

Agenda for Research on Chernobyl Health チェルノブイリ健康研究アジェンダ
Technical Report

甲状腺がん と 甲状腺疾患

E.カルデイス、M.T.ドー（環境疫学研究所）

E.D.ウィリアムズ（ケンブリッジ大学）

A.クスマエンヌ（国際がん研究機関）

背景

一般

甲状腺がんは、がんによる死亡のなかではもっとも稀なもののひとつであるが、放射線による悪性腫瘍のなかでは最重要のものひとつでもある。総人口のなかでは、すべてのがん発症症例の 1 パーセント近くをしめる(38)。甲状腺がんは女性において男性の 3 倍頻発しており、ホルモンも発症に関与している可能性が示唆されている。この病気の発症が特に増加しているアイスランドとハワイでは、発症率が北欧および北米の 2 倍近くにもなる。ハワイですべての民族集団において甲状腺がんの発症率が、出身国でのそれよりも高くなっているのは、環境の相違、特に食物による被曝のためと思われる。

子供の甲状腺腫瘍は、多くの先進国で年間 100 万人に 1 件未満とまれであり、年齢が上がるにつれて発症率も上がる。過去 30 年間に、多くの先進国で発症率は上昇しているが、死亡率は緩慢に低下している。

実験的研究の示すところによると、たとえばヨウ素が不足するなどして、甲状腺刺激ホルモンにより甲状腺が刺激されれば、変異原の投与があってもなくても腫瘍が形成される(39)。動物実験により、ヨウ素不足が甲状腺がん発症の強力な促進要因であること(40,41)、およびヨウ素過剰も発症を促進しうるということがわかっている(42)。だが人間においては、ヨウ素摂取状態と甲状腺がん発症との関連は、あまり明確ではない。アルプス、アンデス、ヒマラヤ等、深刻なヨウ素不足が一般的な地域では甲状腺がんの死亡率が高いので、ヨウ素不足は甲状腺がんの進行に関与していると思われる。しかし発症率の高い集団のなかには、ハワイやアイスランドなど、ヨウ素摂取量が一般に大きい島嶼に居住しているものもある。不足と過剰のいずれもが、甲状腺ホルモンの合成を阻害し腫瘍を形成しうる(43)ので、ヨウ素摂取とがんとの関係は複雑にみえる。乳頭状と濾胞状という甲状腺がんの主要な 2 類型は、食事におけるヨウ素の過剰と不足に、それぞれ対応しているかもしれない(44,45)。アブラナ科の野菜など「甲状腺腫誘発野菜」(46)のような、食事における他の要因も、甲状腺がんに関連しているかもしれない。

甲状腺がんとりわけ甲状腺乳頭がんの発症が、X線およびガンマ線への外部被曝により増加することは、疫学研究と実験的研究の両方からわかっている(47,48)。放射線被曝によるがん発症のリスクは、小さな子供のときに被曝した人の方が、大人になってから被曝した人よりも相対的に高い(48)。被曝生存者あるいは頭部白癬等良性疾患の治療で電離放射線に被曝した子供の研究では、発症のリスク度上昇は被曝後 10 年たってからみられ、リスク度は 30 年後から低下するものの、その水準は 40 年後でもまだ高いという、相対リスクモデルが得られた(49,50)。

チェルノブイリ事故以前の疫学研究では、ヨウ素 131 への被曝による影響は、外部 X 線ないしガンマ線への被曝によるそれよりも、相当に小さいとされていた(48)。だがそのような研究の対象とされた若い人々の人数は、127 人から 3500 人と非常に少なかった(51-54)。初期の動物実験でも、ヨウ素 131 の甲状腺がん誘発効果は、外部放射線よりもずっと小さいとされていたが、のちのある大規模な研究では、両者の効果に有意な差はないとされている(55)。

チェルノブイリ事故後の甲状腺がんと甲状腺疾患

事故後現在までに観察された、主要な放射線の健康への影響といえば、若くして被曝した人々における、甲状腺がん症例の劇的な増加である。この増加は 1990 年代初頭にベラルーシで最初に観察され、ベラルーシ、ウクライナ、ロシア連邦のもっとも汚染された地域では現在でも続いている(12,21,56,57)。1995 年までに、子供の甲状腺がんの発病率は、事故以前の 10 万人当たり 0.03-0.05 症例から、10 万人当たり 4 症例へと上昇している。事故当時子供であった人々も年をとった (2002 年までには、もっとも若い者でさえ成年に達した) ので、子供の甲状腺がん発病率はゼロ近くにまで低下したが、思春期の青年において、すぐのちには若い成人においても、甲状腺がん発病の並行的な増加がみられている(1)。

1986 年から 2002 年までのあいだに、ベラルーシ、ウクライナ、およびロシアのもっとも汚染された 4 地域で、チェルノブイリ事故当時子供 (15 歳未満) ないし青年であった人々において、4000 例近くの甲状腺がんが診断された(58-60)。現在までに致命的とされたのはそのうち 15 例である(61)。正式な検診キャンペーンだけでなく、医療従事者によるより身近な注意喚起をも通じて、甲状腺がんの検診が、多くのヨーロッパ諸国、とりわけベラルーシ、ロシア連邦、ウクライナのもっとも汚染された地域で実施されたことが知られている(21)。したがって、これら諸国における甲状腺がん発症増加の少なくとも一部分は、検診バイアスによるものである可能性もある。これら諸国での子供の甲状腺がんを分析すると、高比率で皮膜外浸潤や遠隔転移などを伴う(61,62)、検診なしでも検知されるほど劇症のものが多くことがわかる。このことは最近の分析が、1986 年から 2001 年までのベラルーシにおける、86 年当時子供や青年であった被験者の症例の 60 パーセントで、放射線が原因とみられるとしていることとも符合している(12)。

チェルノブイリ事故により放出された放射性ヨウ素への被曝による甲状腺がんの疫学的

研究は、もっとも汚染された諸国とそれ以外のヨーロッパ諸国の両方で多数発表されている(21)。子供や青年期に被曝した人々に関する最新の有益な研究は(10-13,63)、表 1 に要約した。ウクライナとベラルーシでの大規模症例対照研究、およびウクライナでのコホート研究によるリスク推計値はたがいに非常に近いが、それらは外部放射線被曝研究のプール解析による推計値よりはわずかに低い(49)。生態学的研究によりえられた相対過剰リスクは(12)、大規模な症例対照研究あるいはコホート研究によりえられたそれよりも高い。これらふたつの研究方法によるのかもしれない。ロシアのブリャンスク地域における、少数症例による症例対照研究(63)においては、1シーベルト当たりの相対リスクが非常に大きく推計された。しかしこの研究において線線量は一般に低く、したがって 1シーベルト当たりの推計リスク値は相対的に不確実である。

ヨウ素不足、年齢、遺伝的感受性 — 放射線リスクを変化させうる要因

汚染地域での甲状腺がん発症件数の大きな増加が示すのは、環境（ヨウ素分布）、患者属性（年齢と性別）ないし遺伝など、放射線による甲状腺がんのリスクを変化させうる要因があるかもしれないということである(64)。子供のときにヨウ素 131 に被曝した人々において、被曝時のヨウ素不足が、甲状腺がん発症のリスクを増強させたかもしれないという証拠はいくらもある(11,65)。反対に、被曝後に長期にわたりヨウ素サプリメントを安定的に摂取していれば、リスクは減殺されたかもしれない(11)。これらの発見を追跡するにはさらに研究が必要とされる。幼い子供のときに被曝した人々はそれよりは年配の子供よりも多くの甲状腺がんを発症したが、しかし幼い子供の平均甲状腺被曝線量線量も大きかった。子供のときに被曝した人の、1グレイ当たりリスクに対する年齢の影響は不明確であり、さらに研究がされねばならない。

甲状腺乳頭がん発症の遺伝的素因が、被曝した人々にも被曝しなかった人々にもみられるという証拠がある(58,60,66,67)。ベラルーシとロシアの調査事例においては、2人の子供が発症した家族も多くみられた(68)。この病気は子供にはまれであるから、放射線に誘発される甲状腺がんへの感受性が、遺伝的素因により増強されることを、この事実は示唆するのかもしれない。古典的な遺伝性甲状腺乳頭がんに関与する遺伝子は特定されていないが、多発結腸ポリープ、カウデン症候群およびある種の好酸性腫瘍に関連して発見された遺伝子が甲状腺がんに関連づけられている。最近の広範囲なゲノム規模に関連した研究により、甲状腺がんの素因につながる 2 遺伝子座に共通する変異(68)や、核実験により被曝した集団における甲状腺がんの研究で発見された多型との関連の可能性が特定されてもいる(69)。チェルノブイリ事故に関連した甲状腺乳頭がんにおける、DNA 損傷反応遺伝子の研究により、自然発生的ないし放射線に関連する腫瘍との関連がいくつもみつかつていて、そのうちのひとつは特に放射線に関連している(70)。シグルソン(Sigurdson)の研究で探索された遺伝子のひとつも DNA 修復に関与しており、またチェルノブイリ事故後の甲状腺がんにおいて発見された変異をみても、二重螺旋損傷修復に関与する遺伝子のさらなる研究が、被災者

について要求されていることは明らかである。

表 1 チェルノブイリ事故後の甲状腺がんにおける、症例対照・コホート研究および最新の生態学的研究の要約

研究	観察例数	対照群／人数	線線量中央値(Gy)	1Sv 当たり過剰相対リスク
<i>症例対照研究</i>				
ベラルーシ (10)	107	214	0.106	OR \geq 1Gy vs. <0.3Gy: 5.04(1.5-16.7) to 5.84(1.96-17.3)
ベラルーシ、 ロシア連邦(11)	276	1300	0.365(B) 0.040(R)	4.5(2.1-8.5) to 7.4(3.1-16.3)
ロシア連邦 ブリャンスク(63)	66	132	0.020	49.7(5.8-1152)
<i>コホート研究</i>				
ウクライナ(13)	45	13127	0.78 (平均)	5.25(95%CI 1.70, 27.5)
<i>生態学的研究</i>				
ベラルーシ、 ウクライナ(12)	1089	623000	0.002-0.5 (平均) 地域により相違	18.9(11.1-26.7)

チェルノブイリ甲状腺がん風土病の進展

外部被曝した住民の研究の数十年にわたる追跡により(49)、チェルノブイリ事故に関連した甲状腺がんはこの先も長く発症し続けることが予測されるが、しかしその長期的リスクはいまだに数量化されていない。

既存研究が示すところによると、チェルノブイリ事故後最初の 20 年間における甲状腺がんは、ほとんど乳頭がんであった。関与するがん遺伝子、あるいは乳頭がんのサブタイプは、潜伏期間の増大とともに変化し、臨床像との幅広い相関を有している。濾胞腫の発症頻度は増加していて、しかも新たなものであれ濾胞腫からの進行であれ、甲状腺濾胞がんも将来は増加するという、逸話的な証拠もある。甲状腺とは関係ないが照射範囲に甲状腺をふくむようにして外部照射の治療を受けた子供という比較的少数の研究では、濾胞腫は特に長い潜伏期間を示した。チェルノブイリのに被曝した人々が、ヨウ素が比較的不足した地域に居住していることを考慮すれば、濾胞腫および濾胞がんの発症が将来相当に増加する可能性は、さらに増大するかもしれない。乳頭がんは発症し続けるであろうが、未分化がんの発症可能性もふくめて、将来の変化を調査することも重要である。

小児甲状腺がんの治療

チェルノブイリ事故の 4 年後から 14 年後にかけてのあいだに、子供の甲状腺がんが予想をこえて増加した。1985 年から 2006 年までのあいだに、0 歳から 15 歳までの患者における甲状腺がん 1000 例近くが、ミンスクで治療されている。状況が改善するにつれて治療も進歩したが、ミンスクやキエフ（ミンスクより少ない）のような大都市における経験は想像をこえていた。外科治療の方法は変化し、切除にも転移の治療にも放射線が使用できるようになった。EP およびユーリ・デミチク(EP and Yuri Demidchik)とクリストフ・ライナー(Christoff Reiners)によるもの(71)をはじめ、多数の研究がなされているが、ここであきらかに重要なのは、それらの研究が被災者の一生を通じて継続されることである。(a)治療用放射線に関連する小児がんの発病率と死亡率（これまでのところ、甲状腺がんによる死亡は相当に少ない）、(b)手術と放射線の両者をふくむ治療法の効果と副作用、(c)臨床像度や治療への反応と腫瘍の分子状態との関連、といった問題が答えられねばならない。

分子的研究

乳頭がんと濾胞がんとは病理学的に明確に異なることは、前者の多くにおいて BRAF 点突然変異ないし RET 再配列がみられるのに対して、後者では多くの場合 RAS 点突然変異ないし PAX8-PPAR ガンマ再配列がみられるという、知見からも支持される。未分化がんは P53 突然変異や、ときには BRAF 点突然変異を示す一方、ほとんどすべての髄様がんは RET 点突然変異を有している。チェルノブイリ事故後の甲状腺がんはほとんどすべて乳頭型ではあるが、被曝していない人々にくらべると BRAF 突然変異はそれほど一般的ではない。これが年齢ないし潜伏期間によるものなのか、それとも放射線による変異スペクトルの真の相違を反映するものなのかは不明である。放射線により生成された特定の単一発がん遺伝子があるとは考えにくい、放射線が二重螺旋損傷に依存した突然変異を選択的に惹起することはありうる。チェルノブイリ事故関連腫瘍において、BRAF 点突然変異が散発性腫瘍にくらべてまれとみられるのに対して、再配列による BRAF 活性化が記録されているという事実が、この可能性を支持している。濾胞がんも再配列に関連づけられうるが、腺腫から変化することもあるし、またその潜伏期間は長い。甲状腺腫もまた被曝集団において増加がみられるから、チェルノブイリ被災者における分析も必要である。増加し続けている甲状腺腫瘍の分子生物学的・形態学的研究によって、放射線が特定に変異型を惹起するののかという問題に答えねばならない。放射線に被曝した他の集団においては、甲状腺腫瘍の件数をはるかに少なく原因が特定できないので、研究が満足に遂行されることがないのである。

散発性甲状腺がんにおいて発見された発がん遺伝子と、病気の臨床像との関連に着目した諸研究もある。その多くが示しているのは、BRAF は RET-PTC よりも劇症の腫瘍に関与していること、および未分化がんへのまれな移行をしやすいのは RET-PTC ではなく BRAF 型のがんであることである(72)。また RET-PTC3 は、RET-PTC1 よりも劇症のがんに関与

している。分子生物学的・形態学的知見と潜伏期間とを関連づけることの重要性も、チェルノブイリ事故関連腫瘍の研究で示されている。RET-PTC 再配列を分析すると、潜伏期間の短い初期の乳頭がんの多くは、しばしば直接浸潤をともなう固体型のものであり、RET-PTC3 再配列を示すものであることがわかった。後期腫瘍の中には、RET-PTC1 に関連し、形態的には古典的であり、劇症型ではないものが多い。放射線による腫瘍に関する既存研究の多くは、比較的短期的なものである。しかし本研究が提示しようとするのは長期的な、潜伏期や腫瘍型や発がん遺伝子との関連や、放射線性がんの特徴づけに関する結果である。

成人の被曝

小児期あるいは青年期に被曝した人々において甲状腺がんのリスクが増すことはよく知られているが、被曝の成人への影響はいまだ不明確である。汚染地域に居住する成人へのリスクを評価した唯一の研究(59)では、線量反応関係はみいだされなかった。ロシア、ベラルーシおよびバルト諸国出身の事故処理作業員コホートにみられる、甲状腺がんに関する最近の症例対照研究では、個人線量を再構築した結果、線量に関連するリスクの増大が観察された(73)。100 ミリグレイ当たりの過剰相対リスクは 0.38 (95%信頼区間 0.10-1.09) であり、またヨウ素 131 と外部放射線とを個別に考慮した際のリスク評価は類似していたが、しかし外部放射線の過剰相対リスクは、統計的に有意に増大していなかった。過剰相対リスクは、小さい腫瘍でも大きい腫瘍でも、またリンパ節浸潤があってもなくてもほぼ同等であり、したがってスクリーニングのみでは増大を説明できないこともわかる。20 歳以上で原子爆弾に被曝した人々における甲状腺がん発症に関する最近の研究では、男性においては増加がみられなかったものの、女性の 1 グレイ当たり過剰相対リスク率は 0.7 (90%信頼区間 0.2-1.46) であった(74)。成人におけるリスクの数量化、およびその性別によるありうる相違については不確実性が残るが、チェルノブイリ事故後に被曝した人々の研究が、重要な貢献をすると期待される。

その他の甲状腺疾患

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症も、放射線の甲状腺への影響としてよく知られている。これは確定的影響によるものであり、成人における標準的な閾値は 5 グレイとされている。チェルノブイリ事故の放出物への被曝による甲状腺への線量は、被害がもっとも大きい国では 40 グレイにも達するが、そのような最高レベルに被曝した人は実際には少ない。

放射線の甲状腺機能への影響に関する知識には、さまざまな情報源がある。たとえば小児がん・乳がん・リンパ腺がん・胸腺肥大・血管腫・頭部白癬など、甲状腺疾患以外の病気の治療で首に放射線が当てられれば、甲状腺機能に影響がおよびうる。そのような研究の大部分では、甲状腺への線量は比較的が高く、たとえば高水準の甲状腺刺激ホルモンや

甲状腺の体積縮小など、甲状腺損傷の指標がみられる。甲状腺中毒症と甲状腺がんをふくむ甲状腺疾患の治療に使用されるヨウ素同位体は、しばしば意図的に甲状腺機能低下症をひきおこす。甲状腺中毒症の治療後には明白な甲状腺機能低下症がおこることが多いが、その発病は治療の数十年後になることもある。高水準の甲状腺刺激ホルモンで定義される無症状性甲状腺機能低下症は、日本の原子爆弾被爆者にもみいだされている。マーシャル諸島では、幼児期に 50 グレイ超もの線量に被曝した人において、2 例のクレチン症がみられた。日本の原子爆弾被曝においては、全身被曝が致死的であったので、高線量被曝の甲状腺への影響については研究されなかった。マーシャル諸島民は、全身被曝ではなく、降下物に被曝したのであったが、チェルノブイリ被災者が数百万人にのぼるのに対して、被曝者総数は数百人程度であった。

自己免疫甲状腺症

放射性ヨウ素への環境からの被曝と、甲状腺自己免疫症ないし自己免疫性甲状腺炎との関連に関する証拠は、限定されており不十分である。事故後 11 年間にカルーガ・オリョル・トゥーラ（ロシア）、チェルニヒブ・キエフ（ウクライナ）、ホイニキ（ベラルーシ）といった汚染地域の子供について実施された研究では、抗甲状腺陽性抗体（対甲状腺グロブリン ATG、対甲状腺ペルオキシダーゼ ATPO）が、非汚染地域の対照群にくらべ高水準にみられた(75,76)。これとは対照的にチェルノブイリ笹川保健医療協力計画では、ベラルーシ・ロシア・ウクライナの汚染地域で 120,000 人の子供が診察されたが、抗マイクロゾーム抗体（ATPO の前駆体）や ATG の遍在と、体内ないし土壤中のセシウム 137 による放射線への被曝とのあいだには、有意な関係がみられなかった。多くの研究は、活性化された抗甲状腺抗体と AIT とを区別していない。

現在のところ最大規模の研究は、ウクライナの軽度ないし中度のヨウ素不足地域に居住する、12240 人を対象としたものである(13)。そのすべての被験者は、ヨウ素 131 摂取にもとづく甲状腺線量を、1986 年 5 月から 6 月にかけて実施された個人甲状腺放射線量測定に基づいて推計された。生成された抗体が甲状腺機能に有意に影響しているかどうかは、循環自己抗体および甲状腺刺激ホルモン水準の測定と、甲状腺の超音波画像撮影により決定された。この研究は大規模なものではあったが、循環自己抗体の存在や、超音波画像ないしホルモン水準上昇による甲状腺障害の証拠により定義された甲状腺自己免疫疾患と、甲状腺線量との関連については、明確な結論はえられなかった。

目的

放射性ヨウ素と甲状腺がんリスクとの関連については、チェルノブイリ事故結果の研究から多くのことがわかったとはいえ、事故から学べることはほかにまだ多くある。問題になるのは、病気の地域的広がり、チェルノブイリ甲状腺がんの原因特定、患者が受けた治療の結果、成人による被曝のリスクおよび放射線被曝とがん以外の甲状腺疾患のリスクの関連である。

甲状腺がんのリスクに関する諸問題は以下のとおり。

- 1 チェルノブイリ甲状腺がんの地域的な広がりはどうなるのか。
 - a 将来における、事故による放射線に由来する、甲状腺がん負担の程度。
 - ・幼時に被曝した者において、グレイ当たり過剰相対リスクは、その水準を維持するか。
 - ・被災地域（もともと汚染された地域の内部と外部）において、甲状腺がんの傾向と年齢-期間-影響を特徴づけることができるか。
 - b チェルノブイリ事故の放射性降下物への被曝の結果としておこる、甲状腺腫瘍の分子的進化と、その臨牀的・形態学的知見の変化パターンとの関連。
- 2 放射線性甲状腺がんの原因論について、何が学べるか。
 - a ヨウ素の不足と補充の効果について報告されていることは確認できるか。
 - b チェルノブイリ事故後に観察された影響の水準に対する、個人の感受性（特に遺伝的感受性と発生遺伝学的効果）の寄与はどれほどか。それに関与する機構、できれば個別遺伝子をも特定すること。
 - c その他の要因（個人および環境の要因をふくむ）が、放射線による甲状腺がんのリスクを変化させるとすれば、その要因とは何か。
- 3 小児甲状腺がんの最適な治療法を決定し、がんおよび他の諸結果（生殖力および妊娠の結果をふくむ）のリスクへの、治療の長期的影響を評価すること。
- 4 成人の放射線被曝の結果について何が学べるか。
- 5 がん以外の甲状腺疾患へのリスクに対する、放射線被曝の影響とは何か。

チェルノブイリ被災者の特定関連性（付加価値）

上記の諸問題に答えるまたとない機会を、チェルノブイリ事故が与えていることは間違いない。住民が無視できないレベルのヨウ素 131 にこれほど多量に被曝したという、最初の（そして望むらくは最後の）事態がそれであった。事故時に青少年であった人々の甲状腺がん発症数は前例のないものであり、この病気の将来は、きちんとした評価が必要な、公衆衛生および保健サービスにとって重要な課題である。

これまでのところ甲状腺に対する最大の放射線源は半減期 8 日のヨウ素 131 であり、したがって甲状腺がんの発症につながる最初の事象は、大部分の事例において、1986 年 4 月 26 日から数週間のうちに起こったはずである。甲状腺がんの発症件数は非常に多いので、この事態は、発がん遺伝変異を潜伏期・形態学・臨床像に関連づける、腫瘍の分子的進化の研究に、またとない機会を与えている。

小児期の放射性ヨウ素被曝と、事故による甲状腺がんのリスクとの関連については、すでに多くのことがわかっているが、この前例のない状況はまた、放射線による甲状腺がんの原因論を理解するための、またとない機会をも与えている。遺伝子の損傷認識と修復に関与するいくつかの重要な創始者変異（BRCA1 や NBS1 など）をもつ東ヨーロッパ住民に起こったというこの事故の背景も、この病気の原因論における遺伝的感受性の役割解明に

もつながる特異なものである。

提案される対策一目的 1a

上記諸問題は、異なる研究計画・方法・対象集団を要求する。したがって以下では、目的ごとに議論することにする。

将来において、事故による放射線に由来する、甲状腺がんの負担はどの程度になるか。

- ・幼時に被曝した者において、グレイ当たり過剰相対リスクは、その水準を維持するか。
- ・被災地域（もっとも汚染された地域の内部と外部）において、甲状腺がんの傾向と年齢-期間-影響を特徴づけることができるか。

対象集団

事故に起因するこの病気の負担が完全に特徴づけられるまでは、特に被災地域の小さい子供における甲状腺がんの継続的な調査が、必要であり優先すべきものであり続ける。一般に、子供が大人よりも環境汚染への被曝に敏感であるという理由は複数ある。子供は大人にくらべて、体の大きさに比例するよりは多量に食物を食べ水を飲み空気を呼吸する。だからそのような媒体を通じて、子供は比較的少量の汚染物質に被曝しうる。行動をみても、手を口に入れたり地べたで遊んだりすることは子供にとっては普通であり、そのようなこともまた、大人ではありえない、環境汚染物質に被曝する機会となる。そういうこともあって、事故の影響を完全に評価するには、幼時に被曝した者の研究が必要になる。

研究計画

病気の傾向をもっとも効率的に研究するには、住民を基礎としたがん患者登録に依拠し、異なる年齢において被曝した人々を継続的に観察し、特に、幼時に被曝した者におけるリスクが同率で推移するのか、それとも低減ないし消滅するのか、見極める生態学的研究計画が必要である。被災地域ですでに確立された子供のコホートからのデータも、甲状腺がんの時間的傾向を評価するために使用されうる。典型的な甲状腺がんでは生存率が非常に高いので、この病気の負担を完全にとらえるには、死亡率よりも発症率を研究するのが有益である。甲状腺がんのリスクに関する情報をもとにして、その原因論に関する仮説を形成し、分析的方法により検証することができるかもしれない。

線量

甲状腺に対する平均線量（いわゆる「パスポート線量」）は、ベラルーシでは個別集落で、ロシアとウクライナでは汚染された州で計算され、現在までの生態学的研究（たとえばヤコブ(Jacob)らの研究(2006)参照）で使用されてきた。したがってそれらは将来の生態学的研究でも使用されうる。

実行可能性

生態学的研究は病気の時間的傾向を検査するため定型的に実施される。ベラルーシでは国民規模で、ウクライナやロシアではほとんどの汚染された州でがん登録があるので、この種の研究をチェルノブイリ関連で実施して、将来の傾向を推定することは十分に可能である。必要なデータは日常的に収集されているので、この種の研究は一般に非常に経済的であり、将来においては定期的に実施されうる。

このような研究は定型的に実施されているものの、研究結果の適切な解釈を保証するためには、方法論上考慮されるべきことがいくつかある。

- ・特定の地域ないし年齢層におけるスクリーニングあるいは診断の改良が、実在しない傾向を創作する可能性がある。その点を考慮するためには、スクリーニングに関する情報の収集が重要になる。
- ・被災地域には住民ベースのがん登録が存在するが、登録データの質を最高にするためには、完全な発見と登録および継続的な診断の適正化が重要となる。
- ・人口の変動。

提案される対策一目的 1b

チェルノブイリ事故の放射性降下物への被曝の結果としておこる、甲状腺腫瘍の分子的進化と、その臨床的・形態学的知見の変化パターンとの関連

小児期の被曝による甲状腺がんの潜伏期間は 10 年から 20 年であると、事故前には一般に考えられていた(49,77)。しかしチェルノブイリでは、甲状腺がんが多いという報告が、事故後 5 年ほどで出現している(21,56,57)。潜伏期間が異なるのは、チェルノブイリ住民の甲状腺がん発症において、異質な生物学的機構が介在していることによるのかもしれない。そのような生物学的機構は、異質な臨床的・形態学的・分子的知見を通じて発現しうる。

この目的は 2 つの別々な、だが補完的な方法により達成される。

・線量・被曝年齢・潜伏期間・臨床像に応じた腫瘍の型及びサブタイプで関連づけた、既知の甲状腺線量により定義されたコホートの研究。がん遺伝学的知見の特定と、その線量・被曝年齢・潜伏期間・臨床像との関連づけ。BelAm および UkrAm コホート（ライフスパンコホートのセクション参照）は、恒常的にスクリーニングが継続されれば有益な研究対象となる。がん登録を通じた調査は、濾胞腫がふくまれず、また分子的・形態学的研究が非常に困難なので、十分なものにはなりえない。細胞濾胞腫と低グレードの濾胞がんとの区別が困難なことはよく知られており、診断基準の統一にはすべての診断事例の再点検が必要とされる。

・ミンスクやキエフのような主要拠点で実施された甲状腺がんの生態学的研究も、あらゆる既存コホートの研究にもまして、形態学的・分子的研究に対して、潜伏期間のわかっている多くの例をもたらすという意味で、有益なものになりうる。しかしそのような方法の成功は、症例が住民を代表していて、参加拠点での症例に起因する劇症度ないし予後に関

連する偏向が存在しないことを保証する、全症例に関する生物学的組織の入手可能性と、研究地域からの参照形態の適切な文書に依存するであろう。よりよい効率性のためには、この種の研究は、散発的ながんがいまだにまれである、幼少期において被曝した症例に限定されるべきであろう。

対象集団

BelAm および UkrAm コホート(13,57)に採用された子供たちは、この研究目的にはよく適合した集団である。これらのコホートには、ベラルーシの子供 11918 人と、ウクライナの子供 13243 人が参加している。これらのコホートは 2 年ごとに甲状腺障害についてスクリーニングが行われる。スクリーニングではコホート成員は、血液と尿の検体を提供し、甲状腺の触診と超音波診断を受け、既往症その他、甲状腺線量の推定に有益な情報を提供する。

研究計画

当該コホート(たとえば、BelAm と UkrAm)はすでに編成されていれば、必要なデータはすでに収集されたので、上記目的を達成するためには、コホートの再検査を活発に継続することが必要とされる。

線量

当該コホートの全成員において、甲状腺直接測定に基づいたヨウ素 131 線量が計測され、また長半減期放射性核種の摂取および外部照射による線量も計測されている。したがってこのような研究に必要とされる線量情報はすべて入手可能である。

生物学的標本

本研究に必要とされるもっとも重要な情報は血液および腫瘍組織であり、それらは当該コホートをさらに活発に再検査することにより入手される。それらの標本から、あるいは生態学的研究の標本から抽出された核酸も、もし可能であれば、将来の研究のためにバイオバンクに保管されるべきである。

データ収集

甲状腺腫瘍の潜在的なリスク要因あるいはリスク修正要因、ないし関連するその他の臨床的データに関する個人ごとの情報は、もしそれがいま得られないとしても、当該コホートをさらに活発に再検査することにより入手されうる。

分子マーカー

病気の分子的進化に対応するためには、既知遺伝子の分析と全ゲノム規模での関連づけ

という 2 つの方法が利用されうる。甲状腺腫瘍に関連することが知られている、遺伝子の出現頻度の変化が調査されねばならない。現在のところそれに含まれるのは、RET, TRK, BRAF および PPAR ガンマ再配列、それに BRAF, RAS 点突然変異である。あらたに発見あるいは特定がん腫に関連づけられた他の遺伝子、たとえば P53, PTEN, APC, BC アテニン, GRIM19 など加えられる。それに加えて遺伝子修復、特に二重螺旋損傷修復に関与する遺伝子、たとえば BRACA1 および 2, RAD50 および 51, ATM, NBIJ, XRCC4 等の突然変異も研究されうる。全ゲノム関連づけ研究は、ある種の遺伝的多型が、特に放射線によるものを含む甲状腺腫に関連するという、最近の知見を確認し発展させうるものである。高線量の放射線はより原因となりうるから、線量が既知である集団の存在はきわめて有益である。

実行可能性

被験者からのデータはすでに収集されているので、本研究の実行可能性に関する主要な問題は、ベラルーシ・ウクライナおよびアメリカの研究者や、当該コホートを設定ないし追跡した研究機関と、協力することが可能かということである。

提案される対策一目的 2

放射線性甲状腺がんの原因論について、何が学べるか。

興味をひく特定の問題は以下のとおり。

- ・ヨウ素の不足と補充の効果について報告されていることは確認できるか。
- ・チェルノブイリ事故後に観察された影響の水準に対する、個人の感受性（特に遺伝的感受性と発生遺伝学的効果）の寄与はどれほどか。それに関する機構、できれば個別遺伝子をも特定すること。
- ・その他の要因（個人および環境の要因をふくむ）が、放射線による甲状腺がんのリスクを変化させるとすれば、その要因とは何か。

それだけでなく、すべての関連分野（分子病理学・遺伝学・発生遺伝学・非標的効果の生物学・線量学）との共同のなかで計画された、慎重で分析的な疫学研究が必要とされる。

研究対象集団

この研究は原則として選別された子供の既存コホート（BelAm と UkrAm）に立脚して実施しうるが、それらの限定されたコホートでは症例数が比較的に少ないので統計的検出力が小さいと思われ、大部分の汚染地域において住民を基礎とする症例対照研究の方がより有益と考えられる（たとえば、以前に公表されたベラルーシとロシアの症例対照研究(11)を参照）。

研究計画

遺伝的感受性に関する既存研究では、症例対照が通常の研究方法である(78)。甲状腺がんはまれな病気であるので、放射線に惹起された発病に寄与する原因論的要因を決定するためには、症例対照研究がもっとも効率的な方法となる。症例は対象地域内のすべての診断治療施設で収集されうるし、がん登録にもとづいて完全性も改善されうる。住民を基礎とする対照群は、以前にベラルーシやロシアで実施された研究(11)と同様に、性別・年齢・地域において被災者と対応するように選定されうる。

線量

以前にベラルーシとロシアで実施された住民を基礎とする症例対照研究では、個人線量および関連する不確実性を再構成する方法が開発され改良された。今後の住民を基礎とする甲状腺がん研究の被験者にも、この方法は適用されうる。

データ収集

症例対照研究においては、甲状腺がんの潜在的なリスク要因ないしリスク修正要因に関する個人的情報を収集するために、質問票が使用されうる。

生物学的標本

血液と腫瘍の標本は、この研究自体からも得られるし、あるいは甲状腺ティッシュバンクが活動している地域でならば、そこから得ることもできる。

分子マーカー

個人的感受性のマーカーも分析される必要がある。それには、遺伝子損傷の認識・修復に関与するものなど、特定遺伝子の変異や、発生遺伝学的効果のマーカーがふくまれる。感受性マーカーの集合は急速に発展しているが、特定されたマーカーが将来分析されることを保証するためには、収集・加工・保存を確実にすることが重要になるであろう。

実行可能性

住民を基礎とする学際的な甲状腺がんの症例対照研究は、過去にベラルーシとロシアで実施された(11)が、そのような方法の実行可能性もその研究からうかがえる。直面するロジスティックの問題を軽視してはならないと、その研究は教えている。それに含まれるのは、症例および対照群選択のための標本枠への継続的接近、そして生物学的資料の収集分析に関連する法的・ロジスティック的諸問題である。

提案される対策—目的 3

小児甲状腺がんの最適な治療を決定するための研究

目的 3 達成のために、採用されうる方法は以下のとおり。

- ・長期的な発病率および死亡率を決定し、治療とその結果とを関連づけ、放射線照射をふくむ治療法の利点と欠点を記録するために、放射線に起因するすべての小児甲状腺がんについて、追跡を継続すること。もし可能であれば、長期的研究を確実にするために、治療を受けた子供の生涯にわたるコホートが確立されるべきである。
- ・腫瘍の型および発がん遺伝子変異を、長期的臨床像および治療への反応に関連づける研究。関連する発がん遺伝子は、もし保存されていれば手術後に冷凍された組織から、あるいは液浸標本や、再発の際に得ることができる。

研究対象集団

ベラルーシ・ウクライナ・ロシアで甲状腺がんを治療された子供のコホート。

研究計画

積極的な追跡を伴う将来にわたるコホート研究。

データ収集

積極的な追跡のあいだに、個々の定期的な訪問を通じて、生活の質や各種リスク要因に関する質問票をふくむ、データセットを記録することができる。

生物学的標本

血液と甲状腺腫の標本。

実行可能性

原則として実行可能。このようなコホート研究はベラルーシですでに進行中(EP および ユーリ・デミチク(EP and Yuri Demidchik)とクリストフ・ライナー(Christoff Reiners)によるもの。個人的会話)。

提案される対策—目的 4

被曝した成人における甲状腺がんのリスク

被曝によるリスクが成人において子供よりいくらか低いことは既存研究からわかっているので、もっとも効率的な研究法は、被曝水準が最高の成人コホートに焦点をあてて、(より詳細な線量再構築と、生物学的標本、および他の潜在的なリスクないしリスク修正要因に関する情報の収集を許容するような) コホート内症例対照研究を遂行することとみられる。

研究対象集団

先験的に重要とみられるコホートは以下のとおり。

- ・事故処理作業員のコホート(ライフスパンコホートのセクション参照)—最近の研究です

に、この集団における甲状腺がんのリスク増大が示唆されている(73)。そのようなコホート内症例対照研究を将来にわたり継続することは、比較的到低費用で実行可能であり、結果をより有効にするためにも重要である。

・強制避難住民のコホート研究の実行可能性とその統計的検出力を決定するためには、しかしより多くの作業が必要(ライフスパンコホートのセクション参照)。

研究計画

大規模な集団を追跡するのは困難であり、また線量再構築とリスク要因について詳細な情報を収集する必要もあるので、もっとも効率的な方法はコホート内症例対照研究であるとみられる。

線量

以前にベラルーシとロシアで実施された子供を対象とする症例対照研究では、個人線量および関連する不確実性を再構築する方法が、開発され改良された。この方法は成人にも適用されうる。

データ収集

症例対照研究においては、甲状腺がんの潜在的なリスク要因ないしリスク修正要因に関する個人的情報を収集するために、質問票が使用されうる。

生物学的標本

血液と腫瘍の標本は、この研究自体から得られる。チェルノブイリティッシュェバンクは現在のところ、被曝時に 19 歳未満であった者の組織のみを収集している。

分子マーカー

個人的感受性のマーカーも分析される必要がある。それには、遺伝子損傷の認識・修復に関与するものなど、特定遺伝子の変異や、発生遺伝学的効果のマーカーが含まれる。感受性マーカーの分野は急速に発展しているが、特定されたマーカーが将来分析されることを保証するためには、収集・加工・保存を確実にすることが重要になるであろう。

実行可能性

住民を基礎とする学際的な甲状腺がんの症例対照研究は、過去にベラルーシとロシアで実施された(11)が、そのような方法の青年に対する実行可能性もその研究からうかがえる。より年長の成人に対しては実行可能でないと考えるべき理由もないが、以前の研究では出生登録が利用されていたのに対して、対照群のためにより適切な標本枠が見出されなければならぬ。

提案される対策—目標 5

がん以外の甲状腺疾患のリスクに対する、放射線被曝の影響

チェルノブイリ事故による放射線被曝と病気との関係を明確にするためには、さまざまな疫学的方法が採用されうるが、もっとも効果的な方法は、三大被災国でチェルノブイリの放射性降下物に被曝し、甲状腺線量が広範囲のさまざまな水準にあることが知られている子供のコホートを、積極的にスクリーニングすることを含む。

研究対象集団

BelAm および UkrAm コホートに編成された子供（上記及びライフスパンコホートのセクション参照）が、この研究目的達成に最適な集団となるが、強制避難させられ高線量に被曝した子供もまた、計測が可能であるかぎり研究対象とされるべきである。

研究計画

BelAm や UkrAm コホートのような、将来にわたり積極的なスクリーニングをとともなうコホートは、新研究を開始することなくこの研究目的を達成するためには、はかりしれぬ意味をもつ。

線量

当該コホートの全成員において、甲状腺直接測定に基づいてヨウ素 131 線量が計測され、また長半減期放射性核種の摂取および外部照射による線量も計測されている。したがってこのような研究に必要とされる線量情報はすべて入手可能である。

生物学的標本

この研究に必要とされるもっとも重要な情報は、当該コホートのさらに積極的な追跡により入手される、血液標本から得られる。その分析には、事故後 20 年以上にわたる、たとえば 5 年間隔での、甲状腺刺激ホルモン・T3・T4・甲状腺抗体レベルの計測、線量と甲状腺刺激ホルモンレベルとの関係の推定、そしてヨウ素摂取量の評価がふくまれる。

データ収集

甲状腺がんの潜在的なリスク要因およびリスク修正要因に関する個人的な情報は、かりに現在入手可能でないとしても、積極的な追跡により収集される。

分子マーカー

自己免疫疾患への感受性に関連するマーカーとしては各種のものが知られているが、被曝に関連する発症の増加が明示されないかぎり、積極的な研究はおそらく正当化されない。

血液標本は貯蔵されねばならない。同様の議論が甲状腺機能低下症にも適用されるとすると、放射線に関連するが自己免疫性ではない甲状腺機能低下症の機序は、放射線による細胞の損傷および死滅をふくむので、遺伝的に放射線への感受性をもつ被験者は、一般的に認知された閾値よりも低い値で甲状腺機能低下症を発症すると期待されること、およびそのような症例が研究されるべきことが、注目されるべきである。

実行可能性

被験者からのデータはすでに収集されているので、本研究の実行可能性に関する主要な問題は、ベラルーシ・ウクライナおよびアメリカの研究者や、当該コホートを設定ないし追跡した研究機関と、協力することが可能かということである。

優先順位づけ

目的	実行可能性	優先性
1.チェルノブイリ甲状腺がんの地域的な広がりはどうなるのか。		
1.a.将来における、事故による放射線に由来する、甲状腺がんの負荷の程度。	有	高（短中期的）
1.b.チェルノブイリ事故放射性降下物への被曝の結果としておこる、甲状腺腫瘍の分子的变化と、その臨床的・形態学的知見の変化パターンとの関連。	有	高
2.放射線性甲状腺がんの原因論について、何が学べるか。	有	高（短期的）
3.小児甲状腺がんの最適な治療法を決定し、がんおよび他の諸結果（生殖力および妊娠の結果をふくむ）のリスクへの、治療への長期的影響を評価すること。	有	高（短中期的）
4.成人の放射線被曝の結果について何が学べるか。	有	中
5.がん以外の甲状腺疾患へのリスクに対する、米国、ベラルーシ、ウクライナの影響とは何か。	協力に依存	低（中期的？）