

人体におけるアルファ線の晩発影響

1. 目的

アルファ線は、環境中にある自然放射線の中でも、癌を起こす可能性が最も高いと以前から指摘されているが、未だにその正確なリスクは推定されていない。例えば、ラドン温泉は肺癌を起こすという主張がある一方で、体によいと主張すら存在している。

トロトラストは、かつて血管造影剤として用いられ、長期間体内に沈着してアルファ線を放出する。そのため内部被曝を受けることにより、肝癌、白血病、血管肉腫などの悪性腫瘍を40%という高率で発生させるので、アルファ線発癌に関して、(不幸ではあるが)最高の人体モデルといえる。

われわれは、これまで30年にわたりトロトラスト被注入患者を追跡しており、また、剖検例も収集してきた。さらに、患者の呼気中のラドン(トロン)を測定する装置を開発した。

本事業では、患者の呼気中のラドンの測定をはじめ、体内臓器の線量評価を行い、これまで蓄積してきた疫学データ、剖検データを使って、アルファ線内部被曝と癌発生との関係を解明することを目的とする。

2. 組織

平成元年度～平成2年度

石川 雄一	癌研究会癌研究所病理部	研究員
森 武三郎	放射線医学総合研究所	主任研究官
加藤 義雄	放射線医学総合研究所	部長
神山 隆一	東京医科歯科大学医学部	助教授
安倍 弘彦	久留米大学医学部	助教授

平成3年度

石川 雄一	癌研究会癌研究所病理部	研究員
森 武三郎	放射線医学総合研究所	特別研究員
加藤 義雄	放射線医学総合研究所	特別研究員
神山 隆一	東京医科歯科大学医学部	教授
安倍 弘彦	久留米大学医学部	助教授

3. 計画及び材料と方法

(1) アルファ線による肺癌発生の可能性の検討。

ラドンによる肺癌発生のリスク評価は、ウランなどの地下鉱山で働く鉱夫の疫学データが基礎となっている。鉱夫に発生する肺癌は、小細胞癌であり、肺の中心部に多いことが知られている。

そこで、トロトラスト被注入者に発生した肺癌を収集して、その病理学的特徴を調べ、また、われわれの開発した呼気トロン測定器を用いて肺内放射能を測定して、トロトラスト患者の肺癌と鉱夫の肺癌とを病理学的、放射線物理学的に比較し、アルファ線によ

る肺癌発生の可能性を検討する。

(2) 肝臓における発癌リスクの確定。

肝臓は、注入されたトロトラストの 50～60%が沈着する主たる標的臓器であり、多数の悪性腫瘍が発生する。肝臓におけるアルファ線のリスクを評価するためには、線量を確実に評価せねばならない。また、肝線量は、その個人の被曝線量の代表値であるばかりでなく、日本人被曝集団の代表値として、諸外国のデータと比較するのに用いられる。

一方、これまで日本で線量値は、ドイツ人患者と比較して注入量の割には大きいとされてきた。

本研究事業では、これまで日独で別個に行われてきた線量評価を、放射線の測定法、標準線源、測定値からの計算式、体格の差などを考慮して相互に比較し、また、新たに購入する測定器（アルファスペクトロメーター）を用いてトリウムの娘核種のアルファ線測定を行う。さらに、以前より行ってきた娘核種のガンマ線測定による線量評価を継続し、症例数を増加させる。これらにより、以前より精度の高い線量値を算定し、日独共同でリスク評価を行うことを目標とする。

(3) 網内系（肝臓や骨髄）以外の臓器の発癌と線量との関係。

トロトラスト患者における発癌はこれまで主として、肝臓、骨髄（白血病）におけるものであったが、近年、それ以外の臓器の癌、例えば胆嚢癌、胸腹膜の悪性中皮腫、膵癌なども増加していることが判明した。これらの臓器のアルファ線量は、肝臓や骨髄と比較してきわめて少なく、癌の多発が事実とすれば、アルファ線のリスク評価の上で、重大な問題となる。

そこで、これまで収集した剖検例の臓器を用いて、原子炉を利用する中性子放射化分析により、臓器中のトリウム濃度を測定し、発癌との関係を検討する。

(4) 免疫能、網内系機能に及ぼすアルファ線影響の評価と発癌との関係。

トロトラストは網内系の細胞（マクロファージ）をアルファ線で照射するので、網内系機能が障害される。しかし、マクロファージは単に貪食能のみならず多くの機能を持つので、その障害は免疫系へも影響することが考えられる。また、末梢血 T 細胞の表面抗原突然変異を測定して、線量との関係を検討する。

4. 成果

(1) ラドンによる肺癌

生存患者を対象とした呼気中のラドンの測定の結果、標準的なトロトラスト患者は、ウラン鉱夫と同じレベルのラドンの被曝を受けていることが判明した。また、トロトラスト患者に発生した肺癌を 11 例収集して病理学的に分析した結果、組織型では鉱夫と同様に小細胞癌が有意に多く発生していた。しかしコホートでは、肺癌全体としての頻度は増加していなかった。

(2) 肝臓の線量

購入したアルファ線スペクトロメーターを用いてトリウムの娘核種を測定し、日本人患者とドイツ人患者との間で、娘核種の比には差のないことを確かめた。またこれまで行ってきた、ガンマ線の測定による線量評価は、収集した剖検例の測定を終了し、症例数が 200 を超えた。その結果、日本人患者の平均線量率は、約 25cGy/yr で、ドイツ人

と同じであることが判った。(リスクについては考察を参照。)

(3) 非網内系臓器のトリウム量

全身臓器のトリウム沈着量を中性子放射化分析で測定したところ、疫学的に腫瘍の増加の見られる胆嚢や膵臓などでやや多いトリウムを検出し、増加していない肺や副腎でも比較的多い量が検出された。だが、非網内系の臓器で最もトリウム濃度が高かったのは、精巣であった。

(4) 網内系、免疫系に対する影響

生存患者を対象とした網内系機能の測定では、予想通りマクロファージの貪食能の低下がみられた。抗原提示機能については、採取しうる血液量に限度があり、測定できなかった。NK細胞の活性は、興味深いことに2倍近く増加していた。リンパ球のサブクラスでは、inducer/helper T細胞の数が減少しており、suppressor/cytotoxic T細胞の数は不変であった。Activated B細胞の数は増加していた。

これらの変化と線量との関係は、確かめられなかった。

一方、末梢血T細胞の表面抗原突然変異は有意に増加しており、弱いながらも線量効果関係も認められた。

5. 考察

(1) アルファ線と肺癌

ウラン鉱夫と同じレベルのアルファ線被曝を受けているにもかかわらず、肺癌全体の頻度が増えていないということは、鉱夫は肺癌を増加させるその他の因子に曝露していたことを強く示唆している。その他の因子とはすなわち、粉塵である。矽石を中心とする粉塵は、これまで、矽肺などの非腫瘍性肺疾患を多発させるものの、肺癌を増加させるという確たる証拠はないとされてきた。しかし、軽度の矽肺に罹患しつつも、長期に生存した患者を追跡した最近のデータによれば、肺癌も増加しているといわれる。

すなわち、ラドンと坑道内粉塵は、ともに発癌因子ではあるもののそれほど強いものではなく、両者の共同効果により初めて、ウラン鉱夫に多数の肺癌を惹起し得たものと考えられる。トロトラスト患者ではラドン濃度は高いものの、その他の吸入発癌物質を欠いていたため、小細胞癌が少数見られただけで、肺癌全体としては増加がみられなかったものと考えられる。

(2) アルファ線による肝癌発生のリスク評価

リスクを評価するには、累積線量を計算する必要があるが、諸外国のデータと整合性がなければならない。ヨーロッパ3国(ドイツ、英国、デンマーク)では、ヨーロッパ共同体の資金による共同研究が開始されたところであり、この3国と共同で累積線量の計算方法を検討することになった。

(3) 非網内系の臓器、特に精巣におけるトリウムの沈着

非網内系臓器の中でも精巣での濃度が最も高かったことは、英国の再処理工場の男性従業員の子どもに白血病が多発した事実を想起させる。しかし、この英国での調査は、外部被曝線量にのみ注目し、その線量の低さを強調しているが、内部被曝については言及していない。

われわれの結果は、内部被曝の関与の可能性を示唆するもので、白血病リスクの世代

間伝達の問題に新たな視点を導入するものである。今後は、男性トロトラスト患者の子どもに白血病の多発がみられるか否かを、疫学的に検討する必要がある。

(4) 網内系、免疫系への影響

長期にわたる内部被曝の晩発影響として、免疫系の機能を調査した例は少なく、本事業で得られた結果はきわめてユニークなものである。そして、マクロファージの貪食能の低下と、それを補償するかのような NK 細胞機能の亢進が確かめられた。また、リンパ球サブセットの変化も観察されたが、線量効果関係の形にまとめることができなかつたことは、残念である。

6. 発表

1. ISHIKAWA Y., KATO Y., HATAKEYAMA S.: Late effects of alpha-particles on Thorotrast patients in Japan. In: BIR Report 21:125-129, British Institute of Radiology, 1989.
2. ABE, H., SAKISAKA, S., NAKANO K., TANIKAWA K., and KATO Y.: Host defense mechanisms in Thorotrast patients. In: BIR Report 21:138-141, British Institute of Radiology, 1989.
3. 石川雄一：わが国のトロトラスト被注入者におけるアルファ線組織線量と晩発効果との関係。お茶の水医学雑誌, 38:31-40, 1990.
4. 石川雄一, 土屋永寿, 翁 秀岳, 北川知行, 加藤義雄, 森武三郎, 神山隆一, 畠山 茂, 菅野晴夫：トロトラスト被注入者の肺内トリウム量の測定—肺のアルファ線線量評価のために。日本癌学会総合記事(第49回総会) p.105, 1990.
5. 石川雄一, 土屋永寿, 翁 秀岳, 北川知行, 森武三郎, 神山隆一, 畠山 茂, 丸山隆, 菅野晴夫：トロトラスト被注入者に発生した肺癌 7 例の病理学的特徴と肺内 Th-232 量の測定。日本病理学会会誌, 79:114, 1990.
6. ISHIKAWA Y., TSUCHIYA E., KITAGAWA T., SUGANO H., MORI T., KATO Y.: Thorotrast and lung cancer. J. Radiat. Res., 32:100, 1991.
7. 石川雄一, 森武三郎, 丸山隆, 神山隆一, 畠山 茂, 町並陸生, 菅野晴夫, 北川知行：トロトラスト被注入者における胸腹部の悪性中皮腫および肉腫の発生。日本病理学会会誌, 80:142, 1991.
8. 石川雄一, 土屋永寿, 加藤義雄, 森武三郎, 菅野晴夫, 北川知行：日独トロトラスト被注入者の肝アルファ線量の比較に関する考察。日本癌学会総合記事(第50回総会)。P.22, 1991.
9. UMEKI S., MORI T., ISHIKAWA Y., AKIYAMA M., et al.: Flow cytometric measurements of somatic cell mutations in Thorotrast patients. Jpn. J. Cancer Res., 82:1349-1353, 1991.
10. KATO Y. and ISHIKAWA Y.: Portable Rn-220 detector used to assess Thorotrast exposure. Health Phys., 63:119-123, 1992.
11. ISHIKAWA Y., MORI T., KATO Y., TSUCHIYA, E., MACHINAMI, R., SUGANO, H. and KITAGAWA, T. Lung cancers associated with Thorotrast exposure: High incidence of small-cell carcinoma and implications for estimation of radon risk. Int. J.

Cancer, in press, 1992.

12. ISHIKAWA Y., MORI T., KATO Y., MACHINAMI R., PRIEST N.D. and KITAGAWA T. Non-reticuloendothelial deposits of thorium in Thorotrast patients. In submission to Radiat Res.
13. ISHIKAWA Y., KATO Y., MORI T. and KITAGAWA T. Estimation of alpha-particle dose in Thorotrast patients. In preparation.