

(2)部位別がんリスク

a 食道がん

食道は放射線に対して感受性の高い臓器ではなく、原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)の2000年、2006年報告では、放射線被曝と食道がんとの関連に確かな証拠はないという立場をとっている。この立場をとるのは、食道がんのリスクを認めた研究は医療被曝での強直性脊椎炎患者を対象とする追跡調査のみであること、更に、原爆被曝者の寿命調査からも確かな関連性が検出されていないこと、などがそのゆえんであろう。医療従事者や放射線作業者を対象とした研究においても放射線被曝による食道がんリスクは認められていない。しかし、原爆被曝者を対象とする死亡調査やがん罹患調査の追跡期間の拡大により有意なリスクが得られており、また、放射線治療による医療被曝においても食道がんリスクを指摘する研究が報告してきた。食道がんは頻度がそれほど高くない疾患であることから、低い被曝線量では放射線リスクの検出力が小さく、原爆被曝者や医療被曝者のように高い被曝線量があるいは、症例数が多くなる長い追跡調査が食道がんリスクを考えるうえでの鍵になるのかもしれない。

b 胃がん

胃がんは、日本人において最も罹患率の高いがんである。放影研寿命調査集団の罹患率研究では、被曝線量増加に伴う有意な過剰相対リスクが観察されている($0.34/\text{Gy}$)。被曝時年齢の低下に伴い過剰相対リスクが高くなる傾向がみられたが、この傾向は有意ではなかった。他の部位のがんでみられる被曝時年齢低下に伴う過剰罹患数の増加はみられていない。胃がん組織型の研究では被曝線量が低い群では低分化型腺癌より高分化型腺癌が多く、高線量被曝群では高分化型腺癌より低分化型腺癌が多かった。西欧諸国の研究で放射線被曝と胃がんとの有意な関連を示しているものは少ないが、子宮頸がん患者、胃潰瘍患者、ホジキン病患者の追跡では放射線治療を受けた患者での有意な胃がんリスク上昇が示されている。被曝線量が低い、原子力産業労働者、放射線技師、ラドン鉱員を対象とした研究ではいずれも有意な胃がんリスクの上昇は認められていない。

c 大腸がん

結腸がんと直腸がんはほぼ同一のがんとして取り扱われることが多いが、疫学的動態や危険因子の背景には若干の違いがあり、これが発生機序の違いを反映しているとは明らかではない。広島および長崎の原爆放射線の長期にわたる結腸および直腸がんのリスクは、放影研の寿命調査集団において死亡および罹患について検討してきた。

結腸がんのリスクは死亡および罹患のいずれでも有意に増加し、加重結腸被曝線量 1Gy での男女全体会の過剰相対リスクは、死亡で 0.51 (90%信頼区間: $0.17, 0.94$)、罹患で 0.64 (同: $0.42, 0.90$)であった。死亡の過剰相対リスクは男女でほぼ同じであったが、罹患では男性が女性の2倍ほど大きかった。また、被曝時年齢が若いほど死亡および罹患の過剰相対リスクは大きく、到達年齢が高くなるほど小さかった。これに対して過剰死亡率および罹患率は、被曝時年齢が若いほど、また到達年齢が高くなるほど大きかった。

一方、直腸がんのリスクは死亡、罹患ともに有意ではなく、加重結腸被曝線量1Gyでの男女全体の過剰相対リスクは死亡で0.36(同:<0, 0.88)、罹患で0.18(同:<0, 0.46)であった。

原爆被爆者以外の放射線被曝者での研究では、高線量を照射する放射線治療後の追跡調査より、結腸および直腸がんのリスクが増加する報告がみられる。

これらのことより、『原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)2006年報告書』では、結腸がんは放射線によって直線的な線量反応に従って発生するリスクがあり、直腸がんは高線量域においてリスクがあると考えられると結論づけている。

d 肝がん

原爆被爆者では、腫瘍組織登録や病理学的検討に基づく原発性肝がんの発生率と被曝線量の有意な関連が認められた。一方、原発性肝がん死亡と被曝線量との関連については、一貫した結果が得られていない。保存組織を用いた症例対照研究では、肝硬変を伴わない対象者で放射線とC型肝炎ウイルス(HCV)感染の間に肝細胞癌リスクに対する高相乗的相互作用が認められた。保存血清を用いたコホート内症例対照研究では、B型肝炎ウイルス(HBV)感染およびHCV感染を調整しても、放射線被曝は独立して肝細胞癌のリスク増加に寄与すること、放射線被曝は飲酒量、BMI、喫煙歴と交絡しない非B非C型肝細胞癌のリスク要因であることが明らかにされた。

その他の放射線被曝者では、トロトラストやプルトニウムによる内部被曝が肝がんの発生および死亡の有意な増加に関連していた。また、原子力施設や電気会社の作業者コホートでは、被曝線量に関連した肝がん死亡の増加はみられていないが、医療X線作業者コホートでは、線量に関連した肝がんの有意な増加が認められた。

e 肺がん

放射線被曝は喫煙に次ぐ肺がんの重要なリスク要因の一つとして知られ、主に疫学研究から放射線と肺がんの関連についての報告がみられる。中でも、寿命調査(LSS)コホートを中心とした原爆被爆者研究は、他の多くのがんと同様、放射線被曝の肺がんリスクに対する線量反応関係の評価において重要な役割を果たしている。LSSコホート研究によって、肺がんの死亡率や罹患率への放射線影響の強さ、性差や到達年齢、被曝時年齢への依存性などが定量的に評価されてきたが、近年では、喫煙と放射線被曝の肺がんへの同時影響や、病理組織型別にみたリスクの特徴に関心が持たれている。最新のLSSにおける全肺がんをプールした罹患率解析では、詳細な喫煙情報で調整したうえで、線量反応は線形モデルからの逸脱はみられず、男女で平均化した非喫煙者の1Gy当たりの過剰相対リスク(30歳で被曝後の70歳時のリスク)は0.6(95%信頼区間:0.3,1.0)で、女性のリスクが男性に比べて約3倍大きく、到達年齢の上昇とともに減少し、被曝時年齢の上昇とともに増える傾向にあった。喫煙と放射線被曝の相互作用については、軽度から中度の喫煙者に対しては放射線による過剰リスクが急上昇するなど超相乗的であるが、重度喫煙者に対しては放射線関連のリスクがほとんどみられず、相加的あるいは準相加的であった。また、肺がんを組織型別にみた場合、主要な組織型(腺がん、扁平上皮がん、小細胞がん)のそれぞれに対し、喫煙と放射線被曝がいずれも有意にリスクを上昇させ、喫煙と放射線の個別影響の大きさは、組織型ごとに異なるものの、喫煙と放射線の交互作用については、全肺がんをプールした解析と同様の傾向がみられた。広範囲の被

曝年齢や線量推定に加え、詳細な喫煙情報に基づく被爆者集団の肺がん研究は、他の被曝集団、特に胸部への放射線治療や診断目的の肺へのCT検査などによる肺がんリスク推定に有益な情報にもなっている。

f 皮膚がん

高線量電離放射線により皮膚がん、特に悪性黒色腫以外の皮膚がんが増加することがX線の発見後早期に報告された。その多くが照射部位に生じた慢性放射線皮膚炎後に生じている。原爆被爆者では基底細胞がんの増加が観察された。基底細胞がんにおける線量反応は高線量でよりリスクの高い非線形線量反応が示唆され、過剰相対リスクは被爆時年齢が高くなるにつれ著しく減少した。また基底細胞がんのバックグラウンドリスクは紫外線曝露部位で高いことが知られているが、原爆被爆者の基底細胞がんの過剰相対リスクは紫外線曝露部位で低く、過剰絶対リスクは紫外線曝露部位で高いことが示唆された。頭部白癬やがんに対する放射線治療集団や職業被曝した放射線技師や医師集団でも電離放射線被曝と関連した基底細胞がんの増加が報告されている。原爆被爆者の日常診療においては基底細胞がんが有意に増加していることを念頭に置き、早期に診断することが重要である。原爆被爆者の扁平上皮がん(有棘細胞がん)と悪性黒色腫には放射線被曝の影響は確認されていないが、今後も継続調査が必要である。

g 乳がん

日本の女性における乳がん発生率は過去数十年間に急激に増加してきた。乳腺は女性ホルモンの標的臓器の一つであり、乳がん発生の危険因子としては、早い初潮年齢、遅い初産年齢、少ない出産数、遅い閉経年齢、乳がん家族歴、経口避妊薬の使用、ホルモン補充療法などが知られており、更に肥満、飲酒、飽和脂肪酸の摂取なども危険因子として注目されている。

乳がん発生の外的環境因子の一つとして知られているのが、電離放射線被曝である。広島、長崎の原爆被爆者での研究によれば、乳腺組織への被曝線量と乳がん発生の過剰リスクは線形の線量反応関係を示し、20歳未満の若年で電離放射線に被曝すると、35歳未満で乳がんに罹患するリスクが著しく増加すること、更に、組織病理学的検討結果では、被曝例と対照例の間に組織学的な分類の差異は観察されないことなどが、明らかにされている。

今後の研究で被曝時年齢20歳未満の若年被爆者の閉経後の乳がん罹患リスクが明らかになり、更に、被爆者乳がんのintrinsic subtypesを決定することで、放射線被曝とintrinsic subtypesの関連が明らかになることが期待される。

h 卵巣がん

原爆被爆者に卵巣がんリスクの上昇が認められている。しかし卵巣がんと原爆放射線との関連が明らかになったのは、甲状腺がん、乳がん、肺がん、胃がん、結腸がんなどに比べると比較的新しい。治療用骨盤照射の後影響として卵巣がんが報告されているが、原爆被爆者以外の放射線被曝集団では、放射線による卵巣がん罹患率の増加を示す確実な証拠は得られていない。

i 泌尿器がん

膀胱がんについては原爆被爆者を対象に実施されている寿命調査において死亡および罹患のリスクは明らかに増加し、リスクには量反応関係もみられることが報告されているので、放射線被曝による膀胱がんリスクの上昇に関しては十分な科学的根拠が蓄積されていると考えられる。一方、腎がんと前立腺がんについては、統計学的に有意なリスクの上昇は検出されていない。これらのがんは放射線被曝に伴うリスク上昇の程度が膀胱がんと比較すると小さく、特に前立腺がんは高齢者に好発するため追跡調査において把握される患者数が少ないと等がリスクが検出されない背景要因として指摘されている。医療による放射線被曝者を対象とした研究では放射線治療のような高線量被曝者を対象とした研究で膀胱がん、腎がん、前立腺がんのリスクの上昇を示した報告はあるものの、研究結果は様々であり一貫性には欠ける。職業被曝者を対象にした研究では、一般的に被曝線量が微少であるため泌尿器がんリスクの有意な增加はほとんど報告されていない。

j 脳および中枢神経系腫瘍

脳および中枢神経系腫瘍の名称は、狭義には神経外胚葉に由来する細胞から発生する腫瘍ということになるが、一般的には頭蓋内腫瘍および脊柱管内腫瘍の意味で用いられることが多い、神経外胚葉組織から発生する腫瘍以外に、髄膜、末梢神経、脳下垂体から発生する様々な腫瘍を含んでいる。

脳および中枢神経系腫瘍の病因はいまだ不明の部分が多いが、放射線被曝は数少ない確立されたリスク要因の一つであり、例えば急性リンパ性白血病の脳および中枢神経系浸潤に対する放射線照射による高線量被曝がリスク要因として報告されている。

広島・長崎の原爆被爆者を対象とする長期追跡調査(寿命調査)集団における、脳および中枢神経系腫瘍についての 1Sv 当たりの過剰相対リスク(ERR/Sv)は1.2であり、組織型別には髄膜腫0.64、神経鞘腫4.5、膠細胞腫0.56、下垂体腫瘍0.98であり、神経鞘腫で強い線量反応を示していた。男女別に比較すると、女性よりも男性でリスクが高い傾向がみられた。被爆時年齢別に比較すると、成人後に被爆した人よりも小児期に被爆した人にリスクが高い傾向があった。

k 甲状腺がん

甲状腺がんが問題となる放射線被曝には、原爆被爆者や医療被曝で認められるような外部被曝に起因する場合と、チェルノブイリ原子力発電所事故に代表されるような放射性ヨウ素による選択的な甲状腺内部被曝に起因する場合に大別される。

原爆被爆者では、被爆十数年後より甲状腺がんの増加が報告され始めた。主に腫瘍登録情報をもとにした縦断的研究(長期追跡発生率調査)、および甲状腺検査をもとにした横断的研究(有病率調査)のいずれにおいても、甲状腺被曝線量の増加に伴い、甲状腺がんの発症リスクは増加しており、線形の線量反応関係が認められる。修飾因子としては被爆時年齢が最も重要であり、被爆時年齢が低いほど甲状腺がんのリスクは高い。被爆者での甲状腺がんの過剰リスクは現在も続いている、生涯を通じて認められる可能性がある。1cm以下の甲状腺微小がんにおいても、放射線被曝との関連が示唆されている。

原爆以外の放射線外部被曝の主なものとしては医療被曝がある。小児期の頭頸部や胸部の良性疾患やがんに対する放射線治療後の調査では、被曝線量の増加に伴い甲状腺がんのリスクが直線的に増加している。一方、チェルノブイリ原発事故後の内部被曝によっても、甲状腺被曝線量の増加に伴い小児甲状腺がんのリスクが有意に増加している。これらの外部被曝、内部被曝いずれにおいても、発がんリスクの修飾因子として最も重要なのは、原爆被曝者と同様に被曝時(事故時)年齢であり、被曝時年齢が低いほど甲状腺がんのリスクが高く、特に5歳未満では顕著である。

放射線被曝による発がん機序としては、DNA二重鎖切断後の染色体再配列異常が、重要な役割を果たしている可能性がある。更に個人の遺伝的背景(遺伝子多型)の違いにより甲状腺がんの発症リスクが異なる可能性も示唆されている。

放射線被曝による甲状腺がんリスク増加は、被曝母集団においては数十年(生涯)続く可能性がある。したがって、小児期被曝者が成年から高齢期に達しても、この被曝母集団に対する発がんについて注意が必要となる。

I 多発性骨髓腫

原爆被曝後20年近く経てから被曝者に多発性骨髓腫(MM)の発症が多く認められるようになり、1976年までは骨髓被曝線量(T65D)に依存して(50rad以上)、多発性骨髓腫発生率が増加し、特に被曝時年齢20～59歳の症例に多いと報告された。

病理学的にも多発性骨髓腫の剖検数は1975年より増加傾向を示し、1981年以降は被曝者に有意に多くなっていた。

寿命調査における1950～90年の死因の解析においても、被曝線量(DS86)に依存した多発性骨髓腫死亡の若干のリスク増加傾向がみられている。

しかし、寿命調査における1950～87年の白血病登録に基づく多発性骨髓腫罹患率の解析においては、被曝線量(DS86)に依存した有意なリスク増加はみられなかった。

1988年から長崎、広島の両市で原爆被曝者がん検診の一環としてMタンパク血症のスクリーニング検診が開始され、前骨髓腫状態とも考えられるMGUS(重要性を明らかにすることのできないMタンパク血症)が多く見出されている。

広島の原爆被曝者に関しては現時点ではMGUSの有病率に、被曝距離による有意差は認められていない。一方長崎では、被曝時年齢20歳以下の群において1.5km以内の被曝者、あるいは被曝線量0.1Gy以上の被曝者にMGUSの有病率が有意に高いと報告されている。多発性骨髓腫への進展と、被曝状況との関連は両市とも明らかではない。

放射線感受性が高い形質細胞の腫瘍化した多発性骨髓腫に代表されるMタンパク血症の発症は、被曝者における晩発障害の一つとして検討が続けられているが、放射線被曝との関連性については最終結論を得るには至っていない。

m 白血病, 骨髓異形成症候群(MDS)

原爆被爆者において発生リスクが上昇した白血病は、4大病型(急性骨髓性白血病:AML, 急性リンパ性白血病:ALL, 慢性骨髓性白血病:CML, 慢性リンパ性白血病:CLL)のうちCLLを除いた3病型である。3病型の発生リスクはともに被爆後5~10年にピークに達したが、ALLとCMLはその後の10年間でリスクは消失し、2010年時点では再上昇はみられていない。一方、AMLは1960~70年代も変動しながらリスクは持続し、1990~2010年にもリスクは持続しているという報告がある。1970年代に疾患概念が確立した成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)は、長崎の被爆者において1950年代にも発生が認められているが、線量との関連はまったくなかった。

以上の白血病リスクの経年的変化に加え、1976年に提唱された白血病のFAB分類においてAML関連造血障害と見なされ、1982年に疾患概念が確立した骨髓異形成症候群(MDS)については、長崎の被爆者における疫学調査の結果、被爆距離および被曝線量との関連が2010年に確認された。AMLおよびMDSのリスクは、若年被爆者(被曝時年齢20歳未満)群と成人被爆者群の間で経年的変化の違いを示しながらも明らかに持続しており、特に若年被爆者群では、60年以上続く生涯持続性の発生リスクを有している。高線量被曝者のMDSは、白血病に進展しやすい高リスクMDSが多く、その骨髓細胞の染色体異常は、低線量被曝者のMDSと比べ、極めて複雑な核型異常を呈している。MDSは造血幹細胞異常疾患であることが既に確立している。被爆者においては1945年に造血幹細胞に生じた放射線誘発性ゲノム不安定性が長期にわたり維持され、これを基盤にMDSが発症しているものと推定される。

n 悪性リンパ腫

リンパ球は放射線感受性が高いことが知られるが、その悪性腫瘍である悪性リンパ腫の発生と放射線との関わりはどうであろうか。『原爆放射線の人体影響1992』に記載されていたごとく、急性リンパ性白血病の発症と被曝線量には比例関係があったものの、それ以外のホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫は放射線と発がんについての既報告のまとめである『UNSCEAR 2006年報告書』によると、放射線による過剰リスクは発生率、死亡率とも高くなかったとする報告がほとんどであったとしている。非ホジキンリンパ腫はリンパ球の様々な成熟段階の集合であるが、これを組織型別に検討した報告は多くなく、組織型分類が一段落した今後の報告が待たれる。被曝時年齢、被曝後期間、被爆者におけるリンパ腫の発生臓器についての検討は多くなく、被爆者に特徴的な発症は報告されていない。医療での放射線照射後に、悪性リンパ腫が発症したとする報告はあるが、いずれも急性リンパ性白血病の症例報告のみである。