

## 放射線と小児甲状腺がん

国際医療福祉大学クリニック 鈴木元

放射線被ばくとがん一般に関しては、多くの培養細胞や動物実験で発症機序や線量効果関係に関するエビデンスが蓄積されている。ヒトの集団においても多くの疫学調査が重ねられている。小児甲状腺がんに限定すると、原爆被爆生存者や医療被曝の7集団の解析では、過剰相対リスク 7.7/Gy が報告されており<sup>1</sup>、上記の集団にさらに小児癌治療集団を追加した12集団のプール解析では、被曝後10年以内に発症した症例でも過剰相対リスク 2.7 といった強い関連が認められている<sup>2</sup>。また、チェルノブイリ事故後のウクライナの cohorts 調査においても、過剰相対リスク 5.25/Gy が報告されている<sup>3</sup>。このように線量が1Gy以上と高い場合にはHill 卿のガイドラインの**関連の強さ**が認められる。**一貫性**に関しては、原爆被爆者の疫学調査や医療被曝集団の疫学調査、チェルノブイリ原発事故後の疫学調査でリスクの大きさにバラツキはあるものの、一貫して放射線の影響が観察されている。また、**時間的経緯**に関しては、前述のプール解析では被ばく5年目以降に、チェルノブイリ原発事故後の疫学調査で4~5年目から小児甲状腺癌の過剰発症が始まったとされる<sup>4</sup>。また、チェルノブイリ原発事故時以降に受胎した子供には、過剰発症が無かったことも報告されている<sup>5</sup>。**生物学的濃度勾配**に関しては、原爆被爆生存者や医療被曝集団やチェルノブイリ事故後の疫学調査で、線量が増えるに従い過剰発症が増加するパターンが確認されており、線形や上に凸のカーブなど複数の線量効果関係のモデルが提案されている。

他方、**特異性**に関しては、多くの努力が払われているにもかかわらず、未だに放射線に特有の小児甲状腺がんの特徴は見つかっていない。すなわち、放射線は、線量に応じて甲状腺がんの罹患頻度を上げるものの、放射線に特異的ながんの組織型や男女比、あるいは遺伝子変異<sup>6</sup>が存在するかについては科学的に確立されていない。チェルノブイリ事故後に多発した乳頭癌の組織型（硬化型乳頭がん等）やRET/PTC 遺伝子変異は、事故と関係なく発症する散発性の小児甲状腺がんと共通の特徴である。ドイツの研究グループがCLIP2 遺伝子増幅を放射線発がんの特徴と報告したが<sup>7,8</sup>、他の研究グループによる再現がなされていない。成人型の乳頭がんが女子に多いのに比して、チェルノブイリ事故後の小児甲状腺がんでは男女比がほぼ同じだが<sup>9</sup>、これも散発性の硬化型乳頭がんの特徴でもある。また、日本人、日系人の剖検で発見される潜在甲状腺がんも、その頻度に男女差はない<sup>10-12</sup>。それ故、現在の知見では、甲状腺がんの特異性から放射線との因果関係を科学的に検証することは困難である。

これまで観察されてきた放射線と小児甲状腺がんに関する知見との**一貫性**や既知の科学的知見と**首尾一貫性**として、放射線による甲状腺がんリスクは低年齢層ほど高かったことが注目される。一方、20歳以上では、リスクが検出されていない<sup>13</sup>。この背景には、物

理学的要因と生物学的要因がある。物理学的要因とは、内部被ばくでは、同じ環境で生活していても年齢が低いほど甲状腺線量が高くなることを指す。これは、年齢が低いほど甲状腺体積が小さく、このため同じ量の放射性ヨウ素を体内に取り込んでも、甲状腺体積当たりの放射性ヨウ素量は高くなり、被ばく線量も高くなるからである。例えば、同じ放射性プルームを吸入被ばくした場合、ICRPの年齢別一日換気量とICRPの甲状腺モデルを使って計算すると、15歳児より1～5歳児の方が甲状腺線量は約1.3倍大きくなる。経口摂取でも、同じ汚染濃度の水道水を飲んだ時の線量は、年齢別の飲水量を調整しても、15歳児より1～5歳児の方が甲状腺線量は約2.6倍大きくなる。生物学的要因としては、年齢が低いほど甲状腺組織の分裂が活発で、放射線に対する感受性が高くなることを指す。外部被ばくが主の広島/長崎の疫学集団の解析から、10歳未満と10—19歳の集団を比較すると、甲状腺がんリスクは10歳未満で2倍程度高いとされる<sup>13</sup>。チェルノブイリ事故後の小児甲状腺がんは、5歳未満の集団で最も増加したが、その背景には上記の要因が重なり働いていたと思われる。

#### 文献

1. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation research*. 1995; **141**(3): 259-77.
2. Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiation research*. 2016; **185**(5): 473-84.
3. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; **98**(13): 897-903.
4. Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident. *Health physics*. 2007; **93**(5): 502-11.
5. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet*. 2001; **358**(9297): 1965-6.
6. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *British journal of cancer*. 2004; **90**(11): 2219-24.
7. Selmansberger M, Feuchtinger A, Zurnadzhy L, Michna A, Kaiser JC, Abend M, et al. CLIP2 as radiation biomarker in papillary thyroid carcinoma. *Oncogene*. 2015; **34**(30): 3917-25.

8. Selmansberger M, Kaiser JC, Hess J, Guthlin D, Likhtarev I, Shpak V, et al. Dose-dependent expression of CLIP2 in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *Carcinogenesis*. 2015; **36**(7): 748-56.
9. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chornobyl accident. *Environmental health perspectives*. 2011; **119**(7): 933-9.
10. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. I. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1969; **209**(1): 65-70.
11. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer*. 1975; **36**(3): 1095-9.
12. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer*. 1990; **65**(5): 1173-9.
13. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *International journal of cancer*. 2013; **132**(5): 1222-6.