

第
4
章

放射線による発がん

清水 由紀子，佐渡 敏彦，大津山 彰，島田 義也，甲斐 倫明，稲葉 次郎

1. 外部被ばくによる人の発がん

一般的に放射線によって起こる人のがんはほかの原因で起こるがんとは区別がつかない。したがって、人に対する放射線被ばくによる発がんの影響を調べるためには、被ばくした群としなかった群（または、被ばく線量別）のがん発生率の違いを観察して、放射線を被ばくすることにより、どの程度がん発生率が増加するかを推定する疫学調査¹⁾を行わなければならない。放射線に被ばくした集団（原爆被爆者、診断や治療のために被ばくした医療被ばく者、原子力施設労働者、診療放射線技師などの医療従事者、チェルノブイリ原発事故により汚染された地域住民などの環境汚染による被ばく者、高自然放射線地域の住民など）について、放射線の影響を調べるために多くの疫学調査が行われている。しかし、集団全体の平均線量しかわからない調査、追跡が不完全な調査、一般集団に外挿できない患者集団などの特殊集団の調査が多く、調査結果を解釈する場合、調査方法、調査精度を吟味して解釈する必要がある。

最も精度の高い疫学調査の方法として、コホート研究と呼ばれる方法がある。この方法は、まず、観察開始時点ではがん罹患していない人の集団（分母）を調査集団として設定し、この集団に発生するがん患者（分子）を把握するために長期追跡調査を行うものである（がん発生の把握は難しいのでがん死亡で代用されることが多い）。そして、被ばくした群としなかった群のがん発生率の違いを調べ、放射線被ばくがどの程度がん発生率を増加させるかを推定する方法である。しかし、この方法は時間と費用がかかる欠点があり、特にリスクが小さい（発生数が少ない）場合は多くの調査対象者数を必要とする。代替の方法として、症例群（がん罹患している群）と対照者群（がん罹患していない群）の放射線被ばく線量を比較して放射線リスクを調べる症例対照研究がある。この方法はリスクが小さい場合に有用で時間と費用はかからないが、対照群の設定により結果が大きく異なる場合があるという欠点がある。また、例えば、都道府県別のがん発生率とラドン濃度との相関を調べるというような地域相関研究があるが、この方法は個人について要因と疾病の関係を調べる方法ではないので、仮説の設定に役立つが、リスク評価をするにはさらに詳しい検討が必要である。

これら疫学調査のなかで、原爆被爆者調査は、一般都市人口が瞬時に放射線に被ばくしたため、

医療被ばく集団，職業被ばく集団に比べて被ばく時年齢の幅が広く，男女を含み，被ばく線量の線量域も広く低線量被ばく者も多い．特に1950年から原爆傷害調査委員会・放射線影響研究所（以下，放影研）が行っているコホート研究の原爆被爆者調査（寿命調査）（Box 4.1）は，対象者数の大きさ，線量推定の精度，追跡の完全性などの点から最も信頼されており，国連科学委員会（United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR）報告^{2), 3)}，国際放射線防護委員会（International Commission on Radiological Protection: ICRP）などに引用され放射線防護基準を設定するための最も重要な研究となっている．そこで，本稿では主に原爆被爆者の調査結果（放影研の寿命調査研究）を紹介し，その他の被ばく集団の調査結果について概説する．

Box 4.1 放影研の寿命調査

まず，調査集団の設定について述べる．1950年の国勢調査時に初めて，1945年8月6日に広島，9日に長崎で被爆した原爆被爆者について，全国的な調査が行われた．1950年時の全国の生存被爆者総数は28万人であった．このうち，広島市，長崎市に居住していた者は，18万人であった．放影研では，この18万人のうち，近距離（2.5km以内）被爆者全員とその対照として，遠距離被爆者（2.5～10km），および原爆投下時には広島，長崎にいなかった非被爆者から，それぞれ，2km以内近距離被爆者と性・年齢が一致するように同数選んで，合計12万人の調査集団（寿命調査集団）を設定した．この寿命調査集団について1950年から，急性死亡を免れた原爆被爆者の死亡追跡調査を行っている．また1958年に始まった広島市・長崎市の腫瘍登録とレコードリンケージを行ってがん発生率についても調査している．また，この寿命調査集団のうち約2万人については2年に1回の定期検診を行っている．放影研では，さらに，胎内被爆者および原爆被爆者の子ども（被爆二世）についてもそれぞれ3600人，7万7000人からなる調査集団を設定し，追跡調査を行っている．

1.1 原爆被爆者調査（放影研；寿命調査）⁴⁾

原爆被爆者の放射線の人体影響を調べるためには，被爆者個人の被ばく線量をできるだけ正確に推定することが不可欠であり，放影研では，そのための継続的な努力がなされてきた．線量推定の誤差には，原爆の出力などに起因する系統的誤差と被爆者が原爆時にいた場所，遮へい状況などの情報の不確定要素を主因とする非系統的誤差（確率的誤差）があるが，系統的誤差に対して，放影研は，線量推定方式をT65D, DS86, DS02と何度も修正改訂（Box 4.2）してきた．確率誤差はどの線量方式にも共通である．この確率的誤差によるリスク推定値，線量反応曲線の形状などの解析結果に及ぼす影響を調べており^{5), 6)}，確率的誤差の影響を小さくするために，放影研では通常，極端に高い線量（T65Dでは6Gy以上，DS86では4Gy以上）の人を除いて解析したり，T65Dでは6Gy以上の被ばく線量を6Gy，DS86では4Gy以上の被ばく線量を4Gyとして解析している．また，被ばく

場所、遮へい状況の情報は生存した被爆者から情報を得ているが、高線量では生存者が少なく、推定線量が真の線量よりも高くなっている。これを補正してリスク解析を行うことが最近提案されている⁷⁾。

Box 4.2 放影研の原爆放射線線量推定方式の変遷

調査初期には個人線量の推定は難しく、爆心地からの距離などで疾病との関連を観察していたが、被爆生存者から詳しい家屋遮へいのデータを集め、1965年に被爆距離、遮へい状態から被ばく線量を推定するT65D (tentative 1965 dose) と呼ばれる推定方式が開発され、長い間リスク解析に使用されてきた。しかし、T65D に疑問が生じ、日米共同の再評価により1986年にDS86 (dosimetry system 1986) 線量が推定され、現在まで使用されてきた。しかし、DS86にもいくつかの疑問が生じ、2003年にDS86に修正を加えたDS02 (dosimetry system 2002) 線量方式が放影研の評価委員会で承認された。今後のリスク推定にはこのDS02線量が使用される。

寿命調査集団についての死亡率調査の調査結果は定期的に報告されており、そのつど、国連科学委員会報告に引用され、国際放射線防護委員会の勧告のための重要なデータとなっている。国際放射線防護委員会の1990年勧告（職業被ばくの線量限度を5年間の平均が年あたり20mSv、公衆被ばくの限度1mSvを勧告）は、1988年国連科学委員会報告に基づくもので、DS86線量を使用してリスク推定を行った寿命調査の1950～85年死亡率のデータが基礎となっている。2000年の国連科学委員会報告³⁾には1950～90年の死亡率データ⁸⁾が引用されている。最新の死亡率調査報告は、2003年に発表された1950～97年のデータ⁹⁾である。がん発生率調査の最新の報告は1958～87年のもの¹⁰⁾であるが、近々DS02線量を使用した1958～98年の報告書が発表される予定である。

以下に示す調査結果はDS86線量を使用した解析結果である。DS86線量からDS02線量への変更の影響は小さいことが判明している¹¹⁾ので、以下の結果が線量方式の変更により大きく変化することはないと思われる。

調査結果

放影研では、がんだけでなく、原爆放射線被ばくによるさまざまな健康影響を調べているが、原爆放射線被ばくによる最も重要な影響はやはり発がんである。血液幹細胞は、最も放射線に感受性が高く、白血病に対するリスクが高いが、それ以外の胃がん、肺がんなどの固形がん全体についても原爆放射線によるリスクの増加が観察されている。部位別には、胃がん、肺がん、結腸がん、肝臓がん、乳がん、卵巣がん、甲状腺がん、皮膚がんには、統計的に有意なリスクの上昇が見られるが、直腸がん、膵臓がん、子宮がん、前立腺がん、悪性リンパ腫には、統計的に有意なリスクの増加は認められていない。図4.1は1Svの放射線を受けたときのがん死亡率（甲状腺がん、皮膚がんは発生率）が0Svの死亡率に比べて何倍高いかを示す相対リスクとその90%信頼区間を示したも

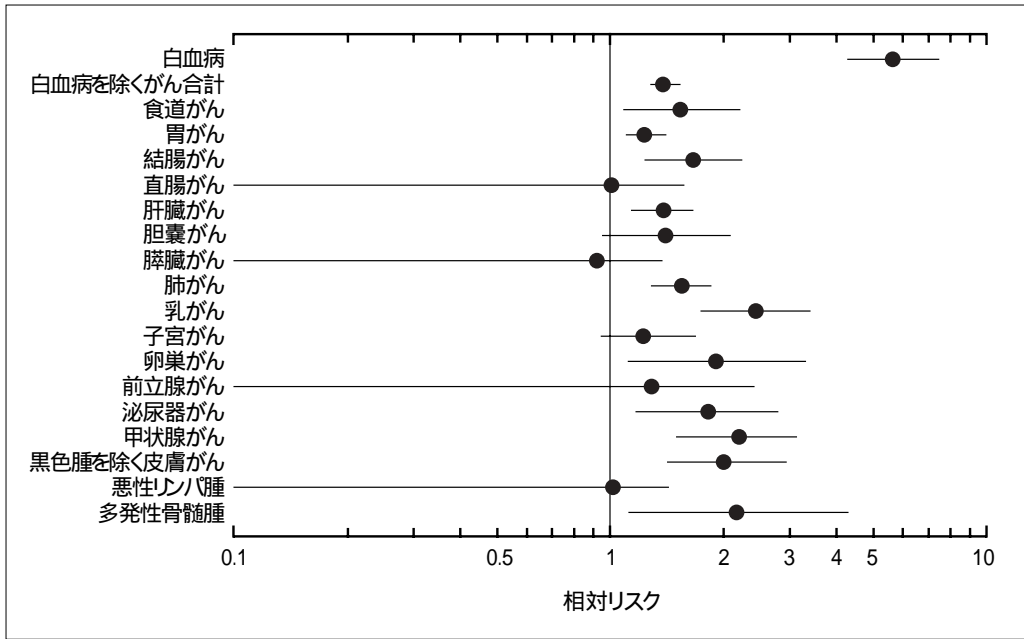


図4.1 部位別がん死亡の1Sv (臓器線量)における相対リスクおよび90%信頼区間 (文献8, 10より)

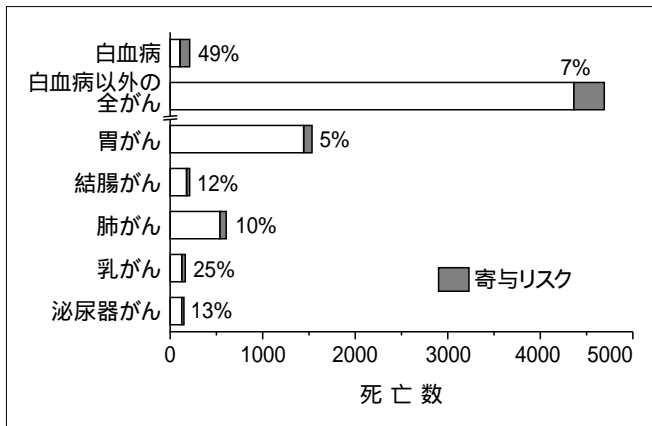


図4.2 原爆被爆者*におけるがん死亡者中の放射線に起因する割合 (寄与リスク)(文献8より)

*被ばく線量5mSv以上の被ばく者 (平均被ばく線量200mSv)

のである。白血病を除いて、すべての部位で信頼区間は互いに重なっており、統計的には固形がんでは部位により相対リスクが異なるとはいえない。

図4.2は、被ばく線量が5mSv以上のがん死亡のうち放射線に起因する死亡数を推定し、総がん死亡数に対する割合 (寄与リスク)を部位別に示したものである。白血病については、寄与リスクは相対リスク同様高いが、もともと死亡率は低いので放射線に起因する死亡数は少ない。固形がんは相対リスク、寄与リスクともに低いですが、死亡率が高いので放射線に起因する死亡数は白血病よ

表4.1 被ばく線量別白血病死亡数および過剰死亡数(5mSv以上に被ばくした寿命調査対象集団:1950~90)

線量範囲(骨髄線量)	対象者数	白血病死亡数	推定過剰死亡数	放射線に起因する死亡割合
0.005~0.2Sv	38528	70	10	14%(10/70)
0.2~0.5Sv	6342	27	13	48%
0.5~1Sv	3425	23	17	74%
1Sv以上	2819	56	47	84%
合計	51114	176	87	49%

(放影研ホームページより)

表4.2 被ばく線量別白血病以外の全がん死亡数および過剰死亡数(5mSv以上に被ばくした寿命調査対象集団:1950~90)

線量範囲(結腸線量)	対象者数	白血病以外のがん死亡数	推定過剰死亡数	放射線に起因する死亡割合
0.005~0.2Sv	38316	3391	63	2%(63/3391)
0.2~0.5Sv	6308	646	76	12%
0.5~1Sv	3202	342	79	23%
1Sv以上	2287	308	121	39%
合計	50113	4687	339	7%

(放影研ホームページより)

りも多い。表4.1,表4.2に白血病と白血病以外のがんについて被ばく線量別にがん死亡数,放射線に起因すると推定される死亡数および寄与リスクを示した。寄与リスクは被ばく線量とともに増加する。1Sv以上の線量を受けた白血病死亡者のうち84%は放射線に起因すると推定されるが,白血病以外のがんではその割合は39%である。0.005~0.20Sv被ばくした白血病以外のがん死亡者のうち2%のみが放射線に関連していると推定されている。

リスクの経年変化は,白血病と胃がん,肺がんなどの固形がんでは異なる。被ばくしてがんが発症するまでの期間を潜伏期というが,白血病の最短潜伏期は2~3年と短く,リスクは6~8年でピークに達し,その後減少し続けており,現在ではリスクはほぼ0に近づいている(この白血病のリスクの経年変化は被爆時年齢により異なり,被爆時年齢が若いほど,初期のリスクは高く,リスクの減少は急激で,被爆時年齢の高い者は,初期のリスクは小さく減少傾向も緩やかである)。一方,固形がんの潜伏期は,白血病とは異なり10年以上と長く,がんの好発年齢になってリスクの増加が認められている。最短潜伏期以降は,自然がん発生率に比例してリスクが増加しているため,被爆者の高齢化とともにリスクが上昇している(図4.3)。

固形がんの相対リスク,絶対リスク(年平均過剰死亡率)の経年(年齢)変化を性・被爆時年齢別に観察すると(図4.4),若年被爆者では年齢とともに相対リスクの減少が観察されるが成人被爆者(被爆時年齢30歳,50歳)ではほぼ一定である。被爆時年齢が20歳未満の人は1998年時点で

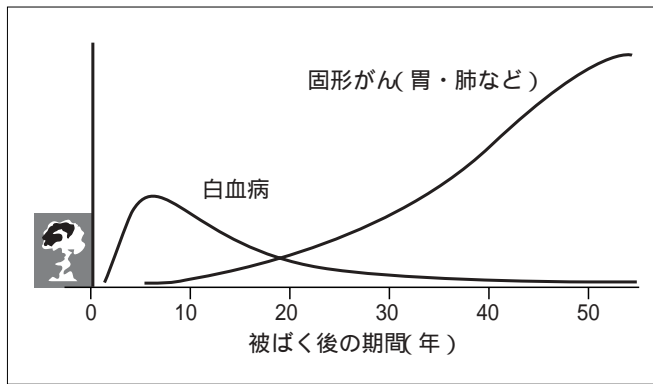


図4.3 被爆後のがん発生経過(模式図)

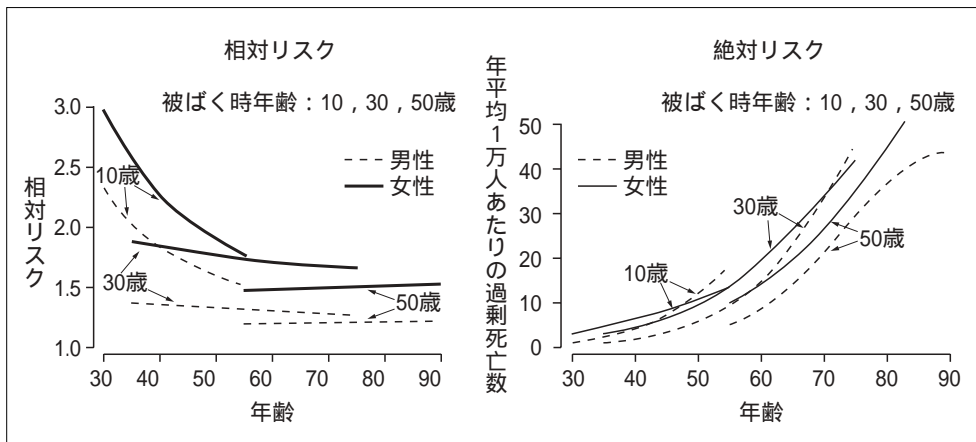


図4.4 固形がんの性、被爆時年齢別相対リスク(1Sv)、絶対リスク(年平均1万人あたりの過剰死亡者数)の経年(年齢)変化(文献8より)

85%の人が生存しており、若年被爆者の相対リスクの減少傾向が続くか否かが注目されるところである。原爆放射線が多段階発がん過程の1ステップを進めるとする発がんモデルでは、過剰相対リスク(相対リスク-1)は年齢分の1に比例して減少することになる¹²⁾。つまり、年齢が若いほど過剰相対リスクの減少率が大きく、年齢が高くなると減少傾向が小さくなる。これは図4.4の傾向と矛盾するものではない。性別については男性よりも女性に高く、同じ年齢でも被爆時年齢の若いほうが相対リスクが大きい。絶対リスクは、性、被爆時年齢による違いは相対リスクよりも小さく、どの被爆時年齢でも年齢とともに上昇している。胎内被爆者の発がんリスクは、10歳未満ではリスクの上昇は見られなかった。これはイギリスの調査で妊娠中に診断のためにX線を受けた母親から生まれた子どもに小児がんが増えたことと対照的であった。その後、胎内被爆者については追跡調査が継続され、成人期のがんのリスクの上昇が示唆された。そのリスクの大きさは、被爆時年齢が5歳以下の幼児被爆者のリスクとほぼ同等であることが判明した。

寿命調査集団の被ばく線量は低線量から高線量に及んでいるので、しきい値の存在を含めてがん

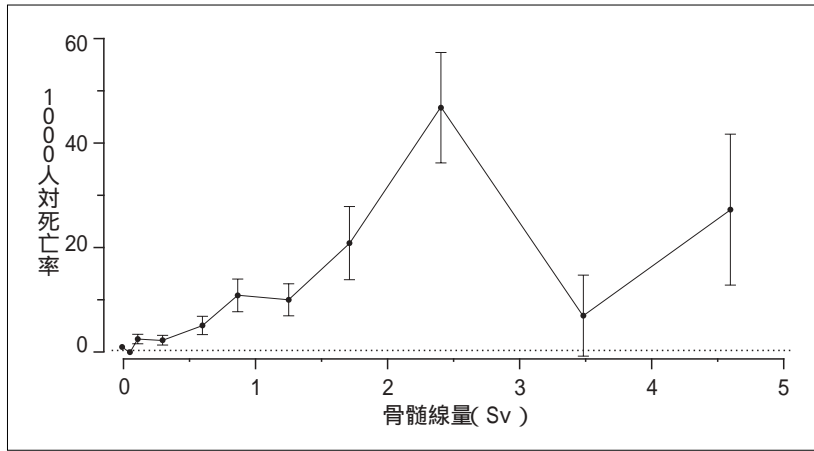


図4.5 白血病の線量反応(文献8より)

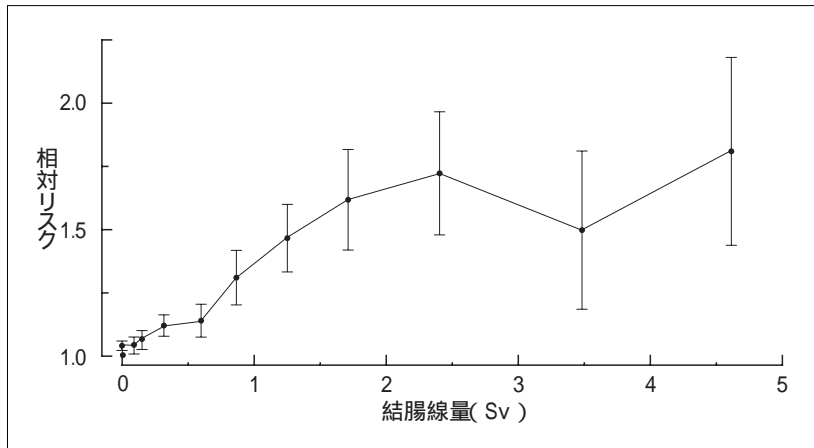


図4.6 固形がんの線量反応(文献8より)

発生率(死亡率)の放射線量に対する線量反応曲線を決定することで、低線量放射線被ばくのリスク評価も可能である。全線量域における白血病の線量反応は、3Sv以上ではリスクは減少もしくは横ばいになっている。0~3Svでは直線ではなく、低線量域では単位線量あたりのリスクは小さく、高線量域で急激に大きくなる上向きの線形二次曲線を示している(図4.5)⁸⁾。固形がんの線量反応関係は、3Sv以上では白血病と同様リスクは減少もしくは横ばいになっているが、0~3Svでは白血病とは異なり直線関係を示唆している(図4.6)⁸⁾。高線量域(2, 3Sv以上)で線量反応が横ばいになっている理由は明らかでないが、細胞致死効果、または被ばく線量の誤差のためかもしれない。固形がんの部位別には胃がん、肺がん、乳がんなどほとんどの部位で直線関係を示唆していた。しかし、皮膚がん(悪性黒色腫以外)は直線ではなく、1Svくらいまではリスクのないしきい値のあるモデルを示唆していた(図4.7)¹⁰⁾。実際、1Sv以下と以上で線量反応直線の傾きが異なるスプラインモデルをあてはめると1Sv以下の傾きは実質的にゼロであることがわかった。寿命調

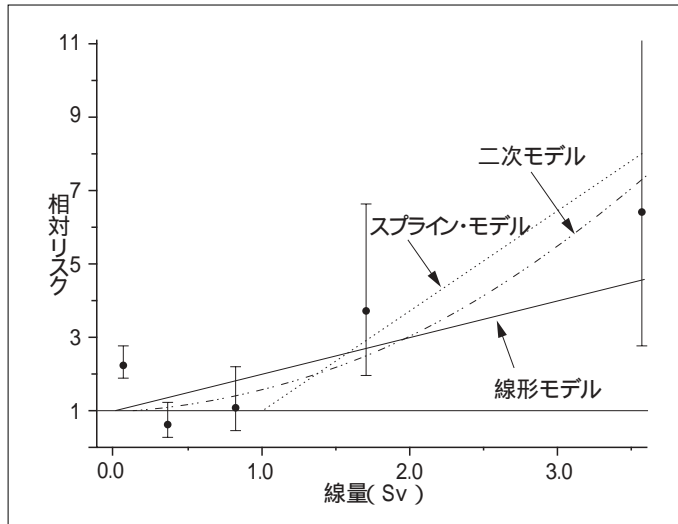


図4.7 皮膚がんの線量反応(文献10より)

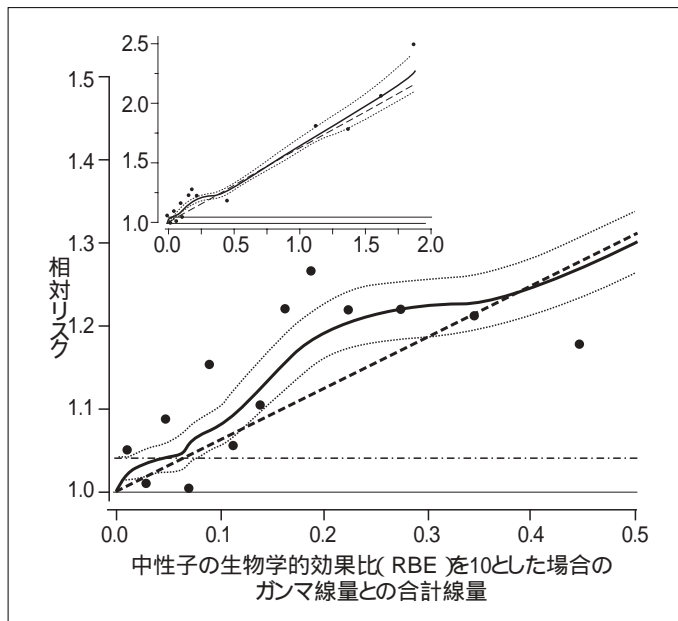


図4.8 低線量におけるがん罹患率の相対リスク, 1958~94
(RERF Update 12, Issue 1, 2001)

査集団には多くの低線量被ばく者が含まれているので、0.5Sv以下の低線量域に注目して固形がん罹患率の線量反応も観察されている(図4.8)¹³⁾。実線で示した曲線は、平滑化曲線を表す。点線で示した曲線は平滑化曲線に対する1標準誤差の上限と下限を示す。直線は0~2Svの線量域から算出された線形リスク推定値である。比較対照群として3km以内の被ばく線量0.005Sv未満群を用いているが、3km以遠の被ばく者を含む対照群を用いた場合は、ベースラインが上昇して図の相対

リスクが約1.04の横線になる。低線量域においても、直線関係を否定するものではなく、リスク係数は0～2Svまたは0～4Svの線量域で推定されたものと変わらなかった。また、0～0.1Svの線量域で統計的に有意なリスクの上昇が観察されており、しきい値は存在しても0.06Sv（しきい値の95%上側信頼限界）を超えないと思われる。また、Brennerら¹⁴⁾は、この図の0.15～0.3Svにおけるリスクの上昇パターンに注目しその生物学的意味付けを行っているが、統計的有意性を判定することは困難である。

放射線防護で問題になるのは、低線量・低線量率被ばくのリスクである。国連報告によれば線量率に関係なく総線量が200mSv以下、または総線量に関係なく線量率が0.1mSv/分以下であるものを低線量・低線量率被ばくという。高線量・高線量率被ばくのリスクから、低線量・低線量率被ばくのリスクを推定するために、低線量・低線量率被ばくの単位線量あたりのリスクに対する高線量・高線量率被ばくのリスクの比、つまり線量・線量率効果係数（DDREF）を使用する。原爆被爆者は高線量・高線量率被ばくと思われているが、線量の判明している8万7000名のうち200mSv以下が85%で、原爆被爆者のほとんどは高線量率被ばくではあるが低線量被ばくである。DDREFに相当するものとして、原爆被爆者のデータから、低線量のリスクを直線モデルから外挿して求めた場合の過大推定の程度を表す指標（低線量外挿係数：線形二次モデルの線形項の係数に対する直線モデルの係数の比）が推定されている。白血病で2、固形がんではほぼ1である。これは、白血病の線量反応関係が線形二次、固形がんの線量反応関係が直線であることに対応している。固形がんの低線量外挿係数の95%上側信頼限界は約2となっており、国際放射線防護委員会で採用されているDDREF = 2のひとつの根拠になっている。

原爆被爆者は放射線だけでなく、当然のことながら喫煙、食品、ホルモンなどの種々の発がん要因に曝露されている。したがって、放射線とその他の発がん要因が原爆被爆者の発がん機序に対し、相互作用があるか否かが放射線のリスク推定に大きな問題となる。相互作用がなければ両者は相加的に働き、あれば相乗的に働いていると考えられる。肺がんリスクに対する放射線と喫煙の相互作用は相乗的というよりはむしろ相加的に作用しているようである¹⁵⁾。一般に積極的に相乗作用を示すデータはほとんどない。

1.2 その他の放射線被ばく集団の調査

1.2.1 医療被ばく者調査

診断用放射線被ばく集団としては、米国マサチューセッツおよびカナダで、肺虚脱療法を施行した肺結核患者を胸部X線蛍光透視で経過観察した例がある。この集団に乳がん発生率の増加が認められている。良性疾患の放射線治療集団としては、イスラエルへ移住したユダヤ人の子どもで白癬の治療のため頭皮にX線照射を受けた子どもの集団があり、甲状腺がん、脳腫瘍発生率が増加している。また、英国の強直性脊椎炎患者のX線治療を受けた集団、子宮頸がんでは放射線治療を受けた集団では、がん死亡率が増加している。一般にこれらの集団のリスク推定値は寿命調査のものと同