

表 8 性・被爆時年齢別過剰相対リスクおよび寄与リスク 1958-1987
甲状腺癌*

性	被爆時年齢（歳）	過剰相対リスク	寄与リスク（％）
男	0	18.23 (4.55, NA)	94.8 (82.0, NA)
	5	10.94 (3.07, 36.92)	91.6 (75.4, 97.4)
	10	6.57 (1.94, 19.51)	86.8 (66.0, 95.1)
	15	3.94 (1.13, 11.11)	79.8 (53.1, 91.7)
	20	2.37 (0.60, 6.80)	70.3 (37.6, 87.2)
	25	1.42 (0.30, 4.43)	58.7 (22.8, 81.6)
	30	0.85 (0.14, 3.03)	46.0 (12.1, 75.2)
女	0	15.12 (6.08, NA)	93.8 (85.9, NA)
	5	9.08 (4.48, 18.74)	90.1 (81.7, 94.9)
	10	5.45 (3.09, 9.35)	84.5 (75.6, 90.3)
	15	3.27 (1.76, 5.37)	76.6 (63.8, 84.3)
	20	1.96 (0.83, 3.51)	66.3 (45.4, 77.8)
	25	1.18 (0.37, 2.48)	54.1 (26.8, 71.2)
	30	0.71 (0.16, 1.82)	41.4 (13.6, 64.6)

*寿命調査対象者における 1958 年から 1987 年までの癌発生率調査データに基づく推定。推定値に続く括弧内の数値は、90%信頼区間の下限と上限を示す。NA は計算不能であったことを示す。

表9 性・被爆時年齢別過剰相対リスクおよび寄与リスク 1958-1987
乳癌*

性	被爆時年齢（歳）	過剰相対リスク	寄与リスク（％）
女	0	3.93 (2.04, 7.41)	79.7 (67.1, 88.1)
	5	3.23 (1.88, 5.33)	76.4 (65.3, 84.2)
	10	2.66 (1.72, 3.92)	72.7 (63.3, 79.7)
	15	2.19 (1.54, 2.98)	68.6 (60.7, 74.9)
	20	1.80 (1.31, 2.39)	64.3 (56.7, 70.5)
	25	1.48 (1.01, 2.01)	59.7 (50.2, 66.8)
	30	1.22 (0.74, 1.77)	54.9 (42.5, 63.8)

*寿命調査対象者における 1958 年から 1987 年までの癌発生率調査データに基づく推定。推定値に続く括弧内の数値は、90%信頼区間の下限と上限を示し、NA は計算不能であったことを示す。

3.2 がん以外の疾患による死亡

がん以外の疾患についても原爆被爆者にリスクが高いという報告が最近でしており、⁵ その寄与リスクを示しておく。性、被爆時年齢による違いは、統計的に有意ではないので、リスクは性、年齢には無関係と仮定した。線量反応曲線の形状は明らかでないので、1 次（直線）、1 次（直線）+ 2 次、2 次モデルを仮定して推定した。1 Sv および 0.1 Sv の放射線被曝における寄与リスクを表 10 に示す。

3.3 慢性肝炎・肝硬変罹患

さらに、慢性肝炎・肝硬変罹患についても原爆放射線との関連が報告されている。⁶ ERR/Gy は、0.14 である。したがって、1 Gy 被曝の ATR は、12.3%、0.1Gy では、1.4%になる。また、最近 HCV 感染（HCV 抗体陽性）の有無により、慢性肝炎有病率と放射線との関連が異なることが報告されている。⁷ つまり、HCV 感染者では、慢性肝炎有病率は、HCV に感染していない者よりも放射線との関連が強い。したがって、放射線の寄与率（ATR）は、HCV 感染者の方が大きい。

表 10 がん以外の疾患による死亡の寄与リスク（％）

被曝線量（Sv）	モデル		
	1 次	1 次+2 次	2 次
1	10.7	9.1	5.7
0.1	1.2	0.6	0.05

参考文献

1. Pierce DA et al., Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12 part I cancer: 1950-1990. *Radiat. Res.* **146**, 1-27 (1996). [RERF TR 11-95]
2. Thompson DE et al., Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958-87. *Radiat. Res.* **137**, S17-S67 (1994). [RERF TR 5-92]
3. Preston DL et al., Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: leukemia, lymphoma, and multiple myeloma, 1958-1987. *Radiat. Res.* **137**, S68-S97 (1994). [RERF TR 24-92]
4. Preston DL et al., Epicure User's Guide. Hirossoft International Corp., Seattle, 1993.
5. Shimizu Y et al., Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12 part II: noncancer mortality, 1950-1990. *Radiat. Res.* **152**, 374-389 (1999). [RERF TR 11-98]
6. Wong FL et al., Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-1986. *Radiat. Res.* **135**, 418-430 (1993). [RERF TR 1-92]
7. Fujiwara S et al., Prevalence of anti-hepatitis C virus antibody and chronic liver disease among atomic-bomb survivors. *Radiat. Res.* (in press) [RERF Report 7-99]

良性腫瘍に関する研究

研究協力者 山田 美智子（放射線影響研究所臨床研究部主任研究員）

研究要旨

悪性腫瘍の発生が原爆放射線被曝により増加することは、広く認められているが、放射線と良性腫瘍の関連については、その研究成果はきわめて乏しく、はっきりした結果は得られていない。放射線影響研究所の寿命調査対象集団において、広島・長崎の腫瘍登録の資料に基づき、病理疫学的方法により、胃、結腸および直腸の良性腫瘍と唾液腺の良性腫瘍についての解析が行われた。また、寿命調査対象者の剖検試料を再度精査することにより、増殖性乳腺病変と放射線量の関係を検討した。寿命調査対象集団の亜集団である成人健康調査集団では、超音波検査により、子宮結節有病率と放射線量の関係が調べられた。調査された良性腫瘍の中で、放射線による誘発が認められた良性腫瘍は胃、唾液腺、乳腺と子宮筋腫であった。

はじめに

さまざまな部位の悪性腫瘍の発生が原爆放射線被曝により増加することは、広く認められている。一方、放射線と良性腫瘍の関連については、その研究成果はきわめて乏しく、はっきりした結果は得られていない。良性腫瘍の疫学的研究を行なう上で、最も問題となるのは、悪性腫瘍に比べ把握率が低いことである。良性腫瘍による自覚症状は悪性腫瘍に比べ少なく、症状発現までの期間も長い。ため、良性腫瘍の実際の数に比して、医療機関で診断される機会は少ない。また腫瘍病変が確認されても、良性腫瘍が疑われる場合に生検を受ける確率は、消化器系のポリープのように悪性腫瘍への前駆状態としての意義が認められていない場合は、必ずしも高いとは言えない。近年、悪性腫瘍の早期発見への関心は高くなり癌検診の受診率も上昇してきた。

胃・腸・乳癌の癌検診では悪性腫瘍のみならず多くの良性腫瘍が診断されている。検診時に腹部・乳腺等の超音波検査が実施される機会も増え、その際に子宮、前立腺などの腹部の良性腫瘍や乳腺の良性腫瘍が診断されている。さらに胃や腸の内視鏡検査により、病理診断結果が得られる割合も増加してきた。上記の理由から近年、良性腫瘍の把握率は上昇してきたと考えられるが、良性腫瘍と原爆放射線被曝の関係を論じる上で被曝線量に伴う把握率のバイアスの可能性が強く懸念される。たとえば癌検診を受ける率が被曝線量により異なるとすれば、把握率も被曝線量で異なることになる。標準化された方法で検査が実施され、一定の診断基準で診断を行なうことにより高い信頼性が得られるが、このことは良性腫瘍の研究に関してはしばしば困難である。そのような問題点を踏まえた

上で、現在までの放射線と良性腫瘍の関連についての結果をまとめた。良性腫瘍の研究の方法として、多くの場合、病理疫学的方法がとられた。広島、長崎では1950年代から医師会を中心に腫瘍登録事業が開始され、地域に発生した腫瘍疾患を把握してきている。腫瘍登録は主に放射線と悪性腫瘍の関連の追及に用いられてきたが、良性腫瘍も登録されており、胃腸良性腫瘍、唾液腺良性腫瘍の解析はその資料に基づいて実施された。

良性胃腸腫瘍

放射線被曝後に胃腸管癌が過剰に発生することが多くの報告により示されており、広島・長崎での原爆被曝に関連する胃癌、結腸癌のリスクの増加は発生率と死亡率の両方のデータで明らかにされているが、原爆被曝と直腸癌との関連は見られていない¹⁾²⁾。胃腸腺腫と胃腸癌との間に関連があることが既に知られており³⁾⁴⁾、また多くの良性腫瘍は放射線により誘発されるという事実があることから、馬淵らは、寿命調査対象者において電離放射線が胃、結腸、および直腸の良性腫瘍発生リスクに及ぼす影響について調べた⁵⁾。1958年から1989年の間に、被曝線量が算出されている約80,000人の放射線影響研究所寿命調査対象者において、組織学的に確認された良性胃腸腫瘍例が合計470例同定された（胃腫瘍163例、結腸腫瘍215例、直腸腫瘍92例）。剖検時に検出されなかった腺腫性腫瘍に解析を限定すると、胃腫瘍において線量反応関係が認められた[1Svにおける過剰相対リスク(ERR_{1Sv}) = 0.53 ; 95%信頼区間-0.01 から 1.43]。しかし、結腸腫瘍には線量反応はほとんど認められず(ERR_{1Sv} = 0.14 ; 95%信頼

区間-0.20 から 0.76)、直腸腫瘍には線量反応関係は認められなかった(ERR_{1Sv} = -0.25 ; 95%信頼区間推定不能から 0.80)。良性胃腸腫瘍の過剰相対リスク(ERR)は胃癌の過剰と一致している。良性結腸腫瘍の ERR は結腸癌の ERR より小さかった。1985年以降に結腸腫瘍の大幅な増加が観察されたが、これは近年導入された結腸鏡検査法の影響と考えられる。

唾液腺腫瘍

乳幼児期または小児期に唾液腺以外の疾病のために唾液腺に1Gy以上のX線を照射する治療や脱毛線量のX線を照射した白癬治療(唾液腺照射線量約0.4Gy)を受けた場合⁶⁾⁷⁾⁸⁾、また成人期に甲状腺機能亢進症または甲状腺癌患者に治療を目的に放射性ヨウ素の投与した場合、放射線被曝に関連して良性および悪性唾液腺腫瘍が増加することが知られている⁹⁾。

放射線影響研究所寿命調査集団について1950年から1987年の間に大唾液腺および小唾液腺腫瘍を広範に検索したところ、小唾液腺の悪性腫瘍14例と良性腫瘍12例を含む悪性腫瘍41例、良性腫瘍94例、性状不明の大唾液腺腫瘍10例が同定された¹⁰⁾。線量反応解析では、悪性腫瘍と良性腫瘍の両方について原爆線量の増加と共に統計的に有意なリスクの増加が認められた。荷重1Sv組織カーマにおける推定相対リスク(RR_{1Sv} 、括弧内は90%信頼区間)は悪性腫瘍では4.5(2.5-8.5)であり、良性腫瘍では1.7(1.1-2.7)であった。組織型別に解析すると、良性腫瘍のリスクの増加は、大部分Warthin腫瘍[12例、 RR_{1Sv} = 4.1(1.6-11.3)]に起因するものであった。Warthin腫瘍以外の良性腫瘍には有意な

傾向は認められなかった [$RR_{ISV} = 1.3$ (0.9–2.2)]。

良性乳腺腫瘍

広島・長崎の原爆被爆者およびその他の被曝集団の追跡調査によって、女性の乳癌リスクと放射線量との関係は立証されている²⁾¹¹⁾。この関係は、20歳以前に被曝した女性に特に強かった。電離放射線被曝による女性の乳癌誘発については、日本人原爆被爆者だけでなく、肺結核、脊柱側湾症の治療後の集団についても報告されている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。癌以外の様々な乳腺病変の診断後、追跡調査して乳癌のリスクを調べた研究で、良性の乳腺疾患のために生検を受けたほとんどの女性には二次的に起こる乳癌のリスクは増加していなかったが、増殖性乳腺病変の女性のリスクはほぼ2倍まで増加していた¹⁵⁾¹⁶⁾。更に、異型過形成の存在と乳癌リスクの関連性は増殖性乳腺病変のない女性よりも5倍高かった。

放射線影響研究所とその前身である原爆傷害調査委員会 (ABCC) は、以前行われた乳癌発生調査で癌が発見されなかった多くの女性対象者を含む大量の剖検試料を保有している。放影研の寿命調査集団における2,430例の剖検例の中から高線量および低線量被曝者の剖検例の乳腺組織標本を精査し、増殖性乳腺病変が放射線量と関係があるか否かについて検討した¹⁷⁾。その結果、増殖性病変全般、特に異型過形成は放射線量と関係があり、そのリスクは被曝時年齢40–49歳の女性で最も高いことが示唆された。この所見は、放射線誘発乳癌リスクの年齢依存性とは異なる。40歳代で放射線被曝により誘発された初期変化に基づく潜在癌はホルモンによる促進効果

をうけることがほとんどなく、明瞭な癌に進行することはまれなのではないかという仮説が考えられるかもしれない。

子宮筋腫

成人健康調査集団における子宮筋腫発生率の増加が1993年に報告された(図1)¹⁸⁾、自己申告による情報と、希望者について実施された婦人科検診や超音波検査に基づいているため、線量に伴うバイアスの可能性について強い懸念が示された。そこで、このようなバイアスとなる可能性のある因子を除去し、子宮筋腫有病率と子宮線量の関係を検討する目的で、1991年12月から1993年12月までの健診受診者すべてに、単一の診断方法として超音波検査を受けるよう要請した。広島で登録されている2,506人の受診者のうち、超音波検査で子宮が観察可能であった1,190人中238人に子宮結節が見られた¹⁹⁾。子宮線量はDS86組織線量を用いた。多変量ロジスティック解析により子宮結節有病率と子宮線量の間に有意の関係が認められた。オッズ比は1Gyあたり1.61であった(95%信頼区間:1.12–2.31)。膀胱充満度、子宮容量、年齢、閉経状況を補正後得られた有意の関係は線量に伴うバイアスに起因しているとは考えにくい。これらの所見は、放射線被曝が子宮筋腫の有病率を増加させる一因子であるというこれまでの放影研の研究結果を支持した。

考察

さまざまな臓器(食道、胃、結腸、子宮頸部、乳房、甲状腺など)に良性の腫瘍または良性状態のある人は、同じ臓器に悪性腫瘍が発生するリスクが高いといわれている。これらの関連性について

生物学的基盤は確立されていないが、胃腸や乳腺の良性腫瘍の中には悪性腫瘍へと進行して行く前駆病変のように思われるものも含まれ、良性腫瘍を調べることにより、特定の癌の病変の理解を深め、良性から悪性の新生物への転化を防ぐことが可能な因子を発見できるかもしれない。

今回、胃・結腸・直腸・乳腺・唾液腺・子宮筋腫について調査し、胃・唾液腺・乳腺・子宮筋腫に放射線による良性腫瘍の誘発が示唆された。得られた調査結果は良性腫瘍と放射線被曝との関係に関する情報を提供するが、結果の解釈において良性腫瘍は悪性腫瘍よりもかなり

把握率が低いことを考慮しなければならない。原爆被爆者以外の調査でも、良性腫瘍と放射線の関係が報告されているが、モデル化された線量反応係数推定値と組織学的亜型の情報が与えられていない調査が多く、放射線被曝と良性腫瘍の関係の結論を出すためにはさらに検討が必要である。今後は良性腫瘍についても標準化された方法で検査を実施し、一定の診断基準で診断を行なうことにより、信頼性の高いデータの収集に務めたい。また、放射線による良性腫瘍発生のメカニズムについての研究にも取り組みたいと考える。

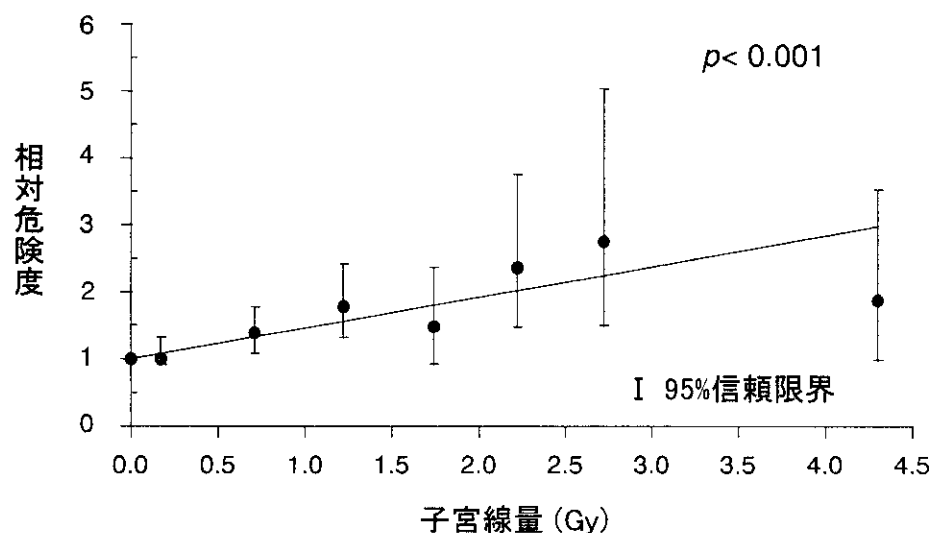


図1 放射線被曝と子宮筋腫発生率
(成人健康調査, 1958-86)

参考文献

1. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985. Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 1990;121:120-41. (RERF Technical Report 5-88).
2. Tompson D, Mabuchi K, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II. Solid tumors, 1958-87. *Radiat Res* 1994;137:S17-67. (RERF Technical Report 5-92).
3. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma to carcinoma sequence. *Cancer* 1992;70:1727-31.
4. Tierney RP, Ballantyne GH, Modlin IM. The adenoma to carcinoma sequence. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:81-94.
5. Ron E, Wong FL, Mabuchi K. Incidence of benign gastrointestinal tumors among atomic bomb survivors. *Am J Epidemiol* 1995;142:68-75.
6. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, Arnold MJ, Frohman LA. Salivary gland neoplasms as a late consequence of head and neck irradiation. *Ann. Intern. Med.* 1977;87:160-164.
7. Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer* 1983;51:2159-2163.
8. Shore RE, Albert RE, Pasternack BS. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for tinea capitis. Resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch. Environ. Health* 1976;31:17-24.
9. B. Modan, D. Baidatz, H. Mart, R. Steinitz, S. G. Levin, Radiation-induced head and neck tumors. *Lancet* 1974;1:277-279.
10. Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S, Tokunaga M, Mabuchi K. Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. *Radiat Res* 1996;146:28-36.
11. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 1987;112:243-73.
12. Mettler FA Jr, Hempelmann LH, Dutton AM, Pifer JW, Toyooka ET, Ames WR. Breast neoplasms in women treated with x rays for acute postpartum mastitis. A Pilot study. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:803-11.
13. Boice JD Jr, Monson RR. Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:823-32.
14. Hrubec Z, Boice JD Jr, Monson RR,

- Rosenstein M. Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: Second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 1989;49:229-34.
15. Dupont WL, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
 16. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. *Cancer* 1985;55:2698-708.
 17. Tokunaga M, Land CE, Aoki Y, Yamamoto T, Asano S, Satou E, Tokuoka S, Sakamoto G, Page DL. Proliferative and nonproliferative breast disease in atomic-bomb survivors: Results of a histopathology review of autopsy breast tissue. (RERF Technical Report 9-92)
 18. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Akiba S, Shimaoka K, Hosoda Y. Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors, 1958-1986. *Radiat. Res* 1993;135:418-430.
 19. Kawamura S, Kasagi F, Kodama K, Fujiwara S, Yamada M, Ohama K, Ito K. Prevalence of uterine myoma detected by ultrasound examination in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1997;147:753-8.

原爆放射線被曝の甲状腺疾患に及ぼす影響に関する研究

研究協力者 赤 星 正 純（放射線影響研究所長崎臨床研究部長）

研究要旨

原爆放射線被曝と甲状腺悪性、良性腫瘍および甲状腺機能異常との関連について、最近 10 年間の疫学および分子生物学的研究の知見を中心に述べる。

はじめに

原爆被曝により、甲状腺腫瘍（悪性および良性を含む）および甲状腺機能異常が増加することは、被曝後早期より数多く報告されている。しかし、甲状腺腫瘍に関する報告は、触診によりなされた臨床的診断に基づくものであり、その診断精度は現在の診断レベルと比較して 100% 満足の行くものではない。1980 年代に入ると甲状腺超音波診断装置が開発され、さらに技術的進歩により、細胞診あるいは組織診が非侵襲的に行なえるようになったこともあり、甲状腺腫瘍の診断精度が格段に向上した。最新の診断方法に基づく、原爆被曝と甲状腺腫瘍との関連、さらに被曝線量と剖検で診断された甲状腺癌との関連について、最近 10 年間の知見について述べる。一方原爆被曝と甲状腺機能異常との関連についても、被曝後早期より多くの報告があるが、これらの報告は甲状腺機能の指標となる全てのホルモン（TSH、 T_3 、 T_4 、Free T_4 ）を測定して得られた結果に基づくものではない。甲状腺自己抗体も含めて、甲状腺機能の指標となる全てのホルモン（TSH、 T_3 、 T_4 、Free T_4 ）を測定して、総合的に原爆被曝と甲状腺機能異常との関連を調査した研究結果は 1994 年に

長瀧らにより初めて報告された。原爆被曝と甲状腺機能異常との関連については、この報告を中心に述べる。また、最近の分子生物学の進歩により、発癌の分子生物学的機序に関して多くの知見が得られており、原爆被曝による甲状腺癌発癌の機序についても、最近 10 年間の報告を中心に述べる。

甲状腺悪性腫瘍

放射線外部照射の甲状腺におよぼす影響については、1950 年に Duffy と Fitzgerald¹⁾ が、若年時の胸腺放射線照射により甲状腺癌が発生すると報告して以来、放射線外部照射により甲状腺癌が誘発されることは広く知られるようになった。原爆被曝者においても、Socolow らは、原爆傷害調査委員会（現放射線影響研究所）で追跡している広島・長崎の被曝者集団（成人健康調査集団）で、1958～1961 年にかけて調査を行ない、甲状腺癌が増えていることを 1963 年に報告した。²⁾ 甲状腺癌は固型癌の中で、被曝による増加が最初に確認された癌である。その後も成人健康調査集団を用いて、Wood ら（1963～1965 年）、³⁾ Parker ら（1958～1971 年）、⁴⁾ 眞鍋ら（1958～1976 年）⁵⁾ が調査を行ない、何

れの報告でも原爆被爆により甲状腺癌が増加していた。成人健康調査より調査対象者が多い、寿命調査集団（原爆傷害調査委員会—放射線影響研究所で追跡調査を行なっている）を用いて、秋葉ら（1958～1979年）、⁶⁾ 清水ら（1950～1985年）、⁷⁾ Thompsonら（1950～1987年）⁸⁾ が調査を行ない、何れの調査でも原爆被爆により甲状腺癌が増加していた。甲状腺癌の発症頻度も他の癌と同様に、20歳以下での若年被曝者で高く、⁷⁾ 臨床的甲状腺癌の1Gyにおける相対危険度は、被爆時年齢5歳未満では7.4と高率であった。⁶⁾

以上の研究は何れも、成人健康調査あるいは寿命調査集団において、通常の診察（触診）によりスクリーニングを行なって診断された甲状腺癌のデータに基づくものであり、最新の診断機器を用いて、積極的に甲状腺癌の診断を行なって得られたデータに基づくものではない。1980年代に入り、甲状腺超音波診断装置が開発され、さらに細胞診が日常診療においても簡単に施行できるようになって、甲状腺腫瘍の診断精度が格段に向上した。これを受けて、1984～1987年にかけて、長崎の成人健康調査対象者全員（2,587名）に甲状腺超音波検査を行ない、さらに甲状腺に腫瘍を認めた全症例について細胞診を行なって甲状腺腫瘍の診断を確定した。⁹⁾ 甲状腺癌は21例に認められ（男性3例、女性18例）、図に示すような線量—反応関係をもって、線量と伴に増加した。また、この研究により、被爆後40年以上経過しても、原爆被爆に起因する甲状腺での発癌が起っていることが明らかにされた。

放射線内部被曝の影響については、原爆による直接の外部被曝はなかったが

放射性降下物の落下が確認された長崎西山地区の調査で、結節性甲状腺腫の増加が確認されている。¹⁰⁾ マーシャル群島の水爆実験における放射性降下物の影響調査では、甲状腺癌の発生率の増加が報告されているが、¹¹⁾ 線量の信頼性に問題のある事が報告されている。1986年に起きたチェルノブイリ原発事故では、放射性降下物が広範囲に飛散し、ロシア、白ロシア、ウクライナで小児甲状腺癌の発生増加が報告されている。¹²⁾ 原爆被爆の場合、外部被曝がなく内部被曝だけを認めた症例が少ないため、内部被曝と甲状腺癌との関連を認めることはできなかったが、マーシャル群島およびチェルノブイリのコーホートでは両者の間に関連を認め、内部被曝によっても甲状腺癌が増加することが確認された。

甲状腺癌については、臨床的に診断される癌以外に、剖検で初めて気付かれる微小癌の存在が知られており、一生涯微小癌のまま、臨床的に診断される甲状腺癌とならない症例が多い。原爆被爆と甲状腺微小癌との関係については、Sampsonらが広島（1957～1968年）、長崎（1951～1967年）の剖検例について調べ、50rad以上（T65D）の被爆群では、0rad群と比較した微小癌発生の相対危険度が1.41倍（ $p < 0.01$ ）と有意に高いと報告している。¹³⁾ 吉本らは、1951～1985年の広島における剖検例について調査して、微小癌の相対頻度は放射線量の増加と伴に増加し、1Gy（DS86）では線量0群に比し1.38倍（ $p < 0.05$ ）高いと報告している。¹³⁾ 被爆による微小癌の増加は女性で強く認められたが、被爆時年齢の影響はなかった。観察期間を1968年5月以前と1968年5月以降に分

けて被爆の影響を検討すると、後半の方で被爆の影響が強く認められた。これは、長瀧らが報告した被爆後 40 年以上経過しても甲状腺癌が発生しているという結果を支持するものであり、この両研究は甲状腺癌の発癌機序の解明に寄与する重要な疫学的研究と考えられる。

甲状腺良性腫瘍

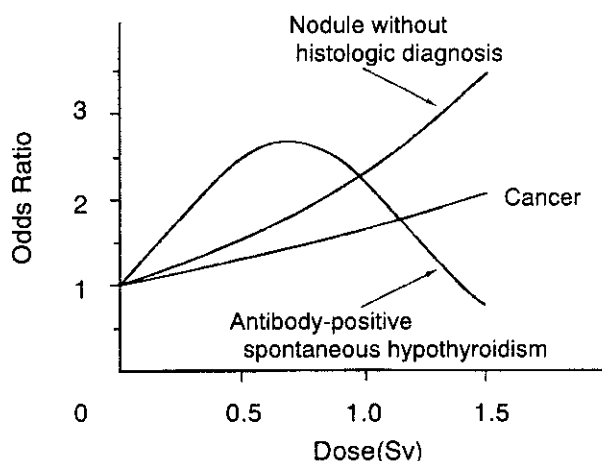
成人健康調査集団を用いて、被爆後早期（1958～1959 年）に行なわれた調査で、すでに甲状腺結節の頻度が近距離被爆群で高いことが報告され、¹⁵⁾ さらに 1974～1976 年の調査でも甲状腺結節の頻度が高線量群で高いことが報告されている。¹⁶⁾ 1984～1987 年に長崎成人健康調査集団で、甲状腺超音波検査、細胞診を用いて行なった調査でも、図に示すように甲状腺腫および組織型が判明していない甲状腺結節は線量と伴に直線的に増加している。⁹⁾ 1951～1985 年までの剖検例の調査でも、甲状腺腫は線量に比例して増加し、1Gy の相対頻度は 0Gy に比し 1.51 倍と高くなっている。¹⁴⁾ また、調査期間を 1968 年 5 月を基準として、前半と後半に分けると後半での線量

効果が強い。甲状腺癌と同様に、原爆被爆によって誘発される甲状腺良性腫瘍も被爆後長期経過しても新たに出現していることは大変興味深い。以上全ての調査で、原爆被爆により甲状腺良性腫瘍の発生は増加していた。

甲状腺機能障害

放射線治療により甲状腺機能障害が、小児（機能亢進および機能低下¹⁷⁾）および成人（機能亢進¹⁸⁾ および機能低下¹⁹⁾）で出現することは広く知られている。原爆被爆の甲状腺機能におよぼす影響については、1958～1959 年の成人健康調査集団での検討では、近距離被爆群で甲状腺機能亢進症が多いと報告されているが、¹⁵⁾ 森本らが 1974～1976 年に行なった調査では、甲状腺機能障害の指標となる血清 TSH と被爆線量間に関連を認めなかった。¹⁶⁾ 1984～1987 年に長瀧らが長崎成人健康調査集団で行なった甲状腺調査では、超音波検査に加え、TSH、 T_4 、Free T_4 、 T_3 、抗サイログロブリン抗体および抗マイクロゾーム抗体を測定し、総合的に甲状腺機能異常について調べ、図に示すように、自己抗体陽性の甲

Dose-response curve of antibody-positive spontaneous hypothyroidism, cancer and nodule without histological diagnosis



甲状腺機能低下症が、線量との間に上に凸の関係を示すことが明らかにされた。このように、原爆被爆でも甲状腺機能亢進（1958～1959 年）と機能低下（1984～1987 年）の両方が報告されており、被爆後早期と後期で甲状腺機能におよぼす効果が異なることも考えられる。

甲状腺癌関連遺伝子

日本の非被爆者集団に認められる甲状腺癌の組織型は大部分が乳頭癌であり、²⁰⁾ これは被爆者で認められる甲状腺癌、⁶⁾ あるいはチェルノブイリ原発事故後に増加している小児甲状腺癌¹²⁾でも同じである。最近、この乳頭癌の前段階である潜在癌の解析により、H4 - RET 癌遺伝子が甲状腺癌の癌化の初期段階に重要であることが知られてきた。²¹⁾ 放射線被爆との関連では、チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌でも H4 - RET 癌遺伝子の活性化が認められており、これはチェルノブイリ原発事故後の汚染地域に住む、小児の甲状腺癌に特徴的な変化の一つであると考えられる。²²⁾ 外部照射により引き起こされる甲状腺癌にも、H4 - RET 癌遺伝子が関与していることを明らかにする目的で、水野らは Scid マウスに移植されたヒト正常甲状腺組織に 50Gy の X 線を照射し、H4 - RET 癌遺伝子および BCR-ABL 癌遺伝子が発現するか否かを検討した。²³⁾ X 線照射後の移植片の組織像は正常で、癌化した細胞は認められなかったが、H4 - RET 癌遺伝子は照射 2 日目から 2 ヶ月後まで検出された。一方 BCR - ABL 癌遺伝子は照射 2 日目のみ検出され、それ以降では検出されなかった。この結果は、電離放射線はいくつかの癌遺伝子の活性化を引き起こすが、甲状腺組織では甲状腺癌と特異

的に関連する H4 - RET 癌遺伝子のみが長期に保持されることを明らかにしており、外部放射線照射に伴う甲状腺癌の癌化の初期段階に H4 - RET 癌遺伝子が関与していることを示唆している。さらに甲状腺癌が進行した状態では、ヒト甲状腺癌における分化癌から未分化癌への転化には、P53 の突然変異が重要な役割を果たしていると考えられている。²⁴⁾

参考文献

1. B.J. Duffy, P.J. Fitzgerald. Thyroid cancer in childhood and adolescence. A report on twenty-eight cases. *Cancer* 1950;3:1018-1032.
2. W.L. Socolow, A. Hashizume, S. Neriishi, R. Niitani. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N. Engl. J. Med.* 1963;268:406-410.
3. J.W. Wood, H. Tamagaki, S. Neriishi, T. Sato, W.F. Sheldon, P.G. Archer, H.B. Hamilton, K.J. Johnson. Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors. Hiroshima and Nagasaki. *Am. J. Epidemiol.* 1969;89:4-14.
4. L.N. Parker, J.L. Belsky, T. Yamamoto, S. Kawamoto, R.J. Keehn. Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation. A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-1971. *Ann. Int. Med.* 1974;80:600-604.
5. 眞鍋嘉尚, 豊田恵美子, 山本務. 被

- 爆者における甲状腺癌、広島、長崎。
広島医学 1978;31:421-423
6. 秋葉澄伯, J. Lubin, 江崎治夫, E. Ron, 石丸寅之助, 浅野正英, 清水由紀子, 加藤寛夫. 原爆被爆者における甲状腺癌発生率、1958-79 年。RERF TR 5-91.
7. 清水由紀子, 加藤寛夫, W.J. Shull. 新線量 (DS86) における 1950-85 年の癌死亡率。RERF TR 5-88.
8. D. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron, M. Soda, M. Tokunaga, S. Ochikubo, S. Sugimoto, T. Ikeda, M. Terasaki, S. Izumi, D.L. Preston. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors 1958-1987. Radia. Res. 1994;137:S17-S67.
9. S. Nagataki, Y. Shibata, S. Inoue, N. Yokoyama, M. Izumi, K. Shimaoka. Thyroid disease among atomic bomb survivors in Nagasaki. JAMA. 1994;272:364-370.
10. 長滝重信, 平湯秀司, 和泉元衛, 嶋岡勝太郎. 原爆降下物質による人体への長期影響. 日内会誌 1989;78:261.
11. R.A. Conard, D.E. Paglia, P.R. Larsen, W.W. Sutow, B.M. Dobyns, J. Robbins, W.A. Krotosky, J.B. Field, J.E. Rall, J. Wolff. Review of medical findings in a Marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout. New York: Brookhaven National Laboratory, Associated Universities, Inc. BNL 51261, 1981.
12. D. Williams. Chernobyl, eight years on. Nature 1994;371:556.
13. R.J. Sampson, C.R. Key, C.R. Buncher, S. Iijima. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. Hiroshima 1957-68, Nagasaki 1951-67. JAMA. 1969;209:65-70.
14. Y. Yoshimoto, H. Ezaki, R. Etoh, T. Hiraoka, S. Akiba. Prevalence rate of thyroid disease among autopsy cases of the atomic bomb survivors in Hiroshima, 1951-1958. Radia. Res. 1995;141:278-286.
15. D.R. Hollingsworth, H.B. Hamilton, H. Tamagaki, G.B. Beebe. ABCC-NIH Adult Health Study Hiroshima 1958-59 thyroid disease. ABCC TR 4-62.
16. 森本勲夫, 吉本泰彦, 佐藤賢士, H.B. Hamilton, 河本定久, 和泉元衛, 長滝重信. 若年被爆者の血清 TSH、サイログロブリン、甲状腺疾患: 原爆被爆 30 年後の調査. RERF TR 20-85.
17. S.L. Hancock, I.R. McDougall, L.S. Constine. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995;31:1165-1170.
18. S. Katayama, K. Shimaoka, M.S. Piver, G. Osman, Y. Tsukada, O. Suh. Radiation associated hyperthyroidism in patient with gynecological malignancies. J. Med. 1985;16:587-596.
19. K. Tamura, K. Shimaoka, M. Friedman. Thyroid abnormalities associated with treatment of

- malignant lymphoma. *Cancer* 1981;47:2704-2711.
20. H. Ezaki, S. Ebihara, Y. Fujimoto, F. Iida, K. Ito, K. Kuma, M. Izuo, M. Makiuchi, H. Oyamada, N. Matoba, K. Yagawa. Analysis of thyroid carcinoma based on maternal registered in Japan during 1977-1986 with special reference to predominance of papillary type. *Cancer* 1992;70:808-814.
21. G. Viglietto, G. Chiappetta, F.J. Martinez-Tello, F.H. Fukunaga, G. Tallini, D. Rigopoulou, R. Visconti, A. Mastro, M. Santoro, A. Fusco. RET/PTC oncogene activation is an early event of thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1995;11:1207-1210.
22. T. Ito, T. Seyama, K.S. Iwamoto, T. Mizuno, N.D. Tronko, I.V. Komissarenko, E.D. Cherstovoy, Y. Satow, N. Takeichi, K. Dohi, M. Akiyama. Activated RET oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by Chernobyl accident. *The Lancet* 1994;344:259.
23. T. Mizuno, S. Kyoizumi, T. Suzuki, K.S. Iwamoto, T. Seyama. Continued expression of a tissue specific activated oncogene in the early steps of radiation-induced human thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1997;15:1455-1460.
24. 伊藤敬, 瀬山敏雄, 水野照美, 津山尚宏, 林奉権, 林雄三, 土肥雪彦, 中村典, 秋山實利. 甲状腺未分化癌と p53 遺伝子の変異との関係. RERF TR 3-92.

糖尿病と呼吸器疾患

分担研究者 伊藤千賀子（広島原爆障害対策協議会健康管理センター所長）

研究要旨

1992年以降の原爆放射線の人体影響に関する報告のうち、糖尿病と呼吸器疾患について検討した。糖尿病に関しては原爆放射線との関連を報告した文献がなかったので、1990～1998年の検診受診者について糖尿病頻度と9年間の推移を詳細に検討したが、被曝の影響はみられなかった。肺癌以外の呼吸器疾患と原爆放射線被曝の関連についても数件の報告のみで、何れも被曝との関連は認めていない。一方、肺癌に関する報告は散見される。その中で被曝者肺癌の特徴として線癌の増加がみられ、被曝線量と共に明らかに増加しているとの新しい知見が得られている。

はじめに

1991年までの原爆後障害研究成果については1992年に出版された「原爆放射線の人体影響1992」¹⁾にまとめられたが、それ以後の研究成果については一括してまとめられたものはない。そこで本研究では糖尿病と呼吸器疾患について1991年以後の研究成果をまとめながら考察を加える。

1) 糖尿病

糖尿病の関する1991年までの報告では放射線被曝と糖尿病頻度および糖尿病発症率との関連はみられていない。1992年以降では原爆放射線被曝と糖尿病との関連を検討した報告はみられない。そこで、ここでは1990年から1998年までの検診受診者について糖尿病頻度を被曝状況別に比較した。

1. 糖尿病頻度の推移

1990年から1998年までの当所の検診受診者について被曝状況別に2.0km以下群、2.1km以上群、入市・他群の3

群で比較した。検診受診者は2.0km以下が19,507～11,758例(男性6,646～4,405例、女性12,861～7,353例)、2.1km以上が24,416～15,552例(男性7,977～5,805例、女性16,439～9,747例)および入市・他群が29,506～19,919例(男性9,989～7,358例、女性19,517～12,561例)で、9年間に26,200例減少した。

過去9年間の糖尿病頻度は何れの被曝群でも女性に比して男性が1.4～1.8倍高率であった。また、9年間に男性は2.0～4.1%上昇し、女性も0.9～1.6%上昇した。しかし、被曝状況別にみると2.0km以下群で高率である成績は得られなかった(図1)。この推移は同一集団のため加齢に伴う糖尿病頻度の増加も含んでいるため、50歳以上について1998年被曝者人口で年齢を調整して推移を比較したのが図2である。男性では9年間に1.1～3.1%上昇がみられたが、女性ではこの間僅か0.2～1.0%に過ぎなかった。また、被曝状況別の比較でも2.0km以下群で上昇傾向はみられなか

った。

2. 検診受診者の糖尿病頻度

1998年の検診受診者 47,229 例（男性 17,568 例、女性 29,661 例）について被曝状況別・年齢別に糖尿病頻度を比較した（図 3）。何れの群でも 50 歳代から

年齢と共に糖尿病頻度は上昇して peak は 70-79 歳で、80 歳以上では低下した。また、性・年齢別の頻度においても 2.0km 以下群で高率の傾向はみられなかった。

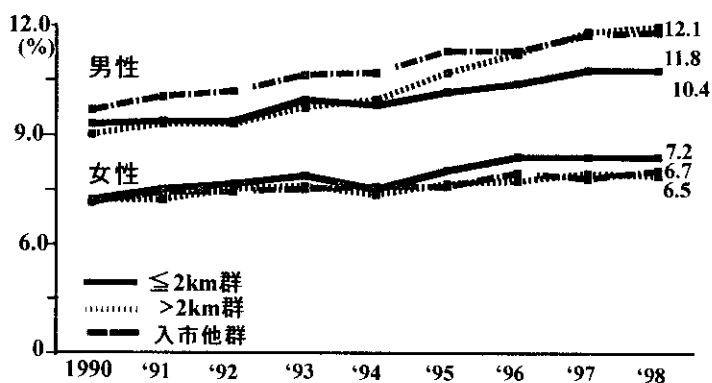


図 1. 被爆者集団における糖尿病頻度の推移

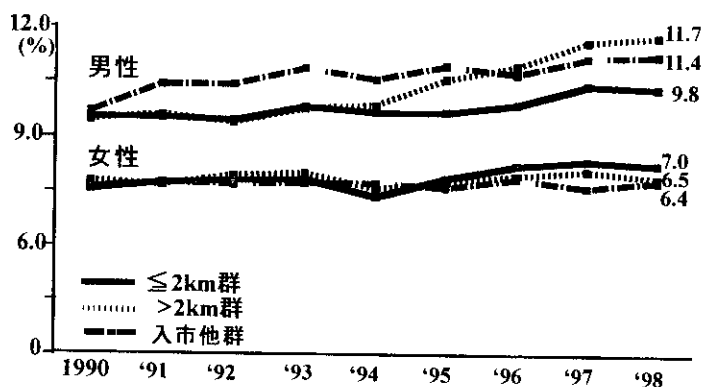


図 2. 被爆者集団における糖尿病頻度の推移（1998年の被爆者人口で年齢を調整）

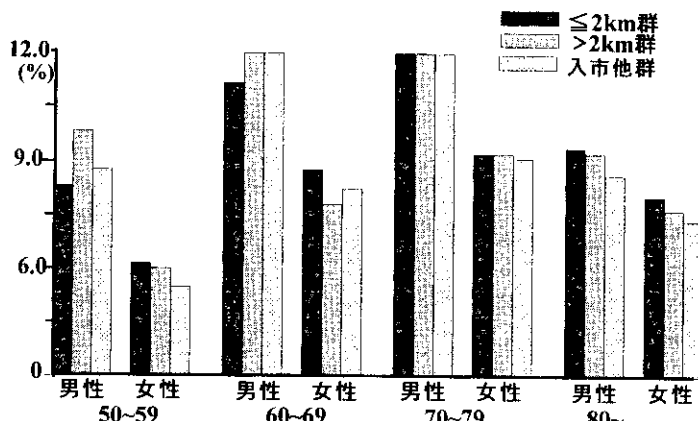


図 3. 被爆者集団における被曝状況および年齢別にみた糖尿病頻度(1998)

3. 考案

以上の成績は 1991 年までに集積されたデータと同様であり、今のところ放射線被曝が糖尿病発症には影響していないと考えられる。

糖尿病はその成因によって 1 型・2 型・その他特定の機序や疾患によるものと妊娠糖尿病に区分されている。1 型糖尿病は膵臓の β 細胞の破壊的病変によるもので、インスリンの絶対的欠乏の状態となるが、成因には自己免疫が考えられている。比較的若年での発症が多く見られる。2 型糖尿病はその機序としてインスリン抵抗性とインスリン分泌不全によるものである。現在生活習慣病として Life style の変化が大きく関与していると考えられ、この予防が重要となっている。被爆者集団は現在の平均年齢が 70 歳と極めて高年齢であり、当然のことながら糖尿病頻度の増加がみられている。しかし、この増加は過去 9 年間の糖尿病頻度の推移や年齢別の糖尿病頻度からみる限りでは成因として放射線被曝が関与するとは理論的にも考え難いし、検診成績からも同様な結果が得られている。従って糖尿病発症に原爆放射線被曝が直接関与しているとは考えにくい。

2) 呼吸器疾患

呼吸器疾患に関する 1991 年以降の報告も乏しく、中でも肺癌以外の報告は殆どない。従来の報告でも肺癌以外の呼吸器疾患の増加はみられていないが、最近の 1992 年から 1999 年までの報告について、放射線被曝と呼吸器疾患について報告されたデータをもとに述べると共に肺癌検診によって明らかにされた原爆被爆者肺癌の組織学的特徴について

も言及する。

1. 癌以外の呼吸器疾患

1992～1999 年の癌以外の呼吸器疾患に関する報告は乏しい。放射線の人体影響 1992 においても述べられているように放射線被曝と関連する疾患は明らかにされていない。その後の検診成績においても被爆者の高齢化に伴い、肺線維症、慢性肺気腫や肺のう胞症の 3 疾患が男性で高率となった²⁾。しかし、これらの疾患の頻度と被曝状況の間には明らかな差はみられていない。肺線維症については 1990 年に全国の発生率に比して近距離被爆者群で高値傾向を示した³⁾が、その後減少している。また、近距離被爆者について癌以外の呼吸器疾患死亡率をみた報告では肺炎や気管支炎等の呼吸器疾患死亡は何れの被曝線量でも対照群に比して有意に低くなっていた⁴⁾。

2. 肺癌に関する報告

肺癌に関する死亡データからの分析は従来から報告されている。ここでは検診成績から肺癌の組織型に関する報告について述べる。

1982 年から 1993 年までに被爆者肺癌検診で発見された肺癌症例の中組織型が明かな 106 例と広島第二内科で確定診断がなされた非被爆者肺癌症例 102 例について組織型を比較した⁵⁾。なお、被爆者は被曝状況により 2.0km 以内の直接被爆者 (32 例) とその他 (74 例) に区分した。また、被曝線量を推定できた 77 例について被曝線量別に組織型を比較した。

被曝状況別にみると肺癌の中扁平上皮癌の占める比率は 2.0 km 以内群が 28.1%、その他が 28.4%、非被爆者が 32.4% で 3 者間には差がみられなかった。線癌はそれぞれ 68.8%、56.8%、50.0%

で、対照群に比して 2.0 km以内群で高率の傾向がみられた。被曝線量を $\geq 50\text{rad}$ 、1～49rad、0 rad の3群に区分して線癌の占める比率をみると、それぞれ 100%、77.8%および 57.1%であり、 $\geq 50\text{rad}$ と 1～49rad 群では 0 rad 群に比して明らかに高率であった。肺癌の発生には喫煙が関与することは多くの報告から明かである。扁平上皮癌についてみると被爆者の喫煙率は 70%で非被爆者の 90%に比して有意に低率であった。線癌でもそれぞれ 44.4%および 62.7%と被爆者で低率の傾向がみられている。

被爆者肺癌の組織型では非被爆者に比して明らかに線癌が多く、被曝線量と共に増加しており、原爆放射線による肺癌の組織学的特徴を示す臨床研究で 1992 年以降に明らかにされたものである。

参考文献

- 1) 放射線被曝者医療国際協力推進協議会編：原爆放射線の人体影響 1992 文光堂 東京 1992
- 2) 小松原菜緒佳 他：原爆被爆者の胸部X線による呼吸器検診成績。長崎医学会誌 69 : 486－490、1994
- 3) 奥崎 健 他：原爆被爆者における肺線維症 広島医学 43 : 466－469、1990
- 4) 鎌田七男 他：近距離被爆生存者に関する総合医学研究 第20報 過去18年の死亡および疾患状況 広島医学 45 : 538－539、1992
- 5) 中村賢二 他：被爆者肺癌の組織型分類の検討 長崎医学会誌 69 : 329－332、1994

放射線誘発性血液疾患、とくに白血病に関する研究

分担研究者 朝 長 万左男（長崎大学医学部（原研内科）教授、付属病院副病院長）

研究要旨

1998－1999 の期間に発刊された文献ファイル(Medline)から、放射線誘発性血液疾患、とくに白血病に関するものを抽出し、原爆被爆者におけるこれまでの研究成果と比較することによって、今後の被爆者白血病の研究の方向性を考察した。文献については、(1) 原爆被爆者白血病自体の研究、または核兵器に関連する白血病発生事例の研究に関する基礎的、臨床的研究、(2) 原子力平和利用の範疇における被曝による白血病の研究、(3) 医療における放射線被曝による白血病誘発の研究、(4) 放射線による白血病誘発の動物実験等の基礎的研究、(5) その他、に区分し検討を加えた。

原爆被爆者の白血病に関する放影研の公式レポートのデータベースに基づく追試を行った研究があり、non-threshold model がほぼ追認されている（threshold model の fitness の否定）。白血病の病型別検討が重要であるとの認識を示すものがある。

原発周辺の、とくに小児の白血病の誘発事例に関する研究が多くなされているが、positive data、すなはち原発からの放射線漏れによる環境汚染や、患者の父親である原発勤務者の被曝による生殖細胞への放射線被曝が関係するとする仮説が支持される結果は得られていない。

放射線照射療法後に発生する白血病は多くは急性骨髄性白血病であるが、原爆被爆者に典型的に見られた慢性骨髄性白血病（CML）については、これまで情報が乏しかったが、比較的多数例の CML が英国で検索されている。しかし、二次性白血病としての CML の特徴はとくに抽出されていない。

基礎的研究では、マウスの実験で放射線照射後の染色体不安定性が高頻度に観察されるようになっており、ヒトの放射線誘発白血病のモデルと見なしうる系も報告されている。genetic instability の研究が、今後分子レベルで研究されると思われる。

ヒト白血病の誘発事例として原爆被爆者白血病はその規模において最大のものであり、また線量反応が比較的明瞭である特徴を有する。白血病全体としては、線量反応は二次曲線を描く傾向があるが、これは最も症例数が多い急性骨髄性白血病（AML）の線量反応が反映されたものであり、被曝後早期にリスクが上昇し、比較的短期間で元に戻った急性リンパ性白血病（ALL）と CML では、個別に解析すると linear model に