

## 解説

## 福島県における甲状腺がんについて

## Thyroid cancer after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident

近畿大学原子力研究所 松田外志朗

2011年3月11日に発生した東北地方太平洋沖地震により東日本大震災が引き起こされ、地震と津波により東京電力福島第一原子力発電所事故が起こった。事故により環境に放出された放射性物質が人体に与える影響について懸念された。1986年のチェルノブイリ原子力発電所事故では、放射性ヨウ素の内部被ばくにより、事故後に小児の甲状腺がんの増加が認められたことから、福島県でも子供の健康を長期にわたって見守るため甲状腺検査が開始された。2011年10月より2014年3月までの先行調査が実施され、2014年4月からは本格調査が実施されている。当初の予想に反して、先行検査の段階から多数の甲状腺がんが発見された。この甲状腺がんの増加は、内部被ばくによる発がんではなく、主として超音波検査の質の向上によるものと考えられている。しかしながら、一部が被ばくによる甲状腺がんではないかという考えを否定することは現状では困難であり、今後診断される甲状腺がん症例が内部被ばくによるものか否かを判断する方法も現状ではない。甲状腺がんの発がんのメカニズムの解明や手術適応の確立は、取り組むべき大きな問題であることを認識する必要がある。

**Key words:** 甲状腺がん、原子力発電所事故、放射線

## はじめに

平成23年に福島原子力発電所事故が発生してから6年が経過した。この事故では、国際原子力事象評価尺度 (INES: International Nuclear Event Scale) のレベル7に相当すると考えられる多量の放射性物質が外部に漏出した。1986年に起こったチェルノブイリ原子力発電所事故も同じくレベル7と評価されているが、環境に放出された放射性物質は福島ではチェルノブイリの約10分の1と見積もられている [1]。放出された放射性核種は多くの種類が確認されているが、大気中に放出され環境に与える影響が大きいと考えられるのは、セシウム134、セシウム137とヨウ素131である。チェルノブイリ原子力発電所事故後の健康影響として最も大きなものは、甲状腺がんの多発であり、この点においてヨウ素131の評価が重要である。

上記のことをふまえて、福島県では県民の健康状態を把握し、疾病の予防、早期発見、早期治療につなげ、将来にわたる県民の健康の維持、増進を図ることを目的とし、「県民健康調査」が実施されている。被ばく線量を把握する基本調査と健康状態を把握する詳細調査が計画された。詳細調査は、甲状腺検査、健康診査、こころの健康度・生活習慣に関する調査、妊産婦に関する調査である。甲状腺検査は、平成23年10月から平成26年3月まで先行検査が実施され、平成26年4月以降は本格検査が実施されている。甲状腺検査（先行検査）の結果概要（平成27年度追補版）では、悪性ないし悪性疑い116人（手術実施102人：良性結節1人、乳頭癌100人、低分化癌1人）と報告された。この数は、従来の甲状腺がんの罹患統計から予測される数の数十倍にも及ぶ予想外の結果であった。先行検査開始直後から甲状

腺がん症例が認められており、甲状腺超音波検査の質の向上によるものと考えられた。しかしながら、それだけでは説明できないとの意見もある [2]。本論文において、この現在までの甲状腺がんの増加の原因の解釈と今後福島県において被ばくが原因と考えられる甲状腺がんが見られるか否かについて考察する。

### チェルノブイリ原子力発電所事故による甲状腺がん

チェルノブイリ原子力発電所事故は、1986年に起こった。すでに20年が経過している [3]。福島原子力発電所事故と比較して規模が大きく、放出された放射性物質も多い。放出された放射性物質による被ばくが人体にどのような影響を与えるか調査が続けられている。その中で、最も注目されたのが小児の甲状腺がんの増加である。1992年に小児甲状腺がんの増加が報告された [4, 5]。この報告は、当初疑問視する考えもあった。甲状腺がんや甲状腺機能亢進症（バセドウ病）では、放射性ヨウ素の内部被ばくを利用したアイソトープ治療が確立されており、チェルノブイリでの内部被ばく量ではがんが発生するとは考えられていなかったからである。チェルノブイリでみられた甲状腺がんは、小児に多いのが特徴で、比較的予後が良いと考えられていた乳頭腺癌であったにもかかわらず、増殖が早く転移症例も少なからず認められた。その後、甲状腺がん症例が増加し報告例が相次いだ。ベラルーシにおける甲状腺がんの統計では、15歳以下（children）では2000年以降の新規患者がほぼみられなくなったのに対し、15歳から18歳（adolescents）では2001年をピークとしており、19歳から34歳（young adults）では漸増を示している [3]。

### 放射線と発がん

放射線被ばくと発がんが関係することはよく知られており、広島や長崎の原子爆弾による被ばくでは、長期的な疫学調査が続けられている [6]。放射

線が生物に与える最も大きな影響は、遺伝情報になう物質であるDNAに損傷を与えることであると考えられている [7]。放射線は、DNAを構成する分子に損傷を与える直接作用と水分子に作用し、生成されたラジカルや過酸化水素がDNAに作用する間接作用により、DNAに損傷を与える。被ばく線量が増大するとDNA損傷が増加する。DNA損傷は数多くの種類があり、細菌からヒトにいたるまで、DNA損傷を修復する複数のシステムを有している [8]。DNA損傷が適切に修復されない場合、細胞死や突然変異を誘発する。突然変異は将来的な発がんにつながる可能性がある。被ばく線量が多いほど多くの突然変異が誘発され、発がんのリスクが高まると考えられる。また、通常は長い年月をかけて突然変異が蓄積され腫瘍が形成されると考えられるが、短期間に高線量の被ばくを受けることは一度に多くのDNA損傷を受けることになる。その場合、DNA修復が適切に行われない確率が高まり、突然変異の多発や染色体異常を誘発する。また、被ばく線量により突然変異のスペクトラムも変化する [9]。

放射線被ばくと発がんの関係は未解決な部分も多い。放射線による発がんは、突然変異誘発の影響が大きい、それ以外の放射線による生物影響も考慮されるべきか否かは未だ不明である。たとえば、放射線照射後の遺伝子発現プロファイルは、大きく変化するだけでなく、低線量被ばくか高線量被ばくかによっても異なる [10]。また、細胞や組織の種類によっても異なることが知られている。突然変異に関しては、最近がんの解析等に多用されている次世代シーケンスを利用し放射線被ばくによりいかなる突然変異が誘発されるか検討する必要があると考えられる。特に内部被ばくによる突然変異誘発について研究されるべきであろう。

### 福島とチェルノブイリの違いをどう捉えるか

これまでの福島における甲状腺がんの増加は、主として超音波検査の質の向上によるものと考えられ

ており（県民健康調査における中間取りまとめ 平成28年3月 福島県県民健康調査検討委員会）、いくつかの理由があげられている（表）。

## 表

### 福島の甲状腺がんが放射線の影響とは考えにくい理由

被ばく線量がチェルノブイリ事故と比較して総じて小さい

被ばくからがん発見までの期間が概ね1年から4年と短い

事故当時5歳以下からの発見はない

地域別の発見率に大きな差はない

これらの理由を総合的に判断すると甲状腺がんと診断された症例は放射線の影響によるものである可能性は低い。しかしながら、100人を越える悪性ないし悪性疑いの症例全てが放射線による影響と無関係と言い切るのは難しいだろう。例えば、チェルノブイリの甲状腺がん症例は5年後あたりから増加しているが、最初の報告で腫瘍径が4 cmを越えるものもあり、現在の検査技術であればチェルノブイリでも早期に発見されていたと考えられる。

それでも、多くの研究者が、現在までに甲状腺がんが診断された症例が放射線被ばくによるものではないだろうと考えるのは実際に測定された内部被ばく線量が非常に低いからである [11]。チェルノブイリでは、放射性ヨウ素に汚染されたミルクを乳幼児が飲み続け、高線量の内部被ばくをしたと考えられている。しかしながら、チェルノブイリ原子力発電所事故でのヨウ素による内部被ばくは、基本的に予測値である。それは、ヨウ素131の半減期が約8日であるためである。これは、80日で1000分の1になり、160日で100万分の1になることを示している。現実問題として、内部被ばくを評価できる時期はごく短期間である。チェルノブイリの内部被ばく予測値が、実際には高く見積もられていて、低い被ばく

線量で甲状腺がんが発症していた可能性も考慮しておくべきかもしれない。

現時点において事故後5歳以下の甲状腺がん発症例がないことも、理由としてあげられているが、福島では被ばく線量がチェルノブイリよりはるかに少ないので、がん発症年齢はチェルノブイリより遅れると考える方が自然であると思われる。これに関しては、チェルノブイリでも予測被ばく線量ごとに統計を取って研究する必要があるだろう。理論上はやはり年齢が低いほど将来のがんの発症の確率が高いと考えられ、事故直後母乳ではなく粉ミルク（ヨウ素の含有が低い）を飲んでいた新生児のリスクが高いと考えられる。

放射線被ばくの影響がないと考えられる地域（青森、山梨、長崎）を対照群とした甲状腺検査では、現在までに結節やう胞の発見率に差は見られていない。しかしながら、5.1 mm以上という基準での結節と将来的に甲状腺がんに移行することが関連するか否かという問題は今後検証されるべき課題でもある。チェルノブイリでの甲状腺がんの増加が、5.1 mm以上の結節を有する症例の増加後にみられたと考えるのが妥当かどうか、これも可能であれば予測被ばく線量ごとに検証されるべきであると考えられる。福島の甲状腺がんの増加が、超音波検査の向上が原因であるならば、被ばくしていない対照地域でも甲状腺がんが診断される症例が増加する可能性があり、結果として善意で協力された方が不利益を受ける危険性がある。

甲状腺がんの発症には、MAPK経路の活性が関与し、RET/PTC再配列やドライバー遺伝子としてBRAFが知られている。チェルノブイリでは、BRAFに変異を有する症例の比率が低かった [12] のに対し、福島の甲状腺がん症例では、比率が高いことが報告されている [13]。この違いは、放射線被ばくによるがんとそれ以外の原因によるがんの違いというよりも低線量被ばくと高線量被ばくの違いと捉えることも可能である。甲状腺組織ががん化す

る際に突然変異の数が少ない状況下では、BRAFがドライバー遺伝子として重要となるが、突然変異数が多ければ他の遺伝子の変異がドライバー遺伝子変異として働く可能性がある。また、BRAF変異は、予後について必ずしも肯定的ではないとの報告 [14] もあり今後も注意が必要である。さらにDNAに着目して研究するとすれば、次世代シーケンスによりゲノム全体にどれくらい突然変異が導入されているか評価することが重要な研究となりうる。

以上を総合的に考えると現時点までに甲状腺がんと診断された症例は放射線被ばくの影響と考えにくいとしても、チェルノブイリよりも福島では被ばく線量がかかなり少ないことを考慮する必要がある。事故時に年齢が低いほどリスクが高いことは同じであるが、がん発症年齢は遅れ人数も少ない可能性が高いと考えられる。

#### 甲状腺外科医の立場

現状において、甲状腺外科医は極めてつらい立場に立たされている。今までの基準に従って手術適応を判断し、手術を積み重ねて行った結果、非常に多くの数の甲状腺がん手術をするに至った訳である。もし、甲状腺エコーの進歩により、過剰に甲状腺がんを発見しているのであれば、99%の症例は、手術が不要であったことになる。少なくとも10代から20歳前後で甲状腺がんとして今まで手術してきた患者に関しては、ほとんどの症例において手術が不要であったことになる。今後、手術適応の明確なガイドラインが作成されなければ、医学生が甲状腺外科医を志望しないだろう。

#### 甲状腺がんは特殊ながんか

福島健康調査のような形で大規模かつ網羅的にがんの検診が実施されたことはない。現在までの甲状腺がんの統計とかけ離れた数の症例が報告されたことの意味について、その他の臓器や組織のがんを扱う臨床医や研究者も深く考える必要がある。一般

のがんについては、早期発見、早期治療という考えが主流である。前立腺癌なども進行が遅く積極的な治療が不要と考えられる例も多いが、今後がん治療の必要性について見直すべき癌が他にも取り上げられるかもしれない。甲状腺がんについては、世界的な増加も指摘されている [15]。この増加の原因として、超音波検査の質の向上によるものが大きい。それだけでは説明できないという意見も出されており [16]、福島の増加の原因に対しても慎重な姿勢が必要である。

#### 甲状腺がんと診断された症例について

一般に検査や健診を受ける人達は、「異常なし」という結果を得て安心することを求めている。これに対して、医療者は早期に病気を発見し、速やかに治療に結びつけることを考えている。この違いは大きいといわざるを得ない。福島県の甲状腺検査は、事故時18歳以下を対象としたものである。親の子どもの健康に対する不安に配慮するという意味合いが大きい。放射線による健康被害を心配して検査を受けたとしても、甲状腺がんと診断された場合は逆に放射線の影響ではないと考えたいという心理がうまれるかもしれない。過剰に発見されていると考えられる事実のもとで手術するか否かの選択をするのはつらいことである。家族に対する精神的ケアも考慮される必要がある。甲状腺がんの原因にかかわらず、大きな負担となっていることは忘れてはいけない。

#### 専門家とは何か

一般的に研究者は、自分が専門とする領域においてはエビデンスが得られていることと得られていないことの区別ができ、適切な判断を下すことができる。自分が専門としない領域については、他人の論文の結果を信じるしかないが、異なる意見があった場合どちらが正しいかと判断することは難しい。福島県における甲状腺がんを論じる際に、本当の意味での専門家は誰なのかということが大きな問題であ

る。甲状腺内科医か、甲状腺外科医か、疫学者かあるいは基礎医学の研究者か、誰が一番適切に甲状腺がんについて評価できるだろうか。それぞれの専門家が重要視する情報の中でどれが最も鍵になる情報であるかが問題である。この点において、今後も多種多様な専門家が謙虚に議論を重ねていく必要がある。

### おわりに

甲状腺エコー検査の質の向上と放射性ヨウ素の内部被ばくによる甲状腺がんは全く別の問題である。現在までの甲状腺がんの原因として放射線被ばくが考えにくいとしても、今後福島において被ばくが影響となる甲状腺がんが発症するかどうかは未だ不明であり、それに備える姿勢が必要である。基本的に、チェルノブイリよりも福島では、低線量の被曝であることを念頭に置いた予測が必要である。

1. Steinhauser, G., A. Brandl, and T.E. Johnson, Comparison of the Chernobyl and Fukushima nuclear accidents: A review of the environmental impacts (vol 470, pg 800, 2014). *Science of the Total Environment*, 2014. 487: p. 575-575.
2. Tsuda, T., et al., Thyroid Cancer Detection by Ultrasound Among Residents Ages 18 Years and Younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology*, 2016. 27 (3) : p. 316-322.
3. Cardis, E., et al., Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *Journal of Radiological Protection*, 2006. 26 (2) : p. 127-140.
4. Kazakov, V.S., E.P. Demidchik, and L.N. Astakhova, Thyroid-Cancer after Chernobyl. *Nature*, 1992. 359 (6390) : p. 21-21.
5. Baverstock, K., et al., Thyroid-Cancer after Chernobyl. *Nature*, 1992. 359 (6390) : p. 21-22.
6. Preston, D.L., et al., Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation Research*, 2007. 168 (1) : p. 1-64.
7. Cohen-Jonathan, E., E.J. Bernhard, and W.G. McKenna, How does radiation kill cells? *Current Opinion in Chemical Biology*, 1999. 3 (1) : p. 77-83.
8. Ciccio, A. and S.J. Elledge, The DNA Damage Response: Making It Safe to Play with Knives. *Molecular Cell*, 2010. 40 (2) : p. 179-204.
9. Schwartz, J.L., et al., Dose-dependent changes in the spectrum of mutations induced by ionizing radiation. *Radiation Research*, 2000. 153 (3) : p. 312-317.
10. Sokolov, M. and R. Neumann, Global Gene Expression Alterations as a Crucial Constituent of Human Cell Response to Low Doses of Ionizing Radiation Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. 17 (1) .
11. Tokonami, S., et al., Thyroid doses for evacuees from the Fukushima nuclear accident. *Scientific Reports*, 2012. 2.
12. Lima, J., et al., BRAF mutations are not a major event in post-Chernobyl childhood thyroid carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89 (9) : p. 4267-4271.
13. Mitsutake, N., et al., BRAF (V600E) mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl. *Scientific Reports*, 2015. 5.
14. Shi, C.L., et al., Clinicopathological Features and Prognosis of Papillary Thyroid Microcarcinoma for Surgery and Relationships with the BRAF (V600E) Mutational Status and Expression of Angiogenic Factors. *Plos*

One, 2016. 11 (12).

15. Davies, L. and H.G. Welch, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2006. 295 (18) : p. 2164-2167.

16. Enewold, L., et al., Rising Thyroid Cancer Incidence in the United States by Demographic and Tumor Characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2009. 18 (3) : p. 784-791.