects of medroxyprogesterone and estradiol on the recovery of spermatogenesis in irradiated rats. *Endocrinology* 145, 4461-4469.
- Shirazi, A., Ghobadi, G., Ghazi-Khansari, M., 2007. A radiobiological review on melatonin : a novel radioprotector. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 48, 263-272.
- Silver, D.F., Simon, A., Dubin, N.H., et al., 1999. Recombinant growth hormone's effects on the strength and thickness of radiation-injured ileal anastomoses : a rat model. *J. Surg. Res.* 85, 66-70.
- Simmonds, R.H., Hopewell, J.W., Robbins, M.E., 1989. Residual radiation-induced injury in dermal tissue : implications for retreatment. *Br. J. Radiol.* 62, 915-920.
- Sims, E.C., Plowman, P.N., 2001. Stereotactic radiosurgery XII. Large AVM and the failure of the radia-

- tion response modifier gamma linolenic acid to improve the therapeutic ratio. *Br. J. Neurosurg.* 15, 28–34.
- Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., et al., 2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 24, 3187–3205.
- Soffiotti, R., Sciolla, R., Giordana, M.T., et al., 1985. Delayed adverse effects after irradiation of gliomas: clinicopathological analysis. *J. Neurooncol.* 3, 187–192.
- Sokol, A.B., Lipson, L.W., Morgenstern, L., et al., 1967. Protection against lethal irradiation injury by pancreatic enzyme exclusion. *Surg. Forum* 18, 387–389.
- Soule, B.P., Hyodo, F., Matsumoto, K., et al., 2007. The chemistry and biology of nitroxide compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 42, 1632–1650.
- Spence, A.M., Krohn, K.A., Edmondson, S.W., et al., 1986. Radioprotection in rat spinal cord with WR-2721 following cerebral lateral intraventricular injection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1479–1482.
- Springer, I.N., Niehoff, P., Acil, Y., et al., 2008. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 36, 210–217.
- Steinherz, L.J., 1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 126, 827–828.
- Stewart, F.A., 2002. Retreatment tolerance of normal tissues. In: Steel, G.G. (Ed.), *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London.
- Stickle, R.L., Epperly, M.W., Klein, E., et al., 1999. Prevention of irradiation-induced esophagitis by plasmid/liposome delivery of the human manganese superoxide dismutase transgene. *Radiat. Oncol. Invest.* 7, 204–217.
- Stone, H.B., Moulder, J.E., Coleman, C.N., et al., 2004. Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries. Report of an NCI Workshop, December 3–4, 2003. *Radiat. Res.* 162, 711–728.
- Straub, W., Krause, G., 1958. Cysteine in radiation protection of the rabbit eye. Cystein als Strahlenschutz am Kaninchenauge. *Albrecht. Von Graefes Arch. Ophthalmol.* 159, 667–679.
- Strauer, B.E., Brehm, M., Zeus, T., et al., 2002. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106, 1913–1918.
- Stryker, J.A., Demers, L.M., Mortel, R., 1979. Prophylactic ibuprofen administration during pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5, 2049–2052.
- Suga, T., Ishikawa, A., Kohda, M., et al., 2007. Haplotype-based analysis of genes associated with risk of adverse skin reactions after radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 685–693.
- Sulmont, V., Brauner, R., Fontoura, M., et al., 1990. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. *Acta Paediatr. Scand.* 79, 542–549.
- Sung, L., Nathan, P.C., Lange, B., et al., 2004. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 22, 3350–3356.
- Sung, L., Nathan, P.C., Alibhai, S.M., et al., 2007. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann. Intern. Med.* 147, 400–411.
- Swain, S.M., Whaley, F.S., Gerber, M.C., et al., 1997. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 15, 1318–1332.
- Swanson, A.A., Rose, H.W., Taube, J.I., 1957. Glutathione protection in X-irradiated eyes; a preliminary report on enzymatic and clinical changes. *AMA Arch. Ophthalmol.* 57, 832–839.
- Swerdlow, A.J., Reddingius, R.E., Higgins, C.D., et al., 2000. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4444–4449.
- Tada, E., Matsumoto, K., Kinoshita, K., et al., 1997. The protective effect of dexamethasone against ra-

- diation damage induced by interstitial irradiation in normal monkey brain. *Neurosurgery* 41, 209–217.
- Tattini, C., Manchio, J., Zaporozhan, V., et al., 2008. Role of TGF- $\beta$  and FGF in the treatment of radiation-impaired wounds using a novel drug delivery system. *Plast. Reconstr. Surg.* 122, 1036–1045.
- Taura, T., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1985. Further observations on the effect of galactose on the development of X-ray-induced cataract in mice. *Exp. Eye Res.* 41, 527–543.
- Te Poele, J.A., Van Kleef, E.M., Van der Wal, A.F., et al., 2001. Radiation-induced glomerular thrombus formation and nephropathy are not prevented by the ADP receptor antagonist clopidogrel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1332–1338.
- Tedesco, M.A., Ratti, G., Di Salvo, G., et al., 2002. Does the angiotensin II receptor antagonist losartan improve cognitive function? *Drugs Aging* 19, 723–732.
- Tee, P.G., Travis, E.L., 1995. Basic fibroblast growth factor does not protect against classical radiation pneumonitis in two strains of mice. *Cancer Res.* 55, 298–302.
- Terry, N.H., Tucker, S.L., Travis, E.L., 1989. Time course of loss of residual radiation damage in murine skin assessed by retreatment. *Int. J. Radiat. Biol.* 55, 271–283.
- Thomson, A.B., Critchley, H.O., Kelnar, C.J., et al., 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 311–334.
- Tomas-de la Vega, J.E., Banner, B.F., Hubbard, M., et al., 1984. Cytoprotective effect of prostaglandin E<sub>2</sub> in irradiated rat ileum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 158, 39–45.
- Tominaga, H., Kodama, S., Matsuda, N., et al., 2004. Involvement of reactive oxygen species (ROS) in the induction of genetic instability by radiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 45, 181–188.
- Topkan, E., Tufan, H., Yavuz, A.A., et al., 2008. Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury. *Int. J. Radiat. Biol.* 84, 796–802.
- Torcuator, R., Zuniga, R., Mohan, Y.S., et al., 2009. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J. Neurooncol.* 94, 63–68.
- Torres, S., Thim, L., Milliat, F., et al., 2007. Glucagon-like peptide-2 improves both acute and late experimental radiation enteritis in the rat. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 1583–1571.
- Tothova, Z., Kollipara, R., Huntly, B.J., et al., 2007. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell* 128, 325–339.
- Travis, E.L., Parkins, C.S., Holmes, S.J., et al., 1984. WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of x rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10, 243–251.
- Travis, E.L., Newman, R.A., Helbing, S.J., 1987. WR 2721 modification of type II cell and endothelial cell function in mouse lung after single doses of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 1355–1359.
- Trott, K.R., Breiter, N., Spiethoff, A., 1986. Experimental studies on the pathogenesis of the chronic radiation ulcer of the large bowel in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1637–1643.
- Tseng, C.M., Albert, L., Peterson, R.L., et al., 2000. In vivo absorption properties of orally administered recombinant human interleukin-11. *Pharm. Res.* 17, 482–485.
- Tulard, A., Hoffschir, F., de Boisferon, F.H., et al., 2003. Persistent oxidative stress after ionizing radiation is involved in inherited radiosensitivity. *Free Radic. Biol. Med.* 35, 68–77.
- Turesson, I., 1989. The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-response relationships. *Radiother. Oncol.* 15, 217–226.
- Turman, M.A., Hammond, S., Grovas, A., et al., 1999. Possible association of retinoic acid with bone marrow transplant nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 13, 755–758.
- Ubios, A.M., Guglielmotti, M.B., Cabrini, R.L., 1986. Effect of diphosphonate on the prevention of X-ray-induced inhibition of bone formation in rats. *J. Oral. Pathol.* 15, 500–505.
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.



- UNSCEAR, 2009. Effects of Ionizing Radiation. In : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II : Scientific Annexes D. United Nations, New York.
- Urbancsek, H., Kazar, T., Mezes, I., et al., 2001. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 391-396.
- Van den Brenk, H.A., Kerr, R.C., Richter, W., et al., 1965. Enhancement of radiosensitivity of skin of patients by high pressure oxygen. *Br. J. Radiol.* 38, 857-864.
- Van Kempen-Harteveld, M.L., Weel-Sipman, M.H., Emmens, C., et al., 2003. Eye shielding during total body irradiation for bone marrow transplantation in children transplanted for a hematological disorder : risks and benefits. *Bone Marrow Transplant.* 31, 1151-1156.
- Van Kleef, E.M., te Poele, J.A., Oussoren, Y.G., et al., 2000. Influence of acetylsalicylic acid on development of radiation-induced nephropathy. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1565-1573.
- Vanella, A., Russo, A., Acquaviva, R., et al., 2000. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol. Toxicol.* 16, 99-104.
- Vazquez, I., Gomez-de-Segura, I.A., Grande, A.G., et al., 1999. Protective effect of enriched diet plus growth hormone administration on radiation-induced intestinal injury and on its evolutionary pattern in the rat. *Dig. Dis. Sci.* 44, 2350-2358.
- Verheij, M., Stewart, F.A., Oussoren, Y., et al., 1995. Amelioration of radiation nephropathy by acetylsalicylic acid. *Int. J. Radiat. Biol.* 67, 587-596.
- Vijayalaxmi, Meltz, M.L., Reiter, R.J., et al., 1999. Melatonin and protection from whole-body irradiation : survival studies in mice. *Mutat. Res.* 425, 21-27.
- Von der Maase, H., 1986. Experimental studies on interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumour. *Radiother. Oncol.* 7, 47-68.
- Von der Maase, H., Overgaard, J., Vaeth, M., 1986. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. *Radiother. Oncol.* 5, 245-257.
- Von Sallmann, L., 1952. Further efforts to influence X-ray cataract by chemical agents. *AMA Arch. Ophthalmol.* 48, 276-291.
- Von Sallmann, L., Dische, Z., Ehrlich, G., et al., 1951. Study on penetration of cysteine and cystine into the aqueous humor of rabbits and its relation to early X-irradiation effects on the eye. *Am. J. Ophthalmol.* 34, 95-103.
- Vujaskovic, Z., Batinic-Haberle, I., Rabbani, Z.N., et al., 2002 a. A small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant with superoxide dismutase (SOD) mimetic properties protects lungs from radiation-induced injury. *Free Radic. Biol. Med.* 33, 857-863.
- Vujaskovic, Z., Feng, Q.F., Rabbani, Z.N., et al., 2002 b. Radioprotection of lungs by amifostine is associated with reduction in profibrogenic cytokine activity. *Radiat. Res.* 157, 656-660.
- Wang, J., Zheng, H., Sung, C.-C., et al., 1999. The synthetic somatostatin analogue, octreotide, ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 1289-1296.
- Wang, L.W., Fu, X.L., Clough, R., et al., 2000. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? *Radiat. Res.* 153, 405-410.
- Wang, J., Zheng, H., Hauer-Jensen, M., 2001. Influence of short-term octreotide administration on chronic tissue injury, transforming growth factor b (TGF- $\beta$ ) overexpression, and collagen accumulation in irradiated rat intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297, 35-42.
- Wang, J., Albertson, C.M., Zheng, H., et al., 2002 a. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb. Haemost.* 87, 122-128.
- Wang, J., Zheng, H., Ou, X., et al., 2002 b. Deficiency of microvascular thrombomodulin and upregulation of protease-activated receptor 1 in irradiated rat intestine : possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis. *Am. J. Pathol.* 160, 2063-2072.

- Wang, J., Zheng, H., Ou, X., et al., 2004. Hirudin ameliorates intestinal radiation toxicity in the rat : support for thrombin inhibition as strategy to minimize side effects after radiation therapy and as countermeasure against radiation exposure. *J. Thromb. Haemost.* 2, 2027–2035.
- Wang, J., Qiu, X., Kulkarni, A., et al., 2006 a. Calcitonin gene-related peptide and substance P regulate the intestinal radiation response. *Clin. Cancer Res.* 12, 4112–4118.
- Wang, J., Zheng, H., Kulkarni, A., et al., 2006 b. Regulation of early and delayed radiation responses in rat small intestine by capsaicin-sensitive nerves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1528–1536.
- Wang, J., Boerma, M., Fu, Q., et al., 2007 a. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 13, 3047–3055.
- Wang, J., Boerma, M., Fu, Q., et al., 2007 b. Simvastatin ameliorates radiation enteropathy development after localized, fractionated irradiation by a protein C-independent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 1483–1490.
- Ward, H.E., Kemsley, L., Davies, L., et al., 1993. The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. *Radiat. Res.* 136, 22–28.
- Ward, W.F., Kim, Y.T., Molteni, A., et al., 1988. Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction in rats : modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 135–140.
- Ward, W.F., Molteni, A., Ts' ao, C.H., 1989. Radiation-induced endothelial dysfunction and fibrosis in rat lung : modification by the angiotensin converting enzyme inhibitor CL 242817. *Radiat. Res.* 117, 342– 350.
- Ward, W.F., Molteni, A., Ts' ao, C., et al., 1990 a. The effect of captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. *Br. J. Radiol.* 63, 349–354.
- Ward, W.F., Molteni, A., Ts' ao, C.H., et al., 1990 b. Captopril reduces collagen and mast cell accumulation in irradiated rat lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 1405–1409.
- Ward, W.F., Molteni, A., Ts' ao, C.H., et al., 1992. Radiation pneumotoxicity in rats : modification by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 623–625.
- Ward, W.F., Molteni, A., Ts' ao, C., 1998. Endothelial-oriented strategies to spare normal tissues. In : Rubin, D.B. (Ed.), *The Radiation Biology of the Vascular Endothelium*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 185–208.
- Waselenko, J.K., MacVittie, T.J., Blakely, W.F., et al., 2004. Medical management of the acute radiation syndrome : recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann. Intern. Med.* 140, 1037–1051.
- Weckbecker, G., Liu, R., Tolcsvai, L., et al., 1992 a. Antiproliferative effects of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) on ZR-75-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Cancer Res.* 52, 4973–4978.
- Weckbecker, G., Tolcsvai, L., Liu, R., et al., 1992 b. Preclinical studies on the anticancer activity of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995). *Metab. Clin. Exp.* 41 (Suppl. 2), 99– 103.
- Weckbecker, G., Tolcsvai, L., Pollak, M., et al., 1994. Somatostatin analogue octreotide enhances the antineoplastic effects of tamoxifen and ovariectomy on 7,12-dimethylbenz (a) anthracene-induced rat mammary carcinomas. *Cancer Res.* 54, 6334–6337.
- Weiss, J.F., Landauer, M.R., 2003. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 189, 1–20.
- Welniak, L.A., Khaled, A.R., Anver, M.R., et al., 2001. Gastrointestinal cells of IL-7 receptor null mice exhibit increased sensitivity to irradiation. *J. Immunol.* 166, 2923–2928.
- Westphal, C.H., Hoyes, K.P., Canman, C.E., et al., 1998. Loss of ATM radiosensitizes multiple p 53 null tissues. *Cancer Res.* 58, 5637–5639.
- Williams, J.P., Hernady, E., Johnston, C.J., et al., 2004. Effect of administration of lovastatin on the development of late pulmonary effects after whole-lung irradiation in a murine model. *Radiat. Res.* 161, 560–567.

- Wilson, G., Kangasniemi, M., Meistrich, M.L., 1999. Hormone pretreatment enhances recovery of spermatogenesis in rats after neutron irradiation. *Radiat. Res.* 152, 51–56.
- Wittman, B., Horan, J., Lyman, G.H., 2006. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* 32, 289–303.
- Wundergem, J., Haveman, J., 1987. The effect of previous treatment on the response of mouse feet to irradiation and hyperthermia. *Radiother. Oncol.* 10, 253–261.
- Wundergem, J., Franken, N.A., Chin, A., et al., 1998. Additive effect of concomitant multiple low-dose doxorubicin and thoracic irradiation on ex vivo cardiac performance of the rat heart. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 124, 148–154.
- Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., 1989. Cortical cataract development—an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens. Eye Toxic. Res.* 6, 559–571.
- Worgul, B.V., David, J., Odrich, S., et al., 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. *Mutagenesis* 6, 495–499.
- Worgul, B.V., Droy-Lefaix, M.T., 1999. Ginkgo bilboa extract (EGb 761): a potential radioprotector as assessed by the radiation cataract model. 11th International Congress of Radiation Research, Dublin, 23–28 July, p. 184.
- Wouters, K.A., Kremer, L.C., Miller, T.L., et al., 2005. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 131, 561–578.
- Wu, S.G., Miyamoto, T., 1990. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha. *Radiat. Res.* 123, 112–115.
- Wynn, T.A., 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 214, 199–210.
- Xiao, Z., Su, Y., Yang, S., et al., 2006. Protective effect of esculetin on radiation-induced dermatitis and fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 882–889.
- Yada, S., Nukina, H., Kishihara, K., et al., 2001. IL-7 prevents both caspase-dependent and -independent pathways that lead to the spontaneous apoptosis of i-IEL. *Cell. Immunol.* 208, 88–95.
- Yarom, R., Harper, I.S., Wynchank, S., et al., 1993. Effect of captopril on changes in rats' hearts induced by long-term irradiation. *Radiat. Res.* 133, 187–197.
- Yavuz, M.N., Yavuz, A.A., Aydin, F., et al., 2002. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54, 195–202.
- Yeh, E.T., Tong, A.T., Lenihan, D.J., et al., 2004. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 109, 3122–3131.
- Yi, E.S., Shabaik, A.S., Lacey, D.L., et al., 1995. Keratinocyte growth factor causes proliferation of urothelium in vivo. *J. Urol.* 154, 1566–1570.
- Yi, E.S., Williams, S.T., Lee, H., et al., 1996. Keratinocyte growth factor ameliorates radiation- and bleomycin-induced lung injury and mortality. *Am. J. Pathol.* 149, 1963–1970.
- Yi, E.S., Salgado, M., Williams, S., et al., 1998. Keratinocyte growth factor decreases pulmonary edema, transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB expression, and alveolar type II cell loss in bleomycin-induced lung injury. *Inflammation* 22, 315–325.
- Yoon, Y.D., Kim, J.H., Lee, K.H., et al., 2005. Amifostine has an inhibitory effect on the radiation-induced p53-branched cascade in the immature mouse ovary. *In Vivo* 19, 509–514.
- Yoshimoto, Y., Moridera, K., Imura, H., 1975. Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.* 292, 242–245.
- Zhao, W., Payne, V., Tommasi, E., et al., 2007. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 6–9.
- Zheng, H., Wang, J., Hauer-Jensen, M., 2000. Role of mast cells in early and delayed radiation injury

- in rat intestine. *Radiat. Res.* 153, 533-539.
- Zheng, H., Wang, J., Kotliansky, V.E., et al., 2000 b. Recombinant soluble transforming growth factor- $\beta$  type II receptor ameliorates radiation enteropathy in the mouse. *Gastroenterology* 119, 1286-1296.
- Zhou, G., Kawata, T., Furusawa, Y., et al., 2006. Protective effects of melatonin against low- and high-LET irradiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 47, 175-181.





## 4. 臓器と組織の放射線感受性に関連するしきい線量

### 4.1 緒 論

(664) 組織反応（確定的影響）を考えた場合の線量限度の勧告値は、特定の臓器の罹患率と死亡率のしきい線量が基になっている。これらのしきい線量は、過去の事象と経験から引き出されたものであり、その値の多くは変更の必要性を示す新たな証拠がないため、変更されないうままとなっている。その一方で、一部の放射線誘発組織反応の管理は長年にわたり徐々に改善されてきたため、新しい治療法の使用や組織反応の管理に伴うしきい値の変更の程度について考慮する必要がある。さらに様々な状況で被ばくする集団についての疫学的調査から、がん以外の疾患の罹患リスクと死亡リスクに関する多くの情報が得られている。

(665) 最近、分割照射による放射線治療に対する臓器の耐容性に関する調査が完了した(Marks ら, 2010)。この調査結果に関する情報を表 4.1 に要約して示す。この情報は一般に1日あたり2 Gy の分割線量で照射する線量スケジュールにおけるしきい線量を明確にするのに役立つ。しかし、この表における傷害発生率は多くの場合、1%をはるかに超えているため、外挿が必要であることを認識する必要がある。また評価は治療から5年が経過した時点で行われることが多いが、それ以降において傷害の進行によっては耐容線量が低くなって防護目的のために評価が必要となるかもしれない時点での評価が行われていないことも認識しなければならない。

(666) 2007年勧告(ICRP, 2007)では、2つの臓器系についてはさらに特別な考慮が必要であると言明している。第1に、放射線誘発による白内障に関してはここ数年、多くの証拠が得られており、それらの証拠からはしきい線量を過去の勧告値よりかなり低くすべきであることが強く窺える。第2に、異なる情報源からの証拠は、以前に認められていたよりはるかに低い線量で放射線誘発循環器疾患が発生している可能性を示しており、さらに、低い線量によってもリスクがある臓器のリストに心血管系と脳血管系を含める必要があることを示すものである。本報告書ではこの2つの臓器系に特に注目している。

(667) 本報告書では高LET放射線照射後の組織反応については考慮していない。これらについては、*Publication 58* (ICRP, 1990) に詳述しており、*Publication 92* (ICRP, 2003) にも記述がある。他の機関からも、防護を目的とした報告書(NCRP, 1990など)や放射線治療などの特別な用途に関する報告書(IAEA, 2008など)が出版されている。

表 4.1 従来型の分割照射法により臓器全体（特に明記されている場合を除く）に照射した場合の線量/体積/結果の近似データ すべてのデータは Marks ら（2010）の表 1 にまとめられた QUANTEC レビューで要約された文献から推定したものである。

臓器	指標	線量 (Gy) または 線量/体積パラメータ	率 (%)
脳	壊死	$D_{\max} < 60$	<3
		$D_{\max} = 72$	5
脳幹 視神経/視交叉	神経障害または壊死 神経障害	$D_{\max} < 54$	<5
		$D_{\max} < 55$	<3
脊髄*	脊髄症	$D_{\max} = 55-60$	3-7
		$D_{\max} = 50$	0.2
		$D_{\max} = 60$	6
内耳蝸牛 両側の耳下腺	難聴 唾液機能が 25% 未満まで低下	$D_{\text{mean}} < 45$	<30
		$D_{\text{mean}} < 25$	<20
咽頭 喉頭	嚥下障害と誤嚥 声帯機能不全	$D_{\text{mean}} < 50$	<20
		$D_{\max} < 66^{\dagger}$	<20
肺	肺炎	$D_{\text{mean}} < 44$	
		$V_{50} < 27\%$	
		$V_{20} < 30\%$	<20
		$D_{\text{mean}} = 7$	5
食道	食道炎 (グレード 3) 食道炎 (グレード 2)	$D_{\text{mean}} = 13$	10
		$D_{\text{mean}} < 34$	5-20
		$V_{35} < 50\%$	<30
心臓	心膜炎 長期の死亡率	$D_{\text{mean}} < 26$	<15
		$V_{30} < 46\%$	<1
		$V_{25} < 10\%$	
肝臓‡	放射線誘発肝疾患	$D_{\text{mean}} < 30-32$	<5
腎臓	腎不全	$D_{\text{mean}} < 15-18$	<5
		$V_{12} < 55\%$	
		$V_{20} < 32\%$	
胃	胃潰瘍	$D_{100} < 45$	<7
小腸	急性毒性 (グレード 3)	$V_{45} < 195 \text{ cc}$	<10
直腸	晩発毒性 (グレード 2) 晩発毒性 (グレード 3)	$V_{50} < 50\%$	<15
			<10
膀胱	RTOG 晩発毒性 (グレード 3)	$D_{\max} < 65$	<6
尿道球	勃起障害	$D_{60-70} < 70$	<55

$D_{\max}$ : 臓器への線量最大値,  $D_{\text{mean}}$ : 臓器への線量平均値,  $D_x$ : 臓器の「最高線量」部分 (%) への最小線量  
 $V_x$ : 線量  $x$  に被ばくする臓器体積, RTOG: 放射線治療腫瘍学グループ (radiation therapy oncology group)

\* 脊髄断面積全体を含む部分的臓器照射

† 化学療法を伴う

‡ 既往肝疾患がある患者は除外

## 4.2 造血系と免疫系

(668) 造血機能低下に関する勧告値は以前と変わらず、急性しきい線量が約 0.5 Gy、慢性線量率が 1 年あたり 0.4 Gy である (2.1 節)。また死亡については、医療ケアが施されない場

合のしきい線量が急性照射で約1 Gy, 適切な医療ケアがある場合で2~3 Gyであり, これまでのICRP勧告値から変化していない。新たな確証的データもない。

(669) 骨髄に関しては, 小線量の分割照射による温存効果についての記述があるが, 遷延照射では骨髄の組織細胞の再増殖が可能である。様々な事故で最小限の医療を受けながら遷延被ばくした少数の患者をまとめると, 骨髄に推定で1週間に4~8 Gy, 1~3か月にわたって合計で10~14 Gyの線量に被ばくした後, 少なくとも短期的にはすべての症例で患者は生存していることがわかった(UNSCEAR, 1988)。

(670) 致死的となる可能性がある放射線被ばく後の造血症候群からうまく回復するためには医療管理は不可欠の要素である。増殖因子を投与することにより放射線事故による犠牲者の生存率を高くすることができる。しかしながら, 放射線被ばくは著しく不均質で, 制御できない性質のものであり, また分析に利用可能な人数が不十分であることが阻害要因となって, 延命効果を明確に推定することができない。イヌの場合は適切な臨床支援と増殖因子を用いることによってしきい線量を約2倍にすることができるため(MacVittieら, 1991), これらのアプローチを被ばくした人について使える可能性もある。

### 4.3 消化器系

(671) 腸への照射から6~9日が経過した時点における早期死亡率に関する急性しきい線量は依然, 6 Gyであると考えられているが, 適切な医療ケアによりこの値は高くなると予想される。分割照射による場合の同様の線量については, ごく最近のデータを含め(2.2節), 放射線治療を受ける患者の応答から推定することができる。

(672) 腸への放射線による遅延毒性の発症率と重篤度は, 放射線量, 照射された腸の体積, 分割照射スケジュール, 化学療法の併用, それに併存疾患, 患者のその他要因に依存する。消化器系の特定の部位に照射した後の晩発傷害のしきい線量は放射線治療を受けた患者の応答から得られたものである。これらの線量レベルから, 例えば喉頭や直腸の低い感受性と比較すると, 耳下腺と肝臓の感受性が高いことがわかる。消化管の様々な器官における線量-体積効果に関する情報を含む表が, QUANTECグループ(Deasyら, 2010; Kavanaghら, 2010; Michalskiら, 2010; Panら, 2010; Rancatiら, 2010; Werner-Wasikら, 2010)によって発表されている。

(673) 照射後の腸傷害を緩和する方法は確立されていない(3.3.2節)。放射線傷害から腸を防護する見込みがある最も有望な腸への対策として, いくつかのサイトカイン, 消化管ペプチドホルモン, 各種栄養素などがある。例えば, 臨床前試験から, 合成ソマトスタチン受容体類似体であるオクトレオチドにより腸管腔内膵臓分泌物を低減することで放射線による早発性腸疾患と遅延性腸疾患の両方を著しく改善できることがわかっており, このため, 臨床での応

用が開始されようとしている。

#### 4.4 生殖系

(674) 急性、分割／遷延、および慢性被ばくの男性のしきい線量とこれらの線量の根拠は、ICRPが確定的影響に関する前回の検討で勧告したものと実質的に同じままである(ICRP, 1984)。単回被ばくと比較して分割／遷延被ばくのしきい線量はより低い傾向がある(逆分割照射効果)。ヒトにおける精子形成機能回復のためのホルモン操作に関する調査が行われてきたが、決定的な改善はほとんど見られていない。動物ではホルモン操作、抗酸化物質、ラジカルスカベンジャ、天然化合物を含むいくつかの生物応答修飾因子についての調査が行われてきた。生物種ならびにエンドポイントに特異的な、様々な程度の便益が報告されている。しかしながら現時点では、医療用として特にこの物質が優れていると言えるような決定的な結論は得られていない(3.3.3節)。

(675) 急性、分割／遷延、および慢性被ばくの女性のしきい線量はICRPが以前に勧告した値と同じままである(ICRP, 1984)。特徴は年齢とともに感受性が高くなることである。これは年齢が高くなると卵母細胞プールのサイズが小さくなるからである(2.3.3節)。防護に関しては、化学療法(および放射線治療)を受けている女性患者についての数多くの研究から、GnRH類似体が卵巣機能を保護する可能性があることがわかった。しかし、これらの研究はどれも前向き無作為臨床試験ではなかったため、証拠は決定的なものでない(MeistrichとShetty, 2008)。いくつかのホルモンの手法、抗アポトーシス剤、もしくはラジカルスカベンジャを用いた動物研究では、防護効果を示す証拠がみられたが、現在までのところ臨床的に応用されるまでには至っていない(3.3.3節)。

#### 4.5 皮膚

(676) 皮膚の放射線応答は*Publication 59*(ICRP, 1991)で広範な記載があり、また*Publication 85*にも要約がある(ICRP, 2000)。応答の際立った特徴について、ここ数年変更はなく、これらの特徴については本報告書の2.4節に改めて記述している。これには、様々な早期反応と晩発反応に関するしきい線量、皮膚面積と線量の分割照射の影響、線量の不均一性が表皮と真皮に及ぼす影響が記載されている。

(677) 動物の皮膚系に照射する前に投与する保護剤はラジカルスカベンジャ、プロスタグランジン、窒素酸化物などである。近年、ヒトおよび動物系に照射した後の早期と晩発の皮膚反応を緩和する試みとして様々な緩和剤を使用した研究が行われてきた。ヒトでは早期反応を緩和する最も有効な薬剤は抗炎症性化合物である。動物系では一部の抗炎症性剤とPUFAsが

早期反応緩和剤として有望であることがわかっている。晩発反応を緩和するためには、SOD, FGF, カプトプリル, PUFAs,  $\alpha$ -トコフェロール, TGF- $\beta$  シグナリング阻害剤がヒトと動物系の両方で有望であることをわかっている。動物系で何らかの効果に関する DMF は一般におよそ 1.1~1.2 であり、すべての試験で上限値は約 1.5 であると報告されている。

## 4.6 心血管と脳血管系

(678) ICRP は、器官と臓器への放射線被ばくによる健康障害として循環器疾患を記載していなかった。それと言うのも、このトピックについてのエビデンスが大幅に整理統合されたのが、ここ数年だからである。この中には、原爆被爆後、チェルノブイリ事故後、または乳がん、消化性潰瘍、ホジキンリンパ腫に対する放射線治療を受けた際に心臓の一部が照射された後、10年以上経過して生じた心疾患が含まれている。それより低い心臓線量を集団が被ばくする医療被ばくや職業被ばくなどの放射線シナリオも多く存在するが (UNSCEAR, 2006)、これらは一般的に心臓線量がより正確に評価されている放射線治療の被ばくほどの情報をもたらしてこなかった。心血管疾患に対する過剰相対リスクが、脳卒中または脳血管疾患よりも大きいかどうかに関しては、研究全体に亘って明確なパターンは見られない (2.5 節)。

(679) Schultz-Hector と Trott (2007) は、心臓 (の一部) に対する放射線治療の分割線量を、認知されている線量分割に対する心臓の高感受性を見込んで、心臓全体で平均化した等効果的な一回線量に変換すれば、原爆と放射線治療の生存者のデータは、おおむね一致するだろうと結論した。このコンボジット解析は、急性線量に関して約 1 Gy という小さいしきい値を示した。原爆生存者データについて最近更新された解析 (Shimizu ら, 2010) では、心疾患のしきい値 (加重結腸線量) を 0 Gy と推定し、95% 信頼区間の上限を 0.5 Gy とした。ただし、0~0.5 Gy の範囲にわたって線量応答は統計的に有意ではなく、低線量のデータが弱いことを示している。脳卒中に関しては、推定されたしきい線量は 0.5 Gy で、95% 信頼区間の上限は 2 Gy だった。

(680) 比較的低線量での医療、職業、または環境的な被ばくを受けた集団を対象とした疫学研究の最近のレビューでは、放射線被ばくと循環器疾患の関連には単位放射線量あたりのリスクに関して大きな不均一性があることが示され、おそらく交絡因子かバイアスに起因するものと考えられる (Little, 2008; Little, 2010)。この解析での不均一性は、被ばくの分割に対する調整と、心疾患と卒中を個別に評価することで減少はしたものの、引き続き顕著であると結論した。中間線量および低線量 (すなわち 5 Gy 未満) の影響に関する疫学的証拠については、Little ら (2010) は説得的というよりは示唆的であるとみなし、線量しきい値分析は行わなかった。

(681) 本報告書の緒言で、「実質的な」しきい線量という用語を、特定の観察可能な影響



が放射線に被ばくした個人のうち1%だけに現れるために必要な放射線の量と定義した。循環器疾患の場合は、ほとんどの先進国における30-50%という高い自然ベースライン死亡率であることから、その病因を放射線被ばくとその他に区別するのは、困難である。さらに、それ以下なら循環器疾患のリスクが増加しないという線量が存在するかどうか、また存在する場合は、その線量はいくつなのか、という点が不明である。それでもなお、疫学的な知見に基づいて、被ばくした個人のうち1%に循環器疾患を誘発した可能性のある線量の大きさを推定することは可能である。

(682) 表2.3で示した線形の線量応答解析に基づくERR/Gy推定値は、研究によって、また循環器疾患のタイプによって異なり、約0.1のERR/Gyはもっともな要約値と考えられ、原爆被爆者研究では特にこれが当てはまる。最近の報告(AGIR, 2010表8)では、多くの研究を統合したリスクを計算し、循環器疾患全体でのERR/Gyを、罹患で0.10(95% CI 0.07-0.13)、死亡で0.08(95% CI 0.04-0.12)と推定した。この大きさのERR/Gyを、0.5 Gyの範囲の線量と30-50%のベースライン発生率に適用すると、0.5 Gyの線量によって、循環器疾患による死亡がおよそ $0.08 \times 0.5 \times (30-50) \% = 1.2-2\%$ 増大することになる。循環器疾患の全症例が致死性ではないので、対応する罹患の割合はこれより大きくなると思われる。全体として、ここで概説した仮定に従えば、約0.5 Gyの線量により、約1%の被ばくした個人に循環器疾患が発症するという結果をもたらす可能性がある。

(683) 表2.4からは、心血管疾患に関するERR/Gyが、脳血管疾患よりも大きいかどうかは明らかではない。最近の報告では(AGIR, 2010, 表8)、多くの適切な研究を統合したERR/Gyは、心血管疾患で0.09(95% CI 0.05-0.12)、脳血管疾患で0.21(95% CI 0.16-0.27)と推定された。しかし、0.5 Gyという潜在的なしきい線量の周辺では、この差は不確実である。心血管疾患のベースラインリスク[例えば、英国で死亡の約6分の1(AGIR, 2010)]が、脳血管疾患のベースラインリスク[英国では死亡の約9分の1(AGIR, 2010)]より高いことに基づけば、ERR/Gyは、脳血管疾患の方が心血管疾患より大きい可能性があるため、0.5 Gyという「しきい線量」を、被ばくした個人群の約1%に当該の各疾患を発症する可能性があるものとして、心血管疾患と脳血管疾患の両方に対してここで提案する。しかしながら、このレベルの線量でこれらの疾患のリスクを決定するには、著しい不確実性が存在する。

(684) 局所被ばくに関しては、対象の組織または臓器における線量に応じてリスクが決まると仮定している。ただし、心臓または脳血管系のどの部位が最も感受性が高くて、リスクに関して危険かは分かっていない。したがって、現在の目的では、平均線量が適切であると仮定する。将来的な研究により、この点が解明される可能性がある。

(685) 急性、分割、慢性被ばくでERR/Gyが同じかどうかは明らかではない。もししきい線量を上限とした線量でのリスクが単一ヒットの修復不能損傷で決定されたとした場合、分割線量修復が存在しないか、修復が遅いか、または低線量での細胞再増殖の影響があることによ

って、急性、分割、慢性被ばく条件でのしきい線量は類似の値になることが期待されるだろう。しかし、現在の目的での問題点は、人に対する様々な被ばくシナリオにおいて、ほどほどの正確さで、そして循環器疾患の機構について高線量と低線量で異なると議論された蓋然性を持って、しきい線量を決定することの困難さにある。仮に機序が異なるのであれば、しきい線量が急性、分割、慢性被ばくで類似すると考えられるのはおそらく偶然であり、統計学的不確実性がこの選択に反映されている。現在の評価の目的に限れば、ERR/Gyと「しきい線量」は3タイプの被ばくのすべてで同じ、すなわち約0.5 Gyとみなされる。将来的な研究でこの点が明らかになる可能性がある。

(686) 分割線量の放射線治療の古いデータでは、線量分割効果を補正すると、単回線量の原爆データと良く一致する結果となるものもあるが、他の放射線治療データでは、ずっと高いしきい線量が示されてきている。これはおそらく、部分的には、それらのケースで、より低い値となる平均心臓線量ではなく照射野内線量を示していること、および、約15年と追跡期間が短いことが原因である。防護に関する現在の状況では、これは原爆被爆者(40-50年追跡調査)や消化性潰瘍研究(22.5年および27.5年)の場合のような、作業員や公衆に関連した、非常に長期的な追跡期間に適用されるしきい線量である。放射線治療データは、循環器疾患の死亡リスクが低い場合には、死因競合のため一般的に短期の追跡期間が用いられる。しかし、最近の放射線治療研究には、現時点で30年の追跡期間を有するものがある。

(687) 1つの見解として、全身0.5 Gy(低LET)の被ばくに関連した致死的ながんの推定リスクは、それが急性的に与えられたものであれ、就労期間全体に亘って均等に分散して与えられたものであれ、作業員の名目リスク係数4%/Svを仮定とすると、2%となる。慢性被ばくから生じる累積全身線量が0.5 Gy(低LET)となる全年齢を含む集団に対しては、名目リスク係数5%/Svを仮定とすると、致死的ながんの推定リスクは2.5%になる。これらの値は、循環器疾患に関してここで仮定した値と、概ね類似している。ただし、およそ0.5 Gy以下の線量に関連した循環器疾患の程度や形態については、とりわけ不確かなままであることを強調する必要がある。

(688) 放射線誘発心臓損傷の機序には、特に低線量の場合には、炎症過程が含まれている。線量が高い場合は、閉塞していない毛細血管の数が漸減し、最終的には虚血、心筋細胞死および線維症、大血管におけるアテローム性動脈硬化の亢進、心機能低下、致死的な鬱血性心不全に至る。放射線誘発心血管疾患に対する緩和剤は不明である。可能性があるのは、心臓の異常を治療する目的で一般的に使用されているスタチンや、グルタミンの補給であり、実験研究においては、幹細胞移植、または幹細胞製品の使用の便益について検討を進めている。

## 4.7 眼

(689) 放射線誘発白内障の疫学研究に関する最近の総説 (Ainsbury ら, 2009) には, 1999 年以降に発表され, 1 Gy または 1 Sv での白内障発症に対するオッズ比または相対リスクを推定, または, 被ばく群と非被ばく群を比較した 8 つの研究が含まれていた (図 4.1. 表 4.2 も参照)。臨床あるいは職業のコホート, 原爆被爆者, チェルノブイリ除染作業員とパイロットに関するこれらの様々な研究から, 1 Gy でのリスクの増加が一貫して示されている (2.6 節)。通常の光子治療の代わりに陽子線治療を受けたがん患者での研究の大半は, 陽子線によって誘発される白内障などの晩発影響がほぼ光子等価線量から予期される通りであると結論していることに留意すべきである。停止するブラッグピークの飛程末端付近以外の RBE はほぼ 1.0 である (Blakely と Chang, 2004)。

(690) 原爆被爆者に関する 2 つの研究では急性しきい線量が正式に推定された (表 4.2) (Nakashima ら, 2006; Neriishi ら, 2007)。しきい線量は 0.1~0.7 Gy で, 90~95% CI は 0 Gy を含んでいた。遷延被ばくのしきい線量の推定値は, チェルノブイリ生存者のデータから求められる (Worgul ら, 2007)。これらの推定値の範囲は 0.34~0.50 Gy (95% CI 0.17-0.69 Gy) であった。しきい線量に, 白内障の病期または部位への依存性はなかった。Nakashima と Worgul の研究 (表 4.3) における大多数の白内障は, 1 期の小さな白内障に過ぎないが, Neriishi の研究は外科切除白内障であった。後者については, 潜在的な交絡変数として年齢, 性別, 都市, 糖尿病歴を含む最終解析から, 白内障手術のリスクが 1 Gy で 33% 増加する (RR 1.33, 95% CI 1.20-1.47) と推定された。線量-しきい値の解析から, 最良推定値は 0.4 Gy (95% CI 0-0.8) であることがわかった (Blakely ら, 2010 に報告されている)。これは, 視力障害性白内障が <1 Sv で過剰になるという, これまでで最有力の証拠である。さらに, これらの研究から, 過剰絶対リスクでみると, 放射線リスクは被ばく時年齢で有意に減少しないことがわかった。慢性照射については, 診断放射線技師, 商用機のパイロット, 宇宙飛行士, 台湾における放射能汚染建築物居住者の研究がある。これらの調査は, しきい線量について情報価値が概して高くないが, そのすべてが, ある程度のリスクを低線量で示している点で一致している。職業被ばくコホートと環境被ばくコホートにおける線量の遷延は, リスクの有意な減少をもたらさないようである。

(691) 放射線誘発白内障形成の正確な機序は知られていないが, 細胞死よりも, ゲノム損傷が細胞分裂, 転写の変化および/または異常な水晶体線維細胞の分化を誘発することがむしろ顕著な傷害であると考えられる。異常に分裂および/または分化する水晶体上皮前赤道部の細胞が, 主に水晶体後極に移動し, そこで不透明な水晶体線維になるという考え方がある。1 個の水晶体上皮細胞または線維細胞が放射線によって損傷されると, おそらく水晶体の透明性

表 4.2 放射線誘発水晶体変化に関する多くの研究の結果の要約

著者	被検者数	被ばく時 年齢(歳)	追跡期間 (年)	線量範囲または 平均線量(Gy)*	分割回数	結果	コメント
治療							
Cogan と Derisler, 1953	40	15-70	7(1-14)	0.23-24	1-n 回	白内障 5 例, 5 Gy 以下で 発症なし	症例少数シリーズ, 短期追跡
Merriam と Focht, 1957	100	0.9-84	5-9	0.25-69	1-n 回	白内障が >2 Gy か, 分 割の場合は >5 Gy	臨床シリーズ, <200 rad で 33 例, 短期追跡
Qvist と Zachau-Christiansen, 1959	56	乳幼児	>20-40	>1	1-15	>6.9 Gy で白内障 4 例	小規模研究
Albert ら, 1968	234	8(1-14)	10	0.5	5(数分にとわたる)	水晶体混濁 13 例	小規模調査
Wilde と Sjostrand, 1997	20	0.2-1	30-46	1-11 <sup>226</sup> Ra	1(1.5-3 時間)	水晶体混濁 対線量	小規模調査
Hall ら, 1999	484	0.4(0-1.3)	46	0.4(0-8.4) <sup>226</sup> Ra	2(1-14 回)	白内障 対線量	皮質(核ではない) 対線量
原爆被爆者							
Cogan ら, 1950	1,000	すべて	4	—	1	いくつかの水晶体混濁	選別研究
Choshi ら, 1983	2,385	すべて	33-35	>1	1	水晶体混濁の増加	線量応答関係の推定なし
Otake ら, 1996	約 2,000	すべて	18-19	—	1	様々な水晶体混濁/白内障	選別研究
Nakashima ら, 2006	>700	約 8.8	55-57	0.52(0->2) Sv	1	しきい線量 0.6-0.7 Sv	水晶体混濁増加
Nerishi ら, 2007	3,761	0->20	55-57	0->3	1	しきい線量 0.1(0-0.8) Gy	白内障手術 12.7%
事故, 住民							
Day ら, 1995	991	0-12	5-7	0.030 Sv	遷延	いくつかの水晶体混濁	チェルノブイリ住民
Nadejima ら, 2002	41	約 35	14	0.2-3.2	遷延	3.2 Gy で白内障	小規模調査
Worgul ら, 2007	8,607	成人	12-14	0-1	遷延	混濁	チェルノブイリ除染作業員
Hsieh ら, 2010	73	<20	4.7	約 0.200 Sv	約 7 年	いくつかの混濁	住民被ばく
作業者							
Junk ら, 2004	59	—	5-36	—	5-36 年	長期間での白内障	慢性被ばく
Shang と Fu, 2007	584	20-57	0.3-35	—	0.4-35 年	長期間での水晶体混濁	慢性被ばく
Chodick ら, 2008	35,705	作業者	~19	0.005-0.06	6-13 年	より高線量での白内障	放射線技師自己報告
Kleinman ら, 2009	78	IVR 心臓専門医	1-40	—	慢性	いくつかの水晶体混濁	線量不明

さらなる詳細は付属書 A を参照。広島放射線影響研究所の R.E. Shore 博士のご厚意による情報。

\*明示されている場合は Sv。—：データなし

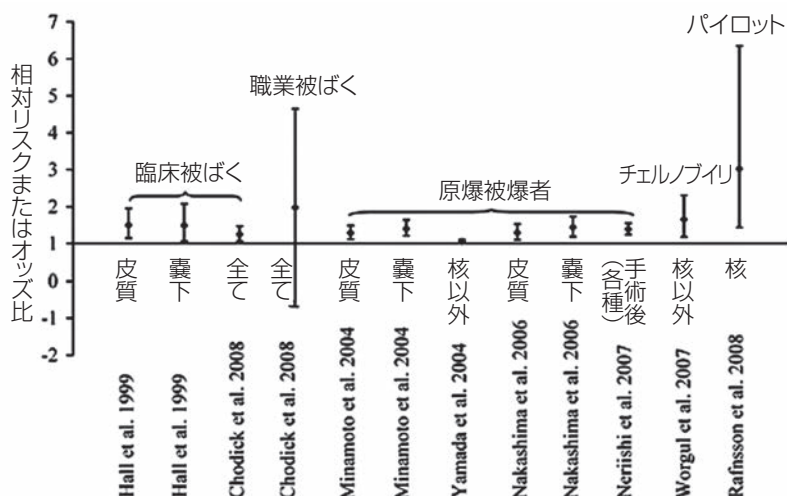


図 4.1 様々な研究での 1 Gy または 1 Sv, あるいは被ばく群と非被ばく群における白内障に対するオッズ比 (OR) または相対リスク (RR) (Ainsbury ら, 2009)

表 4.3 しきい線量が正式に推定された白内障形成に関する最近の疫学研究

研究	白内障のタイプ	しきい線量	信頼区間 (CI)	参考文献
原爆被爆者 (急性被ばく)	皮質白内障	0.6 Sv	90%:<0-1.2 Sv	Nakashima ら (2006)
	後嚢下混濁	0.7 Sv	90%:<0-2.8 Sv	
原爆被爆者 (急性被ばく)	術後白内障	0.1 Gy	95%:<0-0.8 Sv	Neriishi ら (2007)
チェルノブイリ復旧作業員 (分割遷延被ばく)	1期~5期の白内障	0.50 Gy	95%:0.17-0.65 Gy	Worgul ら (2007)
	1期の白内障	0.34 Gy	95%:0.19-0.68 Gy	
	1期の核以外の白内障	0.50 Gy	95%:0.17-0.69 Gy	
	1期の表在性皮質白内障	0.34 Gy	95%:0.18-0.51 Gy	
	1期の後嚢下白内障	0.35 Gy	95%:0.19-0.66 Gy	

に小さな局所変化が生じる。これらの微小混濁の蓄積と融合によって、より大きな水晶体欠陥を形成する損傷水晶体線維細胞の集団となり、最終的に臨床的混濁になることが示唆されている。放射線白内障形成は、演繹的に、ゲノムが損傷した水晶体上皮細胞の生存ならびに潜在的な分裂および/または分化に依存するようであることも示唆されている。したがって、そのような分裂と分化する水晶体上皮細胞における放射線誘発性の未修復 DNA 損傷が、白内障形成における重要な第 1 段階であるかもしれない。そのような損傷を認識して修復する能力に障害のある細胞を含む水晶体は、おそらく白内障形成のリスクが高く、細胞周期チェックポイント制御、DNA 損傷認識または DNA 修復に関与する遺伝子のヘテロ接合性も、放射線感受性の違いを介して、この現象に寄与するかもしれない。

(692) しきい線量を伴わない確率的影響の特徴である 1 個の損傷細胞から白内障が生じるという直接的な機序的証拠はない。しかし、白内障形成において細胞の分裂と増殖が重要であ



るという証拠がある。白内障患者の水晶体上皮における微小核（異常細胞分裂のマーカー）の発生頻度の増加が報告されており、動物では、上皮細胞の分裂を完全に阻害するか、分裂している上皮細胞を放射線被ばくから遮蔽すると、放射線白内障が形成されなくなることが示されている。1個の水晶体上皮前駆細胞が初期損傷を受け、その細胞が分裂・分化すると、欠陥のある水晶体線維細胞の集団が生じるということによって、放射線白内障形成を説明できるであろう。今後の研究によって真の白内障形成機序が解明されるかもしれない。

(693) *Publication 103* (ICRP, 2007)における視力障害性白内障のしきい線量は、急性被ばくが5 Gy、多分割照射または遷延被ばくが>8 Gyとされた。これらの値は1990年の勧告から変わらなかった (ICRP, 1991)。検出可能な水晶体混濁のしきい線量は、より低く、急性被ばくが0.5-2 Gy、多分割照射または遷延被ばくが5 Gyとされた。データは、原爆被爆者と放射線治療患者に関するより過去の研究に由来する (ICRP, 1984)。これら放射線白内障の昔の研究は、追跡期間が短く、線量の減少に伴う潜伏期の増加を考慮しておらず、初期の水晶体変化を検出するための十分な感度がなく、数 Gy 以下の線量での被検者が比較的少なかった (2.6.1 節)。また、放射線関連水晶体混濁を記録するために使用された方法がとても多岐に渡っている。疫学研究では、自己報告、水晶体混濁の医療記録、または白内障摘出術の頻度が色々と使用されている。水晶体混濁の評価体系も様々である。さらに、また、臨床医や研究者の間で放射線白内障の正確な臨床的定義が様々であり、十分な時間が経過すれば、すべての検出可能な水晶体変化が視力障害性白内障に進行するかどうかについては様々な意見がある。放射線誘発水晶体変化に関する多くの研究の結果 (2.6.1 節と付属書 A) を表 4.2 に要約する (表 4.4 と 4.5 を参照)。

(694) 過去の放射線白内障研究の上述の問題と、様々な被ばく形態から推定されたしきい線量が著しく低いことを示す過去数年の報告を踏まえると、ICRP はしきい線量の変化を勧告するのが賢明である。水晶体混濁または白内障の誘発の急性線量しきい値を正式に試した最近の研究は広い CI を含む以下の値を示している：

- 後囊下と皮質の初期の混濁に関する 2006 年の被爆者研究における 0.50-0.70 Sv (Nakashima ら, 2006),
- 白内障手術有病率に関する 2007 年の被爆者研究における 0.10 Sv (Neriishi ら, 2007),
- 白内障手術発生率 (有病率研究より有力) の過剰絶対リスクと過剰相対リスクに関する 2010 年の被爆者研究における 0.45-0.50 Sv (Blakely ら, 2010; Shore ら, 2010)。さらに、<sup>226</sup>Ra 板で血管腫を治療して平均線量 0.4 Gy を受けた乳児は、皮質と後囊下の混濁に対して 1 Gy での相対リスクが 1.5 の線量応答性を示した (Hall ら, 1999)。

(695) 分割、遷延照射については、チェルノブイリ復旧作業員における 1 期 (初期) の皮質と後囊下の混濁の研究から、0.35 Sv の累積線量しきい値が示されている (Worgul ら, 2007)。復旧作業員に「放射線白内障はない」と以前の研究 (Nadejina ら, 2002) では報告さ

表 4.4 急性、分割または遷延、そして慢性照射を受けた成人の組織と臓器での 1% の罹患率を指標にした、しきい線量の推定値\*

影響	臓器／組織	影響の発現時期	急性被ばく (Gy)	多分割(1回2 Gy) または等価な遷延被ばく (Gy) †	長年の年(慢性)線量率 (Gy/年)
一時的不妊	精巣	3-9 週	約 0.1	—	0.4
永久不妊	精巣	3 週	約 6	<6	2.0
永久不妊	卵巣	<1 週	約 3	6.0	>0.2
造血機能低下	骨髓	3-7 日	約 0.5	約 10-14	>0.4
口腔乾燥症	唾液腺	1 週	—	<20	—
嚥下障害, 狭窄症	食道	3-8 か月	—	55	—
消化不良, 潰瘍	胃	2 年	—	50	—
狭窄症	小腸	1.5 年	—	45	—
狭窄症	大腸	2 年	—	45	—
肛門直腸機能障害	直腸	1 年	—	60	—
肝肥大, 腹水症	肝臓	2 週から 3 か月	—	<30-32	—
皮膚発赤	皮膚(広範囲)	1-4 週	<3-6	30	—
皮膚火傷	皮膚(広範囲)	2-3 週	5-10	35	—
一時脱毛	皮膚	2-3 週	約 4	—	—
晩発性萎縮	皮膚(広範囲)	>1 年	10	40	—
5年での毛細血管拡張症	皮膚(広範囲)	>1 年	10	40	—
白内障 (視力障害)	眼	>20 年	約 0.5	約 0.5	約 0.5 を年間で割る ‡
急性肺炎	肺	1-3 か月	6-7	18	—
浮腫	喉頭	4-5 か月	—	70	—
腎不全	腎臓	>1 年	7-8	18	—
線維症/壊死	膀胱	>6 か月	15	55	—
狭窄症	尿管	>6 か月	—	55-60	—
骨折	成人骨	>1 年	—	50	—
骨折	成長骨	<1 年	—	25	—
	筋肉	数年	—	55	—
内分泌機能障害	甲状腺	>10 年	—	>18	—
内分泌機能障害	下垂体	>10 年	—	≤10	—
麻痺	脊髄	>6 か月	—	55	—
壊死	脳	>1 年	—	55-60	—
認知障害	脳	数年	1-2	<20	—
認知障害, <18 か月 齢の乳児	脳	数年	0.1-0.2	—	—

\* 大半の値は、最も近い Gy に丸められている。範囲は、皮膚については面積依存性が、骨髓については様々な補助的治療があることを示している。

† 大半の場合は、一般的に 1 回 2 Gy を用いた分割放射線治療被ばくに由来する。他の分割線量については、次の式を用いることができ、 $D$  は総線量 ( $d$  を掛けた分割回数)、 $d$  は一回線量 ( $D_1$  の場合は 2 Gy、 $D_2$  の場合は  $d$  の新たな値) を示し、 $\alpha/\beta$  比は本報告の該当する節に示されている： $D_1 [1+2/(\alpha/\beta)] = D_2 [1+d_2/(\alpha/\beta)]$ 。約 1 cGy/分の低線量率での遷延線量は、一部の組織に対する高線量率での 1 回 2 Gy で照射される線量とおおよそ同じ効果であるが、この等価性は、特定の組織の修復半減期に依存する。さらなる詳細は、Bentzen (2009)、Bentzen と Joiner (2009)、そして、Van der Kogel (2009) に示されている。

‡ 水晶体について示した値は、被ばくが急性でも慢性でも、傷害の発生率は >20 年の追跡で同じであると仮定している。これらの値には大きな不確実性があることを強調しておく。

表 4.5 急性、分割または遷延、そして慢性照射により被ばくした成人における死亡\*に対するしきい線量の推定値

影響	臓器／組織	影響の発現時期	罹患率が約 1% になる吸収線量 <sup>†</sup>		
死亡			急性被ばく (Gy)	多分割(1回 2 Gy) または等価な遷延被ばく (Gy) <sup>‡</sup>	長年の年(慢性)線量率 (Gy/年)
骨髄症候群					
治療なし	骨髄	30-60 日	約 1	10	—
手厚い治療あり	骨髄	30-60 日	2-3	>10	—
胃腸管症候群					
治療なし	小腸	6-9 日	約 6	—	—
通常の治療あり	小腸	6-9 日	>6	40	—
放射線肺炎—平均肺線量	肺	1-7 か月	7-8	15	—
心血管疾患—全身被ばく	心臓	>10-15 年	約 0.5	約 0.5	約 0.5 <sup>§</sup> を年間で割る
脳血管疾患	頸動脈	>10 年	約 0.5	約 0.5	約 0.5 <sup>§</sup> を年間で割る

\* これらの疾患の一部は、手厚い治療が施されるか生物応答修飾因子が用いられれば（3節参照）、致死ではないかもしれない。心血管疾患と脳血管疾患の場合、ここに示した値は、これらの疾患の罹患にも適用すると仮定している。

<sup>†</sup> 大半の値は、最も近い Gy に丸められている。範囲は、皮膚については面積依存性が、骨髄については様々な補助的治療があることを示している。

<sup>‡</sup> 大半の場合は、一般的に 1 回 2 Gy を用いた分割放射線治療被ばくによる。他の分割線量については、次の式を用いることができ、 $D$  は総線量 ( $d$  を掛けた分割回数)、 $d$  は一回線量 ( $D_1$  の場合は 2 Gy、 $D_2$  の場合は  $d$  の新たな値) を示し、 $\alpha/\beta$  比は本報告の該当する節に示されている： $D_1 [1+2/(\alpha/\beta)] = D_2 [1+d_2/(\alpha/\beta)]$ 。約 1 cGy/分の低線量率での遷延線量は、一部の組織に対する高線量率での 1 回 2 Gy で照射される線量とおよそ同じ効果であるが、この等価性は、特定の組織の修復半減期に依存する。さらなる詳細は、Bentzen (2009)、Bentzen と Joiner (2009)、そして、Van der Kogel (2009) に示されている。

<sup>§</sup> 循環器系について示した値は、被ばくが急性でも慢性でも、傷害の発生率は >15 年の追跡と同じであると仮定している。これらの値には大きな不確実性があることを強調しておく。

れたが、線量と評価法は述べられなかった。

(696) 慢性照射については、チェルノブイリ地域の子どもで小さな後囊下混濁が報告されており（線量は不明であるが、おそらく上述の線量よりだいぶ低い）、非被ばく地域よりも被ばく地域の子どもで（発症が）過剰であった（Day ら、1995）。IVR 心臓専門医については、年齢と診療年数（5～36 年）の増加につれて後囊下混濁の頻度と重篤度が増加すると報告がされているが、線量情報が示されなかった（Junk ら、2004）。多分割累積線量で 0.005-0.060 Gy を受けた米国の 35,700 名の放射線技師に関する研究から、0.060 Gy 群の白内障罹患率が 0.005 Gy 群よりわずかに高いことと、開始時に顔面／頸部に 3 回以上の診断 X 線を受けているとその後報告される白内障が有意に増加することが報告されている（Chodick ら、2008）。米国の宇宙飛行士では、おそらくとても低い不明な線量を被ばく後に小さな混濁が過剰に生じた

が、宇宙飛行士が受けてきた数多くのX線検査とは対照的に、宇宙でどの程度が重イオン被ばくによる線量か不明であった（Cucinottaら、2001；Chylackら、2009）。数年にわたって低線量率照射を被ばくし、約7年間の平均累積線量が約0.20 Sv（中央値で約0.054 Sv）の広範囲な個人線量を受けた台湾の<sup>60</sup>Co汚染建築物の若い居住者（<20歳）で、初期と進行性の水晶体混濁が過剰に認められた（Chenら、2001；Hsiehら、2010）。

（697）全体として、初期の水晶体混濁と進行した白内障の双方に関する種々の結果の全般的な一貫性から、放射線防護のために勧告する急性被ばくのしきい値を現在の値から名目値0.5 Gyに下げるべきであるという説得力がある「証拠の重み」に基づく判断を行う。この判断は、評価した混濁の白内障への進行性と、小児の水晶体の感受性が青年期後より高い可能性についてはさらなる解明が必要であるという但し書きが付く。

（698）分割照射と遷延照射のしきい線量は、動物データからより高い値が妥当であると示唆されているが、現在の疫学的証拠では急性被ばくより大きくないことが示されている。数年から長年にわたる慢性被ばくについては、証拠の多くが、明らかな白内障よりもむしろ水晶体混濁を指標にしている。水晶体混濁から白内障への進行に関する不確実性と、上述の被ばく時年齢の問題から、慢性被ばくの線量に関するしきい値の判断は難しい。

（699）さらに、白内障形成の放射線感受性に遺伝的要素があることが示唆されており、そうであるなら被ばく者の数%に白内障をより多く生じさせるかもしれない。その一方、確立された緩和剤はないが、水晶体細胞の増殖を阻害する化学物質によって白内障形成が減少するかもしれない。最後に、いくつかのしきい線量計算において95% CIの下限值に0 Gyが含まれるが、損傷した1個の水晶体上皮前駆細胞から白内障が生じる直接的な証拠はないので、放射線誘発白内障は、今までどおり、線量しきい値が小さくともある組織反応（確定的影響）と考えられる。

## 4.8 呼吸器系

（700）放射線肺炎のしきい値は放射線治療による肺全体の被ばくから求められ、急性被ばくの場合の値は6.5 Gy、多分割照射による被ばくの場合の値は18 Gyであり、過去の勧告の値と非常に類似している（分割照射による被ばくの場合のしきい値が20 Gyから18 Gy未満へとわずかに低減していることを除く）（2.7節）。

（701）肺炎の症状はステロイドによって緩和できるという臨床的証拠はあるが、ステロイドが晩発性線維症の発症を防ぐことができるかどうかについては未だ不明である。乳がん患者あるいは肺がん患者の無作為臨床試験では放射線治療期間中にペントキシフィリンを投与することによって早期（3か月）と晩発（6か月）の肺毒性が大幅に低減した。放射線治療中にACE阻害薬を投与された（主に高血圧症のため）肺がん患者の後ろ向き臨床解析は、この方

法が放射線肺炎のリスクを有意に低減しないとの結論を下した。

## 4.9 泌尿器系

(702) 尿路において、腎臓が最も放射線感受性の高い臓器であり、膀胱はより抵抗性で、尿管が最も抵抗性の高い組織である (2.8 節)。腎不全の場合、急性照射のしきい線量は約 7 Gy, 1 回 2 Gy の多分割照射では 18 Gy になる。LQ モデルを使って多分割照射による影響から 1 回照射の影響を推定することは問題があるが、一次近似としてこれらの値は、動物系を用いた実験から推定した分割照射感受性パラメータである  $\alpha/\beta = 2.5$  Gy という値と一致する。

(703) 膀胱における晩発応答の場合、分割照射総線量のしきい値 (1 回 2 Gy の分割照射) は 50 Gy である。いくつかの動物系を用いた実験から推定されるように  $\alpha/\beta$  値が 4 Gy である場合、この分割照射によるしきい線量から外挿される 1 回照射線量のしきい値は、約 15 Gy になると推定される。尿管では、分割照射総線量のしきい値も 50 Gy であることが示唆されている。

(704) BMT による腎症の緩和について、現在までのところ最も有望な薬剤は ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬である。動物試験では、照射時から予防のために投与する場合の DMFs は 1.2~1.5 であることが示されている。TBI/BMT の治療を受けた 55 人の患者から得られた最初の結果は、カプトプリルを用いた治療を受けたグループでの生存率が高く、腎機能が改善する傾向 (有意ではない) を示した。抗炎症剤はヒトと動物系の両方で効能がはっきりせず、投薬量レベルが重要な要因であると思われる。

## 4.10 筋骨格系

(705) 放射線被ばくは 3 つの異なるタイプの非がん性骨症状を発生させる可能性がある：(a) 放射線骨壊死, (b) 突発性骨折または通常の外傷にまでは至らない骨折, (c) 骨成長の異常。大腿骨骨頭の壊死と肋骨骨折のしきい線量は 2 Gy 分割照射で約 50 Gy である。急性一回線量値は不明である。成熟した骨とは対照的に、成長中の骨はすべての組織のなかで最も放射線感受性が高く、25 Gy が臨界しきい線量として提案されることが多い。骨格筋の場合、耐容線量は約 55 Gy (2 Gy 分割) であると推定されている (2.9 節)。

(706) 高圧酸素療法は放射線による筋骨格傷害を含め、多くの遅発性放射線傷害状況で効果があることがわかっており、現時点ではこうした臨床反応を緩和するとされる唯一のものである。他については前臨床システムでの研究が行われている。



## 4.11 内分泌系

(707) 脳への照射は甲状腺ならびに脳下垂体に放射線による直接的影響をもたらす可能性があり、視床下部～下垂体～副腎皮質軸と視床下部～下垂体～性腺軸にも微小な影響を与える可能性がある(2.10節)。こうした情報はすべて、一般に2 Gyの分割照射線量を使用する放射線治療の経験から得られる。視床下部は下垂体より放射線に対する感受性が高い。子供の場合の放射線による影響は、成長ホルモン不足、性的早熟(比較的低線量照射後)あるいは思春期遅発症(比較的高い線量照射後)、下垂体機能低下症、副甲状腺機能亢進症などである。成人の場合の放射線による影響は、高プロラクチン血症、性腺機能低下症、肥満、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、ACTH欠損症などである。

(708) 内分泌系に対する放射線の影響を緩和するための戦略は多様にある。それらには放射線誘発成長ホルモン欠乏症の子供の場合は成長ホルモン投与、甲状腺ホルモン欠乏症の場合は甲状腺ホルモン投与療法、下垂体損傷後の性腺刺激ホルモン分泌低下の場合はGnRHの繰り返し間欠注入などである。しかしながら、放射線のDMFを計算するためには、これらの手法の有効性についての証拠はまだ不十分である。

## 4.12 神経系

(709) 症候性脊髄損傷(脊髄炎)のしきい線量は2 Gyの分割照射で約50 Gyである。この損傷は1回あたりの線量に大きく依存する。照射体積が非常に小さい場合(脊髄長さで1 cm未満)、しきい線量は大きくなる。ヒトにおける単回急性照射のしきい線量はわかっていない。成人の脳は壊死に関してはかなり耐性があると考えられてきたが、10 Gy程度の非常に低い線量では微小な影響が検出されており、明確な体積効果が認められる。発達中の子供の脳に低線量(1~2 Gy)を照射した場合、長期の認知障害と行動障害をきたすことがあり、幼児の場合はその影響がさらに強くなり、生後18か月が経過する前での0.1 Gyを超える線量の被ばくで、成人期においての認知障害が確認された(2.11節)。

(710) 照射後の脊髄損傷を治療するためにヒトで使用できる緩和剤として認められている薬剤はない。前臨床試験では抗炎症薬、ACE阻害薬、AII受容体拮抗剤、いくつかの成長因子、ポリ不飽和脂肪酸を使用した場合に最も有望な結果が得られている。VEGFに対するモノクローナル抗体であるベバシズマブを脳照射後に使用した臨床試験では、被験者数が少ないものの、脳浮腫が有意に減少することが報告されている。また、脳照射後のステロイドと抗凝固剤治療の投与が良好な効果をもたらすという事例報告もある。

## 4.13 結 論

(711) この報告書では、*Publication 103* (ICRP, 2007) で示した組織反応 (表 4.4 と 4.5 参照) のしきい線量を一部変更した。第 1 に、最近のさまざまな疫学研究を受けて、放射線白内障のしきい線量を、急性被ばくと分割/慢性被ばくのどちらの場合も約 0.5 Gy とした。第 2 に、死亡率と罹患率のどちらの場合も、循環器系疾患が放射線被ばくの重要な晩発影響と認識された。しきい線量は急性被ばくと分割/遷延被ばくのどちらの場合も約 0.5 Gy とされたが、それはこの線量の被ばくによって循環器系疾患に至る割合が被ばくした人の 1% から数%程度であろうという根拠による。ただし、この線量レベルでのリスクの推定は著しく不確実である。

(712) 第 3 に、慢性被ばくのしきい線量は、被ばくの期間と被ばく後の追跡期間の長さによって異なる。これらの時間変数が研究ごとに異なるため、しきい線量はますます不確かとなる。水晶体と循環器系疾患のどちらの予測値も、就労期間を通じた被ばくが急性か慢性かにかかわらず、20 年以上の追跡に対して同じ傷害発生率を想定する。この点については、今後の研究によってさらに明らかになるだろう。公衆の場合、年間しきい線量は、寿命から潜伏期間 (水晶体は 20 年、循環器系疾患は 10 年) を引いた期間と就労期間との比に応じて低減した値になるだろう。これらの値はかなりの不確実性を伴うことを強調したい。

(713) 第 4 に、しきい線量を変化させる効果をもつ生物応答修飾因子が組織反応を軽減する効果について、入手可能な情報が増加した。これらの修飾は、薬剤、組織、スケジュールに特有であり、科学や医学の知識の増大に伴い、将来それらの (放射線医療への) 影響は、増大すると思われる。

(714) 全体の結論として、ICRP は既存の科学的根拠に基づき、約 0.10 Gy までの急性線量なら組織の機能障害は生じないと判断する。ここで言う組織には白内障のリスクに関連して眼の水晶体も含まれる。ただし、水晶体にしきい値モデルをどのように適用するかにはまだ不確実性が残っている。したがって、職場や公衆の状況で ICRP 勧告を適用する場合、最も考慮すべきリスクが誘発がんや遺伝性影響の確率的リスクであることに変わりはない。特に放射線の事象や事故、医療被ばくについては、線量が増えるほど組織反応 (確定的影響) のリスクは高まる。

## 4.14 参考文献

AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA (Health Protection Agency), RCE-16. Chilton.

- Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis : a review of recent studies. *Radiat. Res.* 172, 1–9.
- Albert, R.E., Omran, A.R., Brauer, E.W., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for *Tinea capitis*. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch. Environ. Health* 17, 919–934.
- Bentzen, S.M., Joiner, M.C., 2009. The linear–quadratic approach in clinical practice. In : Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 120–134.
- Blakely, E.A., Chang, P.Y., 2004. Late effects from hadron therapy. *Radiother. Oncol.* 73 (Suppl. 2), S 134–S 140.
- Blakely, E.A., Kleiman, N.J., Neriishi, K., et al., 2010. Meeting report. Radiation cataractogenesis : epidemiology and biology. *Radiat. Res.* 173, 709–717.
- Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 156, 71–77.
- Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation : a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am. J. Epidemiol.* 168, 620–631. Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat. Res.* 96, 560–579.
- Chylack Jr., L.T., Peterson, L.E., Feiveson, A.H., et al., 2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1 : Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. *Radiat. Res.* 172, 10–20.
- Cogan, D.G., Dreisler, K.K., 1953. Minimal amount of X-ray exposure causing lens opacities in the human eye. *AMA Arch. Ophthalmol.* 50, 30–34.
- Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S.J., et al., 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 48, 62–87.
- Cucinotta, F.A., Manuel, F.K., Jones, J., et al., 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat. Res.* 156, 460–466.
- Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys.* 68, 632–642.
- Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L.B., et al., 2010. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 58–S 63.
- Hall, P., Granath, F., Lundell, M., et al., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat. Res.* 152, 190–195.
- Hsieh, A.W., Lin, I.F., Chang, W.P., et al., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low dose–rate–radiation in 60 Co contaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 174, 197–204.
- IAEA, 2008. Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy. Technical Reports Series Number 461. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- ICRP, 1984. Non–stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. *Ann. ICRP* 14 (3). ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. *Ann. ICRP* 20 (4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21 (1–3).
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. *Ann. ICRP* 30 (2).
- ICRP, 2003. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor ( $Q$ ), and radiation weighting factor ( $w_R$ ). ICRP Publication 92. *Ann. ICRP* 33 (4).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2–4).
- Joiner, M.C., Bentzen, S.M., 2009. Fractionation : the linear–quadratic approach. In : Joiner, M., Van

- der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 102–119.
- Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology—an occupational hazard? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 388 (Suppl.), S 200.
- Kavanagh, B.D., Pan, C.C., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 101–S 107.
- Kleiman, N.J., Duran, G., Cabrera, M., et al., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, S 511.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 169, 99–109.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 49, 139–153.
- MacVittie, T.J., Monroy, R., Vigneulle, R.M., et al., 1991. The relative biological effectiveness of mixed-fission–neutron–gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. *Radiat. Res.* 128, S 29–S 36.
- Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (Suppl.), S 10–S 19.
- Meistrich, M.L., Shetty, G., 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 136, 691–701. Merriam Jr., G.R., Focht, E.F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 77, 759–785.
- Michalski, J.M., Gay, H., Jackson, A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 123–S 129.
- Nadejina, N.J., Galstian, I.A., Savitsky, A.A., et al., 2002. Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, Flidner, T., Feinendegan, L.E., Hopewell, J. W. (Eds.), 50–54.
- Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic–bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 90, 154–160.
- NCRP, 1990. *The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality*. Publication 104. Report 104. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat. Res.* 168, 404–408.
- Otake, M., Neriishi, K., Schull, W.J., 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. *Radiat. Res.* 146, 339–348.
- Pan, C.C., Kavanagh, B.D., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation associated liver injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 94–S 100.
- Qvist, C.F., Zachau–Christiansen, B., 1959. Radiation cataract following fractionated radium therapy in childhood. *Acta Radiol.* 51, 207–216.
- Rancati, T., Schwarz, M., Allen, A.M., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 64–S 69.
- Schultz–Hector, S., Trott, K.R., 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 10–18.
- Shang, B., Fu, E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. *Chin. J. Indust. Med.* 20, 48–49.
- Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., et al., 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ* 340, b 5349.
- Shore, R.E., Neriishi, K., Nakashima, E., 2010. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing. *Radiat. Res.* 174, 889–894.

- UNSCEAR, 1988. Annex G : Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, pp. 608-647.
- UNSCEAR, 2006. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.
- Van der Kogel, A.J., 2009. The dose-rate effect. In : Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 158-168.
- Werner-Wasik, M., Yorke, E., Deasy, J., et al., 2010. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S 86-S 93.
- Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 261-266.
- Worgul, B.V., Kundiyeu, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers : implications regarding permissible eye exposures. *Radiat. Res.* 167, 233-243.



## 付属書 A. 放射線被ばくと水晶体混濁あるいは白内障に関する研究の要約

(A1) この要約は、日本の Roy E. Shore 博士により作成され、主に低 LET 放射線についてのものである。論文は、年代順になっているが、日本の原爆研究に関しては最後に年代順にまとめられている。

著者と刊行年	Cogan and Dreisler (1953)
参考文献	Cogan, D.G., Dreisler, K.K., 1953. Minimal amount of X-ray exposure causing lens opacities in the human eye. <i>AMA Arch. Ophthalmol.</i> 50, 30-34
研究のタイプ	診療記録に基づく症例報告
被験者数	眼近傍に X 線照射歴のある 40 症例
被ばく時年齢	15-70 歳
性別分布	女性 70%
参加率	データなし
線量	23-2400 rad (ファントムによる再構築にもとづいて推定)
放射線の種類	100-200 kV の X 線 (1200 kV の 1 症例を除く)
線量率	1 回被ばくから 5 か月までの分割被ばく
評価手法	検眼鏡または細隙灯
エンドポイント (サブグループ?)	「水晶体の変化... 照射の特徴があるもの」
観察時年齢	17-71 歳 (53% が 30 歳未満)
経過観察期間	1.3-14 年 (全体の平均 7.3 年と白内障なしの平均については 8.0 年)
交絡因子が評価されているかどうか	なし
結果の説明	5 つの放射線白内障障が見つかり、<500 rad の 33 名に放射線白内障は指摘されなかった
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	経過観察期間が短い、少数の照射症例群

著者と刊行年	Merriam and Focht (1957)
参考文献	Merriam, G.R., Focht, E.F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. <i>Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.</i> 77, 759-784  (Also: Merriam, G.R., Szechter, A., Focht, E., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. <i>Front. Radiat. Ther. Oncol.</i> 6, 346-385)
研究のタイプ	診療記録に基づく症例報告
被験者数	放射線による水晶体混濁または白内障を発症した 100 名の診療記録が調査され、73 例の頭部照射 (X 線またはラジウム) が認められたが、水晶体混濁は認められなかった

被ばく時年齢	1 か月-84 歳
性別分布	女性 49%
参加率	データなし
線量	ファントムでの週及的な線量再構築にもとづく、範囲 25-6,900 rad 白内障グループ：0%，<200 rad；4%，200-350 rad；26%，400-1000 rad；19%，1000-2000 rad；11%，2000-4000 rad；11%，>4000 rad；29%，線量不明（しかし、大半が>1500 rad） 非白内障グループ：33（45%），<200 rad；11（15%），200-399 rad；27（37%），400-999 rad；2（3%），>1000 rad
放射線の種類	100-140 kV または 200-250 kV の X 線，または，ラジウムのプラーク／シード
線量率	1 回の X 線またはラジウムプラークの 37 名，3 週-3 か月にわたる多分割放射線治療の 87 名，>3 か月の 49 名
評価手法	検眼鏡または細隙灯のどちらか（割合は不明）
エンドポイント（サブグループ？）	「視覚に影響を及ぼすかどうかに関わらず，[放射線白内障の] 特徴を表す検出可能な混濁」；「非進行性」白内障か「進行性」白内障に分類された
観察時年齢	2 歳-85 歳超
経過観察期間	初回の放射線治療から平均 4.8 年後に白内障が診断された。 白内障がなく，推定された水晶体線量が<200 rad では，放射線治療から平均 9.3 年後に最後の眼検査があった
交絡因子が評価されているかどうか	被ばく時年齢の影響が調べられ，交絡因子（出血，緑内障，ブドウ膜炎）が略式に考慮された
結果の説明	すべての白内障症例は $\geq 200$ rad の線量が推定された。>3 か月の分割被ばく後の白内障について，その最小線量は>500 rad であった。水晶体線量と白内障発症時間間に逆相関があり，被ばく時に若いとより高感受性であることが報告された（生データの一覧表にもとづいた知見であり，統計的検定はなされていない）
しきい線量（信頼区間）	すべての混濁に対して 200 rad，「進行性」白内障に対して約 500 rad が示された
1 Gy における有病率（95% 信頼区間）	0
コメント	臨床的な症例群にもとづいており，しっかり定義されたコホートではない。<200 rad の水晶体線量の人数は著しく不十分であり（33 名のみ），照射後の経過観察期間は短い（平均 9.3 年）。数十年の間，放射線基準の主要な根拠とされていたが，この研究は，今日の疫学的基準ではかなり不十分であると見なされている

## 著者と刊行年

## Qvist and Zachau-Christiansen (1959)

参考文献	Qvist, C.F., Zachau-Christiansen, B., 1959. Radiation cataract following fractionated radium therapy in childhood. Acta Radiol. 51, 207-216
研究タイプ	血管腫のラジウム治療を受けたコホートのサンプル
被験者数	頭部を治療した 855 名の患者；>100 rad の水晶体線量を受けたと推定された 122 名の患者が選定され，56 名が検査された
被ばく時年齢	乳幼児期
性別分布	不明
参加率	51%
線量	計算による水晶体の推定線量
放射線の種類	ラジウムアプリケーションからの $\gamma$

線量率	( $\geq 10$ か月にわたる) 1-15 回の治療
評価手法	眼科検査 (詳細不明の方法)
エンドポイント (サブグループ?)	白内障
観察時年齢	詳細不明 (20 歳超-40 歳超)
経過観察期間	詳細不明 (20 歳超-40 歳超)
交絡因子が評価されているかどうか	記載なし
結果の説明	「確実に放射線白内障である 4 症例」は、すべて $\geq 690$ rad の線量。しかし、それに加えて、推定線量 10-35 rad で「放射線白内障」と見なされなかった混濁が 1 例、640 rad の線量で 40 歳では「加齢白内障」が 1 例、25 rad の線量で「先天性白内障」が見られた
しきい線量 (信頼区間)	690 rad
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	0 (しかし、低線量白内障について上述を参照)
コメント	詳細不明の方法による眼科検査の小規模研究である。>100 rad の線量を受けたと考えられる人を特に対象としている

### 著者と刊行年

Albert et al.(1968)

参考文献	Albert, R., Omran, A., Brauer, E., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for <i>Tinea capitis</i> . II. Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919-934
研究のタイプ	照射されたコホートのサブサンプルのスクリーニング
被験者数	照射された 234 名, 照射されていない 232 名
被ばく時年齢	1-14 歳, 平均 7.7 歳
性別分布	女性 10%
参加率	~50%
線量	眼線量 ~0.50 Gy
放射線の種類	X 線
線量率	数分おきに, 5 回の不均等分割
評価手法	細隙灯検査, 放射線状態の情報は検査員に伏せられている
エンドポイント (サブグループ?)	異常なルミネセンスと初期 PSC 混濁
観察時年齢	平均 17 歳 (68% が 10-19 歳, 32% が 20 歳以上)
経過観察期間	~10 年
交絡因子が評価されているかどうか	性別, 人種 (黒人 37%, 白人 63%), 年齢
結果の説明	照射と非照射群: 異常なルミネセンスと非 PSC 混濁については違いがない PSC 混濁: 照射された 13 症例, 対照の 2 症例 (年齢調整された OR 5.9, 95% CI 1.4-24)。PSC 混濁は「とても軽度」
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	眼に ~0.5 Gy の X 線を受けた後の若い年齢での混濁に関する小規模研究

### 著者と刊行年

Day et al.(1995)

参考文献	Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. Health Phys. 68, 632-642
研究のタイプ	横断的な有病率の研究
被験者数	高い (放射性物質) 沈着のあった 2 つの町/地域から 991 名, 実質的

被ばく時年齢	に沈着の無かった町から 791 名 0-12 歳
性別分布	両方のグループとも女性 53%
参加率	35-40%, しかし参加は自主的な選択以外の要因による
線量	$^{137}\text{Cs}$ : 55-148 $\times 10^{10}\text{Bq}/\text{km}^2$ の沈着領域における 1986-1989 での累積線量の推定値は 29 から 35 mSv の範囲 (または細胞遺伝学的手法では 86 mSv)
放射線の種類	上記参照
線量率	上記参照
評価手法	細隙灯, LOCS III + 「水晶体焦点欠陥」(つまり, 空胞, 薄片, 斑点)
エンドポイント (サブグループ?)	LOCS III $\geq 2$
観察時年齢	49% が 5-11 歳, 51% が 12-17 歳
経過観察期間	5.7 年
交絡因子が評価されているかどうか	糖尿病, 放射線治療, 日常の投薬
結果の説明	$\geq 2$ 期の皮質混濁では違いなし [照射 15 (1.5%), 非照射 10 (1.3%)]. $\geq 2$ 期の PSC 混濁 [照射 5 (0.5%), 非照射 0, $P=0.05$ ]. 全 PSC 混濁 ( $\geq 1$ 期) [照射 28 (2.8%), 非照射 8 (1.0%), $P=0.005$ ] 不明
性別分布	—
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	眼科医は対象者の被ばく状況を知っていた。しかし, 彼らは, 標準化, 再訓練, および 2 名の検査員による陽性の水晶体の検査と, 陽性の水晶体の細隙灯写真による信頼性評価を行っていた
コメント	

## 著者と刊行年

## Wilde and Sjostrand (1997)

参考文献	Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following $\gamma$ irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261-266
研究のタイプ	まぶたの血管腫を $^{226}\text{Ra}$ で治療した小さなコホートの混濁有病率
被験者数	20
被ばく時年齢	2-13 か月
性別分布	不明
参加率	100%
線量	治療側 (の眼) が 1-11 Gy, 治療していない側が 0.02-0.12 Gy
放射線の種類	$\gamma$
線量率	1.5-3 時間以上で与えられた
評価手法	細隙灯生体顕微鏡と徹照法写真
エンドポイント (サブグループ?)	「放射線白内障」
観察時年齢	31-46 歳
経過観察期間	30-46 年
交絡因子が評価されているかどうか	記載なし
結果の説明	公式な統計ではない。すべての治療した目が混濁。混濁の進行度は水晶体線量と共に増加。反対側の水晶体の 20 分の 13 が小さな混濁
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	注意深く実施されているが, 小規模研究は定量的な情報への寄与が少ない

## 著者と刊行年

Hall et al.(1999)

参考文献	Hall, P., Granath, F., Lundell, M., Olsson, K., Holm, L.-E., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. <i>Radiat. Res.</i> 152, 190-195
研究のタイプ	コホート研究, スクリーニングの有病率
被験者数	照射された 484 名, 照射されていない 89 名
被ばく時年齢	平均 5 か月, 範囲 0-16 か月
性別分布	照射された女性 72%, 非照射 74%
参加率	80%
線量	平均 0.4 Gy, 範囲は 0-8.4 Gy
放射線の種類	88% が $^{226}\text{Ra}$ により, 残りが近接 X 線 ( $\leq 60$ kVp) による
線量率	平均 2.1 回の治療, 範囲 1-14 回。 $^{226}\text{Ra}$ の水晶体への線量率は, 平均 0.13 Gy/h, 中央 0.05 Gy/h, 最大 3.0 Gy/h
評価手法	LOCS 法, $\geq 1$ 期の評価を陽性とみなす
エンドポイント (サブグループ?)	皮質と PSC の混濁
観察時年齢	46 年 (範囲 36-54 年)
経過観察期間	46 年
交絡因子が評価されているかどうか	糖尿病, ステロイド治療, 家族の白内障罹患歴, その他の眼の疾患, 他の放射線治療
結果の説明	線量 (mGy) ごとの, 皮質 + PSC の白内障有病率: 0=9/178 (5%), 1-499=89/747 (12%), 500-999=20/115 (18%), $\geq 1000=20/89$ (22%)
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	皮質: 1.50 (95% CI 1.15-1.95); 後囊下: 1.49 (95% CI 1.07-2.08)
コメント	核白内障は放射線量と相関がなかった。非照射グループは比較するのに不十分であったため, 線量応答解析は照射グループに限定された

## 著者と刊行年

Nadejina et al.(2002)

参考文献	Nadejina, N.J., Galstian, I.A., Savitsky, A.A., et al., 2002. Chronic irradiation: tolerance and failure in complex biological systems. <i>Br. J. Radiol. Suppl.</i> 26, Flidner, T., Feinendegan, L.E., Hopewell, J.W. (Eds.), 50-54.
研究のタイプ	ARS 患者 13 名と復旧作業員 30 名のコホート
被験者数	ARS 患者 11 名と復旧作業員 30 名
被ばく時年齢	ARS 患者については平均 $\sim$ 35 年, 復旧作業員については $\sim$ 37 年
性別分布	女性 10% 未満
参加率	完全
線量	ARS 患者: 最小線量 2.6 Gy, $\sim$ 3.2 Gy と推定された平均 復旧作業員: 推定された平均線量 0.2 Gy
放射線の種類	$\gamma$ と $\beta$
線量率	ARS 患者: 高線量率, 復旧作業員: 遷延
評価手法	14 年にわたり眼科検診を繰り返した (器具については詳細不明)
エンドポイント (サブグループ?)	白内障
観察時年齢	被ばく時年齢より 14 歳高齢
経過観察期間	約 14 年
交絡因子が評価されているかどうか	なし
結果の説明	11 名の ARS 患者のうち 5 例が放射線白内障を有していた。復旧作業員では, 放射線白内障は見られなかったが 3 例の加齢白内障がみられた



しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	著者らは ARS 対象者のうち 13 例の白内障症例が報告されたロシア語の刊行物について述べている

**著者と刊行年****Junk et al.(2004)**

参考文献	Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45, E-abstract 388
研究のタイプ	59 名のインターベンション (IVR) 医の横断スクリーニング研究
被験者数	59 名
被ばく時年齢	報告なし
性別分布	報告なし
参加率	不明
線量	不明
放射線の種類	X 線
線量率	5-36 年の職業被ばく
評価手法	散瞳後の Scheimpflug 検査
エンドポイント (サブグループ?)	白内障前兆の変化と PSC 白内障
観察時年齢	29-62 年
経過観察期間	経過観察期間はないが, 5-36 年前に被ばく
交絡因子が評価されているかどうか	年齢, 利き手
結果の説明	22 名に「小さく中心部にある斑点状混濁」が PSC 領域に認められ, 5 名の 9 つの眼で PSC 白内障が認められた。PSC 混濁の頻度と重篤度は年齢と現場にいた年数により増加すると結論された
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	慢性放射線被ばくが混濁形成を誘導すると示唆。線量評価なし

**著者と刊行年****Shang and Fu (2007)**

参考文献	Shang, B., Fu, E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. Chin. J. Indust. Med. 20, 48-49 (in Chinese ; information below from an ICRP C 1 summary provided by Dr. Pingkun Zhou)
研究のタイプ	作業者の横断スクリーニング
被験者数	584 名の職業放射線作業者と 340 名の対照群
被ばく時年齢	まとめに特記されていない
性別分布	まとめに特記されていない
参加率	不明
線量	与えられた放射線作業年数のみ: 4 か月-35 年 (平均 11.6 年)
放射線の種類	まとめに特記されていない
線量率	遷延, おそらく低線量率
エンドポイント (サブグループ?)	混濁と初期変化
観察時年齢	20-57 歳
経過観察期間	4 か月-35 年
交絡因子が評価されているかどうか	まとめに特記されていない。年齢調整されたと示されていない
結果の説明	放射線作業時間が長いほど, より進行した (それでも初期の) 混濁の増加が認められた

しきい線量（信頼区間）	—
1 Gy における有病率（95% 信頼区間）	—
コメント	この研究は、十分な定量的情報がないが、放射線作業員は過去の放射線被ばくレベルといくらか相関があると示唆している

**著者と刊行年**

**Worgul et al.(2007)**

参考文献	Worgul, B.V., Kundiyev, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. <i>Radiat. Res.</i> 167, 233-243 (See also: Chumak, V.V., Worgul, B.V., Kundiyev, Y.I., et al., 2007 Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl cleanup workers. <i>Radiat. Res.</i> 167, 606-614)
研究のタイプ	チェルノブイリ復旧作業員の職業被ばくコホートに対する 2 回の眼科スクリーニング
被験者数	2 回スクリーニングされた 8607 名
被ばく時年齢	8.5%, 25 歳未満; 14%, 25-29 歳; 23%, 30-34 歳; 34%, 35-39 歳; 53%, 40 歳以上
性別分布	女性 4%
参加率	関連ある州に住んでいて住所の情報がある 11,797 名, そのうち 73% が検査された
線量	0->1 Gy (2% が >0.7 Gy を受けた)
放射線の種類	$\gamma$ と $\beta$
線量率	1 か月から数か月にわたる被ばく
評価手法	検眼鏡と細隙灯の評価。眼科医は標準化された評価について訓練を受けているが、混濁の割合は観察者によって様々であった
エンドポイント（サブグループ?）	混濁：核、核以外、皮質、後囊下, Merriam-Focht 評価法により分類された
観察時年齢	26%, 40 歳未満; 50%, 40-49 歳; 14%, 50-54 歳; 10%, 55 歳以上
経過観察期間	復旧清掃作業の開始から (1986-1987), 12 年後と 14 年後に検査
交絡因子が評価されているかどうか	喫煙, 年齢, 性別, 糖尿病, コルチコステロイド, 化学物質や放射線, 紫外線, 赤外線暴露する職業, 検査員の評価の変動
結果の説明	1817 例 (21%) が片目または両目に 1 期の後部皮質混濁, 1464 例 (17%) が 1 期の後囊下混濁, 90 例 (1.1%) が 2-5 期の核以外の混濁
しきい線量（信頼区間）	1 期の後部皮質混濁, 0.34 Gy (95% CI 0.18-0.51) ; 1 期の後囊下混濁, 0.35 Gy (95% CI 0.19-0.66)
1 Gy における有病率（95% 信頼区間）	1-5 期の核以外の混濁, 1.65 (95% CI 1.18-1.65) ; 1 期の後部皮質混濁, 1.51 (95% CI 1.09-2.10) ; 1 期の後囊下混濁, 1.42 (95% CI 1.01-2.00)
コメント	調整は検査員の間の変動に対しては行われたが、水晶体の写真は撮られなかった。ほぼすべての混濁が軽度で視覚に影響しないが、年齢はまだ若かった。個人線量は主に、電子常磁性共鳴線量推定の限定された比較セットにもとづいて調整された「公式線量」から推定されていて、実際の線量記録ではないため、個人線量の不確実性が存在する

**著者と刊行年**

**Chodick et al.(2008)**

参考文献	Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of radiation: a 20-year prospective cohort
------	--

研究のタイプ	study among US radiologic technologists. Am. J. Epidemiol. 168, 620-631
被験者数	放射線技師のコホートの間での、白内障の郵便質問票による自己報告有効なデータのある 35,705 名の作業者
被ばく時年齢	研究にエントリーする前に 14-43 年
性別分布	女性 83%
参加率	適格者の 54%
線量	顔や頸部への X 線の数の考慮から、累積職業放射線被ばくが推定された
放射線の種類	1 次 X 線被ばく
線量率	6 年未満から 13 年超にわたる多分割
評価手法	白内障と数々の潜在的リスク因子の郵便調査
エンドポイント (サブグループ?)	報告された白内障と報告された白内障手術
観察時年齢	~43-64 歳
経過観察期間	19.2 ± 1.8 年
交絡因子が評価されているかどうか	社会人口統計学, 生活習慣, 治療/投薬歴, 紫外線曝露の指標を含む >20 の変数
結果の説明	2,382 例の白内障 (591 例が 50 歳以下), 647 例 (183 例が 50 以下) の白内障摘出が報告された。ベースラインの質問で、顔または頸部への ≥3 回の X 線診断を報告した人は、その後に、より高い白内障罹患率が認められた: HR=1.25 (95% CI 1.06-1.47, P < 0.01)。15 歳以下の頭部への放射線治療: HR=1.41 (95% CI 1.00-1.99) (15 歳より上は 1.27 であり、統計的有意差はない)。(身体のあらゆる部分への) X 線診断の総数は白内障摘出と関連していた: HR=1.50 (95% CI 1.09-2.06)。頭部または頸部への放射線治療は HR=1.71 (95% CI 1.09-2.68)。職業放射線被ばく: 線量応答は ERR/Gy=1.98 (95% CI 0.69 から 4.65, P=0.15)。最も高い線量カテゴリと最も低い線量カテゴリの対比 (平均は 60 対 5 mGy) は HR=1.18 (95% CI 0.99-1.40, P=0.06)。白内障手術は ERR/Gy=1.50 (95% CI 3.43 から 6.43)
しきい線量 (信頼区間)	最も高い線量カテゴリ (60 mGy) と最も低い線量カテゴリ (平均 5 mGy) の作業者の間で、わずかに有意な違いがみられた
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	報告された白内障の合計について、HR/Gy=1.98 (95% CI 0.69 から 4.65)。白内障摘出について、HR/Gy=1.50 (95% CI 3.43 から 6.43)
コメント	大規模な研究。自己報告された白内障と白内障手術にもとづく。特に、限られたフィルムバッジの情報しかない、1955 年頃に雇われた場合については、明らかな線量の不確実性があるかもしれない

## 著者と刊行年

## Kleiman et al.(2009)

参考文献	Kleiman, N.J., Cabrera, M., Duran, G., Ramirez, R., Duran, A., Vañó, E., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Presentation abstract 511/D 656
研究のタイプ	横断スクリーニング研究
被験者数	78 名の心臓 IVR にかかわった医療従事者
被ばく時年齢	成人
性別分布	述べられていない
参加率	ボランティア, 参加率は不明
線量	不明
放射線の種類	X 線
線量率	遷延

評価手法	散瞳後の細隙灯検査, 3名の独立した観察者による評価
エンドポイント (サブグループ?)	PSC 水晶体変化と混濁
観察時年齢	心臓 IVR を行う医師については 22-69 歳 (平均 46.7 歳), 他の従事者については 20-58 歳 (平均 32.2 歳)
経過観察期間	心臓 IVR に従事した経歴である 1-40 年間
交絡因子が評価されているかどうか	治療歴が得られているが, 解析には用いられていない
結果の説明	心臓 IVR を行う医師の 18/42 は, 放射線被ばくと一致した後嚢下変化を有していた (10/18 が両側の変化, 12/18 が眼の防護をしていてもまれに, あるいは全くしていない, 13/18 が鉛のスクリーンを使用していなかった)。心臓 IVR にかかわる看護師または技師は 3/34 が軽度の PSC 変化を有していた
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	線量は不明。医師は看護師や技師よりも高齢。分割放射線被ばくは混濁を誘導するが, 年齢を除外する必要がある

## 著者と刊行年

Hsieh et al.(2010)

参考文献	Hsieh, W.A., Lin, I.-F., Chang, W.P., Chen, W.-L., Hsu, Y.H., Chen, M.-S., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in <sup>60</sup> Co-contaminated buildings in Taiwan. <i>Radiat. Res.</i> 173, 197-204 Chen, W., Hwang, J., Hu, T., Chen, M.S., Chang, W.P., 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. <i>Radiat. Res.</i> 156, 71-77
研究のタイプ	<sup>60</sup> Co 汚染住宅で慢性的にγ線被ばくしたコホートの混濁有病率の検査
被験者数	1998年の最初の検査時に20歳未満だった73名。4.7年後にもまた検査された。被ばくしていない100名の健康なボランティアの対照グループ (6-22歳)
被ばく時年齢	15歳までに被ばく
性別分布	女性 44%
参加率	87% が含まれている。情報の供与が無い場合, または, 他の健康状態がある場合は, 除外された
線量	推定累積線量: ~190 ± 357 mSv (平均), ~54 mSv (中央)
放射線の種類	慢性γ線照射 (15歳まで)
線量率	平均 7.4 ± 3.7 年の被ばく
評価手法	散瞳後の細隙灯検査
エンドポイント (サブグループ?)	LOCS-III 評価と小さな混濁を分類するための FLD (focal lens defect)
観察時年齢	14.9 ± 3.8 歳
経過観察期間	被ばくが終わってから <1 から >5 年後に検査
交絡因子が評価されているかどうか	年齢, 被ばくが終わってからの時間
結果の説明	最初と2回目の検査の間で, FLD の増加が認められ, 被ばくグループの FLD は有意に増加した (P=0.002)。被ばくは, FLD の増加が前部皮質で認められたことと相関があったが, 後部皮質や核では認められなかった
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	研究は, およそ 0.2 Gy の慢性放射線被ばくで, 軽度の混濁または前混濁が増加することを示唆した

## 日本の原爆研究

著者と刊行年	Cogan et al.(1949) Cogan et al.(1950)
参考文献	Cogan, D.G., Martin, S., Kimura, S.,1949. Atomic bomb cataracts. Science 110, 654-655 Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S., Ikui, H., 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48, 63-87
研究のタイプ	1949年のスクリーニング（原爆被爆後4年）
被験者数	爆心地から2000m以内の1000名、国勢調査ファイルからランダムに抽出、このうち231名が1000m以内
被ばく時年齢	観察時年齢を参照
性別分布	不明
参加率	述べられていないが、明らかに高い
線量	不明だが、高線量(<1000m)と低-中間線量(>1000m)を含む
放射線の種類	$\gamma$ +中性子
線量率	瞬間的
評価手法	検眼鏡と細隙灯（全員は細隙灯を受けていない；割合は不明）での検査
エンドポイント（サブグループ？）	放射線に特徴的な混濁（軸性混濁を意味するようだ）
観察時年齢	1949年に、ほとんどが16-20歳（18%）または6-10歳（12%）。60歳超はごく少ない
経過観察期間	4年
交絡因子が評価されているかどうか	他の眼の所見も記されている
結果の説明	爆心地から1000-2000mにいた769名に「放射線白内障」の症例はなかった。1000m以内の231名では81例の水晶体の異常が記されていたが、「疑問の余地がない放射線白内障の症例」と考えられていない
しきい線量（信頼区間）	—
1 Gyにおける有病率（95%信頼区間）	—
コメント	原爆被爆してから4年後のスクリーニング研究。彼らの「放射線白内障」の定義は、不特定多数の症例を除外しているかもしれない（例えば、38名に皮質混濁があったが、そのうちいくらかは放射線に関連しているかもしれない）

著者と刊行年	(N) Nefzger et al.(1969) (O 82) Otake and Schull (1982) (O 90) Otake and Schull (1990) (O 96) Otake et al.(1996)
参考文献	(N) Nefzger, M.D., Miller, R.J., Fujino, T., 1969. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963-1964. Am. J. Epidemiol. 89, 129-138 (O 82) Otake, M., Schull, W., 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 92, 574-595



	(O 90) Otake, M., Schull, W., 1990. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS 86 dosimetry system. Radiat. Res. 121, 3-13
	(O 96) Otake, M., Neriishi, K., Schull, W.J., 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. Radiat. Res. 146, 339-348
研究のタイプ	原爆生存者の層別無作為標本のスクリーニング
被験者数	(N) 2468 名：1963-1964 年に検査された広島 の 1627 名，長崎 の 841 名 (O 82) 2,125 名：広島 の 1394，長崎 の 731 名 (O 90) DS 86 線量のある 1983 名：広島 の 1325 名，長崎 の 658 名 (O 96) DS 86 線量があり，脱毛の情報がある 1742 名
被ばく時年齢	すべての年齢と胎内。(O 90) 胎内被ばく者は混濁の 1 症例のみとして含まれていない
性別分布	(N) や (O 82) のどちらも報告されていない
参加率	~70%
線量	線量グループ：(N) 「高」= $\geq 200$ rad の推定線量 (T 57 doses) または胎内の場合には $\geq 100$ rad ( $n = 1026$ )，「低」= 2000 m 以内であるが $< 200$ (または 100) rad ( $n = 789$ )；「最小」= 3000-9999 m ( $n = 388$ )。市内不在者 ( $n = 265$ ) (O 82) 市内不在者 = 263, 0 rad = 264, 1-99 rad = 627, 100-199 rad = 417, 200-399 rad = 368, 400-599 rad = 120, $\geq 600$ rad = 65, 不明 = 1。予備的な DS 86 の「空間」線量に広島で 0.9，長崎で 0.85 という遮蔽係数をかけたことにより推定された，100 m ごとのグループ線量のみ。現在では遮蔽係数はむしろ 0.4-0.7 に近いとされているので，平均線量はおそらく過大評価である (O 90) 76 名中 71 名に DS 86 線量がある (O 90 と O 96) 個々人の DS 86 線量が使用された
放射線の種類	$\gamma$ + 中性子
線量率	瞬時的
評価手法	検眼鏡 (+ 検眼鏡で陽性の場合には細隙灯)。検査員に線量を伏せていたが，被験者との交流の中で被ばく情報が伝わったかもしれないと示されている
エンドポイント (サブグループ?)	(N) 軸性混濁，皮質混濁，核混濁，多色性変化。84 例の軸性混濁が「放射線による混濁」と考えられた。おおよそ 70% が「疑わしい」か，「最小」( $< 1$ mm)，または「小さい」(1-2.4 mm)。残りは「中くらい」(~24%) か「大きい」(5 症例) (O 90) PSC 混濁になっておらず，線量が不明として棄却された記録を見直した後に 71 症例が使用された
観察時年齢	17-50 歳超 (他に規定のない限り)
経過観察期間	18-19 年
交絡因子が評価されているかどうか	(N) 年齢以外は述べられていない (O 82) 広島では $> 100$ rad のグループは $< 100$ rad のグループよりも 3-4 年若い (O 90) 高線量グループは有意に高齢と報告されている。参加率は被ばくグループの方が「市内不在者」または 0 線量のグループよりも多少高かった。質問データは，参加者が非参加者よりも彼らの視覚について心配していたと示している
結果の説明	(N) 84 例の軸性混濁—高線量グループで増加。皮質または核の混濁

しきい線量 (信頼区間)	<p>では線量に関係した違いはなかった。出生後被ばくと出生前被ばくの両方で線量による後部多色性変化の勾配が認められた。</p> <p>(O 82) 認められた 76 例の軸性混濁の見直しにもとづく</p> <p>(N) 軸性混濁の増加は高線量グループでのみ認められた。彼らは、「新しい」T 65 線量は、T 57 線量評価よりも広島において 2 倍から 3 倍低かったが、長崎の線量評価ではほとんど違いがなかったことを指摘した。</p> <p>(O 82) ベストフィットは、線形-<math>\gamma</math> と線形-中性子モデルで、<math>\gamma</math> に対して T 65 線量で約 1.1 Gy (95% CI 0.6-1.5) のしきい値 (使用する線量評価推定に依存) を持つようであったが、中性子について独立した線量効果は見られなかった (高い<math>\gamma</math> 線と中性子の相関による)</p> <p>(O 90) ベストフィットは、線量しきい値をどちらも持つ線形-<math>\gamma</math> 線と線形-中性子モデルであった。眼線量については、しきい値の最良推定値は、<math>\gamma</math> 線について 0.73 Gy (上限 95% CI 1.39), 中性子について 0.06 Gy であった。<math>\gamma</math> と中性子を合わせると、しきい値は 1.46 Sv (しかし 35% の線量の誤差補正を適用すると、もっともらしいしきい値は 1.54 と 1.68 Sv の間となるだろう)</p> <p>(O 96) 35% の個人線量の不確実性が織り込まれており、<math>\gamma</math>+10 中性子の眼線量が用いられており、しきい値は脱毛有りのグループでは 1.21 Sv, 脱毛無しのグループでは 1.41 Sv が推定されている</p>
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間) — コメント	<p>(N) 合理的に良い疫学的手法を用いた原爆被爆者の最初の白内障研究。限定的で、おそらく不正確である線量評価。個々人の線量評価はなされていない (N と O 82) が、(O 90 と O 96) では DS 86 線量を使用されている</p> <p>(N) <math>\gamma</math> と中性子の影響を別々に推定することができないが、その一方で O 82 と O 90 ではなされている。細隙灯は主に検眼鏡で陽性だった場合に使用されたため、混濁の確認は限られていた</p> <p>(O 90) <math>\gamma</math> と中性子には高い相関があり、特に 71 例の混濁症例だけでもとづいているため、<math>\gamma</math> と中性子の影響を分けて推定しようとする試みには疑問がある。したがって、約 1.4 Sv の<math>\gamma</math> 線と中性子を合わせた線量しきい値に、より意味があるだろう</p>

**著者と刊行年****Choshi et al.(1983)**

参考文献	Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 96, 560-579*
研究のタイプ	原爆コホートのスクリーニング研究。 $\geq 100$ rad のすべてと 0 線量の年齢と性別を調整したサンプルをスクリーニングするという試みが、以前の Nefzger (1969) の研究による軸性混濁か PSC 変化の評価に追加された
被験者数	被験者数: 被ばく時に出生前は 84 名, 出生後は 2301 名
被ばく時年齢	被ばくしてから 33-35 年後に検査。年齢は出生前から 50 歳以上まで
性別分布	女性 62%
参加率	被ばく時に出生後は適格者の 47%; 被ばく時に出生前は 29%。参加率は線量によって異なる
線量	T 65 DR 線量評価体系を使用
放射線の種類	$\gamma$ +中性子

線量率 評価手法	瞬時的 検眼鏡+細隙灯 (しかし、散瞳はほとんど使用されなかった)。水晶体の病変は写真に撮られた。検査員に線量グループは伏せられた
エンドポイント (サブグループ?) 観察時年齢	初期の軸性混濁。PSC の初期変化も検査された 181 (8%), <40 歳; 521 (24%), 40-49 歳; 739 (34%), 50-59 歳; 385 (18%), 60-69 歳; 367 (17%), 70 歳以上; 胎児期, 32-34 歳
経過観察期間 交絡因子が評価されているかどうか	33-35 年間 小さな軸性混濁と PSC 変化の評価では、眼科医の調査の間で相当の変動があったと記されていた
結果の説明	≥100 rad のグループでは<70 歳のすべての年齢に対して軸性混濁の増加があった。概して、≥100 rad のグループの 26.1% と対照の 20.3% が軸性混濁を有していた。RR: <40=13.8, 40-49=2.9, 50-59=2.7, 60-69=2.1, ≥70=1.4。PSC 変化と線量の関連は、より小さかった。線量に関係した違いは皮質と核の混濁では認められなかった
しきい線量 (信頼区間)	—
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	—
コメント	≥100 rad と被ばくなしの場合だけスクリーニングしたため、線量応答関係が評価できない。彼らは T 65 D 線量評価を用いた

著者と刊行年

(M) Minamoto et al.(2004)  
(N) Nakashima et al.(2006)

参考文献	(M) Minamoto, A., Taniguchi, H., Yoshitani, N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 80, 339-345 (N) Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. Health Phys. 90, 154-160
研究のタイプ 被験者数	原爆 AHS コホート内の検査研究 (M) 873 名 (N) (出生後に被ばくした者のみ) 701 名。眼科医が毎日の AHS 診療の一部にしか配置されなかったため、人数が限られたが、個人線量は特定の診療日に関してランダムであった
被ばく時年齢 性別分布 参加率 線量 放射線の種類 線量率 評価手法	143 名が胎内, 501 名が 0-13 歳, 229 名が 13 歳超 (平均は 8.8 歳) 女性 61% 93% が検査された 平均 0.52 Sv, 範囲 0->2 Sv (DS 02 線量評価) γ + 中性子 瞬時的 (M) 散瞳有りの検眼鏡と細隙灯検査, LOCS-II 評価。数名の検査員による検査 (観察者の再標準化は 6 か月ごとに繰り返され、>80% の一貫性が報告されたが、PSC 評価で観察者による有意な違いがみられた)。線量情報を持たない検査者が水晶体写真を撮影した (N) 1 名の眼科医によって水晶体写真が見直された
エンドポイント (サブグループ?) 観察時年齢 経過観察期間 交絡因子が評価されているかどうか	核, 皮質, PSC 混濁 54-94 歳, 平均 64.8 歳 55-57 年 参加率は放射線線量によって異なる。23 の様々な質問から得られた違いと 15 の実験室的指標について交絡の可能性が評価された。市、性別、年齢、喫煙が調整された

結果の説明	(分類された応答に対して) 比例オッズモデルが用いられ, 市, 性別, 年齢, 喫煙が調整された (N) 線量応答の傾斜が被ばく時年齢の増加につれて有意に減少する ( $P=0.02$ ) (しかし, これは観察時年齢の増加によっても同様であるので, どちらの方が重要な変数であるのか確かではない)
しきい線量 (信頼区間)	(N) 胎内被ばく者では線量応答がなかったが, これは, 被験者数の少なさと高線量を受けた割合がより小さいことによる統計的検出力の欠如を反映している (N) 皮質混濁が 0.6 Sv (95% CI <0-1.2) ; PSC が 0.7 Sv (95% CI <0-2.8) (これらの解析では胎内被ばく者を除いている)
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	(M) 混濁に対する OR: 核 1.12 (95% CI 0.94-1.30), 皮質 1.29 (95% CI 1.12-1.49), PSC 1.41 (95% CI 1.21-1.64)
コメント	比例オッズモデルは, 連続したレベルはそれに対応するオッズ比の増加を表すというかなり強い仮定に基づいて分類された混濁のスコアを用いているため, 解釈がいくらか難しい。最初の研究である (M) は評価の検査員間の変動にいくつかの問題があったが, (N) は 1 名の検査員による一様な評価であり, その結果はよく似ていた。注: これは, おそらく, 核, 皮質, PSC の混合型である「軸性混濁」の分類によらない初めての原爆研究である

## 著者と刊行年

Neriishi et al., (2007)

参考文献	Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. <i>Radiat. Res.</i> 168, 404-408
研究のタイプ	AHS コホートの白内障手術の有病率を判定するための検眼鏡検査
被験者数	200-2002 年の間の AHS 診断に参加した 3,761 名
被ばく時年齢	0 から 20 歳まで: 21% が 0-10 歳, 48% が 11-20 歳; 31% が 21 歳以上
性別分布	報告されていないが, 約 60% が女性
参加率	AHS 診療に来院した人全員 (適格者の ~70%)
線量	0->3 Gy (以前は Sv と呼んでいた)
放射線の種類	$\gamma$ +中性子
線量率	瞬時的
評価手法	白内障手術の形跡を判定するための検眼鏡検査
エンドポイント (サブグループ?)	外科的に取り除かれた白内障
観察時年齢	55-94 歳
経過観察期間	55-57 年間
交絡因子が評価されているかどうか	市, 性別, 年齢, 糖尿病で調整された解析
結果の説明	479 (12.7%) 名が白内障手術。線形の線量項が有意。線量の 2 乗の加算は有意でない ( $P=0.99$ ) 限られた線量範囲での解析: 0-1 Gy は OR 1.38 (95% CI 0.95-2.01, $P=0.10$ ); 0-0.5 Gy は統計的に有意でない (統計的検出力の欠如 - 1,200 名の除外と限られた線量範囲) 性別による年齢と市による年齢の相互作用があるけれども, 放射線線量との相互作用はなく, 線量応答関係は影響されない 最良推定値: 0.1 Gy (95% CI <0-0.8)
しきい線量 (信頼区間)	OR 1.39 (95% CI 1.24-1.55)
1 Gy における有病率 (95% 信頼区間)	
コメント	白内障の形態学的位置は示されていない。これは, <1 Gy の放射線線量が検出可能な白内障と関連しているという最初の重要な根拠である。

中性子の RBE を 5, 10, 15, 20, 25 と仮定したモデルが試された。RBE 10 は他のモデルよりもわずかによくフィットしたが、AIC 基準を用いるとその違いは大きくなかった

[注：これらのデータの制限は有病率のデータであることであるが、未公開の白内障手術（1986-2005）の発生率データも、線量との有意な相関と低い線量しきい値を示している]

---

【本表の略語】

NA (not available) データなし (—) ; PSC (posterior subcapsular) 後囊下 ; OR (odds ratio) オッズ比, CI (confidence interval) 信頼区間 ; LOCS (Lens Opacity Classification System) 水晶体混濁度分類体系 ; ARS (acute radiation syndrome) 急性放射線症 ; UV (ultraviolet) 紫外線 ; HR (hazard ratio) ハザード比 ; IC (interventional cardiology) IVR 循環器科 ; FLD (focal lens defects) 水晶体焦点欠陥 ; RR (relative risk) 相対リスク ; AHS (Adult Health Study) 成人健康調査 ; RBE (relative biological effectiveness) 生物効果比。

\*注 Otake et al.(1992) はこの研究を DS 86 線量評価体系を用いて再解析したが、そのデータはオリジナルと大きく矛盾していた（つまり、90% の軸性混濁がオリジナルでは 26%）ので、ここでは彼らの再解析を含めていない（参考文献：Otake, M., Finch, S., Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., Takase, T., 1992. Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors : a reanalysis. Radiat. Res. 131, 315-324）。





**CRIEPI チーム 118**

吉田 和 生  
大塚 健 介  
富田 雅 典  
岩崎 利 泰  
浜田 信 行  
星 裕 子  
野村 崇 治  
藤 通 有 希

ICRP Publication 118

組織反応に関する ICRP 声明／

正常な組織・臓器における放射線の早期影響と晩発影響  
—放射線防護の視点から見た組織反応のしきい線量—

---

2017 年 3 月 31 日 初版第 1 刷発行

監修 丹 羽 太 貫

翻訳 CRIEPI チーム 118

編集 I C R P 勧 告 翻 訳 検 討 委 員 会

発行 公益社団法人日本アイソトープ協会

〒113-8941 東京都文京区本駒込二丁目 28 番 45 号

電 話 代表 (03) 5395-8021

U R L <http://www.jrias.or.jp>

---

© The Japan Radioisotope Association, 2017

Printed in Japan

組版 株式会社 恵友社

ISBN 978-4-89073-261-6 C3345

【非売品】