

AYUMI ESSAY

逆システム学の窓

児玉龍彦 / Tatsuhiko KODAMA

東京大学先端科学技術研究センターシステム生物学ラボラトリー

Vol.28

チェルノブイリ原発事故から
甲状腺癌の発症を学ぶ

—エビデンス探索 20 年の歴史を辿る

◎ “エビデンス” という言葉が臨床研究で用いられる。だがチェルノブイリ原発事故が甲状腺癌を増加させるというコンセンサスをつくるのに 20 年かかった歴史は忘れてはいけぬ。チェルノブイリの健康被害の研究に国際的に関わられた長崎大学名誉教授の長滝重信先生に、その 20 年の歴史と教訓をお聞きした。

第一は、安易な “エビデンス” 論への疑問である。アメリカ型の多数例を集めるメガスタディを行ってもエビデンスとはならず、その地域における疾患の全体を長年をかけて網羅的に把握することのみがコンセンサスを得るエビデンス発見法であったことである。

第二は、ある原因での疾患の発症は特定の時間経過でのみあられ、すぐ消えていくため、注意深い観察が必要である。我々の想像を上回る長い時間の経過に関わり、対策の求められているその瞬間には「エビデンスはない」ということがしばしば起こる事である。

逆システム学の見方でいえば、「統計より症例報告」という法則が重要である。多数例の軽微な変化より、極端なしかし端的な特徴をもつ少数例を現場でつかむことが、同時代の患者のために役立つ情報をもたらす可能性が強い。エビデンスがないということは、証明不能を語るだけで、因果関係の否定ではない。エビデンスを確立するには多数例の長い時間が必要であるため、短期においてはある地域に由来みられない特殊な患者が現れた時に即時に対応することが重要である。例えばベラルーシに 1991 年、肺転移を伴う小児の甲状腺乳頭癌が次から次とみられた。これらの患者から次第に RET プロトオンコジーンの変異が見つかったということが、実はチェルノブイリ事故と甲状腺癌をつなぐ “同時性” をもったエビデンスであり、甲状腺癌のダイナミズムを教えてくれるサインだったのである。

【逆システム学とは？】

医療のようなシステムを一つの数値で評価する成果主義はすでに日本医療に破滅的な結果をもたらしている。しかし、いたずらに悲観になることより、社会全体のシステムを理解するところから足元から課題にチャレンジをはじめることが大事と考える。逆システム学とはさまざまなデータから人体や社会のシステムを理解し、現場からのチャレンジの指針を与える科学の方法論である。

■チェルノブイリ原発事故

1986 年 4 月 26 日午前 1 時 23 分、ウクライナ（当時ソビエト連邦）のチェルノブイリ原子力発電所の 4 号炉がメルトダウンを起こして爆発し、多量の放射性化合物が、ウクライナ、ベラルーシ、ロシアを汚染した。当初、事故の程度と放射線量を過小評価したため、原発勤務者、消火にきた消防士など 237 名が急性放射線障害をうけ、3 カ月以内に 28 人が死亡し、今日までに 50 名以上が亡くなっている。

こうした誰の目にも明らかな急性放射線障害と比べて、その因果関係が問題となり今日も議論が続いているのが、時間が経ってから起こるがんなどの放射線による健康被害である。当初は、ヨード 131（半減期 8 日）が汚染の中心で、現在ではセシウム 137（半減期 30 年）の影響が大きいと考えられる。

20 年経った後のウィーンとミンスク、キエフで国際会議が行われた。国際フォーラムで 4,000 名の甲状腺癌の発症がコンセンサスとされ、一方、「それ以外の白血病も含めた癌疾患の増加は科学的には認められない」という報告書が作成された。表に国際原子力機関 (IAEA) の被害のまとめと、主な結論を載せた (表 1, 2)。

この評価は一見意外にもみえる。4,000 名を超える癌が甲状腺でみられたのに、他の臓器では本当にがんの増加は起こらなかった、といえるのだろうか？ だが実は、ここに今日の “エビデンス” 議論の迷路がよくみえてくる。

■小児甲状腺癌の増加の原因をめぐる論争

甲状腺癌の増加について、事故後 20 年目の国際会議におけるミンスクのデミチック博士の報告

表 1 IAEA, WHOなど8国際機関及びロシア、ベラルーシ、ウクライナ3共和国合同コンファランス及びチェルノブイリフォーラム(20年記念行事)からのまとめ

被爆者と考えられる人	人数	推定被曝線量
1. 原発勤務者・消防士など	237名	致死量に至る
2. 汚染除去作業員(1986~7年)	24万人	>100 mSv
3. 強制疎開者(1986年)	11万6,000人	>33 mSv
4. 高線量汚染地	27万人(1986~2005)	>50 mSv
5. 低線量汚染地	500万人(1986~2005)	10~20 mSv
【科学的に健康影響が認められた人】		
1. 急性放射線障害の症状: 134人(237人が入院). 3か月以内に28人死亡. その後20年間に19人死亡		
2. 小児甲状腺癌: 約4,000人以上. そのうち死亡が確認された患者9~15名		
3. 白血病も含めその他の疾患の増加は確認されていない		
4. 精神的な障害(subclinical)が最大の健康影響であり, 至急対策が必要		
5. 不確実ではあるが, 事故の大きさの概略の印象のため, 今後の癌死者数を推定すると4,000人(あるいは9,000人)である. 数万, 数十万人ということはない		

(長崎大学名誉教授 長滝重信先生のまとめをご厚意により転載)

表 2 チェルノブイリ事故にかかわる健康被害についてのIAEAの主な結論

1. チェルノブイリの事故は歴史上最も深刻な事故であり, 大量の放射性物質が放出された. しかし現状でもっとも大きな問題は, 深刻な社会的, 経済的な落ち込みとそれに伴う精神的, 心理的問題である.
2. 数百万人に及ぶ事故処理作業員及び汚染地域の住民の被曝線量は, 自然放射線と比べられる線量で健康に対する影響は認められない.
3. 例外は, 数百人の事故当時, また早期に事故処理に参加して大量の被曝を受けた方々で, この中で50名が既に亡くなっている. もう1つの例外は, 汚染されたミルクの服用により甲状腺に比較的大量の被曝を受けた子供であり, 2006年までに4,000人の患者が発見されているが, 適切な治療により99%の患者は生存している.
4. 汚染地域の放射能は事故当時の数百分の1に減少しており, 人の健康と経済的な活動に影響はない. しかしチェルノブイリ原発周辺, その他一部の地域では更に数十年使用を規制する必要がある.
5. 各国政府の対策は時宜を得たものであり, 適切であった. しかし最近の調査の結果によると, 現在各国政府にとって1番大切なことは, 社会的, 経済的な復旧と, 地域の人々の精神的な心配を取り除くことである. 政府としてもう1つの大切なことは, 4号炉の解体, 大量の放射性物質の安全な取り扱いである.
6. 標的を定めた長期の調査研究は今後も数十年は継続されるべきであり, 今まで行われた調査結果は潜在的なものも含めて保存されるべきである.
7. この報告書はチェルノブイリ原発事故に関する最も完全な報告書である. その理由は, 報告書は環境の放射線, 健康に対する放射線の影響, 社会経済的な影響を含み, 世界の100人以上の専門家が, 被爆3共和国の専門家も一緒になって貢献したものであり, 国連関係の8つの国際機関と3共和国の同意の審査を受けたもの(consensus review)だからである.

(長崎大学名誉教授 長滝重信先生のまとめをご厚意により転載)

を長滝先生から提供いただいた(図1). ここでは成人のがんの議論はさておいて, 黒線のグラフで示す小児の甲状腺癌の発症数に注目したい. 事故から10年単位で増加し, 減少していったという大きなダイナミックな変化が明確に示されている.

調査の経過をみてみよう. 事故3年目の1989年から, IAEAがわが国の重松逸造所長を委員長とする国際諮問委員会を設けて, 健康被害の調査

を始めた. 1990年に, 5歳から10歳の子供については, 汚染地域から325名, 対照地域から255名が調査対象となり, 甲状腺肥大が汚染地域で5.5%, 対照地域で7.5%と変化なく, 甲状腺結節も汚染地域で0.6%, 対照地域で0.8%と違いがないと報告された. 確かに1990年までは増加はほとんどない.

ところが, その翌年の日ソ委員会で, ベラルーシの首都, ミンスクのデミチック教授が, 欧米で

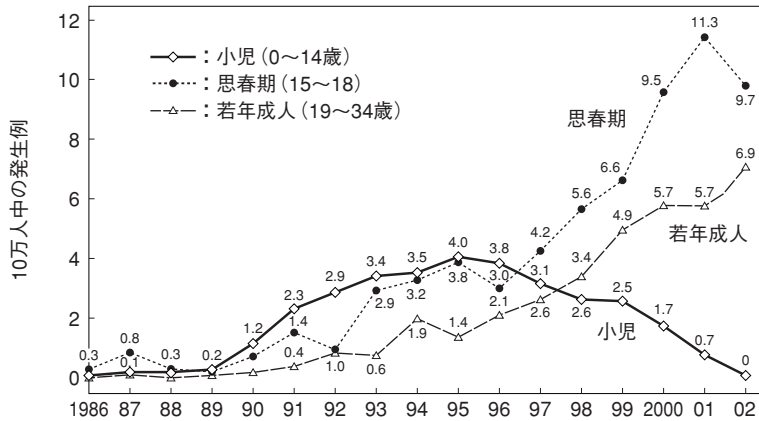


図1 甲状腺癌のベラルーシにおける発生率
(20年目の国際会議における発表. Y. デミチック博士のご厚意による)

も日本でも通常であれば百万人に一人とされる、非常に珍しい小児甲状腺癌の増加を報告した。汚染地域の子供には、乳頭癌が後から後から報告され、しかも転移の少ない癌のはずなのに、多くの例で肺に転移がみられた。ここから研究者のエビデンスをめぐる議論の迷走が始まる。

この報告を支持するEUの委員に対し、アメリカとロシアの委員は因果関係を示すエビデンスがあるのかと、懐疑的な意見を述べる。

第一に、ベラルーシには多くて、他の被害地域のウクライナ、ロシアに増加の報告がない。特に、チェルノブイリの補償に責任をもつロシア政府は1995年まで甲状腺癌増加はないとしていた。

第二に、集団の母数がないので、統計的な処理ができないという指摘である。比較的良性の甲状腺癌は原発事故とかかわりなく潜在的に多数いた可能性があり、注意深い検診を増やせば発見率が増えた可能性がある。

第三に、短寿命なヨード131(半減期8.1日)が原因の甲状腺癌が、どうして5年も経ってから増加し始めるのか、という疑問である。

EU委員は、小児甲状腺癌の増加を認め、『Nature』誌に投稿¹⁾するが、アメリカ委員はエビデンスに欠けるとして反対、そして、わが国の重松博士は、Thiessenらとともに、エビデンスの欠如を懐疑するコメントを『Nature』誌に送った²⁾。

■エビデンスは地域全体の情報からしか得られない

——検出力の低いアメリカ型メガスタディ

唯一の被爆国であるわが国は、官民あげて支援に取り組み、笹川財団の支援で、まず国の子供の総数である母数の分母を明らかにした統計を出し、その後、ベラルーシの国全体の手術数を分子とし、小児甲状腺癌の国全体での数をみる「全数調査」が可能となった。このデータが、図1に示す1995年をピークとする小児甲状腺癌の増加であり、それが96年から減少していくことも、被爆との関連をサポートする結果となった。

また、この地域では小児の潜在性の甲状腺癌は稀であるとの報告³⁾、またヨード131が事故直後に飛散した地域を中心とする発症であるとの推計⁴⁾などから、事故直後の対応の遅れからヨード131による汚染がミルクを通じて小児の甲状腺癌が集積したとの推測が強まった。

一方、対照的に、笹川財団の支援でアメリカ型の“エビデンス”を求めて、5万人の子供に対する超音波と針生検による検診では、1995年まで、汚染地域に特に甲状腺癌の増加を証明することはできなかった。これは地域の子供を多数集めて検診しても、その群の均質化が難しいことを印象づける。このように、ある事故から一定期間のみに集積するがんの発症では、地域の全数検査を基本としないと、なんらかのバイアスにより、そもそも群間の違いが大きくなり統計学的差異を検出できなくなりやすい。

わが国の協力は現地で地道に継続され、その結果、16万人の児童の甲状腺ならびに血液検査が行われ、全員にセシウム137線量が測定され、わが国と現地の強い絆が形成された、信州大学の助教授だった菅谷昭氏のように大学を辞職して現地で甲状腺癌手術と指導に5年間取り組む医師も現れた。日本プロジェクトは4,000例の1割を超える例を発見したとされている。

未曾有の、被爆誘導がん健康被害に対して、20年後の2005年段階になり、ようやく「甲状腺癌増加の原因が原発事故である」というのが世界の研究者のコンセンサスとなるにいった。その時すでに小児癌発症は終焉をとげていた。

■エビデンスという名の迷路

— 甲状腺癌だから明らかになった

20周年の研究者集団の報告は、小児甲状腺癌の4,000名の増加と裏腹に、「他のがんが増加したとは証明されていない」としている。

なぜ甲状腺癌だけなのだろうか？

それには甲状腺癌の発症における特殊性を理解しておかねばならない。甲状腺癌は女性に多く、年間10万人あたり3人が罹患し、男性はその5分の1とされる。20歳がそれ以前から70歳まで分布し、普通のがんと違い、若い人ほど予後がよい。乳頭癌が約9割を占め、そのうち9割は予後がよい。手術でも腫瘍部位だけの切除で十分なことが多く、リンパ節に転移しても、その部位の切除だけで済むこともある。つまり、比較的予後のよい、いわば潜在がんに近い性質をもつ腫瘍が類似した経過で起こるという特徴をもつ。

甲状腺癌に特徴的な染色体変化は、膜受容体型のチロシンキナーゼであるRET遺伝子の変異である。RET遺伝子は、放射線障害によって逆位や転座を生じやすく、原発症患者やチェルノブイリ患者の甲状腺癌細胞に多くみられ、ヨード131の蓄積により引き起こされた可能性が強い^{5,6)}。

チェルノブイリでは、事故直後にヨード131が大量に散布され、それをまず乳牛が食べ第一段階の生物学的濃縮が起り、つぎにそのミルクを飲んだ児童に第二段階の生物学的濃縮が起こった可能性が強いと思われる。甲状腺ではRET遺伝子

の変異が起りやすく、比較的短期の時系列で集中的に発症がみられたため“エビデンス”が得やすかったのであろう。それでも疫学的エビデンスを集めるには20年かかったのである。放射線被曝後の9年目まで5万例を集めて検診しても、統計学的に有意となるまでの数にはならないのである。いわゆる恣意的に患者を集めるだけでは、起りつつある病気の因果関係の証明には検出力が低い場合が多い。わが国の原爆の追跡調査でも固型癌の増加は被爆後10年前後から認められたという。

■極端な症例がリアルタイムの認識を支える

性質が特徴的である小児の甲状腺癌といっても、ウシとヒトの2段階の生物学的濃縮と、2段階の遺伝子変化を経て発症までには長い時間がかかっている。こうした場合に、数万人集めて検診を行っても、なかなか因果関係を証明できない。エビデンスが得られるのは20年経って全経過を観測できてからである。これでは患者の役には立たない。

それでは、病気が実際に起こっている段階で、医療従事者はどのように健康被害を発見したらいいのか。ここで、普通で起こりない「肺転移を伴った甲状腺癌が小児に次から次とみられた」という極端な、いわば終末形の変化を実感することが極めて重要になってくる。軽微な変化を多数みるのでなく、極端な現象に注意する、ということが警報としてもっとも大事であろう。

もっとも早く変化の意味を知るには、極端な状態をみるとよい、という複雑系の問題の解き方と極めて類似している。エントロピーという概念は、10°Cから90°Cの水の変化をいくらみても分からないが、氷が水になるときの融解熱や、水が蒸発するときの気化熱から簡単に類推することができる。いわば気化熱にあたるのが、子供の肺転移を伴った甲状腺乳頭癌の増加であり、その分子機構としてRET遺伝子変異の増加が放射線障害を示唆することに気づくことが重要である。

放射線の組織への蓄積や作用が甲状腺ほど明確でなく、また様々な遺伝子に変異が起り得て、しかも発症までの時間ももっと長い成人のその他

のがんでは、統計学的エビデンスを得るのは極めて困難であろう。

被爆者の健康被害研究に携わってきた長滝医師は、「国際機関で“因果関係があると結論するにはデータが不十分である”という表現は、科学的には放射線に起因するとは認められないということである。ただし科学的に認められないということは、あくまで認められないということで、起因しないと結論しているわけではない」と指摘する。原爆症の認定においても、「司法、行政、政治、科学、報道がそれぞれの範疇の論理にとどまらず、唯一の被爆国としての日本国としての立場を念頭に置くことを希望する」という総合的な価値判断⁷⁾を強調されている。

(今回の原稿では、長崎大学名誉教授 長滝重信先生から貴重な資料の提示と示唆をいただいた。この場を借りて深謝する。ただし本文の文責がすべて筆者にあるのは言うまでもない)

文献

- 1) Baverstock, K. et al. : Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*, **359** : 21-22, 1992.
- 2) Shigematsu, I. and Thiessen, J. W. : Childhood thyroid cancer in Belarus. *Nature*, **359**(6397) : 681, 1992.
- 3) Ito, M. et al. I : Childhood thyroid disease around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration. *Thyroid*, **5**(5) : 365-368, 1995.
- 4) Furmanchuk, A. W. et al. : Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. *Histopathology*, **23** : 319-325, 1993.
- 5) Bleuer, J. P. et al. : Chernobyl-related thyroid cancer : What evidence for role of short-lived iodines? *Environ. Health Perspect.*, **105** (6) : 1483-1486, 1997.
- 6) Ito, T. et al. : Activated RET oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by Chernobyl accident. *Lancet*, **344** (8917) : 259, 1994.
- 7) 長滝重信 : “私の視点”「被爆者援護法 科学の限界ふまえ改正せよ」, 2009年8月20日, 朝日新聞.

(次号のテーマは“インフルエンザの新しい治療薬”の予定です)

* * *