



Fig. 4 Case 4. One year after the development of the pressure ulcer. Two marked scars remained on each upper lip causing depressions and notch deformities.

were conservatively treated with ointment and healed within 5 days, but a depressive scar deformity remained after 4 months (Fig. 5).

## Discussion

Because the dermal-epidermal junction of VLBW infants is not strong, removal of adhesive tape can disrupt the integrity of the skin (Maguire, 1999). However, these superficial skin wounds develop on the epidermal layer, which healed favorably with no scar. All five lip wounds we have presented remained marked as scars, contraction, or deformities for several months after wound healing, which indicate that the damage to the skin was not



Fig. 5 Case 5. A depressive scar deformity remained after 4 months.

limited to the epidermal layer but extended to the dermal layer or deeper. For this reason, these lip wounds were not simple eruptions, friction, or removal of the epidermal skin caused by attachment of adhesive tape.

At first, we thought that the pressure of the endotracheal tube on the upper lip had induced these ulcers. However, this mechanism was ruled out because we found bilateral wounds of the upper lip in case 4. We conclude that these wounds were caused by the folding of lip, which were produced through continuous traction by fixation of the adhesive tape. Defloor (1999) has concluded that the four elements inducing the pressure ulcers are pressure, shearing force, tissue tolerance for pressure, and tissue tolerance for oxygen. The direct adhesive-tape fixation on the neonatal lip produces shearing force, which strongly pulls upon the immature skin for a long period. With these undesirable processes, iatrogenic upper lip pressure ulcers will develop.

On the basis of these experiences, we devised a new method to stabilize the endotracheal tube to minimize the risk of pressure ulcers on the lip of infants. A flexible laminated arch is laid across the mouth and held at each end to the skin of both cheeks with adhesive tape. The endotracheal tube is tied to the arch (Fig. 6). In this way, the wrinkle produced by the traction of fixation tape is alleviated. In addition, this method enables the inserted depth of the endotracheal tube to be checked more easily because fixation with thread does not prevent the scale from being read.

This method has been used for VLBW infants in our NICU for the last year without causing upper lip

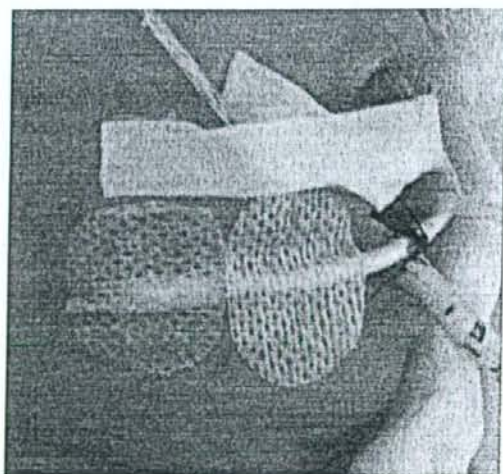


Fig. 6 The endotracheal tube stabilized with a flexible arch and adhesive tube.

wounds, so it is recommended, especially for VLBW neonates whose skin tissue tolerance for pressure is low.

### Conclusion

Five cases of unusual iatrogenic pressure ulcers caused by unsuitable endotracheal tube fixation have been presented. Because the tissue tolerance for pressure of the VLBW infants is not strong, our

new method for stabilizing the endotracheal tube is recommended for preventing iatrogenic pressure ulcers on the upper lip of infants.

### References

- Defloor, T., 1999. The risk of pressure sores: a conceptual scheme. *J. Clin. Nurs.* 8, 206–216.
- Maguire, D.P., 1999. Skin protection and breakdown in the ELBW infant. A national survey. *Clin. Nurs. Res.* 8, 222–234.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)





## Revival From Deep Hypothermia After 4 Hours of Cardiac Arrest Without the Use of Extracorporeal Circulation

Fujioka Masaki, MD, Tasaki Isao, MD, Houbara Seiji, MD, Hayashida Youich, MD, Fujiwara Shinsuke, MD, and Takayama Hayato, MD

J Trauma. 2008;65:000-000.

**H**ypothermia and systemic cold injury occur when the core body temperature has decreased to 35°C or less. In cases of severe hypothermia, the risk of ventricular fibrillation increases at less than 28°C, autoregulation of cerebral blood flow is impaired at less than 25°C and the patient may appear clinically dead.<sup>1</sup>

On the other hand, full cerebral recovery after cardiac arrest is still rare. We present a case of severe cold in that the patient was revived without cerebral dysfunction after more than 4 hours of cardiopulmonary resuscitation (CPR).

### CASE REPORT

A 54-year-old woman was found in a cardiopulmonary arrest in a walk-in deep freezer. The patient had been accidentally locked in a large food-freezing chamber (-30°C) for about 3 hours, while removing frost. She had been wearing working overalls, gloves, boots, a cap, and a mask to protect against the cold. After being discovered, the patient was first transported to another hospital while CPR was attempted in the ambulance. However, body temperature did not rise and she did not revive. The patient was transported to our unit 3 hours after discovery.

The initial rectal temperature measured with a low-reading thermometer was 24.5°C, which was thought to be lower on discovery. At first examination, the patient was still in cardiac arrest, so CPR was maintained in the intensive care unit. She was rewarmed to a body temperature of 26.1°C 40 minutes later by means of extracorporeal warming with an electric blanket, infusion of warm fluids via the subclavian central vein and gastric lavage through the naso-gastric tube (28 Fr.)

with 35°C saline every 10 minutes, after which electrocardiography showed ventricular fibrillation. Atropine was infused, and defibrillation at 300 J performed twice; the patient was spontaneous circulation returned 4 hours and 10 minutes after discovered.

Our patient required 3,000 mL extracellular fluid, which was warmed up about 35°C for recovery during first 10 hours. An Osborn wave was recognized on the electrocardiography at this time (Fig. 1). Fifteen minutes later, spontaneous respiration also returned. Extracorporeal rewarming was continued for an additional 5 hours until the rectal temperature measured 34.2°C. Changes in rectal temperature and the physical course are shown in Figure 2, and laboratory data immediately after revival is shown in Table 1. Arterial blood gases showed severe acidosis. Owing to the widespread and severe muscle and organ injuries, levels of serum aspartate aminotransferase, creatinine phosphokinase, and amylase had increased and remained high for 1 week.

Although the spontaneous circulation had returned, blood pressure remained low (systolic BP < 60 mm Hg) owing to hypovolemic shock, and norepinephrine and dopamine infusions were required for 2 days. A chest X-ray film immediately after revival revealed pulmonary edema and pneumonia, which progressed and spread to the entirety of both lungs over 3 days (Fig. 3). The patient received antibiotics (clindamycin, imipenem), and her general condition and respiratory function improved over the next week.

The patient sustained superficial frostbite on both hands, feet, and knees and the right hip, which developed blisters similar to those produced by a superficial dermal burn (Fig. 4). Conservative ointment treatment was performed, and the wound healed with no sensory or functional disorders within 14 days.

One month after injury, the patient could return to work without any disturbances.

### DISCUSSION

The present case is interesting, because the patient recovered successfully from cardiopulmonary arrest lasting more than 4 hours without neurologic impairment or severe frost bite injuries.

Submitted for publication November 22, 2006.

Accepted for publication March 7, 2007.

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

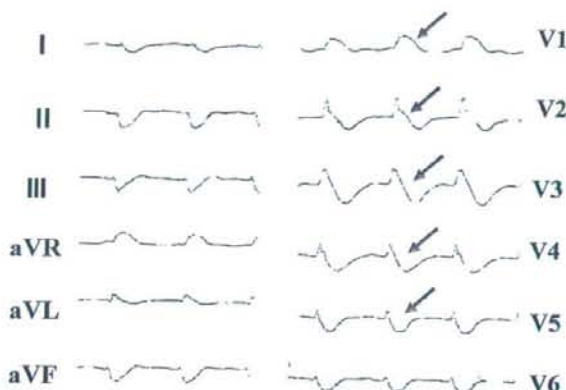
From the Departments of Plastic and Reconstructive Surgery (F.M., T.I., H.S., H.Y.), and Emergency and Intensive Care Unit (T.H., F.S.), National Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japan.

Presented at the 16th Kyushu district meeting of Japan Burn Congress, Feb. 25, 2006 in Fukuoka, Japan.

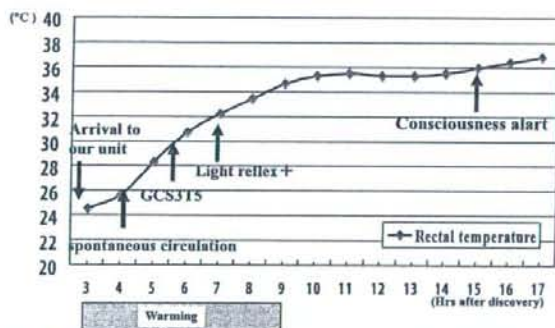
Address for reprints: Fujioka Masaki, MD, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, National Nagasaki Medical Center, 1001-1 Kubara 2 Ohmura city, Nagasaki 856-8562, Japan; email mfujioka@nmc.hosp.go.jp.

DOI: 10.1097/TA.0b013e318058a052





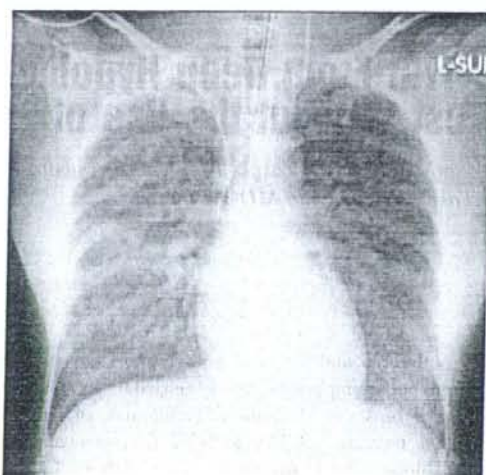
**Fig. 1.** An electrocardiography on the immediately after revival. The Osborn wave, an upward deflection at the joint of the QRS complex and the ST segment, was recognized.



**Fig. 2.** Change in rectal temperature and the physical course.

Almost 80% of patients who survive cardiac arrest enter into a coma lasting more than 1 hour. Of these patients, only 10% to 30% have a good neurologic outcome.<sup>2</sup>

However, patients with cardiac arrest because of primary hypothermia can tolerate long periods of conventional CPR, because hypothermia reduces brain cell death, and can reduce several neurotransmitters, which protect intracellular



**Fig. 3.** A chest X-ray film immediately after revival. Pulmonary edema and pneumonia were observed.

mediators.<sup>3,4</sup> Hypothermia also reduces damage to the blood-brain barrier and the extent of brain edema, which improve the postischemic cerebral microcirculation.<sup>5</sup>

Walpoth et al.<sup>6</sup> evaluated 46 patients with accidental deep hypothermia and reported on 15 long-term survivors, whose mean interval from discovery to rewarming was 141 minutes (range, 30–240 minutes). At follow-up, there were no sequelae including neurologic and neuropsychological deficits, that impaired quality of life. Many investigators have also reported on patients who survived accidental deep hypothermia with little or no cerebral impairment after prolonged circulatory arrest. Husby et al.<sup>7,8</sup> reported a case of full recovery from circulatory arrest after 190 minutes, and Althaus et al. reported three cases of recover after arrest lasting from 2 1/2 hours to 4 hours. Our patient also survived without cerebral damages after hypothermia circulatory arrest lasting more than 4 hours. Lexow<sup>9</sup> reported on a patient with hypothermia who survived after 6 hours 30 minutes of CPR, but had the after effect of slow cerebration. These reports

**Table 1** Laboratory Data Immediately After Revival

WBC	18,900/mm <sup>3</sup>	LDH	1146 IU/L	PT	35.1%
RBC	3.37 × 106/mm <sup>3</sup>	γ-GTP	48 IU/L	APTT	75.7 s
Hb	10.9 g/dL	Amy	304 IU/L	Fib.	73.8 mg/dL
Pit	8.7 × 106/mm <sup>3</sup>	CH-E	156 IU/L	AT-3	51.3%
		CK	2401 IU/L	FDP	46.4 μg/mL
		BUN	15.8 mg/dL	(BGA)	
		Cr	0.6 mg/dL		
TP	3.9 g/dL	CRP	<0.3 mg/dL	pH	7.092
ALB	1.9 g/dL	Na	147 mEq/L	Po <sub>2</sub>	88.5 mm Hg
AST	561 IU/L	K	2.7 mEq/L	Pco <sub>2</sub>	49.9 mm Hg
ALT	469 IU/L	Cl	103 mEq/L	Hco <sub>3</sub>	14.5 mEq/L
T-Bil	0.3 mg/dL	Ca	7.8 mg/dL	BE	-14.8 mEq/L
ALP	242 IU/L	P	11.5 mg/dL	Spo <sub>2</sub>	90.9%

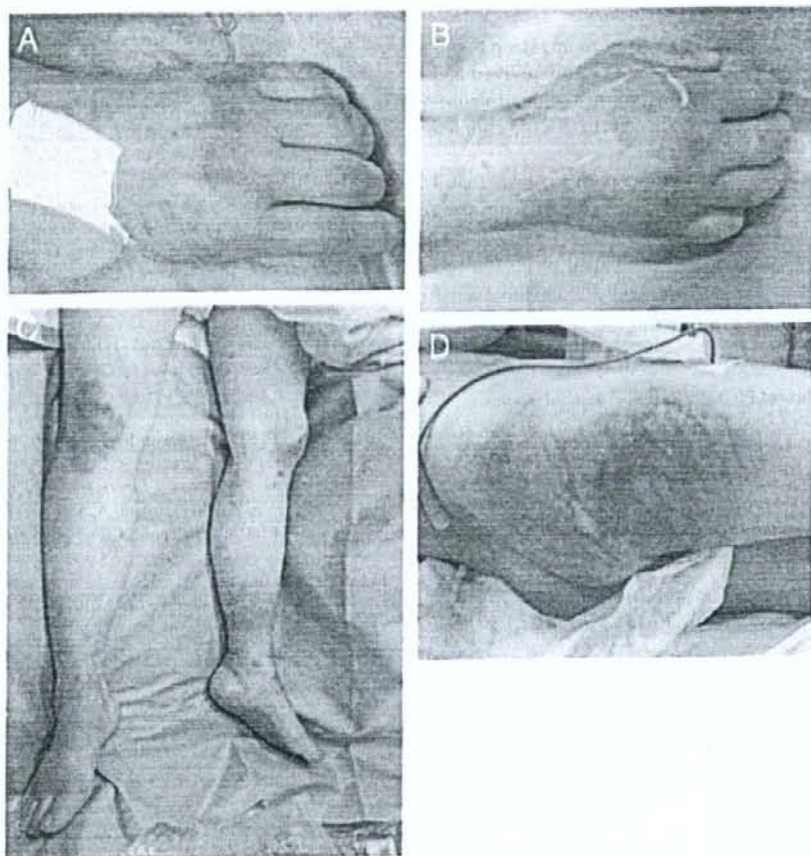


Fig. 4. Appearance of frostbite on the hands, feet, knees, and right hip, where blisters developed.

suggest that 4 hours of circulatory arrest is the limit for patients with deep hypothermia to survive with little or no cerebral impairment.

Cardiopulmonary bypass (CPB) and extracorporeal membrane oxygenation are the most rapid core rewarming methods now used for severe hypothermia, and provide the additional benefit of circulatory support during the period of cardiac instability and minimal rewarming shock.<sup>1,10,11</sup> In our case, the patient underwent preparations for rewarming with CPB, but spontaneous circulation returned about 1 hour after arrival at our unit (4 hours after discovery) after she received conventional and less-invasive rewarming treatment including extracorporeal warming, warm intravenous fluids, and gastric lavage. The patient had a good clinical course with full neurologic recovery. However, if the spontaneous circulation had not returned, CPB would have been instituted as soon as possible.

Concerning peripheral cold injury, frostbite was previously divided into four degrees, but is now classified into only two types: superficial and deep.<sup>1</sup> On initial examination, the patient's

cold injury was misdiagnosed to be a deep frostbite because the patient had been in a freezing chamber ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) for 3 hours, the peripheral cold injury was assumed to be severe. Usually, soft tissue disorders of the extremities caused by frostbite will progress during the early phase of treatment, especially in cases of avalanche victims and immersion feet.<sup>11,12</sup> Thus, our patient's blisters were thought to have progressed to skin necrosis, although they did not seem to be deep at that time. However, the wounds healed with conservative ointment treatment, without sensory or functional disorders within 14 days, a result that suggested that this frostbite was superficial. Fortunately for the patient, because she was in a dry environment and wore a cold protection uniform, skin never came in touch with or was exposed to the frozen objects or chilled water, even though her core temperature fell to  $24.5^{\circ}\text{C}$ . The cold injury was most severe on the right hip, which came closest to contact with the frozen floor. If the patient had not been wearing the cold protection uniform, these superficial frostbite wounds would have deepened and progressed to soft-tissue necrosis.



## CONCLUSION

We have presented a case of life-threatening deep hypothermia from which the patient was successfully revived and more than 4 hours of cardiopulmonary arrest without neurologic or peripheral disorders by means of a conventional rewarming method.

This case and a review of the literature suggests that 4 hours of circulatory arrest is the limit for patients with deep hypothermia to survive with little or no cerebral impairment. The patient's cold protection uniform helped to prevent severe peripheral cold injury, even though the patient was in deep hypothermia.

## REFERENCES

1. William BL III, Richard FE, Kathryn LW, et al. Cold injuries. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15:67-78.
2. Holzer M, Behringer W, Schorkhuber W, et al. Mild hypothermia and outcome after CPR. Hypothermia for Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1997;111:55-58.
3. Boels PJ, Verbeuren TJ, Vanhoutte PM. Moderate cooling depresses the accumulation and the release of newly synthesized catecholamines in isolated canine saphenous veins. *Experientia*. 1985;41:1374-1377.
4. Silfvast T, Pettila V. Outcome from severe accidental hypothermia in Southern Finland—a 10-year review. *Resuscitation*. 2003;59:285-290.
5. Smith SL, Scherch HM, Hall ED. Protective effects of tirilazad mesylate and metabolite U-89678 against blood-brain barrier damage after subarachnoid hemorrhage and lipid peroxidative neuronal injury. *J Neurosurg*. 1996;84:229-233.
6. Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP, et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med*. 1997; 337:1500-1505.
7. Husby P, Andersen KS, Owen-Falkenberg A, Steien E, Solheim J. Accidental hypothermia with cardiac arrest: complete recovery after prolonged resuscitation and rewarming by extracorporeal circulation. *Intensive Care Med*. 1990;16:69-72.
8. Althaus U, Aeberhard P, Schupbach P, Nachbur BH, Mühlemann W. Management of profound accidental hypothermia with cardiorespiratory arrest. *Ann Surg*. 1982;195:492-495.
9. Lexow K. Severe accidental hypothermia: survival after 6 hours 30 minutes of cardiopulmonary resuscitation. *Arctic Med Res*. 1991; 50:112-114.
10. Bolgiano E, Sykes L, Barish RA, Zickler R, Eastridge B. Accidental hypothermia with cardiac arrest: recovery following rewarming by cardiopulmonary bypass. *J Emerg Med*. 1992;10:427-433.
11. Moser B, Voelckel W, Gardetto A, Sumann G, Wenzel V. One night in a snowbank: a case report of severe hypothermia and cardiac arrest. *Resuscitation*. 2005;65:365-368.
12. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbø JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet*. 2000;355:375-376.

### Wound Salvage with a Fasciocutaneous Flap after Artificial Vascular Graft Infection

Sir:

We read the article by Seify et al. ("The Role of Muscle Flaps in Wound Salvage after Vascular Graft Infections") and would like to congratulate the authors on their interesting study.<sup>1</sup> A sartorius muscle flap is usually used to treat prosthetic graft sepsis; however, if a long segment of the femoral artery has been removed, the blood supply of the sartorius muscle may be unstable. We present a case of exposure of a vascular graft in the groin region that was successfully treated with a tensor fasciae latae fasciocutaneous flap.

A 68-year-old woman underwent Dacron femoro-femoral and right femoropopliteal bypass grafting for occlusive disease (Fig. 1). However, the artificial graft was exposed and inflammatory granulation tissue grew around it (Fig. 2). After the disappearance of bacteria in culture owing to daily wound cleansing, the contaminated soft tissue was widely debrided, but the Dacron graft was not replaced. A tensor fasciae latae fasciocutaneous flap was used to cover the wound and the artificial graft. The flap donor site was resurfaced with a free skin mesh graft. Two weeks later, the patient was discharged with a closed wound. Follow-up at 10 months revealed a stable wound and a patent femoral artery.

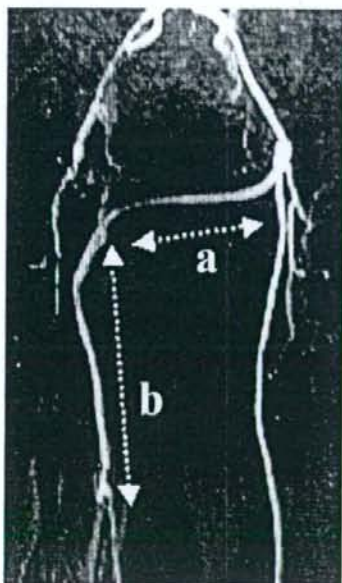


Fig. 1. Magnetic resonance imaging angiography reveals femoro-femoral (a) and right femoropopliteal (b) bypass grafts.

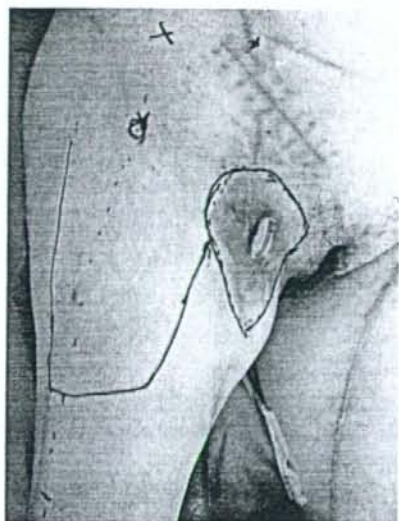


Fig. 2. Preoperative appearance. The artificial graft was exposed in the right groin region. The dotted lines indicate the debridement area and the tensor fasciae latae fasciocutaneous flap design.

The groin region is the most frequent site of prosthetic graft infection and exposure, and a sartorius muscle flap is usually used to cover the graft.<sup>2</sup> Treatment of contaminated wounds using the muscle flap has become a standard technique, because the transfer of the massive vascularized muscle allows radical debridement and neovascularization offers a successful environment to contaminated wounds.<sup>3</sup> The sartorius muscle receives several segmental vascular pedicles; the proximal part is supplied by the lateral femoral circumflex artery, the middle portion is supplied by the perforators of the superficial femoral artery; and the distal part is supplied by the genicular branches of the popliteal artery. Maser et al. reported that the division of more than three proximal vascular pedicles results in muscle necrosis, because the blood supply of the sartorius muscle becomes tenuous.<sup>2</sup> Our patient had undergone femoropopliteal bypass grafting, and sufficient perforation from the superficial femoral artery could not be expected. Therefore, proximal division of the vascular pedicles increased the risk of ischemic necrosis of the muscle flap. With regard to blood supply, that of the rectus femoris muscle is reliable because it is provided mainly by the descending branch of the lateral femoral circumflex artery.<sup>1</sup> However, use of the rectus femoris muscle risks morbidity, such as weakened knee extension and decreased range of motion of the knee.<sup>4</sup>

The tensor fasciae latae fasciocutaneous flap, supplied by the lateral femoral circumflex artery, is usually chosen to reconstruct the groin region. Although this flap does not contain the muscle, it has been used to

salvage infected abdominal mesh.<sup>5</sup> Our patient underwent wound closure using a tensor fasciae latae fasciocutaneous flap to treat similarly infected abdominal mesh, with good results. If the circulation of the sartorius muscle is unstable, a tensor fasciae latae fasciocutaneous transfer ensures a stable blood supply and has minimal associated morbidity.

DOI: 10.1097/PRS.0b013e31816b1504

**Fujioka Masaki, M.D.**

**Yoshida Shuhei, M.D.**

**Kitamura Riko, M.D.**

Department of Plastic and Reconstructive Surgery  
National Nagasaki Medical Center  
Nagasaki, Japan

Presented at the 74th Kyushu district meeting of the Japan Plastic and Reconstructive Surgery Congress, in Fukuoka, Japan, March 3, 2007.

Correspondence to Dr. Masaki  
Department of Plastic and Reconstructive Surgery  
National Nagasaki Medical Center  
1001-1 Kubara 2  
Ohmura City, Japan 856-8562  
mfujioka@nmc.hosp.go.jp

#### DISCLOSURE

*This communication has not received funding from any source and the authors have no conflicting financial interests.*

#### REFERENCES

1. Seify, H., Moyer, H. R., Jones, G. E., et al. The role of muscle flaps in wound salvage after vascular graft infections: The Emory experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 117: 1325, 2006.
2. Maser, B., Vedder, N., Rodriguez, D., and Johansen, K. Sartorius myoplasty for infected vascular grafts in the groin: Safe, durable, and effective. *Arch. Surg.* 132: 522, 1997.
3. Russell, R. C., Feller, A. M., Elliott, L. F., et al. Experimental evaluation of the antibiotic carrying capacity of a muscle flap into a fibrotic cavity. *Plast. Reconstr. Surg.* 81: 162, 1988.
4. Daigeler, A., Dodic, T., Awiszus, F., et al. Donor-site morbidity of the pedicled rectus femoris muscle flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 115: 786, 2005.
5. Depuydt, K., Boeckx W., and D'Hoore, A. The pedicled tensor fasciae latae flap as a salvage procedure for an infected abdominal mesh. *Plast. Reconstr. Surg.* 102: 187, 1998.



## <マイクロビーム特集：総説>

### 長崎大学X線マイクロビーム照射装置

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻  
鈴木啓司\*, 山内基弘, 山下俊一

#### はじめに

近年の放射線生物学研究領域の進展の一つに、放射線による非標的効果誘導の発見とそのメカニズムの解明がある。特に、放射線により誘導されるバイスタンダー効果やゲノム不安定性などの非標的効果に関する研究の進歩が著しい。なかでも、放射線により誘導されるバイスタンダー効果の研究は、その結果が単に基礎研究だけでなく臨床研究にも大きな影響力を持つだけに、そのメカニズムの全貌の解明が多く研究者に注目されている。この、バイスタンダー効果研究の進展に極めて重要な役割を果たしたのがマイクロビーム照射装置である。長崎大学では、文部科学省21世紀COEプログラム『放射線医療科学国際コンソーシアム』の中で、英国グレイ癌研究所との共同研究で2セットのX線マイクロビーム照射装置を作成し、そのうち1台を導入して細胞核あるいは細胞質の局所照射による放射線影響を相互に解析するシステムの構築を可能にした。ここでは、長崎大学に設置されたX線マイクロビーム照射装置の概説とその応用について論じてみたい。

#### 1. 放射線によるバイスタンダー効果の誘導とマイクロビーム照射

放射線による非標的効果誘導の発見は、放射線影響が放射線エネルギーを直接または間接的に付与された細胞で起こるという従来の概念を覆す画期的なものであった(1-3)。現在までに様々なタイプの非標的効果が報告されているが、放射線によるバイスタンダー効果の誘導はその代表的なものである。もともとバイスタンダー効果の研究はマイクロビーム照射装置を用いて始められたものではなかったが、照射細胞と隣接あるいは近接する非照射細胞との区別が明確につくことから、マイクロビーム照射が応用されるようになり、その後バイスタンダー効果にかかわるメカニズム研究が急速に進展した。すでにその内容については他に優れた総説があるのでその詳細は省くが(4-7)、バイスタンダー効果発現におけるギャップ結合を介した細胞間情報伝達の関与

\*〒852-8523 長崎市坂本1-12-4

TEL:095-819-7116 FAX:095-819-7117 e-mail:kzsuzuki@nagasaki-u.ac.jp

キーワード：マイクロビーム、放射線影響

や、細胞質照射によるバスタンダー効果の発現など、多くの重要な事実の直接的証明がマイクロビーム照射によってなされてきたことは記憶に新しい(8, 9)。さらにその後のバスタンダー効果発現に関与する種々の因子の同定もマイクロビーム照射を用いた研究によってもたらされ(10, 11)、放射線により誘導されるバスタンダー効果のメカニズム研究の進展において果たしたマイクロビーム照射装置の果たした役割の大きさは誰もが認めるところであろう。

## 2. 長崎大学X線マイクロビーム照射装置

すでに本書でも紹介されているように(12-14)、現在多くのマイクロビーム照射装置が国内外で稼働している。このような中で、長崎大学では、平成14年度から5年間の計画で展開された文部科学省21世紀プログラム『放射線医療科学国際コンソーシアム』(代表:朝長万左男教授)において当初よりX線マイクロビーム照射装置の導入を計画し、渡邊正己教授(現京都大学)の尽力のもと、英国グレイ癌研究所(担当:Barry D Michael博士)との共同研究において、開発されたX線マイクロビーム照射装置を長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原爆後障害医療研究施設内に設置した(図1)。

長崎大学X線マイクロビーム照射装置は、英国グレイ癌研究所(現在は英国Queen's University Belfastに移設)のX線マイクロビーム照射装置と同一の性能を有し、実験台に平行に設置されたX線源から発せられた電子が、グラファイトターゲットに衝突することにより垂直上方に278eVの炭素K殻特性X線を発生させるよう設計されている。ついで、上部に設置されたミラーで共存する制動X線を除去、唯一上方に反射された特性X線だけを窒化シリコン製のゾーンプレートを通させることによって一点に集中させ、蛍光顕微鏡ステージ上に固定した培養容器に培養された細胞にX線マイクロビームが照射されるように工夫されている(15)。

マイラーフィルム上に培養された細胞には、約 $1\mu\text{m}$ 幅のX線マイクロビームが照射され、そ

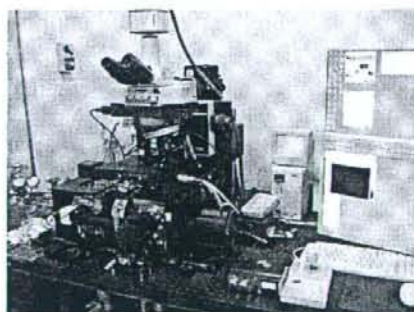


図1 長崎大学X線マイクロビーム照射装置



のエネルギーの大半はマイラーフィルム上方数ミクロンの距離で吸収される。このため、細胞核下方の細胞質と核の大半が照射されることになり、10000フォトンで1 Gyの吸収線量が得られると見積もられている。本装置を利用したバイスタンダー効果に関する研究は、他に報告しているので、実際の応用例についてはそれらを参照願いたい (7, 9, 16-19)。

### 3. マイクロビーム照射とその応用

これまでも、マイクロビームを応用した研究により、放射線によるバイスタンダー効果の分子メカニズムの全貌の一端が解き明かされてきたが、今後の問題としては何と云ってもバイスタンダー因子の同定があげられるであろう。これに加えて、バイスタンダー因子を放出するBystander initiating cellsと、バイスタンダー因子に反応してバイスタンダー効果を発現するBystander cellsを明確に区別して研究を進める必要がある (20)。マイクロビーム照射と近年のライブイメージング技術の融合によってはじめてこのような課題に挑戦する実験システムの構築が可能になり、現在、長崎大学で展開しているグローバルCOEプログラム『放射線健康リスク制御国際戦略拠点』(代表: 山下俊一教授)でも、放射線基礎生命科学プロジェクトの1つとしてその研究の中核を担っている。

X線マイクロビーム照射は、細胞内の極めて限局された領域にエネルギーを付与できることから、X線マイクロビーム照射装置を応用した多種多様な生物研究が想定される。たとえば放射線の生物影響としては、バイスタンダー効果のメカニズム解明に利用できる以外にも、最近明らかにされてきた蛋白質に対する効果を対象にした研究が考えられる。従来、放射線の影響は、細胞核内のDNAに対する効果を中心に調べられてきたが、近年、放射線の生物影響を仲介する蛋白質由来の長寿命ラジカルの存在が報告されたり (21, 22)、極低線量放射線が細胞膜上の受容体蛋白質を刺激してその生物効果を発現していることが示唆されたりして (23)、DNA以外の生体内高分子物質への放射線エネルギーの付与の影響が注目され始めている。細胞質や細胞膜だけを標的にしたX線マイクロビーム照射がどのような細胞内情報伝達経路を活性化して生物影響を発現するか興味は尽きない。また、細胞内小器官へのX線マイクロビーム照射も、これまで語ることさえなかった放射線の生物影響を白日の下にさらす可能性さえある。たとえば、中心体へのX線マイクロビーム照射は、間期の細胞では細胞形態構築にまた分裂期では染色体分配に何らかの影響を及ぼす可能性が考えられるし、核小体へのX線マイクロビーム照射は核小体ストレス研究の有用な実験系になろう。さらには、X線マイクロビーム照射はDNA内で極めて限局された領域に一定数のフォトンが付与できることから、局所的なクラスター損傷の生成を任意に制御できる可能性もあるし、DNA一本鎖切断からDNA二本鎖切断への変換の過程を観察することもできるであろう。

さらに、Cremerらの先駆的研究で証明されているように (24, 25)、マイクロビーム照射は細

胞核内のゲノム構造を解く極めて有用な鍵にもなりうる。1 $\mu$ m幅でマイクロビーム照射される領域は数Mbの領域に相当すると推定され、サブクロマチン領域のクロマチン構造破壊による染色体テリトリーへの影響や核内クロマチン移動、さらには損傷クロマチンどうしの相互作用など、X線マイクロビーム照射装置が細胞核内でのクロマチンダイナミクス研究の有用なtoolとなることが期待される。

#### おわりに

放射線生物学の領域において、マイクロビーム照射研究は今後も多くの新しい知見を我々に提供し続けてくれるであろう。長崎大学X線マイクロビーム照射装置も、従来とは異なった視点での放射線影響研究の進展に大いに貢献することが期待されている。長崎大学グローバルCOEプログラム『放射線健康リスク制御国際戦略拠点』では、国内外の研究者との共同研究を今後さらに推進し、マイクロビーム生物学の研究拠点としての役割を果たす予定である。すでに活発な活動を展開している国内の他の研究施設とともに、日本からの新しいマイクロビーム生物学の提案に貢献できればと考えている。



## 参考文献

1. Hall, E. J. and Hei, T. K. Genomic instability and bystander effects induced by high-LET radiation. *Oncogene*, 22: 7034-7042, 2003.
2. Suzuki, K., Ojima, M., Kodama, S. and Watanabe, M. Delayed activation of DNA damage checkpoint and radiation-induced genomic instability. *Mutat. Res.*, 597: 32-38, 2006.
3. Wright, E. G. and Coates, P. J. Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology. *Mutat. Res.*, 597: 119-132, 2006.
4. Little, J. B. Cellular radiation effects and the bystander response. *Mutat. Res.*, 597: 113-118, 2006.
5. Morgan, W. F. and Sowa, M. B. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation. *Mutat. Res.*, 616: 159-164, 2007.
6. Mothersill, C. and Seymour, C. B. Radiation-induced bystander effects and the DNA paradigm: an "out of field" perspective. *Mutat. Res.*, 597: 5-10, 2006.
7. Prise, K. M., Folkard, M., Kuosaitė, V., Tartier, L., Zyuzikov, N. and Shao, C. What role for DNA damage and repair in the bystander response? *Mutat. Res.*, 597: 1-4, 2006.
8. Zhou, H., Suzuki, M., Randers-Pehrson, G., Vannais, D., Chen, G., Trosko, J. E., Waldren, C. A. and Hei, T. K. Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98: 14410-14415, 2001.
9. Shao, C., Folkard, M., Michael, B. D. and Prise, K. M. Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 13495-13500, 2004.
10. Zhou, H., Ivanov, V. M., Gillespie, J., Geard, C. R., Amundson, S. A., Brenner, D. J., Yu, Z., Lieberman, H. B. and Hei, T. K. Mechanism of radiation-induced bystander effect: role of the cyclooxygenase-2 signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 14641-14646, 2005.
11. Hei, T. K. Cyclooxygenase-2 as a signaling molecule in radiation-induced bystander effect. *Mol. Carcinog.*, 45: 455-460, 2006.
12. 小林泰彦. マイクロビームによる細胞局所照射の試み—紫外線から重粒子まで. *放射線生物学研究*, 37: 67-84, 2002.
13. 前澤博, 鈴木雅雄. マイクロビーム放射線の利用と生物作用の特色. *放射線生物学研究*, 37: 316-333, 2002.
14. 小李克己, 宇佐美徳子. 放射光X線マイクロビーム照射装置を用いた研究の展望. *放射線生物学研究*, 39: 191-200, 2004.
15. Folkard, M., Schettino, G., Vojnovic, B., Gilchrist, S., Michette, A. G., Pfauntsch, S. J.,

- Prise, K. M. and Michael, B. D. A focused ultrasoft X-ray microbeam for targeting cells individually with submicrometer accuracy. *Radiat. Res.*, 156: 796-804, 2001.
16. Schettino, G., Folkard, M., Prise, K. M., Vojnovic, B. and Michael, B. D. Upgrading of the Gray laboratory soft X-ray microprobe and V79 survival measurements following irradiation of one or all cells with a Ck X-ray beam of different size. *Radiat. Prot. Dosimetry*, 99: 1-4, 2002.
  17. Schettino, G., Folkard, M., Prise, K. M., Vojnovic, B., Held, K. D. and Michael, B. D. Low-dose studies of bystander cell killing with targeted soft X-rays. *Radiat. Res.*, 160: 505-511, 2003.
  18. Kashino, G., Prise, K. M., Schettino, G., Folkard, M., Vojnovic, B., Michael, B. D., Suzuki, K., Kodama, S. and Watanabe, M. Evidence for induction of DNA double strand breaks in the bystander response to targeted soft X-rays in CHO cells. *Mutat. Res.*, 556: 209-215, 2004.
  19. Hamada, N., Schettino, G., Kashino, G., Vaid, M., Suzuki, K., Kodama, S., Vojnovic, B., Folkard, M., Watanabe, M. and Prise, K. M. Histone H2AX phosphorylation in normal human cells irradiated with focused ultrasoft X-rays: evidence for chromatin movement during repair. *Radiat. Res.*, 116: 31-38, 2006.
  20. 菓子野元郎, 渡邊正己, 小野公二. バイスタンダー効果の機構解析と今後の展望, *放射線生物研究*, 41: 273-280, 2006.
  21. Koyama, S., Kodama, S., Suzuki, K., Matsumoto, T., Miyazaki, T. and Watanabe, M. Radiation-induced long-lived radicals which cause mutation and transformation. *Mutat. Res.*, 421: 45-54, 1998.
  22. 渡邊正己. 放射線発がんの主経路は突然変異ではない, *放射線生物研究*, 41: 281-290, 2006.
  23. Suzuki, K., Kodama, S. and Watanabe, M. Extremely low-dose ionizing radiation causes activation of mitogen-activated protein kinase pathway and enhances proliferation of normal human diploid cells. *Cancer Res.*, 61: 5396-5401, 2001.
  24. Zorn, C., Cremer, C., Cremer, T. and Zimmer, J. Unscheduled DNA synthesis after partial UV irradiation of the cell nucleus: Distribution in interphase and metaphase. *Exp. Cell Res.*, 124: 111-119, 1979.
  25. Hauptner, A., Dietzel, S., Drexler, G. A., Reichart, P., Krucken, R., Cremer, T., Friedl, A. A. and Dloinger, G. Microirradiation of cells with energetic heavy ions. *Radiat. Environ. Biophys.*, 42: 237-245, 2004.





## 放射線の光と影；世界保健機関の戦略

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻 山下 俊一  
 附属病院永井隆記念国際ヒパクシャ医療センター 教授

日本における科学技術外交や平和外交の重要性を語る時、避けては通れない問題の一つが原爆被災国としての原子力や放射線の光と影についての「守りの科学」の必要性です。高齢化社会に伴うがんとの共存社会における重粒子線や放射線治療の有用性に加えて、各種診断技術にも放射線が幅広く利用されその恩恵は大きなものがあります。その一方で、産業界も含めて便利さの追求に隠れた世界中の放射能汚染や被ばくの現状が明らかとなり、被ばく医療、とりわけ緊急被ばく医療の対策対応の重要性が国内外で問われています。わが国でも核災害、特に核テロ脅威に対しても現実味を帯びた対策がとられつつあります。

長崎大学では長年にわたる原爆被爆者の健康影響調査研究成果を生かし、21世紀COEプログラムにおいて「放射線医療科学国際コンソーシアム」の海外拠点を構築し、現在はグローバルCOEプログラム「放射線健康リスク制御国際戦略拠点」に採択され、重点的に「被ばく医療学」の創生に向けた大学院の教育研究を推進しています。この間、過去20年近く旧ソ連邦との交流を通じて培った経験とWHO（世界保健機関）での2年間にわたる放射線専門科学官としての勤務経験をもとに、世界保健医療の戦略を考え、「守りの科学」、すなわち規制科学の妥当性と必要性を紹介させていただきます。

21世紀の原子力の時代における世界の放射線被ばくの実情を代表しているものが、人類史上最悪の環境汚染と健康影響をもたらしたチェルノブイリ原発事故の事例です。1986年4月26日未明に起きた事故の環境汚染は今なお継続し、5000例に及ぶ放射線誘発小児甲状腺がんを引き起こしました。その後遺症は甚大かつ複雑なものがあります。リスクのない社会はありませんが、放射線をキーワードに微量放射線被ばくから大量放射線被ばくの健康影響問題を正しく理解するとき、はじめて被ばく線量依存性や年齢、閾値の問題などから、あらゆる環境因子の暴露に対する最も適切な対応と対策がとられ、社会全体としてリスクを共有・軽減しつつ持続的な発展と平和構築の道筋が開かれます。現在の日本では55基の原発稼働し、総電力の30%以上を供給し、中国をはじめアジアも原発建設ラッシュです。以上の時勢のなか、「放射線健康リスク制御」に必要なリスク認知から評価・管理、そしてリスクコミュニケーションを通じて、現代リスク社会の安全管理ネットワークの構築が不可欠となりました。

WHOでは緊急被ばく医療ネットワークの構築をIAEA（国際原子力機関）と連携し、核災害や放射線事故に備えています。まれな原発事故であればこそ万難を排して対応・予防的措置を講ずることで、国際医療協力を通じた戦略的平和外交の歩みが着実に展開するものと期待されます。

## 【放射線被曝による小児甲状腺癌とRET遺伝子異常】

Radiation-induced pediatric thyroid cancer and RET rearrangement

光武 範史・山下 俊一

Mitsutake Norisato, Yamashita Shunichi

Key words  
radiation-induced thyroid  
cancer, RET/PTC, Chernobyl

### 要約

チェルノブイリ原発事故後の疫学的なデータから、小児甲状腺癌が放射線により誘発される事が明らかとなった。これらの癌はすべて乳頭癌でRET/PTCが高頻度に検出され、癌の発生にはRET/PTC下流のMAPK経路の恒常的な活性化が重要であると考えられている。これまで放射線によるDNA切断がRET/PTCを誘導、癌化をイニシエートすると考えられてきたが、被曝後の潜伏期の短さ、被曝歴の無い小児甲状腺癌でもRET/PTCが高頻度に見られることなどから、放射線はすでにイニシエートされた(RET/PTC等を有する)細胞に対してプロモーターとして働くのではないかという新たな仮説も考えられている。いずれにしても、RET/PTCは被曝の有無を問わず小児甲状腺癌に高頻度に見られる遺伝子異常であり、本稿では疫学的なデータから分子生物学的な知見までを概説する。

### はじめに

乳幼児、若年期の放射線被曝により甲状腺癌が誘発されることは、広島、長崎での原爆被曝者やチェルノブイリ原発事故後の被曝者からの疫学的なデータから実証されている。甲状腺への被曝は、主に二つの経路で起こるとされている：①外部からの直接被曝と、②甲状腺はヨウ素を特異的に取り込むため、放射性ヨードによる内部被曝である。①は主として原爆被曝者や医療放射線被曝者に見られ、チェルノブイリ原発事故後の被曝はそのほとんどが②である。また、放射線被曝により甲状腺組織に誘発される癌

は、ほぼ全て甲状腺乳頭癌であり、この甲状腺乳頭癌に特異的に見られる遺伝子異常がRET/PTC再配列である。(ただし、RET/PTC再配列は放射線誘発癌に特異的に見られる訳ではなく、自然発症例にも認められる。)

本稿では、放射線と甲状腺乳頭癌、RET/PTC再配列の関連に焦点を絞り概説したい。

### 1. 原爆被曝者

広島、長崎での原爆被曝者に対する健康影響調査の結果、被曝後10年後には甲状腺癌の増加が観察された。これは、他の固形癌が20-30年経過してから発症が増加したことを考えると、発症までの期間が比較的早いと言えよう。原爆被曝者を対象とした集団調査において、1958-1987年の間に発症した甲状腺癌のデータを要約すると、次のような結果となった。

- ①甲状腺癌罹患率は、被曝線量の増加と共に直線的に増加している。
- ②被曝時年齢の低いものは高いものより発症のリスクが高い。1Gy過剰相対リスクは、被曝時年齢が10歳未満の群で10.3、10-19歳で4.5である。一方、被曝時年齢が20歳以上の群では放射線による甲状腺癌発症リスクの増加は見られなかった。
- ③自然発症甲状腺癌(非被曝群)では、女性の罹患率が遙かに高いが、被曝群では男女間で相対リスクの差は認めなかった。

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 原爆後障害医療研究施設 分子医療部門

： Department of Molecular Medicine, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

〒852-8523 長崎市坂本1-12-4 Tel: 095-819-7116 Fax: 095-819-7117



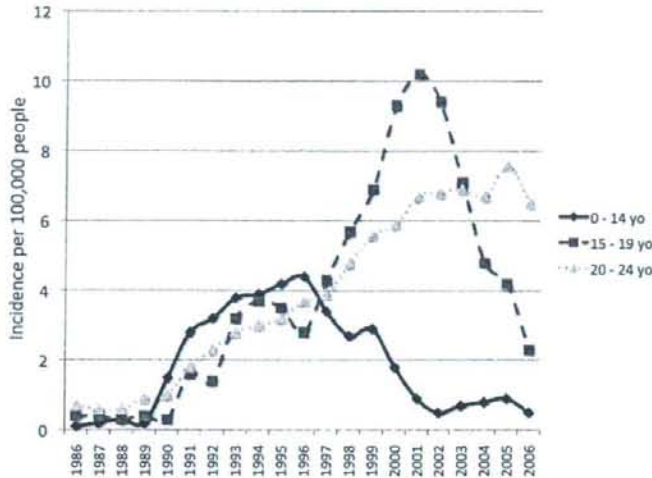


図1 ベラルーシ共和国での人口10万人当たりの年齢別甲状腺癌手術症例数

前述したが、原爆被爆者ではおそらく外部被曝が主たる被曝形式であったと考えられている。

## 2. チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌

1986年4月26日、チェルノブイリ原子力発電所4号炉の爆発により、大量の放射性降下物が周辺数百kmにわたる地域に降り注ぎ、500万人近い住民が被曝したとされる。事故から10年目の1996年4月には、世界保健機関（WHO）、ヨーロッパ連合（EU）、国際原子力機関（IAEA）の主催により、チェルノブイリ原発事故による健康影響調査の結果がまとめられた。明らかな放射線障害と確認された疾患は、事故5年後から増加した小児甲状腺癌だけであり、被曝住民に白血病や他の疾患の増加を示す科学的証拠は認められなかった。2005年9月に出版されたWHOとIAEAによるチェルノブイリフォーラムのまとめでも、約20年間にわたる科学論文の解析を行っても同様の結果であったと報告されている。

日本や欧米のデータでは、小児甲状腺癌は極めて稀な疾患であり、年間100万人に1-2人と言われ、その大半は思春期以降で、10歳未満に発生することはさらに稀である。図1は、ベラルーシ共和国における手術症例数の年次推移を示したグラフであるが、縦軸は

人口10万人当たりであるから、いかに甲状腺癌の発症頻度が高いか分かるであろう。図からも分かる通り、現在甲状腺癌の発症年齢層は、青年期から成人期へと移行しており、さらなる継続した観察が必要である。すなわち「小児甲状腺癌の増加」から、「小児期被曝による成人甲状腺癌の増加」と認識を変える必要がある。また、事故翌年からの1987-89年までに生まれた9472人には甲状腺癌の発生を認めず、事故翌日の1986年4月27日から同年末までに生まれた2409人では1人だけ甲状腺癌と診断された。これに対して、事故前の1983年から事故当日までに生まれた9720人には、31人の甲状腺癌が発見されており、これらの事実から短半減期の放射性ヨードによる内部被曝と小児甲状腺癌の因果関係が強く示唆される。さらに、チェルノブイリ原発事故当時の年齢が0-4歳であった小児の発症リスクが最も高く、強い年齢相関性（被曝時年齢）が見られる。基本的に成人（ただし被曝時の年齢）には甲状腺癌の発症リスク増加は見られていないと考えられている。

## 3. RET/PTC再配列と癌の発症機序

RETはレセプター型のチロシンキナーゼであり、甲状腺濾胞細胞にはほとんど発現が見られない。ところが染色体再配列により、RETのC末端側にある



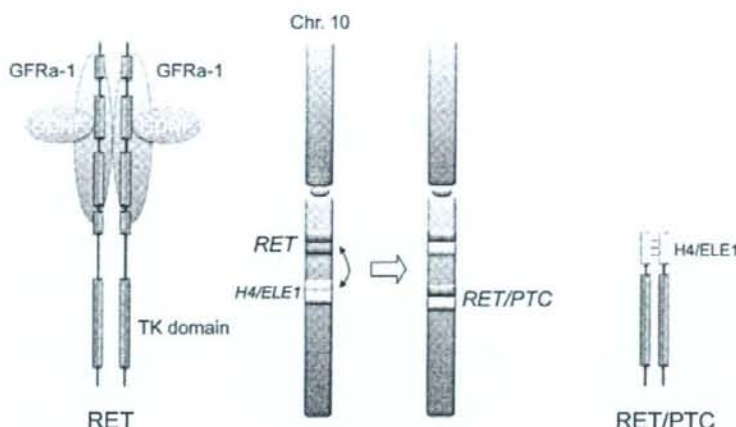


図2 RET/PTC再配列  
RET/PTC1 (H4との融合), RET/PTC3 (ELE1との融合)は、10番染色体内の逆位によって形成される。

キナーゼドメイン (図2, TK domain) をコードする領域と、他のパートナー遺伝子のN末端側が結合しキメラ遺伝子を作ると、この遺伝子の発現はパートナー遺伝子側のプロモーターによって制御される。このようにして作り出されるキメラタンパクがRET/PTCである。通常RETは、リガンド (GDNF) が結合することによって二量体を形成し、自己リン酸化によって活性化となる。RET/PTCは、そのパートナーとなるN末端側にcoiled-coilドメインを持つものがほとんどで、それによりリガンドの結合なしに容易に二量体を形成し、自己リン酸化、恒常的に活性化した状態となる。RET/PTCは、パートナー遺伝子の違いで、現在まで15種類以上が報告されているが、RET/PTC1とRET/PTC3が最も多く、全体の90%を占める。RET/PTC1, RET/PTC3とも、10番染色体内の逆位によって生じる (図2)。

RET/PTCは、そのブレイクポイント (もともとRETとそのパートナー遺伝子内にある2箇所) の元々の立体的な位置が甲状腺細胞では近接しており、放射線によるDNAの2重鎖切断後に間違った修復によって引き起こされるのではないかと報告された<sup>2)</sup>。事実、ヒト正常甲状腺細胞に放射線を照射すると、RET/PTCが検出されるようになる<sup>3,4)</sup>。チェルノブイリ原発事故後に発生した小児甲状腺癌には、高率にこのRET/PTCが検出され、被曝後の潜伏期が短い症例はRET/PTC3が多く、発症までの経過が長い症例に

はRET/PTC1が多く検出されている。しかしながら、その後の被曝歴の無い自然発症小児甲状腺癌における調査でも50-70%にRET/PTCが検出され、RET/PTCが放射線照射に特異的とは言えず、RET/PTCは単に若年発症と関連がある可能性が高い<sup>5)</sup>。事実、図1の成人発症症例においてはRET/PTC再配列の頻度は減少し、逆に成人甲状腺癌に多いBRAF遺伝子変異が観察され始めている。

RET/PTCから伝わるシグナル伝達経路は、主にPLCγ-PKCやShc-RAS、さらにはRASからPI3KもしくはMAPK経路が同定されているが、甲状腺乳頭癌にはこのMAPKシグナル上の分子RASやBRAFにも遺伝子異常が見つかっており、さらに重要なことにRET/PTC, RAS, BRAFには重複が見られないことから、おそらくMAPKの恒常的な活性化が、乳頭癌の発生に重要な役割を果たしていると推測されている。また、RET/PTCを正常甲状腺細胞に発現させると、甲状腺特異的遺伝子の発現が減弱し、細胞は脱分化した状態となるが、これもMAPKシグナルを介していることが明らかにされている<sup>6)</sup>。

サイログロブリンプロモーターを用い、甲状腺にターゲティングされたRET/PTC発現トランスジェニックマウスモデルでは、RET/PTC3マウスではsolidタイプの乳頭癌<sup>7)</sup>、RET/PTC1マウスではpapillaryタイプの乳頭癌とヒト甲状腺癌を良く再現しており<sup>8)</sup>、この点ではRET/PTCの発癌性を示唆している。しか

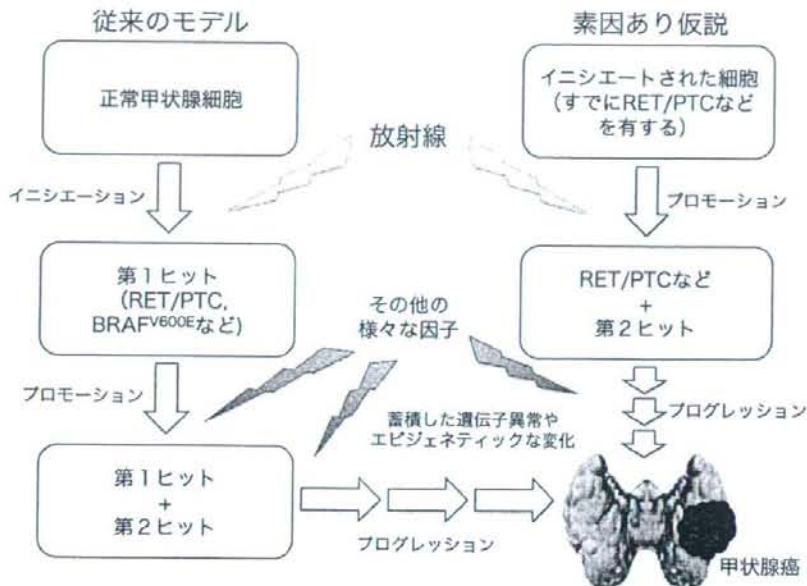


図3 甲状腺癌の発生における放射線一次ヒット、二次ヒット仮説

しながら、このモデルではRET/PTCが胎生期より全甲状腺細胞に発現し、そのため血清TSH値が高く、その影響も無視出来ない。また、*in vitro*で正常甲状腺細胞にRET/PTCを発現させても、細胞の癌化等は観察されなかった<sup>9)</sup>。以上より、正確な癌化の機序は今なお不明であり、今後の詳細な解析が必要である。

#### 4. 放射線は甲状腺乳頭癌の一次ヒットか二次ヒットか？

これまで、細胞分裂が活発な胎生期や乳幼児期に放射線被曝を受けると、確率的に遺伝子損傷、染色体切断によるRET/PTC再配列等の発癌関連遺伝子の活性化が起こると考えられてきた(図3、従来のモデル)。上記のRET/PTCブレークポイントの立体的な位置関係、*in vitro*での放射線によるRET/PTCの誘導等もこの一次ヒットモデルをサポートするデータである。しかし、潜伏期が非常に短いことや、小児甲状腺乳頭癌では放射線被曝の有無にかかわらず高頻度のRET/PTC再配列を有すること、また良性疾患でもRET/PTCが検出されるという報告もあり、あらかじめ何らかの異常によってイニシエートされた細胞

(例えばRET/PTCをすでに持った細胞)に、放射線が二次ヒット(プロモーター)として働くという可能性も考えられる(図3、素因あり仮説)。白血病で同様の仮説が報告されており<sup>10)</sup>、非常に興味深い。しかし、20歳を超えて発症する若年成人癌では、前述した様にRET/PTCの頻度は減少し、成人自然発症に似た傾向となってくる。このような成人発症例では従来のモデルを介して発癌に至るのではないかと推測される。しかし、いずれの説も実証するまでには至っていない。この分野のさらなる進展には、臨床、病理学、疫学、分子生物学を網羅した共同研究体制の確立が重要である。

#### 文 献

- 1) Y. Shibata, *et al.*: Lancet 358 : 1965, 2001.
- 2) M. N. Nikiforova, *et al.*: Science 290 : 138, 2000.
- 3) T. Ito, *et al.*: Cancer Res 53 : 2940, 1993.
- 4) C. M. Caudill, *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 90 : 2364, 2005.
- 5) S. Yamashita and V. Saenko : Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3 : 422, 2007.
- 6) J. A. Knauf, *et al.*: Oncogene 22 : 4406, 2003.
- 7) D. J. Powell, *et al.*: Cancer Res 58 : 5523, 1998.
- 8) S. M. Jhiang, *et al.*: Endocrinology 137 : 375, 1996.
- 9) J. Wang, *et al.*: Mol Endocrinol 17 : 1425, 2003.
- 10) N. Nakamura, Radiat Res 163 : 258, 2005.



## NIH Public Access

### Author Manuscript

*Thyroid*. Author manuscript; available in PMC 2009 February 9.

Published in final edited form as:

*Thyroid*. 2008 July ; 18(7): 687-694. doi:10.1089/thy.2008.0162.

## Expanding Indications for Recombinant Human TSH in Thyroid Cancer

Bryan R. Haugen<sup>1</sup>, David S. Cooper<sup>2</sup>, Charles H. Emerson<sup>3</sup>, Markus Luster<sup>4</sup>, Rui M.B. Maciel<sup>5</sup>, Rosa P.M. Biscolla<sup>6</sup>, Ernest L. Mazzaferri<sup>7</sup>, Geraldo Medeiros-Neto<sup>8</sup>, Christoph Reiners<sup>9</sup>, Richard J. Robbins<sup>10</sup>, Bruce G. Robinson<sup>11</sup>, Martin Schlumberger<sup>12</sup>, Shunichi Yamashita<sup>13</sup>, and Furio Pacini<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Associate Editor, *Thyroid*, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center Aurora, CO

<sup>2</sup> Division of Endocrinology, Sinai Hospital of Baltimore and The Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, MD

<sup>3</sup> Editor-in-Chief, *Thyroid* Professor Emeritus of Medicine University of Massachusetts Medical School Worcester, MA

<sup>4</sup> Department of Nuclear Medicine University of Wuerzburg Wuerzburg, Germany

<sup>5</sup> Department of Medicine/Endocrinology Federal University of São Paulo São Paulo, Brazil

<sup>6</sup> Division of Endocrinology, Department of Medicine Federal University of São Paulo São Paulo, Brazil

<sup>7</sup> Emeritus Professor of Medicine, Ohio State University Courtesy Professor of Medicine, University of Florida Gainesville, FL

<sup>8</sup> Lab. Molecular de Tireóide University of São Paulo Medical School São Paulo, Brazil

<sup>9</sup> Klinik Und Poliklinik Fur Nuklearmedizin Würzburg, Germany

<sup>10</sup> The Methodist Hospital Houston, TX

<sup>11</sup> Endocrinology, Royal North Shore Hospital St. Leonards, New South Wales, Australia

<sup>12</sup> Institut Gustave Roussy Villejuif, France

<sup>13</sup> Department of Molecular Medicine, Nagasaki University Nagasaki, Japan

<sup>14</sup> Associate Editor, *Thyroid*, Section of Endocrinology Department of Internal Medicine Endocrinology & Metabolism and Biochemistry University of Siena Siena, Italy

### Introduction

On December 17, 2007, Genzyme Corporation (Cambridge, MA) announced that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) had approved a supplemental indication for Thyrogen<sup>®</sup>, its brand of recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH), to be used in combination with radioiodine to ablate, or destroy, the remaining thyroid tissue in patients who have had

#### Author Disclosures

Drs. David Cooper, Charles Emerson, Rui Maciel, Geraldo Medeiros-Neto, Richard Robbins, and Shunichi Yamashita disclose no connection with, or support from, Genzyme Corporation either at any time or within the last 2 years. Dr. Bryan Haugen has consulted for Genzyme Corporation in the past 2 years. Dr. Ernest Mazzaferri has received honorariums from Genzyme Corporation in the past 2 years for lectures. Dr. Bruce Robinson has acted an Advisor to Genzyme Corporation. Dr. Martin Schlumberger has received speaker and consultant fees from Genzyme Corporation within the past 2 years, and his institution has received research funds from Genzyme Corporation. Dr. Furio Pacini is on the Advisory Board for Genzyme Corporation-Europe. Dr. Christoph Reiners and Dr. Markus Luster have received support from Genzyme Corporation for research and educational activities.