

電離放射線の
非確率的影響

ICRP *Publication 41*

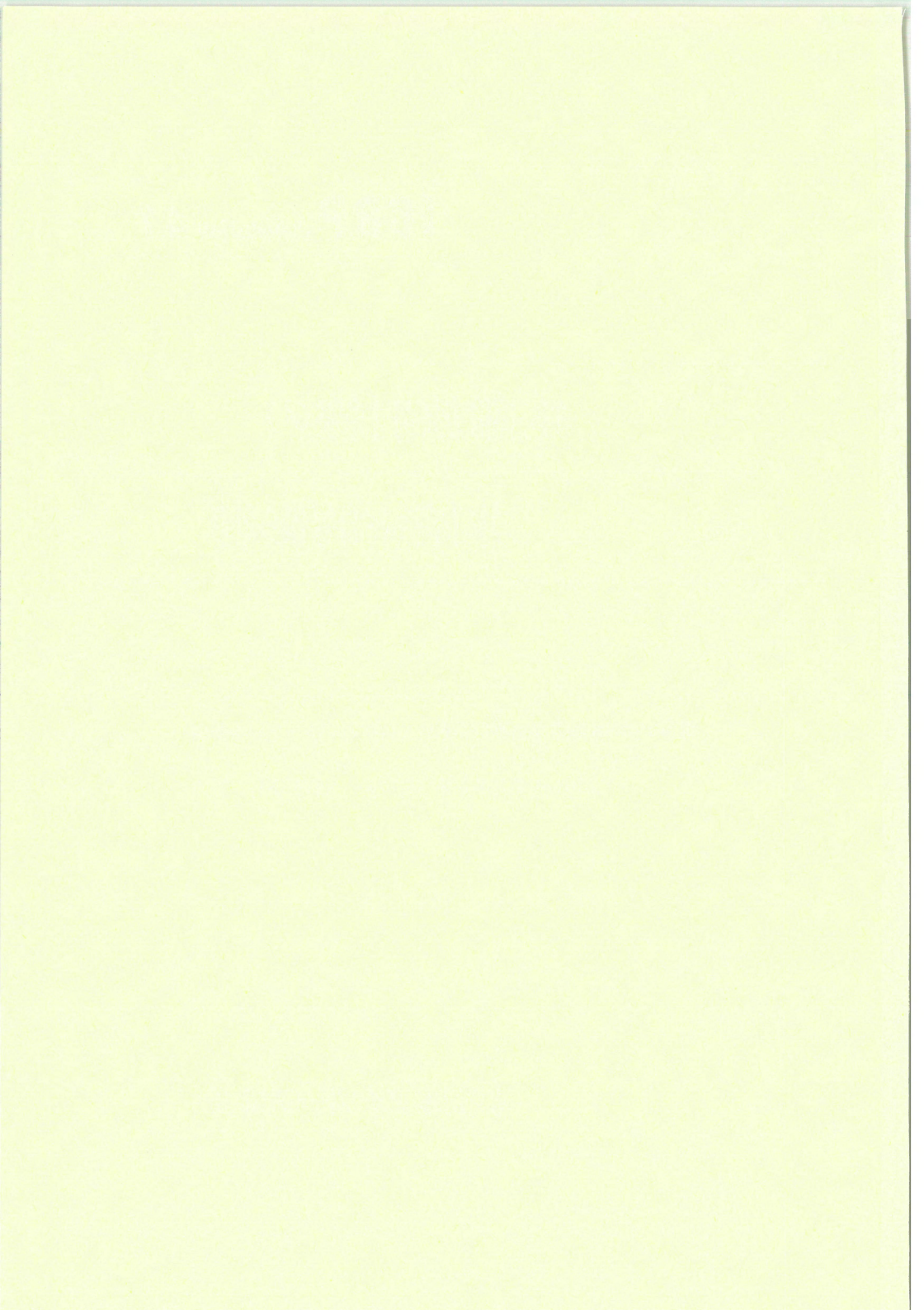
電離放射線の

非確率的影響

国際放射線防護委員会専門委員会 I の課題グループの報告書

1984年 5月に主委員会によって採択されたもの

社団法人 日本アイソトープ協会





Japanese Translation Series of ICRP Publications
Publication 41

This translation was undertaken by the following colleagues.

Translated by

Tamiko IWASAKI, Hiromichi MATSUDAIRA,
Sadayoshi KOBAYASHI

Editorial Board

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

.....
Eizo TAJIMA* (Chair)

Tatsuji HAMADA (Vice-chair)

Masami IZAWA**

Jiro INABA

Sukehiko KOGA**

Sadayoshi KOBAYASHI

Ichiro MIYANAGA

Yasuo YOSHIZAWA*

Yoshikazu YOSHIDA

.....
* ICRP member at the time.

** Former ICRP member.

邦訳版への序

本書は、ICRP Publication 41 として刊行された、ICRP 専門委員会 1 の課題グループの報告書

Nonstochastic Effects of Ionizing Radiation

(*Annals of the ICRP*, 14, No. 3 (1984) に発表)

を、ICRP の了解のもとに翻訳したものである。

ICRP は、ICRP Publication 26 (1977) において、いくつかの非確率的影響に関するしきい線量を示し、それに基づいて個々の臓器・組織に対する年線量限度を勧告した。しかし、これらしきい値を決めた根拠についてはほとんど言及されていなかった。今回発表されたこの報告書は、非確率的影響の生物学的基礎について述べたのち、臓器・組織別に実験および臨床で得られた結果を詳しく検討、評価し、現行の ICRP 勧告の根拠を示すものであって、この問題に関するはじめての ICRP Publication といってよい。胎児への影響は除かれているが、その一部はのちに ICRP Publication 49 “Developmental Effects of Irradiation on the Brain of the Embryo and Fetus” (1986) として発表されている。

翻訳は放射線医学総合研究所の岩崎民子氏と松平寛通氏の手になり、ICRP 勧告翻訳検討委員会による検討を経て成文となったものである。翻訳の労をとられた方々に感謝したい。

昭和 62 年 12 月

ICRP 勧告翻訳検討委員会

(ii)

日本アイソトープ協会
ICRP 勧告翻訳検討委員会

委員長 田島 英三 (立教大学名誉教授)

副委員長 浜田 達二 (日本アイソトープ協会)

委員 伊沢 正実 (日本原子力発電(株))

稲葉 次郎 (放射線医学総合研究所)

古賀 佑彦 (藤田学園保健衛生大学)

小林 定喜 (放射線医学総合研究所)

宮永 一郎 ((財)電力中央研究所)

吉澤 康雄 (東京大学医学部)

吉田 芳和 (日本原子力研究所)

目 次

	頁
I. 緒言, 目的, 範囲, 付託事項	(1)
II. 非確率的影響の定義と性質	(3)
III. 細胞および組織に対する放射線の影響: 一般原則	(6)
A. 細胞生存	(6)
B. 組織動態	(9)
C. 照射の分割および遷延の影響	(11)
1. 亜致死損傷の修復	(11)
2. 再増殖	(12)
D. 臓器の部分照射	(14)
E. 線エネルギー付与 (LET)	(14)
F. 修飾要因	(15)
G. 等効果関係	(17)
IV. 各種臓器・組織の反応	(21)
A. 皮 膚	(21)
B. 消化器系	(25)
C. 造血器系	(26)
D. 心臓血管系	(29)
E. 眼その他の感覚器	(30)
F. 神 経 系	(32)

(iv)

G. 生殖器系	(34)
H. 尿 路	(37)
I. 呼吸器系	(38)
J. 筋・骨格系	(39)
K. 内分泌系	(40)

V. 種々の臓器・組織の放射線感受性との関連における

現行の線量限度	(42)
---------	------

VI. 結論および勧告

A. 現在ある線量効果データの質と意味合い	(46)
B. 線量当量限度を確立するための根拠および 現行の限度の妥当性	(47)

VII. 文 献

(52)

I. 緒言, 目的, 範囲, 付託事項

この報告書の目的は電離放射線の非確率的な生物学および健康への影響を, とくに放射線防護における線量限度に対するそれらの意味合いとの関連で検討することである。この報告書は次の付託事項に基づいて ICRP 専門委員会 1 の課題グループによって作成された:

“非確率的影響の定義と反応の生物学を, その損害および異なる組織間の相違とに重点をおいて考察すること。そして, これらの要因と ICRP 勧告の現在の理解との両立性を決定すること。各特定の組織について, 放射線防護にとり最も関連深い現象を決定すべきこと, また確率的範ちゅうの反応と非確率的範ちゅうの反応間の相互作用の可能性とその放射線防護上の重要性を考察すべきこと。”

以下の報告書ではこれらの考察を扱うが, それらが多岐にわたるため, 徹底的に論議しようとは試みていない。そのかわりに関連した実験データおよび臨床データの分析に基づいて最も重要と思われる組織・臓器にとくに留意して, 種々の問題点の一つ一つの簡潔な, しかし批判的な概観を行っている。胎児照射の影響は別に取り扱われる予定なのでここでは取り上げていない。

この課題グループのメンバーは

A.C. Upton (委員長)

J.M. Brown

G.W. Casarett

S.B. Field

T.A. Lincoln

H.R. Withers

(2)

であった。

1981～85年の期間の専門委員会1のメンバー構成は次の通りであった：

D.J. Beninson (委員長)

H. Matsudaira

S. Abrahamson

B. Modan

G.W. Barendsen

K. Sankaranarayanan

V.P. Bond

W.J. Schull

J.I. Fabrikant

G. Silini

S.B. Field

A.C. Upton

A.M. Kellerer

D.C. Wu

J. Lafuma

II. 非確率的影響の定義と性質

Publication 26 で ICRP は、放射線防護の目的で“確率的影響”と“非確率的影響”とを分け、“非確率的影響”とは、その影響の起こる確率と重篤度の両方が線量とともに変わり(図1)、線量反応関係にしきい値がありうるような影響であると示唆した。これに対して“確率的影響”とは、重篤度ではなくその影響の起こる確率だけが、しきい値のない線量の関数とみなされる影響であるとした(ICRP, 1977a) (図1)。主な確率的影響は遺伝的な影響と発がんと考えられた。

この報告書では、非確率的影響は、単一の細胞あるいは少数の細胞の傷害から生ずるであろう確率的影響とは異なり、影響をうけた組織中の相当な数あるいは割合の細胞の傷害が集合した結果生ずるような種類の損傷を含むと考える。また、非確率的影響の重篤度が損傷をうけた細胞の数あるいは割合に依存するとすれば、影響を生ずるためのしきい線量はその損傷を検出する方法の感度に依存すると推論できる。さらに、影響が検出される時期は傷害の時間的経過に依存するであろう。この経過はそのもとになっている損傷が照射後の時間とともに修復または進行する程度によって変わるであろう。

組織傷害の現れ方は、それぞれの組織に非常に特異的な場合がある、傷害の細胞機構に依存して組織ごとに異なる。水晶体の白内障、皮膚の悪性でない損傷、血液学的不全症を起こす骨髄細胞の枯渇および、受胎能力の減退を招くような生殖腺細胞の損傷がその例である。非確率的影響はまた、身体の大部分の臓器に共通して存在する血管または結合組織成分の損傷にも一部は依存するかもしれない。

全部ではないにせよ、ほとんどの非確率的影響の病因には細胞死が決定的

(4)

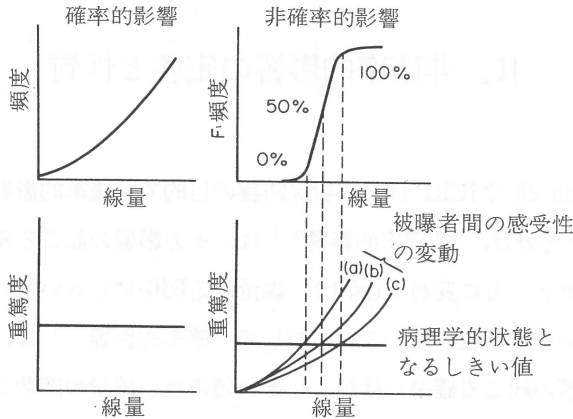


図 1

確率的影響と非確率的影響との線量効果曲線における特徴的相違。非確率的影響は線量によってその頻度も重篤度も変わる。非確率的影響のメカニズムには影響が表面に現れない初期の諸段階で、それ自身は観察できるような細胞死とその他の確率的影響を含んでおり、任意の種類非確率的影響に関する線量反応関係の形は、その影響が記録された段階と重篤度に依存する。上下の図は、病的状態として定義されたある非確率的影響の頻度と重篤度とが、いろいろな感受性をもつ個人の集団において、線量とともにどのように増加するかを示したものである。影響の重篤度は、一番高い感受性をもつ人々（下図の曲線 a）で最も急激に増加し、この a 集団の方が感受性の低い亜集団（曲線 b と c）におけるよりも低い線量で、ある病的状態として臨床的に検知できるしきい値に達する。いろいろな亜集団が同一の重篤度のしきい値となる線量範囲が上の曲線上に反映されている。それは全集団における病的状態の頻度を示し、集団のすべての人々がある決められた重篤度しきい値を超えるのに十分な線量になってはじめて頻度は 100% に達する（本文を見よ）。

な役割を果たしている。他の機構もまた関与しているかもしれないが、*in vivo* での組織の反応は細胞生存に関する研究から導かれた一般的特性に従っている。たとえば、1 分割当たりの線量の減少あるいは線量率の減少は通常障害低減効果をもたらす。それゆえ、非確率的影響の線量および照射後の時間に対する関係は、影響をうけた組織内での細胞生存、決定的な標的細胞とその子孫の照射後の動態、および組織の構造に大きく依存している。

このことから、比較的重要な非確率的影響の多くは長い潜伏期間の後には

じめて現れる。このため、被曝の様式にもよるが、数週間以内に現れる早期影響と照射後何か月あるいは何年も経ったのちにはじめて現れる晩発影響とに分けると便利である。

この報告書ではしきい線量という用語は、ある特定の影響が被曝した人々の少なくとも1～5%に生ずるのに必要な放射線の量を表すのに用いる。たとえば、皮膚紅斑の場合、しきい線量は1回照射で約6～8 Gyで、これは一過性脱毛を起こすのに必要な線量(3～5 Gy)よりも高いが、後述するように、乾性落屑、湿性落屑および壊死のようなその他の皮膚の非確率的影響を起こすのに必要な線量よりも低い。

ある特定の影響を生じさせるのに必要な放射線の量を表すために用いられるしきい線量に対して、耐容線量という用語は臨床的に有害な非確率的影響を起こすことなしにある組織が耐えうる最大線量を表すのに用いる。同様に、組織耐容性という用語は、そのような影響を起こさずに照射に耐える組織の能力を表すのに用いる。

人における非確率的影響についての線量効果関係に関する利用しうる知見は、有害な副作用を起こした、あるいは起こさなかった線量および放射線の条件とを記述した、放射線治療の経験からおもに得られている。しかしながら、このような副作用の記録は通常、重篤度の比較的粗い尺度、すなわち大まかな臨床症状に頼っている。それゆえこの報告書で使用する耐容性という用語は一般に、問題とする影響の明白な証拠なしに、ある組織が照射に耐えうる能力をさしている。それは、より軽い重篤度の(すなわち臨床症状として現れていない)影響がまったくないことを意味するものではない。“臨床的に有意”という言葉は、単に検出できるだけでなく、顕著な徴候、症状あるいは機能障害を伴うレベルの重篤度を表すのに用いられる。

III. 細胞および組織に対する放射線の影響：一般原則

A. 細胞生存

この論議の中で用いる細胞生存という用語は、細胞が無限に増殖し、かつ娘細胞のコロニーを形成する能力と定義される。細胞の増殖能を失わせるのに必要な平均線量は、その代謝的あるいは機能的活性を失わせるのに必要な平均線量よりも一般にはるかに低い (Rubin and Casarett, 1968; Hall, 1978)。したがって、ここで用いられる細胞死という用語は、必ずしもその生活力その他の機能を喪失をすることなく、細胞の増殖能を喪失することを意味する。

細胞増殖に対するまず最初に観察しうる照射の効果は、細胞が分裂周期のG₂期でとまってしまうことにより細胞の分裂開始が遅れることであることが特徴的である。遅延の期間は線量に依存する。10~15 Gyの線量で生ずる遅延は、いろいろな種類の哺乳動物の細胞と組織の完全な1分裂周期にほぼ近い (Denekamp, 1975)。

照射された細胞が分裂を再開しようとするときに細胞は最も死にやすい。しかし、死は最初の分裂のときに起こるとは限らず、とくに低線量では次の分裂あるいはその後の分裂まで延期されることがある。数種類の細胞——たとえば小リンパ球と卵母細胞——では、細胞死は通常、分裂を試みる前の間期間に起こる。細胞死と組織機能喪失との関係は複雑で、その時期も程度もその特定組織の機能と増殖動態に依存する。

コロニー形成能を残している細胞の割合は、線量の増加とともに減少する；線量生存率関数は通常図2に示される形をとる。低LET放射線の急照

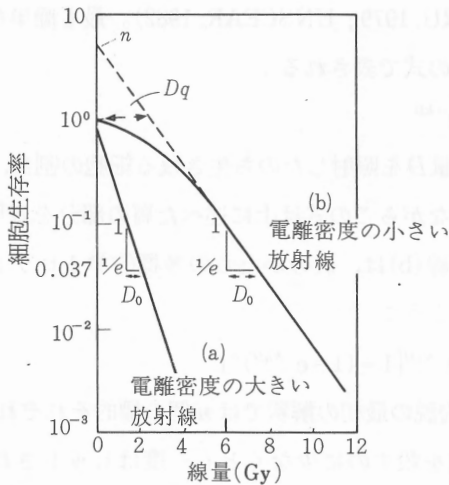


図 2

低 LET 電離放射線と高 LET 電離放射線を受けた哺乳動物細胞の生存率曲線。細胞の生存率を対数目盛で、線量を直線目盛でプロットしてある。電離密度の大きい放射線では、線量反応曲線は直線となるかもしれない生存率が 37% に低下するのに要する線量の勾配 D_0 という 1 つのパラメータで特徴づけることができよう。X 線のような電離密度の小さい放射線では、線量反応曲線は最初に肩があり、その後直線あるいはほとんど直線となる部分が続く。この曲線は 3 つのパラメータのうちの 2 つで特徴づけられる。すなわち曲線の指数関数的部分で生存率が 37% に減少するのに必要な線量 D_0 ；図に示す外挿値 n あるいは D_q 。これら生存率曲線のパラメータには $\log_e n = D_q/D_0$ の関係がある (Hall, 1978 による)。

射では、線量生存率曲線には最初のゼロでない勾配をもつ部分があり、ついで単位線量当たりの細胞致死効果の増加する領域がある。線量生存率曲線の最初の肩の領域から先の部分は、通常指数関数的である。図 2 に示すように、曲線の終わりの部分を線量ゼロへ外挿して、パラメーター n と D_q が定義される。 n の値は低 LET 放射線では比較的大きく、高 LET 放射線では比較的小さい。低 LET 放射線で、図 2 に示すものと違った生存率曲線、たとえば単一の指数関数曲線とか、下方に連続的に曲がった曲線なども、ある種の細胞ではありうる。

観察された線量生存率曲線の形を記述するためにいろいろなモデルが定式

(8)

化されてきた (ICRU, 1979 ; UNSCEAR, 1982)。最も簡単なものは単一指数関数モデルで、次の式で表される :

$$S(D) = e^{-kD} \quad (1)$$

ここで $S(D)$ は線量 D を照射したのち生き残る細胞の割合、 $k (=1/D_0)$ は定数である。しかしながらこの式は上に述べた肩の部分表現していない。

図 2 に示した曲線 (b) は、次のかたちの多標的単 1 ヒットモデルによってよりよく記述できよう :

$$S(D) = e^{-k_1 D} [1 - (1 - e^{-k_n D})^n] \quad (2)$$

ここで k_n は、標的説の最初の解釈では n 個の標的それぞれの感受性を表し、そのどれもが細胞を殺すのに少なくとも一度はヒットされなければならない。この式によると、 $-k_1$ で与えられる初期勾配と $-k_0$ で与えられる終わりの勾配があり、 $k_0 = k_1 + k_n$ である。この式は上の記述とよく合う。

次のモデルは、線量生存率曲線の連続的に曲がっている肩の部分を表すのにしばしば用いられる :

$$S(D) = \exp - (\alpha D + \beta D^2) \quad (3)$$

ここで α と β は定数である。このモデルによると、細胞に対する放射線の致死効果は“単 1 ヒット” (αD 項で表される) または“2 ヒット” (βD^2 項で表される) 機構のいずれかによって引き起こされると説明される。単 1 ヒット機構は、細胞の生存に関し“すべてか無か”の効果を記述しようと意図されており、一方 2 ヒット機構は、1 つ 1 つでは細胞死を起こさない 2 つのはなれてはいるが近接して細胞内空間に生じた亜障害の間の相互作用によって生ずる効果を記述しようと意図されたものである。

上述のモデルはすべて、ゼロでない初期勾配を有しているが、このことは放射線防護にとって重要な意味をもっている。他のモデルも提案されており、そのあるものは初期勾配が有限の値ではないが、これらは上述したモデルよりも、利用できる実験的証拠との一致性が少ないと一般に考えられている。

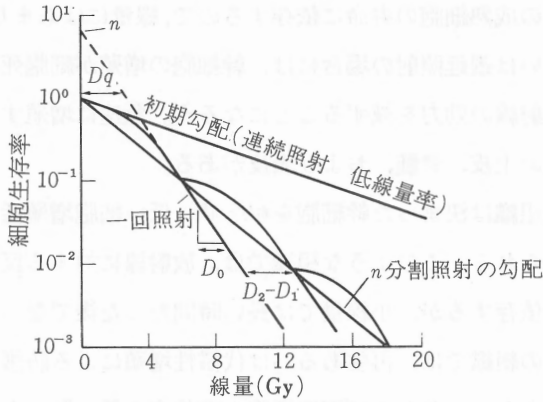


図 3

低 LET 放射線を 1 回あるいは分割照射したときの細胞の生存率曲線の模式図。2 回の照射の間に亜致死損傷が修復される程度は、放射線が 2 回の照射で与えられたとき、ある一定割合の細胞を殺すのに必要な総線量 (D_2) と、その線量が 1 回照射で与えられた場合に、同じ割合の細胞を殺すのに必要な線量 (D_1) との差で与えられる。

上のかたちの実験的に得られた生存率曲線は、*in vitro* だけでなく *in vivo* の影響についても観察されている。しかし、 n 、 D_q および $D_2 - D_1$ の値(図 3) は、分離された状態で照射された細胞に対するよりも、*in situ* で照射された細胞に対する方が大きい傾向があり、このことは細胞が *in situ* で亜致死損傷をよりよく修復できることを示している (UNSCEAR, 1982)。

B. 組織動態

組織を構成している細胞が正常に置き換わる速度とそれら細胞の増殖、分化、老化および喪失の細胞集団動力学は、組織によって幅広いちがいがあがる。これらの相違は、ほとんどの細胞における放射線傷害の発現が細胞分裂まで遅らされるので、いろいろの組織が放射線の影響を現す速さに影響する。急速に増殖する組織には、概して増殖性の細胞コンパートメントを生ずる決まった幹細胞コンパートメントと、分化していて機能する分裂の終わった細胞のコンパートメントが存在する。放射線誘発傷害の現れる時期は、比較的

放射線抵抗性の成熟細胞の寿命に依存するので、線量にはあまり依存しない。分割照射あるいは遷延照射の場合には、幹細胞の増殖が細胞死に対して代償的に働き、放射線の効力を減ずることになろう。急速に増殖する組織の例としては腸粘膜の上皮、骨髄、および表皮がある。

他の種類の組織は決まった幹細胞をもたず、低い細胞増殖活性によって概して特徴づけられる。このような組織では、放射線に対する反応の起こる時期は、線量に依存するが、小線量では長い時間たった後でないところないであろう。この種の組織では、再生あるいは代償性増殖による防護はほんのわずかしき期待できない。たとえば実質細胞の交代率の低い肝、あるいは内皮細胞の交代率がやはり低い血管などがそれである (Michalowski, 1981; Wheldon, Michalowski and Kirk, 1982)。

組織・臓器は増殖率の異なるいろいろな細胞からできているので、放射線傷害の発現はある組織内のすべての細胞集団コンパートメントで同時には起こらない。そのうえ、分割照射あるいは遷延照射では、放射線傷害の発現は細胞動力学を変える代償性増殖および他のホメオスタシス過程によって複雑になる傾向がある (Fabrikant, 1971)。

たとえ標的細胞の死にしきい値がないとしても、組織レベルでは、いろいろな機構によって組織機能の欠陥に対するしきい値が存在することになる。このことは組織によっていろいろな程度で起こりうる。これらの機構のいくつかを次に示す：生き残った細胞による再増殖；分化し、成熟し、そして機能をもつ細胞が、幹細胞コンパートメントの損傷の現れるのを緩和する能力、分化した細胞の供給を維持しようと代償性変化をする組織の能力、および機能的予備能力である。これらの機構は、組織機能を顕著に喪失させるのになぜ通常は比較的大線量を必要とするのか、またこのしきい値がなぜそれぞれの組織と機能とに依存するのかを説明するものであろう。

C. 照射の分割および遷延の影響

ある線量を2回あるいはそれ以上の線量に分割して照射すると、その生物学的効力は減少するであろう。この効果に寄与する2つの主要因は、亜致死損傷の修復と再増殖による致死的傷害をうけた細胞の置換である (Withers, 1969; UNSCEAR, 1982)。これら要因については以下にもっと詳細に考察する。別の種類の細胞内修復——たとえば“潜在的致死損傷 (PLD) の修復”と“遅い修復”——が生存率の増加に同じように寄与しているかもしれない (UNSCEAR, 1982)。細胞の置換は影響をうけなかった部分からの照射されなかった細胞の移動によっても起こりうる。

細胞内修復と細胞の置換の効果に対抗するものとして、生き残った細胞集団の放射線感受性の高い細胞周期段階への再移行が、ある条件下では、分割照射をした方がある与えられた線量による細胞致死の効力を増加させることがある (Withers, 1969; UNSCEAR, 1982)。

腫瘍組織内での分割照射に反応して低酸素葉の再酸素化が起こって、一定の総線量の腫瘍細胞致死効力が増加することがありうるけれども、正常組織では低酸素細胞の重要性ははるかに低い (UNSCEAR, 1982)。

1. 亜致死損傷の修復

生存曲線の最初の肩の部分によって示されるように、低 LET 放射線は高線量域よりも低線量域の方が単位線量当たりの効果が一般に低いという事実は、細胞がその増殖能を失うためにはある量の亜致死損傷を蓄積しなければならないことを意味するものと説明されてきた。このような亜致死損傷のかなりの程度が修復可能であるという証拠は、数分あるいは数時間の間において分割した場合、次々と与えられる線量の致死効果は完全には加算性でないことで示される；すなわち、低 LET 放射線が1回でなく2回に分けて与えられた場合、ある与えられた割合の細胞を殺すのに必要な線量は、照射間の

(12)

時間(数時間まで)とともに増加する(Elkind and Sutton, 1960)。問題とする照射間隔の間における亜致死損傷の蓄積と修復の程度は、外挿値 n の大ききで示される(図2);しかし、組織に対する複雑な機能的影響について n の数値をはかることは不可能である。組織の修復能を算定する一つの方法は、放射線を2回に分けて与えたときに、あるきまった割合の細胞を殺すかあるいはあるきまったレベルの傷害を生ずるのに必要な線量 D_2 と、線量が1回照射で与えられるときに(D_2 を与えたとき)同じ割合の細胞を殺すかあるいは同じレベルの傷害を生ずるのに必要な線量 D_1 との差、($D_2 - D_1$)で与えられる(図3)。照射の分割回数が多い場合、亜致死障害の修復はそれぞれの線量について起こり、多分割照射の線量生存率曲線は図3で示される形となる。これらの条件下では、修復を示すのに $D_2 - D_1$ を使用することは適切ではない。1回の線量が小さくなればなるほど、次回の照射までに起こる修復は増加するので、各々の増分によって加えられる全傷害(しかし表現されない)の中、亜致死損傷の形をとるものの割合が次第に大きくなり(図3)、そして修復不能の損傷に由来する致死的傷害の割合が増加する。ある線量が分割して与えられた場合、その致死効力を減少させる諸要因は、線量が長期間にわたって連続的に与えられたときにはその致死効力をさらに減じさせるであろう(Hall, 1978; UNSCEAR, 1982)。しかしながら最終的にはすべての亜致死損傷は修復され、致死損傷だけが残るような線量率に到達する。図4の上の実線で示したこの限界の線量率は、一般に 2×10^{-3} Gy/分を超えた値である(UNSCEAR, 1982)。

2. 再増殖

照射は線量に依存した長さの分裂遅延を起こし、その後細胞の再増殖が始まる。いろいろな線量率で連続照射した場合、細胞の置換がどの程度細胞死を相殺できるかを、図4の上の実線よりも上方の破線で示した。細胞の置換が細胞の喪失を完全に相殺できるようになる線量率は、問題とする細胞の増

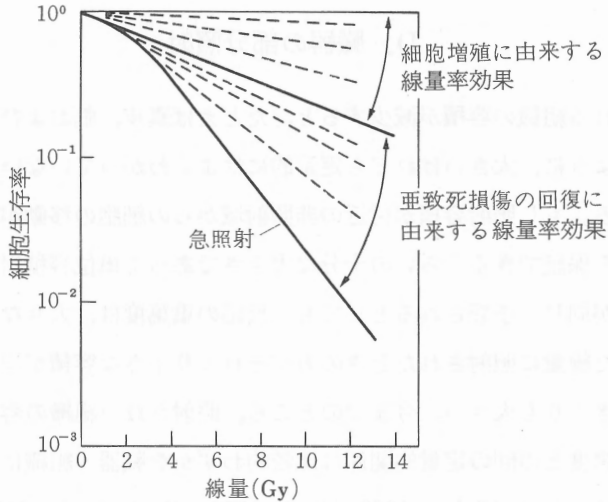


図 4

放射線の亜致死損傷の修復と細胞増殖とに由来する線量率効果の説明。X線または γ 線の急照射により照射された細胞の線量反応曲線(下の実線)は、最初幅広い肩をもっている。線量率が減少するにつれて、生存率曲線の勾配はゆるくなり、外挿値は1になる傾向がある。これは照射中に起こる亜致死損傷の修復を反映している。このような損傷が完全に修復された場合に相当して、勾配はある限界に達する(上の実線)。もしも、線量率がさらに減少して、被照射細胞集団の細胞周期でかわるある限界値以下になると、照射中に細胞増殖が起こることがあり、照射がさらにひきのばされると線量率効果がさらに加わる。(Hall, 1978を修正)。

殖能力に依存して、組織により著しく異なる。幹細胞が異常に高い増殖能力を有するラットの小腸では、組織は4 Gy/日という高い線量率にある限られた時間耐えることができる(Quastler *et al.*, 1959)。これに反し、増殖の遅いイヌの精巣は、イヌを生涯にわたって毎日照射した場合、わずかに1.7~5 mGy/日の線量率に耐えることができるだけである(Casarett and Eddy, 1968; Fedorova and Markelov, 1978, 1979)。細胞増殖率の低い多くの組織の限界の線量率はよくわかっていない。

D. 臓器の部分照射

照射される組織の容積が減少すると、たとえば真皮、脳および脊髄などでみられるように、大きいけれども定量的にはよくわかっていない障害低減効果が起こる。もし照射容積が付近の非照射域からの細胞の移動が要因とならないことを保証できるくらいの十分な大きさであって単位容積当たりの細胞致死効果が同じと予想されるとしても、反応の重篤度は、大きな容積がある与えられた線量に照射されたときの方がそれより小さな容積が同線量に照射されたときよりも大きい。今までのところ、照射された組織の容積と生じた傷害の重篤度との間の定量的関係は比較的わずかな臓器・組織についてしか決められていない (Cohen, 1966; Eads, 1972; Peel *et al.*, 1982)。

対をなしている臓器 (耳下腺または卵巣のような) の一方が照射された場合、無傷の反対側の臓器の生理的予備があるため、からだ全体としては正常レベルの機能を維持することが通常十分可能である。臓器の一部分だけが照射されたときにも、大きな機能的予備をもった臓器 (たとえば肝、肺) には同じ考え方が当てはまる。

E. 線エネルギー付与 (LET)

LETが増加するにつれて照射された細胞の線量生存率曲線の最初の勾配も最後の勾配とともに急となり (図5), 亜致死傷害の蓄積の細胞致死への寄与は比較的少なくなり, そして分割照射の間での亜致死損傷の修復 ($D_2 - D_1$ で測られた) はそれに応じて減少する。潜在的致死損傷 (PLD) と“遅い修復”も LETの増加とともに減少する (UNSCEAR, 1982)。これら各要因の結果として, 高LET放射線のRBEは線量あるいは分割当たりの線量の減少とともに増加し (Fowler and Morgan, 1963; Field and Hornsey, 1979) (図6), そして単1ヒット事象だけが有効であるような低線量あるいは低線量率

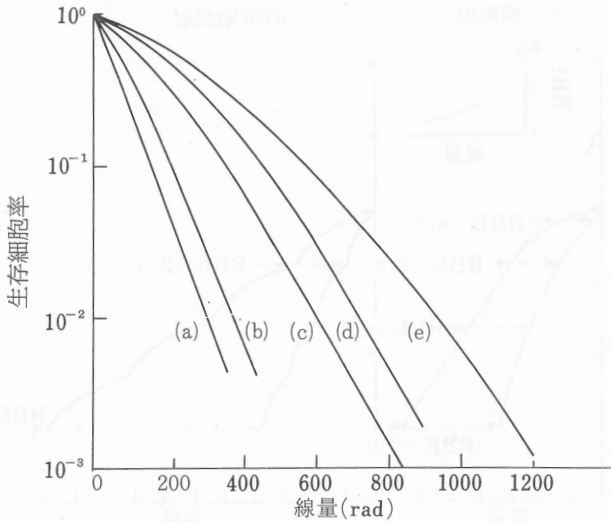


図 5

LET の異なる放射線に *in vitro* で照射されたヒト腎細胞の生存率曲線 (Bar-
 endsen, 1968 を基にした Field, 1976 から転載)

曲線	放射線	LET (keV/ μ m)
(a)	3.4~5.2 MeV α 粒子	86~140
(b)	8.3 MeV α 粒子	60.8
(c)	26.8 MeV α 粒子	24.6
(d)	6.3 MeV 重陽子	11.0
(e)	200 kVp X線	2.5

においてのみ一定値に近づく (式 2 および 3)。

LET の増加と共に減少する細胞内障害の修復とは対照的に、再増殖は
 LET とは無関係のようである (UNSCEAR, 1982)。

F. 修飾要因

種々の内的あるいは外的要因が、正常な細胞と組織の放射線に対する反応
 (必ずしも放射線感受性とは限らない) を修飾することが知られている。こ
 れらには、分化の程度、細胞増殖の速度、照射時の年齢、酸素圧、温度、血
 流、遺伝的背景、生理学的条件、ホルモンのバランス、いろいろな化学物質、

(16)

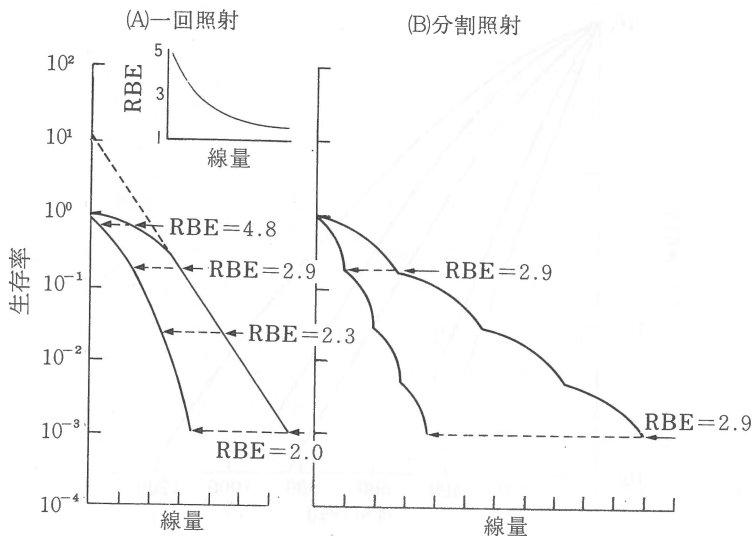


図 6

X線あるいは速中性子線に照射された哺乳動物細胞の典型的な生存率曲線。

A. 1回照射 X線では生存率曲線は最初の部分に大きな肩がある；速中性子線では、最初の肩はもっと小さく、最終勾配はもっと急である。生存率曲線の形がちがうため、挿入図に示すように、RBEは低線量では大きく、線量の増加とともに小さくなる。

B. 分割照射 RBEがそれぞれ2.9であるような(図Aに示すように)、X線あるいは速中性子の等4分割照射の効果を示す。各々の生存率曲線の肩がそれぞれの分割照射のたびに現れるので(もし亜致死傷害が十分に回復するのに十分な時間が与えられれば)4分割照射に対するRBEは、分割当たり線量と同じ線量を1回照射したときと同じである。したがって、Aに挿入した線量とRBEとの関係を示した曲線は、1回線量にも、あるいは分割照射の場合には分割当たりの線量にも適用できる。

ストレス、外傷、およびその他の傷害がある (Hall, 1978; Elkind, 1980; UNSCEAR, 1982)。

組織の放射線に対する反応に影響を与える要因のうちで、放射線防護の実際面で最も重要な要因は多分照射時の年齢であろう。成長しているときに顕著な反応を示す、たとえば骨や軟骨は、成長の終わった段階では比較的反応しにくい。他方、卵巣では不妊のしきい値は年齢がすすむにつれて減少する。

G. 等効果関係

組織損傷の重篤度と総線量、照射当たりの線量、照射回数、および全体の照射期間との関係を定量化しようと多くの努力がなされ、様々な数学的モデル、すなわち等効果式が得られている (Strandquist, 1944; Cohen, 1966; Ellis, 1968; Kirk *et al.*, 1971; Orton and Ellis, 1973; Barendsen, 1982; Cohen and Creditor, 1983)。これらモデルと式は放射線治療の研究および臨床腫瘍学においては有用であった。しかし、放射線防護との関連性は限られている。なぜならば、それらは放射線治療後に重い合併症が生じないことで判断される、組織の最大耐容レベルにおいてのみ適用しうるもので、すべての組織あるいはある組織内でのすべての反応に同じように適用できないであろうからである。さらに多数月または多数年に及ぶ多数回の分割照射あるいは遷延照射への外挿はかなりの不確かさを伴う。それにもかかわらず、これらの関係は放射線治療よりもさらに長期間にわたって与えられる被曝あるいは事故後に起こるかもしれないような、線量率が継時的に変化する場合の被曝のしきい線量を推定するのに全く価値がないとはいえないであろう。

もっとも広く知られている式のひとつは、放射線治療時に正常組織が耐えられた X 線あるいは γ 線の最大線量と線量分割の様式との関係を表す Ellis (1968) によって提案された式である：

$$\text{総線量} = (\text{NSD}) N^{0.24} T^{0.11} \quad (4)$$

ここで N は照射分割の回数、 T は日数で表した総照射期間、NSD は“名目標準線量 (nominal standard dose)”として知られている定数である。最も単純な意味では、NSD は 1 回の短時間照射として与えた場合に耐えられるであろう最大線量である。この式は経験式で、既知のいかなる生存曲線またはモデルにも基づいたものではない。 N のべき指数は組織によって異なり、一般に照射後長期間ののちに効果が現れるような組織では大きい；たとえば、

(18)

脊髄の損傷による麻痺に対しては0.4, 他方皮膚の損傷に対しては0.24である。しかしながら上述の理由により, この式を N と T の値が大きい場合に外挿するのは非常に不確かである。

この式は低線量率照射の影響を考慮に加えるために, 次のように修正されている (Kirk *et al.*, 1971):

$$D_{\text{inst}} = 0.8 \dot{D} T^{0.71} \quad (5)$$

ここで \dot{D} は1日当たりのGyで表された一定線量率に等しく, D_{inst} はそれと等価の急照射の線量である。

Walinder(1981)は変化する線量率に用いることができるようさらに修正を加えた。すなわち:

$$D_{\text{inst}} = \int_0^T 0.568 \dot{D}(t) (T-t)^{-0.29} dt \quad (6)$$

しかし, N あるいは T の値が大きい場合に式(4)~(6)を外挿することは不確かさが非常に大きく, N の増加による障害低減効果を過大評価し, T の増加に伴う障害低減効果を過小評価しがちである。

分割当たりの線量が小さい場合の効果をもっとよく近似できると思われる別の考え方があり, それは式(3)で与えられる生存曲線モデルに基づいている。すなわち:

$$E = \alpha D + \beta D^2 \quad (7)$$

ここで E は線量 D のときのあるきまった効果を示す。この式では治療期間は考慮に入っておらず, 別に考えなければならない。 α と β の値は問題とする特定の効果と照射条件に依存する。 βD^2 項の寄与は, 空間的にも時間的にも互いに近接して起こらなければならない細胞内の垂損傷間の相互作用に依存するので, 線量と線量率に大きく依存する。従って非常に低い線量と線量率では, 放射線に対する反応は α によって決まるが, これは測定が困難である。それにもかかわらず, α/β の比は分割と低線量率の効果を記述するには有用

なパラメータで、 αD と βD^2 の2成分が損傷に等しい寄与をする場合の線量を表す。 α/β の比は、組織の種類と特定の反応によってほぼ1 Gy から15 Gy まで変わる。一般に、晩発性照射影響を生ずるようなゆっくりと増殖する組織では、 α/β の値は小さく(大体6以下)、早期影響を生ずるような急速に増殖する組織ではこの値は大きい (Barendsen, 1982; Withers *et al.*, 1980)。式(7)に基づいて計算された、低 LET 放射線のいろいろに分割された照射あるいは遷延照射の後にあるきまった組織反応を生ずるのに必要な総線量は、概当する臨床的ならびに実験的データと矛盾しないことが示されている (Barendsen, 1982)。

これらの式は、異なる放射線治療方式を関連づけるために導かれたものであるため、継続期間が少なくとも数か月までの照射には、かなり正確である。放射線防護で重要となるようなもっと長期の被曝に外挿することは、ますます不確かとなってくる。しかしながら、注意すれば、これらの式は放射線治療と同じ期間(3~7週)にわたって与えられる、小線量ずつの分割照射にも用いることができよう。その場合、Gy 当たりの効果は問題となる組織についての α/β 値(式7)あるいは N のべき指数(式4)に依存して1/1.2 から1/3 までさらに減少する。同じ線量をもっと長期にわたって与えると、組織にもよるが、細胞の再増殖による障害低減効果がさらに起こるかもしれない。一般に、 α/β 値が小さいかあるいは N のべき指数の値が大きい(従って、線量率の減少にともなう Gy 当たりの効果率の減少が最大となるような)増殖の遅い組織は、再増殖によるこれ以上の修復の可能性は最も小さい(またはその逆)。

高 LET 放射線では、亜致死損傷がつぎの照射までの間に低 LET 放射線よりも少ししか修復されない。従って、上のモデルをそのように修正しなければならぬ。中性子照射に対して、Ellis の式(4)は皮膚の早期損傷の等効果曲線に基づいて下記のように修正されている (Field, 1976) :

$$\text{総線量} = (\text{NSD}) N^{0.04} T^{0.11} \quad (8)$$

中性子に対する N のべき指数は、組織に対する影響として何をとるかで異なり、0から0.1の間の値をとることが示されている (Field and Hornsey, 1979)。しかし1つの例外——マウスの耳の真皮の細動脈の退行変性 (Stearner *et al.*, 1976) ——では中性子照射のある決まった総線量を1回で与えるときよりも多数回の分割によって与える方が、より大きな傷害をひき起こすことが示されている。すなわち、中性子被曝の場合、放射線治療での照射方式からきわめて小さな線量の分割照射への外挿は、多分 Gy 当たりの効果にわずかな変化しか与えないであろう。再増殖による障害低減効果も、同等のレベルの細胞死をもたらす低 LET 放射線被曝のそれと同様のものである。

IV. 各種臓器・組織の反応

前述した不確かさがあるにもかかわらず、利用しうる実験的および臨床的データは、職業被曝に特徴的な非常に遷延された被曝の場合には、有害な非確率的傷害の起こる確率は大多数の組織では無視しうるものであろうことを意味している。この報告書では、遷延照射による非確率的影響のリスクが放射線防護上重要であると思われるいくつかの組織を重点的にとりあげる。

A. 皮 膚

照射に対する皮膚の反応には多様な影響が含まれ、それらの頻度、重篤度および発現時期は被曝の条件によって変わる。観察可能な最も早い変化は一過性紅斑で、数時間以内に現れ、それは傷害をうけた上皮細胞がヒスタミン様物質を放出するために起こる毛細血管の拡張によるものである。この初期反応は、典型的な場合はほんの数時間続くだけなので、しばしば見落されがちであり、その2～4週間後に、もっと濃く、もっと長時間続く紅斑のくりかえしが1回から数回現れる。線量が増すと、脱毛、乾性落屑、湿性落屑、および表皮の壊死が起こりうる。数か月あるいは数年後に現れる慢性変化には色素沈着の変化；表皮、汗腺、皮脂腺および毛嚢の萎縮；真皮の線維化；外傷に対する感受性の亢進と慢性の潰瘍がある。

ある与えられた線量に対する反応の重篤度は、主として照射された皮膚の深さと面積に依存する。あるきまったレベルの臨床的損傷をひき起こすのに必要なX線あるいは γ 線の線量(D)は、次式に従って面積の減少につれ増加する(図7)：

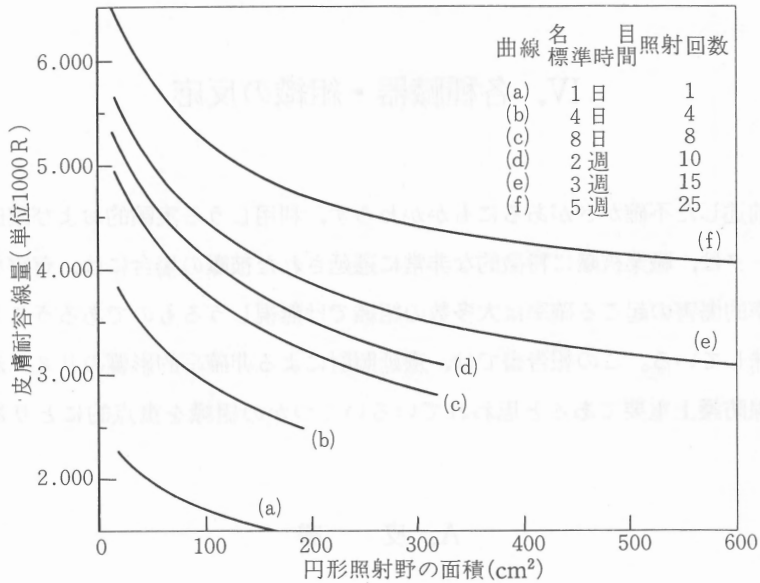


図 7

皮膚の耐容線量。種々の照射期間について湿性落屑を生じさせる線量と照射面積との関係を示したグラフ（ある“平均的”部位の健康な皮膚について）。毎日の照射は、HVL 1.5 mmCu の放射線種で、各照射ともほぼ 50 R/分である（R. Paterson: *The Treatment of Malignant Disease by Radium and X rays*. Edward Arnold, Ltd., London, 1956 から転載）。

$$D \propto \frac{1}{\sqrt[3]{L}} \quad (9)$$

ここで L は照射された面積の平均直径である (Cohen, 1966 ; Eads, 1972)。反応の重篤度に影響する他の要因には、解剖学的な部位、血行、被曝組織への酸素供給、および被曝した人の遺伝的背景、年齢およびホルモンの状態などがある (Rubin and Casarett, 1968)。異なる解剖学的部位の感受性は次の順で低くなる：(1)前頸部、肘前部と膝窩部、(2)四肢の前表面、胸部、腹部、(3)強度の色素沈着を伴わない顔面、(4)背部と四肢の後表面、(5)強度の色素沈着を伴う顔面、(6)うなじ、(7)頭皮、(8)手のひらと足底 (Katz, 1941 : Rubin and Casarett, 1968)。

表皮の基底層の増殖細胞の損傷が紅斑と落屑の病因として決定的と思われるので、反応の重篤度を決めるのはこれらの細胞に対する線量である。 β 線の場合、上述の関係と一致して、ある可視的な反応に対するしきい線量は照射野が小さくなるにつれて増加する (Wells *et al.*, 1982)。ヒトの皮膚では、10 cm^2 の面積に紅斑を生じさせる X 線あるいは γ 線のしきい線量は、1 回短時間に与えられる場合の 6~8 Gy から、多数回分割あるいは遷延照射として与えられた場合の 30 Gy 以上まで変わる (図 8, 9)。乾性落屑、湿性落屑、壊死では、しきい値はもっと高く、照射の分割と遷延によって同様に増加する (図 8, 9)。

毛嚢の損傷に対するしきい値は紅斑のそれより低い。低 LET 放射線の 1 回短時間照射の場合、3~5 Gy の線量で一過性脱毛が起こりうる。永久脱毛のしきい値はそれより高い；すなわち 1 回照射で約 7 Gy、数週間にわたる分割照射では 50~60 Gy である (Rubin and Casarett, 1968 ; UNSCEAR, 1982)。

皮膚に対する放射線の急性効果 (紅斑、脱毛、乾性落屑、湿性落屑および壊死) は、主として表皮の基底層および毛嚢球の増殖性細胞の傷害とその結果起こる表皮の細胞再生の妨害によるもので、これらの型の傷害が現れるまでの時間は、表皮の対応する細胞コンパートメントにおける細胞の交代の動態と密接に関連している (UNSCEAR, 1982)。非常に長い遷延照射の場合にはこれらの傷害が起こるとは予想されず、そのかわり、以下に記述する晩発効果を生ずるにいたることがある。

萎縮と線維化のような皮膚に現れる晩発性の変化の病因は急性効果よりも複雑なようで、急性効果ほどはよくわかっていない。これらの変化には、表皮細胞の喪失の結果起こる影響も多分寄与するが、一部は線維芽細胞の枯渇に、また一部は真皮の血管傷害による (Law, 1981)。職業被曝により低 LET 放射線の 10~30 Gy の線量を 8~25 年間にわたって蓄積した場合、皮膚にそ

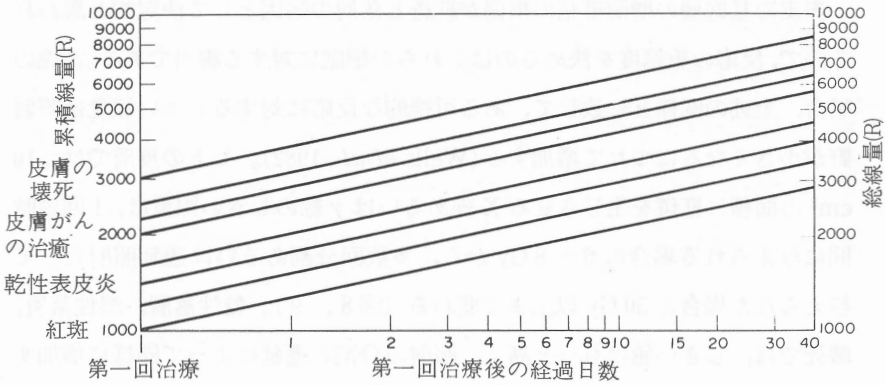


図 8

ヒトの皮膚の損傷に対する等価被曝を計算するための照射分割図。(M. Strandqvist: Studien über kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol.* (suppl.) 55, 1-300, 1944) (Rubin and Casarett, 1968 から転載)。

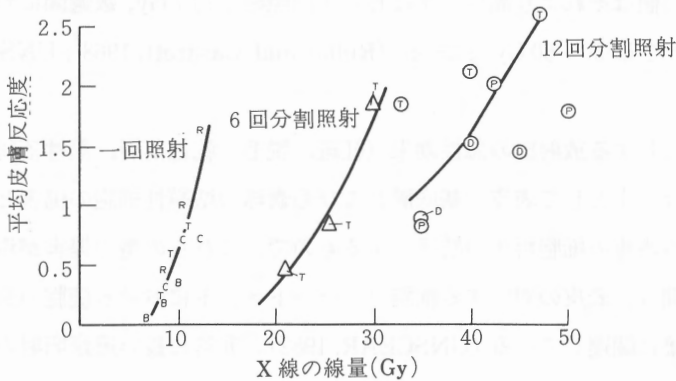


図 9

ヒト皮膚のX線照射後5日から80日間にわたる平均的反應から得られた線量効果曲線。薄い紅斑は1点、壊死は2.5点とした。それぞれの記号は1人の患者を示す (Field *et al.*, 1976 から転載; UNSCEAR, 1982)。

他の損傷の徴候がなくて真皮の血管に臨床症状として現れていない変化が起こっていることが、毛細血管の顕微鏡検査において観察されている (Leny *et al.*, 1978)。同様な臨床症状として現れていない変化が原爆被爆生存者の晩発影響としても報告されている (Tsuya *et al.*, 1971)。

B. 消化器系

胃腸管の粘膜に対する放射線の影響は、ある点では皮膚に対する放射線の影響に対比しうるものである。口腔、咽頭、食道、および肛門の扁平上皮細胞からなる粘膜は反応の速度の点で皮膚と似ているが、胃、小腸および大腸の腺細胞からなる粘膜はより早く反応し、1回照射での耐容線量はもっと低い(表1)。粘膜上皮の増殖性細胞の死は、もしかかなりの数の細胞が破壊されると、細胞再生を妨害するのに十分で、その結果潰瘍を生じ、最終的には粘膜の障害を受けた部分が露出する。事故的全身被曝の場合のように、もし小腸の大部分が10 Gyを超える線量を短時間に受けると、上述の影響のために急性の致命的な赤痢様症状が引き起こされる (Bond *et al.*, 1965 ; Hall, 1978)。

被曝数か月あるいは数年後に現れる胃腸管の放射線傷害の長期にわたる合併症としては、線維化狭窄、腸穿孔および瘻管形成がある (Rubin and Casarett, 1968)。

ヒトの消化管系の実質性臓器のうち、肝は傷害に対して最も低いしきい値をもっていると思われる。もし肝全体が通常の分割治療でX線を30 Gy受け

表1 放射線治療におけるヒトの胃腸管組織のある部分の推定しきい線量 (Gy)

臓器	傷害	5年目における合併症		
		1~5%*	25~50%*	照射容積
胃	潰瘍/狭窄	45	50	100 cm ³
腸	潰瘍/狭窄	45	60	100 cm ³
大腸	潰瘍/狭窄	45	65	100 cm ³
直腸	潰瘍/狭窄	55	80	100 cm ³
食道	潰瘍/狭窄	60	75	75 cm ³

(Roswit *et al.*, 1972 および UNSCEAR, 1982による)

* 訳注 それぞれの%の患者に影響を生ずる線量。

れば、その機能障害が起こることが知られている。肝小葉の中心静脈の損傷も含めて、血栓症および門脈圧亢進症を伴う変化は、肝機能不全、腹水、そして死へと進行することがある (Kraut *et al.*, 1972 ; Wharton *et al.*, 1973)。肝の一部だけが照射された場合にはもっと高い線量に耐えることができる (Kraut *et al.*, 1972)。

早期肝傷害は、肝における細胞交代が遅いため、肝細胞の再生の妨害によるものではない。しかし、クッパー細胞の機能の早期喪失がコロイド状テクネチウムを用いた RI スキャンにより証明されよう (Jeffrey *et al.*, 1980)。萎縮と硬変が遅れて発症することがある。ラットでは、実質組織の細胞死が肝の部分照射後 1～2 年にわたって現れる (Weinbren *et al.*, 1960 ; Lacassagne, 1971)。肝細胞はゆっくりと増殖するため、このような細胞の染色体に対する放射線誘発損傷はいつまでも残存することが実験動物で観察されており、数か月あるいは数年後に肝の部分切除によってこれらの細胞が刺激されてはじめて分裂するときに、染色体異常として現れる (Weinbren *et al.*, 1960 ; Lacassagne, 1971)。このような染色体異常の大部分は、影響をうけた細胞の分裂を妨害し、細胞が分裂しようとするときにそれらの死をもたらす。

唾液腺は肝より放射線感受性が低く、通常の分割治療の X 線を 50～70 Gy 照射後に壊死、萎縮、線維化を起こし (Rubin and Casarett, 1968)、唾液の流量が低下する。脾は同様な損傷を現すには、通常の分割治療 X 線の 70～80 Gy までの線量を必要とする (Rubin and Casarett, 1968 ; Cheng, *et al.*, 1981)。腺房の非分裂性の細胞およびあるいはそれらの血管等に対する損傷が、これらの臓器に対する傷害の病因として関与している (Rubin and Casarett, 1968)。

C. 造血器系

増殖中の造血細胞は、身体で最も放射線感受性の高いものの一つである。

1 Gy を超える線量の全身急照射で数分以内に骨髓とリンパ濾胞に細胞学的変化が観察される (Bond *et al.*, 1965)。同程度の全身照射の後間もなく末梢血球数の変化も起こり、リンパ球数は直後に減少する。これらの変化は血球細胞の正常な置換の妨害——非常に放射線感受性が高く、急速に分裂している造血幹細胞の死を介しての——と、数分以内に間期死を起こす循環血中のリンパ球の死との結果である (Bond *et al.*, 1965 ; Maisin *et al.*, 1971 ; Proukakis and Lindop, 1971)。1 Gy を超える線量レベルの全身急照射後には、白血球数の減少の最大がヒトでは 2 週目から 5 週目にみられ、その速さは線量の増加と共に増す。血小板数はこれよりいく分ゆっくりと下降する。赤血球数は出血がなければもっとずっとゆっくり減少する。

ひき起こされた汎血球減少症の重篤度と持続期間は、照射された造血組織の全体に対する割合、線量および線質 (LET)、および線量の時間分布に依存する。骨髓の一部が 30~40 Gy を超える線量に強く被曝すると、局所的壊死、それにつづいて萎縮、線維化および脂肪化が起こるが、造血機能全体にはみとめうるような影響はない。半致死線量程度の全身照射では、感染 (顆粒白血球減少症による) および出血 (血小板減少症による) が主な死の原因となる (Bond *et al.*, 1965 ; Upton, 1969)。被曝した人の 50% を 60 日以内に死亡させるのに要する急照射の線量は正確にはわかっていないが、2.5~5 Gy の範囲にあると推定されている (Bond *et al.*, 1965 ; NRC, 1974 ; Maritn *et al.*, 1983)。ヒトでは、0.5~1 Gy 以下の線量では造血細胞の枯渇をほとんど生じないので、生存には影響を及ぼさないが、7~10 Gy 以上の急照射の線量では、被曝後の処置の仕方とその有効性にもよるが、被曝した人の 100% が死亡すると考えられている。

照射の分割または遷延を行った場合、造血組織の耐容性は、再増殖と、また程度はそれより低いが亜致死損傷の修復によって、増加する。実験動物は、長期間にわたって低 LET 放射線の比較的大きな線量を毎日、すなわち、ラッ

トでは0.5 Gy/日 (Lamerton, 1966), イヌでは0.05~0.1 Gy/日 (Norris *et al.*, 1967) を照射されても, 生存することができる; 造血細胞の正常時の増殖率とこれら細胞の生存割合に関係する骨髄の再増殖の速度は, ゲツ歯類あるいはイヌに比べて, ヒトでは遅い (UNSCEAR, 1982)。造血組織の損傷に対する線量率の影響は, ヒトではまだ正確にわかっていないが, 事故あるいは治療目的の全身照射の効果に関するデータによると, 数か月にわたる遷延照射では, 造血系は3~10 Gyの照射に耐えることができるようである (図10) (Martin, 1983)。骨髄には再生能力があるので, これらのデータは, 職業被曝の場合検出可能な造血能の低下に関するしきい値は, おそらく年当たり0.4 Sv を超えるところにあり, また致命的な骨髄形成不全に関するしきい値は多分年当たり1 Sv を超えることを意味しているであろう。初期の放射線医の一部の人が血球数の減少を経験しており, それらの人々の職業被曝による全生涯骨髄線量は, 極めて不確かであるが, 平均6.0 Gyにもなると推定され

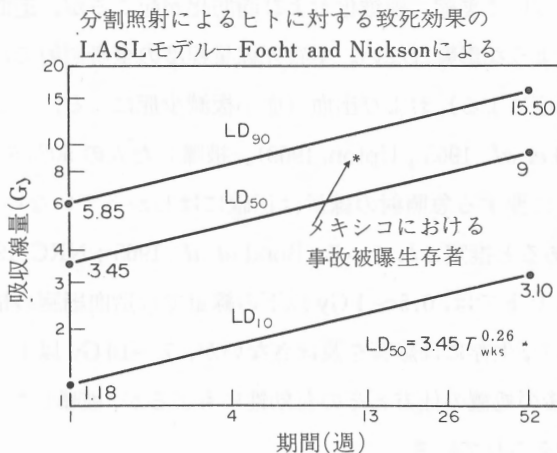


図 10

多数回分割全身照射の致死効果と被曝期間との関係。Focht and Nickson の全身照射の臨床データから, 週で表した被曝期間の冪関数をきめるのに Strandqvist の方法を使って計算した, ロスアラモス研究所 (LASL) のヒトの致死モデルによって計算した (Lushbaugh *et al.*, 1982 を修正)。

ている (Marinelli, 1970)。

リンパ組織の損傷を複雑にする生理学的変化の中に免疫反応の低下がある。この低下は、半致死線量程度の全身照射をうけた場合にかなり強く、同種異系動物の骨髄移植が可能となる (Micklem and Loutit, 1966; Thomas, 1982)。抗原認識の過程も含めた免疫学的反応の初期の段階は、抗体の産生自身を含めた後期の段階よりも感受性が高いようである (UNSCEAR, 1972; Anderson and Warner, 1976)。

D. 心臓血管系

心臓は放射線感受性は高くはないが、通常の分割治療照射では 40 Gy である程度の心筋の変性を起こし、心臓全体に 60 Gy を超える線量が与えられると、心嚢滲出あるいは収縮性心膜炎によって死に至ることがある。心臓の一部分だけが照射された場合、耐容性はより高いが、60 Gy ではやはり照射部位に退行性変化と線維化が起こることがある (Stewart and Fajardo, 1972)。

すべての臓器の血管は 40~60 Gy の線量で変化を起こし、その種類と時期は問題とする組織に依存する (Rubin and Casarett, 1968; Berdjis, 1971; Law, 1981)。一般に、血管の透過性と血流は反応の初期に増加を示す傾向があり、その後数か月以内に内皮細胞の変性、基底膜の肥厚、そして徐々に硬化症を起こす。血管の典型的な晩発性の変化には、巣状の内皮増殖、壁の肥厚、内腔の狭細化および血流の低下などがある。これらの変化は普通、動脈と細動脈の蛇行、平滑筋の萎縮、動脈壁の弾性成分の変性、および巣状の血管狭窄と拡張を伴う。

さまざまな臓器において組織の萎縮に先行して血管機能に障害が起こることは、血管の損傷が、たとえすべてではないにしても、晩発性放射線誘発組織傷害のほとんどにおいて重要な役割を果たすであろうことを示唆している (Law, 1981)。

E. 眼その他の感覚器

眼の水晶体は、身体の中で最も放射線感受性の高い組織の一つである。高線量では水晶体混濁（すなわち白内障）が数か月以内に発生し、急速に進行してついには水晶体が完全にくもる。もっと低い線量では、混濁が発生するのに何年もかかることがあり、顕微鏡的大きさとどまり、顕著な視力障害を起こさない (Merriam *et al.*, 1972)。

水晶体混濁の病因は、正常では生涯を通じてゆっくりと増殖を続ける水晶体の前面上皮中の分裂細胞の損傷である。実験的研究によると、このような細胞の顕微鏡的異常は、低 LET 放射線の 1 Gy 程度の急性被曝の数分以内に検出可能になる (Rubin and Casarett, 1968)。損傷を受けた細胞とその分解生成物は後方に移動し、水晶体の後極の被膜下に蓄積し、水晶体の弯曲を後方に変位させる。もしこのような損傷を受けた細胞が十分に蓄積すると、それらは点状の中央後面被膜下混濁として眼科学的に観察可能となる。この段階では、放射線誘発混濁は視力にはほとんどまたは全く影響はなく、また他の原因による白内障と容易に区別できる。病変がそのままとどまるか、あるいは進行するかは放射線の線量によって決まり、臨床検査だけでは予測できない。もしも病変が進行すると、水晶体の前面皮質と核もまきこむことになり、そうなる最終的には重篤な視力障害をひき起こすことになる。さらに進行した段階では、混濁を放射線誘発病変としてもはや識別できなくなる。水晶体には血管がなく、その結果、低酸素状態であることは、白内障発生に対する中性子の RBE が高いことと矛盾しない。

職業被曝の併発症としての放射線による白内障の発生は、1940年代頃の初期のサイクロトン物理学者の間ではじめて注目された。この発見は、水晶体損傷に対する中性子の生物学的効果比が X 線のそれよりも高いことを暗に示すものであった (Ham, 1953; Merriam *et al.*, 1972)。これらの物理学

者の受けた線量はくわしくは知られていないが、中性子、 γ 線の混合したもので、0.7~1 Gy の範囲であったと推定されている (Ham, 1953)。中性子と光子の混合放射線の同じくらいの線量で、他の種類の放射線作業者に混濁の頻度の増加がみられることが最近観察されている (Lvovskaya, 1974)。しかしながら、このような影響は 10~20 年の期間にわたって蓄積された低 LET 放射線の 1.5~4 Gy の線量では記録されていない (Lvovskaya, 1974, 1976)。職業被曝に起因して白内障になった 10 人のドイツ人作業者の中で、実際の線量の推定が可能と考えられた 6 例の線量は、低 LET 放射線の 8~70 Gy の範囲であった (Bendel *et al.*, 1978)。

原爆被爆生存者では、眼科学的に検出する混濁の頻度を増加させる低 LET 放射線のしきい値は、大体 0.6~1.5 Gy と推定されている (Otake and Schull, 1982)。

このような病変について今日まで調べられたうち最大数の放射線治療患者 (233 名) において、検出可能な最小の水晶体混濁を誘発するのに必要な X 線のしきい値は、1 回照射の約 2 Gy から、3~13 週の期間にわたる分割照射の 5.5 Gy まで変わると推定された (図 11)。これらの患者のうちその一部は照射後 35 年まで追跡調査されているが、進行性白内障を生じさせるとみなされた最低線量は 5 Gy であった。しかし、1 回照射では 7.5 Gy、分割照射では 14 Gy で発生率が 100% に達した (Merriam *et al.*, 1972)。2 つの別な放射線治療患者群では、6~7 週間にわたる低 LET 放射線の分割照射で 14 Gy よりも少ない線量では視力障害を起こす白内障は観察されなかった (Morita and Kawabe, 1979; Britten *et al.*, 1966)。これらの観察から、職業被曝に特徴的な非常に遷延された被曝条件下では、視力障害を起こす白内障を生じさせるには、低 LET 放射線の 8 Gy を超える線量が必要であろうことが、外挿によって推測されよう。

1 か月間にわたり 12 回の 7.5 MeV 中性子の分割照射を受けた患者では

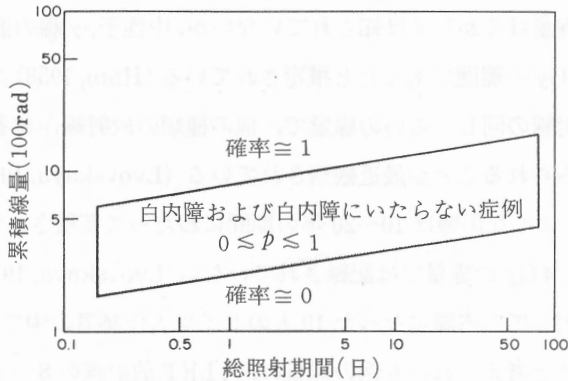


図 11

放射線治療患者における白内障の発生確率の時間線量関係 (Merriam *et al.*, 1972 から転載)。

視力障害を起こすしきい値は 3～5 Gy と思われた (Roth *et al.*)；この線量は、上述した低 LET 放射線治療の対応するしきい値 (> 8 Gy) との比較から、7.5 MeV 中性子については RBE が 2～3 であることを暗示している。

水晶体は他の臓器よりも被曝の遷延による傷害の低減度が少ないように見えるので (Merriam *et al.*, 1972)，中性子に対して ICRP の勧告値 10 を超える線質係数を与える根拠はないことが、すべての関連データの徹底した検討に基づいて結論される。

水晶体に比べて、眼の他の部分は比較的放射線抵抗性である (表 2)。

同様に、中耳と内耳もまた比較的放射線抵抗性で、聴力にあまり重大な影響を受けずに 50 Gy までの多数回分割照射に耐えられる (Rubin and Casarett, 1968, 1972)。

F. 神 経 系

脳の一時的な電気生理学的変化が比較的小線量で引き起こされることは長い間知られてきたとはいえ、中枢神経系はこれまで伝統的に放射線抵抗性とみなされてきた (UNSCEAR, 1969)。事故的照射あるいは放射線治療により

表2 放射線治療におけるヒトの眼の組織のある種の放射線誘発非確率的影響の推定しきい線量

組 織	影 響	線 量 (Gy)	
		1 回	分 割
眼瞼の皮膚	早期紅斑	4-6	1 × (日) ^{0.33}
涙腺	萎縮	20	50 × 60 (6 週)
結膜	晩発性毛細管拡張症		30-50 (3-5 週)
角膜	初期浮腫と角膜炎	10	30-50
鞏膜	晩発性萎縮		200-300
網膜	早期浮腫		30-35
	晩発性変性		30-50
水晶体	白内障	2-10	4 × (日) ^{0.17}

(Merriam *et al.*, 1972による; UNSCEAR, 1982)

10 Gy を超える線量が脳に与えられたのち、形態学的病変およびおそらく機能的障害が遅発性の効果として起こることが観察されている (UNSCEAR, 1982)。

照射による脊髄の損傷は脊髄炎を起こしうる。その頻度と重篤度は、照射された組織の解剖学的位置と容積、および分割の方式に依存する (Sheline, 1980; Sheline *et al.*, 1980; Dritschillo *et al.*, 1981; Wigg *et al.*, 1981)。白質内ニューロンの脱髄と遅発性の壊死、および微細な血管系に対する損傷を主とする病変が、被曝後6か月から2年の間に発生するのが特徴的である (Rubin and Casarett, 1968)。生ずる神経学的症状には、しびれ、うずき、無感覚、知覚異常、脱力感および麻痺がある。頸髄、胸髄、腰髄にみられるこのような損傷に対するしきい値は、1分割当たりの線量に依存し、脊髄炎の頻度は、3 Gy ずつの分割照射で総線量が30 Gy を超えると、急速に増加する。1分割が2 Gy の場合、40~50 Gy 以下の線量で脊髄炎を観察することはまれである。このような線量反応関係は視神経についてもみられる。実験動物による分割照射の効果の研究から、脊髄にはかなりの亜致死損傷の修復と、

わずかながら遅発性の再増殖が存在することが推論されているが、“ゆっくりとした修復”があるという証拠はない (UNSCEAR, 1982)。

脱髄と脳血管系の損傷を伴う脳の壊死が、大線量被曝後1～3年以内に起こることがあり、神経症状をもたらし、時には死を招く。このような効果のしきい値は、脳全体に対し5.5週にわたり与えられるとき約55 Gy、あるいは脳の一部に対し、6.5週に与えられるとき約65 Gyと考えられている。しかしながら、白質脳症、脳波の変化、機能的攪乱が、ヒトで、とくに子供が事故的照射あるいは放射線治療で10 Gy以上の被曝をしたのち、何か月もたってみられることが報告されている (UNSCEAR, 1982)。さらに、わずか1～6 Gyの線量でも、子供 (Ron *et al.*, 1982)、および実験動物 (UNSCEAR, 1982)で、検出しうるような形態学的、生理学的変化を起こすことが観察されている。

末梢神経は比較的抵抗性であるけれども、通常分割での放射線治療で与えられた60 Gyを超える線量では損傷をうけることが報告されている (Rubin and Casarett, 1968)。

G. 生殖器系

睾丸と卵巣の生殖細胞は非常に放射線感受性が高いが、生殖器系の他の細胞は比較的放射線抵抗性である (Rubin and Casarett, 1968)。照射による生殖細胞の死は両性とも受胎能力の障害をまねくが、その程度は線量に依存する。

睾丸では、分化の早い時期の精原細胞は、精母細胞、精子細胞および精子を含むもっと早期またはもっと後期の成熟期の生殖細胞よりも放射線感受性が高い。ヒトでは、両側の睾丸が急性被曝すると、0.15 Gyほどの低線量で十分な数の後期精原細胞が殺され、精子数の有意な減少をまねく(図12)。しかし精子数は、もっと進んだ成熟時期の生殖細胞が生殖管からなくなるまで減少

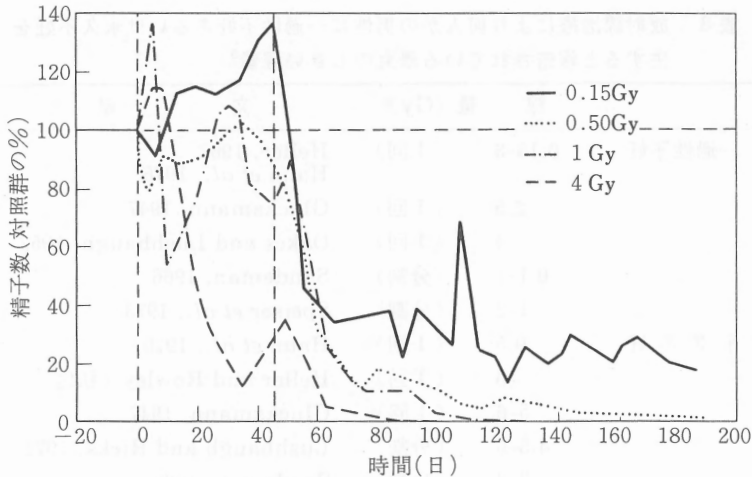


図 12

高線量率でいろいろな線量の190 kVp X線を睾丸にうけた正常男性の精子数の時間的变化 (Heller, 1966)。(Langham, 1967を修正)

し始めることはなく、それには数週間かかる(図12)。もし細精管を再生させるのに十分な数の“幹”精原細胞が生き残っていれば、受胎能力はその後回復するが、高線量の照射の場合には回復に数年を要することがある(Lushbaugh and Ricks, 1972; Lushbaugh and Casarett, 1976; Hahn *et al.*, 1982)。3~5 Gyを超える線量では幹細胞はわずかしき生き残らず、再増殖は遅くて不完全であるため、永久不妊が起こることがある(表3)。

数日あるいは数週間にわたって分割照射した場合に、永久不妊をきたすしきい線量はあまり増加しないことは注目すべきことである。しかしイヌでは、精子形成に検出可能な影響を示すことなく、1.2~1.7 mGy/日の線量にいつまでも耐えられるが、一方、3.4 mGy/日では、ついには精子減少症を、また6 mGy/日では永久不妊をひき起こす(Casarett and Eddy, 1968; Fedorova and Markelov, 1978, 1979)。

ヒトとイヌで行われた精子形成に関する比較放射線生物学的研究の知見から、ヒト睾丸は受胎能力に何の障害もなく1 mGy/日の職業被曝に永久的に

表3 放射線治療により何人かの男性に一過性不妊あるいは永久不妊を生ずると報告されている睪丸のしきい線量^a

	線 量 (Gy) ^b		文 献
一過性不妊	0.15-3	(1回)	Heller, 1967 Hahn <i>et al.</i> , 1976
	2.5	(1回)	Glucksmann, 1947
	4	(1回)	Oakes and Lushbaugh, 1952
	0.1-1	(分割)	Sandeman, 1966
	1-2	(分割)	Speiser <i>et al.</i> , 1973
永久不妊	9.5	(1回)	Hahn <i>et al.</i> , 1976
	6	(1回)	Heller and Rowley (私信)
	5-6	(1回)	Glucksmann, 1947
	4.5-6	(分割)	Lushbaugh and Ricks, 1972
	2-3	(分割)	Sandeman, 1966

a UNSCEAR 1982による。

b 放射線治療のための1回短時間照射または何日かにわたる多数回の分割照射でうけた線量

耐えられると推測される。

ヒトの卵巢では、種々な成熟段階にある生殖細胞の中で、成熟卵母細胞が最も放射線感受性が高い。その結果、0.65~1.5 Gy を超える線量が両側の卵巢に急照射されると、受胎能力の急速な障害が起こるのであろう(表4)。しかしながら、2~3 Gy より以下の線量では、最終的には受精能力を回復するのに十分な数の未成熟卵母細胞が生き残るようである(表4)。低 LET 放射線の多数回分割照射あるいは遷延照射では、卵巢は6~20 Gy に耐えることができるかと推定されている(Lushbaugh and Ricks, 1972; Lushbaugh and Casarett, 1976)。年齢が高くなるにつれて、一部は正常に起こる卵母細胞の年齢に依存した枯渇のため、永久不妊のしきい値は減少する。なぜならば、卵母細胞は老化と排卵を通して失われていくのに、その供給を補充するための増殖する卵原幹細胞のプールが卵巢にはないからである。ラジウム文字盤塗装工として働いている間に、体内照射と体外照射をうけた女性の間で、卵

表4 放射線治療において女性に一過性不妊あるいは永久不妊を生ずると報告されている卵巣のしきい線量^a

影 響	耐 容 線 量 (Gy) ^b	文 献
一過性不妊 あるいは受 胎能低下	1.7 (1回)	Glucksmann, 1947
	4 (1回)	Paterson, 1963
	0.65 (1回)	Hahn <i>et al.</i> , 1982
	1.5 (分割 ^c)	Thomas <i>et al.</i> , 1976
	12 (分割)	Ray, 1970
永 久 不 妊	3 (日)	Paterson, 1963
	17.4 (2.5年に3クール)	Gans <i>et al.</i> , 1963
	3.2 (1回)	Glucksmann, 1947
	4 (1回)	Paterson, 1963
	6.25 (1回)	Peck <i>et al.</i> , 1940
	8-10 (1回)	Lacassagne <i>et al.</i> , 1962
	25-5 (分割)	Ray, 1970
	6.25-12 (分割)(30回/6週)	Rubin and Casarett, 1972
	6-20 (分割)(30回/6週)	Lushbaugh and Ricks, 1972
3.6-7.2 (分割)(2-4回)	Doll and Smith, 1968	
2 (2年に3クール)	Jacox, 1939	

a UNSCEAR, 1982による。

b 放射線治療のための1回短時間照射または何日かにわたる多数回分割照射でうけた線量。

c 40歳以下の女性では影響なし (UNSCEAR, 1982による)。

巢に0.2 Svを超えて被曝したと推定された人々で、出生児の数がわずかながら減少した (Polednak, 1980)が、このデータは、生殖力に減少がみられた原因が放射線であると断定するには十分ではない。原爆被爆生存者では、受胎能力に関するこのような放射線の晩発性影響は見出されていない (Blot and Sawada, 1972)。

H. 尿 路

尿路の諸臓器の中で、症状を示すような傷害を起こすのに必要な線量は、腎臓が最も低く、膀胱が中程度、尿管が最も高い。

(38)

20~40 Gy を 3~4 週にわたり分割照射すると、通常数か月以内に ^{86}Rb の排泄が 10~60% 低下する。それより大きな線量は、6~12 か月以内に致命的な腎炎様反応をひき起こしうる。腎臓にこのような損傷を生ずるしきい値は、X 線を 5 週間にわたり 1 分割当たり約 1 Gy で分割照射した場合、約 23 Gy と推定されている (Maier, 1972; UNSCEAR, 1982)。腎臓は子供では成人よりいくぶん放射線感受性が高いが、それはおそらく活発に成長しているためであろう。

腎障害の病因は複雑なようであって、ネフロン自体の上皮における変性も腎の微細血管系の変性も関与している (Rubin and Casarett, 1968; Mostifi and Berdjis, 1972; Maier, 1972; Law, 1981; UNSCEAR, 1982)。照射をうけた腎臓にまず検出される大きな組織学的変化は細尿管の変性と細胞数の減少であり、10 Gy を超える線量を放射線治療でうけたのち、6~12 か月にわたって発生する。もしも線量が十分に高いと、細胞数の減少は永久的となり、血管系の変性を伴う。

膀胱の耐容線量は腎臓の耐容線量よりはるかに高く、しきい値は 4 週間にわたる分割照射で大体 55~60 Gy である (Rubin and Casarett, 1968; UNSCEAR, 1982)。もっと大線量の照射による合併症として膀胱炎、潰瘍、瘻管、線維化、萎縮および尿路閉塞がある (Rubin and Casarett, 1968)。

I. 呼吸器系

呼吸器系は、肺のごく一部に強い照射をうけた場合に生ずるような、局所的なかなり強い傷害に耐えられる十分な機能的予備をもっている。しかし、両肺の全部あるいはその大部分が大線量照射をうけると、致命的な間質性肺炎が 2~6 か月以内に起こりうる。ヒトの LD_{50} は、 γ 線の 1 回短時間照射では約 8~10 Gy、6~8 週にわたる分割照射では 20~30 Gy である (Wara *et al.*, 1973; Fryet *et al.*, 1978)。急性の炎症性反応の時期を生きのびた人々

は後に肺線維症や肺性心を起こして死亡することがある。

病変の成因は、よくわかっていないが、一連の複雑な反応が関与しており、肺胞細胞と肺血管系とに対する損傷に由来するようにみえる (UNSCEAR, 1982)。動物実験から、致死の標的となる細胞 (II型肺細胞と内皮細胞) は、亜致死損傷の修復について比較的大きな能力をもっており、ゆっくりとした修復を行うことができるが、それらは全体の中で比較的小きな細胞集団であり、その再増殖の能力は限られているようである (UNSCEAR, 1982)。

上部気道の組織——鼻咽腔、咽頭、喉頭、気管および (大) 気管支——に粘膜炎、潰瘍、萎縮、線維症などの形の有意な傷害をひき起こすには、2 Gy ずつの分割照射で 30 Gy よりも高線量を必要とする (Van den Brenk, 1971)。

J. 筋・骨格系

成熟した筋肉、骨、軟骨は比較放射線感受性が低いが、成長期にある子供や、骨折の治癒の過程のように増殖状態にある場合には、これらの組織の感受性は高くなる。たとえば子供では、照射時の年齢および被曝の状況によるが、1 Gy ほどの低い線量でいく分の成長の遅滞を起こすことがある (Tefft, 1972; Blot, 1975)。小児期に通常の分割治療照射で 20 Gy を超える線量が照射された後に起こる骨格変化として、側弯、後弯、上部大腿骨端のずれおよび外骨症がある (Chapman *et al.*, 1980; Thomas *et al.*, 1983)。

成人では、成熟した軟骨は 4 週間にわたる分割照射の 40 Gy、あるいは 10~12 週にわたる分割照射の 70 Gy 以上に耐え、また成熟した骨は、6~8 週にわたる分割照射の 65 Gy にも耐えられる (Parker, 1972)。しかし成人の軟骨と骨は壊死を起こすことなくこのような線量に耐えうるけれども、数か月あるいは数年後に外傷をうけやすくなるかもしれないことは注意すべきである。しかし、このような長時間後の効果のくわしい線量反応データはまだ断片的でしかない (Parker, 1972)。

(40)

成熟した筋肉は放射線にほとんど反応しない。結合組織も反応が遅いが、線量と照射容積に依存して放射線の合併症が起こることがある。萎縮と（創傷）治癒の遅れは 2 Gy ずつの分割で 60 Gy 程度の線量を照射した後にはじめて問題となってくる（Rubin and Casarett, 1968）。

K. 内分泌系

内分泌腺は細胞交代の速度の遅いことが特徴であり、正常な成人では比較的放射線抵抗性である。しかしながら、発育中あるいは増殖状態にある場合にはより感受性が高くなる。これらの腺は大きな生理学的予備があるため、全体が照射されたときよりも一部分だけが照射されたときの方がより大きな線量に耐えることができる。

核実験による放射性降下物に 5 歳以下の時に被曝したマーシャル群島の 5 人の少年のうち 2 人に甲状腺機能の著しい低下がみられた。この甲状腺機能低下には発育遅滞を伴い、それは体外 γ 線と体内に沈着した放射性ヨウ素による 7~14 Gy の線量を甲状腺にうけたためとされた（Conard *et al.*, 1975）。同様に、10 歳以下の年齢で被曝したマーシャル群島の子供達で、甲状腺の線量が平均 12 Gy であったと推定される 22 人のうちの 7 人に、それ以後顕性の甲状腺機能低下あるいは無症候性の甲状腺予備能の減少、すなわち、血清中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）の基礎レベルの増加、または、サイロトロピン放出ホルモンに対する TSH 反応の亢進が起こった。被曝時に 10 歳以上であった子供達で、甲状腺の線量が平均 4 Gy よりやや少ないと推定された 45 人のうち 4 人に、甲状腺予備能力低下を示す同様なある種の、臨床症状として現れない証拠が認められた（Conard *et al.*, 1980；Larsen *et al.*, 1982）。

頸部の腫瘍に X 線分割照射を行った成人で、粘液浮腫を伴う甲状腺損傷が 26 Gy から 48 Gy の照射後 4 か月以内から 3 年の間に発生したことが報告されている（Markson and Flatman, 1965；Glatstein *et al.*, 1971）。これらの

観察から、甲状腺全体が照射された場合、正常な成人の甲状腺に対するこのような重篤な機能的損傷のしきい値は、30日間の分割照射で約25~30 Gy程度であると推定されるが、上述のように、もっと低線量でも臨床症状として現れない損傷をうける可能性はある。

他の内分泌腺は甲状腺よりも放射線感受性が低い。成人の脳下垂体と副腎の永久的機能低下では、通常の分割照射のしきい値は、それぞれほぼ45 Gyと60 Gyであると推定されている (Rubin and Casarett, 1968; Einhorn and Einhorn, 1972; Samaan *et al.*, 1982)。

種々の内分泌標的臓器のうち、女性の乳腺は、小児期に放射線傷害に対する感受性が高いため、ふれておく価値がある。そこで、成人では比較的放射線抵抗性であるが、もし思春期以前にX線の通常分割照射治療で10 Gyを超える線量をうけると、乳腺の正常な発達に障害が起こるかもしれない (Rubin and Casarett, 1968)。

V. 種々の臓器・組織の放射線感受性との関連における 現行の線量限度

現在の線量制限体系のもとで、作業者が職業被曝による非確率的影響からどの程度防護されているかは、該当する線量当量限度を、前述した種々の組織・臓器に対する損傷のしきい値との関連で考えてみると推測がつくであろう。この点で、0.5 Sv/年という勧告された線量当量限度から計算すると、ある組織・臓器が選択的に、毎年その限度で照射されると仮定して職業被曝する50年の間にその組織・臓器に蓄積してよい総線量の上限が25 Svと きま ることを認識しなければならない。しかしながら、実際には組織・臓器が選択的に照射されることは、まったくないとはいえないがほとんどなく、その結果、それらの組織・臓器の被曝は、通常は確率的影響あるいは全身の被曝に対する線量当量限度によって、より低いレベルに制限される。したがって、通常状況の下では、生涯蓄積線量当量限度としての25 Svという値は、単に仮定であって現実のものではない。しかし、この線量は以下に述べる現在の線量限度の妥当性を考えるうえで参考となるいくつかの点の一つとして役に立つといえる。

短期間照射による反応の頻度と重篤度についての線量効果曲線は、皮膚のような急性の反応で示す多くの組織についてかなり詳細に得られているが(たとえば図8と9)、皮膚またはその他の臓器での長期遷延照射による反応についての同程度に定量的なデータは断片的にしかない(UNSCEAR, 1982)。したがって、職業被曝による非確率的影響に対するしきい値、および、職業被曝によるこの種の影響に帰せられる害の指標(ICRP, 1977b)を詳しく量的に示すことはできない。非確率的影響に関する種々の組織の放射線感受性に関する我々の知識は、上述したように、主として放射線治療の経験に基

づいている。このような経験から、照射後5年以内に、照射をうけた人々のほぼ1～5%に重篤な非確率的影響をひき起こすために組織に与えられなければならない通常分割のX線あるいは γ 線の量をしきい線量とし、それにより各組織の“耐容線量”が推定されてきた(表5)。たかだか近似でしかないこれらの“しきい”線量(表5)は、放射線治療に適切な照射条件——すなわち、4～7週にわたり与えられるX線あるいは γ 線の20～35回分割照射——にはあてはまるが、職業被曝の条件には当てはまらない。線量を20%減らすか、あるいはその線量が何年かにわたって遷延されれば、そのような重篤度の影響が被曝した人々に起こるのを完全に防止することができるであろう。

職業被曝で問題となるような線量率では、皮膚、骨髄あるいは胃腸管粘膜といった急速に増殖しつつある組織に、何らかの非確率的影響が現れることはありそうにない。甲状腺、肝臓、肺のようなゆっくりと増殖しつつある組織、あるいは非増殖性の組織——それらでは傷害が遅くなって現れる——でも、致死性の傷害をうけた細胞がある程度置換されるため、職業被曝という条件下でのしきい値は表5に記載した放射線治療の値よりおそらく高いであろう(Thames *et al.*, 1982)。さらに、表5に示したしきい値は、その多くがすでに衰弱している高年齢の患者での観察に主として基づいていることを注意しておきたい。より若く、またより健康な人についてのしきい値は、(生理学的予備が大きいため)多分もっと高いと思われるが、余命がより長いためその間に損傷の発現が可能になるとか、また他の理由で、しきい値はより低くなることも考えられる。これらの不確かさにもかかわらず、もしも表5に示したしきい値をさらに被曝が遷延した分だけ上方に修正して職業被曝の条件に適用すると仮定するならば、それらの値は、骨髄、生殖腺および眼の水晶体を除いたすべての組織に対して、25 Sv よりもかなり高くなることがわかるであろう。これら3つの組織については、しきい値は25 Sv (以下)では

表5 X線またはγ線の通常分割治療照射における患者の反応に基づいた、いろいろな組織の臨床的に有害な非確率的影響のおよその推定しきい線量^a

臓器	5年目の傷害	1~5%の患者に影響を生ずる線量 (Gy)	25~50%の患者に影響を生ずる線量 (Gy)	照射野 (面積)
皮膚	潰瘍, 重篤な線維化	55	70	100 cm ²
口腔粘膜	潰瘍, 重篤な線維化	60	75	50 cm ²
食道	潰瘍, 狭窄	60	75	75 cm ²
胃	潰瘍, 穿孔	45	50	100 cm ²
小腸	潰瘍, 狭窄	45	65	100 cm ²
大腸	潰瘍, 狭窄	45	65	100 cm ²
直腸	潰瘍, 狭窄	55	80	100 cm ²
唾液腺	口内乾燥症	50	70	50 cm ²
肝	肝機能不全, 腹水	35	45	全体
腎	萎縮腎	23	28	全体
膀胱	潰瘍, 拘縮	60	80	全体
尿管	狭窄, 閉塞	75	100	5-10 cm ²
睾丸	永久不妊	5-15	20	全体
卵巣	永久不妊	2-3	6-12	全体
子宮	壊死, 穿孔	>100	>200	全体
膣	潰瘍, 瘻孔	90	>100	5 cm ²
乳腺, 子供	発育停止	10	15	5 cm ²
乳腺, 大人	萎縮と壊死	>50	>100	全体
肺	間質性肺炎, 線維化	40	60	肺葉
毛細血管	毛細管拡張症, 硬化症	50-60	70-100	—
心臓	心外膜炎, 汎心炎	40	>100	全体
骨, 子供	成長停止	20	30	10 cm ²
骨, 大人	壊死, 骨折	60	150	10 cm ²
軟骨, 子供	成長停止	10	30	全体
軟骨, 大人	壊死	60	100	全体
中枢神経系(脳)	壊死	50	>60	全体
脊髄	壊死, 横断麻痺	50	>60	5 cm ²
眼	汎眼球炎, 出血	55	100	全体
角膜	角膜炎	50	>60	全体
水晶体	白内障	5	12	全体
耳(内耳)	難聴	>60		全体

臓器	5年目の障害	1~5%の患者に影響を生ずる線量 (Gy)	25~50%の患者に影響を生ずる線量 (Gy)	照射野 (面積)
耳前庭	メニエル病	60	100	全体
甲状腺	甲状腺機能低下	45	150	全体
副腎	副腎機能低下	>60		全体
下垂体	下垂体機能低下	45	200-300	全体
筋肉, 子供	形成不全	20-30	40-50	全体
筋肉, 大人	萎縮	>100		全体
骨髄	形成不全	2	5.5	全体
骨髄	形成不全	20	40-50	局所
リンパ節	萎縮	35-45	>70	—
リンパ管	硬化症	50	>80	—
胎児	死亡	2	4.5	全身

a Rubin and Casarett, 1972による; UNSCEAR, 1982.

あるが、それでも次に述べるように、現在勧告されている線量限度のもとでの、職業被曝により蓄積されうる全線量を超えると考えられる。

VI. 結論および勧告

A. 現在ある線量効果データの質と意味合い

数週間にわたって放射線治療を受けた患者の追跡調査の、数十年に及ぶ経験は、ほとんどの組織・臓器において正常な機能の損傷に関するしきい線量があることを示している。このような損傷に関する通常分割のX線照射治療のしきい線量は、組織と影響によって異なり、たとえば卵巣の受胎能力の永久的障害に関する2～3 Gyから、随意筋の萎縮に関する100 Gy以上まで、さまざまである。これと類似の、これを支持する観察が動物実験から得られている。

ある組織——たとえば骨髄と睪丸——では、損傷は主として増殖性の幹細胞の放射線誘発致死の結果起こり、細胞再生が妨げられ、機能的組織成分が限界レベル以下に枯渇してしまうことになる。主としてゆっくりと進展する傷害がおもに関係する他の例——たとえば中枢神経系、腎臓、真皮、神経、内分泌器、心臓——においては、その病因に論争がある。一つは、これらの傷害は主として栄養血管の放射線誘発損傷に起因するという見解である (Law, 1981)。もう一つは、晩発性の続発症はゆっくりと増殖する実質組織または支持細胞、たとえば乏突起神経膠細胞、線維芽細胞などの枯渇に起因するという見解である (Withers *et al.*, 1980)。ほとんどの組織ではいくつかの変化が組み合わさり、種々の修復およびホメオスタティックな反応がその後起こるため、傷害は複雑である。それゆえ、いろいろな種類の組織損傷の放射線病理を厳密に記述することは、ある限られた程度までしか可能でない。

利用可能な臨床的・実験的データから、通常分割で放射線治療を受けた患者の組織耐容性に関するしきい線量は、もし職業被曝の特徴であるもつとずっと長期にわたる遷延照射を受けた場合それと同じ程度の損傷を生じさせるのに必要なしきい線量と比べると、ずっと低いと推論できよう。しかし、数週間にわたる放射線治療と数十年にわたる職業被曝とで、被曝の期間に著しい差があることを考えただけでも、このしきい線量の差の大きさは非常に不確かである。

これらの差異があるにもかかわらず、もしも放射線治療の経験から導かれた耐容値が、適当な修正を加えたうえで職業被曝の場合にも適用できると仮定すれば、現在勧告されている線量当量限度は、以下に論議するように、骨髄、生殖腺および眼の水晶体をおそらく除いたすべての組織に対して、かなりの安全余裕をもっていると推論できる。辜丸と骨髄の場合、精子形成細胞と造血細胞は再生および再増殖の能力が高いことから、数十年にわたる被曝の遷延は職業照射の影響を最小なものにするはずである。しかし、卵巣と眼の水晶体では、現行の線量限度で年々被曝すると、累積線量は非確率的影響のしきい値に近づくと考えられる。ただ、いかなる放射線作業員も、これらの組織が毎年線量限度を受けることはきわめてありそうにないことである。

B. 線量当量限度を確立するための根拠

および現行の限度の妥当性

1977年にICRPは、“放射線防護の目的は、有害な非確率的影響を防止し、また確率的影響の確率を容認できると思われるレベルにまで制限することにおくべきである”と述べている(ICRP, 1977a)。

委員会の勧告は全面的に“非確率的影響を防止するよう意図される”とともに、確率的影響のリスクを一般に“安全”と考えられる職業で容認できるとされるレベルにまで制限するよう“意図”されたものであることははっきり

りしている。このレベルは 10^{-5} ~ 10^{-4} のオーダーの職業上の年間死亡率に相当するものとされた。

表5に示された非確率影響のうち必ず致命的なものはわずかしがなく、多くのもの——水晶体の白内障とか皮膚の潰瘍など——は明らかに致命的ではない。潰瘍性放射線皮膚炎あるいは水晶体の白内障のような非確率的影響は、廃疾を伴う遺伝疾患あるいはがんのような致命的疾患とは同一視できない。どんな非確率的影響のインパクトも、その重篤度、それが発症する年齢、被害を受けた人がその影響に打ち勝とうとする能力、およびその他の要因によっても変わることが予想できる。さらに、ほとんどの非確率的影響に対して、重篤度と線量との関係は、線量が低線量率で蓄積された場合、厳密に予測することはできない。これらの理由で、現在のところ非確率的影響による損害を定量化することは可能ではない。それにもかかわらず、臨床的に有害な非確率的影響のリスクは、単にその影響に対する線量当量限度の集積値をそれぞれの影響のしきい値以下に保つだけでゼロにすることができる。表5と表6に示されている組織のなかで、現在それぞれの組織に対し暗黙の中に示されている線量当量限度で毎年職業被曝をした場合、臨床的に有害な非確率的影響のしきい値を超える累積線量に最終的になる組織は一つもないと思われる。生殖腺、水晶体および骨髄に対する安全性の余裕については次に論議する。

睪丸 放射線作業で、睪丸だけが選択的に被曝するような情況はないので、実際には、睪丸の被曝は全身が均一に被曝する場合の実効線量当量限度である 0.05 Sv/年 という低い方の線量当量率で制限される。ヒトとイヌでの線量反応データの比較から (UNSCEAR, 1982) 睪丸は検知しうるような受胎能力の障害なしに、 1 mSv/日 (あるいは $0.3\sim 0.4 \text{ Sv/年}$) の線量率での職業照射に無期限に耐えることができると結論されよう。それゆえ、睪丸が単独に照射される場合の現在の暗黙の確率的線量当量限度 (つまり 0.2 Sv/年)

表6 成人の睾丸, 卵巣, 水晶体および骨髄における非確率的影響に対する推定しきい値

組織と影響	しきい値			現在勧告されている年線量当量限度 (Sv) ^b	
	1 回短時間被曝でうけた総線量当量 (Sv)	多分割照射または遷延照射でうけた総線量当量 (Sv)	長年にわたって多分割照射または遷延照射を毎年うけた場合の年線量率 (Sv/年) ^a		
睾丸					
一時的不妊	0.15	NA ^c	0.4	0.2	0.05
永久不妊	3.5	NA	2.0	0.2	0.05
卵巣					
不妊	2.5-6.0	6.0	>0.2	0.2	0.05
水晶体					
検知しうる混濁	0.5-2.0	5	>0.1	(0.15)	0.05
視力傷害(白内障)	5.0	>8	>0.15	(0.15)	0.05
骨髄					
造血能低下	0.5	NA	>0.4	0.4	0.05
致死的形成不全	1.5	NA	>1	0.4	0.05

a 説明は各組織についての本文を参照。

b 括弧内の値を除いて、ここに示した値は確率的影響からの年線量当量限度を示す。これらの値は問題としている組織に対する制限値である。

c NAは、しきい値が総線量よりもむしろ線量率に依存するため、該当値のないことを示す。

—および、それ以上に全身に対する線量当量限度 0.05 Sv/年(ICRP, 1977a 111 項)—は、受胎能力への不利な影響に対し十分な防護を与えていると思われる(表6)。しかしながら、もし睾丸が一度に短時間に暗黙の年線量当量限度(0.2 Sv)に被曝したとすると—そのような状況はほとんどありそうにないが精子数の一時的減少が起こりうることは明らかである。年線量当量限

度を超える線量当量を辜丸に与えるような計画特別被曝の場合には、同様ないく分か大きい減少が起こるのであろう。この点に関して辜丸は例外的事例で、他のどんな臓器もこれと比較できるような機能的影響を示すものはない。

卵巢 辜丸の場合と同様、放射線作業で卵巢が選択的に照射されるようなことはありそうもないので、卵巢の職業被曝は実際には全身に対する実効線量当量限度(すなわち、0.05 Sv/年)に制限される(表6)。しかし、理論的には卵巢のみの被曝に対する暗黙の線量当量限度(0.2 Sv/年)で30年間にわたって職業被曝をうければ、閉経期までに一部の女性は永久不妊をまねく。推定しきい値(6 Gy)に到達しうる。このような影響が受胎能力の障害が重要な年齢に起こりうる機会はまれなので、放射線作業に対する現在勧告されている線量限度は、職業被曝によって受胎能力に影響を及ぼすほどの線量が生殖可能年齢内に蓄積することから婦人をまもるのに十分であろう。

眼の水晶体 眼科学的に検知しうる水晶体の混濁はもっと低い線量でも起こるかもしれない(表6)が、視力障害を伴う白内障に対する遷延低レベル職業被曝のしきい線量当量は、8 Svを超えると推定されている。それゆえ、現在勧告されている線量当量限度(0.15 Sv)で水晶体が50年間にわたって毎年被曝しても、視力障害を起こす白内障を生ずることはないであろう。ただし、被曝した人々の中には眼科学的に検知しうる混濁を生ずることはあるかもしれない。

骨髓 骨髓細胞が再生能力および再増殖能力をもつため、低レベル職業被曝の条件下では、致命的な造血不全に対するしきい値は1 Gy/年を超えると推定され、この値は骨髓だけの被曝に対する暗黙の線量当量限度(0.4 Sv/年)を超えるものである(表6、図10と11)。体外照射では、全身の照射となるような条件を除いては、骨髓全体が被曝することはありそうにない。これらの状況下では、骨髓に対する線量当量は實際上1年に0.05 Svに制限される。放射性物質による体内汚染をうけた作業では、とくに無機質骨に集まる放

射性核種による場合には、骨髄が選択的に照射されるであろう。そのような放射性物質に対しては、0.33 Sv/年までの骨髄線量率となることがありうる。しかしながら、実際には線量率をもっと低い値に制限される。なぜならば、骨格組織以外も同時に照射されるため、および長い放射性半減期をもつ多くの骨親和性放射性核種については、限界線量率に達するには ALI で比較的長期間の摂取を必要とするためである。それゆえ、体外照射あるいは体内照射による骨髄に対する限界線量率は、造血機能に対し何らの検知しうる障害もひき起こすことはないと期待できる。

LET の影響 (Q の意味合い) 一般に、高 LET 放射線では、低 LET 放射線よりも被曝の分割あるいは遷延による非確率的影響の頻度と重篤度の減少は少ない。その結果、高 LET 放射線の RBE は線量率の減少に伴って増加する (UNSCEAR, 1982)。しかし、非確率的影響に関しては、RBE のこのような増加のため現在の Q をもっと大きい値に修正する必要があるという証拠はなく、関連するデータは断片的である。

公衆の構成員に対する線量限度 ある種の非確率的影響（たとえば乳腺、軟骨および骨の成長障害）に対する感受性は、子供の方が成人より著しく高い。それゆえ、確率的影響に対する線量当量限度の場合と同じように、公衆の構成員に対する線量当量限度は、放射線作業員に対するよりも原則的には低くすべきである。実際に、確率的影響に対する線量当量限度は、一般公衆に対しては放射線作業員に対するもの（たとえば表 6 の最後の欄に示した値）の 1/10 である。それゆえ確率的影響に関する線量当量限度は、公衆の構成員に非確率的影響が起こるのを防止するのに十分であろう。

文 献

- Anderson, R.E. and Warner, N.L. Ionizing radiation and the immune response. *Adv. Immunol.* **24**, 215-235, 1976.
- Barendsen, G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **8**, 1982-1998, 1982.
- Barendsen, G. W. Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. In: *Current Topics in Radiation Research*, Vol. 4, pp. 293-356. Ebert and Howard, Amsterdam, 1968.
- Bendel, J., Schuttman, W. and Arndt, D. Cataract of lens as late effect of ionizing radiation in occupationally exposed persons. In: *Late Biological Effects of Ionizing Radiation*, Vol. 1, pp. 309-319. IAEA, Vienna. 1978.
- Berdjis, C.C. *The Pathology of Irradiation*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- Blot, W.J. Growth and development following prenatal childhood exposure to atomic radiation. *J. Radiat. Res.* **16** (Suppl.), 82-88, 1975.
- Blot, W.J. and Sawada, H. Fertility among female survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Am. J. Hum. Genet.* **24**, 613-622, 1972.
- Bond, V.P., Fliedner, T.M. and Archambeau, J.O. *Mammalian Radiation Lethality*. Academic Press, New York, 1965.
- Britten, M.J.A., Halnan, K.E., Meredith, W.J, Radiation cataract—new evidence on radiation dosage to the lens. *Br. J. Radiol.* **39**, 612-617, 1966.
- Casarett, G. W. and Eddy, H.A. Fractionation of dose in radiation-induced male sterility. In: *Dose Rate in Mammalian Radiation Biology*, pp. 14.1-14.10 (eds. Brown, D. G., Cragle, R. G. and Noonan, T.R.). U.S. Atomic Energy Commission Report CONF-680410, 1968.
- Chapman, J.A., Deakin, D.P. and Green, J.H. Slipped upper femoral epiphysis after radiotherapy. *J. Bone Joint Surg., Br.* Vol. 62-B(3), 337-339, 1980.
- Cheng, V.S.S., Downs, J., Herbert, D. and Aramany, M. The function of the parotid gland following radiation therapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology*, **7**, 253-262, 1981.
- Cohen, L. Radiation response and recovery : Radiological principles and their relation to clinical practice. In: *The Biological Basis of Radiation Ther-*

- apy. (ed. Schwartz, E.E.). Publ. Lippincott, 1966.
- Cohen, L. and Creditor, M. Iso-effect tables for tolerance of irradiated normal human tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**, 233-241, 1983.
- Conard, R.A. et al. *A Twenty-Year Review of Medical Findings in a Marshallese Population Accidentally Exposed to Radioactive Fallout*. Brookhaven National Laboratory, New York, 1975.
- Conard, R., Paglio, D.E., Larsen, P.R., Sutow, W.W., Dobyns, B.M., Robbins, J., Krotosky, W.A., Field, J.B., Rall, J.E. and Wolff, J. Review of medical findings in a Marshallese population 26 years after accidental exposure to radioactive fallout. *Brookhaven National Laboratory Publication 51261*. National Technical Information Service, US Department of Commerce, Springfield VA, 1980.
- Denekamp, J. Changes in the rate of proliferation in normal tissues after irradiation. In: *Radiation Research, Biomedical, Chemical and Physical Perspectives*, pp. 810-825 (eds. O. Nygaard, H. I. Adler and W. K. Sinclair). Academic Press, New York, 1975.
- Doll, R. and Smith, P.G. The long-term effects of x-irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagia. *Br. J. Radiol.* **41**, 362-368, 1968.
- Dritschillo, A., Bruckman, J.E., Cassady, J.R. and Belli, J.A. Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy. 1. Clinical experiences. *Br. J. Radiol.* **54**, 782-786, 1981.
- Eads, D. L. Application of a ret-dose slide rule relating dose, time area-volume, quality and anatomic factors. In: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*, Vol. 6, pp. 108-142 (ed. Vaeth, J.M.). S. Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972.
- Einhorn, J. and Einhorn, N. Effects of irradiation on the endocrine glands. In: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*, Vol. 6, pp. 386-400 (ed. Vaeth, J.M.) S. Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972.
- Elkind, M.M. Cells, targets and molecules in radiation biology. The Ernst W. Bertner Memorial Award Lecture. In: *Radiation Biology in Cancer Research*, pp. 71-93 (eds. Meyn, R.E. and Withers, H.R.). Raven Press, New York, 1980.
- Elkind, M.M. and Sutton, H. Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of x-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat. Res.* **13**, 556-593, 1960.
- Ellis, F. The relationship of biological effects to dose-time fractionation factors in radiotherapy. In: *Current Topics in Radiation Research*, Vol.

- IV, pp. 357-397. (eds. M. Ebert and A. Howard). 1968.
- Fabrikant, J. The effects of continuous irradiation. In: *Pathology of Irradiation*, pp. 50-85 (ed. Berdjis, C.C.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- Fedorova, N. L. and Markelov, B.A. Functional activity of dog's testicles at chronic and combined gammairradiation in the course of three years. *Cosm. Biol. Med.* **12**, 42-46, 1978.
- Fedorova, N.L. and Markelov, B.A. Dog's spermatogenesis after interruption of three years chronic gammairradiation. *Radiobiologica* **19**, 81-85, 1979.
- Field, S.B. An historical survey of radiobiology and radiotherapy with fast neutrons. *Curr. Top. Radiat. Res.* **11**, 1-36, 1976.
- Field, S.B. and Hornsey, S. Neutron RBE for normal tissues. In: *High LET Radiations in Clinical Radiotherapy*, pp. 181-186 (eds. Barendsen, G.W., Broerse, J.J. and Breur, K.). Pergamon Press, New York, 1979.
- Field, S.B., Morgan, R.L., Morrison, R. *et al.* The response of human skin to irradiation with x-rays or fast neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1**, 481-486, 1976.
- Fowler, J.F. and Morgan, R.L. Pretherapeutic experiments with the fast neutron beam from MRC cyclotron. VIII. General Review. *Brit. J. Radiol.* 115-121, 1963.
- Fryet, C., Fitzpatrick, P., Ryder, W. and Poon, P. Radiation pneumonitis: experience with a large single dose of radiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **6**, 931-936, 1978.
- Gans, B., Behary, C. and Levie, B. Ovarian regeneration and pregnancy following massive radiotherapy for dysgerminoma. *Obstet. Gynecol.* **22**, 596-600, 1963.
- Glatstein, E., McHardy-Young, S., Brast, N., Eltringham, J.G. and Kriss, J.P. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J. Clin. Endocr. Metab.* **32**, 833-841, 1971.
- Glucksmann, A. The effects of radiation on reproductive organs. *Br. J. Radiol. Suppl.* **1**, 101-109, 1947.
- Hahn, E. W., Feingold, S. M. and Nisce, L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. *Radiology*, **119**, 223-225, 1976.
- Hahn, E.W., Feingold, S. M., Simpson, L. and Batata, M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer*, **50**, 337-340, 1982.

- Hall, E.J. *Radiobiology for the Radiologist*. Second Edition. Harper and Row, New York, 1978.
- Ham, W.T., Jr. Radiation cataract. *Arch. Ophthalmol.* **50**, 618-643, 1953.
- Heller, C.G. Radiobiological factors in manned space flight. In: *Report of the Space, Radiation Study Panel of the Life Sciences Committee* (ed. Langham, W.H.). National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1967.
- Hornsey, S. and White, A. Isoeffect curve for radiation myelopathy. *Br. J. Radiol.* **53**, 168-169, 1980.
- International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 26. Annals of the ICRP*, **1**, No. 3, Pergamon Press, Oxford, 1977a.
- International Commission on Radiological Protection. Problems Involved in Developing an Index of Harm. *ICRP Publication 27. Annals of the ICRP*, **1**, No. 4, Pergamon Press, Oxford, 1977b.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. *Quantitative Concepts and Dosimetry in Radiology*. ICRU No. 30, 1979.
- Jacox, H. W. Recovery following human ovarian irradiation. *Radiology* **32**, 538-545, 1939.
- Jeffrey, J.B., Jr., Moss, A.A. *et al.* CT of radiation hepatitis. *Am. J. Roentgenol.* **135**, 445-448, 1980.
- Katz, F. Theoretic considerations and clinical use of Grenz rays in dermatology. *Arch. Dermat. Syph.* **43**, 447-472, 1941.
- Kirk, J., Gray, W.M., Watson, E.R. Cumulative radiation effect. Part I. Fractionated treatment regimes. *Clin. Radiol.* **22**, 145-155, 1971.
- Kraut, J. E., Bagshaw, M.A. and Glatstein, E. Hepatic effects of irradiation. In: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*, Vol. 6, (ed. Vaeth, J. M.). Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972.
- Lacassagne, A.B.M. The liver. In: *Pathology of Irradiation*. (ed. Berdjis, C. C.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- Lacassagne, A., Duplan, B.M., Marcovitch, J.F. *et al.* The action of ionizing radiations on the mammalian ovary. In: *The Ovary*, Vol. 2, pp. 498-501. Academic Press, New York, 1962.
- Lamerton, L.F. Cell proliferation under continuous irradiation. *Radiat. Res.* **27**, 119, 1966.
- Langham, W. H. (ed.). *Radiobiological Factors in manned Space Flight*. National Academy of Sciences/National Research Council, Washington, D.C., 1967.

- Larsen, P.R., Conard, R.A., Knudsen, K., Robbins, J., Wolff, J., Rall, J.E., Nicoloff, J.T. and Dobyns, B.M. Thyroid hypofunction after exposure to fallout from a hydrogen bomb. *JAMA* **247**, 1571-1575, 1982.
- Law, M.F. Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues. *Adv. Rad. Biol.* **9**, 37-73, 1981.
- Leny, U., Schuttman, W., Arndt, D. and Thormann, T. Late effects of ionizing radiation on the human skin after occupational exposure. In: *Late Biological Effects of Ionizing Radiation*. Vol. 1, pp. 321-329. International Atomic Energy Agency, Publication STI/PUB/489, Vienna, 1978.
- Libshitz, H.I. and Cohen, M.A. Radiation-induced osteochondromas. *Radiology*, **142**, 643-647, 1982.
- Lushbaugh, C.C. Reflections on some recent progress in human radiobiology. In: *Advances in Radiation Biology*, pp. 277-314. (eds. Augenstein, L.G., Mason, R. and Zelle, M.). Academic Press, New York, 1969.
- Lushbaugh, C.C. and Casarett, G. W. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*, **37**, 1111-1120, 1976.
- Lushbaugh, C.C., Hubner, K.F., Fry, S.A. and Ricks, R.C. Is precision of human radiation tolerance estimates sufficient for radiation emergency management. In: *The Control of Exposure of the Public to Ionizing Radiation in the Event of Accident or Attack*, pp. 46-57. Proceedings of a Symposium by the National Council on Radiation Protection and Measurements, April 27-29, 1981. NCRP, Bethesda, 1982.
- Lushbaugh, C.C. and Ricks, R.C. Some cytokinetic and histopathologic considerations of irradiated male and female gonadal tissues. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **6**, 228-248, 1972.
- Lvovskaya, E.N. The state of eye in persons occupied in roentgen-radiological facilities of Moscow. *Proceedings of NIIGT i PZ*: 209-214, 1974.
- Lvovskaya, E.N. The state of eye in persons occupied in the industrial gamma-defectoscopy. *Proceedings of MONIKI*, **12**, 44-48, 1976.
- Maier, J.G. Effects of radiations on kidney, bladder and prostate. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **6**, 196-227, 1972.
- Maisin, J., Dunjic, A. and Maisin, J.R. Radiation pathology of lymphatic system and thymus. In: *The Pathology of Irradiation*, pp. 496-541. (ed. Berdjis, C.C.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- Marinelli, L.D. *Estimates of the Radiation-Induced Leukemic Risk in Man*. Argonne National Laboratory Report 7760, Part II, June, 1970.
- Markson, J.L. and Flatman, G.E. Myxoedema after deep x-ray therapy to the

- neck. *Br. Med. J.* **1**, 1228-1230, 1965.
- Martin, J.H. Human survival—radiation exposure levels. *J. Radiol. Protect.* **3**, 15-23, 1983.
- Masuda, K., Hunter, N., Withers, H.R. Late effect in mouse skin following single and multifractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **6**, 1539-1544, 1980.
- Meistrich, M. L., Hunter, N.R., Suzuki, N. *et al.* Gradual regeneration of mouse testicular stem cells after exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* **74**, 349-362, 1978.
- Merriam, G.R., Schechter, A. and Focht, E.F. The effects of ionizing radiation on the eye. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **6**, 346-385, 1972.
- Michalowski, A. Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of *in situ* assay of clonogenicity. *Radiat. Environ. Biophys.* **19**, 157-172, 1981.
- Mickletham, H.S. and Loutit, J.F. *Tissue Grafting and Radiation*. Academic Press, New York, 1966.
- Morita, K. and Kawabe, Y. Late effects on the eye of conformation radiotherapy for carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Radiology*, **130**, 227-232, 1979.
- Mostofi, F.K. and Berdjis, C.C. Radiopathology of kidney. In: *Pathology of Irradiation* (ed. Berdjis, C. C.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- Norris, W.P., Tyler, S.A. and Sacher, G.A. An interspecies comparison of responses of mice and dogs to continuous ^{60}Co γ irradiation. In: *Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation*, pp. 147-155. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1976.
- Nuclear Regulatory Commission. *An Assessment of Risks in U.S. Commercial Nuclear Power Plants*. Report No. AEC WASH-1400. Nuclear Regulatory Commission, Washington, D.C., 1974.
- Oakes, W.R. and Lushbaugh, C.C. Cause of testicular injury following accidental exposure to nuclear radiations. *Radiology*, **59**, 737-743, 1952.
- Orton, C.G. and Ellis, F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Br J. Radiol.* **46**, 529-537, 1973.
- Otake, M. and Schull, W. J. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Rad. Res.* **92**, 574-595, 1982.
- Parker, R.G. Tolerance of mature bone and cartilage in clinical radiation therapy. In: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Vol. 6, pp. 312

- 331 (ed. Vaeth, J.M.). Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972.
- Paterson, R. *The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy*. Second Edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
- Peck, W.S., McGreer, J.T. and Kretschmar, N.R. *et al.* Castration of the female by irradiation. *Radiology*, **34**, 176-186, 1940.
- Peel, D.M., Hansen, L.S., Coggle, J.E., Hopewell, J. W., Charles, M.W. and Wells, J. Non-stochastic effects of different energy beta emitters on pig and mouse skin. In: *Radiation Protection—Advances in Theory and Practice*. Proceedings of the SRP Symposium—Inverness '82. Society for Radiological Protection, 1982.
- Phillips, T.L. and Margolis, L. Radiation pathology and the clinical response of lung and oesophagus. In: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Vol. 6, pp. 254-273 (ed. Vaeth, J. M.). Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972.
- Polodnak, A.P. Fertility of women after exposure to internal and external radiation. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **4**, 457-470, 1980.
- Proukakis, C. and Lindop, P.J. Haematological changes following irradiation. In: *Pathology of Irradiation*, pp. 447-495 (ed. Berdjis, C.C.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- Quastler, H., Bensted, J.P. M., Lamerton, L.F. *et al.* Adaptation to continuous irradiation: Observations on the rat intestine. *Br. J. Radiol.* **32**, 510-512, 1959.
- Ray, G.R., Trueblood, H.W., Enright, L.P., Kaplan, H.S. and Nelsen, T.S. Oophoropexy: A means of preserving ovarian function following pelvic megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease. *Radiology*, **96**, 175-180, 1970.
- Ron, E., Modan, B., Floro, S., Harkedar, I. and Gurewitz, R. Mental function following scalp irradiation during childhood. *Am. J. Epidemiol.* **116**, 149-160, 1982.
- Roswit, B., Malsky, S.J. and Reid, C.B. Radiation tolerance of the gastrointestinal tract. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **6**, 160-181, 1972.
- Roth, J., Brown, M. and Catterall, M. *et al.* Effects of fast neutrons on the eye. *Br. J. Ophthalmol.* **60**, 236-244, 1976.
- Rubin, P. and Casarett G.W. *Clinical Radiation Pathology*. Vol. I and II. W.B. Saunders, Philadelphia, 1968.
- Rubin, P. and Casarett, G.W. A direction for clinical radiation pathology:

- The tolerance dose. In : *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*, pp. 1-16 (ed. Vaeth, J.M.). Karger, Basel and University Park Press, Baltimore. 1972.
- Samaan, N.A., Vieto, R., Schultz, P.N., Maor, M., Moez, R. T., Sampiere, V. A., Cangir, A., Ried, H.L. and Hesse, R.H. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **8**, 1857-1867, 1982.
- Sandeman, T.F. The effects of x-irradiation on male human fertility. *Brit. J. Radiol.* **39**, 901-907, 1966.
- Sheline, G.E. Irradiation injury of the human brain: a review of clinical experience. In : *Radiation Damage to the Nervous System*, pp. 39-58 (eds. Gilbert, H.A. and Kogan, A.R.). Raven Press, New York, 1980.
- Sheline, G.E., Ware, W. M. and Smith, V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **6**, 1215-1228, 1980.
- Speiser, B., Rubin, P. and Casarett, G.W. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer*, **32**, 692-698, 1973.
- Stearner, S.P., Devine, R.L. and Christian, E.J. Late changes in the irradiated microvasculature: an electron microscope study of the effects of fission neutrons. *Radiat. Res.* **65**, 351-370, 1976.
- Stewart, J.R. and Fajardo, L.F. Radiation-induced heart disease. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **6**, 274-288, 1972.
- Strandquist M. Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol. (Suppl.)* **55**, 1-300, 1944.
- Tefft, M. Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **6**, 289-311, 1972.
- Thames, H.D., Withers, H.R., Peters, L.J. and Fletcher, G.H. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **8**, 219-226, 1982.
- Thomas, E.D. Kettering Award Lecture. The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease. *Cancer*, **49**, 1963-1969, 1982.
- Thomas, P.R.M., Winstanley, D. and Peckham, M. J. *et al.* Reproductive and endocrine function in patients with Hodgkin's disease: effects of oophorectomy and irradiation. *Brit. J. Cancer*, **33**, 225-231, 1976.
- Thomas, P.R.M., Griffiths, K.D., Fineberg, B.D., Perez, C.A. and Land, V.J. Late effects of treatment for Wilms' Tumor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**, 651-657, 1983.

- Tsuya, A., Wakano, Y. and Otake, M. Capillary microscopic observation on the superficial minute vessels of atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* **46**, 199-216, 1971.
- United Nations. *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*. General Assembly Official Records, 24th Session, Supplement No. 13 (A/7613), United Nations, New York, 1969.
- United Nations. *Ionizing Radiation : Levels and Effects*. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report A/8752. General Assembly Official Records. 27th Sess. Suppl. 25. United Nations, New York, 1972.
- United Nations. *Ionizing Radiation : Sources and Biological Effects*. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes, United Nations, New York, 1982.
- Upton, A.C. *Radiation Injury. Effects, Principles and Perspectives*. Univ. Chicago Press, Chicago, 1969.
- Van den Brenk, H.A.S. Radiation effects on the pulmonary system. In: *Pathology of Irradiation*, pp. 569-591. (ed. Berdjis, C.C.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- van der Kogel, A.J. Radiation tolerance of the rat spinal cord: Time-dose relationships. *Radiology*, **122**, 505-509, 1977.
- van der Kogel, A.J. *Late Effects of Radiation on the Spinal Cord. Dose Effect Relationships and Pathogenesis*. Ph. D.Thesis, University of Amsterdam. Radiobiological Institute TNO, Rijswijk, The Netherlands, 1979.
- Walinder, D. *Radiological catastrophe medicine* (in Swedish). Swedish National Defence Research Institute, 1981.
- Wara, W.M., Phillips, T.L. and Margolis, L.W. *et al.* Radiation pneumonitis: A new approach to the derivation of time-dose factors. *Cancer*, **32**, 547-552, 1973.
- Weinren, K., Fitschen, W. and Cohen, M. The unmasking by regeneration of latent irradiation effects in the rat liver. *Brit. J. Radiol.* **33**, 419-425, 1960.
- Wells, J. and Charles, M.W. Biological dosimetry of non-uniform radiation exposure. In: *Radiation Protection—Advances in Theory and Practice*. Proceedings of the SRP Symposium—Inverness 82. Society for Radiological Protection, 1982.
- Wells, J., Charles, M. W., Peels, D. M., Hansen, L., Hopewell, J.W. and Coggle, J.E. Non-uniform irradiation of skin: Criteria for limiting non-stochastic effects. In: *Radiation Protection—Advances in Theory and Practice*.

- Proceedings of the SRP Symposium—Inverness 82. Society for Radiological Protection, 1982.
- Wharton, J. T., Declos, L., Gallagher, S. and Smith, J.P. Radiation nephritis induced by abdominal irradiation with the cobalt-60 moving strip technique. *Am. J. Roentgenol.* **117**, 73-80, 1973.
- Wheldon, T.E., Michalowski, A.S. and Kirk, J. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organization. *Br. J. Radiol.* **55**, 759-766, 1982.
- White, A. and Hornsey, S. Radiation damage to the rat spinal cord: The effect of single and fractionated doses of x-rays. *Br. J. Radiol.* **51**, 515-523, 1978.
- Wigg, D.R., Koschel, K. and Hodgson, G.S. Tolerance of the mature human central nervous system to photon irradiation. *Br. J. Radiol.* **54**, 787-798, 1981.
- Withers, H.R. The capacity for repair in cells of normal and malignant tissues. In: *Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy*. Conf. Proc. Carmel, U.S.A., 1969.
- Withers, H.R., Peters, L.J. and Kogelnik, H.D. The pathobiology of late effects of radiation. In: *Radiation Biology and Cancer Research*, pp. 439-448 (eds. Meyn, R.E. and Withers, H.R.). Raven Press, New York, 1980.

電離放射線の非確率的影響

定価1,000円

昭和62年12月25日 初版第1刷発行

編集
および
発行

社団法人 日本アイソトープ協会

〒113 東京都文京区本駒込二丁目28番45号

電話 (03) 946-7111

振替 東京 8-143345

発売所 丸善株式会社

印刷・製本 富士美術印刷株式会社