

甲状腺と放射線

芦澤 潔人 長瀧 重信

要 旨

放射線は広く活用される半面人体に及ぼす影響がいろいろと懸念されている。放射線の影響を知る上で甲状腺は最適臓器の一つであり、本稿では被爆者の甲状腺疾患および放射線の甲状腺細胞に対する影響について述べる。我々は長崎の原爆被爆者を対象にして甲状腺の被爆量(DS86)と甲状腺疾患の相関について最新の診断法を使用して調査したところ従来の甲状腺癌に加えて自己免疫性甲状腺機能低下症も被爆者に有意に多いことが判明した。さらに長崎の経験に基づいたチェルノブイリ周辺地区の実態調査では甲状腺癌が急増していることは認められているにしても未だに放射線との関連は明確ではなく、他の環境因子も考慮する必要があるというのが現状のまとめである。又放射線の甲状腺に及ぼす作用は遺伝子、分子、個体レベルでもさかんに研究が進んでいる。ヒト甲状腺癌ではras, ret遺伝子が特に注目を集めている。

[日内会誌 84:972~976, 1995]

Key words : 甲状腺, 放射線, 原子力

はじめに

甲状腺と被爆の関係は古くから研究されているが、1986年4月26日チェルノブイリ原子力発電所の4号炉が爆発事故を起こして以来8年以上が過ぎ、放射線被曝の人体に及ぼす影響が改めて世界の関心を集めている¹⁾。特に本年は被曝50周年にあたり数々の行事が予定されており放射線被曝をテーマにした議論がそれぞれの分野で活発化している。われわれは、被爆地長崎において原爆被爆者における甲状腺疾患の実態調査を行い、その豊富な経験に基づきチェルノブイリ周辺に専門医を派遣し国際医療協力に従事している。本稿では放射線被曝と甲状腺障害についてチェルノブイリの調査結果を交えながら種々の見地から考察する。

1. 放射線と甲状腺

広島, 長崎原子爆弾投下, マーシャル群島水素

長崎大学医学部第一内科: あしぎわ きよと, ながたき しげのぶ

爆弾熱核爆発, 核実験, スリーマイルズ・チェルノブイリ原子力発電所の事故などのたびに大気中に放出される放射性物質には大量の放射性ヨードが含まれ, 世界中に放射性ヨードが降下している。図1, 2はVan Middlesworth教授が世界中の動物の放射性ヨードを測定した結果である²⁾。図1はテネシー州の畜牛の甲状腺内¹³¹I量の変化を長期間観察した結果で, 全てのピークになんらかの原爆テスト, 原爆事故が対応している。図2はチェルノブイリ事故後の動物の甲状腺¹³¹Iを国別に示したもので, 多少の程度, 時間に差はあるにしても事故後世界中に¹³¹Iのfalloutがあり, 動物に摂取されている。この様に大気をはじめ環境周囲の放射線量の変化に甲状腺¹³¹I量は敏感に変化している。

甲状腺は放射線被曝の人体に与える影響を知る上で最適臓器の一つである。その理由を次に列挙する。①上述した様に放射性ヨードは甲状腺にきわめて特異的に取り込まれる。②甲状腺疾患が原因で死亡することは比較的まれで被曝後長期間追

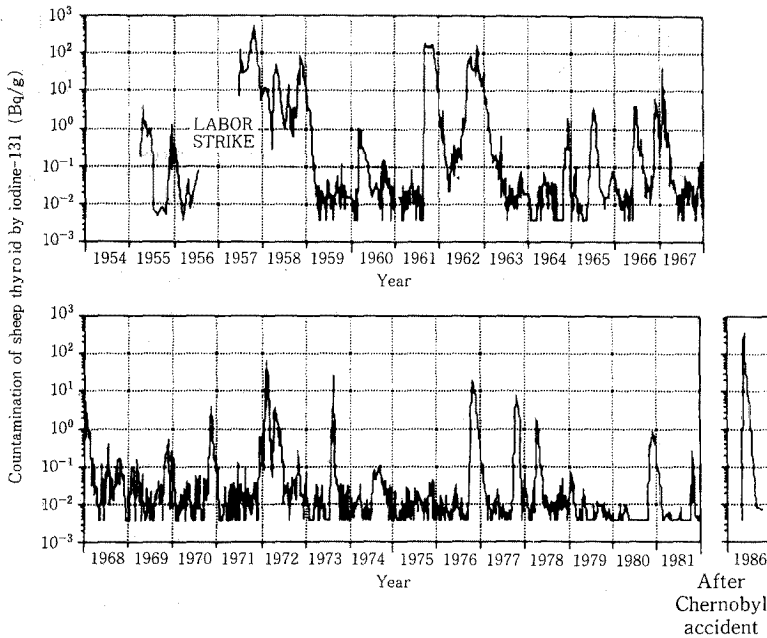


図1. 英国のヒツジ甲状腺内¹³¹I量の変化：1955年から1981年と1986年。(文献2より引用)

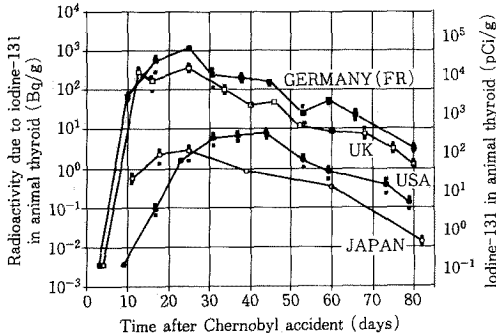


図2. 1986年4月26日、チェルノブイリ原子炉事故直後の動物における甲状腺内¹³¹I値。

対象動物は英国ではヒツジ，その他はウシ。グラフはそれぞれ6～12頭での平均値と標準偏差。各グループでの最大値はたいていそれぞれの最小値の10倍以上に及ぶ。(文献2より引用)

跡調査が可能である。③甲状腺は表在性の臓器で診断が比較的容易である。④非被爆群における甲状腺疾患有病率も数パーセント程度もあり統計処理を行う上で非常に有利である。⑤放射線による甲状腺疾患は自然に治癒することはなく、疾患の有病率、発症率を経過観察する上で治癒による変

動に気を使う必要がない。以上の理由により被曝の影響をみる時に甲状腺に対する調査がまず行われる。

2. 長崎原爆被爆者における甲状腺疾患有病率

放射線影響研究所長崎研究所で検診している被爆者を対象に、原爆による被曝線量と甲状腺疾患の関係を調査した最新の結果がアメリカの医学雑誌JAMA (1994年8月) に発表された³⁾。各人の被曝線量は日米合同委員会によるDS86の結果を用い、甲状腺疾患の診断には超音波断層診断も含めた国際的に最新の方法が使用されている。図3、4がその調査結果である。要約すると、①被爆者に甲状腺充実性結節が有意に多く、被曝線量が多いほど、また被曝時の年齢が低いほど、患者数が多いことが明らかとなった。②自己免疫性甲状腺機能低下症が被爆者に有意に多いことがこの調査で明らかとなった。しかし頻度がピークに達する線量は癌よりも低く約0.7Svである。この研究成果は甲状腺癌のみならず自己免疫疾患が被爆者に

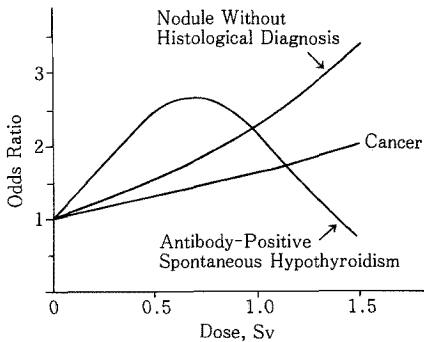


図3. 組織学的診断の行われていない結節（女性のみ）、癌及び抗体陽性甲状腺機能低下症の有病率。癌の有病率は被曝時の性別及び年齢で、抗体陽性甲状腺機能低下症の有病率は被曝時の年齢で補正されている。（文献3より引用）

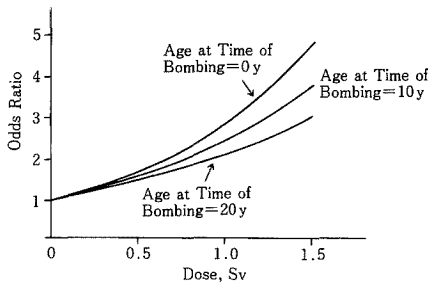


図4. 被曝時の年齢（0, 10, 20歳）による女性の甲状腺結節の有病率。（文献3より引用）

多いことがはじめて明らかにされたこと、並びに比較的低線量の部分にそのピークを認めたことである。

原爆による直接の放射線を受けずに、その後黒い雨によるfalloutの影響を受けた地域があり、この住民の調査結果もまた重要な資料である⁴⁾。調査の結果甲状腺結節が調査を行った200名中9名に発見され、性、年齢を考えたcontrolに比較し有意に増加している。

3. チェルノブイリ原発事故と甲状腺疾患

WHO, CECを初め、2国間協定、財団都市間協定、市民団体など世界各国から支援、調査体制が生まれ、すでに多額の経費、人力が次ぎ込まれてきた。当教室もいくつかのプロジェクトに参加し

表. チェルノブイリ事故後の小児甲状腺癌患者数

Republic	Number of patients	Number of dead prtients
Russian Federation	17	0
Republic of Belarus	251	2
Ukraine	276	1

(文献6より引用)

積極的に活動を続けているが数多くの問題が山積している。ソビエト連邦の崩壊に伴う対応機関の不統一、支援・調査体制の不統一、被爆者の社会的・心理的不安などがその原因である。さらに被曝地周辺はヨード不足とのデータもあり放射線以外の環境因子を考慮する必要がある。

種々の情報が交錯する中、問題解決の糸口として1994年6月に被曝地長崎において“チェルノブイリの現状と将来”を主題にシンポジウムが開催された⁵⁾。旧ソ連3共和国の他に世界各国及び各機関の専門家(WHO, EC, USA, United Kingdom), 日本からは、長崎大学、放射線影響研究所、放射線影響協会、などそれぞれが独自の立場で活発の討論を行った。このシンポジウムのProceeding “NAGASAKI SYMPOSIUM ON CHERNOBYL UPDATE AND FUTURE”が昨年の秋に刊行された。表は報告のまとめであるが、ベラルーシ、ウクライナの小児甲状腺癌患者数は、すでに250人を越えている⁶⁾。結論を以下に述べる。

1) 事故後に甲状腺癌が増加している可能性は大きい。

2) どのシンポジストも甲状腺癌発症の増加が放射線によるものであるとは認めなかったが、全員がprobableと考えていた。

3) 調査が盛んに行われ、診断技術が向上したのも一原因と考えられるかもしれない。

4) 他の環境因子も関与している可能性がある。とまとめられた。

さらに「チェルノブイリの将来」のところでは甲状腺被曝線量再構築の必要性、国際的レベルでの研究協力の必要性が論議された。そのためにInternational Steering Committeeの設立が提案され、これまでに数回の会議が開催され新たな一歩を踏み出している。

4. 甲状腺疾患と放射線診断・治療

放射線が臨床に広く利用されているのは、甲状腺疾患においても例外ではなく、 ^{131}I が甲状腺機能亢進症、甲状腺癌の治療に使用されているのはいうまでもない^{7,8)}。甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 治療の合併症として晩発性甲状腺機能低下症は認められるが、甲状腺癌発症が増加するという報告はない。甲状腺癌の治療においても大量の ^{131}I が投与されるが白血病や骨髄異形成症候群などの合併症の報告をみるにすぎない。

低線量の ^{131}I は診断に活用されている。Yalowらによると、 ^{131}I 摂取率の調査を受けたことのある35000人の患者を20年間追跡調査を行い甲状腺癌患者数はコントロール群の期待値のわずか60%であったと報告している⁹⁾。しかし、前述した様に長崎原爆被爆者では自己免疫性甲状腺機能低下症の有病率が凸型の線量反応を示したことを紹介した。比較的低線量の放射線が甲状腺に及ぼす影響をさらに研究する必要性を示唆するものである。

5. 放射線の甲状腺細胞、分子レベルにおける作用

分子生物学的解析手法を用いたDNA損傷や修復機転の研究が放射線障害の分野でも応用されている。放射線により癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活化が核レベルで生じるものと考えられる。ヒト甲状腺癌ではras遺伝子異常が30%程度検出され活性化rasの上昇が腫瘍化の一因と推測される。図5は山下らが考案している細胞増殖シグナル伝達系の二重調節機構の破綻による異常増殖への分子機構モデルである¹⁰⁾。tyrosine kinase型の受容体はその細胞質内のTyrがリン酸化されGrb2/SOS複合体が結合しras-GTPへ情報を伝達する。さらにこのras-GTPはこの下流のRaf-1と結合することによりMAP kinaseのリン酸化反応を促進し、MAP kinaseを活性化し、c-mycのSer-62リン酸化反応へと細胞増殖シグナルが伝達される。C-myc機能が亢進した結果腫瘍化と関係するものと推測している。

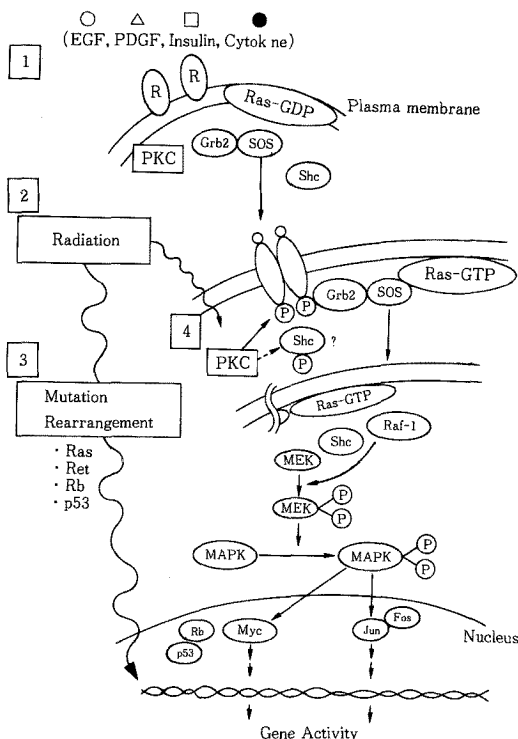


図5. 放射線誘発腫瘍発生分子機構モデル

細胞増殖シグナル伝達系の二重調節機構の破綻による異常増殖への分子機構モデル

①正常甲状腺膜と受容体 (R)/細胞質内ras蛋白系, ②RadiationのPKC賦作用と各種標的蛋白のリン酸化反応, ③Radiationによる核への損傷 (mutationやrearrangement), ④ras-GTPを介する情報伝達系がMAPK活性を亢進させ核内蛋白 (myc, jun) をリン酸化させる反応を示している。Radiationは③のみならず④への効果を有し、がん化促進へと働く可能性を示している。(文献10より引用)

おわりに

最近のロシア、ベラルーシ、ウクライナでは、チェルノブイリの事故が過去のことになりつつあるような印象もある。しかし地区の住民の不安は当然のことながら根強い。その不安を和らげるためにも確かなデータに基づいた議論が不可欠である。長崎の場合も被曝約50年過ぎて一つの結論をみた。今後甲状腺と放射線被曝というテーマについていろいろな方面から検討がつけられると

もに同じ事故が起こらない事を切望する。

文 献

- 1) 芦澤潔人, 他: チェルノブイリの現状—甲状腺癌の増加について. *Mebio* 11: 8, 1994.
- 2) Middlesworth LV: Worldwide iodine-131 fallout in animal thyroid glands, 1954—1987. In "Radiation and The Thyroid" (Nagataki S, ed) *Excerpta Medica*, Tokyo, 1989, p36.
- 3) Nagataki S, et al: Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 272: 364, 1994.
- 4) Nagataki S, et al: High prevalence of thyroid nodule in area of radioactive fallout. *Lancet* 2: 385, 1989.
- 5) 芦澤潔人, 他: チェルノブイリ甲状腺国際シンポジウム. *学術月報* 47: 109, 1994.
- 6) Nagataki S: Discussion and conclusion. In "Nagataki Symposium on Chernobyl Update and Future" (Nagataki S, ed) *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1994, p109.
- 7) Becker DV: Medical radiation: Comparison of iodine-131 therapy and alternative treatments of hyperthyroidism. In "Radiation and The Thyroid" (Nagataki S, ed) *Excerpta Medica*, Tokyo, 1989, p57.
- 8) Konishi J, et al: Radiation therapy for Graves' disease in Japan. In "Radiation and The Thyroid" (Nagataki S, ed) *Excerpta Medica*, Tokyo, 1989, p68.
- 9) Yalow RS: Concerns with low-level ionizing radiation. *Mayo Clin Proc* 69: 436, 1994.
- 10) 山下俊一, 他: 甲状腺と放射線. *日内分泌会誌* 69: 1035, 1993.