

29. 原爆放射線のヒト免疫応答におよぼす影響

第 23 報：炎症マーカーの長期的上昇

森下ゆかり¹・林 奉権¹・長村 浩子¹
 久保 美子¹・笠置 文善²・楠 洋一郎¹
 箱田 雅之³・京泉 誠之¹・藤原佐枝子³
 中地 敬¹

I. 緒 言

原爆被爆者における免疫学的調査、特に、T細胞に関連した研究から CD4、CD8T 細胞集団におけるナイーブ T 細胞の割合の被曝線量増加に伴った減少が報告されている^{1)~3)}。これら原爆放射線による免疫機能におよぼす後影響の結果から、被爆者における免疫機能の低下、それによる持続的炎症が生じている可能性が示唆されている。このことから、われわれは、特に、炎症に関連したサイトカインである IL-6 と IL-6 により誘導される炎症指標の一つである C-反応性蛋白 (CRP) について調べ、被曝線量の増加に伴った IL-6 および CRP レベルが有意に増加していること、および末梢血リンパ球中の CD4⁺ ヘルパー T 細胞の割合と IL-6 および CRP レベルとが逆相関することを報告してきた⁴⁾。本研究では、さらに他の炎症マーカーおよび免疫グロブリンの血漿レベルを測定し、被曝線量との関係を総合的に検討した。

II. 対象と方法

原爆被爆者と非被爆対象者からなる成人健康調査対象集団で 1995 年 3 月から 1997 年 4 月までに放射線影響研究所に来院され検診を受けられた対象者から癌または関節リウマチ、慢性気管支炎、心筋梗塞など炎症疾患の既往歴のある人を除いて、442 名を無作為に選んだ。442 名の血液試料を用いて炎症マーカーや抗体のレベルを測定した。

得られた測定結果の対数値を用いて推定被曝線量との関係を重回帰分析で年齢、性、喫煙および肥満度指数の影響を補正して求めた。

III. 結 果

研究対象者のうち被爆者は均等に 3 群に分け非被爆者との特性の比較を表 1 に示した。測定時年齢、性比、肥満度指数、喫煙率それぞれについて、これらの群の間での集団の偏りは見られなかった。

表 1 対象者の構成*

特性	非被爆者	被爆者		
	<0.005 Gy (n=179)	0.005-0.7 Gy (n=87)	0.7-1.5 Gy (n=88)	>1.5 Gy (n=88)
数 (%) or 平均 ± 標準偏差				
推定線量 (Gy)	0	0.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.5
測定時年齢 (歳)	68 ± 11	69 ± 11	67 ± 10	68 ± 10
性別 (女性)	96 (54)	50 (58)	52 (59)	47 (53)
肥満度指数 (kg/m ²)	23 ± 3	23 ± 3	22 ± 4	23 ± 4
喫煙者	44 (25)	17 (20)	23 (26)	21 (24)

* 広島原爆被爆者

¹Yukari Morishita, ¹Tomonori Hayashi, ¹Hiroko Nagamura, ¹Yoshiko Kubo, ²Fumiyoshi Kasagi, ¹Yoichiro Kusunoki, ³Masayuki Hakoda, ¹Seishi Kyoizumi, ³Saeko Fujiwara, ¹Kei Nakachi: Effects of A-bomb radiation on human immunological response. 23rd report: Long-term elevation of inflammatory markers. ¹Department of Radiobiology/Molecular Epidemiology, ²Department of Epidemiology, and ³Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation.

¹放射線影響研究所放射線生物学/分子疫学免疫学研究室

²放射線影響研究所疫学部

³放射線影響研究所臨床研究部

別表 10 (厚労省 審査の方針)

爆発後の経過時間ごとの残留放射線量 (センチグレイ)	広 島							
	爆心地からの距離 (メートル)							
	0	100	200	300	400	500	600	700
1~8 時間後	26	20	15	10	6	3	2	1
8~16	18	14	11	7	4	2	1	0
16~24	10	8	6	4	2	1	1	0
24~32	7	6	4	3	2	1	0	0
32~40	5	4	3	2	1	1	0	0
40~48	4	3	2	1	1	0	0	0
48~56	2	2	1	1	1	0	0	0
56~64	2	1	1	1	0	0	0	0
64~72	1	1	1	1	0	0	0	0

爆発後の経過時間ごとの残留放射線量 (センチグレイ)	長 崎						
	爆心地からの距離 (メートル)						
	0	100	200	300	400	500	600
1~8 時間後	12	10	7	4	2	1	1
8~16	5	4	3	2	1	0	0
16~24	2	2	1	1	0	0	0
24~32	2	1	1	0	0	0	0
32~40	1	1	1	0	0	0	0
40~48	1	1	0	0	0	0	0
48~56	1	0	0	0	0	0	0
56~64	0	0	0	0	0	0	0
64~72	0	0	0	0	0	0	0

の残留放射線被曝量を 0.9~3.3 シーベルトと算出し、また白血球減少事例から 0.5 シーベルト以上としている (同会抄録「0.5Sv 以上の残留放射線に被曝したと推定される事例」)。「別表 10」と比較し、驚くべき被曝量といえる。

(注)人体の吸収線量はグレイ表示であるが、中性子線の生物学的効果を γ 線の 10 倍とみた場合、中性子線量部分を 10 倍量にし、 γ 線と合算し、シーベルト表示の線量とされる。生物学的効果 (染色体異常率) の方から線量評価 (生物学的線量評価) をする場合は、既知となっている染色体異常率とシーベルト線

量の相関関係から、シーベルト線量を割り出すこととなる。厚労省は、700m 以遠の遠距離・入市被曝では残留放射線を無視できるとしている。

(9) 滞在日数

入市日が早期でなくとも (8月19日)、急性症状や現実の後障害がなぜ生徒たちに生じたのであろうか。入市者の平均滞在日数を調べた調査がある。それによると、徘徊 (身内捜索) は平均して 5.9 日、死体処理 7.5 日、看護 13.4 日である (長崎医学会雑誌、38 巻、36 頁~45 頁、1963 年、志水清ら)。つまり、直接被爆者と異なり、入市被爆者には入市の目的があり、その目的のため高度汚染状況に長期にとどまり、あるいは繰り返し何度も市内へ入りこむという状況があるのである。いずれも持続的外部被曝、持続的内部被曝が免れないのである。三次高女生徒の救護活動は 1 週間であるが、寿命を短縮させ、白血病発症や多重癌発症をもたら

した原因は、この 1 週間にあったことを否定することはできない。

最後に

原子爆弾投下の惨劇から 62 年、最初の認定申請却下処分取消訴訟 (桑原訴訟、1969 年~1979 年、広島高裁原告敗訴) から 38 年が経過した。2007 年 6 月末現在、裁判は北海道、本州、四国、九州の全地域で行われ (15 地裁・5 高裁)、本人提訴は 255 人 (遺族提訴 10 人) に及んでいる。提訴後 34 人 (13%) が世界し、文字通り、命を削っての裁判闘争となっている。

これら研究対象者について、炎症マーカーおよび免疫グロブリンレベルにおよぼす年齢、性差、被曝線量の影響を肥満度指数、喫煙状況およびこれらの他の変数を補正して解析した (表 2)。例えば、TNF- α では年齢 10 年あたり 15%、男性に比べて女性が 15%、被曝線量 1 Gy あたり 7% の有意な増加が認められた。以前に報告した IL-6 および CRP と同様これら炎症マーカーの値は被曝線量の増加とともに有意に上昇していた。また、IFN- γ 以外については特に加齢および性差による上昇が認められた。また、各種免疫グロブリンについては total Ig、IgA、IgM で放射線量の増加に伴った有意な増加が認められた。また、total Ig、IgG、IgA については加齢による有意な増加が認められた。

表 2 炎症マーカーと免疫グロブリンレベルにおよぼす年齢、性差、被曝線量の影響 (多変数モデル)

変数	TNF- α	IFN- γ	IL-10	ESR*	
	増加パーセント (95% 信頼区間)				
年齢 (10 年)	15 (9 to 20)	4 (-4 to 12)	8 (4 to 13)	15 (9 to 20)	
性差 (女性) **	15 (2 to 30)	-8 (-23 to 10)	6 (0 to 12)	17 (9 to 24)	
被曝線量 (Gy)	7 (1 to 15)	12 (2 to 23)	6 (0 to 12)	17 (9 to 24)	

変数	Total Ig	IgG	IgA	IgM	IgE
	増加パーセント (95% 信頼区間)				
年齢 (10 年)	3 (1 to 6)	3 (1 to 6)	5 (2 to 9)	-6 (-11 to 14)	2 (-11 to 14)
性差 (女性) **	5 (0 to 10)	7 (1 to 13)	-9 (-17 to -1)	14 (1 to 28)	-51 (-63 to -34)
被曝線量 (Gy)	3 (1 to 6)	2 (-1 to 5)	8 (3 to 13)	9 (2 to 15)	14 (-3 to 32)

*ESR: 赤血球沈降速度. **男性と比べて

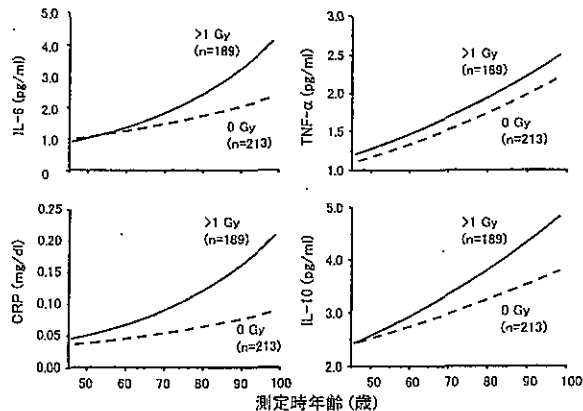


図 1 非被曝者と被曝者の炎症マーカーと測定時年齢の関係
点線が非被曝者 (<0.005 Gy)、実線が被曝者 (>1.0 Gy) を示す。

この炎症マーカーの加齢による有意な上昇における放射線被曝の影響について調べ、測定時年齢と各炎症マーカーである IL-6、TNF- α 、CRP および IL-10 レベルの関係を非被曝者 (点線) と 1 Gy 以上の被曝者 (実線) で示した (図 1)。非被曝者集団において、各炎症マーカーの血中レベルは年齢とともに上昇しているが、被曝者集団においては年齢に対する増加がより強くなっていた。各炎症マーカーの年齢 10 年あたり、および被曝線量 1 Gy あたりの増加の割合から被曝による推定加齢年齢の計算を行った (表 3)。これらの結果から 1 Gy の放射線被曝は被曝者の炎症マーカーの上昇から判断して約 9 年の免疫学的加齢に相当すると推定された。

表 3 原爆被曝者における炎症マーカーの変化

炎症マーカー (Th type)	影響		
	年齢 (% 変化/10 年)	被曝線量 (% 変化/Gy)	被曝による推定加齢* (年/Gy)
IL-6 (Th2) **	Increase (24%)	Increase (13%)	Increase (5)
IL-10 (Th2) **	Increase (8%)	Increase (6%)	Increase (6)
IFN- γ (Th1) **	NS***	Increase (12%)	NS***
TNF- α (Th1) **	Increase (15%)	Increase (7%)	Increase (5)
CRP	Increase (25%)	Increase (39%)	Increase (14)
ESR	Increase (15%)	Increase (17%)	Increase (11)
Total Ig	Increase (3%)	Increase (3%)	Increase (12)
IgA	Increase (5%)	Increase (8%)	Increase (15)

* 5 法による推定, ** 炎症サイトカイン, *** 有意でない

IV. 考 察

原爆被曝者ではマイトジェンに対する応答⁵⁾、IL-2 産生細胞の頻度⁶⁾、アロ抗原に対する応答⁷⁾、およびスーパー抗原ブドウ球菌エンテロトキシン⁸⁾に対する応答などの T 細胞機能が恒常的に低下していることが示唆されている。このような機能上の変化はリンパ系細胞構成の中の CD4 ヘルパー T 細胞集団、特にナイーブ CD4T 細胞の減少とよく一致する^{1),3),8),9)}。ナイーブ CD4T 細胞集団における同様の細胞数の減少は、放射線療法を受けた患者に関する追跡調査など他の研究でも観察されている¹⁰⁾。CD4T 細胞集団とは対照的に、原爆被曝者の CD8T 細胞集団ではナイーブ細胞の比率が有意に減少したばかりでなく、メモリー T 細胞の比率が有意に増加していた^{1),3),9)}。B 細胞集団に関しては、血清中の IgM、IgG および IgA の各レベル^{11),12)}、抗 EB ウィルス抗体レベル¹³⁾ およびリウマトイド因子¹⁴⁾ の陽性率など B 細胞の機能と、B 細胞の数が被曝者では有意に高いことが観察されている。被曝者で B 細胞の免疫応答が亢進する理由は不明であるが、ヘルパー T 細胞の不足のため亢進した炎症応答が被曝者の B 細胞の免疫応答亢進に関与しているのかもしれない。

われわれは当初、原爆放射線は Th1 細胞が制御する細胞免疫応答を低下させ、一方で Th2 細胞が制御する体液性免疫反応を増大させる誘因として作用したのではないかという仮説を提案した。Th1 と Th2 の比率の重要性は免疫学において根幹的な概念としてよく知られている。この仮説を検証するため、Th1 細胞優位の状態か Th2 細胞優位の状態のいずれかに関与する血漿サイトカインのレベルを測定した。本研究によって得られた結果によれば、Th2 関連サイ

トカインである IL-6 ばかりでなく Th1 関連サイトカインである IFN- γ および TNF- α についても、そのレベルは明らかに放射線量依存的に上昇しており、原爆被曝者に見られる炎症性サイトカインの産生亢進は Th1/Th2 バランスの不均衡とは関係がないことが示唆された。したがって、原爆被曝者の T 細胞の IL-2 産生能に障害が認められる可能性が示唆されてはいるものの、Th1 細胞および Th2 細胞が制御する宿主免疫において原爆放射線が長期的変化を誘発したとは考えられない⁶⁾。本研究により確認された被曝線量に比例して上昇している炎症マーカーおよび免疫グロブリンレベルは、非被曝者においても加齢による有意な増加が認められることから、加齢に伴う自然の免疫学的変化の一つと考えられる。被曝者集団においては年齢に伴う増加が非被曝者に比べてより顕著であった。これらの結果は原爆放射線が加齢による炎症状態の亢進をさらに促進しているということが考えられた。

原爆放射線による免疫機能の低下と炎症の亢進が被曝者に発症するがんおよびがん以外の疾患の一部に関連している可能性が示唆される。今後、前向き研究を進めるとともに、被曝者において認められる免疫機能の低下と持続的炎症の亢進との関連について、さらに、炎症性疾患発症機構における放射線被曝の影響について、詳細に調べていくことが必要であると考えられる。

V. 結 語

成人健康調査対象集団から炎症疾患の既往歴のある人を除いて、442 名を無作為に選び、炎症マーカーおよび抗体のレベルを測定した。その結果、われわれは被曝線量の増加に伴い、以下のマーカーが

統計的に有意に上昇することを見出した：(1) 炎症性サイトカイン TNF- α , IFN- γ , IL-10, (2) 赤血球沈降速度および (3) Total Ig, IgA と IgM レベル。放射線被曝と加齢のどちらも本研究で調べたほとんどの炎症マーカーの上昇を伴っていたことから、放射線の影響を加齢に換算して検討を行った。すなわち、1 Gy の放射線被曝は被曝者の ESR と TNF- α , IL-10, Total Ig レベルから判断して、約 9 年の免疫学的加齢に相当する効果を示すことがわかった。これらの結果は原爆放射線が炎症状態の加齢による亢進をさらに促進しているということを示しているのかもしれない。

文 献

- 1) Kusunoki Y, Kyoizumi S et al: Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 150: 227-236, 1998.
- 2) Kusunoki Y, Kyoizumi S et al: Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction [published erratum appears in *Radiat Res* 2000 Jul; 154(1): 119]. *Radiat Res* 152: 539-543, 1999.
- 3) Yamaoka M, Kusunoki Y et al: Decreases in percentages of naive CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T-cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors. *Radiat Res* 161: 290-298, 2004.
- 4) Hayashi T, Kusunoki Y et al: Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 79: 129-136, 2003.
- 5) Akiyama M, Yamakido M et al: Peripheral lymphocyte response to PHA and T cell population among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 93: 572-580, 1983.
- 6) Kusunoki Y, Hayashi T et al: T-Cell Responses to Mitogens in Atomic Bomb Survivors: A Decreased Capacity to Produce Interleukin 2 Characterizes the T Cells of Heavily Irradiated Individuals. *Radiat Res* 155: 81-88, 2001.
- 7) Akiyama M, Zhou OL et al: Age and dose related alteration of in vitro mixed lymphocyte culture response of blood lymphocytes from A-bomb survivors. *Radiat Res* 117: 26-34, 1989.
- 8) Kusunoki Y, Yamaoka M et al: T cells of atomic bomb survivors respond poorly to stimulation by *Staphylococcus aureus* toxins in vitro: does this stem from their peripheral lymphocyte populations having a diminished naive CD4 T-cell content? *Radiat Res* 158: 715-724, 2002.
- 9) Kusunoki Y, Yamaoka M et al: Long-lasting changes in the T-cell receptor V beta repertoires of CD4 memory T-cell populations in the peripheral blood of radiation-exposed people. *Br J Haematol* 122: 975-984, 2003.
- 10) Watanabe N, De Rosa SC et al: Long-term depletion of naive T cells in patients treated for Hodgkin's disease. *Blood* 90: 3662-3672, 1997.
- 11) Fujiwara S, Carter RL et al: Autoantibodies and immunoglobulins among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 137: 89-95, 1994.
- 12) Hayashi T, Morishita Y et al: Radiation dose-dependent aging of inflammatory status in association with enhanced humoral immunity in atomic bomb survivors. *Am J Med* 118: 83-86, 2005.
- 13) Akiyama K, Kusunoki Y et al: Study of the titers of anti-Epstein-Barr virus antibodies in the sera of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 133: 297-302, 1993.

原爆被曝者におけるがん以外の疾患の発生率, 1958-1998年

山田美智子¹⁾, F. Lennie Wong²⁾, 藤原佐枝子³⁾, 赤星正純⁴⁾, 鈴木 元⁴⁾
放射線影響研究所 臨床研究部門¹⁾・統計学部門²⁾・広島

対象と方法

被曝者集団

AHSは1958年にLSSコホートの一部として始められ、広島、長崎の19,961人の被曝者を含んでいる。AHSによる隔年での健康調査により、LSSの死亡およびがん登録データを補完する臨床情報が得られた。放射線影響の検出を強化するため、AHSではLSSで提示されたよりも高い検査を浴びた被曝者を多く含んでいた。つまり、被曝時、約半数は爆心地から2 km以内(近距離被曝)、4分の1は3km以上(遠距離被曝)、4分の1は市外にいた。

被曝者は1958年7月1日から1998年6月30日までに少なくとも2つの調査を受診していた。この報告では10,339人の被曝者からのデータを使用しており(2.2×105人年の追跡調査)、これは市外で被曝した5,000人、線量評価システム86(DS86)による線量推定値のない2,064人(3)、および1つ以下の調査しか受診していなかった2,558人の被曝者を除外した本来のコホートである。1993年の報告(1)と比較し、698人の追加被曝者および3×104人年(15.8%)が今回提示されている。症例の識別は、隔年での健康診断に基づいていたため、AHSのデータはLSSでの死亡、がん登録プログラムからのデータと定性的に異なっていた。

被曝者の63%は女性で、73%は広島市民であった(表1)。AHS被曝者の約50%が1998年7月までに死亡していた。被曝時20歳未満の受診者の割合は、1958年から1960年までの3分の1から1996年から1998年までの60%へ増加し、加齢に伴う死亡率の増加を反映していた。反対に、被曝時40歳超の被曝者は、1958年から1960年までの29%から1996年から1998年までの2%へ減少していた。高い受診率(75~90%)が、広島、長崎、そしてそれらの周辺都市在住の被曝者に対する調査を通して維持された。半数以上が11種類以上の調査を受けていた。

被曝者への追跡調査はAHS初診時に開始され、最後に異常なしと診断された日、または発症を認めた日より前に終了した。発症日は最初の疾患診断日とその前の異常なしと診断された日の中間を設定した。各疾病について、初診時に診断された症例は除外された。

1958-1998年の成人健康調査(AHS)受診者から成る約1万人の長期データを用いて、がん以外の疾患の発生率と原爆放射線被曝線量との関係を調査した。今回の報告は、1993年に報告した解析に12年間の追跡期間を追加して更新したものである。以前にも統計的に有意な正の線形線量反応が認められた甲状腺疾患($P<0.001$)、慢性肝疾患および肝硬変($P=0.001$)、子宮筋腫($P<0.00001$)に加えて、白内障($P=0.026$)に有意な正の線量反応を、緑内障($P=0.025$)に負の線形線量反応関係を、高血圧症($P=0.028$)と40歳未満で被曝した人の心筋梗塞($P=0.049$)に有意な二次線量反応関係を認めた。腎・尿管結石での有意な線量効果は男性では認められたが、女性では認められなかった(性差検定 $P=0.007$)。喫煙や飲酒で調整しても上記の結果は変わらなかった。白内障、緑内障、高血圧症、男性での腎・尿管結石での放射線影響は新しい知見である。これらの結果は、がん以外の疾患の発現における放射線被曝の影響を明らかにするため、高齢化している被曝者の追跡調査を続けることの必要性を立証するものである。

結言

成人健康調査(AHS)は、原爆傷害調査委員会(ABCC)により1958年に開始され、1975年に放射線影響研究所(RERF)により引き継がれた。被曝後降害を調査する目的で、寿命調査(LSS)コホートの一部に対し隔年で臨床調査を行うものである。1993年の報告(1)では、1958年から1986年までの間、子宮筋腫、慢性肝疾患・肝硬変、甲状腺疾患の発生率が放射線量に伴う上昇を示しており、過去の発生率調査からの結果(2)の一部を再確認した。1958年から1998年の40年間にわたる今回の報告は、12年間の追跡調査、そしてさらに2つ疾病を加え、初回の発生率の調査結果に新見知を加えている。喫煙および飲酒も潜在的交絡因子および線量反応の修飾因子として検証された。

- 1) 連絡先: 放射線影響研究所 臨床研究部門
〒732-0815
広島市南区比治山公園 5-2
Eメール yamada@ref.or.jp

Cataract in atomic bomb survivors

A. MINAMOTO†, H. TANIGUCHI‡, N. YOSHITANI†, S. MUKAI†, T. YOKOYAMA†, T. KUMAGAMI†, Y. TSUDA†, H. K. MISHIMA†, T. AMEMIYA†, E. NAKASHIMA§, K. NERIISHI*¶, A. HIDA||, S. FUJIWARA¶, G. SUZUKI¶ and M. AKAHOSHI||

(Received 5 September 2003; accepted 2 February 2004)

Abstract.

Purpose: Ophthalmologic examinations were conducted on atomic bomb (A-bomb) survivors 55 years after exposure.**Materials and methods:** A-bomb survivors who had been exposed before 13 years of age at the time of the bombings in 1945 or who had been examined in a previous study between 1978 and 1980. The examinations, conducted between June 2000 and September 2002, included slit-lamp examination, digital photography and a cataract grading system for three parts of the lens (nucleus, cortex and posterior subcapsule) as an outcome variable. Proportional odds logistic regression analysis was conducted using the lowest grading class as a reference and included explanatory variables such as age, sex, city, dose and various cataract-related risk factors. When the grades in an individual differed, the worst grade was used.**Results:** Results indicate that odds ratios (ORs) at 1 Sv were 1.07 (95% confidence intervals [CI] 0.90, 1.27) in nuclear colour, 1.12 (95% CI 0.94, 1.30) in nuclear cataract, 1.29 (95% CI 1.12, 1.49) in cortical cataract and 1.41 (95% CI 1.21, 1.64) in posterior subcapsular cataract. The same was true after excluding 13 people whose posterior subcapsular cataracts had been previously detected.**Conclusion:** Significant radiation effects were observed in two types of cataracts in A-bomb survivors.

1. Introduction

The eye lens is in the anterior part of the eye in a capsule consisting of non-nucleated lens fibre cells forming the lens nucleus and cortex (outer layer), and one layer of nucleated epithelial cells covering the surface of the lens (Masuda 1993). It is one of the most radiosensitive organs in both humans and animals because epithelial cells at the equator (located in the rim portion of the lens) proliferate and continue moving towards the centre of the lens for the entire life of the organism. While moving toward the centre of the lens, the epithelial cells are stretched, squeezed and lose nuclei, resulting in fibre cells. The fibre cells contain specific proteins called crystallins that keep the lens transparent by chaperon activity. Cataract pathogenesis, induced by a variety of insults such as ultraviolet light, is impairment of epithelial cell proliferation and/or oxidative degeneration of lens fibre proteins. Impaired epithelial cells let water and minerals into the lens; healthy cells keep them out by active transport. Pathogenic changes of the lens are

clinically observed as opacities (opaque change). Visual acuity is usually not impaired by the opacities if they have not advanced to the central part (visual axis) of the lens.

Previous ophthalmologic studies conducted among atomic (A) bomb survivors provide important evidence of the stochastic effect of radiation (Miller *et al.* 1969, Choshi *et al.* 1983). Radiation-induced cataract develops relatively early (6 months to 2 years) among the late effects of radiation (Miller *et al.* 1969, Choshi *et al.* 1983). Infants who receive radiotherapy (1-8 Gy) for haemangioma, however, develop posterior subcapsular or cortical opacities in the untreated eyes 30-45 years later, and defective lens fibre formation can continue, probably because of a clone of damaged germinal epithelial cells (Wilde and Sjöstrand 1997). Children exposed to a lenticular dose of 1 Gy have a 50% increased risk (OR 1.50; 95% confidence interval [CI] 1.10-2.05) of developing a posterior subcapsular opacity and a 35% increased risk of developing a cortical opacity (OR 1.35; 95% CI 1.07-1.69) (Hall *et al.* 1999), indicating early onset cortical opacities.

The relationship between these types of lens changes and radiation dose in A-bomb survivors exposed in their youth was studied in the present paper. To assess precise radiation effects, two systems were used. First, to grade different degrees of opacities (opaqueness) in nuclear (central part of the lens), cortical (outer layer of the lens) and posterior subcapsular cataracts (rear portion of the lens and underneath the lens capsule), the Lens Opacity

アテローム性動脈硬化症および放射線誘発心疾患の増加が、動物実験、および1960~1970年代での放射線治療後の人、1950年以前の職業被曝において報告された(37~39)。現代技術の使用による心筋梗塞の危険性低下は、比較的高い放射線量がアテローム硬化性病変の誘発に関与している可能性を示唆した(37, 40)。

血清総コレステロール値に関するAHSの縦モード解析は、被曝被験者のコレステロール値が非被曝被験者のそれより有意に高いことを示しており(41)、同じ傾向が若年コホートの血圧傾向において示された(36)。これらの増加は、本調査の若年被曝被験者の心筋梗塞の発生率の上昇をある程度説明する可能性がある。

本研究における境界の1つは、致死性のMIおよび無症候性MIが含まれなかったことである。進行中のAHS心臓血管疾患発生率調査では、心臓血管疾患と放射線との関連の分析力を向上させる目的で、厳密な基準を症例定義に適用し、致死的心臓発作症例、頸動脈厚などのアテローム性動脈硬化症のパラメーター測定値を含んでおり、更なる情報提供をすることはできない。

腎結石および尿管結石

放射線量に伴う危険性が、腎結石および尿管結石において増加することが初めて示唆され(P=0.07)、人への影響は有意に明確であった。AHSで副甲状腺機能亢進症の発生率(42)およびカルシウム値(43)が放射線量に伴い上昇していたが、副甲状腺機能亢進症の少数症例では腎結石症の知見を十分に説明することはできない。また、放射線の影響について観察された性差はカルシウム代謝による説明は不可能である。AHS受診者での腎結石および尿管結石発生はさらなる研究に値する。

まとめると、1958~1998年の原爆放射線と非がん性疾患発生率との関係を検証した今回の最新調査は、統計的に有意な正の線形線量反応関係を甲状腺疾患、慢性肝疾患・肝硬変、子宮筋腫において示し、これは過去の我々の結果と一致している(1)。我々の新しい知見には、白内障について正の線形線量反応関係、緑内障について負の線形線量反応関係、高血圧および若年コホートのMIについて二次線量反応関係、腎結石および尿管結石について示された正の線量反応関係が含まれた。本調査において、喫煙と飲酒を効用修飾因子として検証し、それらの影響は最小限であることを見出した。限られた症例定義、および非受診者を除外する必要など、いくつか制限があったものの、本調査の結果は原爆放射線の特定の非がん性疾患への晩発影響に関する重要な手掛りを与えている。

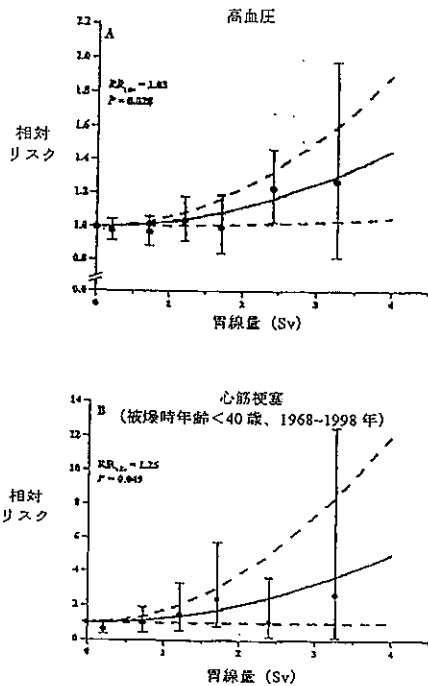


図2 パネル A: 1958~1998年、本態性高血圧発生率に関して推定された二次線量反応。パネル B: 1968~1998年、被曝時年齢40歳未満のAHS受診者における心筋梗塞発生率に関して推定された二次線量反応。推定された相対リスク(*)および95%信頼区間が各線量分類について示してある。

1958~1986年の血圧に関するAHSの縦モード解析は、16歳未満の被曝者において、小幅であるが、しかし統計的に有意な血圧の上昇レベルを示した(36)。しかし、この傾向は高齢者コホートで逆転していた。我々の現在の結果は、若年被曝者での血圧の縦方向の傾向のそれと一致している。高齢者コホートでの矛盾は、部分的には高血圧発症後の薬物治療および併存疾患による修飾に起因している可能性がある。

心臓血管疾患

Classification System (LOCS) II was used, in which standard pictures of nuclear (opalescence and colour), cortical (five standards) and subcapsular cataracts (four standards) were employed. The system shows good inter- and intra-observer reproducibility (Chylack *et al.* 1989). LOCS II enabled assessment of quantitative lens changes not previously studied in A-bomb survivors. Second, to assess the effect of various cataract risk factors on radiation-induced cataract, 17 ophthalmological findings, 23 host and environmental factors, 15 laboratory tests for potentially relevant conditions, i.e. diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity (Klein *et al.* 1998, Hutnik *et al.* 1999, Leske *et al.* 1999), steroid medications (Cumming and Mitchell 1998), ultraviolet light exposure (Katoh *et al.* 1997, Cruickshanks 1998, Hayashi *et al.* 1998), inflammation (Schaumberg *et al.* 1999), calcium level (Srivastava and Srivastava 1989), and smoking (Hiller *et al.* 1997) were tested. We then searched for 'intermediate risk factors', to which radiation causes some alterations that in turn cause lens opacities.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Subjects were part of the Adult Health Study (AHS) conducted in Hiroshima and Nagasaki who have undergone biennial examinations since 1958. Two groups, those undergoing ophthalmological examinations in the previous study (1978–80) and who satisfied the study requirements, as well as those who were less than 13 years old at the time of the bombings were eligible for study. Among the 2042 people who underwent ophthalmological examination in the previous studies, 1284 were alive at September 1999. Among those who were 13 years old or less at the time of the bombings, 2774 were alive at September 1999. Of those, 913 agreed to participate in the study initially and again at the time of their visits. All were given a full explanation of the procedures and the possible adverse effects of the mydriatics (0.5% tropicamide and 0.5% phenylephrine hydrochloride) that would be administered. The Human Investigation Committee at the Radiation Effects Research Institute (RERF) approved the study protocol.

2.2. Study methods

2.2.1. *Ophthalmologic examinations.* Ophthalmological examinations were conducted one or two mornings a week at the RERF during the study period, by ophthalmologists from Hiroshima or Nagasaki universities. Comprehensive examinations for the function

and structure of the eye, including visual acuity, intra-ocular pressure, refraction, and pictures of various parts of the eye with ophthalmological apparatuses, were conducted. For those with signs of serious disease, careful medical procedures were taken.

Specifically, the following nine ophthalmological examinations were conducted: (1) questionnaire; (2) objective refractory examination with an autorefractometer (RM-8000, Tokyo, Japan); (3) corrected visual acuity test with a 5-metre acuity chart; (4) intra-ocular pressure measurement with an applanation tonometer; (5) anterior chamber examination with a slit-lamp biomicroscope (chamber angle with gonioscopy, if necessary); (6) lens examination with a slit-lamp biomicroscope; (7) lens photographs; (8) posterior retina examination with an indirect ophthalmoscope and a slit-lamp biomicroscope; and (9) retro-illumination examination of the lens with a fundus camera and a slit-lamp biomicroscope. Examinations 1–5 were conducted on all participants. When a narrow anterior chamber angle was detected, a further examination under mydriasis was not performed. When a normal anterior chamber angle was detected, mydriatics were instilled, we waited for 30 min and then conducted examinations 6–9. After examination, a miotic (1% pilocarpine hydrochloride) was instilled. Digital images of the lens were stored in a computer (ImageNet[®], Topcon).

2.2.2. *LOCS II classification.* Ophthalmologists made diagnoses using lens photographs and coded them according to LOCS II, in which standard pictures of nuclear (opalescence and colour), cortical (five standards) and subcapsular cataracts (four standards) were used. The classification system provides good inter- and intra-observer reproducibility (Chylack *et al.* 1989). Diagnostic standardization was conducted every 6 months, and agreement among the ophthalmologists in Hiroshima and Nagasaki was consistently over 80%.

2.2.3. *Medical questionnaire and clinical laboratory tests.* Information about ocular diseases, eye surgery, past and present systemic diseases that might have induced lens opacities, duration of exposure to ultraviolet light during outdoor work and leisure activities, and radio- and/or chemotherapy history were obtained by interview. Clinical laboratory tests related to cataract development among the AHS examinations, such as white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, alpha 1 globulin, alpha 2 globulin, calcium, phosphorus, glucose, and haemoglobin A1C (HbA1C) were incorporated into the analysis.

2.3. Statistical methods

Findings from the worse eye were used to produce a univariate outcome from bivariate outcomes of the right and left eyes. In the current study, outcomes were binary or ordered polytomous. To estimate outcome prevalences, we applied a logistic regression model to the binary outcome the proportional odds regression model to ordered polytomous data which is a standard model for ordered polytomous data like ophthalmological changes. The fitted model was as follows:

$$\log \left[\frac{\gamma_j}{1 - \gamma_j} \right] = \theta_j + \beta_C C + \beta_S S + \beta_D (\text{ageATB} - 5) / 10 + \beta_D D,$$

where $\gamma_j = \text{Pr}(Y \geq j)$ for $j = 1, \dots, R$ and Y is an $(R + 1)$ -ordered polytomous outcome that takes a value in $\{0, 1, \dots, R\}$, θ_j 's are cut points, C is the city indicator ($0 = \text{Hiroshima}$, $1 = \text{Nagasaki}$), S is a sex indicator ($0 = \text{male}$, $1 = \text{female}$) and D is DS86 eye dose (Sv) for those older than 0 years at the time of the bombings and DS 86 mother's uterus dose for those in gestation, with relative biological effects (RBE) for a neutron being 10. Age ATB is age at the time of bombings. Gamma and neutron eye doses were truncated at 4 Gy in a total Kerma dose. The meaning of β_D in the proportional odds model above is the log OR per Sv in the logistic model for new binary outcomes produced from the ordered polytomous data in the way that the new binary response is 1 for $Y \geq j$ and 0 for $Y < j$ using cut-off category level j . When slopes are defined in this way, the slope parameter β_D is generally dependent on the cut-off category level. However, the proportional odds model assumes the β 's to be common, and the common parameter is estimated by an iterative multivariate least-squares method (McCullagh and Nelder 1989).

Inflammation-related variables (white blood cell count, alpha 1 globulins, alpha 2 globulins, and erythrocyte sedimentation rate) were summarized by principal component analysis. The first principal component score (size factor) that was adjusted to the variance equal to 1 was used for an explanatory variable in the regression analysis for posterior subcapsular opacity in the Results. All computations were done with a STATA 8.0 statistical package.

3. Results

The study was conducted between June 2000 and September 2002. Total examinees numbered 913 (table 1). A slit-lamp examination was not conducted on 30 people because of contraindication or refusal. Among the 883 people examined, six had undergone

Table 1. Profile of examinees in the ophthalmological study of A-bomb survivors during 2000–02.

All examinees	913
No slit-lamp examination	30
Insultation refusal	6
Contraindication	24
Slit-lamp examination	883
Postoperative state	6
Dose unknown	4
Single eye, right	15
Single eye, left	21
Both eyes	857

Values are numbers (n).

surgery in both lenses and four had received unknown radiation doses. Therefore, 873 people were included in the analysis. Among them, a lens was present in only the right eye in 15 people, in only the left in 21, and in both in 827. Among those with lenses in both eyes, the worse finding was used for analysis. The distribution of examinees by A-bomb radiation dose and age at exposure is shown in table 2. Of the 873 subjects, 533 were in Hiroshima at the time of the bombings and 340 were in Nagasaki. Age at the time of the bombings ranged from -0.8 to 37.9 years (mean 8.8 years). Age at the time of the examination ranged from 54.3 to 94.4 years (mean 64.8 years). The subjects comprised 344 men and 529 women. The participation rate stratified by radiation dose groups did not vary with radiation dose.

Table 3 shows the distribution of cases by LOCS II classification. Regression analysis with the proportional odds model which used the lowest group as a reference revealed that ORs at 1 Sv were 1.07 (95% CI 0.90, 1.27) in nuclear colour, 1.12 (95% CI 0.94, 1.30) in nuclear opacities, 1.29 (95% CI 1.12, 1.49) in cortical opacities, and 1.41 (95% CI 1.21, 1.64) in posterior subcapsular opacities (table 4 and figure 1). The same was true after removing 13 people who had

Table 2. Age of subjects at the time of the bombings, and radiation dose.

Dose (Sv)	Age (years)			Total
	<i>In utero</i>	0–13	>13	
<0.005	87	233	131	451
0.005 to <0.5	50	129	11	190
0.5 to <1.0	4	59	28	91
1.0 to <2.0	1	48	40	89
2.0	1	32	19	52
Total	143	501	229	873

Participation rate stratified by radiation dose groups did not vary with radiation dose.

Table 3. Distribution of cases by Lens Opacity Classification System (LOCS) II grade (n=873).

	LOCS II grade					
	0	1	2	3	4	5 6
Nuclear colour	528	297	48			
Nuclear opacity	322	441	85	21	4	
Cortical opacity	111	289	153	164	110	43 3
Posterior subcapsular opacity	631	178	49	10	5	

The LOCS II grades different degrees of opacities (opaqueness) in nuclear (central part of the lens), cortical (outer layer of the lens) and posterior subcapsular cataracts (rear portion of the lens and underneath the lens capsule) by using standard pictures.

posterior subcapsular opacities during the previous study. After adjusting for city, sex, age at the time of the bombings and smoking, significant dose-effects were found for diabetic retinopathy, retinal arteriosclerosis and retinal degeneration, ORs being 1.71 (95% CI 1.25, 3.33), 1.58 (95% CI 1.26, 1.97), and 1.42 (95% CI 1.07, 1.86), respectively (table 4). The prevalence of cortical opacities was significantly higher in women, the elderly and Nagasaki residents

than in men, the young and Hiroshima residents. Posterior subcapsular opacities were significantly more prevalent in the elderly than in the young but were not associated with city or sex (table 5). Cortical and posterior subcapsular opacities were significantly correlated each other ($r=0.333$, $p<0.001$).

Among the 23 questionnaire items and 15 laboratory findings that are reportedly risk factors for lens opacities, significant association with radiation dose was found for smoking, white blood cell count, alpha 1 globulin, alpha 2 globulin, erythrocyte sedimentation rate, calcium, glucose and HbA1C. Among the above radiation-associated factors, factors in turn associated with lens opacities or intermediate risk factors were further tested and significant association with posterior subcapsular opacities was found in white blood cell counts, serum calcium levels and HbA1C, and suggestive association with cortical opacities was found in retinal arteriosclerosis and alpha 1 globulin. Only smoking was a potential confounding factor, but it was not significant risk factor. Regression analysis with the proportional odds model that included those intermediate risk factors

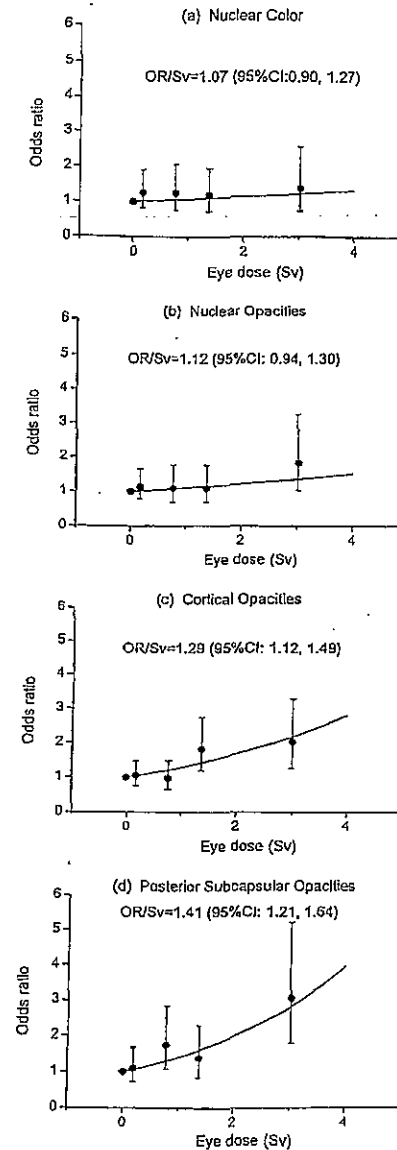
Table 4. Odds ratios of ophthalmological findings at 1 Sv adjusting for city, sex, age at the time of the bombings and smoking.

Item	Odds ratio	95% Confidence interval
Lens Opacity Classification System II:		
Nuclear colour	1.07	0.90, 1.27
Nuclear opacity	1.12	0.94, 1.30
Cortical opacity	1.29	1.12, 1.49
Posterior subcapsular opacity	1.41	1.21, 1.64
Other ophthalmological findings:		
Visual acuity (log MAR)	0.005*	-0.005, 0.017
Intra-ocular pressure (mmHg)	0.088*	-0.127, 0.303
Abnormality in eyelid (n=38)	1.01	0.66, 1.53
Conjunctiva (n=26)	0.91	0.53, 1.59
Refraction (diopter) (axis)	-1.417*	-4.602, 1.767
Abnormality in cornea (n=93)	1.24	0.99, 1.55
Abnormality in anterior chamber (n=41)	1.24	0.92, 1.68
Abnormality in iris (n=24)	1.09	0.72, 1.64
Abnormality in pupil (n=28)	1.11	0.75, 1.65
Abnormality in light reflex direct (n=12)	0.29	0.05, 1.70
Abnormality in light reflex indirect (n=10)	0.89	0.40, 2.01
Abnormality in macula (n=92)	1.06	0.83, 1.35
Papilla atrophy (n=51)	1.18	0.89, 1.58
Diabetic retinopathy (n=20)	1.71	1.26, 2.33
Retinal arteriosclerosis (n=84)	1.58	1.25, 1.97
(n=69)**	1.49	1.15, 1.94
Retinal degeneration (n=55)	1.42	1.07, 1.88
(n=41)**	1.42	1.00, 2.02
Retinal atrophy (n=27)	1.26	0.90, 1.77
(n=22)**	1.49	1.04, 2.14

*Coefficient for continuous variables.

**Diabetic retinopathy excluded.

***Diabetic retinopathy and arteriosclerosis excluded.



and smoking, and used the lowest group as a reference revealed that ORs at 1 Sv in cortical and posterior subcapsular opacities were 1.34 (95% CI 1.16-1.52) and 1.36 (95% CI 1.17-1.58), respectively. The differences of ORs at 1 Sv with and without adjustment of the intermediate risk factors were 17% in cortical opacities and 12% in posterior subcapsular opacities.

4. Discussion

The study revealed that 57 years after radiation exposure, the prevalence of cortical and posterior subcapsular opacities among A-bomb survivors showed a statistically significant correlation with radiation dose after adjusting for city, sex, age at the time of the bombings and smoking. The same was true after excluding the 13 subjects with posterior subcapsular opacities at the previous study (1978-80). The results were consistent with previous reports (Wilde and Sjöstrand 1997) of cortical opacities and demonstrated late onset posterior subcapsular opacities in A-bomb survivors. The ORs of 1.29 in cortical opacity and 1.41 in posterior subcapsular opacity were similar to the 1.35 and 1.50, respectively, reported by Hall (1999). In addition, by introducing the LOCS II system into the present study, interobserver variation in posterior subcapsular opacities was overcome, but not in cortical opacities, as shown by city difference (table 5). The dose-response in cortical opacities, however, was not affected by interobserver variation. The study suggests that the two opacities of cortical and posterior subcapsular regions were significantly associated with each other ($r=0.333$, $p<0.001$), indicating common biological interactions for the two opacities.

The participation rate was low because only a limited number of ophthalmological examinations were offered each week. However, since the examinations were conducted blindly and showed no variation in participation rate with radiation dose, the low sampling rate was unlikely to have caused a bias in the dose-effect besides the low power for detection of radiation effects.

As for significant correlations with radiation dose in diabetic retinopathy, retinal arteriosclerosis and retinal degeneration, the findings agree with evidence

Figure 1. Odds ratios (OR) of the prevalence for nuclear colour (a), nuclear opacities (b), cortical opacities (c) and posterior subcapsular opacities (d) at 1 Sv (DS86) in 873 A-bomb survivors during 2000-02 using a proportional odds regression model with 'no opacity' as the reference of the LOCS II and adjusting for city, sex and age at the time of the bombings.

Table 5. Odds ratios of city, sex, age at the time of bombings and radiation dose in the prevalence of cortical and posterior subcapsular opacities.

Variable	Odds ratio	95% Confidence interval
Cortical opacity:		
City (Nagasaki/Hiroshima)	3.31	2.56, 4.28
Sex (females/males)	1.52	1.26, 2.08
Age at the time of bombings (/10 years)	3.70	3.09, 4.44
Radiation dose (Sv)	1.29	1.12, 1.48
Posterior subcapsular opacity:		
City (Nagasaki/Hiroshima)	0.92	0.67, 1.26
Sex (females/males)	1.17	0.86, 1.61
Age at the time of bombings (/10 years)	2.10	1.71, 2.58
Radiation dose (Sv)	1.41	1.21, 1.64

previously observed in A-bomb survivors, such as increases of prevalence of diabetes mellitus (Hayashi *et al.* 2003) and findings of fundus photos (unpublished data), although the mechanism(s) is not clear. As a possible mechanism, since inflammation has been persistently observed in A-bomb survivors (Neriishi *et al.* 2001) and since inflammation has been proposed as a risk factor of diabetes mellitus (Pradhan *et al.* 2001) and/or arteriosclerosis (Ross 1999), the present paper is analysing the effect of inflammation on the above findings.

We searched for 'intermediate risk factors' to which radiation causes some alterations, that in turn cause lens opacities and it was found that they comprised retinal arteriosclerosis and alpha 1 globulin for cortical opacities, and white blood cell count, calcium, and haemoglobin A1C values for posterior subcapsular opacities. Inclusion of the significant intermediate risk factors into the analysis changed the ORs of cortical and posterior subcapsular opacities to 1.34 (17% change) and 1.36 (12% change), respectively. However, it did not affect the statistical significances of the dose-response relationship in either cortical or posterior subcapsular opacities. When inflammatory tests were combined as a primary component and adjusted for, the dose coefficient change was as large as 20% (data not shown). Since elevated levels of inflammation and serum calcium have been significantly associated with A-bomb radiation (Fujiwara *et al.* 1992, Neriishi *et al.* 2001), elevated levels of inflammation and calcium could have played important roles as micro-environmental factors in the development of radiation cataracts. One cannot yet draw conclusions, however, because the study did not show impairment of the blood aqueous barrier, which blocks the influx of blood components into the anterior chamber. To demonstrate that would require further studies, including animal experiments.

There might be other, as yet unknown, mechanisms of lens changes caused by A-bomb exposure, such as a radiation-induced decrease in lens epithelial stem cells. It is also plausible, since inflammation in A-bomb survivors is significantly and negatively associated with CD4 T-cell levels (Neriishi and Nakashima 1999, Hayashi *et al.* 2003) that radiation has an indirect effect via immune impairment (Kusunoki *et al.* 2002). Taking into account the presence of auto-antibodies in those with cataract (Patel *et al.* 1990, Nayak *et al.* 2002), it would be intriguing to investigate lens auto-antibodies in A-bomb survivors.

In conclusion, the present study showed a significant correlation between A-bomb radiation dose and cortical and posterior subcapsular opacities. It also suggested indirect effects of elevated levels of inflammation and serum calcium in the dose-response of posterior subcapsular opacities.

Acknowledgements

The authors are deeply indebted to Ms S. Funamoto for data preparation and to Dr J. Cologne for statistical advice. The study was based on RERF Research Protocol RP 3-00. RERF is a private, non-profit foundation funded equally by the Japanese Ministry of Health and Welfare and the US Department of Energy through the National Academy of Sciences.

References

- CHOSHII, K., TAKAKU, I., MISHIMA, H., TAKESE, T., NERIISHI, S., FINCH, S. G. and OTAKE, M., 1983, Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiation Research*, **96**, 560-579.
- CHYLACK, L. T., LESKE, C., MCCARTHY, D., KHU, P., KASHIMAGI, T. and SPENDUTO, R., 1989, Lens Opacity Classification System II (LOCS II). *Archives of Ophthalmology*, **107**, 991-997.
- CRUICKSHANKS, K. J., 1998, Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study. *Archives of Ophthalmology*, **116**, 1666.
- CUNNING, R. G. and MITCHELL, P., 1998, Medications and cataract. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, **105**, 1751-1758.
- FUJIWARA, S., SIOSTO, R., EZAKI, H., AKIBA, S., NERISHI, K., KODAMA, K., HOSODA, Y. and SHIMAOKA, K., 1992, Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiation Research*, **138**, 372-376.
- HALL, P., GRANATH, F., LUNDELL, M., OLSSON, K. and HOLM, L. E., 1999, Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiation Research*, **152**, 190-195.
- HAYASHI, I. C., TAMAYA, N. and YANO, E., 1998, Correlation between UVB irradiation and the proportion of cataract—an epidemiological study based on a nationwide patient survey in Japan. *Industrial Health*, **36**, 354-360.
- HAYASHI, T., FUJIWARA, S., MORISHITA, Y., KUSUNOKI, Y., NAKASHIMA, E., NAKANISHI, S., SUZUKI, G., NAKACHI, K. and KYOIZUMI, S., 2003, HLA haplotype is associated with diabetes among atomic bomb survivors. *Human Immunology*, **64**, 910-916.
- HAYASHI, T., KUSUNOKI, Y., HAKODA, M., MORISHITA, Y., KUDO, Y., MAKI, M., KASAGI, F., KODAMA, K., MACPHEE, D. G. and KYOIZUMI, S., 2003, Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology*, **79**, 129-136.
- HILLER, R., SPERDUTO, R. D., PODGOR, M. J., WILSON, F. W., PERNS III, F. L., COLYON, T., D'ACOSTA, R. B., ROSEMAN, M. J., STROCKMAN, M. E. and MILTON, R. C., 1997, Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. *Archives of Ophthalmology*, **115**, 1113-1118.
- HUTNIK, C. M. and NICHOLS, B. D., 1999, Cataracts in systemic diseases and syndromes. *Current Opinion in Ophthalmology*, **10**, 22-28.
- KATOHI, N., ONO, M., FUJISAWA, K., KOJIMA, M., SAKAMOTO, Y. and SASAKI, K., 1997, Relationship between pure cortical cataract appearance and the wearing of glasses. A preliminary report of a case-control study performed on the subjects in the Noto area, Japan. *Developments in Ophthalmology*, **27**, 56-62.
- KLEIN, B. E., KLEIN, R. and LEE, K. E., 1998, Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, **126**, 782-790.
- KUSUNOKI, Y., YAMAOKA, M., KASAGI, F., HAYASHI, T., KOYAMA, K., KODAMA, K., MACPHEE, D. G. and KYOIZUMI, S., 2002, T cells of atomic bomb survivors respond poorly to stimulation by *Staphylococcus aureus* toxins *in vitro*: does this stem from their peripheral lymphocyte populations having a diminished naive CD4 T-cell content? *Radiation Research*, **158**, 715-724.
- LESKE, M. C., WU, S. Y., HENNIS, A., CONNELL, A. M., HYMAN, L. and SCHACHAR, A., 1999, Diabetes, hypertension, and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study. *Ophthalmology*, **106**, 35-41.
- MASUDA, K., 1993, *Current Encyclopedia of Ophthalmology* (Tokyo: Nakayama Shoten).
- MCCULLACH, P. and NELDER, J. A., 1989, *Generalized Linear Models* (London: Chapman & Hall).
- MILLER, R. J., FUJINO, T. and NEZZAR, M. D., 1969, Lens findings in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki 1963-64. *American Journal of Epidemiology*, **89**, 129-138.
- NAVAK, S., SASHIDHAR, R. B. and BHAR, K. S., 2002, Development of an immunanalytical method for the detection of beta- and gamma-crystallins and anti-crystallin antibodies. A molecular biomarker for cataract. *Indian Journal of Ophthalmology*, **50**, 41-48.
- NERISHI, K. and NAKASHIMA, E., 1999, Persistent inflammation in survivors. *RERF Update*, **10**, 10-11.
- NERISHI, K., NAKASHIMA, E. and DELONGCHAMP, R. R., 2001, Persistent sub-clinical inflammation among atomic-bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology*, **77**, 475-482.
- PATEL, M., SHINN, B. and MURRAY, F. I., 1990, Antilens antibodies in cataract and inflammatory eye disease: an evaluation of a new technique. *International Ophthalmology*, **14**, 97-100.
- PRADHAN, A. D., MANSON, J. E., RIFKIN, N., BURING, J. E. and RUKER, P. M., 2001, C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association*, **286**, 327-334.
- ROSS, R., 1999, Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, **340**, 115-126.
- SCHAUMBERG, D. A., RUKER, P. M., GLENN, R. J., CHRISTEN, W. G., DAMI, M. R. and HERRMANS, C. H., 1999, High levels of plasma C-reactive protein and future risk of age-related cataract. *Annals of Epidemiology*, **9**, 166-171.
- SRIVASTAVA, V. K. and SRIVASTAVA, S. K., 1989, Vitamin D3 and calcitonin-induced regulation of calcium and phosphate in rat lens—is significance in cataract formation. *Annals of Ophthalmology*, **21**, 149-152.
- WILDE, G. and SJOSTRAND, J., 1997, A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *British Journal of Ophthalmology*, **81**, 261-266.