

Tc-99m MDP와 Tc-99m DTPA 신티그라피를 시행한 환자의 말초혈액 림프구에서 유도되는 방사선 적응반응의 비교

전남대학교 의과대학 핵의학교실¹, 의학연구소²

범희승^{1,2} · 이명호¹ · 민정준¹ · 권안성¹ · 김지열^{1,2}

Comparison of Radiation Adaptive Responses in Peripheral Lymphocytes of Patients Undergoing Tc-99m MDP and Tc-99m DTPA Scintigraphies

Hee-Seung Bom, M.D.,^{1,2} Ming-Hao Li, M.D.,¹ Jung-Jun Min, M.D.,¹

An-Sung Kwon, B.Sc.¹ and Ji-Yeul Kim, Ph.D.^{1,2}

Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School¹;

Research Institute of Medical Sciences,² Kwangju, Korea

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to compare the radiation adaptive response (RAR) in peripheral lymphocytes (PL) of patients induced by Tc-99m MDP and Tc-99m DTPA scintigraphies. **Materials and Methods:** Lymphocytes from 45 patients (25 males, 20 females, mean age 44 ± 18 years) were collected before and after scintigraphies using 740 MBq Tc-99m MDP (n=22) or Tc-99m DTPA (n=23). Lymphocytes from 20 controls (12 males, 8 females, mean age 43 ± 7 years) were also collected. They were exposed to challenge dose of 2 Gy γ -rays using a Cs-137 cell irradiator. Number of ring-form (R) and dicentric (D) chromosomes was counted under the light microscope. From them a representative score, Ydr, was calculated as $Ydr = (D+R)/cells$. Adaptation index (AI) was defined as difference of Ydr between unconditioned and conditioned lymphocytes. Ydr was also measured after an administration of cycloheximide (CHM), a protein synthesis inhibitor, before challenge dose. **Results:** RAR was induced in both groups of patients. CHM abolished the adaptive response in both groups. AI of Tc-99m MDP group was significantly higher than that of Tc-99m DTPA group. **Conclusion:** Tc-99m MDP induced RAR was more prominent than those induced by Tc-99m DTPA. (Korean J Nucl Med 2000;34:252-9)

Key Words: Radiation adaptive response, Peripheral lymphocyte, Chromosomal aberration, Tc-99m methylene diphosphonate (MDP), Tc-99m diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA)

서 론

Received Feb. 15, 2000; revision accepted June 14, 2000

Corresponding Author: Hee-Seung Bom, M.D., Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Hospital, 8 Hakdong, Kwangju 501-757, Korea

Tel: 062-220-5641, Fax: 062-232-0232

E-mail: hsbom@chonnam.ac.kr

Olivieri 등¹⁾이 저선량의 H-3 thymidine에 미리 노출된 인체 림프구들이 다음에 이어지는 고선량의 X-선에 대해 염색체의 손상을 덜 받는다는 사실을 보고한 이래 이 현상은 전리 방사선에 대한 세포의

적응반응으로 이해되고 있고, 이 방사선 적응반응은 X선^{2,11)} 또는 γ 선^{12,13)}에 의해서도 유도되는 것으로 알려져 있다. 방사선 적응반응이 유도되는 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지는 않지만 저선량의 방사선에 의해 염색체 수선기전이 작동되어 고선량의 방사선에 의한 염색체 손상을 감소시킬 것으로 해석되고 있고, 실제로 여러 연구를 통하여 방사선 적응반응이 유도된 림프구에서 새로운 단백질의 발현이 관찰된 바 이 단백질이 DNA 수선에 관여하는 것으로 생각되고 있다.^{10,14,15)}

지금까지 보고된 연구에 의하면 Co-60 γ 선의 경우 방사선 적응반응을 유도할 수 있는 저선량의 범위는 1~20 cGy¹²⁾로 알려져 있는데 이는 방사선 외부 단독조사에 의한 결과이다. 본 실험실에서는 골 스inti그라피용 방사성 의약품인 Tc-99m methylene diphosphonate(이하 Tc-99m MDP)에 의한 저선량 방사선의 내부조사에 의해 말초혈액 림프구에서 적응반응이 유도되는 현상을 관찰하여 보고한 바 있는데, Tc-99m MDP 740 MBq에 4시간 동안 노출된 말초혈액의 흡수선량이 0.0717 cGy임을 고려할 때,¹⁶⁾ 매우 낮은 선량이라도 지속적인 내부 조사에 의해서는 방사선 적응반응이 유도될 수 있다는 것을 의미한다.

핵의학과에서 사용되는 방사성 의약품은 그 종류가 다양하고 각각 투여량 및 체내 동태가 다르므로 적응반응의 유도 유무 또는 유도 정도에 있어 각기 다른 양상을 보일 것으로 예상되며, 따라서 다양한 종류의 방사성 의약품에 의한 방사선 적응반응의 유도유무 또는 유도 정도에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다. 저자들은 신장 스inti그라피용 방사성 의약품인 Tc-99m diethylenetriamine pentaacetic acid(이하 Tc-99m DTPA)를 주사 받은 환자의 말초혈액 림프구에서도 Tc-99m MDP의 경우에서와 같이 방사선 적응반응이 유도되는지 알아 보고, Tc-99m MDP와 Tc-99m DTPA에 의한 방사선 적응반응이 어느 정도의 차이를 나타내는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1) 실험군

골 스inti그라피를 시행한 22명의 환자(남자 10명, 여자 12명, 평균연령 48 ± 14 세)와 신장 스inti그라피를 시행한 23명의 환자(남자 15명, 여자 8명, 평균연령 39 ± 20 세)를 대상으로 Tc-99m MDP 및 Tc-99m DTPA 주사 전과 주사 후 4시간에 각각 5 ml 씩 채혈하여 배양하였다. 이 연구는 채혈에 동의한 환자들만을 대상으로 하였고 Tc-99m MDP 및 Tc-99m DTPA는 각각 740 MBq을 주사하였다. 실험군 중 Tc-99m DTPA 주사 전에 채혈한 군과 주사 후에 채혈한 군, 대조군은 각각 2 Gy를 조사한 군과 조사하지 않은 군으로 나누고 불안정 염색체의 발생빈도를 비교하였다. 실험군 중 항암제나 방사선 치료를 받은 과거력이 있는 환자는 제외하였다.

2) 대조군

대조군으로는 염색체 이상을 동반하는 유전병의 병력이 없는 건강한 사람 20명(남자 12명, 여자 8명, 평균 연령 43 ± 7 세)을 선정하여 채혈하였다.

2. 배양 및 방사선 조사

RPMI 1640 medium 8 ml에 15% 우태아 혈청(fetal bovine serum) 1 ml, 세포분열 촉진제인 3% phytohemagglutinin (PHA) 0.2 ml (100 μ g/ml), penicillin 100 unit/ml, streptomycin 100 μ g/ml 첨가한 멸균튜브에 채취한 말초혈액을 10방울 섞은 다음 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 고선량의 방사선 조사는 배양 46시간째에 Cs-137조사기(central dose rate=654 Gy/h, Gammacell 3000 Elan, Nordion, Canada)를 사용하여 2 Gy를 조사하였다. Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 후에 채혈한 혈액 중 일부는 배양 44시간째에 단백질 합성 억제제인 cycloheximide 10 μ g/ml를 첨가하고 2시간 후에 2차례 세척한 다음 고선량을 조사하였다.

3. 수확

배양 46시간 후에 colcemid 0.2 ml를 첨가하여 중기 상태에서 분열을 억제시킨 후 2시간 더 배양하였다. 배양이 끝난 시험관은 1,200 rpm으로 10분간 원심분리 한 다음 상층액은 버리고 저장액(hypotonic solution, 0.075M KCL)을 6 ml씩 각각 분주하고 잘 섞은 후 37°C 수조에서 20분간 방치하였다. 여기에 고정액(fixer solution, methanol:acetic acid=3:1) 5 ml를 섞고 15분간 냉장 보관한 다음 1,500 rpm으로 10분간 원심분리하고 상층액을 버리고 다시 고정하였는데, 이 과정을 두차례 더 반복하여 여분의 상층액은 버리고 침전된 세포를 잘 섞은 다음 슬라이드를 제작하여 공기 중에서 잘 건조시킨 뒤 Giemsa 용액으로 염색하였다.

4. 현미경 검경 및 계수

염색체 표본은 현미경하에서 100배의 배율로 관찰하여 핵분열 중기의 세포를 찾아 1,000배로 확대 관찰하였다. 이때 세포 당 염색체 수가 46개 전후 인지 확인하고 그 숫자가 부족하거나 염색체 밀도가 염색체 이상의 빈도를 관찰하기에 부적합한 것은 관찰에서 제외시켰다. 불안정 염색체인 반지형(R)과 이중 중심체형(D) 염색체의 숫자를 계수하였고 하나의 염색체 중에서 3개 이상의 중심체가 보일 때에는 그 중심체의 수효에서 1을 뺀 횟수만큼을 이중 중심체형 염색체로 간주하였다.

계수한 전체 중기염색체에서 관찰된 불안정 염색체 수의 비율인 불안정 염색체의 출현빈도($Y_{dr} = (D+R)/total\ scored\ cells$)를 구하여 서로 비교하였다.

5. 통계 분석

불안정 염색체의 빈도인 Y_{dr} 값은 평균±표준편차로 제시하였다. 대조군과 Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 전과 주사 4시간 후에 채혈한 군간에 불안정염색체의 계수의 차이는 분산 분석으로 하였고, 불안정 염색체 출현빈도(Y_{dr})값을 구하여 비교하였다. 각 군간의 다중 검정을 위한 사후검정은 Bonferroni correction을 이용하였으며, p값 0.05 미만을 유의한 차이로 간주하였다.

고선량의 방사선 단독조사에 의해 유도된 불안정 염색체의 빈도와 방사성의약품 투여 후 고선량의 방사선 조사에 의해 유도된 불안정 염색체의 빈도의 차이값은 방사선의약품에 의해 방사선 장애에 저항성을 나타낸 분획에 해당하므로 적응반응지수로 정의하였다. 신장 신티그라피와 골 신티그라피의 적응반응지수를 독립표본 t-검정으로 비교하여 이 두 가지 검사 중 어느 검사가 방사선 적응반응을 현저히 나타내는지 알아보았다.

결 과

1. Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA에 의해 유도된 방사선 적응반응

대조군과 환자군의 림프구에서 방사선 조사를 하지 않은 경우의 Y_{dr} 값은 각 0.05 ± 0.03 과 0.05 ± 0.02 로 유의한 차이가 없었다. Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 후 4시간째에 채혈한 림프구에서의 Y_{dr} 값은 0.06 ± 0.03 으로서 방사선을 조사하지 않은 군에 비해 유의한 증가를 보이지 않았다(Table 1).

대조군과 환자군의 림프구에서 2 Gy만 조사한 경우 대조군에서 Y_{dr} 값은 0.46 ± 0.16 , 환자군에서는 0.45 ± 0.20 으로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 후 채혈한 다음 2 Gy를 조사한 환자군의 림프구에서의 Y_{dr} 값은 0.24 ± 0.10 으로서 2 Gy만 조사한 경우의 Y_{dr} 값인 0.45 ± 0.20 에 비하여 불안정 염색체가 유의하게 감소하였다($p=0.001$, Table 2).

Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사후 채혈한 다음 cycloheximide를 처리하고 2 Gy를 조사한 림프구에서의 Y_{dr} 값은 0.43 ± 0.16 이고 cycloheximide를 첨가하지 않았을 때의 0.24 ± 0.10 에 비해 유의하게 증가하였고($p=0.001$), Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 전 2 Gy만 조사한 경우의 0.45 ± 0.20 과 비교하여 유의한 차이를 나타내지 않았다($p>0.05$)(Fig. 1).

Table 1. Chromosomal Aberrations in Peripheral Lymphocytes before and after Tc-99m MDP or Tc-99m DTPA Scintigraphies

	Number of patients	Total number of lymphocytes scored	Total number of chromosomal aberrations	Ydr
Control	20	9,337	467	0.05±0.03
Before scintigraphy	45	19,331	967	0.05±0.02
After scintigraphy	45	18,906	1,134	0.06±0.03

Table 2. Induction of Chromosomal Aberrations by High Doses Irradiation (2 Gy) before and after Tc-99m MDP or Tc-99m DTPA Scintigraphies

	Number of patients	Total number of lymphocytes scored	Total number of chromosomal aberrations	Ydr
Control	20	7,514	3,456	0.46±0.16
Before scintigraphy	45	16,165	7,274	0.45±0.20
After scintigraphy	45	15,825	3,798	0.24±0.10*

* p=0.001

2. Tc-99m MDP와 Tc-99m DTPA 신티그라피에서 적응반응지수의 비교(Fig. 2)

Tc-99m MDP에 의한 적응반응지수는 0.24 ± 0.05 이었고, Tc-99m DTPA에 의한 적응반응지수는 0.10 ± 0.06 로 Tc-99m MDP 신티그라피에 의해 방사선 적응반응이 더욱 현저해짐을 알 수 있었다 ($p=0.0001$).

고 찰

본 저자들은 이번 연구를 통하여 골 신티그라피용 방사성 의약품 Tc-99m MDP 뿐만 아니라 체내에서 생물학적 반감기가 매우 짧은 신장 신티그라피용 방사성 의약품인 Tc-99m DTPA에 의해서도 방사선 적응반응이 유도되어 다음에 이어지는 고선량의 방사선에 의해 발생하는 염색체 손상을 덜 받는다는 사실을 처음으로 밝혔다. 또한 고선량의 방사선 단독조사 후에 림프구의 불안정 염색체 발생 빈도와 방사성 의약품에 의해 미리 적응반응이 유도된 림프구의 고선량의 방사선에 의한 불안정 염색체 빈도와의 차이값을 적응반응지수로 정의하고

Tc-99m DTPA와 Tc-99m MDP를 비교한 결과, Tc-99m MDP에 의해 유도된 방사선 적응반응이 더 현저함을 알 수 있었다.

방사선 적응반응을 유도할 수 있는 저선량의 범위는 X선의 경우 $0.5 \sim 20$ cGy,¹⁰⁾ γ 선의 경우 $1 \sim 20$ cGy,¹²⁾ H-3 thymidine의 경우 $1 \sim 10$ cGy¹⁵⁾로 알려져 있다. Bai 등¹²⁾은 γ 선 외부조사가 적응반응을 유도하는 최적의 선량은 1 cGy이고, 0.5 cGy 단일조사에 의해서는 방사선 적응반응이 유도되지 않았지만 0.5 cGy를 일정 간격으로 두차례 조사하면 적응반응이 유도됨을 보고하였다. 이들의 연구에 의하면 0.5 cGy의 γ 선을 배양 후 6시간과 12시간 또는 6시간과 42시간째에 각각 조사하면 적응반응이 유도되었는데 이는 두 번째 0.5 cGy 조사가 첫 번째 0.5 cGy에 상가작용을 일으켜 DNA 수선기전을 활성화시키는 것으로 생각된다. 즉, 적응반응을 유도할 수 있는 저선량의 범위 이하의 매우 낮은 선량이라도 분할 조사에 의한 누적효과가 적응반응을 일으킨다는 사실을 알 수 있다. Bai 등¹²⁾과 Fan 등¹⁷⁾의 연구에 의하면 1 cGy를 분할 조사한 경우에는 방사선 적응반응은 유도되었으나 1 cGy 단일 조사에 비해 유의한 차이를 보이지 않았

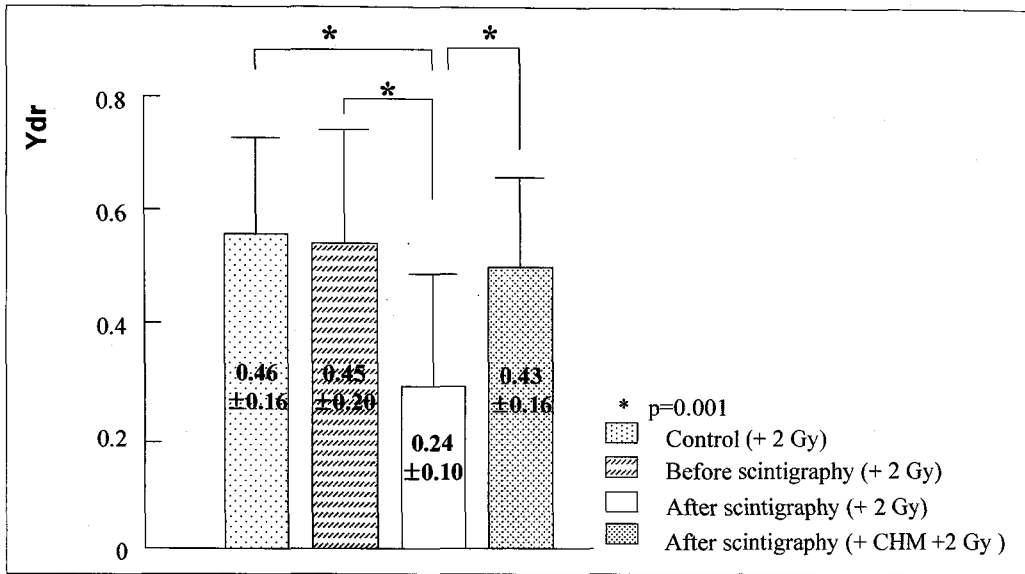


Fig. 1. Induction of the radiation adaptive response (RAR) after scintigraphy, and inhibition of RAR by cycloheximide, an inhibitor of protein synthesis, are demonstrated. Ydr=(sum of dicentric and ring chromosomes)/total number of lymphocytes scored.

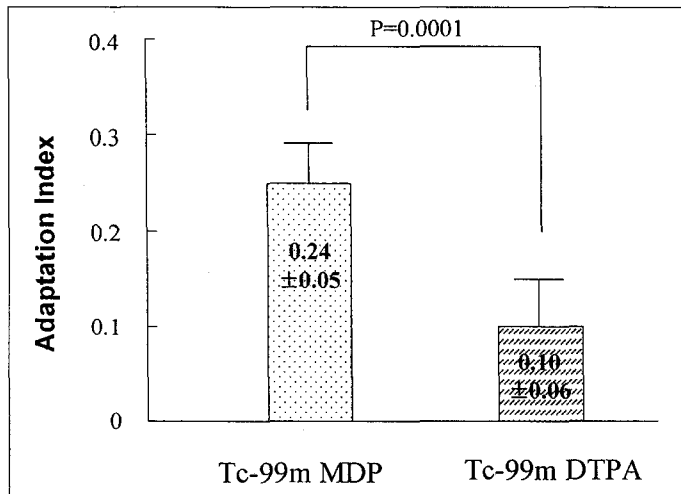


Fig. 2. Comparison of adaptation index between Tc-99m MDP and Tc-99m DTPA groups. Adaptation index was defined as difference of Ydr between unconditioned and conditioned lymphocytes. Ydr=(sum of dicentric and ring chromosomes)/total number of lymphocytes scored.

다. 결국 적응반응을 유도하는 선량 범위이내의 저 선량에서는 분할조사의 누적효과가 나타나지 않고, 범위 이하의 매우 낮은 선량의 분할 조사가 누적효과를 나타내어 적응반응을 유도함을 알 수 있다. 따

라서 매우 낮은 선량의 방사성 의약품에 의한 연속적인 내부조사가 방사선 적응반응을 유도하는 현상은 매우 낮은 선량이라도 연속조사로 인한 누적효과에 의해 적응반응 기전을 활성화시키는 것으로

이해될 수 있다.

본 연구에서는 Tc-99m MDP, Tc-99m DTPA 등의 방사성 의약품에 의해 유도된 방사선 적응반응이 단백질 합성 억제제인 cycloheximide에 의해 억제됨을 알 수 있었다. Youngblom 등¹⁴⁾은 1 cGy의 X-선을 조사한 후 150 cGy를 조사한 경우에서 방사선 적응반응이 유도되는 것을 확인하고 10 µg/ml의 cycloheximide를 처리한 결과 방사선 적응반응이 억제됨을 밝혔다. 즉, 방사선 적응반응이 유도되는 과정에 단백질이 관여하고 이러한 소위 '적응 단백질'은 저선량의 방사선에 피조사된 후 발현된다는 것을 알 수 있다. Ikushima 등¹⁵⁾과 Shadley와 Wolff¹⁶⁾에 의하면 poly (ADP-ribose) polymerase의 강력한 억제제인 3-aminobenzamide (3-AB)를 고선량의 방사선 조사 전에 처리하면 저선량의 방사선에 의해 유도된 방사선 적응반응이 억제됨을 보고하였다. 이상의 연구결과로 볼 때 poly (A-ribose) polymerase 또는 특정 단백질이 방사선 적응반응의 유도에 관여하는 것을 알 수 있다.

Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 등의 방사성 의약품에 의해 적응반응이 유도된 말초혈액 림프구에서 측정된 Ydr값과 방사성 의약품을 투여하지 않은 상태의 림프구에서 측정된 Ydr값의 차이는 적응반응에 의해 방어진 염색체의 빈도를 의미한다. 따라서 저자들은 이 방어진 염색체의 빈도를 적응반응지수로 명명하고, 신장 신티그라피와 골 신티그라피의 적응반응지수를 서로 비교한 결과 골 신티그라피를 시행하는 환자에서 더욱 현저한 방사선 적응반응이 유도됨을 알 수 있었다. 이는 골 신티그라피용 방사성 의약품인 Tc-99m MDP와 신장 신티그라피용 방사성 의약품인 Tc-99m DTPA의 체내 동태가 달라 말초혈액에 주는 흡수 선량에 차이가 난 것 때문으로 생각된다. 방사성 의약품에 의한 연속적인 내부조사의 경우 어느 정도의 선량에서 방사선 적응반응이 유도되는지에 관한 연구는 국내 외적으로 시행되지 않았다. 그러나 본 연구에서와 같이 적응반응의 강도가 각각의 신티그라피에 따라 차이가 나는 것으로 보아 누적된 흡수선량의 양에 따라 유도되는 적응반응의 강도도 차이가 난 것으로 생각된다.

핵의학과에서 가장 많이 시행하는 검사인 골 신티그라피나 신장 신티그라피는 환자의 경과 관찰을 위해 반복적인 검사가 필요하지만, 방사선에 대한 불안감으로 환자들이 검사받기를 꺼려하는 경우가 종종 있다. 골 신티그라피나 신장 신티그라피에 의해 말초혈액 림프구 염색체에 이상이 생기지 않고 오히려 방사선에 대한 방어능력이 향상된다는 사실을 환자들에게 설명해줌으로써 방사선에 대한 막연한 불안감을 해소하는데 본 연구의 결과를 이용할 수 있으리라고 기대된다.

본 연구의 제한점으로는 적응반응의 강도를 비교함에 있어서 Tc-99m MDP 골 신티그라피와 Tc-99m DTPA 신장 신티그라피가 각각 다른 환자들을 대상으로 시행되었다는 점이다. 하지만 각각의 실험에서 건강한 대조군을 선정하여 환자군과 비교하여 불안정 염색체 발생의 기저치에 차이가 없음을 확인하였고, 적응반응 유도 전 후의 Ydr값으로 비교하였으므로 두가지 검사를 직접 비교하는데 무리가 없을 것으로 사료된다.

이번 연구를 통하여 Tc-99m DTPA 또는 Tc-99m MDP 신티그라피를 시행하는 환자들은 주사되는 방사성 의약품의 매우 낮은 선량의 방사선에 의하여 방사선 적응반응이 유도되고, 이 적응반응의 강도는 Tc-99m MDP 신티그라피를 시행하는 환자들에서 더욱 현저한 것으로 보이며, 이는 말초혈액에 대한 누적된 흡수선량의 차이 때문으로 사료된다.

요 약

목적: 핵의학과에서 흔하게 이용되는 Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA를 주사한 후 방사선 적응반응이 일어나는지를 확인하고, 어느 경우에 방사선 적응반응이 더 현저하게 유도되는지 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 신티그라피를 시행한 45명의 환자(남자 25명, 여자 20명, 평균 연령 44±18세)를 대상으로 Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 전과 주사 후 4시간에 각각 5 ml씩 채혈하여 배양하고 배양 46시간 후에 Cs-137조사기

(central dose rate=654 Gy/h, Gammacell 3000 Elan, Nordion, Canada)를 이용하여 2 Gy의 감마선을 조사하였다. 대조군 20명(남자 12명, 여자 8명, 평균연령 43±7세)의 혈액을 채혈하여 Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사 전에 채혈한 군과 같은 방법으로 조사하고 배양하였다. Colcemid 처리 2시간 후에 수확하여 불안정 염색체인 반지형과 이중 중심체형 염색체의 수자를 계수 하여 불안정 염색체 출현빈도(Ydr)를 구하여 비교하였다. 고선량의 방사선 단독조사에 의한 Ydr값과 방사성의약품 투여 후 고선량의 방사선 조사에 의해 유도된 Ydr값의 차이값을 적응반응지수로 정의하고, Tc-99m MDP 신티그라피와 Tc-99m DTPA 신티그라피의 적응반응지수를 비교하였다. **결과:** 2 Gy 단독 조사에 의한 Ydr값에 비해 Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA 주사한 후에 2 Gy 조사한 군에서 Ydr값이 유의하게 감소하였다(0.45±0.20 vs. 0.24±0.10, p=0.001). Tc-99m MDP 또는 Tc-99m DTPA에 의해 유도된 적응반응은 단백질합성억제제인 cycloheximide에 의해 억제되었다(0.24±0.10 vs. 0.43±0.16, p=0.001). Tc-99m MDP 신티그라피에 의한 적응반응 지수는 Tc-99m DTPA 신티그라피에 의한 적응반응지수에 비해 유의하게 높았다(0.10±0.06 vs. 0.24±0.05, p=0.0001). **결론:** Tc-99m MDP 신티그라피 또는 Tc-99m DTPA 신티그라피에 의한 저선량의 방사선 조사에 의하여 말초 혈액 림프구에서 방사선 적응반응이 유도되었고, 적응반응의 정도는 Tc-99m MDP 골 신티그라피를 시행하는 환자에서 더욱 현저함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science* 1984; 223:594-7.
- 2) Shadley JD, Dai G. Cytogenetic and survival adaptive response in G1 phase human lymphocytes. *Mutat Res* 1992;265:273-81.
- 3) Wang ZQ, Saigusa S, Sasaki MS. Adaptive response to chromosome damage in cultured human lymphocytes primed with low doses of X-rays. *Mutat Res* 1991;246:179-86.
- 4) Cai L, Lui SZ. Induction of cytogenetic adaptive response of somatic and germ cells in vivo and in vitro by low-dose X-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1990;58:187-94.
- 5) Sankaranarayanan K, Duyn AV, Loos MJ, Natarajan AT. Adaptive response of human lymphocytes to low-level radiation from radioisotopes or X-rays. *Mutat Res* 1989;211:7-12.
- 6) Shadley JD, Wiencke JK. Induction of the adaptive response by X-ray is dependent on radiation intensity. *Int J Radiat Biol* 1989;56: 107-18.
- 7) Vijayalaxmi, Burkart W. Resistance and cross-resistance to chromosome damage in human blood lymphocytes adapted to bleomycin. *Mutat Res* 1989;211:1-5.
- 8) Wolff S, Afzal V, Wiencke JK, Olivieri G, Michael A. Human lymphocytes exposed to low doses of ionizing radiations become refractory to high doses of radiation as well as chemical mutagens that induce double-strand breaks in DNA. *Int J Radiat Biol* 1988;3:39-48.
- 9) Shadley JD, Afzal V, Wolff S. Characterization of the adaptive response to ionizing radiation induced by low doses of X rays to human lymphocytes. *Radiat Res* 1987;111:511-7.
- 10) Shadley JD, Wolff S. Very low doses of X-rays can cause human lymphocytes to become less susceptible to ionizing radiation. *Mutagenesis* 1987;2:95-6.
- 11) Wiencke JK, Afzal V, Olivieri G, Wolff S. Evidence of the [³H] thymidine-induced adaptive response of human lymphocytes to subsequent doses of X-rays involves the induction of a chromosomal repair mechanism. *Mutagenesis* 1986;1:375-80.
- 12) Bai Y, Chen D. Accumulative effect of two low doses of irradiation in inducing an adaptive response in human lymphocytes. *Mutat Res* 1993;302:191-6.
- 13) Osmak M, Horvat D. Chromosomal analysis of Chinese hamster V79 cells exposed to multiple γ -rays fraction: induction of adaptive response to mitomycin C. *Mutat Res* 1992;282:259-63.
- 14) Youngblom JH, Wiencke JK, Wolff S. Inhibition of the adaptive response of human lymphocytes to very low doses of ionizing radiation by the

- protein synthesis inhibitor cycloheximide. *Mutat Res* 1989;227:257-61.
- 15) Ikushima T. Radio-adaptive response: Characterization of a cytogenetic repair induced by low-level ionizing radiation in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1989;227:241-6.
- 16) Min JJ, Bom HS. Induction of radiation adaptive response in lymphocytes of patients undergoing bone scintigraphy. *Korean J Nucl Med* 1999;33:172-7.
- 17) Fan S, Mijayalaxmi, Mindek G, Burkart W. Adaptive response to 2 low doses of X-rays in human blood lymphocytes. *Mutat Res* 1990;243:53-6.
-