

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.1.50>

Is it possible to treat COVID-19 pneumonia by low-dose radiation?

Jae Min Jeong^{1,2*}

¹Departement of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Low-dose radiotherapy has been known to have anti-inflammatory activity and been used for treatment of pneumonia together with anti-serum and sulfanilamide. However, it rapidly discontinued after the development of various antibiotics showing outstanding effect. Recently, it was re-considered to treat COVID-19 which has very limited treatment such as remdesivir and dexamethasone. So, several studies of COVID-19 therapy using low-dose radiation were reported very recently. They showed that low-dose radiation of 0.5~1.5 Gy were useful for decreasing the oxygen consumption and hospitalization period of COVID-19 patients without adverse reaction. Radiopharmaceuticals such as [^{99m}Tc]Tc-macroaggregated albumin (MAA) also might be used for low-dose radiotherapy. Administration of vitamin D having anti-inflammatory effect would also be helpful for therapy with synergistic effect.

Key Word: Radiation therapy, Benign disease, Cancer therapy, COVID-19

Introduction

방사선에 대한 일반인의 공포는 과장되는 경우가 많다. 특히 ICRP 권고 사항으로 제시되는 방사선량은 선형 가설을 따라 과학적인 논리가 부족하게 너무 높게 설정되어 있다는 전문가들의 의견이 많다. 그래서 옥스포드 대학교의 웨이드 앨리스 교수는 “Radiation and Reason”이라는 책을 써서 과학적으로 그러한 주장을 하였다[1]. 서울대학교의 강건욱 교수와 영국 임페리얼 칼리지의 강유현은 그 책을 “공포가 과학을 집어 삼켰다”는 제목으로 번역판을 출판하여 일반인 뿐만 아니라 전문가들에게도 저선량 방사선은 위험이 없다는 사실을 널리 알리는데 기여하였다.

저선량 방사선 치료(Low-Dose Radiotherapy, Low-

Dose Radiation Therapy: LDRT)는 직접 세포를 죽이는 선량보다 더 낮은 선량을 인체에 조사하여 질병을 치료하는 방법이다. 일반적인 방사선 치료는 암세포를 완전히 죽이기 위하여 암조직에 50 Gy에서 100 Gy 정도의 고선량을 조사한다. 그러나 LDRT는 대부분 1 Gy 이하의 방사선을 조사하여 직접 암세포를 죽이는 효과보다는 체내의 면역 시스템을 활성화 또는 정상화시켜 치료를 하는 것이다. 이러한 효과를 이용하면 염증과 관련된 각종 양성 질환의 치료에도 방사선을 사용할 수가 있다.

그러한 예로 두뇌의 염증이라 할 수 있는 알츠하이머 병이나 파킨슨 병을 치료한다든지, 류마치스 관절염 또는 퇴행성 관절염, COVID-19을 비롯한 폐렴 등을 치료하는 시도가 되어 효과를 상당히 보고 있다. 여기서는 현재 가장 문제가 되고 있는 COVID-19의 치료에 방사선을 사용하는 가능성을 고찰하여 보기로 한다.

Received: June 11, 2021 / Revised: June 26, 2021 / Accepted: June 28, 2021

Corresponding Author: Jae Min Jeong, Ph.D., Seoul National University Hospital, 101 Daehakro Jongno-gu, Seoul 03080, Korea, Tel: +82-2-2072-3805, Fax: +82-2-745-7690, E-mail: jmjng@snu.ac.kr

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

Pneumonia therapy

폐렴에 X-선을 쬐어 치료하는 방법은 1920년대 중반부터 1940년대 중반까지 상당히 널리 사용되다가 갑자기 중단이 되었다. 이러한 폐렴의 저선량 방사선 치료는 2013년에 Calabrese와 Dhawan이 리뷰한 바 있다[2].

과거의 X-선에 의한 폐렴 등의 치료는 현대의 임상시험이나 연구와는 달리 많은 면에서 허술하였다. 이중 맹검법은 물론이고 단일 맹검법도 시행하지 않았다. 또한 음성 대조군도 명확하지 못했고, 흡수선량에 대한 정보도 부정확하였다. 게다가 폐렴의 기저 사망률에 대한 정보도 부족했다. 따라서 당시의 임상시험이나 연구는 신빙성이 좀 떨어진다. 그렇다고 해도 X-선이 폐렴의 치료에 효과가 없다고 단정지을 수는 없다. 이는 아스피린이 현대적인 임상시험으로 진통효과를 증명하지 않았으므로 진통 효과를 인정할 수 없다고 하는 것과 마찬가지로이다. 실제로 상당히 많은 사람들이 효과를 보았기 때문에 효과가 있는 것은 틀림없다.

폐렴에 X-선을 쬐어 치료한 첫번째 케이스는 1905년 펜실베이니아 대학교의 Musser와 Edsall 에 의하여 시도되었다[3]. 그들은 X-선을 쬐면 삼출액을 대사시켜 녹여서 폐렴을 치료한다고 믿었다. 그래서 5명의 세균성 폐렴 환자에 X-선을 쬐었더니 모든 환자에서 폐렴에 의한 열이 사라졌다고 보고했다. 그로부터 10년동안 전혀 관련된 보고가 없다가 1916년에 Quimby와 Quimby는 불치성 폐렴 환자 12명을 X-선 처치를 함으로써 성공적인 치료를 하였다는 보고를 하였다[4].

좀 더 체계적인 연구가 1924년에 독일에서 Heidenhain과 Fried에 의하여 보고되었는데, 이들은 243 케이스의 급성과 아급성 각종 발열성 염증 질환 환자를 X-선으로 치료하였다. 그리하여 저선량 X-선이 뾰루지, 부스럼과 같은 피부 표면의 염증뿐만 아니라 몸 속 깊이 생기는 폐렴과 같은 염증의 치료에도 유효하다는 사실을 발견하였다. 그 후로도 X-선으로 폐렴을 치료한 예는 꾸준히 보고되었다.

당시 폐렴은 치료가 어려운 질병이었고 말의 면역혈청을 치료에 쓰는 경우가 많았다. 그러나 말의 면역혈청은 아나필락시스 같은 부작용이 심각하였다. 1939년에 설파제가 개발되면서 면역혈청은 사용이 중단되었지만 X-

선 치료는 계속되었다. 설파제는 효과가 면역혈청보다 좋고 부작용도 줄어들었지만 그래도 X-선 치료도 상당한 효과를 나타냈기 때문이다. 그 후 효과가 월등히 뛰어난 페니실린이 개발되고 연이어서 수많은 항생제들이 개발되었다. 또한 이러한 항생제들은 대량생산되어 경제적인 우위도 가지게 되면서 1940년대 후반부터 X-선을 이용한 폐렴치료는 급속히 쇠퇴하고 그 후 잊혀지게 되었다. 그러나 항생제로 치료가 힘든 폐렴은 방사선 치료를 고려해 보아야 하는 상황이 점점 도래하였다.

COVID-19 Therapy

2019년부터 중국에서 시작하여 전 세계로 퍼진 COVID-19는 바이러스성 폐렴이다. 매우 빠른 전염 속도를 가지고 있으며 치사율도 여러 가지 조건에 따라 다르기는 하지만 1%~10%에 이르고 입원 환자만 보면 10%~20%에 이른다. 이러한 COVID-19를 치료하는 공인된 항바이러스제 중에서 가장 효과가 있다고 여겨지는 렘데시비르는 입원 기간을 15일에서 11일로 줄여 주는 효과를 보여주었고, 또 입원 초기 14일간 치사율을 11.9%에서 7.1%로 낮춰주는 효과를 보여주었으나, 총 치사율에는 의미 있는 차이가 없음을 보여주었다[5,6]. 그 보다는 항염증 작용이 있는 텍사메타손을 중환자에게 사용한 경우 치사율을 낮추는 확실한 효과가 있었다. 즉 침습적인 인공 호흡장치를 한 환자의 사망률을 40.7%에서 29.0%로 또 산소 공급이 필요한 환자의 사망률을 25%에서 21.5%로 낮춰 주었다[7]. 이러한 사실에서 각종 염증을 비롯한 폐렴 치료에 효과가 있었지만 항생제를 비롯한 각종 약물의 개발로 사용이 중단된 방사선 치료를 다시 불러올 필요성이 생겼다는 주장이 나타나기 시작했다[8-10].

위와 같은 근거로 COVID-19 환자에게 방사선치료를 한 연구 결과가 발표되었다[11-13]. Sanmamed 등은 9명의 50세 이상 COVID-19 환자에게 1 Gy씩을 1회씩 폐에다 조사하고 관찰하였다. 그 결과 1주일 후에는 산소 요구량이 유의성 있는 감소를 보였다($p < 0.01$). 염증 관련 혈액 수치가 낮아졌지만 이 중 유산 탈수소효소만 통계적인 유의성을 보였다($p < 0.04$). 전체적인 입원 기간의 중간값은 59일(범위 26일-151일)이었는데 방사선 치료 한 환

자는 13일(범위 4일-77일)로 줄어 들었다. 중간값 112일(범위 105일-150일)을 관찰하였을 때 7명은 퇴원하였고 2명은 사망하였다. 사망 환자 중 1명은 패혈증 때문이었고 다른 한명은 COVID-19에 의한 심각한 기저질환인 만성 폐쇄성 폐질환 때문이었다.

한편 에모리 대학교에서는 산소 투여를 필요로 하는 5명의 COVID-19 환자들에게 양쪽 폐 전체에 1.5 Gy 씩을 조사한 결과 80%의 환자가 중간값 1.5일 만에 산소가 필요 없는 입원실로 옮길 수 있었고, 사이토카인 폭풍은 나타나지 않았다[14]. 1명의 환자는 상태가 악화되어 삽관을 하였다. 방사선 장애는 전혀 관찰되지 않았다[14].

같은 그룹에서 그 후에 시행된 연구에서는 COVID-19 환자 10명의 폐를 1.5 Gy로 조사하고 10명의 환자를 대조군으로 관찰하였는데 대조군 중 6명은 렘데시비르, 하이드록시클로로퀸, 글루코코르티코이드, 아지스로마이신 같은 약물 치료를 하였다[15]. 그 결과 방사선 치료를 한 군에서 대조군보다 임상적인 회복 속도가 12일에서 3일로 빨라졌고, 퇴원 시기가 20일에서 12일로 빨라졌고, 삽관률도 40%에서 10%로 줄었으며, 발열이 기록된 평균 일수도 4.3일에서 1일로 줄어들었다. 28일 총 생존률은 양쪽 모두 9%였다. 각종 혈액학적 검사, 심장 기능, 간 기능, 면역 지표 등도 개선이 되었고 방사선 부작용은 전혀 관찰되지 않았다. 따라서 COVID-19 환자의 저선량 방사선 치료는 안전하고 유효할 것으로 추정되었다. 하지만 이를 더 명확하게 증명하려면 더 많은 환자들에 대한 임상 연구가 필요하다[15].

이러한 결과로 보아 COVID-19의 저선량 방사선 치료는 효과가 있고 또한 환자가 충분히 참아낼 수 있는 치료 이면서 방사선 부작용이 없다는 사실을 알 수가 있었다. 또한 방사선량을 더 세밀하게 조정하고 조사 횟수도 조정하는 등의 방법으로 더 효과를 높일 수도 있을 것이다.

Low-Dose Radiation by Radiopharmaceuticals

핵의학과에서는 폐를 타겟팅하는 방사성의약품인 [^{99m}Tc]Tc-macroaggregated albumin (MAA) 같은 방사성의약품을 사용하면 쉽게 저선량 치료를 할 수 있어 좋

은 결과를 얻을 수 있을 것으로 보인다. 물론 방사성의약품으로 특정 조직에 방사선을 쬐는 것은 내부 피폭에 속하고 이는 외부 피폭으로 쬐는 것과 다른 면이 있어서 얼마만큼의 방사능을 투여하여야 하는지는 많은 연구가 필요하다. [^{99m}Tc]Tc-MAA의 폐에 대한 내부피폭선량은 2.5 mGy/mCi이므로 40 mCi를 투여하면 100 mSv가 되고 100 mCi를 투여하면 250 mSv가 될 것이다[16]. 외부 X선으로 조사를 하면 폐는 조직의 밀도가 낮고 또 인체의 내부에 있으므로 외부의 피부, 근육, 뼈 등의 조직에 흡수되는 선량이 훨씬 더 많지만 [^{99m}Tc]Tc-MAA와 같은 방사성의약품을 사용하면 순전히 폐에만 흡수되는 선량을 계산하여 투여할 수 있으므로 훨씬 더 적은 방사선량으로도 효과를 나타낼 수 있을 것이다. 그리고 또한 적당한 간격으로 여러 번 투여를 하면 더 좋은 결과를 얻을 수도 있을 것이다. COVID-19 환자를 X선 대신 방사성의약품으로 치료할 경우 또 한 가지 장점은, 환자를 X선 조사기로 데려가서 조사하는 작업 때문에 일어날 수 있는 작업자의 감염을 방사성의약품은 간단히 정맥 주사만 함으로써 방지할 수 있다는 것이다. 단 폐렴이 많이 진행된 상태에서는 폐의 섭취율이 떨어질 수 있으므로 X선 조사를 사용하도록 추천하는 것이 나올 것이다.

Mechanism of Anti-Inflammatory Effect by Low-Dose Radiation

과거에 방사선을 이용한 폐렴 등의 각종 염증 치료는 메커니즘을 잘 모른다는 문제점이 있었다. 단지 방사선에 항염증 작용이 있다는 사실은 알려져 있었지만 그 메커니즘은 알려지지 않았고 아직도 확실히는 잘 모른다. 그래도 그 동안 많은 연구에 의하여 이온화 방사선이 인체 면역기능에 미치는 영향은 어느 정도 밝혀졌다.

내피세포에 0.3~0.6 Gy의 저선량 방사선을 조사하면 E-셀렉틴과 같은 표면 접착 분자의 발현을 감소시켜 말초혈액 단핵구와 결합이 줄어들게 되어 단핵구가 염증 혈관에 모이는 것이 줄어든다는 보고가 있다[17,18]. 이러한 효과는 항염증 사이토카인인 TGF-β1의 발현이 증가하는 것과도 관련이 있다. TGF-β1의 발현이 증가하면 CCL20의 분비를 감소시켜 백혈구가 상처부위로 이동하는 주화

성을 억제함으로써 결과적으로 내피세포에 결합하는 백혈구의 숫자를 감소시키는 결과로 나타나게 된다[19].

저선량 방사선치료는 또한 말초혈액 단핵구의 세포고사를 유도하여 TNF- α 와 IL-1의 생성을 감소시키고, E-셀렉틴의 발현을 감소시키고, 항염증 사이토카인인 IL-10의 발현은 증가시킨다[20,21]. 쓰키모토 등은 0.5~1.0 Gy의 감마선을 RAW264.7 대식세포에 조사하니 리포폴리사카라이드의 자극에 의한 TNF- α 분비가 감소하였고 또한 염증증진성 사이토카인의 발현을 증가시키는 작용을 하는 p38 mitogen activated protein (MAP) 카이네이즈의 활성도 감소시키는 것을 발견하였다[22].

저선량 방사선치료는 대식세포에도 중요한 작용을 한다. 사람 THP-유도 대식세포에 0.5~0.7 Gy의 방사선을 조사한 결과 IL-1 β 의 분비가 감소하였고 그 결과 NF- κ B의 활성이 감소하고 이어서 p38 MAP 카이네이즈와 AKT 회로의 활성이 감소함이 보고되었다[23]. 또한 0.3~0.6 Gy의 방사선을 RAW 264.7 대식세포에 조사하니 자유라디칼의 생성과 분비가 감소하여 산화적 버스트를 일으키는 능력이 줄어드는 것이 발견되었다[24]. 휴식 상태와 활성 상태의 대식세포에 0.3~10 Gy의 방사선을 조사하였을 때 1.25 Gy까지는 유도가능한 산화질소 합성효소(iNOS)의 발현이 저해되어 산화질소의 생산이 감소하였으나 1.25 Gy 이상에서는 iNO의 발현이 증진되어 반대의 효과가 나타났다[25]. 이러한 결과에서 저선량 방사선 치료는 iNOS를 억제하여 대식세포를 항염증 M2 표현형으로 만들어주고 반대로 고선량 방사선치료는 iNOS를 활성화하여 대식세포를 염증 증진성 M1 표현형으로 만들어 준다는 것을 알 수 있다[25].

Adjuvant Therapy

지금까지의 연구에 의하면 저선량 방사선 치료는 COVID-19 폐렴의 염증을 줄이는 작용을 하여 치료를 도와준다. 이 때 또 다른 염증 감소 작용을 하는 방법을 동시에 시행하면 상승효과를 일으켜 치료 효과를 증진시킬 수 있을 것이다. 이를 위하여 강력한 소염 효과를 나타내는 스테로이드나 그 보다는 약하지만 비스테로이드성 소염진통제 같은 것도 사용을 고려해 볼 수 있지만, 좀 더 자연스

럽고 부작용이 없는 방법도 생각해 볼 수 있다.

비타민은 원래 인체에서 자연스럽게 음식으로 섭취를 하는 것이므로 적절한 비타민을 적당한 량 공급을 할 수 있으면 각종 질병의 치료에 도움이 될 수 있을 것이다. 이 중 비타민 C는 항산화 효과를 가져서 면역 세포의 산화적 작용에 의하여 나타나는 각종 라디칼을 중화시켜 없애 줌으로써 염증 작용을 완화해 줄 수 있을 것이다. 그리고 비타민 D는 몇 년 전부터 각종 면역세포에 수용체가 존재하는 것이 밝혀져 많은 연구가 되었는데, 소염작용이 있다는 사실도 밝혀졌다[26]. 특히 비타민 D는 한국인들의 90%에서 결핍이라는 사실이 알려져 저선량 방사선 치료와 동시에 같이 투여하면 훨씬 더 좋은 효과를 볼 수도 있을 것이다.

Conclusion

저선량 방사선은 염증 부위의 산화질소 생성을 감소시키고 대식세포를 항염증 작용이 있는 M2형으로 분화시키고 각종 항염증성 사이토카인을 분비시켜 항염증 작용이 있다. 그래서 오래 전부터 면역혈청과 설파제와 함께 폐렴의 치료에 사용이 되었으나 페니실린 등의 효과가 뛰어난 항생제가 개발됨으로써 사용이 중단되었다. 그러나 COVID-19와 같이 사이토카인 폭풍에 의한 사망률이 높고 항생제로 치료가 되지 않는 바이러스성 폐렴이 유행을 함으로써 저선량 방사선에 관심을 가지고 임상 시험에 들어간 병원도 나타났다. 앞으로 X-선 뿐만 아니라 방사성의약품과 같은 저선량 방사선 치료 방법으로 COVID-19와 같은 바이러스성 폐렴을 치료할 날이 올 수도 있을 것이다. 또한 비타민 D 결핍증인 환자에게는 이러한 항염증 작용을 가진 비타민을 투여하는 것이 치료에 매우 도움이 될 것이다.

Acknowledgments

이 연구는 산업통상자원부(20001235)와 보건복지부(HI15C-3093-010017)의 연구비 지원을 받은 연구이며 다른 이해 관계는 없음을 밝힙니다.

References

- Allison W. Radiation and Reason. *The Impact of Science on a Culture of Fear*. 2000.
- Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med* 2013;86:555-570.
- Musser JH ED. A study of metabolism in leukaemia, under the influence of the X-ray. *Tr A Am Physicians* 1905;20:294-323.
- Quimby AJ, Quimby WA. Unresolved pneumonia: Successful treatment by roentgen ray. *New York Medical Journal* 1916;103:681-683.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med* 2020;383:994.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye D C, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fatkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-1826.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- Venkatesulu BP, Lester S, Hsieh CE, Verma V, Sharon E, Ahmed M, Krishnan S. Low-Dose Radiation Therapy for COVID-19: Promises and Pitfalls. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5:pkaa103.
- Nasir A, Agrawal D, Pathak J, Theodoulou I. Low-dose X-ray therapy for COVID-19: lessons from the past. *Br J Radiol* 2021;94:20200581.
- Kirkby C, Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother Oncol* 2020;147:221-221.
- Sanmamed N, Alcantara P, Cerezo E, Gaztanaga M, Cabello N, Gomez S, Bustos A, Doval A, Corona J, Rodriguez G, Duffort M, Ortuno F, de Castro J, Fuentes ME, Sanz A, Lopez A, Vazquez M. Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:880-885.
- Ameri A, Rahnama N, Bozorgmehr R, Mokhtari M, Farahbakhsh M, Nabavi M, Shoaee SD, Izadi H, Yousefi Kashi AS, Dehbaneh HS, Taghizadeh-Hesary F. Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: Short Course Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1134-1139.
- Ameri A, Ameri P, Rahnama N, Mokhtari M, Sedaghat M, Hadavand F, Bozorgmehr R, Haghghi M, Taghizadeh-Hesary F. Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: Final Results of a Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:859-866.
- Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W, Nasti TH, Switchenko JM, Weinberg BD, Steinberg JP, Godette KD, Murphy D, Ahmed R, Curran WJ Jr, Khan MK. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer* 2020;126:5109-5113.
- Hess CB, Buchwald ZS, Stokes WA, Nasti T, Switchenko J, Weinberg BD, Roupheal N, Steinberg JP, Godette KD, Murphy DJ, Ahmed R, Curran WJ Jr, Khan MK. Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with COVID-19-Related Pneumonia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1401.
- Naserpour M MS, Shirmardi SP. Estimation of human absorbed dose of ^{99m}Tc-MAA using MIRD method based on animal data and comparison with MCNP simulation code. *Arch Adv Biosci* 2021;12:1-6.
- Rodel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Herrmann M, Voll R, Sauer R, Hildebrandt G. The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004;180:194-200.
- Roedel F, Kley N, Beuscher HU, Hildebrandt G, Keilholz L, Kern P, Voll R, Herrmann M, Sauer R. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. *Int J Radiat Biol* 2002;78:711-719.
- Rodel F, Hofmann D, Auer J, Keilholz L, Roellinghoff M, Sauer R, Beuscher HU. The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2008;184:41-47.
- Gaipl US, Meister S, Lodermann B, Rodel F, Fietkau

- R, Herrmann M, Kern PM, Frey B. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009;42:340-342.
21. Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000;54:273-282.
22. Tsukimoto M, Homma T, Mutou Y, Kojima S. 0.5 Gy gamma radiation suppresses production of TNF-alpha through up-regulation of MKP-1 in mouse macrophage RAW264.7 cells. *Radiat Res* 2009;171:219-224.
23. Lodermann B, Wunderlich R, Frey S, Schorn C, Stangl S, Rodel F, Keilholz L, Fietkau R, Gaipl US, Frey B. Low dose ionising radiation leads to a NF-kappaB dependent decreased secretion of active IL-1beta by activated macrophages with a discontinuous dose-dependency. *Int J Radiat Biol* 2012;88:727-734.
24. Schaeue D, Marples B, Trott KR. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int J Radiat Biol* 2002;78:567-576.
25. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998;74:367-378.
26. Rai V, Dietz NE, Dilisio MF, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic mice. *Arthritis Res Ther* 2016;18:203.