

“今こそ復習！” 主任者の基礎知識

第7回 低線量放射線の健康影響

伴 信彦

1. はじめに

X線CTの普及に伴って、近年、医療被ばくは増加傾向にある。CT検査では照射範囲内の臓器は1回のスキャンで10 mGy前後の被ばくをし、造影剤の有無等によって複数回のスキャンを行えば、数十 mGyの線量に達することもまれではない。数十 mGyというのは、影響がはっきりと現れるほど高い線量ではない反面、無視できると言い切れるほど低い線量でもない。そのため、CT検査では単純撮影に比べて、より厳格な正当化の判断、そして放射線リスクに関する丁寧な説明が求められる。いずれの場面でも、このレベルの被ばくによる放射線影響・リスクについて、関係者が正しい知識を共有することが不可欠である。そこで本稿では、数十 mGyの被ばくによる健康影響について、現在の知見を整理する。

2. 着目すべき影響

放射線の健康影響は、線量反応関係の観点から確定的影響（組織反応）と確率的影響（がんと遺伝性影響）に大別される。よく知られているように、前者はしきい線量がある影響で、いわゆるシグモイド型の線量反応関係を示す。後者についてはしきい線量がないと仮定されており、低～中線量では右上がりの線量反応曲線となるが、高線量では細胞死の効果が強くなるため発生率は低下する（図1）。

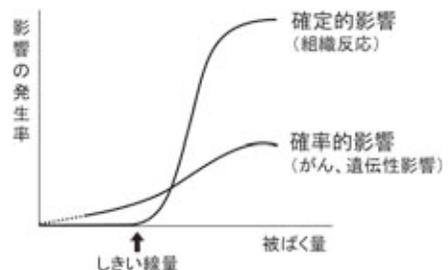


図1 確定的影響と確率的影響

確定的影響のうち最も敏感な影響とされているのが、精子数の一時的な減少と出生前被ばくによる胚死亡・奇形発生であり、いずれもしきい線量は100 mGyである¹⁾。つまり、DNA修復遺伝子の異常等により特別に感受性が高い個体を除けば、数十 mGyの被ばくでは、いかなる確定的影響も生じない。

確率的影響については、影響の有無に関して、がんと遺伝性影響でエビデンスのレベルが異なる。がんについては疫学的な証拠が数多く存在するのに対して、遺伝性影響に関する疫学的な証拠はない。原爆被爆者の子孫や、放射線科医の子ども、高バックグラウンド地域の子どもの等、幾つかの疫学調査が行われているが、遺伝性の疾患が増加したというデータは得られていないのである。遺伝性影響はマウス等の哺乳類でも確認されているため、ヒトでは起きないという保証はない。しかし、変異を起こした精

子や卵子が出生に至らない確率を考慮に入れた場合、ヒトではリスクはそれほど高くないと考えられている^{1,2)}。したがって、生殖線のみが選択的に照射されるような状況でない限り、遺伝性影響よりもがんの方が主要なリスクになると見て差し支えない。

このように、数十 mGy の被ばくによる影響として着目すべきは、がんである。以下、放射線発がんについて稿を進める。

3. 疫学による知見

3.1 原爆被爆者

放射線によって生じたがんと、放射線以外の原因によるがんを質的に区別することはできない。臨床症状のレベルで区別がつかないだけでなく、遺伝子レベルでも放射線発がん特有な変異は見付かっていない。そのため、放射線によるがんを検出するには、被ばくした集団と被ばくしていない集団の間で発がん率・がん死亡率を比較するという、疫学的なアプローチが必要になる。

これまで様々な集団に対して疫学調査が行われているが、最も重要なのは広島・長崎の原爆被爆者に対する調査である。約 10 万人もの集団を 50 年以上にわたって追跡しているという規模の大きさもさることながら、対象者の性・年齢・線量の範囲が広く、近距離被爆者については丁寧な線量再構築が行われているという特徴がある。近年は、広島県・長崎県の腫瘍登録とリンクすることで、がん死亡だけでなくがん罹患についても質の高い情報が得られている。

この原爆被爆者の疫学調査をもってしても、線量が 100 mGy 以下ではがんの有意な増加は認められていない。寿命調査の第 13 報 (LSS 13) において、低線量域の線量反応関係に直線モデルをあてはめた場合、0~0.1 Sv の線量域

では直線の傾きを 0 とする帰無仮説を棄却できないが、0~0.125 Sv では傾きが 0 より有意に大きくなるというのがその根拠である³⁾。ただし、最新の LSS 14 では有意となる最低線量は 0.20 Gy で⁴⁾、2007 年のがん罹患率に関する報告では 0.15 Gy であることから⁵⁾、100 mGy という線は決して絶対的な仕切りではない。“一度に 100~200 mGy 以上の被ばくをするとがんが有意に増加するというエビデンスはあるが、100 mGy 以下でははっきりした傾向は認められない”というのがより正確な表現である。傾向がはっきりしないという事実は、必ずしも数十 mGy の被ばくによる影響がないことを意味しない。100 mGy 以下の被ばくによってがんが誘発されるとしても、ベースラインのがん死亡率（被ばくがない場合のがん死亡率）の変動に隠れて見えないほど少ないということである。

3.2 100 mGy 以下のデータ

100 mGy 以下の被ばくによるがんの増加を疫学で検証しようとするならば、ベースラインの発がん率の変動を小さくする必要がある。具体的には、原爆被爆者よりも更に大規模な調査を行うか、あるいはもともと発がん率が低い集団に着目することである。前者の試みとして、例えば放射線作業員に対する疫学調査のプール解析がある⁶⁾。この方法では数十万人ものコホートが得られる反面、調査ごとの異質性に伴うバイアスや誤差が持ち込まれ、規模の効果が相殺されてしまうという難点がある。一方、発がん率が低い集団に着目する方法としては、若齢者を対象とした調査がある。特に小児がんに着目すると、症例自体がまれであるため、わずかな増加でも検出できる可能性がある。

この点において注目されるのが、1950 年代に行われた、いわゆるオックスフォード調査である。これは 10 歳までに小児がんで死亡した症例をベースにした症例対照研究で、母親が X

線骨盤計測を受けていると小児がん死亡のリスクが約 1.4 倍になるという結果が得られた⁷⁾。当時の骨盤計測による線量は現在に比べて高いとは言え、それでも胎児の線量は 10 mGy 程度であったと推定されている。

この結果の妥当性についてはこれまでに多くの議論があり、100 mGy 以下の被ばくによる発がんのエビデンスとして重視する見方がある一方で、原爆被爆者との不整合を指摘する声もある⁸⁾。いずれにせよ、症例対照研究では発症例に着目し時間を遡って解析を行う関係上、標本の代表性という点でバイアスが入りやすい。そのため、原爆被爆者のようなコホート研究に比べて、エビデンスとしては劣る。

3.3 CT 検査に対する調査

CT は従来の単純撮影に比べて高い被ばくをもたらすことから、過去 10 年以上にわたってそのリスクが議論の対象になってきた。主に原爆被爆者の疫学データの外挿によってリスク評価が行われたが、あくまで放射線発がんにしきい線量はないという仮定に基づく推定であり、示された結果は可能性の域を出るものではなかった。そこで、実際に疫学調査を行って影響の有無を検証しようとする機運が高まった。先頃 *Lancet* 誌に発表された Pearce らの論文⁹⁾ は、そのような問題意識の下で行われたものである。

彼らは英国で 1985～2002 年の間に 22 歳以下で初めて CT 検査を受けた者を対象として、診療記録とがん登録に基づく後ろ向きコホート調査を実施した。その結果、CT の線量と白血病及び脳腫瘍のリスクとの間に有意な関連を認めている。この調査は CT を受けた者を対象としているため、例えば潜在的な脳腫瘍患者が CT 検査を多く受けていた可能性を排除できない。実際、脳腫瘍に対する単位線量当たりの過剰相対リスクは、原爆被爆者の推定値の約 4 倍になっている。一方、白血病に関してはそのような

バイアスは考えにくく、単位線量当たりのリスクも原爆被爆者とはほぼ同等のレベルである。線量評価の妥当性等について今後検証が必要であるが、CT 被ばくのリスクに関する直接的な研究として有用な情報である。

4. 生物学的考察

4.1 放射線による DNA 損傷と発がん

疫学調査においてどんなにサンプルサイズを大きくし、追跡期間を長く取ったとしても、検出できるリスクの大きさには限界がある。そのため、本当に低い線量の被ばくでがんが生じるか、特に発がんにしきい線量があるかという問いに対して、疫学調査は答えを出すことができない。そこで放射線発がんの機構について、生物学的観点から考察することが必要になる。

現在の標準的な理論においては、放射線による DNA 損傷が細胞のがん化の端緒であると考えられている。放射線は様々な DNA 損傷を引き起こすが、その中でも、二重らせんを構成する 2 本の鎖が同時に切れてしまう、いわゆる二重鎖切断 (DSB: double strand break) が、突然変異及び染色体異常の原因として重要である。大半の DSB は、切断端同士をつなぎ合わせる非相同末端結合 (NHEJ: non-homologous end joining) によって修復される¹⁰⁾。

放射線は微小な領域に集中的にエネルギーを付与し、DSB に他の損傷が組み合わさった複合損傷を生じることが少なくない¹¹⁾ (図 2)。その場合、切れた DNA をつなぎ合わせる前に切断端を削って整える必要があり、結果として塩基配列が一部失われる。また、複数の DSB を巻き込んだ複雑な複合損傷に対しては、NHEJ の忠実度が低下し、誤修復が多くなることも知られている¹²⁾。つまり、放射線による複合損傷は、生理学的に生じる DNA 損傷に比べて修復が極めて困難であり、完全に正確な修復

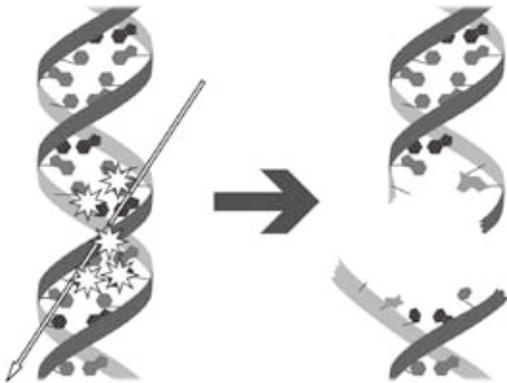


図2 放射線によるDNAの複合損傷（イメージ）

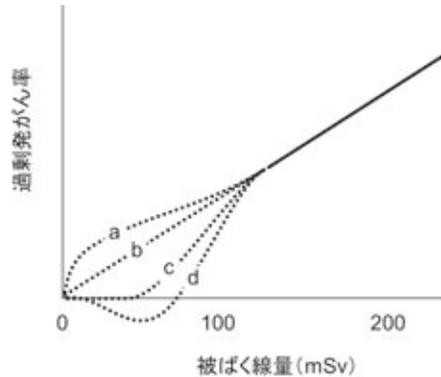


図3 低線量域の発がんの線量反応関係
a: 過直線型, b: 直線型, c: しきい値型,
d: ホルミシス型

は期待できない。

4.2 発がんの線量反応関係

DNA 損傷の量は線量に比例するが、飛跡構造のシミュレーション計算によって、電子1個が細胞核を通過しただけでも複合損傷が生じることが示されている¹¹⁾。したがって理論的には、どんなに低い線量でも突然変異・染色体異常の発生は避けられないことになる。

一方、がんは遺伝子の病気であり、がん原遺伝子やがん抑制遺伝子等の変異が蓄積することによって生じる。放射線によるDNAの損傷はランダムに生成され、特定の遺伝子の変異を引き起こすわけではないが、偶然にがん関連遺伝子に異常が生じてしまう確率はゼロではない。さらに、臨床的ながんは、元をたどれば1個のがん細胞から派生したものであると言われており、たった1つの細胞における変化が、将来的にがんにつながる可能性は否定できない。

このような考察に基づけば、どんなに低い線量でも突然変異・染色体異常が生じ、それが発がんに結びつく可能性は低いものの、全くないと言い切ることは難しい。そこで、放射線発がんにはしきい線量がなく、線量に比例して発生率が増加すると考えれば、図3中のbのような

線形の線量反応関係になる。

ところで、前記の理論的考察は単一の細胞に着目したものであり、細胞集団としてのふるまいを考えると、話はそれほど単純ではない。放射線によるDNA損傷の結果として、将来的にがんになり得る異常な細胞が生じたとしても、アポトーシスや免疫機構によって異常細胞そのものが排除されてしまえば、がん化につながることはない。もしこれらの防御機構が低線量で効率的に機能すれば、発がんに対してもしきい線量が存在するかもしれない(図3中のc)。また、低線量域では防御機構が活性化され、被ばくがない状態よりも損傷細胞を効率的に排除できるとすれば、ベースラインよりも発がん率が低くなる可能性すらある(図3中のd)。

一方、放射線の非標的効果(放射線が直接ヒットしていない細胞に現れる影響)を考慮すると、低線量域の発がん率は線形モデルよりも高くなる可能性がある。例えば、バイスタンダー効果によって、放射線が当たっていない細胞にもがん化に関わる変異が生じるならば、一部の細胞だけが照射される線量域では単位線量当たりのリスクは高くなるかもしれない(図3中のa)。

結局のところ、低線量における発がんの線量反応関係には様々な可能性があり、現時点ではどれが正しいのか決着をつけることはできない。また、低線量域では放射線以外の修飾要因の影響が相対的に大きくなるため、線量反応曲線がある程度の幅を持つであろうことは想像に難くない。このように、低線量の発がんには多くの不確実性や変動要因があるため、現象として確率的なふるまいをするかどうかにかかわらず、リスクという形で影響を捉えることが必要になる。

5. おわりに一適正なリスクの評価に向けて

現在の疫学及び生物学の知見を総合すると、数十 mGy の被ばくによる発がんを示唆するデータはあるものの、線量反応関係についての情報は不足している。このような理解の現状において、通常は図 3 中の **b** の線形モデルに基づいて低線量のリスク評価が行われる。直線的でしきい値のない線量反応関係という意味で、これを LNT (linear non-threshold) モデルと呼ぶ。

LNT モデルによるリスク評価に対しては、前提となっている LNT は正しいのかという点が問題にされることが多い。しかし、その問いに対する正解は誰にも分からない。実際のところは科学的に分からないので、まずは単純かつ合理的な線量反応関係を用いて、評価の出発点としてのモデル計算を行うというのが、LNT を採用する趣旨である。発がん確率を計算して終わりではなく、種々の不確実性を考慮した上でリスクを総合的に評価することが重要なのである¹³⁾。

そもそもリスク評価とは、定かではない不都合な事象について見積もることである。X 線 CT に関して言えば、検査を受けることによって生じるかもしれない不都合と、検査を受けないことによる不都合とを比較することである。

その比較が円滑かつ納得のいく形で行われるために、医療関係者が数十 mGy の被ばくの影響に対する科学的理解の現状を認識した上で、そのリスクを過大にも過小にも評価せず、適正な形で患者にインフォームすることが必要である。

参考文献

- 1) International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103, *Ann ICRP*, **37**, 1-332 (2007)
- 2) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2001 Report to the General Assembly, with Scientific Annex, United Nations (2001)
- 3) Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., Suyama, A., and Mabuchi, K., Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950-1997, *Radiat Res*, **160**, 381-407 (2003)
- 4) Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., Kasagi, F., Soda, M., Grant, E.J., Sakata, R., Sugiyama, H., and Kodama, K., Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases, *Radiat Res*, **177**, 229-243 (2012)
- 5) Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., and Kodama, K., Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, *Radiat Res*, **168**, 1-64 (2007)
- 6) Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., *et al.*, Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries, *BMJ*, **331**, 77 (2005)
- 7) Doll, R., and Wakeford, R., Risk of childhood cancer from fetal irradiation, *Br J Radiol*, **70**, 130-139 (1997)
- 8) Preston, D.L., Cullings, H., Suyama, A., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., Kodama, K., Kasagi, F., and Shore, R.E., Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, *J Natl Cancer Inst*, **100**, 428-436,

- (2008)
- 9) Pearce, M.S., Salotti, J.A., Little, M.P., McHugh, K., Lee, C., Kim, K.P., Howe, N.L., Ronckers, C.M., Rajaraman, P., Sir Craft, A.W., Parker, L., and de González, A.B., Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *Lancet*, **380**, 499–505 (2012)
- 10) Hoeijmakers, J.H., Genome maintenance mechanisms for preventing cancer, *Nature*, **411**, 366–374 (2001)
- 11) Nikjoo, H., O'Neill, P., Wilson, W.E., and Goodhead, D.T., Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation, *Radiat Res*, **156**, 577–583 (2001)
- 12) Rothkamm, K., Kühne, M., Jeggo, P.A., and Löbrich, M., Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks, *Cancer Res*, **61**, 3886–3893 (2001)
- 13) 医療放射線リスク専門研究会報告書, 日本保健物理学会専門研究会報告書シリーズ, 日本保健物理学会 (2010)
<http://www.jhps.or.jp/jhp/wp-content/uploads/2011/12/report2010-12.pdf>

(東京医療保健大学)