

(3-4).

ICRP, 2003c. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q) and radiation weighting factor (wR). ICRP Publication 92. Ann. ICRP 33 (4).

ICRP, 2005d. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. Ann. ICRP 35 (4).

ICRP, 2006a. Assessing dose of the representative person for the purpose of radiation protection of the public and The optimisation of radiological protection: Broadening the process. ICRP Publication 101. Ann. ICRP 36 (3).

ICRP, 2007b. Radiological protection in medicine. ICRP Publication 105. Ann. ICRP 37 (5).

A.2 細胞および組織と放射線との相互作用

(A5) 1990 年以降に開発された情報や考え方に重点をおいて、人体における細胞および組織と放射線との相互作用についての知識をまとめることが本項の目的である。本見解については、本付録の後の項目にて作成されるべき見解のための生物学的枠組みを提供することが目的である。生物学的なデータや考え方は複雑な箇所もあるが、本付録の大半は、専門家を対象としていない。従って本付録は、生物学的そして生物・物理学的な論争の詳細にはほとんど触れておらず、それよりも本見解に関し分かりやすくシンプルに記載することに努めた。討論の詳細については、以前に発行された ICRP の出版物やその他論評に記載されている。

A.2.1 細胞への放射線作用の生物物理学的側面

(A6) ICRP は、1990 年以降の放射線生物物理学と微量線量の計測法の多岐に渡る論点を具体的に検証して来なかったが、重要な進歩や見解は *Publication 92* (ICRP, 2003c) や低線量リスクについての ICRP タスクグループ報告書 (*Publication 99*, ICRP, 2005d) に記載されている。細胞と組織中における照射後、早期の生物物理学過程の理解は大きく進展しており、作成の要点を下記のパラグラフにて簡潔に述べている。さらなる情報は、*Publication 92* (ICRP, 2003c)、*Publication 99* (ICRP, 2005d)、Goodhead ら (1996) など、NAS/NRC (2006) に記載されている。

(A7) 主にモンテカルロ飛跡構造コードのさらなる開発により、DNA サイズ内で放射線の飛跡から出るエネルギー付与の微細構造に関する知識が増えた。軌道構造データは、放射線生物学情報と同じく DNA に生物学的に重大な損傷を与える性質についての考え方に大きな影響を与える。

(A8) 特に、DNA 内で放射線誘発された損傷の比率が高いことが、化学的変質の複雑なクラスターで示されていることは、認識されてきた。主たる飛跡、二次電子、二次反応ラジカル種により誘発された損傷が重畳することで、そのようなクラスター損傷が発生する。DNA 糖リン酸骨格内での 2 重鎖切断と 1 重鎖切断 (DSB と SSB) あるいは損傷した様々な DNA 塩基は全損傷箇所の大半が密集しながら、クラスターの中で結合できる。複雑なクラスター損傷が発生する頻度やその複雑さは、放射線の線エネルギー付与 (LET) に依存するという証拠が在る。

(A9) DSB, SSB, DNA 塩基の損傷をまとめて考える場合、複雑なクラスター損傷は DNA 損傷全体の 60% (低 LET 照射後)、90% (高 LET 照射後) を占めている。このデータは、放射線が引き起こす DNA 損傷と、反応性の化学ラジカルによる酸化攻撃を経て自然発生的に DNA を損傷との間の主な違いを浮き彫りにしている。前者は圧倒的に複雑でクラスター化しており、後者はランダムに分布し、化学的構造が単純である。

(A10) ICRP *Publication 99* に記載されているとおり、また A.4.1 項に記載されているとおり、単一あるいは複合 DNA 損傷の様々な修復の特性は、低線量照射後の健康影響についての見解を行うにあたっての重要な要素である。

(A11) 放射線による複合 DNA 損傷の誘発について我々が理解を深めることに加え、放射線生物物理学においてその他にも進展がある。例えば、放射線誘発損傷については、これまで染色体の構造レベルで調査され、この仕事は遺伝子突然変異や染色体突然変異を誘発する生物物理学モデル化と平行して行われてきた。単一粒子の照射システム (マイクロ電子放射線) および DNA 損傷応答時に DNA とタンパク質が相互作用している状態の細胞を視覚化するためのイメージング方法の進展を含む有益な技術革新がある。(Publication 99, ICRP 2005d; Cherubini ら 2002 を参照のこと)

A.2.2 放射線の主な標的となる染色体 DNA

(A12) A.2.1 項に概要が記載されている生物物理情報に加え、生物学的効果をねらった主要な細胞標的としての染色体 DNA に関連するより直接的な証拠がある。これについては、細胞核中の DNA に組み込まれた放射性核種の放射線生物効果が、全体として、細胞タンパク質に組み込まれた放射性核種の放射線生物効果と比較してより大きいことを裏付ける証拠が早い時期から多くあった (UNSCEAR 1993)。最近では、一定の照射線量を様々な部位の細胞に伝播させることができるマイクロビーム照射設備を使用することにより、細胞核の放射線感受性を完全に確認できた。しかし、A.2.5 項に記載しているとおり、こういったマイクロビームの技術により、細胞の放射線反応に対し潜在的な複雑性の証拠が判明している。

(A13) 加えて、1990 年以来、癌誘発を含む放射線生物効果に対する DNA 損傷の重要性は、DNA 損傷応答が遺伝的に不完全な細胞や動物を用いた数多くの研究によって強調されてきた。こうした多くの特定遺伝子の不完全さによって、放射線生物効果の頻度が増加する (UNSCEAR 1993, 2000; *Publication 79*, ICRP 1998a; NAS/NRC 2006)。最後に、A.2.1 項に記載されている、放射線作用における生物物理学的な予想、複合 DNA 損傷の生物学的重要性、および放射線誘発遺伝子と染色体突然変異の特性の間で急速に発展する一致は、一定の形状の DNA 損傷は放射線生物学的影響にとって非常に重要であるという結果に重み付けを加える。

A.2.3 DNA 損傷反応および修復

DNA 修復, アポトーシス, 細胞情報伝達

(A14) 細胞内における照射後過程のメカニズムや影響について知識が向上したことは、ほぼ間違い

なく放射線生物学についての我々の理解に最も大きな変化があったということである。このような向上は、大きく発展した技術や最近の細胞/分子の生物学および遺伝学の特徴である知識基盤によるものでありうる。UNSCEAR 2000, NCRP 2001, NAS/NRC 2006, ICRP 2005d (*Publication 99*) の報告書では、こういった課題を扱っており、ここでは、数項目の主な結論のみ記載されている。

ATM, NBS, DNA PKcs タンパク質のような主要な DNA 損傷応答遺伝子の分離および特性化は、DNA の損傷の有無を認識し、示唆するよう作用する最も重要な生化学的経路の構造と機能に洞察を示してきた。

- これら生化学的経路については、その多くがよく理解されており、化学的に複雑な複合 DNA 二重鎖傷害のエラーに陥りやすい修復が、長年知られている細胞の放射性生物学的反応つまり、染色体異常、遺伝子突然変異および細胞死の誘発を最もよく説明できる見解を導く。
- エラーのない、放射線誘発 DNA 二重鎖傷害の組み換え修復は、認識されるが、細胞周期の後期に限定されると思われるので、放射線リスク全体への影響は大きくなさそうである。
- 早期細胞研究とあいまって、分子および生化学データは、DNA 損傷反応の活性と修復過程が細胞における線量/線量率と線質影響の主な決定因子であるという見解に重み付けする。
- 照射後、プログラム化された細胞死 (アポトーシス) および細胞の再生周期を通して細胞経過に関わる晩期影響は、現在、分子と生化学レベルでは非常によく理解されている。
- 放射線防護の観点から、放射線で傷害された細胞の排除は、すなわち、アポトーシスによる死が、突然変異を細胞に発生させる頻度を減少させる、修復の代わりと見なされる。
- 照射細胞における細胞周期チェックポイントの配置は、DNA 損傷伝達の複合ネットワークと生化学的にリンクしていて、修復するあるいは、細胞が生化学的平衡に基づいて自身の運命 (生存または死) を決定する点として機会を最大限に活用する役目を果たす。しかし、このことに対する証拠は少ない。
- DNA 二重鎖切断の誘発および照射後の細胞情報伝達研究に対する新しい高感度技術は、低線量での DNA 損傷反応の知識を得ることに対し前途有望である。

(A15) 上記の判断を支持する進展における決定要素は、現在 DNA 損傷反応/修復およびアポトーシス/細胞周期制御の振動が、発癌性の進展とよく関連するという説得力のある証拠である。この概念は、これらの細胞活性が、照射後腫瘍の発達に対して細胞防御に不可欠なものであるという確信を強める。これは、言い換えればこれらの細胞過程の特性は放射線防護における判断の進展において、重要な要素であることを意味する。

適応反応

(A16) 照射後の DNA 修復、アポトーシスおよび細胞情報伝達で得られる相対的に高いレベルの知識は、いわゆる適応反応と呼ばれる機序と有用性に関する継続的な不確実性と対照を成すであろう。標準的に、ある実験系において、適応反応は放射線の準備線量により調整された細胞内に見られる。ある方法で、この調整線量は、細胞が二次放射線に対し抵抗性を増加させることを可能にする。

(A17) 多様な種類の適応反応に関連するデータは、広範囲にわたり再検討されている (UNSCEAR 1994,2000, NCRP 2001,NAS/NRC 2006,ICRP 205d)。これらの検討から原則的な結論は、以下に網

羅される：

- ・ 適応反応は、インビトロまたはインビボにおける細胞の普遍的な特徴ではない。
- ・ 最もよく研究された細胞システム（人リンパ球における細胞遺伝反応）においてさえ、a)適応反応は、数十ミリグレイの線量により引き起こされるという証拠はない、そして b)反応の発現における多数のドナー変動がある。
- ・ より一般的なストレス反応機序、化学ラジカル除去および/またはより有効な DNA 修復との関連を支持する幾つかの研究があるが、適応反応の機序に対する知識は、断片的なままである。
- ・ 肯定的な結果は幾つかあるが、腫瘍誘発（及び免疫反応）に関する動物研究が健康悪影響を減少させる適応反応の一貫した証拠を提供するものではない。

A.2.4. 遺伝子突然変異および染色体突然変異の誘発

(A18) 前述のとおり、複合 DNA 二重鎖損傷の誘発、エラーに陥りやすい DNA 損傷の応答/修復、および電離放射線被ばくを特徴づける遺伝子型や染色体突然変異の型（DNA 配列の損失または転移）を決定する生物物理学的過程の間に現在強い関連性がある。Publication60 以前の細胞について入手できる定量的な線量反応データの多くと記録される突然変異の線量反応の特定の型は、生体システム、突然変異の評価項目、線質（LET）、線量率に依存する（Thacker ら 1992、UNSCEAR 1993、2000）。

(A19) しかし、一般に突然変異の線量反応は、低 LET に対し線形二次曲線であり、LET が増加するほど直線になる傾向がある。低 LET 放射線については、線量率の減少が通常では、哺乳類の体細胞や胚細胞において誘発される遺伝子突然変異や誘発される染色体突然変異の発現頻度を減少させる。最大線量率減少係数は通常 3~4 倍であるが、この数字は人のリンパ球内で染色体異常を誘発するには若干高い可能性がある。突然変異誘発の RBE と LET のある程度一定した関係は、通常 LET 幅 70~200keV μm^{-1} で見られ、RBE の最大値は約 10~20 で記録されてきた。

(A20) 「染色体染色」手法に関する近年の研究の新たな特徴は、3 箇所以上の切断点の相互作用を伴う複合染色体の交換は、低 LET 放射線の低線量ではめったに起こらないが、すべての線量で高 LET に誘発された事象では大きな割合を占めるということである。細胞 DNA 上の放射線作用の理解における進展は、染色体交換の形成モデル化を含んでいるが、これらの交換に 2 箇所の損傷部位の相互作用が必要か、あるいは大半が損傷部位と非損傷部位の相互作用から発生するのが依然として論点のままである（UNSCEAR 2000）。1990 年以降、低線量で発生する遺伝子や染色体の突然変異の誘発を調査するための大きな努力がなされてきた。そのような低線量影響の決定を制限する多くの技術的要素が存在するが、2 つの研究は注目に値する。

(A21) 第一に、ヒトリンパ球においてエックス線による染色体異常の誘発を大規模に調査することで、約 20mGy までの制限で低線量での線形線量反応を得ることができた。第二に、マウスの皮膚内における色素産生細胞に関連する感受性の高いインビボでの突然変異系を使用することで、突然変異線量反応の線形性が最低約 50mGy のエックス線線量であることが分かった（UNSCEAR 2000 及び ICRP 2005d を参照のこと）。

(A22) 染色体異常の使用は、放射線被ばくのバイオマーカーとしてだけでなく、インビボの細胞応答、線量/線量率効果、潜在的な健康上の成果の関連性を確立することをめざし、有益な発展を遂げてきた (Tucker 他 1997 及び Tawn 他 2004)。

A.2.5. 放射線への遺伝子以外の応答

(A23) 1990 年以来、放射線生物学調査の主な特徴は、直接的に誘発される DNA 損傷に対する明らかな要件無しに、ゲノム変異や細胞効果をもたらすように思われる照射後の細胞応答の証拠を示す様々な種類の研究が行われてきたことにある (Cherubini ら 2002, NAS/NRC 2006, ICRP 2005d を参照のこと)。広い意味でこれらの過程は、後生的と呼ばれ、1990 年以降に発展した生物物理学と DNA の損傷応答の多くを実証してきた電離放射線飛跡により直接 DNA を標的にする良く確立された放射線生物学の概念と対比される。重複する要素はあるものの、これらの後生的な効果は、以下の 2 つのカテゴリーに分けられる。a) 放射線誘発によるゲノム不安定性、b) 照射後、細胞間のパイスタンダー伝達。

放射線誘発によるゲノム不安定性

(A24) これまで、DNA の損傷応答は一次または二次照射後細胞周期内でゲノム損傷の発現をまねくと考えられてきたが、「誘発性ゲノム不安定性」という言葉は広く一連の現象を表しており、ゲノム損傷や細胞の重要性は、多くの照射後の細胞周期にもわたって持続的に発現する (Little 2003, Morgan 2003)。培養細胞内で発現するこの不安定性は、染色体異常、遺伝子突然変異、アポトーシス/細胞死の頻度が上昇するという形で発現する。また、その他の発現もこれまでずっと記録されてきた。Publication 99 (ICRP 2005d) と NAS/NRC (2006) の報告書では、下記の事例を含む誘発性ゲノムの不安定性に関して近年出された証拠を検証してきた。

(A25) 誘発性ゲノムの不安定性におけるインビトロでの細胞作用の多くは、染色体の評価項目を使用して実施してきた。染色体の継続的な不安定性は、確立された細胞株の大量培養において再生可能な方法で実証してきたが、クローン細胞集団や正常 2 倍体細胞について行われてきた研究はより少ない。この状況において、大量培養とクローン技術を用いた人 2 倍体線維芽細胞に対する近年の細胞遺伝学的な研究では、不安定現象を示す証拠はとりわけ見つからないということが分かった。

(A26) 否定的な結果が出たことにより、誘発性ゲノムの不安定性は、異常細胞内、または遺伝子操作された細胞内で優先的に発現する可能性が高まった。そして、このことはインビボでの現象を明確に実証する内容の問題と一致するであろう。高/低 LET 放射線により人やマウスがインビボで被ばくを受けた後、細胞遺伝学的な結果は否定的で、造血性細胞内で不安定性が持続するつじつまの合わない実態を示している。しかしながら、ある種のマウス株と通常の細胞内部にいくつかの肯定的な結果があり、さらなる作業が求められている。加えて、マウスでは、誘発性ゲノムの不安定性の発現が遺伝的背景に伴って変化するという兆候があり、また場合によっては DNA 損傷応答の不足に関係することもある。

(A27) 誘発性ゲノムの不安定性に関する様々な形態での生物学的基礎は、あまりよく分かっていない。細胞ストレスと酸化過程との関連性を示唆している生化学的データもある。またその他の細胞遺伝学的研究は、DNA 反復配列をエンコード化する潜在的に不安定な DNA 断片について調べている。

照射後のバイスタンダーの伝達

(A28) いわゆるバイスタンダー効果は、放射線飛跡が直接横切らない細胞内での細胞死/アポトーシス、遺伝子/染色体の突然変異、ゲノムの不安定性やタンパク量のパターン変化と関連する (Little 2003, Morgan 2003, Mothersill 2001, Seymour 2001 を参照のこと)。こうしたバイスタンダー細胞は、隣接細胞膜における隙間を通り抜けながら分子により介在する細胞間の伝達を経てあるいは、細胞培養培地を通してこれらの情報伝達分子の拡散を経て照射された隣接細胞からの信号によって応答していると思われる。放射線のバイスタンダー効果に関連するデータは、*Publication 99* (ICRP, 2005d) や NAS/NRC (2006) 報告で検討されており、幾つかの要点のみここで指摘される。

(A29) 細胞又はその細胞核に一定数の放射線飛跡を届けられるようにするマイクロビーム照射設備の開発によって、培養細胞内のバイスタンダー効果における実験的な研究は、大きく推進されてきた。この方法で、非照射細胞において生じる細胞効果を明確に判断できるかもしれない。その代わりに、細胞は集団培養において粒子のフルエンスは、わずかな細胞や細胞核を横切ると考慮し、細胞が照射されるかもしれない。飛程通過数を超える細胞効果の頻度によって、バイスタンダー情報伝達の発現が実証される。

(A30) 低 LET の研究 (特に成長培地による情報伝達においての) も行われてはいるが、大多数のバイスタンダーの研究は、高 LET のアルファ粒子やプロトンでの細胞照射についてである。バイスタンダー細胞の情報伝達に伴う生物学的メカニズムは、多様性があるらしく依然として解明されていない。酸化的ストレスや DNA 損傷応答経路の調整の誘発傾向を示すデータもある。細胞培地を通して介在される影響について言えば、照射された細胞からの染色体損傷 (染色体異常誘発の) を起こす因子の放出あるいは受容細胞において反応性の高い酸素類の増加と共に細胞内カルシウムの移行に対するいくつかの証拠がある。

(A31) このように誘発ゲノムの不安定性やバイスタンダー効果の現象がインビトロで発現した場合、幾つかの一般的なストレス関連メカニズムが明らかになるかもしれない。しかしながら、細胞効果全体についてバイスタンダー情報伝達の相対的寄与、そしてこれがどの程度線量依存的かについてデータはほとんどなく、幾つかの論争がある。染色体異常の誘発因子に関連する幾つかの肯定的なデータはあるものの、インビボでのバイスタンダー効果の研究は、始まったばかりである。

A.2.6. 組織反応 (確定的影響)

(A32) 1990 年以來、有害な放射線誘発性組織反応 (確定的影響) の定量的側面の科学的視点において重大な変更はない。しかしながら、こうした反応を変更するためのメカニズムに関する開発は行われてきた。(セクション A.3 を参照のこと)。

(A33) 早期組織反応についての研究は増加しており、それによって様々なサイトカインと成長因子を使用し、これらを修復することが可能であることを示してきた。これは主に、神経前駆細胞の再生をシミュレートするためである。その他の生物反応修飾物質は、遅延反応、特に実験動物系における臓器損傷誘発の発現を遅延させる血管変性剤のために使用され得る。臓器や組織の反応を変化する能力とは、定量的には効果が必ずしもあらかじめ決められたものではないので、「確定的影響」という言葉が完全に正確ではないということの意味している。しかし、この言葉は広く確実に定着しており、委員会は、臓器や組織の反応を示す「確定的影響」という表現を継続して使用する。

(A34) 臓器や組織の構造が照射に対する反応において重要な役割を果たしていることは、1990年の勧告より認識されている。左右対の臓器、あるいは複数の機能的サブユニット (FSU) が順番ではなく平行に配列される臓器は、十分な蓄積能力および FSU の余りによる補償のため傷害の臨床的兆候なしに多くの FSU の不活性化を維持することができる。これは、顕在的な傷害、および特に局所照射 (内臓の重要な部分には照射しない) への高い耐性への閾値が存在する主な理由の一つである。

(A35) 組織の遅延反応は、発現前に、線量依存性の長期潜伏期があるだけでなく、長い進行期間もある。多くの場合、照射から 10 年を大幅に過ぎてからも発生率が上昇している。遅延反応は、原因である標的組織内で直接的に生じることを意味する「一般的」であろう。あるいは、遅延反応は、標的組織に影響を与える重度の早期反応の結果として生じることを意味する「結果として」であろう。

(A36) 急性単回照射、複数分割照射、あるいは継続照射などの線量照射パターン変化の結果として等効果線量における変化を表すための線形 2 次形式の使用が、ずっと強化されてきた。一般的に、線形定数と二次定数の割合は、早期反応および結果としての遅延反応に対して高く、一般的反応では、より低い。

A.2.7. 放射線腫瘍形成のメカニズム

(A37) 1990 年以來、生物学における技術的な又学術的な発展は、多段階の腫瘍形成の複雑な過程についての我々の理解に大きな影響を与えてきた (例: UNSCEAR 1993, 2000, NCRP 2001, NAS/NRC 2006, ICRP 2005d)。簡単に言うと、複雑な多段階過程は下記の方法に細分することができる。a) 腫瘍の発生—正常細胞の癌を導くであろう異常細胞経路への侵入 (前がん状態)、b) 腫瘍の促進—初期細胞の前がんクローンの成長と発達の向上、c) 悪性転換—前がん状態から癌発達へと変化、及び d) 腫瘍の進行—腫瘍形成の後期で細胞のより早い進展と侵襲性の取得を可能にする特徴を持つ。

(A38) 簡潔に言うと、リンパ造血器腫瘍、固形腫瘍と共に各々の組織の単一幹細胞から発生すると考えられている。ある種の (しばしば組織特有の) 遺伝子異常や染色体異常は、これらの標的幹細胞が成長と発達という標準的な制限から部分的に逸脱を可能にする細胞特性を与える。これらの細胞は、いわゆる腫瘍形成における機能獲得型変異を通して新たな特性を得る場合もいくつか存在する。また、その他、適用するいわゆる癌抑制遺伝子の機能が喪失する場合もある。現在の仮説において、

これら腫瘍発現の細胞クローンにおいて悪性腫瘍が発生する可能性は、他の遺伝子/染色体異常の発現を経て段階的な手順で発達するか、または重要な遺伝子の非変異の抑制を経る場合もある。このように、時間が経つにつれ、増殖選択 (growth selection) と細胞老化の回避によって腫瘍の発生率は増大する。DNA と染色体の安定性が損なわれ、腫瘍成長率は突然変異を得て増加する場合がある。加速度的な変異速度の過程は、多くの組織で腫瘍が形成される主な引き金となり得るが、明確な突然変異の基準がある場合、腫瘍関連ゲノムの不安定性は、A.2.5 項に記載されている放射線誘発ゲノムの不安定性の現象とは異なる。

(A39) しかしながら、腫瘍成長は、クローン突然変異の段階的な蓄積と比較して遥かに複雑である。癌細胞と正常細胞とのミクロレベルでの環境相互作用は、癌の進行において重要な要素であるという十分な証拠があり、進行する固形腫瘍への血液供給の拡大はこれを示す重要な例である。

(A40) 1990 年以來、これらは動物モデルを用いて放射線腫瘍形成の基本メカニズムの解明、およびある種の放射線関連の人腫瘍において、遺伝解析を行うことで大きく進歩している (UNSCEAR 1993, 2000, NCRP 2001, NAS/NRC 2006, ICRP 2005d を参照のこと)。

放射線による腫瘍形成の動物モデル

(A41) 細胞、細胞遺伝学、分子、病理組織学の技術の組み合わせは、多段階での放射線腫瘍形成を実験的に研究するために使用されてきた。最も有益な仕事の多くは、人に対応する腫瘍の研究による情報からの遺伝的基盤を持っているげっ歯類モデルの幾つかの種類で行ってきた。簡潔に言うと、白血病や皮膚、骨、脳、肺、胸部、乳房および消化管の固形腫瘍では、照射後、多段階の腫瘍形成過程と幾つかの重大な突然変異に関与するという固有の過程に関して証拠がある。このような突然変異の多くは、人の対応する腫瘍に、そして同じ動物の自然発生的な、またはその他の発癌性物質に曝された後に生じる同じげっ歯類の腫瘍においても存在する。放射線による腫瘍は、放射線を異常な発癌物質として区別するという明確な特徴もないが、目立たない多段階的な手順で腫瘍形成が進行していくようだというのが、上記の研究から分かる主な情報である。特に、依然としてデータは少ないものの、誘発ゲノムの不安定性の後成的過程が放射線腫瘍形成に一貫して大きく貢献するという兆候はまだ見られない。

(A42) 動物モデルは、多段階的な腫瘍成長における放射線作用点についての調査のために用いてきた (UNSCEAR 1993, 2000, NCRP, 2001, ICRP, 2005d, NAS/NRC 2006)。これらのデータは、放射線が腫瘍成長の極稀な推進文献でしかなく、特に腫瘍形成の極めて早期 (起因) 過程において役割を担う可能性が高いという証拠を提示している。Apc-不足マウスにおける照射後の腸管での腫瘍発生に関する近年の研究で、そうした初期の特徴についてより直接的な証拠が、得られてきた (Ellenderら, 2005)。この研究は、放射線の主な影響が腫瘍成長を高めるよりも、目に見えない腸管の前癌病変を増加させることと、更に直接的な単一遺伝子突然変異事象が、放射線誘発の腸腺腫発生を説明することをも示している。そして動物モデルを使った分子研究、あるいは細胞遺伝学的な研究により、放射線が遺伝子喪失のメカニズムを通して腫瘍形成過程の初期に作用するという説にさらに重み加わる。

(A43) 放射線は、原則として突然変異原性の特性があるため、多段階的な腫瘍形成全体に影響するだろう。しかしながら、初期後の段階をしばしば特徴づける、ゲノム不安定および傷害がかなり高率で発生するので、その後の段階は放射線誘発による突然変異への依存は減少する傾向となる(UNSCEAR 2000)。

(A44) 放射線腫瘍形成の定量的な動物実験から得られるデータは、放射線防護において幾つかの重大な判断を進歩させるために重要である。線量、線量率、放射線量の効果についてのデータが意味するところは、本付録に後述している。

放射線関連の人腫瘍

(A45) 放射線に因果関係を持つ可能性が高い人腫瘍について機構的な研究を行う機会は少ない。肺、肝臓、甲状腺、皮膚、骨髄の放射線関連腫瘍について行う細胞遺伝学および分子研究は、特定の遺伝子や染色体異常に集約して取り組む傾向があり、これらの突然変異と初期の放射線損害の関係は、いまだに分かっていない(UNSCEAR 2000)。しかしながら、全体として動物実験の結果と人のデータが一致する中で、1990年以降発展した人のデータでは、放射線腫瘍形成は異常な方法で進行するとは言えず、また放射線の特定の突然変異サインが存在している証拠は、現在のところ不足している。放射線腫瘍形成において誘発性ゲノム不安定性の関与は、裏付けが不足しているか、または論議があることが分かった(Nakanishiら,2001,Cox and Edwards, 2002, Lohrerら,2001)。

癌の遺伝的脆弱性

(A46) 放射線誘発癌に対する感受性の個人の遺伝的な相違における問題は、*Publication 60*に記載し、*Publication 79* (ICRP 1998a)、UNSCEAR (2000, 2001) と BEIR VII 報告書 (NAS/NRC 2006) で検証されている。1990年以降、自然発生癌は遺伝子キャリアで高い割合(いわゆる高い遺伝浸透度)で過度に発現する様々な単一遺伝子の人遺伝性疾患についての知識が著しく増大してきた。遺伝子-遺伝子との、あるいは遺伝子-環境との相互作用により、癌の発現が大きく変化する様々な低浸透度の遺伝子に関する認識も高まってきており、幾つかのデータがある。

(A47) 培養細胞と遺伝子操作されている実験げっ歯類を用いた研究では、知識を得るために大きく貢献し、より限定された疫学/臨床のデータも用いることにより、単一遺伝子における癌になりやすい疾患の高い発現は、放射線による発癌影響に強い感受性があることを示唆した。

(A48) 最近、より低い浸透度の癌に罹病しやすい遺伝子の発現を基礎とする複雑な相互作用を実験的に実証する点で進展があった(NAS/NRC 2006)。ただし、この仕事はまだ初期段階である。

A.2.8. 遺伝性疾患

(A49) 生殖腺の放射線被ばくによる遺伝性疾患の誘発リスクの見解は、実験動物(主にマウス)における胚細胞突然変異への線量反応に関する定量的データの推定により人に対し *Publication 60*

(ICRP, 1991b) の中で開発された。日本における原爆被爆生存者の子孫について死亡や癌の発生率に関する追跡調査が発表されたが (Izumi ら, 2003a, 2003b), こうしたデータによってこれまでの分析結果が変わることはない。さらに、マウスの突然変異誘発に関する新たな定量的データは、ほとんど入手できない。しかしながら、1990 年以降、突然変異の過程と人の母集団内での遺伝的リスク予測の新たな概念に対する我々の理解は、大きく進歩してきた (UNSCEAR 2001, NAS/NRC, 2006)。ヒトの研究を行っても放射線に関連する遺伝性疾患が増えるという直接的な証拠が得られないことに変わりはないが、実験動物からのデータによって、ICRP はこうしたリスクの予測を向上させるために遺伝学の進歩を最大限活用し続けることにつき、正当な理由を提示する。

(A50) 分子遺伝学の技術を応用することで、ヒトに遺伝性疾患をもたらす自然発生による突然変異の分子基盤、又マウスの胚細胞内の放射線誘導遺伝子 (特定遺伝子座) 突然変異に関する詳細な知識を得ることができる。現在、ゲノムの大きい多遺伝子座の欠失が、放射線誘導の突然変異の支配的なクラスを構成している (constitute) という有力な証拠がある。ごくわずかな多重遺伝子喪失が、胚/胎児発育や出生に関与することが判断される。こうした研究結果によって、ヒトの体内での主要な遺伝的悪影響は、単一遺伝子疾患よりはむしろ多重系の発育異常という形をとるだろうという概念が導かれてきた。

(A51) 人に対する新たな遺伝学情報に基づいたもう一つの変更は、突然変異発生率の上昇に対する慢性多因子疾患 (例: 冠動脈性心疾患や糖尿病) の頻度の反応性を評価する手法を開発することである。これにより、発現には遺伝因子と環境因子の相互作用を要する場合、この大きく複雑な種類の疾患に関連した疾病リスクの予測を改善するのを可能にする。

(A52) 遺伝学的なリスク評価にあたり新しいより強固な枠組を形成するために、こうした人の遺伝的、実験的、概念の進歩が、統合されてきた (UNSCEAR 2001)。

(A53) マウスに拡張した単一縦列 DNA 反復 (ESTR) 遺伝子座と人にミニサテライト遺伝子座を利用し、マウスおよび人における放射線誘発突然変異率の評価法が開発されてきた。こうした DNA 反復配列は、縦列反復数の変化として現れ突然変異を発生しやすい。この変異性の増加は自然発生的に照射後に発現し、放射線の標的以外および継代効果を含む突然変異のメカニズムについて注目されてきた (UNSCEAR, 2000, 2001, CERRIE, 2004)。しかしながら、現在の知識では、こうした DNA 反復配列の突然変異と遺伝的疾患とはほとんど関連性がない。このため、委員会は、A.6 項に記載の遺伝的リスク評価において、本報告書のこうした遺伝子座の突然変異の定量的データを盛り込むことには十分な意味がないと結論付けた。

A.2.9. A.2 項の参考文献

- CERRIE, 2004. Report of the Committee Examining Radiation Risks of Internal Emitters (CERRIE). CERRIE: London October 2004, www.cerrie.org ISBN 0-85951-545-1.
- Cherubini, R., Goodhead, D.T., Menzel, H.G., et al. (Eds.), 2002. Proceedings of the 13th Symposium on Microdosimetry. Radiat. Prot. Dosim. 99 Nos. 1-4.

- Cox, R., Edwards, A.A., 2002. Comments on the paper: Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors and related cytogenetic data. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 443–445.
- Ellender, M., Harrison, J.D., Edwards, A.A., et al., 2005. Direct single gene mutational events account for radiation-induced intestinal adenoma yields in *Apc(min/+)* mice. *Radiat. Res.* 163, 552–556.
- Goodhead, D.G., O'Neill, P., Menzel, H.G. (Eds.), 1996. *Microdosimetry: An interdisciplinary approach. Proceedings of the 12th Symposium on Microdosimetry.* Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- ICRP, 1991b. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21 (1–3).
- ICRP, 1998a. Genetic susceptibility to cancer. ICRP Publication 79. *Ann. ICRP*, 28 (1/2).
- ICRP, 2003c. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q) and radiation weighting factor (wR). ICRP Publication 92. *Ann. ICRP* 33 (4).
- ICRP, 2005d. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. *Ann. ICRP* 35 (4).
- Izumi, S., Suyama, A., Koyama, K., 2003a. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors after a half-century of follow-up. *Int. J. Cancer* 107, 291–297.
- Izumi, S., Koyama, K., Soda, M., et al., 2003b. Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *Br. J. Cancer* 89, 1709–1713.
- Little, J.B., 2003. Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. *Oncogene* 22, 6978–6987.
- Lohrer, H.D., Braselmann, H., Richter, H.E., et al., 2001. Instability of microsatellites in radiation-associated thyroid tumours with short latency periods. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 891–899.
- Morgan, W.F., 2003. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat. Res.* 159, 567–580.
- Mothersill, C., Seymour, C., 2001. Radiation-induced bystander effects: Past history and future directions. *Radiat. Res.* 155, 759–767.
- Nakanishi, M., Tanaka, K., Takahashi, T., et al., 2001. Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 77: 687–694 and Comments (2002), *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 441–445.
- NAS/NRC, 2006. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2.* Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.
- NCRP, 2001. *Evaluation of the Linear-Non-threshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation.* NCRP Report No. 36. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Tawn, E.J., Whitehouse, C.A., Tarone, R.E., 2004. FISH Chromosome analysis of retired radiation workers from the Sellafield nuclear facility. *Radiat. Res.* 162, 249–256.

- Thacker, J., Nygaard, O.F., Sinclair, W.K., et al., 1992. Radiation induced mutation in mammalian cells at low doses and dose rates. *Advances in Radiation Biology*, Vol. 16. Academic Press Inc, New York, NY, pp. 77–124.
- Tucker, J.D.; Tawn, E.J., Holdsworth, D., et al., 1997. Biological dosimetry of radiation workers at the Sellafield nuclear facility. *Radiat. Res.* 148, 216–226.
- UNSCEAR, 1993. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. 1993 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1994. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. 1994 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2000. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. II Effects. 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2001. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Heritable Effects of Radiation. 2001 Report to the General Assembly with Scientific Annex, United Nations, New York.

A.3. 組織反応のリスク（確定的影響）

A.3.1. ICRP *Publication 60*に記載された見解の改定

確率的影響および組織反応の定義

(A54) 電離放射線によるエネルギーの付与は、無作為の過程である。たとえ非常に低い線量でも、十分なエネルギーが一つの細胞内の臨界体積に付与され、結果的に細胞変化や細胞死をもたらすことは可能である。1 つまたは少数の細胞を殺傷しても、組織に影響を与えることはほとんどない。しかし最終的に悪影響をもたらす遺伝子変化や形質転換のような単一細胞内での一時的変異は、深刻な結果をもたらすことがある。単一細胞内での損傷に起因するこれらの影響は、確率的影響という。たとえ非常に低い線量でも、こうした確率現象は発生の有限確率があり、そうした全ての現象を最大いくつもの線量レベルまで修復されなければ、閾値は存在しない。線量が増加するほどに、そうした現象は起こる頻度も増加するが、その他の修飾因子がない場合には組織反応の場合と対照的に結果的な影響の深刻さは増幅しないと見込まれている。（下記を参照のこと）

(A55) 線量が大きいほど、多くの細胞は死滅し、検出できる組織反応をもたらすのに十分となる。こうした反応は照射後すぐに、または遅れて発生しうる。間質影響により変異した実質細胞集団の複製の減少は、初期の組織反応の発生において重要な役割を果たす。検出レベルまで到達させるため、細胞の規定集団を、減少させなければならない。これにより、損傷の規定レベルに依存する閾値が構成される。こうした反応は、親が生殖細胞に被ばくを受けた場合、その子孫が被ばくを受けた体細胞から癌や遺伝的疾患が誘導される一つの細胞における確率的影響とは全く異なる。

(A56) 確率的という言葉が、単一細胞影響に関して使われた場合、細胞集団における損傷に起因する影響は非確率的と呼んでいた（*Publication 41*, ICRP 1984）。そして、この言葉は後に適切ではないと見なされ、*Publication 60* (ICRP, 1991b) において確定的という言葉に置き換えられ、確定的とは、「先行する事象によって因果的に決定される」という意味である。初期および後期の組織反応は共に、必ずしもあらかじめ決定されたものではないと認識されており、これらは様々な生物反応修飾物質を使用することにより照射後に変化する。それゆえ、初期のまたは後期の組織や臓器反応としての、こうした効果に注意を向ければより正確に把握することができる。しかしながら、委員会は、確定的および確率的影響という総称は、防護システムにおいて確実に組み込まれて使用されており、文脈によっては一般的なそして直接的に説明する用語を同意語として使用すると認識している。

組織および臓器反応

(A57) 初期の組織反応（発現期間は、数時間から数週間）は、細胞透過性の変化およびヒスタミン放出の結果として、（紅斑など）炎症性の反応となり、後続反応の結果として、粘膜炎などの細胞消失や上皮細胞における剥離反応がありうる。

(A58) 長期にわたる被ばく後、標的組織への直接傷害（血管閉塞など）の結果として深部組織の壊死を招くといった、晩発の組織反応（期間は、数ヶ月から数年）が発生した場合これを「包括的な」（generic）と呼ぶ。そして、深刻な表皮性の剝脱と慢性感染症による皮膚の壊死、深刻な粘膜潰瘍に

よる腸狭窄など初期の反応が見られた場合、これらを「重篤な」(consequential)と呼ぶ。

細胞生存曲線

(A59) 細胞の減少は、照射後に上皮組織での初期の剥離反応において重要な役割を果たす。数個の細胞型と組織においてリンパ球や唾液腺により実証されるように、照射後の急速な細胞損失は、アポトーシスにより調節される。その他の組織においては、計画された有糸分裂前後にアポトーシスが起きている可能性がある再生幹細胞のあるいは増殖型の分化細胞の再生障害により細胞死が起こる。非増殖型の成熟細胞のほとんどは、照射によってではなく、自然の老化によって死滅する。組織損傷の一定のレベルに対して、こうした形態の反応にとって、標的細胞の生存が重要であることを実証しながら、様々な照射条件の線量修飾係数が、組織標的細胞の生存に対し、あるいは初期の組織反応の一定レベルに対し同様であるということが示された (Hendry and Thames 1987)。

(A60) 線量の関数として細胞の生存率 (図 A.3.1) は通常、線形二次方程式で示すことができる。

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

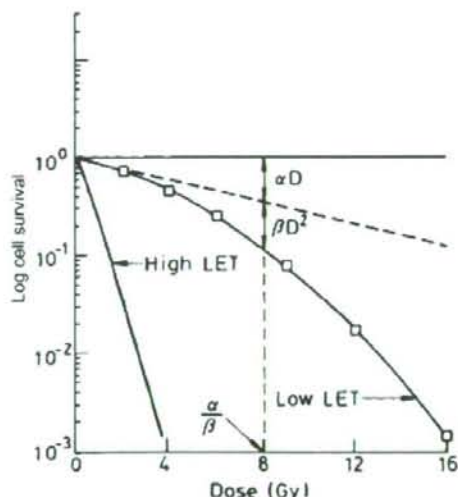


図 A.3.1. 直線二次方程式 $S = \exp-(\alpha D + \beta D^2)$ により記述された片対数プロットにおける細胞生存 (S) に対する線量反応。ICRP(1991 b)から。

(A61) 定数 α は、生存 (対数) 対線量 (直線) の片対数プロットにおける死亡に対する細胞感受性の直線成分を表し、 β は、高放射線量に対する細胞の増加する感度を表す。 α/β 比は、細胞死の直線と二次成分が等しい点での線量である。この比は、生存曲線の曲率の指標である。 α/β 比は、低く、片対数プロットの曲線は、腎臓や脊髄のようなゆっくりとした再生臓器系のような均質なゆっくりとした増殖細胞集団では、より顕著である。 α/β 比は、高く、生存曲線は口腔粘膜や腸における再生標的細胞集団のような均質で急速な増殖細胞集団では、直線的である。この直線的に影響する因子は、

細胞-周期相の関数として、異なる感度で亜集団の存在である。 α/β 比は、一般的な組織における早期反応では2-20Gyの範囲であり、晩期反応では、0.5-6Gy（一般に3Gyが使用される）である。

(A62) 線量率が約0.1Gy/hより低い場合、照射中に細胞放射線傷害の修復がある。これは、極めて低い線量率で、 β 成分が低下しゼロに近づく。 α 成分は、線量率の変化により修正可能なものではない。ある種の細胞の種類に対する特別な特性は、0.5Gy未満、標準的には0.2-0.3Gy (Joinerら,2001)での線量に対する過敏性であるが、より高い線量ではない。これは、滑らかな線形-二次細胞生存曲線からの偏差の原因となる。0.2-0.3Gyを上回る線量で修復過程のシミュレーションに起因していることは、幾つかでは考慮される。偏差は、人では早期皮膚反応に、そして実験動物系において皮膚反応や腎臓障害に対し検出されている。

(A63) 高LET照射で、修復可能な外傷はほとんどない、従って β 成分と線量率効果は、わずかしかない。生存曲線に対する高感受性成分もない。

組織や臓器における早期および晩期反応

(A64) 上皮組織における初期の剥離反応、および造血システムの機能低下は、組織内の幹細胞や前駆細胞の死滅によって引き起こされる。そして、結果的に線量レベルに依存して、成熟細胞の一時的、あるいは永続的な欠如を招く。そのような反応は、表皮、粘膜、造血、精子形成のような再生細胞系列における放射線反応の特徴である。組織成分の発現と修復の経時的な変化は通常、再生の正常速度に依存し、高線量ではなく低線量で線量依存性である。高線量後のこうした組織の完全な曝射は、新たな成熟細胞と放射線耐性の前駆細胞により生産された分を加えた寿命時間と等しい場合に生じる。基質は、特定の組織成分を回復させるのに必要な再生および分化を誘導する様々な成長因子を作り出す。経時的な変化は進み、そしてこの回復は、修復過程をさらに促進させる外因性の成長因子によって、より完全なものになった。

(A65) 組織内の晩発反応は、細胞が分裂能力のあるのと同様に機能的である場合、一部の理由として構成細胞集団の再生の遅延と死滅のせいである (Michalowski 1981、Wheldonhoka 他 1982)。遅延反応は、通常、様々な組織や臓器の機能を調節する細胞内信号経路間の複合システムの機能障害にもよる (Rubin 他 1998)。幾つかの組織内では、様々な形態の損傷が様々な潜伏期間を経た後で発現してきた。例えば、脊髄で数ヶ月以内に初期の脱髄効果が見られ、その後、第二相として6~18ヶ月後に脱髄および白質の壊死、そして後期相の1~4年後にほとんどが血管障害を起こす (van der Kogel 2002)。

(A66) ほとんどの組織において、照射量が大きいほど反応も大きくなる。初期に皮膚障害を伴い、容積効果があるのは、主に正常細胞との境界から細胞移動が制限されているのでより広い範囲を修復する力が減少していることが主な理由である。晩発影響がある場合、容積効果は内臓構造に関連する。脊髄内では主要な構成分子が縦列で配置され、より多くの構成分子が照射された時に麻痺を生じさせるそれらのうちの1つを不活性化する機会が増える。照射をうけた容積がより大きいほど、照射野の境界から細胞移動による便益は小さくなる。これに反し、例えば腎臓や肺に対しては、組織の機能サブユニット (FSU、それぞれネフロン、胞) は並列して配置されている (Withers 他 1988)。こうし

た場合いくつかの FSU は、FSU が臨界数に達するまで臓器の機能を落とすことなく不活性化し得る。晩発の組織損傷は進行性で、線量に大きく依存しており、ヒトにおける、放射線治療後の晩期罹患率が、10 年以上経っても徐々に増え続ける (Jung 他 2001)。実験動物により、晩期放射線の罹患率の発生又進行を遅らせる様々な手順があることが示された。(下記を参照のこと)

(A67) 組織は、その一時的反応のみではなく放射線感受性の点でも異なる。放射線感受性が最も高い組織は、卵巣と睾丸、骨髄、眼の水晶体である。一般に、こうした組織について線量-発生率との関連性を直線軸でプロットすると S 字となり、線量の上昇に伴いその影響は上昇する。(図. A.3.2a) 組織や臓器の反応は、発生率と同様で重篤度も線量によって異なる。図.A.3.3.の上の図は、臨床的に認知できる病態として定義付けされる特定の反応が、様々な感受性を持った個人の集団における線量の関数としてどのように増加するかを示している。図.A.3.3.の下のグラフは、様々な感受性を持った個人の集団に関し、線量-重篤度の関係を示している。最も感受性が高い下位集団 (曲線 a) の人々に関し、病態の重篤度は最も顕著に増加しており、感受性の低い集団 (曲線 b 及び c) と比較するとより低い線量で検出可能な閾値に到達する。異なるサブグループが同じ重篤度の閾値と交差する線量の幅は、全集団における病態の発生率を示す図.A.3.3.の上のグラフに反映され、集団の全ての個人における、定義されている重篤度の閾値を超えるのに十分な線量でのみ、全集団での病態発生率が 100% に達している。

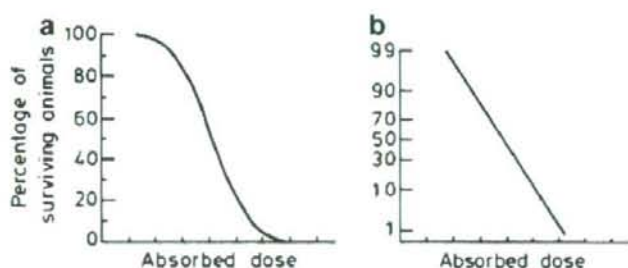
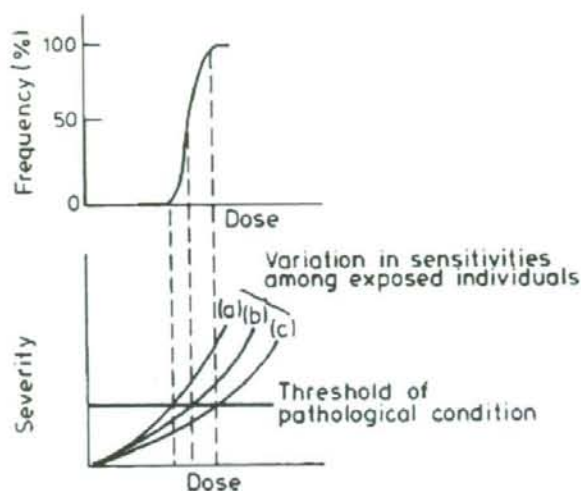


図.A.3.2. 線量と死亡率の関係：(a) 直線-直線 プロットでは、S 字形となっている、(b) 変換予測-発生率-一次グラフでは、直線関係となっている。ICRP (1991b) より



図A.3.3. 線量、組織反応の頻度と重篤度（確定的影響）の関係。上のグラフ：様々な感受性の個人集団についての頻度は、S字形で増加することが予想される。下のグラフ：異なる感受性を持つ3人について予測される線量-重篤度の関係。ICRP（1991b）より

(A68) 実際には、一般集団の1%を大きく下回る人口が、重要なDNA損傷検出又は修復遺伝子において遺伝的突然変異があるため強い放射線感受性を持っている。そして残りの人口の放射線感受性は多種多様であり、このことで線量-発生率の曲線の傾きへの影響は平坦である。さらに、この傾きは、主に固有の標的細胞の感受性、及び上記の組織構造の特徴からの影響も受けている。放射線感受性の変動する範囲内で個々の感受性を正確に判断することは、細胞試験又は分子試験を行ってもまだ不可能である。

(A69) 人体において、より放射線感受性の強い組織や臓器への閾値線量は、表A.3.1に記載されている。これらは、様々な放射線治療の経験や事故的な被ばく事象から推定されてきた。一般に、分割線量や低線量率での長期的な被ばくは、急性被ばくより損傷が少ない。

表A.3.1 成人の睾丸、卵巣、眼の水晶体、骨髄内の組織影響の閾値評価
(ICRP 1984 *Publication 41*¹より)

| 組織と影響 | 閾値 | | |
|-------|-------------------------|--------------------------|---|
| | 単一短時間被ばくにおいて受けた総線量 (Gy) | 高分割または長期的被ばくで受けた総線量 (Gy) | 高分割で毎年または多年にわたる長期的被ばくを受けた場合の年線量率 (Gy/h) |
| 睾丸 | | | |
| 一時的不妊 | 0.15 | NA ² | 0.4 |
| 永久不妊 | 3.5-6.0 ³ | NA | 2.0 |
| 卵巣 | | | |

| | | | |
|--------------------------|----------------------|-----|------|
| 不妊 | 2.5-6.0 | 6.0 | >0.2 |
| 眼の水晶体 | | | |
| 検出可能な混濁 | 0.5-2.0 ⁴ | 5 | >0.1 |
| 視覚機能障害（白内障） ⁵ | 5.0 ⁵ | >8 | >0.5 |
| 骨髄 | | | |
| 造血能の低下 | 0.5 | NA | 0.4 |

改定された判定に対し表 A.3.4 及び A.3.1.7 項参照

- 1 更なる詳細な助言 Publication 41 (ICRP 1984)
- 2 NA は、しきい値が総線量に対してというより線量率に依存するため、適用されないことを意味する。
- 3 UNSCEAR (1988) 参照
- 4 Otake and Schull (1990) も参照
- 5 急性線量しきい値に対し 2-10Sv (NCRP 1989) が与えられる。

全身被ばく後の死亡

(A70) 被ばく後の死亡は通常、身体組織の重篤な細胞減少、あるいは二つ以上の重要な臓器または他の重大な機能障害の結果として起こる。身体への部分被ばく後、あるいは全身へ不均一な被ばく後、個人が死亡する可能性は被ばくを受けた特定の臓器、被ばく容積、被ばくレベルに依存する。例えば、約 1MeV エネルギー以上の光子線を透過させるなど全身にかなり均等に照射した後、特定の線量範囲の特性、および特定の臓器系における損傷によるそれぞれ異なる症候の一つから死に至ることもある。

(A71) 潜在的に死をまねく可能性のある特定の症候に関し、生存率と線量の関係を線形グラフで表すと S 字形となる。だが一方、変換した発生率-線形グラフに関しては、相関関係の形は直線となる (図 A.3.2b)。生存率-線量の関係はしばしば、その中間点 LD₅₀ で示される。これは、個人の内半数が死亡する線量で、曲線の傾きを指す。この傾きは、分布の標準偏差であるプロビット幅によって、またはデータのその他の変化におけるその他のパラメータによって特徴づけられる。LD₅₋₁₀ や LD₉₀₋₉₅ の値は、その線量による死亡者が少数なのか多いのかを判断する助けになる。

(A72) 通常の健康な成人ならば、LD_{50/60} (60 日以内という意味) は、中央線量値約 4Gy であるが、文献的には 3~5Gy の範囲という評価もある。LD₁₀ の評価は、約 1~2Gy、そして LD₉₀ は、5~7Gy である (UNSCEAR, 1988 付録 G, NUREG, 1997)。死因は、主に機能的で短命な顆粒球を造る神経前駆細胞の不足と放射線抵抗性の赤血球の補給なしに出血することによる造血不全である。約 LD_{50/60} あるいはそれ以上の線量により被ばくした個人の生存率を向上させることは、水分補給、抗生物質、抗真菌薬、隔離看護などの適切な医療処置 (UNSCEAR, 1988 付録 G)、そして血小板、同種血液幹細胞の濃縮物の注入、顆粒マクロファージ・コロニー刺激因子など成長因子の注射によって可能である。成長因子を使用するならば、対症的な医学療法は LD_{50/60} を約 5Gy まで、あるいは場合によっては 6Gy まで上昇させることができると考える専門家もいる (NUREG, 1997)。動物実験系において、こうした手順によって LD₅₀ 値が大きく上昇させることが証明されてきた (表 A.3.2)。成長因子は、人において血液疾患で全身照射を受けた後の治療で長年にわたって使用されてきた。し

かしながら、死亡リスクが考えられる事後的放射線被ばくした個人に関し、成長因子を投与したものの救命できなかった例がこれまで僅かにあった。その原因は、おそらく治療開始の遅れである可能性が高い。成長因子は放射線被ばく後、早い段階で用いれば何らかの利点があると考えられていたものの、治療を受けた人は肺炎など臓器反応が原因で死亡した。

(A73) 約 5Gy 以上の線量では、重篤な胃腸管(幹細胞、毛細管内皮細胞)障害を含む。これが造血障害を併発すると 1~2 週間で死に至る。この症状ついて、LD₅₀ を正確に評価した人のデータは僅かしかないが、急性線量は 10Gy に近い可能性がある、(UNSCEAR, 1988 付録 G, NUREG, 1997)そして、対症的な医学療法と成長因子により、これを適切な値まで上昇させることは期待できる。不均等な被ばくのために骨髄とほとんどの臓器が被ばくを逃れた場合、肺への 10Gy 以上の急性被ばく量で、死亡につながる急性炎症(肺炎)を起こす可能性がある。腎臓が被ばくを受けてしまった場合は、同じ線量の範囲で腎障害を起こす可能性がある。被ばく後の動物系の組織や臓器障害を減少させる成長因子やその他の分子の成功でも証明されるとおり、すべての影響はある程度は軽減される可能性がある(表 A.3.2)。そして、50Gy 近い、またはそれ以上の線量を照射した場合、神経系や心臓血管系が急性損傷を受け、数日後にそのショックのため死亡する(NCRP, 1974)。その時々における概算致死量は、表 A.3.3 に記載されている。これらは、高線量、および低 LET 放射線を数分間照射した場合の値である。

表 A.3.2 マウスやその他の種(表内に記載のとおり)について報告されている線量修飾係数(DMF) Hendry (1994) から更新。

| 臓器 | 薬剤・物質 | DMF ^a |
|-------------|---|--|
| <i>骨髄:</i> | | |
| 早期反応 | 抗生物質 顆粒球-マクロファージ コロニー刺激因子 | 1.2-1.8(ゲッ歯類と猿) |
| <i>腸管:</i> | | |
| 早期反応 | 抗生物質 インターロイキン-I 血管成長因子 インターロイキン-II、形質転換成長因子-β3 | 1.1-1.4 (ラット) 1.1 1.1 (マウス) ^b >1.0 |
| 晩期反応 | 低分子の重さの食餌 抗血小板物質: クロピドグレル | >1.0 (ラット) >1.0 (ラット) ^c |
| <i>皮膚</i> | | |
| 脱毛症 | プロスタグランジン E2 | 1.2-1.5 |
| 早期反応 | γ-リノレン酸 | 1.1-1.2 (ブタ) |
| 晩期反応 | γ-リノレン酸 血液細胞修飾物質 Cu/Zn/Mn-SOD | 1.1-1.2 (ブタ) 1.4 >1.0 (ブタ) ^d |
| <i>口腔粘膜</i> | | |

| | | |
|------|--------------------------------|--------------|
| 早期反応 | ケラチノサイト成長因子 | 約 2.0 |
| 肺 | | |
| 肺炎 | インターロイキン-I 腫瘍壊死因子- α | >1.0 >1.0 |
| 脊髄 | | |
| 晩期反応 | 血管作用薬 | 1.1 (ラット) |
| 腎臓 | | |
| 晩期反応 | カプトプリル、アンジオテンシン II 遮断薬 | >1.0 (ラット) |

- a DMF=同様なレベルの影響を生じる、防護剤あり、またはなしでの放射線量の比率
>1.0 は、線量-反応関係が利用できないので、観察された防護は DMF 値に関して定量できないことを示す。反応は、放射線と薬剤の組み合わせに対し、重篤でないとして評価された。
- b Okunieff ら (1998)。
c Wang ら (2002)。
d Lefaix ら (1996)。

表 A.3.3. 急性の低 LET 均一全身被ばくした人における特定の放射線誘発症候と死に関連する線量の範囲

| 全身吸収線量 a (Gy) | 主な死因 | 被ばく後の死亡時間 (日) |
|---------------|-----------------------------|---------------|
| 3-5 | 骨髄損傷 (LD _{50/60}) | 30-60 |
| 5-15 | 消化管損傷 | 7-20 |
| 5-15 | 肺と腎臓の損傷 | 60-150 |
| >15 | 神経系損傷 | <5、線量依存 |

- a 局所被ばくの結果からの判断を含む線量範囲データもある。

(A74) 数時間あるいはそれ以上にわたって被ばくを受けた場合、これらの影響が生じるにはより大きい全身被ばくを必要とする。例えば、線量率が1時間あたり約0.2Gyの場合、LD₅₀の値は約50%増加する(NUREG, 1997)。1ヶ月以上にわたって被ばくした場合、LD_{50/60}は2倍になる可能性がある(UNSCEAR, 1988 付録 G)。低(慢性)線量率では、特に造血、免疫、神経系に影響を及ぼす慢性放射線症候の証拠がある(Guskova ら 2002 AFRRI, 1994, 1998, Akleyev と Kisselyov, 2002)。免疫系低下の閾値線量は、年間約0.3~0.5Gyであり(Akleyev ら 1999)、その他の臓器に影響を与える予測される閾値線量は、表 A.3.1 に記載している。0.1Gy 以下の年線量なら長年にわたっても、成人、小児のほとんどの体内組織において重篤な反応は起こらない。赤色骨髄、生殖細胞、眼の水晶体は、最も感受性が高い。

(A75) 組織や臓器の反応は、高 LET 照射によるものと低 LET 被ばくによるものとはほぼ同じであるが、その頻度や重篤度は、高 LET 照射の吸収線量は単位当たりでは大きくなる。こうした相違は、検討中の影響に対し RBE (生物効果比) の観点で表される。高 LET 放射線と低 LET 放射線の RBE の対比は、同じレベルの生物学的効果を起こす参考低 LET 放射線と高 LET 放射線の吸収線量の比として定義されている。