

2015.06
Vol.58

第58卷 第02号

放射線科学

Radiological Sciences

特集

- HIMACを舞台とした重粒子医科学研究
～重粒子線科学の国際展開に向けて～
- 医療被ばくを考える

放射線科学 第五十八卷 第二期

2015年6月2日発行 <編集・発行>国立研究開発法人 放射線医学総合研究所
National Institute of Radiological Sciences
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区刈田4-9-1 電話043(206)3026 Fax043(206)4062



<http://www.nirs.go.jp/>

04

特集 1

HIMACを舞台とした重粒子 医科学研究～重粒子線科学の 国際展開に向けて～

重粒子医科学センター国際重粒子医科学研究プログラム／村上 健

濱野 毅、中島 菜花子、矢島 浩彦、鈴木 雅雄、北川 敦志
北川 敦志、藤田 敬、平田 則子
福村 明史、唐澤 久美子、北川 敦志、藤田 敬



特集 2

医療被ばくを考える

医療被ばく研究プロジェクト／島田 義也

赤羽 恵一
奥田 保男、仲田 佳広
古場 裕介
吉永 信治、土居 主尚
青天目 州晶
神田 玲子



18

NIRS / WHO コラボレーションシンポジウム

こどもの放射線被ばくを考える

12/8(月)～9(火) 国際研究交流会館 東京(会場)

NIRS World Health Organization

- 医療被ばく検量評価
Wesley G. Alder, Shouichi Ozawa
- 医療被ばくに関する疫学研究とリスク評価
John D. Mathews, Kevin Grayson, Roy E. Shore
- 医療放射線利用の最適化
Akira Takahashi, Gerald S. Gagneur
- 放射線発がんのメカニズム
Shoichi Kakuyama, Tatsuhiro Inaba, Leo E. Gerweck
- がん予防
Shoichi Kakuyama, Takahito Morita
- リスク・ベネフィットコミュニケーション
Michael Boyd, Lawrence T. Glaser, Osamu Miyazaki, Rana Konde, Angela Sheehan
- 基調講演
Lawrence L. Liaw, Maria Perez, Hiroshi Nakagawa, Kevin Old

主催：日本放射線学会、日本放射線検量学会、日本放射線防護学会、日本放射線治療学会、日本放射線物理学会、日本放射線生物学会、日本放射線環境学会、日本放射線産業学会、日本放射線教育学会、日本放射線情報学会、日本放射線文化学会

共催：WHO

連絡先：国際研究交流会館 国際研究交流会館
〒100-8558 東京都千代田区千代田1-1-1
Tel: (03) 5561-8100
Email: krc@krc.or.jp

32

短 報

水生舎の歴史～昆虫と水生動物の53年の軌跡～

福島復興支援本部環境動態・影響プロジェクト／丸山 耕一

報 告

IAEA(国際原子力機関)派遣報告

重粒子医科学センター放射線治療品質管理室／水野 秀之



41

連 載

橋渡しと連携のための疫学 その6 <最終回> 仮説検定における2つの過誤と サンプルサイズ設計の基本的な考え方

研究倫理企画支援室／小橋 元(獨協医科大学医学部公衆衛生学講座教授)

44

HIMACを舞台とした重粒子医科学研究 ～重粒子線科学の国際展開に向けて～

重粒子医科学センター国際重粒子医科学研究プログラム プログラムリーダー／村上 健



当研究プログラムは、HIMACにおける活動の、特にソフトパワーの部分強化し、重粒子線治療を始めとする重粒子線科学の国際的な振興を目的としています。その組織、あるいは活動の特徴は、その「多様性」にあると考えています。所属メンバーは決して多くはないですが、物理、加速器、生物など異分野の研究者の集まりであり、いわゆる「研究」から、各種の業務的色彩の濃い活動まで幅広く行っていることがその理由です。

様々な共同研究を実施することはもとより、所内外あるいは国外からの幅広い分野の研究者がHIMACを利用できるような環境を整備することもその重要な活動です。更に、重粒子線治療施設の建

設、運営に必要な人材の育成、あるいはアジア諸国における放射線治療技術の向上のための支援、重粒子線治療の国際標準化などにも尽力しています。

本文でも触れられますが、HIMACという施設は、高エネルギー重イオンの加速器と言うハード的にも世界的にまれな施設であるとともに、ソフト的にも実際の治療から基礎研究まで実施しているという、極めてユニークな施設であります。HIMACの能力を十分に発揮させるには、ユニークな組織が必要となるのもある意味で必然なのかもしれません。

HIMAC 共同利用研究

国際重粒子医学研究プログラム / 濱野 毅・中島 菜花子・矢島 浩彦・鈴木 雅雄・北川 敦志

1. 研究施設の概要

◎ HIMAC 共同利用研究

濱野より、国際共同利用研究チームが担当するHIMAC共同利用研究について紹介します。

重粒子線がん治療装置HIMACは、重粒子線がん治療に関する臨床研究だけでなく、高エネルギー重イオンを使用できるというHIMACの特性を生かした研究にも用いられています。研究課題を日本国内だけでなく、世界中に広く募集し、基礎科学の発展に貢献する事を目的として、HIMAC共同利用研究は、治療が始まった年と同じく1994年より開始されました¹⁾。2014年はHIMAC共同利用研究としても20周年でした。

HIMACでは平日の日中はがん治療を行っています。このため、HIMAC共同利用研究は治療が行われない平日夜間から翌日早朝、及び週末に実施されます。放医研の設置目的(国立研究開発法人放射線医学総合研究所法)に関連した研究を行うことが求められておりますが、研究所外の研究者が、これに含まれない研究を申し込むことも可能です。一方、放医研の職員であっても、HIMACを用いた研究をする場合には、外部からの研究者と全く同じ枠組みで研究課題の応募と採択、成果の報告を行わなければなりません。結果として、所内外の多くの研究者が独自にあるいは互いに協力し、様々な研究課題に取り組んでいます。

◎ HIMACの実験室と使用できる粒子線の種類

HIMACには5つの治療室以外に4つの実験用の照射室があり、生物、物理、工学に関する実験は主としてこの実験用の照射室で行われます(図1)。中エネルギー照射室(MEXP)は、線型加速器から供給される6MeV/uの固定エネルギーを用いる実験に使用されます。物理汎用照射室は、軽い陽子からHIMACで使用できる一番重いキセノンまでそれぞれのイオンの最大エネルギー、最大ビーム強度が使用できる照射室で、2本のビームライン(PH1,PH2)を備えています。2次ビ-

ム照射室は、シンクロトロン加速器から供給される1次ビームを標的に照射して、得られる様々な2次ビームを実験に用いる2本のビームライン(SB1,SB2)を持ち、自然界に存在しないイオンのビームも使用することができます。生物照射室(BIOC)は、治療室と全く同様の大きな体積に均一な照射ができる照射装置を備えており、治療のために必要な様々な基礎データを収集するとともに、人間の治療室と別に細胞や動物を使用した実験を行うことにより、予期せぬ事故等を防止することができます。

表1に実験で使用されるビームの代表的なイオン種と、エネルギー、ビーム強度を示します²⁾。線型加速器とシンクロトロン(I)、シンクロトロン(II)加速器は交互にパルス運転されており、MEXPとPH1,PH2,SB1,SB2のいずれか一つ及びBIOCの3つの照射室に同時にビーム供給が可能です。3台のイオン源がそれぞれ異なるイオンを生成することで、独立した3組の実験ユーザーが希望するビームを選択して実験を行うことができます。イオン種以外に、エネルギー、ビーム強度も、ユーザーの希望に応じてきめ細かく調整可能です。また、異なるビームへの切り替え時間は通常1時間以内で、2時間のインターバルで治療と実験が交互に行われています。

HIMACで利用できるイオン種、エネルギー、ビーム強度の豊富さは世界有数ですが、医療装置として厳しく設計、管理された装置の優れた安定性にも定評があります。装置の故障などで治療や実験がスケジュール通り

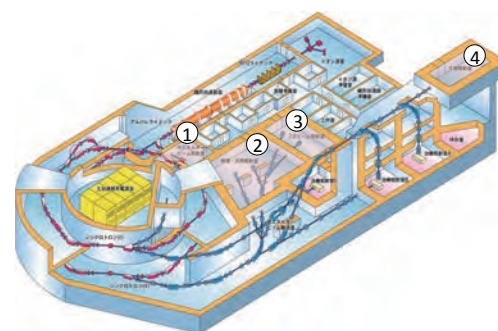


図1:共同利用実験に使用できるエリア
①中エネルギー照射室 ②物理汎用照射室 ③2次ビーム照射室
④生物照射室

表1:よく使われるイオン種とエネルギー、ビーム強度

イオン種	よく使われるエネルギー(MeV/u)	最大ビーム強度(粒子/秒)	
		PH1, PH2	生物照射室
He	100, 150, 180, 230	1.2×10^{10}	1.2×10^{10}
C	100, 135, 230, 290, 350, 400, 430	1.8×10^9	2.0×10^9
N	100, 180, 230, 290, 350, 400, 430	1.5×10^9	1.7×10^9
O	100, 180, 230, 290, 350, 400, 430	1.1×10^9	1.2×10^9
Ne	100, 180, 230, 290, 350, 400, 600	7.8×10^8	8.5×10^8
Si	100, 180, 230, 290, 350, 490, 800	4.0×10^8	4.4×10^8
Ar	290, 400, 500, 650	2.4×10^8	2.7×10^8
Fe	500	2.5×10^8	2.5×10^8

朱書き表記は最大エネルギー
青書き表記は生物室の1線照射室が利用可能

行えない時間は、毎年、全体の0.2~0.3%程度です。ビーム強度を安定に保つことは、特に粒子数の少ない場合大変難しいのですが、HIMACでは毎秒数粒子しかないビームも実験に供給することが可能です。これらの性能がもたらす信頼性が、国内外の多くの研究者が集まる理由の一つです。

◎ 研究課題の募集

HIMAC共同利用研究では、6月頃と11月頃の年2回課題募集を行います。

6月はその年の9月~3月に行う課題、11月は翌年度1年間を通して行う課題に関する募集です。課題採択の有効期間は単年度であり、自動的に継続にはなりません。同一テーマでの申請は最大継続期間を3年としていますが、それ以上の期間を要するテーマを妨げるものではありません。ただし継続4年目は新規課題と同等として審査されます。また、課題申請の際にこれまで3年の研究のまとめ資料を必ず提出していただくことにしています。

応募された研究課題は、放医研の「重粒子線がん治療装置等共同利用運営委員会」の下部に設置された「課題採択・評価部会」で審議され採否が決定されます。課題採択・評価部会は、医学、生物学、物理学等の学会からの推薦を受け、広い見識を持つ大学や外部研究機関の研究者等で構成されており、放医研職員は含まれません。

研究内容により、治療・診断、生物、物理・工学の3分野に分類され、各委員は専門分野に分かれて審査を行います。分野をまたがって評価することもあります。

採択された課題の申請者には、重粒子線がん治療装置等共同利用運営委員会のもう一つの部会である「マシンタイム部会」からビームを利用するスケジュール調整のための連絡が送られます。このマシンタイム部会においてスケジュール調整がなされ、各研究課題の申請者に対して最終的な実験時間の割当て(マシンタイム)表が

送られます。この実験時間の調整も半期ごとに行っています。

放射線医学総合研究所で外部機関の研究者の方々が実験を行う場合、客員協力研究員、客員研究員等の身分を得ていただく必要がありますが、HIMAC共同利用研究のみに参加する場合は、特に「共同利用研究員」という身分で実験を行っていただいています。

◎ 採択課題の傾向

図2-(a)は物理・工学分野、(b)は生物分野でこれまで行われてきた研究の内容とその割合を示します。物理・工学分野では、医学物理、加速器工学、原子核物理、化学、宇宙科学等の研究が行われており、生物分野ではがん治療に資する基礎研究をはじめ、生体組織への放射線影響研究、細胞生物学、分子生物学の研究が行われています。

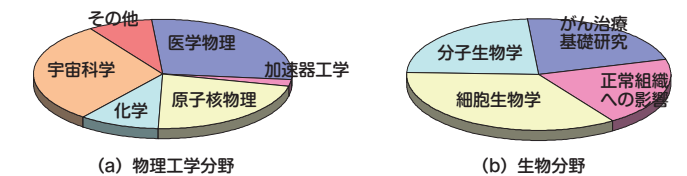


図2:研究の内容とその割合

図3は1994年から2014年までの採択課題の数と、各分野の割合を示します。HIMAC共同利用を開始して3年目には採択課題数は120に到達し、それ以降安定して120以上、最大143(2012年度)の課題の研究が行われています。

ここ数年の分野ごとの採択課題数は、治療・診断分野:5課題前後、生物分野:60課題前後、物理・工学分野:55課題前後です。

共同利用研究員、客員協力研究員、放医研職員等を含むHIMAC共同利用研究参加の数は年々増加しており、共同研究を開始した1994年は220名程度でしたが、2011、2012年度に700人を超えました。特に注目す

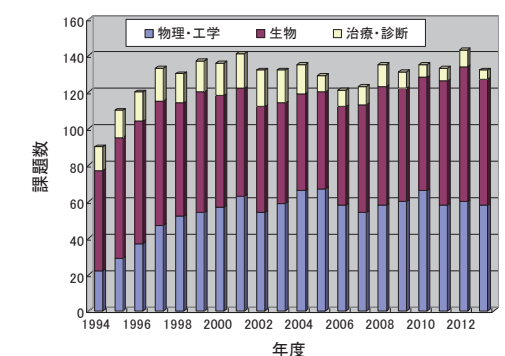


図3:HIMAC共同利用研究課題数の推移

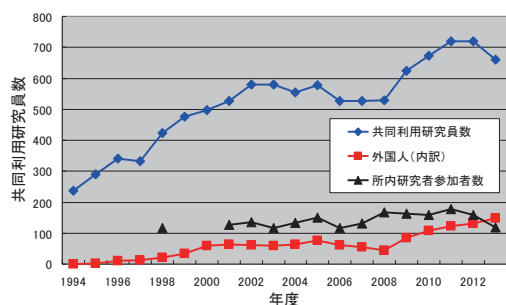


図4: HIMAC利用者の推移

べきは海外からの実験参加者が着実に増加している点で、2013年度には150名に到達しました(図4)。

◎研究成果の報告

HIMAC 共同利用研究で行われた研究成果について、課題申請者に対し毎年度末に報告書、投稿論文リスト、学会での研究発表リストをお願いしています。図5はそのリストに基づいて作成したグラフです。ここからHIMAC 共同利用研究により毎年40~60前後の原著論文が出ていると言えます。

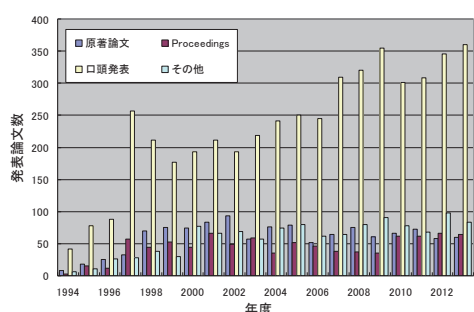


図5: HIMAC共同利用研究による研究成果

毎年4月下旬には、HIMAC 共同利用研究成果発表会を2日にわたり開催します。発表対象となるのは前年度実施されたHIMAC 共同利用研究で採択された課題全てにおいて、主として口頭発表で、評価者との活発な議論がなされます。研究評価は課題採択と同じ、課題採択・評価部会委員が行います。海外の大学、研究所等に在籍している研究者の中には、この発表会に合わせて来日が困難な方もいることから、ポスター発表も認めています。

例外として、放医研の設置目的に関連しない研究、例えば民間企業の製品開発のような営利目的の研究では、成果の公表を求めないこともあります。この枠組みが「装置共用」です。装置共用の場合には原則として課題申請者には装置利用料を負担していただきます。

◎実験等に関する問い合わせについて

重粒子医学センター国際重粒子医学研究プログラム内のHIMAC 共同利用研究推進室が担当します。

2. 放射線生物影響研究を目的とした共同利用研究

共同利用研究でどのような研究が行われているかをイメージしていただく例として、当研究プログラムの研究者が課題代表者として行った、生物分野のいくつかの研究成果を紹介します。

放射線を生きた細胞に照射すると細胞内の物質に変化が起こり、細胞はそれに対して様々な反応を起こします。タンパク質やDNA等の反応を起こす物質のそれぞれの単位を分子と言います。分子の動きを解析することで、放射線を照射した後に細胞の生死を決定する生物学的メカニズムを明らかにできると期待されます。特に分子の反応の中で放射線が細胞核内のDNAに起こす損傷は重要です。DNAは二重鎖構造をしています、その鎖が両方とも切れた状態はDNA二重鎖切断と呼ばれ、細胞死につながる最も重篤な傷であると言われています。

重粒子線を含めたエネルギー付与の大きな放射線(高LET放射線:high Linear Energy Transfer 放射線)照射による細胞死が、低LET放射線に分類されているX線やガンマ線よりも2~3倍高い効率で細胞死を引き起こす事ができるという現象は、これまでに行われた放射線基礎医学研究の膨大な実験データによって証明されています。重粒子線のような高LET放射線が引き起こすDNA二重鎖切断の量が低LET放射線に比べて多いことがその理由ではないかとの研究は古くから行われてきました。しかし傷の量だけでは、重粒子線が高い効率で細胞死を引き起こす理由を全ては説明できませんでした。

重粒子線の持つ生物学的特長と、上手くビームをコントロールして患部を狙って照射できるという物理学的特長を組み合わせ、実際にがん治療の効果的な治療法の一つとして大きな成果を生んでいます。その仕組みを生物学的に明らかにすることは、より効率が良く副作用の少ない放射線治療法の開発の礎になると期待されます。HIMACを利用した生物学的基礎研究の進展によって、多くの興味深い現象を明らかにしようという研究が行われています。

3. 重粒子線が引き起こすDNA損傷の特徴

◎重粒子線のエネルギー付与で生じるDNA損傷の局所性の証明

中島、矢島より、海外の英国サセックス大学や中国蘇州大学、国内の群馬大学や東北大学、広島大学と協力して行っている研究を紹介します。放射線が細胞核内のDNAに起こす損傷に着目し、重粒子線によるDNA二重鎖切断を細胞核内で可視化しました。γH2AXというDNA二重鎖切断によって核内に発生する分子を免疫蛍光標識し顕微鏡で観察する事で、DNAの傷を可視化できます。細胞を薬品で固定し、蛍光抗体染色して蛍光顕微鏡下で観察すると、細胞核内にγH2AXがスポット状に観察できます。このスポット状の点はDNAが切れている部位を表わしています。X線を照射した場合、このγH2AXの点が一樣な大きさで形で細胞核内にほぼ均一にできますが、私たちは、重粒子線に特徴的なγH2AXを解析するため鉄線を細胞に照射しました。治療で使われる炭素線は他の粒子も混ざっていますが、HIMACでは90%以上の純度の鉄線が照射可能であり、それを細胞核に水平方向に照射することで、高いエネルギー付与の鉄線によって引き起こされたDNAの傷だけを抽出して解析することができます。重粒子線を水平照射した細胞核内には、重粒子線が核内を通過しながらDNAに損傷を引き起こしている軌跡がはっきりと観察できます(図6)。軌跡の画像を解析すると、重粒子線は軌跡の周りの狭い範囲に密にDNA二重鎖切断を作っていることが分かりました。重粒子線は局所的にエネルギーを付与することは物理学的に分かっていましたが、実際に細胞核の中でも局所的にDNAの傷を作っている事が証明できました³⁾。

◎重粒子線が引き起こす複雑なDNAの傷

さらに私たちは、なぜ密に形成されたDNA損傷が、より効果的に細胞死を引き起こすのかについて研究を進めています。細胞核内にDNAの傷ができると、核内

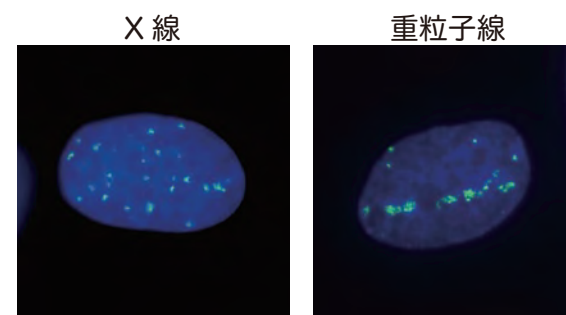


図6:可視化したDNA損傷
放射線照射30分後に固定したヒト繊維芽細胞の細胞核
緑の点: DNA損傷マーカー(γH2AX)
青: DNA(DAPI)

の分子が活性化され傷を元通りに直そうとします。これをDNA修復と言います。先のγH2AXの点は、X線の場合、DNA修復によって照射後から数分~数時間のうちに急速に消失していきませんが、重粒子線の軌跡にできた塊状の点は消失により多くの時間を要します。増殖の活発ながん細胞では、修復に時間がかかることは細胞死につながります。私たちはなぜ重粒子線によるDNA損傷の修復に時間がかかるのかを修復のメカニズムの観点から明らかにしました。DNA修復には、修復の仕方によって異なる「相同組換え」と「非同相末端結合」という主要な二つの方法(経路)があります(図7)。相同組換えとは姉妹染色分体のDNA配列を使って正しく修復する方法で、エラーがなく修復されますが時間がかかる方法です。一方の非同相末端結合は、切断されたDNA末端を分子の動きで再結合する方法であり、素早く修復しますが切断前の配列とは異なる間違っただけに結合する事があります。細胞核内にDNAの傷ができた時どちらの方法で修復されるかは、細胞周期・傷ができた部位のDNA構造によって決まることが分かっていたのですが、私たちは、重粒子線を照射した後の細胞核内の分子の動態を解析することにより、重粒子線を水平照射した跡には相同組換えの最初のステップ(DNA end resectionと呼ばれる。図7)が起こっている証拠の分子RPAが集まっていることを発見しました

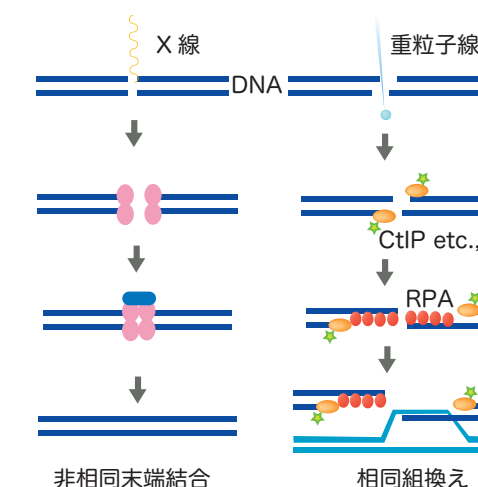


図7:放射線によって生じるDNA二重鎖切断と修復経路
非同相末端結合では、DNA末端に結合した修復タンパク質(ピンク、青の図形で示す)の働きによってDNA末端が再結合される(左)。相同組換え経路では、まずDNA end resectionと呼ばれる反応によってDNA鎖の一方が削りとられる。この反応の制御に重要な役割を果たしているタンパク質の一つがCtIPである。残ったDNA一本鎖にはRPAと呼ばれるタンパク質複合体が速やかに集積して保護し、相同な配列を持つ姉妹染色分体のDNA二重鎖に侵入して組換え反応が始まる(右)。

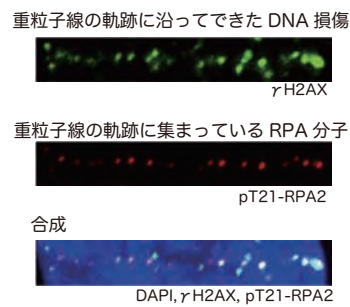


図8:重粒子線で生じたDNA損傷(二重鎖切断)の多くは resection 反応を受ける

(上)γH2AXを認識する抗体でDNA損傷を可視化し、緑色で示している。(中)DNA一本鎖に集積するRPA複合体(図7参照)を構成するタンパク質のひとつRPA2は、集積した部位でリン酸化されるためDNA end resection 反応のマーカとなる。21番目のアミノ酸であるスレオニンがリン酸化された状態のRPA2(pT21-RPA2)を認識する抗体を用いて(上)と同じ細胞領域のresection反応を可視化し、赤色で示している。(下)DNAを染めるDAPIで細胞核の範囲を青色で示し、さらに(上)(中)の緑色、赤色を重ねて合成した画像。重粒子線の軌跡上に生じたDNA損傷部位の多くでresection反応が起きていることが判る。

(図8)。重粒子線によって引き起こされたDNA損傷は末端構造が複雑なため、相同組換えを開始するのに重要な分子 CtIP を積極的に活性化していることが分かりました⁴⁾。さらに私たちは、重粒子線で照射された細胞では resection 反応の結果としてチェックポイントと呼ばれる損傷応答反応の経路がX線とは変わっていることや⁵⁾、修復過程における CtIP の興味深い反応についても明らかにしています⁶⁾。

DNA 損傷修復は体内で日常的に起こっている現象で、この分子メカニズムを明らかにすることは、がん治療研究だけでなく生命現象の基本原理の追求においても重要な課題です。重粒子線は複雑な傷を人工的に発生させる優れたツールとも言えます。私たちの研究が外部の研究者と共同で行われているように、これらの研究は重粒子線治療を行っている施設の研究者のみならず、DNA 損傷修復を専門に研究している分子生物学者からも注目されています。今後もより深く、さらに他分野へも共同研究が広がっていくことが予想されています。

4. 重粒子線照射によって誘導される間接的な細胞死

◎重粒子線が直接当たっていない細胞が死ぬということはどういうことなのか？

鈴木より、海外の研究施設では米国コロンビア大学の放射線影響研究センターと国内の研究施設では高エネルギー加速器研究機構や日本原子力研究開発機構と協

力し、いろいろな種類の放射線マイクロビーム照射装置を利用した放射線照射効果の本質の研究のうち重粒子線照射によって生じる細胞死に関して、直接重粒子線が当たっていない細胞にも間接的に細胞死が起こる(バースタンダー効果)という放射線照射効果を、放医研独自の研究施設を駆使して明らかにした研究成果から紹介します。重粒子線によって誘導されるバースタンダー効果の研究は、巨大な粒子加速器と精度の高い照射技術が必要とすることから世界的に見ても非常に限られているのが現状です。また、HIMAC のようないろいろな種類の重粒子線をいろいろな大きさのエネルギーに加速して基礎研究に用いることが出来る実験施設はほとんどない状況です。

少ない数の重粒子線を照射する時は、照射しようとしている細胞集団の全ての細胞に重粒子線が当たらないことはしばしば生じます(図9)。常識的な考え方では、重粒子線が当たった細胞は死に至り、当たっていない細胞は重粒子線損傷を免れて死に至らない、となります。しかし近年重粒子線を用いた研究から、直接重粒子線が当たった細胞の傍に存在している重粒子線からの照射を免れた細胞(バースタンダー細胞:重粒子線が当たった細胞の傍にたまたま居た傍観者の細胞)にも、あるメカニズムによって同様に細胞死に導かれるバースタンダー効果が判ってきました(図10)。バースタンダー効果の重要性は、個々の細胞同士が情報のやり取りを行いながら多くの細胞の集合体として構成されている我々人間にとって、生物影響解明に重要な鍵を握っている効果である点です。これは放射線によるがん治療の高度化や宇宙放射線からの人体影響、さらには原子力発電所の事故から起こるような低線量の放射線被ばくの人体影響解明に必要な生物現象であると考えます。

◎ HIMAC の基礎研究で判ってきた細胞死に対するバースタンダー効果

これまでに世界中で行われたバースタンダー効果の研究は、大多数が原子番号2の小さな原子であるヘリウムを利用した照射実験によるものであり、現在放医研で実施されている重粒子がん治療に用いられている炭素のようなヘリウムよりも原子番号の大きな重粒子線によるバースタンダー効果研究は非常に限られているのが現状です。そこで我々の研究グループでは、色々な種類の重粒子線で核子当たり数百 MeV から数 MeV の範

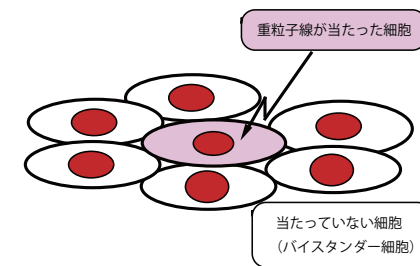


図9:重粒子線が直接当たった細胞とその近傍にいる当たっていない細胞(バースタンダー細胞)

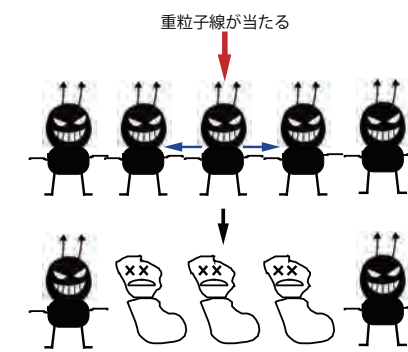


図10:重粒子線が直接当たったがん細胞が隣のがん細胞との間の情報通信(青い矢印)によって当たっていないがん細胞も道連れにして死んでいく。

囲でエネルギーを変化させて基礎研究の行える HIMAC の利点を生かして、ヘリウムよりも原子番号の大きな炭素と鉄を用いた細胞死に対するバースタンダー効果検証実験を行っています。実験は、がん治療で用いられている炭素のエネルギーの約50分の1程度の非常に低いエネルギーの炭素と鉄を用いて、照射するがん細胞集団に対して一方は全部の細胞に重粒子線を照射し、もう一方は半分の細胞のみに重粒子線を照射する方法でそれぞれ細胞死の起こり具合を調べました。この実験方法の重要なポイントは、重粒子線のエネルギーが非常に低いので、細胞試料の前方に重粒子線を遮蔽する板を置くことによってその陰の部分への重粒子線の進行を容易に妨げることができ、全細胞の内半分の細胞のみに重粒子線を照射し残りの半分には重粒子線を照射しない、すなわち直接照射細胞とバースタンダー細胞が共存する実験環境を作ることが出来るようになります。複数のヒトのがん細胞を用いて得られた結果から、炭素の照射では、全部の細胞に炭素を照射した場合の細胞死の効率に対して半分のみの細胞に炭素を照射した場合は予想通り半分の効果しか得られませんでした。ある遺伝子が正常に働いているがん細胞では全部の細胞に照射した場合と半分の細胞のみに照射した場合で細胞死の効率が全く同じでした。そこで、個々の細胞同士が情報

のやり取りをしている道筋を薬剤によって遮断してみると、半分のみ炭素を照射したがん細胞では細胞死の効率が下がり多くのがん細胞が生き残ってしまうことが判りました。このことは、炭素の照射である遺伝子が正常に働いている場合は、炭素を遮蔽して直接の照射が起こっていないがん細胞にも間接的なメカニズム(細胞同士の情報のやり取り)で細胞死が生じている(バースタンダー効果が生じて細胞が効率的に死んでいる)、と考えます(図10)。

今度は同じ実験を炭素よりも原子番号の大きな鉄を用いて行いました。得られた結果は、炭素の照射で観察されたような、ある遺伝子が正常に働いているがん細胞において半分の細胞に照射した場合の効率の良い細胞死は観察されませんでした(バースタンダー効果は起こらなかった)。

以上の結果より、重粒子線で誘導される細胞死のバースタンダー効果は、照射される重粒子線の種類とがん細胞の遺伝子の状態に影響を受けることが判りました。また細胞レベルの実験結果ではありますが、これは炭素によるがん治療が優れている実験的証拠の一つであると考えます。

◎今後のバースタンダー効果の研究

どのような種類の重粒子線でバースタンダー効果が生じるのかはまだ完全に解明されていません。ここで紹介したような研究から、バースタンダー効果を応用すると、異なる遺伝子タイプの患者さんに対してよりテーラーメイド化した治療が可能になることが考えられます。例えば上記の例ではある遺伝子が正常に働いているがんでは予定の半分の線量でも十分がん細胞を殺すことが出来ることを示唆しています。そうなれば正常な組織への影響が更に低くなるはず。また、ある遺伝子の状態を操作するような薬剤を開発すると炭素照射と合わせてより効率的にがん細胞を殺すことが出来るようになるかもしれません。

5.2次ビームを利用した共同利用研究

北川より、1995年から建設を開始し、順次機器を整備してきた2次ビームコースの共同利用研究について紹介します。シンクロトロン加速器から供給される1次ビームを標的に照射すると、ぶつかって壊れた破片とし

HIMACを活用した人材育成

重粒子線がん治療普及推進チーム／北川 敦志・藤田 敬・平田 則子

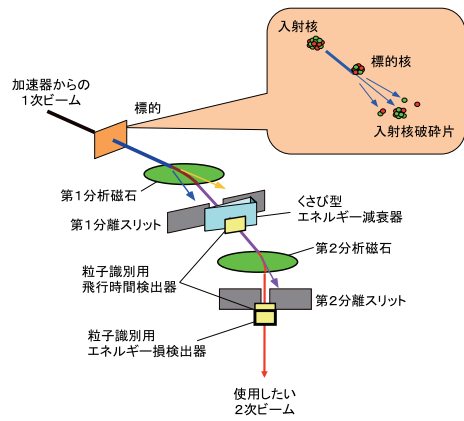


図11: 2次ビームコースでの様々な2次ビームの生成

様々な原子核が生成されます。このとき元々持っていた速度に近い速度で飛び続けるので、ビームとして用いることができます(図11)。ただし、生成されたすべての2次ビームが混ざって飛んできますので、2つ一組の大型の電磁石を用いて欲しいビームだけを選別する必要があります。自然界に存在しない珍しい原子核もビームとして使用できることから、2次ビーム照射室での医学応用や放射線生物影響の研究⁷⁾だけでなく、ビームコース全体の機能を用いた基礎物理の研究が盛んに行われ、これまでに国内外の数十の大学、研究機関が研究に参加しています。

例えば、性質のよくわかっていない原子核の生成率やビームとしてのエネルギーや方向の広がりやを精密に測定することで原子核の構造を詳しく研究することができます。また、性質のよくわかっていない原子核を物質に植え込み、物質の内部の情報を放射線の変化として外部に発信することにより、物性研究にも用いられています。さらに、これらの基礎物理学の研究で得られた正確な核反応のデータの取得や精密な測定機器の開発は、治療に用いる線量分布の計算やビームの品質保証などの向上にフィードバックされています。

なお、その他の研究課題については、最近の報告書を当研究所ホームページよりダウンロードできますのでご参照ください⁸⁾。

6. 共同利用研究の今後

HIMACの特徴である、ユーザーのニーズに合わせた豊富なイオン種、エネルギー、ビーム強度を優れた安定性で供給する能力は、20年以上にわたって国内外の多くの研究者に信頼され、医学、生物、物理・工学の幅広い

分野の基礎から応用までの研究を実現してきました。毎年数百名の研究者が研究に参加し、特に外国人研究者の利用は今でも増加の傾向にあります。

この世界的にもユニークな研究施設をさらに活用するためには、よく管理された課題採択・評価委員会の運営や実験者への技術サポート、夜間実験のための宿泊施設の充実を図るなどの体制の整備だけでなく、多くの研究者が高い関心を持てる研究テーマをいかに常時発信していけるかが重要です。HIMAC 共同利用研究では、外部の研究者向けに今までの研究成果を理解しやすくまとめた概要を、研究開始20周年を記念した記念誌として編さんしました⁹⁾。今後も充実した研究発表を継続し、より盛んな研究活動と実りある研究成果をあげることを目指したいと思います。

参考文献

- 1) 河内清光, 重粒子線がん治療プロジェクト研究の道のり, 文部科学時報 平成16年8月号, p.18.
- 2) 放射線医学総合研究所: 施設を利用される研究者向け資料 (<http://www.nirs.go.jp/rd/collaboration/researchers/index.shtml>)
- 3) Nakajima NI *et al.*, Visualisation of γ H2AX foci caused by heavy ion particle traversal; distinction between core track versus non-track damage. PLoS One. Aug 14;8 (8) (2013)
- 4) Yajima H, *et al.*, The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. DNA Repair (Amst.) 12: 936-946, (2013)
- 5) Xue L, *et al.*, The complexity of DNA double strand break is a crucial factor for activating ATR signaling pathway for G2/M checkpoint regulation regardless of ATM function. DNA Repair (Amst.) 25: 72-83, (2015)
- 6) Fujisawa H, *et al.*, Novel characteristics of CtIP at damage-induced foci following the initiation of DNA end resection. Mutat Res 771: 36-44, (2015)
- 7) A. Kitagawa, *et al.*, Medical application of radioactive beams at HIMAC, Rev. Sci. Instrum. 77, 03C105 (2006)
- 8) 村上健, 他, 平成25年放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書, NIRS-M-273, (2014) (<http://www.nirs.go.jp/publication/irregular/>)
- 9) 放射線医学総合研究所: HIMAC20年の歩み - HIMAC20周年記念 研究成果要覧 -, NIRS-M-277, ISBN:978-4-938987-95-4 (2015)

として行われてきたものでした。

施設の増加に対応したより系統的、組織的な専門人材育成の必要性は、2004年に文部科学省が開催した「粒子線がん治療の普及に向けた勉強会」において専門家による答申として指摘されたものです¹⁾。これを受けた日本の施設向けの育成プログラムは、2007～12年に文部科学省の委託事業「粒子線に係る人材育成プログラム」として実現しました。当時の粒子線治療施設6施設(当研究所、筑波大学、国立がん研究センター東病院、兵庫県立粒子線医療センター、静岡がんセンター、若狭湾エネルギー研究センター)と光子線治療等の座学を担当した大阪大学、及び事務局を務めた財団法人医用原子力技術研究振興財団の8機関が協力し、HIMACでは重粒子線の人材育成を担当しました。このプログラムでは、医師、医学物理士、放射線技師が、一人半年から2年の期間に渡り参加施設において育成を受けました。最初に基礎知識を共通講義で習得し、その後の実地見学、実習を経て、実際の治療に参画していく仕組みが採用され、これに合わせたカリキュラム、テキストなどが整備されました(図1)。プログラムの成果として、40名を超える研修者がその後各地の粒子線施設のコア人材となって活躍しています²⁾。

このプログラムの終了後、日本各地の粒子線施設計画は増加する一途です。日本放射線腫瘍学会でも2013年に粒子線施設における人材不足の危惧を声明として公表しています³⁾。現在、公的な育成事業はなくなりましたが、今こそ組織的な人材育成への取り組みが求められていると言えるでしょう。

一方、外国人向けの系統的、組織的な人材育成への取り組みは、かなり遅れてスタートすることとなりました。2006～10年の間、行政改革の観点から人材育成は厳選して実施することとされ、重粒子に関する人材育成への支援も国内各地域の関係者を優先するよう、独立行政法人に対する中期目標において指示されたためです。2011年からは一転して国際競争力強化の観点から重粒

HIMACの有するユニークな特徴、すなわち、病院を併設した臨床施設であること、多彩なイオン種、広範囲のエネルギーの粒子線を利用可能であること、基礎研究に使用できる実験設備を有すること、医学、生物、物理学など多分野において放医研に所属する研究者の協力が受けられること、などは人材育成にも積極的に活用されてきました。本章では、HIMACの20年を超える歴史の中で行われてきた多様な人材育成について紹介します。

1. 医療人材の育成

多様な人材育成の中でも、粒子線治療に係る医療人材の育成は、HIMACの最も重要なミッションの一つです。粒子線治療を適切に行うためには、通常求められる医療知識以外に粒子線固有の知識が必要となります。その知識は、医学のみでなく、生物学、物理学等の多分野にわたります。したがって、粒子線施設の運営には、医師、医学物理士、放射線技師、技術者などの専門家を対象としたさらに専門性の高い高度な育成が必要とされています。残念ながら、これらは大学の通常のカリキュラムには含まれていないものであって、かつ、実用的な知識はオン・ザ・ジョブ・トレーニング(OJT)でなければ身につかないとも言われています。

HIMACは、臨床・基礎双方の研究に有意義な施設です。稼動開始以来20年間に多くの国内外の研究者、医療従事者が滞在し、活動されてきました。群馬大学の普及1号機の建設には多くの放医研出身のスタッフが関与し、また、現在の運営にも中心的に携わっていることは良く知られています。国外では、HIMACに長期に滞在し知識を身につけた若者が成長し、それぞれの国で責任あるポジションについている例として、ドイツの生物研究者、中国の医学物理研究者、イタリアの医師、オーストリアの粒子線研究者など枚挙に暇がありません。ただし、これらはアカデミックな研究の場で個々の研鑽



図1: 文部科学省の委託事業における講義風景(公益財団法人医用原子力技術研究振興財団提供)

子の国際展開が推奨され、国外の研究者や医療関係者を対象とした専門家の育成が中期目標において指示されるようになりました。

海外において稼働中の重粒子線がん治療専用施設はドイツ、イタリア、中国に各1施設あるのみですが、オーストリア、ドイツ、中国、韓国などに施設が建設中です。また、計画だけであれば、フランス、サウジアラビア、アラブ首長国連邦、マレーシア、オーストラリアなどが検討を進めています。具体的な重粒子線がん治療の導入に向けた取り組みは、それぞれの国により大きく異なります。また、それぞれの国の医療事情も異なります。したがって、人材育成に対するニーズも国により大きな幅を持ち、多様な形態が求められるようになりました。放医研では、2012年以降に外国人向けに次の各種コースを設置しました。

- 1) 初心者に向けた1週間未満の座学を主体とした短期研修
- 2) 実地見学や実習を主体とした2週間程度の中期研修
- 3) 先端的研究も担う1年を超える長期研修
- 4) 専門家向けに臨床研究のアップデートを図るシンポジウム等の不定期開催

これらの研修コースには、2012~14年の間にのべ108人の研修者が参加しました(図2, 3)。現在、より多くの研修者の受入れに向けて、カリキュラムやテキストの整備、改良を続けています。さらに、マレーシアやオーストラリアなど外国の大学と協力し、先方のカリキュラムの中で学生の短期、中期受入も開始しているところで

す。

ただし、量の充実には育成体制の拡大も必要となってきます。英語カリキュラム、テキストのさらなる整備、講師の増員、受入れ事務体制の充実、宿泊施設の拡充などの重要性が指摘されているところではありますが、厳しい財政事情の中で実現には至っていないところです。

2. 研究者の育成

HIMACは、臨床・基礎双方の研究に有意義な施設です。医療従事者の育成以外に研究者の育成にも貢献してきました。稼働開始以来20年間に滞在した多くの国内外の研究者は、多数の論文などの発表によりその成果を社会に還元してきました。研究の成果は本特集の前半に詳しいところですが、ここでは研究者の人材育成を紹介させていただきます。

HIMACで行われる研究には学生が加わることも盛んです。そのようにしてHIMACで得られたデータから学位を取得する学生の方も多数を占めるようになりました。人数の正確な把握は難しいところですが、そのようにして育った学生の中には、企業に入って日本の技術を支えている方、医療に関心を持つようになって医療人材に転身した方、そして、研究者として自立した方が多数いらっしゃいます。

研究者として成長するためには、単に特長ある粒子線を利用できたり、充実した設備を使用できるだけではなく、その研究を多角的に議論したり、他の研究者と比べ

たりできる研究者の交流の環境が必要です。HIMACでは、粒子線というツールを通して国内外の様々な研究者が集まるだけでなく、基礎研究から臨床という実用への橋渡しが常時行われる中で、企業の技術者や、時には金融や保険業など関連する文系の専門家との交流も生まれやすくなっています。こうした環境は、一つの大学の中に閉じこもってはいられない貴重な経験を学生の方々に与えてきたと言えるでしょう。

一般的には、学生の方には金銭的な余裕がありません。国内でも遠距離の学生の方々には、より安価な宿泊施設の提供などが充実すれば、より助けとなることでしょう。

3. 技術者の育成

HIMACは、最先端の研究開発と実用への橋渡しの舞台でもあります。単に研究発表だけでなく、治療結果の蓄積に基づく装置の臨床試験が行われる貴重な場と言えます。企業の技術者も、企業と研究所の共同研究契約をベースとして、客員協力研究員や実習生の身分でHIMACでの研究開発に参画し、多くの知識を得てきました。これら共同研究の成果は、研究所から企業への技術移転に大いに貢献してきました。実際に、国家プロジェクトとしてのHIMAC建設に携わった四つの大きな企業、住友重機械工業、東芝、日立製作所、三菱電機は、その後各社それぞれが粒子線治療装置の製造販売業者となって国内外に粒子線治療装置を供給しています。

2013年に政府の定めた健康・医療戦略においては日本の医療の国際展開の推進がうたわれており、重粒子線



図2: 外国人向けに座学を主体とした短期研修コースの授業風景

がん治療も医療国際展開タスクフォースで項目の一つに取り上げられるようになりました⁴⁾。日本企業の技術者も、海外を舞台に装置建設、運営に活躍することが求められています。そのような技術者を育成するためにも、常時最先端の研究開発に触れることができ、また、その成果をきちんとした技術移転の枠組みの中で企業に持ち帰ることができるHIMACのような環境が、今後ますます重要となっていくことでしょう。また、HIMACに比肩しうる基礎研究、機器開発と臨床研究を兼ね備えた施設が諸外国にも存在しないことから、国際競争力の強化に大いに貢献していると言っても過言ではないでしょう。

参考文献

- 1) 粒子線がん治療に向けた勉強会：粒子線がん治療の普及に向けて、(2004)
- 2) 文部科学省：粒子線がん治療に係る人材育成プログラム、(2013) (<http://www.lifescience.mext.go.jp/2013/04/6925326.html>)
- 3) 日本放射線腫瘍学会：粒子線治療施設等のあり方に関する声明、(2014) (<https://www.jastro.or.jp/>)
- 4) 首相官邸健康・医療戦略推進本部：医療国際展開タスクフォース、(2013) (<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/kokusaitenkai/kaisai.html>)



図3: 現場実習で患者固定具を見学中の外国人研修生

放射線科学への国際貢献

国際重粒子医学研究プログラム／福村 明史・唐澤 久美子・北川 敦志・藤田 敬

HIMAC で得られた様々な成果や人材は、さらに研究所の外に広がって放射線科学へのさまざまな貢献となってあらわれています。ここでは、そのような国際貢献のいくつかの例を紹介します。

1. 重粒子線がん治療の国際標準化への取り組み

まずはじめに、福村らの国際共同利用研究チームの取り組みを紹介します。

重粒子線治療を世界に普及させるための重要な取り組みの一つとして、国際標準化があります。国際標準化とは、製品の品質、性能、安全性、試験方法などに関する国際的な取決めを行う事です。取決め自体は国際規格と呼ばれます。

世界貿易機関(WTO)では、貿易の技術的障害に関する協定(TBT 協定)により、わが国を含む全ての加盟国に対し、工業製品等の各国の規格及び規格への適合性評価手続き(規格・基準認証制度)が不必要な貿易障害とならないよう、国際規格を基礎とした国内規格策定の原則、規格作成の透明性の確保を規定しています。また政府調達協定においても、調達基準には国際規格を基礎とすることを義務づけています。したがって、国際標準の獲得が国際市場では死活的に重要な課題であるといわれています。

粒子線治療装置をはじめとする電気技術分野の国際規格は国際電気標準会議(IEC:本部はスイス・ジュネーブ)にて策定されます。放医研では、IEC の粒子線治療装置作業部会および国内対応委員会に委員を派遣し、専門の見地から様々な助言を行うとともに、わが国の意見の取りまとめや他国からのコメントへの対応に大きく貢献しています。その成果の一つとして2014年9月にIEC 国際規格 IEC 60601-2-64 (粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項)が発効されました。

IEC では今後も粒子線治療装置の性能開示に関する

新規格策定や規格の改訂等が予定されています。放医研では、こうした国際標準化の取り組みを通して、国産の粒子線治療装置の世界市場への拡大を支援していきたいと考えています。

2. アジア地域の標準的放射線療法確立のための活動

次に、唐澤らの放射線治療国際共同研究チームの取り組みを紹介します。

がんに対する適切な治療は世界的な課題で、がん患者が急激に増えてきているアジア諸国では特に重要な課題となっています。放射線療法は、外科的切除、薬物療法と並ぶがん治療の3本の柱の一つですが、高度な放射線治療機器を管理して、さらにそれを適切に用いることが重要です。アジア諸国でも、治療の需要が増していますが、重粒子線どころではなく一般の治療機器の普及や適切な使用、スタッフの教育が追いついていない国もあるのが実状です。

Forum for Nuclear Cooperation in Asia (アジア原子力協力フォーラム) <http://www.fnca.mext.go.jp/index.html> とは、日本が主導する近隣アジア諸国との原子力平和利用協力の枠組みで、分野の一つに放射線治療プロジェクトがあります。放医研が事務局を務め、日本を含むバングラデシュ、中国、インドネシア、カザフス



図1:ソウルでのFNCAワークショップ

タン、韓国、マレーシア、モンゴル、フィリピン、タイ、ベトナムの11カ国の放射線治療分野の医師、医学物理士などが参加しています。年1回の放射線腫瘍学ワークショップ(図1)、アジアに多いがん(子宮頸がん・上咽頭がん・乳がんなど)の国際多施設共同臨床試験、放射線治療の物理学的品質保証/品質管理の指導(図2)、市民公開講座、出版、広報などを行い、アジア地域に適した標準的な治療方法を確立し、放射線治療技術および治療成績の向上を図る活動を行っています。

3. 重粒子線がん治療の普及推進

重粒子線がん治療の現状と目指すところについて北川、藤田らの重粒子線がん治療普及推進チームの取り組みを紹介します。

重粒子線がん治療の有効性と安全性が検証され先進医療として承認を受けて以降、多くの地域がこの治療法を導入したいという関心を持つようになりました。しかし、施設の設計・運営には高い専門的知識が必要となるため、2006年以降、放医研は群馬大学、佐賀県、神奈川県など施設建設を計画する関係者と公式の協力を結び、必要な専門家を派遣したり、技術指導、人材育成を実施するなどの支援を行ってきました。また、機械の製造メーカーに必要な技術移転を行ってきました。

今、重粒子線がん治療への期待は、海外にも広がって



図2:アルマティー(カザフスタン)での放射線治療の品質管理のための訪問測定

います。放医研は、HIMAC と国内の施設建設で蓄積された経験に基づき、外国の関係機関との間にその地域の実状に即した様々なレベルの協力の枠組みを作って重粒子線がん治療の国際展開に貢献しようとしています。図3は、重粒子線がん治療に関する協力締結機関です。放医研では、これらの公式の協力関係をベースに世界中の関係者が相互に交流する場を定期的に設けるよう務めており、正確な情報の発信や啓蒙に貢献しています。ただし、実際の施設を海外に建設するにあたっては、研究所からの学術的、技術的支援だけでは不十分で経済、産業、規制など様々な分野での協力が必要と考えられます。放医研では、協力の輪が広がって国際展開が促進されることを目指しています。

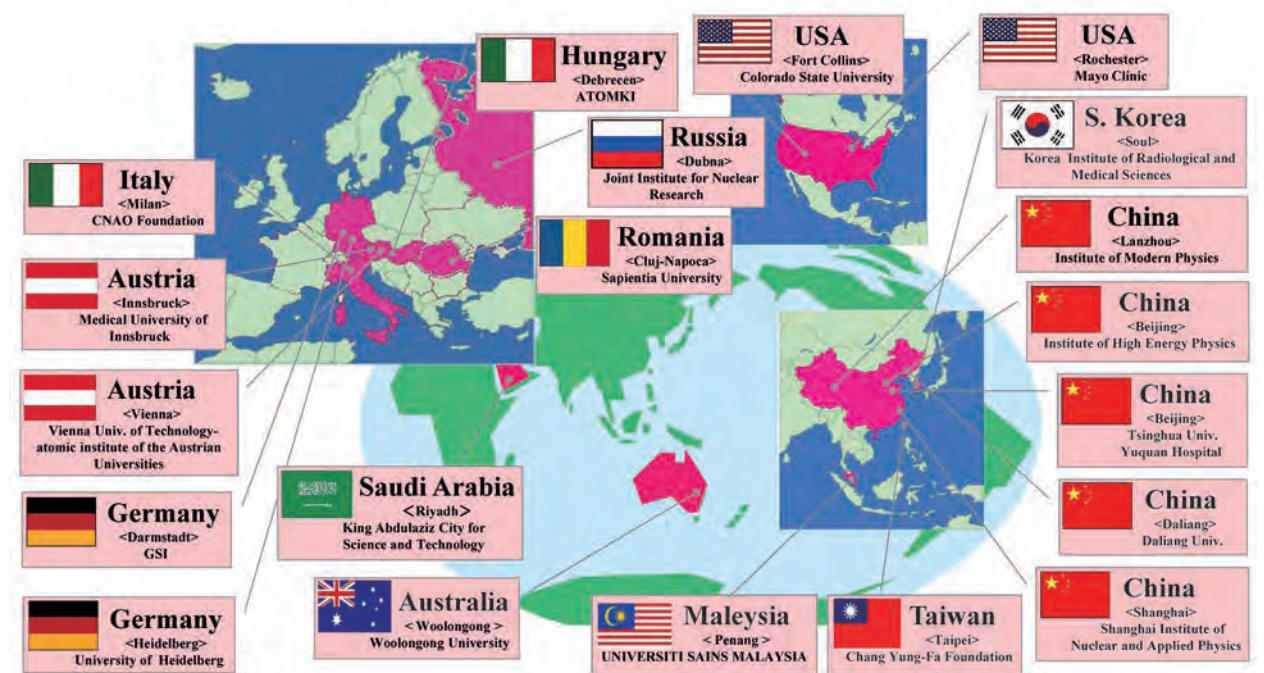


図3:海外協力協定締結の状況

医療被ばくを考える

医療被ばく研究プロジェクト プロジェクトリーダー／島田 義也

近年、国際的に放射線防護分野において「こどもの放射線影響」や「医療被ばく」の問題が頻繁に取り上げられています。特に、東京電力福島第一原発事故が起こってからは、放射線の健康影響への関心は高くなり、マスコミにも何度も取り上げられてきました。放射線は自然界にもありますし、病院では、検査や治療に利用されています。放射線を用いた検査にレントゲン検査(単純X線撮影)がありますが、これは、メスをふるうなど身体を傷つけることなく、身体の外側から体内の様子を知ることのできる優れた技術です。

放射線医学の分野の先人に古賀良彦先生、高橋信次先生がいらっしゃいます。古賀先生は世界で初めてレントゲン胸部間接撮影法を開発され、当時、国民病といわれた肺結核撲滅のために貢献されました。弟子の高橋先生は、現在のCTの基礎である回転撮影法を開発し、X線CTの先駆者と言われています。結核に感染し、転地療養を余儀なくされたときに、回転撮影法の発想が生まれたと伝えられています。お見舞いに来られた方に、茶筒に手を入れて「なあ、この中が見えたらいいと思わないか？人体の横断面が解剖しなくてもレントゲン撮影だけで分かるんだ。そんなこと可能だと思う？なあ、どうやったらこの茶筒の中が見えると思う？」と話したそうです。これらの技術の開発により、患者さんの訴えや症状から、最も有効な診断方法を選び、得られた画像から、どの部位にどのような病変があるか、そして、患者さんにとって最も有効な治療法は何かなどが推測できるようになりました。

しかし、現在、我が国はCTの保有台数が世界一、検査件数も多いと指摘されています。医療における有効性を認めつつも、被ばくによる将来的な発がんリスクも心配です。最近、小児の頭部CT検査で、白血病のリスクが増加するという報告も相次ぎ、小児の場合は、特に、放射線を適切に防護することが必要とされます。医療における放射線防護の原則は、「正当化」と「最適化」です。正当化とは、放射線を用いた診療は、ベネフィット(便益)が、デメリット(リスク)より大きいときのみ使用するという事です。そのために医師は、その検査の必要性、線量とリスク、代替手法の有無(放射線を使わないMRIや超音波診断)、患者の特殊性(年齢や妊娠の有無)などの確認と説明を求められます。最適化とは、診断に必要な情報を失わない範囲で、患者さんの被ばく線量をできるだけ下げること、無駄な被ばくを避けることを意味します。そのために、各々の検査で目安の線量の値(診断参考レベル)を設定して、地域や国において撮影時の線量が施設間で大きくばらつかないようにする対応が国際的に進められています。放射線診療のベネフィットとリスクについての正しい情報を、医療者だけではなく、患者・家族もいっしょに学ぶことが大切だと思います。

そこで、本特集号では、医療における放射線防護の取り組みの現状を報告し、現在我々が取り組んでいるCT検査や放射線治療の線量評価、発がんのリスク、撮影条件から線量を計算するツールや撮影線量の情報を自動的に収集できるシステムの開発、医療現場で大切な対話(コミュニケーション)やWHO(世界保健機関)との連携などについて紹介したいと思います。

小児の放射線防護の国際動向

医療被ばく研究プロジェクト / 赤羽 恵一

放射線防護の最適化の過程では、放射線診断から受ける医療被ばくに対し、診断参考レベル(DRL)を適用することが、国際放射線防護委員会(ICRP)から勧告されています。DRLは、放射線診断において、その値より被ばく線量が高い場合には、線量を低減することを考慮すべきであるとみなされる値です。一般的に、検査の種類ごとに、代表的な体格を持つ患者の線量分布データを基にして、3/4の検査がその値以下になるところに設定されます。すなわち、1/4の検査には、被ばく低減が求められることとなります。線量低減は強制的ではありませんが、これにより低減を検討する機会が得られ、実際に効果があることが報告されています。欧米をはじめ、諸外国では、既に規制に取り入れている国々も多く、国際的な流れとして、小児のためのDRLも設定されるようになってきました。日本では、まだDRLが公的に取り入れられていませんが、関連学会が個別に提唱した

例もあり、複数の関連組織が協力してDRLを設定する活動も行われています。

成人に比べ、小児は放射線感受性が高いことが知られています。ICRPによれば、出生前の子宮内被ばくの生涯がんリスクは、小児期早期における被ばくによるリスクと同程度で、乳幼児から成人までを含む集団全体のリスクの2~3倍程度と考えられています。放射線防護の観点から、小児の防護は非常に重要なテーマの一つとして、国際機関や世界各国で、さまざまな活動が行われています。

放射線関係の代表的な国際機関の一つである、原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)は、放射線の線源と利用に関する膨大なデータを、報告書にまとめて公表しています。最近のものに、UNSCEAR 2013 Report: "Sources, effects and risks of ionizing radiation"がありますが、この中のVolume II: Scientific Annex Bが、Effects of radiation exposure of children (小児の放射線被ばくの影響)です。ここでも、小児の生涯がんリスクは集団全体の2~3倍としていますが、確かな推定値ではなく、更なる調査が必要とも述べられています。

国際原子力機関(IAEA)も、原子力だけでなく、医療放射線の防護に関する活動を行っています。2002年には、医療の放射線防護を推進するための国際活動計画が、IAEAによって立ち上げられました。その10年目にあたる2012年の12月に、世界保健機関(WHO)と共催で、医療放射線防護に関する国際会議が開催され、"Bonn Call-for-Action"として、これからの医療放射線防護に対する取り組みの提案を行っています。この中で、小児の防護に関する項目として、小児向けの診断参考レベルの適用、小児の放射線リスク研究の推進等が強調されています。また、IAEAは、異なる地域の小児の放射線防護に対するネットワークも作っています。これは、後述のImage Gentlyも協力して行われています。

WHOは、2008年に、"WHO Global Initiative on

Radiation Safety in Healthcare Settings"を開始しました。これは、医療における放射線の安全な利用を、保健当局・国際機関・専門家・学術団体などのステークホルダーも交えて推進しようとする活動です。放医研も、このグローバルイニシアティブの活動に以前から協力しています。2009年12月17日には、WHOグローバルイニシアティブミーティング[小児健康における安全な放射線利用に向けて]が、放医研で開催されました(図1)。また、2013年9月2日付けで、放医研が「WHO協力センター」に指定されました。センターとしての活動対象は5分野ありますが、その内の一つが、「診療用放射線による被ばく」です。2014年12月8~9日には、放医研が主催の(WHO協力センターシンポジウム)「子どもと放射線」が東京で開催されました(図2)。

欧州では、"Epidemiological study to quantify risks for paediatric computerized tomography and to optimise doses" (EPI-CT)という、小児期と青年期におけるCTからの被ばくと、晩発の健康影響の間の関係を調査するための研究が行われています。ベルギー、デンマーク、ドイツ、フィンランド、フランス、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、英国が協力し、およそ100万人の患者を対象としたプロジェクトです。国際がん研究機関(IARC)が統括しており、2015年には結果が出るのが期待されています。

米国では、Image Gentlyというキャンペーンが行われています。これは、小児の放射線診療における適切な防護を推進する活動で、4つの組織(米国の小児科医・医学物理士・放射線科医・放射線技師の組織)により2008年に設立されました。現在は、米国の他、欧州や国際的な組織を含む、86の団体が賛同して、活発な活動が行われています。最初は小児のCT撮影を対象にして始められたものですが、今は透視、デジタル撮影、インターベンショナルラジオロジー(IVR)、核医学、歯科撮影、超音波検査も対象になっています。小児の親を対象としたパンフレットなども提供されています。

ICRPは、医療放射線防護に関するPublicationを

NIRS/WHOコラボレーションセンターシンポジウム

子どもの放射線被ばくを考える

12/8(月)~9(火) 国際研究交流館 東京(築地) 無料

医療被ばく線量評価
Wesley E. Bolch / Shoichi Suzuki

医療被ばくに関する疫学研究とリスク評価
John D. Mathews / Kevin Urayama / Roy E. Shore

医療放射線利用の最適化
Madan M. Flehmi / Ferid Shannoun

放射線発がんのメカニズム
Shizuko Kakimura / Tatsuhiko Imaoka / Leo E. Gerweck

がん予防
Shang Yi / Akio Koizumi / Takamitsu Morioka

リスク・ベネフィットコミュニケーション
Michael Boyd / Lawrence T. D'auar / Osamu Miyazaki
Raiko Kanda / Angela Shogren

基調講演
Lawrence Lau / Maria Perez
Hitoshi Nakagama / Kenan Onel

後援: 日本医学放射線学会 日本放射線防護学会
日本放射線技術学会 日本医学物理学会
日本小児放射線学会 日本保健物理学会
日本放射線防護学会 日本放射線技術学会
日本核医学会 日本診療放射線技術学会 (予定あり)

協賛: WHO

連絡先: 参加希望の方は下記までご連絡下さい。
(株)放射線医学総合研究所
放射線防護研究センター-産学連携ユニット
〒228-8555 東京都港区芝浦4-2-1
Tel: (043) 208-8291
E-mail: Kids2014@nirs.go.jp

図2:放医研/WHO協力センターシンポジウム(2014)ポスター

放医研キッズワークショップ2009

「子どもの放射線被ばくを考える」

● IAEA-NIRSワークショップ
「低線量放射線影響と医療被ばく」
米倉 隆雄 / Ohm R. Henry J. / 今井 高広 / 池井 一夫 / 藤田 正 / 菅野 豊

● 放医研シンポジウム
「子どもの放射線防護」
辻井 博康 / 久住 健代 / Shore R. / 山下 隆一 / Wakeford R. / 中村 隆 / 伊吹 大輔
高橋 義弘 / 今岡 達也 / 梶山 志郎 / Anderson LM. / 山田 裕 / 森 千恵 / 米倉 隆雄
Rajaraman P. / 石田 吉孝 / 元島 和紀 / 中野 俊輔 / Perez M. / Streffer C. / 藤野 真次

● WHOグローバルイニシアティブ
「小児患者の放射線影響評価」
Perez M. / 山下 隆一 / Streffer C. / Kim KP. / Kasimiani A.
Lau L. / 菅野 豊 / 池井 高一 / 北原 圭司 / 橋本 純一郎 / 藤田 義博
山口 一也 / 渡 裕隆 / Wakeford R. / Cowing C. / Sun Q.

12月15~17日 (祝)放射線医学総合研究所

図1:放医研キッズワークショップ2009ポスター

CT検査のDRLと医療被ばく情報の自動収集・解析システム

医療被ばく研究プロジェクト / 奥田 保男・仲田 佳広

1. はじめに

医療被ばくの防護について考えた場合、診療の妨げになりかねないという理由から、“個人線量の限度”については設定されていません。さらにわが国では、放射線診療による年間の検査件数や医療被ばくも世界一¹⁾であるとも言われています。そこで、医療被ばく研究プロジェクトでは、放射線診療検査の中でも1回あたりの被ばくが多いCT検査に着目し、さらに発がんリスク影響が大きい15歳未満の小児患者を対象に千葉市内の複数の病院に協力いただき、電子カルテやCT検査画像を参照して、診療実態や被ばく実態について調査、解析と小児人体模擬ファントムとガラス線量計による線量測定をしてきました²⁾(図1)。このような調査を進めていくと、病院間でCT検査による被ばく線量にバラつきがあることがわかりました。CT検査はX線を使用しますが、その画質と被ばくはトレードオフの関係にあります。そのため診療放射線技師は、一定の診断可能な画質を担保しつつ、患者さんの体型にあわせX線量を調節していますが、現状では画質や線量に明確なガイドラインがないため、装置の違いもあり、医療被ばくに施設間のバラつきが生じてしまいます。

2. 医療被ばくを低減するために

海外では、このような施設間における医療被ばくのバラつきを少なくするための調査と研究が進んでいます。特に英国では、1992年から全国患者線量データベースを作成することで、各種の検査に対して基準となる線量を規定して、それから外れている施設があると注意を促すという手法により、病院間の線量のバラつきを少なくすることに成功しています³⁾。この基準となる線量は、診断参考レベル(Diagnostic Reference Level : DRL)と呼ばれ、防護における線量限度ではなく、被ばく低減のための具体的な数値目標であります。日本では、成人検査のみにおけるガイドラインを示していました。しかし小児に対する医療被ばくの意識が世界的に高まったことから、専門家や学会、医療機器メーカーなどがタッグを組んで、2010年に医療被ばく研究情報ネットワーク(Japan Network for Research and Information on Medical Exposures : J-RIME)が立ち上がりました(図2)。今年開催の第71回日本放射線技術学会総会では小児の値を含んだ、日本の診断参考レベルが発表されました。今後は医療被ばく低減に向けた最適化が病院で進むことが期待されます。

3. 医療被ばく情報の自動収集・解析システム

診断参考レベルは、医療機器や医療技術の発展にあわせ数年で更新する必要があります。しかしその都度大規模調査をするのでは、大変な時間と労力が要ります。そこで2014年度より放医研では、複数の協力病院から、CT検査の線量情報を自動収集するシステムならびに医療被ばくデータベースを構築しています(図3)。このデータベースの利点としては、以下の点が挙げられます。

- ・ 複数の病院の被ばく線量情報を一元的に管理可能
- ・ データの解析から、診断参考レベルの策定が可能
- ・ 複数の病院の線量情報を比較参照することが可能

線量情報の収集には、DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 規格のRDSR (Radiation Dose Structured Reporting) に対応したアプリケーションソフトウェアが必要になります。現段階は、病院に既設されているPACS (Picture Archiving and Communication Systems)あるいはCT装置とこのソフトウェアがインストールされたPCを接続し線量情報を自動的に収集することを検証しています。2015年度中に全国の約20病院の線量情報の収集と解析を終える予定です。

4. 将来展望

前述の通り、今後は医療被ばくデータベースに全国の病院の線量情報を収集し、診断参考レベルの設定と

被ばくの最適化に役立てたいと考えています。さらに同じ医療被ばく研究プロジェクトから発表している、WAZA-ARI (P.24 参照)との統合化を進め、CT検査の撮影条件から臓器吸収線量をシミュレート計算し、発がんリスク影響の研究にも役立てたいと考えています。また医療における個別のID制度などが施行されることも踏まえ、将来は医療被ばくデータベースに一般の方もアクセス可能とすることで、自身が医療機関で受けた放射線診療による被ばく歴を知ることができるシステム(線量トラッキングプロジェクト)が開発され、医療被ばくとその防護の理解が進むものと考えられています。

参考文献

- 1) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. Volume I: Annex A, (2010)
- 2) Y. Nakada, M. Fujiwara, M. Yakami, T. Yokoyama, A. Shirayama, H. Yamamoto, K. Nabatame, S. Obara, K. Akahane, B. J. Blyth, O. Miyazaki, H. Date, K. Yagi, A. Hoshioka and Y. Shimada, OPTIMISED PAEDIATRIC CT DOSE AT A TERTIARY CHILDREN'S HOSPITAL IN JAPAN: A 4-Y SINGLE-CENTRE ANALYSIS, Radiat. Prot. Dosim., doi: 10.1093/rpd/ncv004, (2015)
- 3) Shrimpton, P.C. et al.. Doses from Computed Tomography (CT) Examinations in the UK -2003 Review. National Radiological Protection Board: NRPB-W67, (2005)

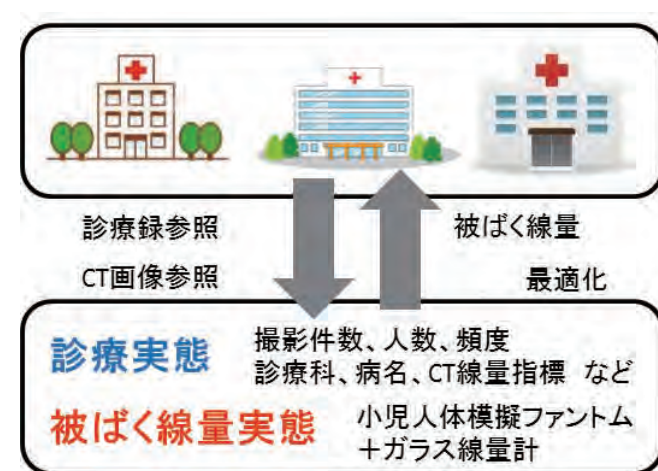


図1: 病院実態調査



図2: 医療被ばく研究情報ネットワーク

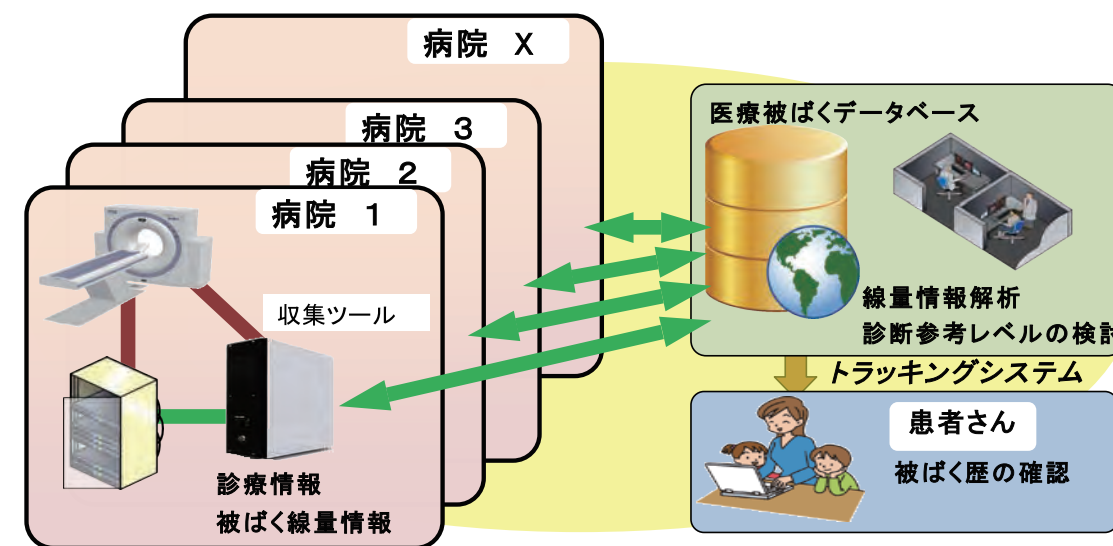


図3: 医療被ばく情報自動収集システム

CT撮影による被ばく線量を評価するWEBシステム WAZA-ARiv2

医療被ばく研究プロジェクト / 古場 裕介

1. はじめに

近年、医療現場でCT撮影は有用な診断技術として広く普及していますが、撮影に伴う被ばく線量は一般のレントゲン撮影と比較して高いことが知られています。そのため、IAEA等は特に若年層への撮影や同一の患者に対する繰り返し撮影について、被ばく線量へ注意を払うことを提唱しています。国内の医療分野の学会でも、患者の生涯にわたる医療行為による総被ばく線量を把握して、過剰な被ばくを防止する取り組みに着手しています。繰り返し述べられているとおり日本国内のCT装置の台数は世界的にも多く(図1)、日本人のCT被ばく線量は世界的に見ても高いと考えられていますが、実際の医療現場での撮影の状況や受ける総被ばく線量を着実に把握する体制は確立されていません。

2. WAZA-ARIの開発について

以上の背景から、大分県立看護科学大学と日本原子

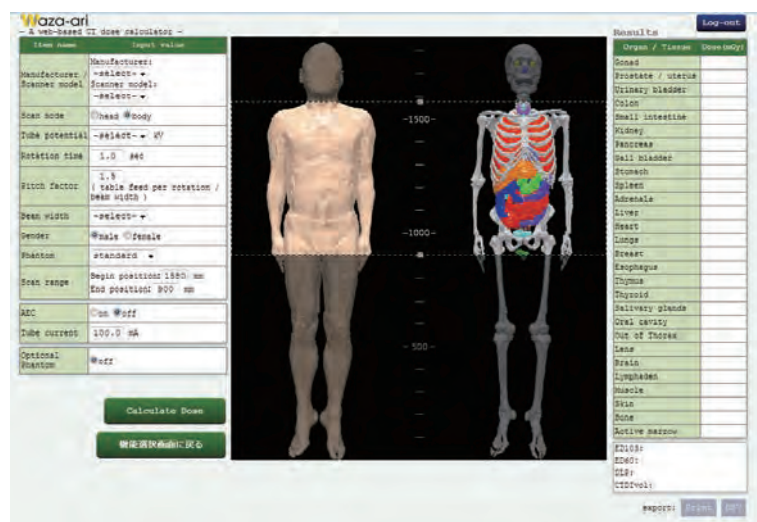


図2: WAZA-ARiv2の線量計算画面

左枠にCT撮影条件や体格・年齢の条件を入力し、計算を行うと右枠内に各臓器の被ばく線量の計算結果が表示されます。

力研究開発機構(以下「原子力機構」)は、東海大学医学部付属病院や新別府病院などの診療放射線技師の協力の下、CT撮影における患者の被ばく線量を評価し、提供するWebシステムWAZA-ARIを開発しました。既に、欧米では、CT撮影における被ばく線量を評価できるシステムがいくつか開発されており、これらのシステムでは、利用者が線量評価の対象とするCT撮影の条件等を入力し、被ばく線量を計算します。この線量計算では、CT撮影でのX線放出や患者を想定したモデルを用いてシミュレーション計算を行い、その解析で得た被ばく線量に基づき整備したデータベースを使用します。WAZA-ARIは特に平均的な日本人の体型を考慮した線量計算が可能であったり、AEC*機能に対応していたりする点が特徴です。2012年度からは放医研もWAZA-ARIの開発に協力し、12月に放医研のサーバーを利用してWAZA-ARIシステムの試験運用を開始しました。さらに2015年1月からは、利用データを蓄積し統計解析する機能や患者の年齢や体格に応じた線量計算ができる機能を追加し、「WAZA-ARiv2」という名

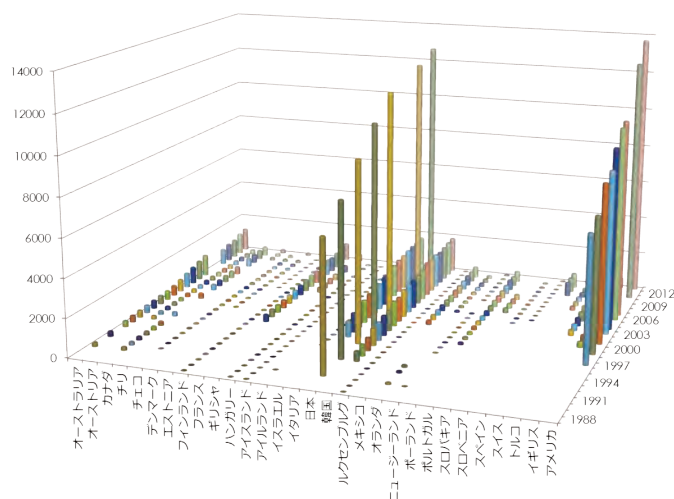


図1: 世界各国のCT装置の台数 (OECD Health Statistics 2014より作成)

*AEC (Auto Exposure Contorol): 撮影位置のX線吸の程度を考慮し、照射線量を自動で調整する機能

称で新たに公開しました(図2)。

3. WAZA-ARiv2の主な追加機能

WAZA-ARiv2はこれまでのWAZA-ARIの機能に加えて以下の2つの機能を追加しました。

①利用機関の被ばく線量データを収集して、機関全体の被ばく線量分布情報を提供する統計機能

利用者は最初に医療機関名やCT検査数などの情報を入力し、利用登録を行うことで誰でも自由にWAZA-ARiv2を使用できます。また、入力した条件や被ばく線量の結果のデータをWAZA-ARiv2を通じて、任意で放医研のサーバーに登録することができます。WAZA-ARiv2のサーバーでは、収集された各機関の被ばく線量データの情報から、検査種別及び撮影部位毎に国内のCT被ばく線量の分布を解析し、その結果を利用者に提供します。利用者は、WAZA-ARiv2に登録された全データの線量分布と自施設の線量レベルを比較することで(図3)、自施設で患者の過剰な被ばくを防止するためのCT撮影条件を設定し、患者の過剰な被ばくの防止を図ることに活用できます。

②患者の年齢や体格に応じた臓器線量計算機能

これまでのWAZA-ARIでは患者情報として設定できる条件が、成人では平均的な体格の日本人の男女と、未成年では4歳児のみでした。これに対し、WAZA-ARiv2では、成人では日本人男女の体格に関する統計データに基づき、多くの日本人がその範囲に含まれると考えられる肥満型、痩せ型の患者、未成年の患者も0歳、1歳、5歳、10歳又は15歳の男女から選択して、線量を

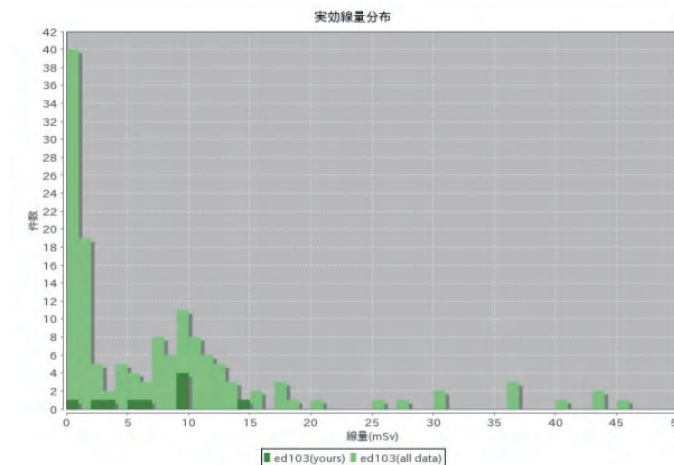


図3: WAZA-ARiv2に登録された被ばく線量の頻度分布の例
薄緑: WAZA-ARiv2の蓄積した線量の全データ、濃緑: ユーザの登録した線量データを示します。結果のグラフはイメージとして示したものです。全身に対する実効線量以外に臓器別の頻度分布も解析できます。

計算できる機能を追加しました(図4)。

4. 期待される成果と今後の展開について

WAZA-ARiv2では様々な体格や年齢群のCT撮影時の各臓器の被ばく線量が計算可能になり、患者ごとにより正確な被ばく線量の計算ができるようになりました。特に放射線感受性の高い若年層に対する被ばく線量の管理は非常に重要であり、WAZA-ARiv2は若年層のCT撮影時の被ばく線量を詳細に知ることができる点でも非常に有用です。また、今後放医研に集められた診断の実態データと組み合わせることにより医療被ばくデータベースの構築を行い、国内の医療被ばくの正当化や最適化のための研究に利用していくことにしています。

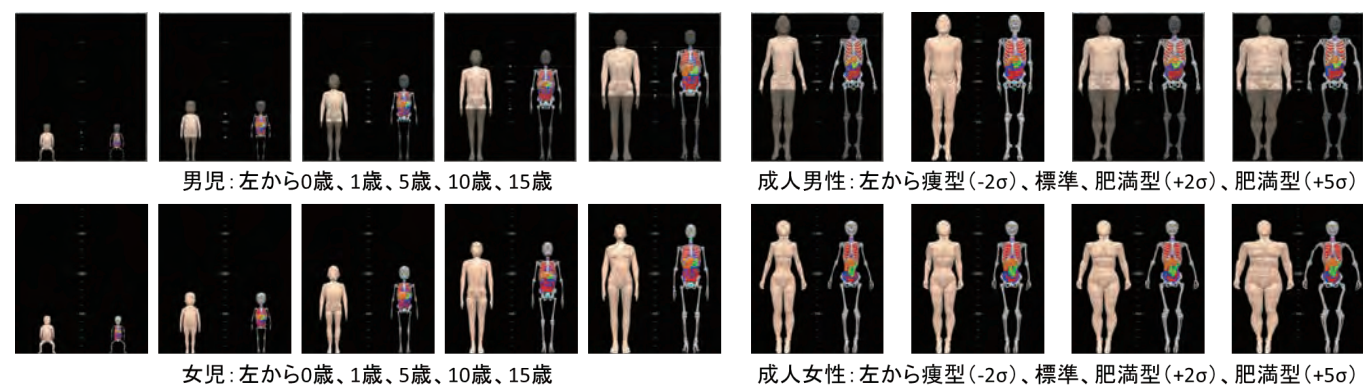


図4: WAZA-ARiv2で選択可能なファントムの一覧

臓器線量計算において小児ファントムにはフロリダ大学が開発したボクセルファントムを使用し、成人ファントムには原子力機構が開発を行った日本人標準体型を考慮したボクセルファントムを利用しました。

小児のCT検査と発がんリスク

医療被ばく研究プロジェクト・福島復興支援本部健康影響調査プロジェクト／吉永 信治・土居 主尚

1. はじめに

放射線感受性が高いとされる小児期のCT検査については、被ばくによる健康影響が懸念されており、この数年間に各国で実施された疫学研究結果が相次いで発表されました。本稿では小児のCT検査と発がんリスクにかかわるこれらの研究の概要を紹介し、さらに研究結果を解釈する際の注意点等について解説いたします。

2. 最近発表された主な疫学研究

(1) 英国の研究

英国で1985～2002年に初めてCT検査を受けた22歳未満の約17万人を対象にがん罹患と死亡が調査され¹⁾、CT検査による放射線被ばくに関連した健康影響を調査した初の大規模疫学研究として注目を浴びました。

この研究では、2008年末までに脳腫瘍が135人、白血病が74人確認され、CT検査で受けた放射線量とこれら病気の罹患率との関係が解析されました。放射線量の増加とともに脳腫瘍と白血病のリスクがともに有意に増加しました。また、CT検査を受けた時の年齢が高くなるほど脳腫瘍のリスクが高くなる傾向性が示されましたが、白血病リスクについては年齢と明瞭な関係が見られませんでした。

(2) オーストラリアの研究

オーストラリアで1985年1月1日現在19歳以下であったか、それ以降2005年までに生まれた約1,090万人を対象に1985～2005年の間に受けたCT検査と2007年末までのがん罹患が調査されました²⁾。

CT検査を一回以上受けた人は約68万人で、そのうち3,150人ががんを発症し、その中には脳腫瘍283人と白血病211人が含まれていました。CT検査を受けていたグループでは、受けていなかったグループに比べ、全がんのリスクは1.24倍に増加しました。

(3) 台湾の研究

台湾で1998～2006年に18歳未満でCT検査を一回以上受けた約2万4千人と、CT検査を受けていなかった約9万8千人を対象に、2008年末までのがんと良性脳腫瘍の罹患が調査されました³⁾。

CT検査を受けていたグループでは19人が良性脳腫瘍を発症し、CT検査を受けていなかったグループに比べ、罹患率は2.97倍(95% CI: 1.49, 5.93)と有意に増加しました。また、CT検査の回数別の解析では、良性脳腫瘍の罹患率はCT検査を1回受けたグループで約3倍、3回以上受けたグループで約17倍となり、受診回数とリスクの間には強い相関が示されました。この研究では、各臓器・組織が受けた放射線量とがんリスクの関連は解析されませんでした。

(4) ドイツの研究

ドイツの20病院で1980～2010年にCT検査を受けた15歳未満の小児約4万5千人における1980～2010年のがん罹患が調査されました⁴⁾。

合計46例のがん(うち白血病12人、中枢神経系腫瘍8人)が確認され、総じて、罹患率はドイツ全体の小児における罹患率を上回り、白血病では1.72倍、中枢神経系腫瘍では1.35倍になりました。また、線量の増加とともに中枢神経系腫瘍や白血病のリスクが増加することが示されました。

3. 研究方法の問題点

これらの研究では、いずれもCT検査を受けた小児で白血病や脳腫瘍などのリスクが増加することが示唆されています。しかしながら、研究結果を解釈する際は、研究方法の妥当性を検討することや、他の研究からの結果と比較し、それらの間に一貫性があるかどうかを慎重に検討することが重要と言えます。

まず、研究方法については、ドイツの研究を除けば、CT検査を受けた理由が調査されていない点が大きな問

題の1つと言えます。脳腫瘍などの病気の症状を呈した小児はそれらの症状を理由としたCT検査を受ける機会が多くなり、結果としてCT検査と白血病や脳腫瘍との間に見かけ上の関連、すなわち因果関係の逆転が生じた可能性が指摘されています(図1)。

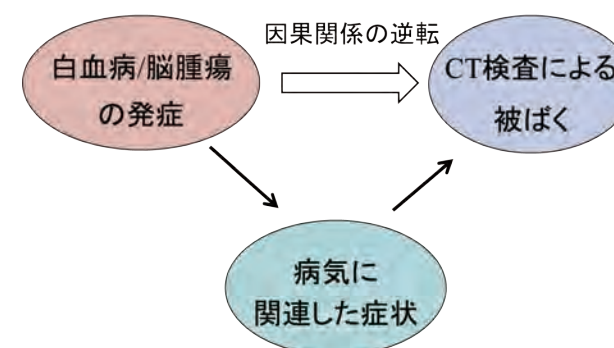


図1: CT検査にかかわる疫学研究で考えられる因果関係の逆転

実際、ドイツの研究では、一部の小児について診療記録が調べられ、がんを発症した小児のうち7人(19%)は最初のCT検査時にがんの症状が記録されていたため解析から除外されました。また、別の8人(22%)は臓器移植後のリンパ増殖性疾患など、がんリスクが増加している状態であることが疑われました。これらの割合はがんを発症しなかったグループでの0%および4.7%を大きく上回っていました⁴⁾。

研究方法にかかわるその他の問題点として、研究によっては、受けたCT検査の必ずしもすべてが把握されていない点、がんリスクを評価するために用いた線量推定値に大きな不確かさがある点などが挙げられます。

4. 他の研究結果との一貫性

線量あたりのがんリスク増加の大きさについて、英国とドイツの研究結果を、放射線影響に関して最も有用な研究と位置付けられている原爆被爆者の研究結果と比較した場合、脳腫瘍リスクについては、英国とオーストラリアの研究で約3～4倍、ドイツの研究でほぼ同様でした。一方、白血病リスクについては、英国とオーストラリアの研究ではほぼ同様、ドイツの研究で約5分の1の値でした。

また、様々な疫学研究によって、放射線量が同じでも被ばく時年齢が低いほど発がんリスクが増加すること

が示されていますが、英国の研究ではそのような年齢依存性は示されていません。

このように発がんリスクの観点からは、小児CT検査にかかわる最近の研究結果は様々で、他の疫学研究結果と一部食い違っています。各研究における結果の不確かさに加え、方法論的な問題も考慮すれば、CT検査による低線量放射線被ばくが発がんリスクをどの程度高めるかを判断するためにはさらなる研究が必要だと考えられます。

5. おわりに

小児CT検査にかかわる発がんリスクについては、本稿で紹介した疫学研究以外にも、欧州各国による国際共同研究が進行中で、さらに精度の高い結果が報告される予定です。われわれは、低線量放射線のリスクに対する皆様の理解が向上し、安心して必要な検査を受けるといふ意志決定に役立てていただくため、引き続きこれらの知見の積み重ねや情報発信を行っていきたいと思います。

参考文献

- 1) Pearce *et al.*, Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study., *Lancet* 380: 499-505, (2012)
- 2) Matews., *et al.*, Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians., *BMJ* 346: F2360, (2013)
- 3) Huang WY *et al.*, Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study., *Br J Cancer* 103: 1-7, (2014)
- 4) Krille L. *et al.*, Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat EnvironBiophys*: published online January 8, (2015)

子宮頸癌治療における標的外臓器線量評価 ～2次がんリスクの定量化に向けて～

医療被ばく研究プロジェクト／青木 州晶

1. 子宮頸癌に対する放射線治療について

現在、子宮頸癌に対する治療は、外科治療、放射線治療、化学療法の単独または併用によって行われます。子宮頸癌に対する放射線治療の歴史は古く、1960年代から行われてきました。最近では、重粒子線治療も積極的に行われていますが、従来における一般的な放射線治療の方法は、体の外からX線で治療する方法(外部照射)と、腫瘍近傍に放射性核種を配置し、放出されるγ線によって治療する方法(腔内照射)の併用によって行われてきました。特に、腔内照射は、患部に近接して照射することが可能なため、患部に効果的にエネルギーを付与することが出来ます。このため、欧米では、子宮頸癌に対する放射線治療の効果は、外科手術と同等であると報告されています。加えて、子宮頸癌は比較的若い女性に多いため(図1)、治療後の生活の質(QOL)を考えると切らない放射線治療は有力な選択肢の一つとなっています。

2. 放射線治療に起因する発がんのリスクについて

放射線治療においては、正常組織への被ばくを完全に

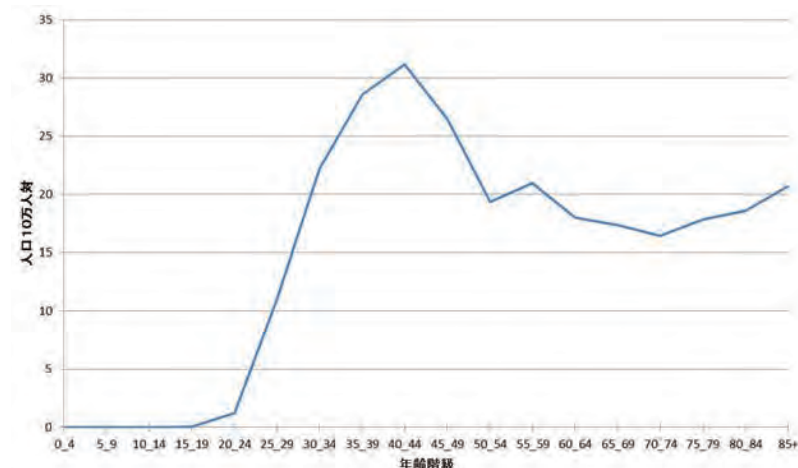


図1: 年齢階級別罹患率

(国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2010年)

無くすることは出来ません。少ない線量においても障害を与える可能性があるという防護の観点から、放射線治療後に発生するがんのリスクを、定量的に見積もることが求められています。子宮頸癌は、先ほど述べましたように、若い女性に多く、治療効果が高いため、患者の多くは長期生存が見込めます。このため、放射線治療に起因したがん(放射性誘発がん)のリスクを見積もる研究の対象となってきました。放射線医学総合研究所(放医研)では、これまで約3,000名の子宮頸癌治療を行っており、フォローアップを継続しています。この継続した調査のなかで、少ないながらも、腫瘍近傍の臓器に放射線誘発がんの可能性があることが報告されています^{1,2)}。しかし、線量と治療後に発生したがんにどのような関係があるかまでは、明らかにされていません。このため、私たちのプロジェクトでは、この患者被ばく線量を推定することを目的として研究を進めています。

3. 放射線治療における臓器被ばく線量の測定方法

患者個々の被ばく線量は、シミュレーション計算によって求めることとなりますが、そのシミュレーションの体系を確立するために、標準的な人体のモデルを使用し、線量の測定を行っています。測定は全身の臓器を対象としていますが、放射線が直接あたる部分と、それ以外では大きく線量や線量分布が異なることなどから、骨盤の中の臓器と、骨盤の外の臓器を、別々の方法で測定しました。骨盤の外の臓器は、人体を模擬したファントムにガラス線量計という小さな素子を挿入し、患者と同条件にて照射を行い、腎臓から大脳までの臓器の平均吸収線量を測定しました。骨盤の中の臓器は、臓器内に発生する線量の勾配(線量分布)を正確に測定するために、3次元(3D)での線量測定を行いました。

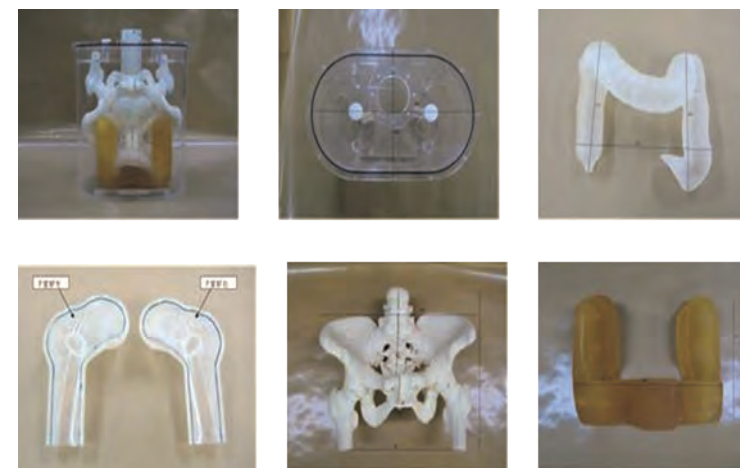


図2: 作成した骨盤部模擬ファントム

測定には、ポリマーゲル線量計という、任意の形に形成でき、かつ人体等価な素材で出来ているゲル状の線量計と、患者データを基に3Dプリンター等で作成した、骨盤部を模擬したファントムを使用しました(図2)。測定の実験は、外部照射と腔内照射のそれぞれにおいて行いました(図3)。

4. 子宮頸癌治療における各臓器の被ばく線量

測定の結果、標準的な放射線治療(外部照射50Gy、腔内照射24Gy)あたり、腎臓から大脳までの臓器で、およそ数mGyから1000mGy程度の被ばくをすることが分かりました。骨盤内の臓器は、3次元的に線量分布を取得することにより、線量体積ヒストグラムに基づく評価が可能になりました(図4)。これらの結果は、標準的な子宮頸癌患者と治療法を模擬した測定のため、直接個々の患者被ばく線量とはなりません、各臓器の被ばく線量の目安となると考えられます。

5. 今後の課題

今後は、これらの測定結果とシミュレーションを用いて、患者毎の被ばく線量、特に放射線誘発がんの可能性が指摘される患者さんの被ばく線量を推定し、より定量的な2次がんリスク評価に繋げていく予定です。



図3: 腔内照射および外部照射における線量測定実験風景

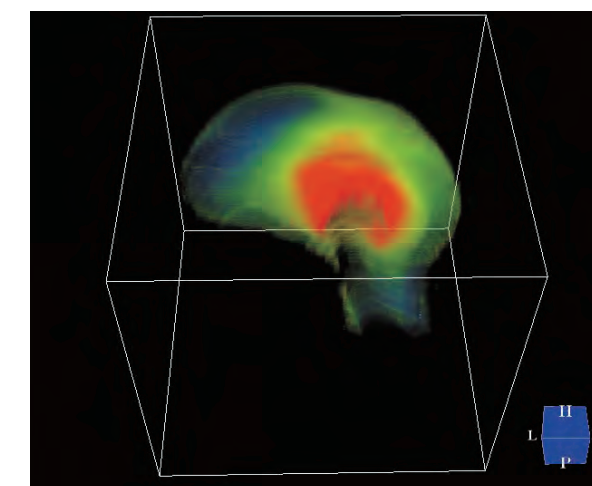


図4: 3D線量測定によって取得された線量分布(子宮、膀胱、直腸モデル)

参考文献

- 1) T Arai *et al.*, "Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix". *Cancer*; 67, 398-405, (1991)
- 2) T Ohno *et al.*, "Long-term survival and risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 69, 740-5, (2007)

医療被ばくに関するエビデンスベースでの対話に向けて

医療被ばく研究プロジェクト／神田 玲子

1. はじめに

「できるだけ(乳房を)薄くして、被ばくを減らしますね」—先日マンモグラフィを受けた際、技師さんから掛けられた一言です。病院が「防護の最適化(=合理的に達成可能な限り被ばくを低減すること)」を意識していることが伝わり、かつ放射線について質問するきっかけにもなる洗練された声掛けです。またサラリーマン風の紳士たちが「(放射線を)大分浴びちゃったなあ」「僕は胃カメラにしました。胃の中がよく見えますし」といった会話をしていました。受検者側が、検査のリスクとベネフィットを天秤にかけて、オプションである胃カメラを選択したという会話も大変興味深いものでした。福島原発事故の影響があるのかもしれませんが、最近、医療従事者と受検者側双方の「医療被ばく」の意識が格段に高まっていることを感じます。本稿では、医療被ばくに関する医療現場での対話に向けて、放医研が行っている活動の一部を紹介します。

2. 医療被ばくのリスクコミュニケーションの問題

リスク認知に配慮しつつリスク評価と管理に関する情報を医療従事者と患者が共有する—これがリスクコミュニケーションのあるべき姿です。リスク認知に関して言えば、放射線の医学利用は便益が明らかで、医療従事者の信頼度も高いので、原子力のリスクコミュニケーション程は大きな問題はありません。リスク評価に関しては、線量把握やリスク推定が難しいという問題はあるものの、これは世界共通の課題です。一方リスク管理に関しては、欧米並みに正当化*、最適化に関してエビデンスベースで説明ができないという我が国固有の問題を抱えています。

* 正当化: 被ばくを伴う行為による便益がリスクより大きいことを確認していること
 ** 防衛医療: 医療過誤の責任等を恐れて行う医療措置。米国の調査では医師の8-9割はを行った経験があると報告されている

こうした問題の解決に向けて、現在、関連学協会が連携して取り組んで、正当化の根拠となるガイドライン作りや、最適化を進める上で必要な診断参考レベル(DRL)を設定する活動を行っています。この活動の核となっているのが医療被ばく研究情報ネットワーク(J-RIME)で、放医研が事務局機能を担っています(詳しくはP22を参照のこと)。

3. 伝えるべきは「リスク」「正当化」「最適化」

「線量の高いCT」と「放射線の感受性の高い子ども」の組み合わせは、医療被ばく防護にとって喫緊の課題です。そこで我が国でも2005年に関連学会が連名で小児CTガイドライン¹⁾を発表しました。このガイドラインの「患者、家族への説明」という章には、「被ばくによる身体への影響を丁寧に説明する」「検査の必要性、検査で得られる情報の有益性を説明する」「可能な限り被ばくを低減するように配慮していることを伝える」とあります。要はリスクと正当化と最適化を説明しましょうということなのですが、どう説明するかまでは言及していません。

最近WHOでは小児科での放射線診断に関して、リスクと便益を伝えるためのツール開発²⁾を行っています。WHOでも我が国の小児CTガイドライン同様、「リスクの説明」「正当化」「最適化」の説明を柱として、放射線検査の説明に必要な情報や重要なメッセージが取りまとめられています。

リスクの説明に必要な情報としては「日常的に受ける放射線の被ばく量」や「放射線検査ごとの平均的被ばく線量」「子供は放射線に関して感受性が高い理由」などを上げており、日本の医療現場での考え方と大きな乖離はありません。

4. 正当化をエビデンスベースで説明する難しさ

またWHOは「放射線検査の正当化」について「最適な検査を最初にして不必要な検査をしない」「そのために照会ガイドラインを利用する」としています。この照会ガイドラインとは、「与えられた臨床条件で最も有益な結果を得る最善の検査は何か」をエビデンスベースで示したものです(図1)、日本には相当するガイドラインはありません。

症状ごとの検査の適用・非適用の判断は、診断機器の設置状況など国の事情で異なります。そこで放医研では、将来的には日本版のガイドラインを作るという目標を掲げて、現在は、医療現場の方々に、照会ガイドラインの利便性、そして検査の適用をエビデンスベースで客観的に判断する重要性を知っていただく活動をしています。2014年3月には、J-RIMEと共同で、英国の照会ガイドラインの翻訳版を出版しました³⁾。

日本でこうした照会ガイドラインを作り、ガイドライン導入の前後でどのくらい防衛医療**などの不要な検査を減らせたかを調べられれば、照会ガイドラインの有用性を検証することができます。これはすでにガイドラインが浸透している欧米では取れないデータです。

5. 最適化をエビデンスベースで説明する難しさ

さらにWHOは「子どもには子どものサイズに合わせた照射条件を使う」とあります。欧米では、最適化を進

める手法としてDRLを活用されていますが、このDRLもまだ我が国の医療現場にはなじみのないものです(P20参照)。

2015年4月、J-RIMEでは、学協会が行った調査結果を総合して、CT(1歳未満、1~5歳、6~10歳、成人)、単純X線検査、マンモグラフィ、IVR、核医学検査のDRLを設定しました。今は、医療現場でDRLを正しく理解し、活用いただくためのキャンペーン活動をしているところです。近い将来、多くの医療機関が、客観的事実を基に、最適化が行われていることを患者さんに説明されることと思います。

6. WHO-CC(WHO協力センター)としての活動

これまで照会ガイドライン作成も診断参考レベルの設定は、学協会主導で行ってきました。今後もこうしたツールが医療現場に浸透し有効活用されるまで、放医研が学協会の活動を下支えする必要があります。医療現場の理解や行政からの支援を得る上で、放医研が大きな拠り所としているのはWHOとの協力関係です。2013年に放医研は、包括的な研究分野でWHOの協力機関として認定されました。2014年12月には、WHOと共同で、「小児科における放射線画像診断のリスク・ベネフィットコミュニケーション」をテーマにした対話セミナーと、「医療における子どもの被ばく」をテーマにした国際シンポジウムを開催し、この分野の国際的な英知を集め、社会に発信しています。

参考文献

- 1) 日本医学放射線学会, 日本放射線技術学会, 日本小児放射線学会, 小児CTガイドライン—被ばく低減のために—(2005年2月21日)
- 2) WHO, Communicating radiation risks in pediatric imaging to support risk-benefit dialogue (in preparation)
- 3) 放射線医学総合研究所, J-RIME 実態調査・SmartCard ワーキンググループ(監修), Refer 臨床放射線の最適利用のために, インナービジョン(2014)

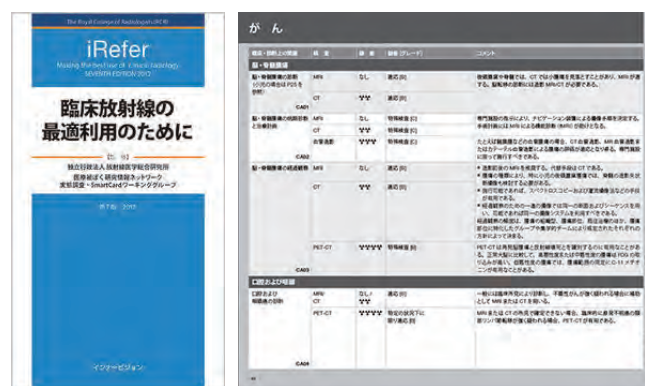


図1: 英国の照会ガイドラインの翻訳版
 (左)表紙
 (右)与えられた臨床条件で最も有益な結果を得る最善の検査が表になっていますので、専門医以外にも使いやすい形式です。ただし、適応範囲や検査による被ばく線量は英国の実態に基づくものであり、日本の状況とは若干異なります。

水生舎の歴史 ～昆虫と水生動物の53年の軌跡～

福島復興支援本部環境動態・影響プロジェクト／丸山 耕一

1. はじめに

水生動物舎(旧 水生昆虫舎、以下 水生舎)は1963年に完成した放射線医学総合研究所(放医研)の中でも初期の建物の一つです。約72坪の小さな平屋の建物ですが、2015年3月に閉鎖されるまでの53年の間には多種多様な生物種が飼育され、様々な放射線影響に関する基礎データ、メダカで魚類初めての近交系確立、メダカ精子の凍結保存法の確立、宇宙メダカへの貢献、メダカ担がんモデル、カイコEST (Expression Sequence Tag) データ公開等々、様々な成果を輩出しました。また、設立当初は、カイコ、ショウジョウバエ、アルテミア(ブラインシュリンプ)、キンギョ、メダカなどが飼育されていたのですが、その後、フナ、コイ、ライギョ、マッドミノー、ドロメ、ゾウリムシ、アフリカツメガエル、ゼブラフィッシュ、イボニシ貝などが飼育されていきました。

最近では放医研の規模が大きくなったということもあり、放医研水生舎についてあまり知らない方も多様です。そこで著者は、設立時からの放医研年報と当時の研究者の方々に話を伺うことで、水生舎53年の歴史をまとめてみました。小さな平屋から始まった水生舎は、数多くの優れた研究の舞台として、重要な役割を担ってきたことを知っていただければ幸いです。

2. 水生舎設立のあゆみと主な出来事

放医研設立当初、生物系や環境系の研究者は各々が使い慣れた生物種を各自で飼育していました。当時の生物研究部・仲尾善雄部長が中心となり、哺乳類以外の飼育施設を計画し、1963年に水生舎が完成しました(図1A)。ショウジョウバエ3室、カイコ1室、イースト菌およびゾウリムシ用2室、水生生物4室の間取りでし

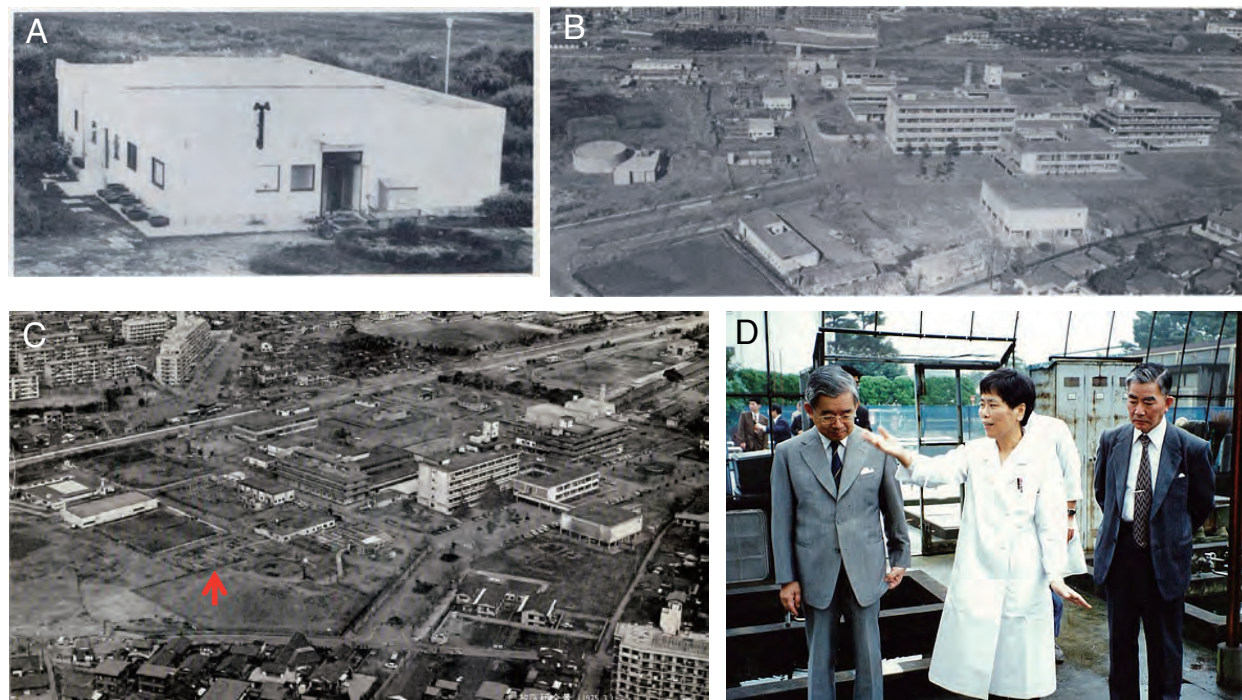


図1:水生動物舎と放医研全景写真

A:1962年当時の水生舎。水生舎はまだ半分ほどしか完成していません。B:1962年に撮影された放医研全景。本部棟、第1研究棟、第3研究棟(旧病院棟)、RI棟、静電加速器棟、講堂などが確認出来ます。C:1975年の放医研全景。旧水生池の位置に実験動物研究棟(旧晩発障害研究棟)の建設準備が始められています(矢印)。D:常陸宮殿下が水生舎を見学。左:常陸宮正仁殿下 中央:田口泰子博士 右:松平寛通放医研所長 1993年10月14日撮影当時。

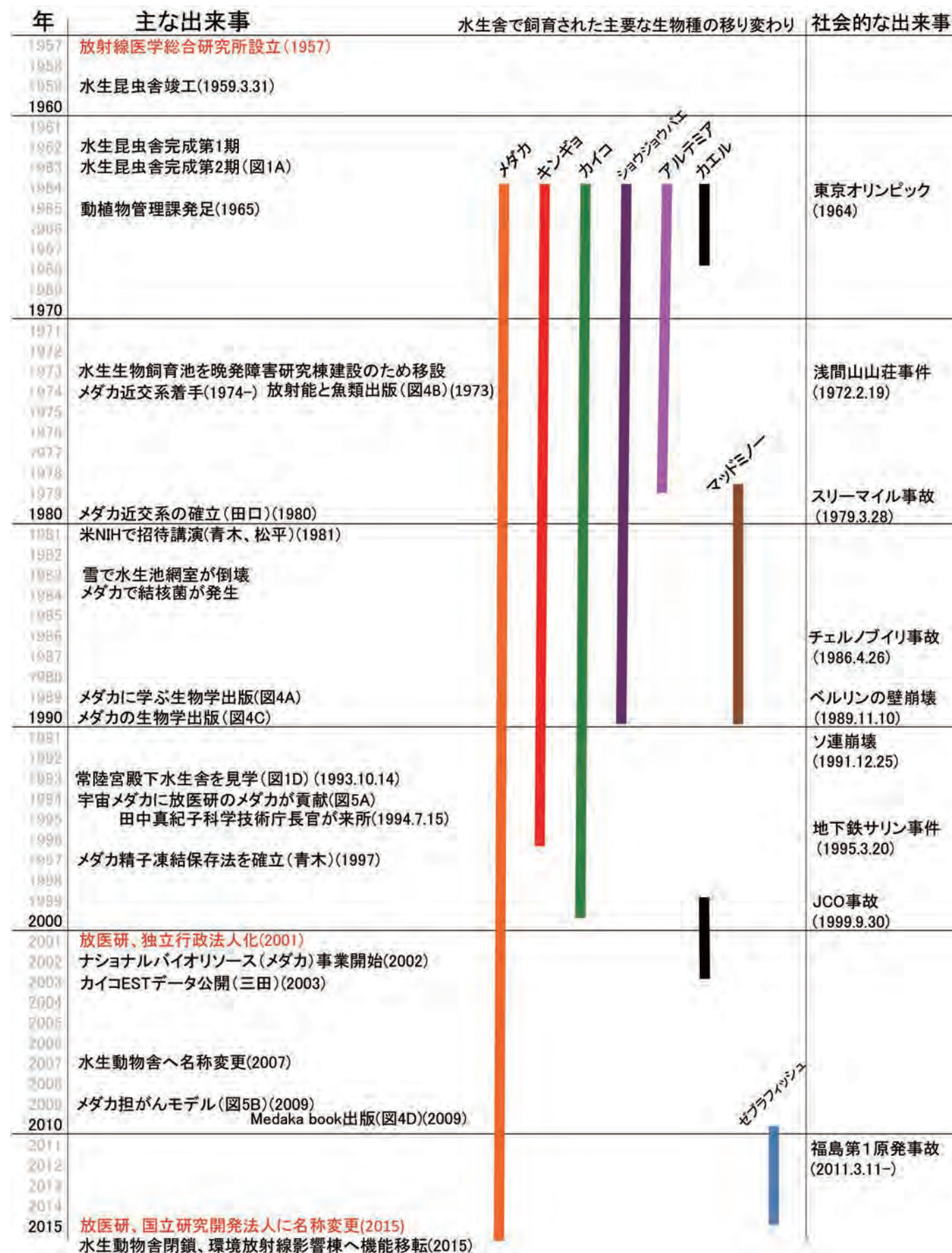


図2:水生舎の変遷と水生舎で飼育された生物種の移り変わり

た。当時のことは、江上信雄(元放医研生物研究部部長、後の国立環境研究所所長)著の「メダカに学ぶ生物学」¹⁾によれば「人体に対する放射線影響を研究するために昆虫や魚にそれほど金をかけるのは如何なものか、と陰口が聞こえてきた」とあります。図 1B は 1962 年 10 月の放医研の全体写真です。当時、主要な建物は本部棟、第 1 研究棟、第 3 研究棟(旧 病院棟)、RI 棟、静電加速器棟、講堂くらいであり、この時点で水生舎は半分程度建築されていることが分かります。

水生舎の変遷と飼育生物種を図 2 にまとめました。1964 年に技術部が出来、翌 1965 年には動植物管理課が発足します。これにより購入魚の検定、消毒、飼育、産卵、採卵等を担うようになり、より詳細な記録がされるようになります。1964 年度放医研年報によると「動物購入はメダカ 40,400 匹、キンギョ 3,119 匹、フナ 10 匹、ライギョ 35 匹、ウナギ 10 匹、ドジョウ 50 匹、イモリ 100 匹、カイコ 26,000 匹、その他としてショウジョウバエ瓶 25,032 本洗浄」とあり、非常にバラエティーに富んだ動物種が精力的に実験に使用されてきたことが伺えます。その後、メダカ、キンギョなどは同じ飼育条件で安定した品質を維持するために自家繁殖を行うようになります。1973 年には、晩発障害研究棟建設のために水生池を現在の位置に移転します。図 1C は 1975 年 3 月の放医研全景写真ですが、このときにはすでに現在の位置に水生池が移転しているのが分かります。田口泰子博士により 1974 年から始めたメダカの近交化が 1980 年に確立します(後述)。1981 年には魚類による化学発がんの業績で青木一子博士、松平寛通博士に招待講演の依頼があり、アメリカ国立衛生研究所(NIH)で発表をしております。1983 年には当時あった水生池の鳥害よけのフェンスが大雪のため倒壊し、その後は各池の上に金網を敷く形式へと変わりました。翌 1984 年には魚類で土壌中にある抗酸菌による甚大な被害があったと報告されています。1993 年 10 月には常陸宮正仁殿下が水生舎を視察しております(図 1D)。これは常陸宮殿下自身が公益法人がん研究会のメダカを使った発がんの研究者であったということもあり、視察につながりました。また、1994 年 7 月には田中真紀子科学技術庁長官(当時)が放医研に来所され、御出身である新潟にちなんで、新潟由来のメダカ近交系(HNI)を当時の生物研究部・巽紘一部長が紹介したというエピソードもありま

す。2002 年には、これまでのメダカに対する貢献からナショナルバイオリソースメダカのサブ機関として機能するようになります。これまで非実験動物であった魚類、両生類などを実験動物と定義する世界的な動きが 1990 年代後半にあり、これに対応するため、放医研では 2007 年にメダカなどの魚類を含む脊椎動物を実験動物として取り扱うことになりました。その際に、すでに昆虫類は飼育されていなかったことから「水生昆虫舎」という名を廃止し、「水生動物舎」と名称を改めることになりました。その後、水生舎は築 50 年を超え、建物が老朽化していることから、環境放射線影響研究棟へ機能を移転することになりました。

3. 水生舎で飼育された動物種の移り変わり

図 2 には、著者が現在までの年報や文献などを元に取りまとめた「水生舎で飼育された動物種の移り変わり」も示しています。設立当初の飼育動物種は「メダカ」「キンギョ」「カイコ」「ショウジョウバエ」「アルテミア(ブラインシュリンプ)」「カエル」「粘菌」「ゾウリムシ」でした²⁾。その後、研究者の移り変わり、研究目的、研究内容、時代の流れなどにより、様々な動物種の入れ替わりがありました。上記以外にも、記録に残っている飼育された生物種はフナ、コイ、ライギョ、ハゼ、マッドミノー、グッピー、ドジョウ、ウナギ、ゼブラフィッシュ(淡水魚)、ドロマ(海水魚)、イモリ(両生類)、線虫(線形動物)、イースト菌(酵母)、イボニシ貝(巻き貝)などがあります。

水生舎で飼育された代表的な生物種について、その利点と放医研での成果について以下に示します。

<メダカ 学名: *Oryzias latipes*>

日本人にはおなじみの全長 3 センチ程の小型魚類です。飼育は容易で、生まれてから約 3 ヶ月で成熟し、産卵期には毎朝 10~15 個程度の卵を産みます。温度にも強く、野外飼育も可能です。卵は大きく胚は透明で、遺伝子導入などは比較的簡単に出来ます。実験動物としての基盤も充実しており、全メダカゲノムや EST データの公開、BAC (Bacterial Artificial Chromosome) やコスミドライブラリー、in situ 法、TILLING や TALENs などの遺伝子ノックアウト手法などが確立しています。放医研での放射線影響研究では、様々な線質

による致死線量の決定、分割照射、放射線障害からの回復、放射線防護剤の効果、温度変化での影響、化学発がん研究、担がんモデルなど多数。それ以外にも、近交系の確立、宇宙メダカへの貢献、血球可視化モデル、精子凍結保存技術の確立など様々な成果があります(後述)。

<キンギョ 学名: *Carassius auratus*>

メダカ同様にペットとして人気の小型魚類です。水生舎設立当時はメダカと同じ位の頻度でキンギョも実

験に使われていました。メダカよりも大型なので臓器の組織を集めるのにはメダカよりも優れており、放射線照射後の腸、皮膚、造血組織などの形態変化などが詳細に調べられています。放医研では、様々な放射線による致死線量の決定、分割照射、温度変化、酸素効果などの仕事が多数行われました。亜致死線量照射で赤いキンギョが黒くなるという面白い現象が知られているのですが、これが脳下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の過剰分泌によるものであることを解明しています³⁾。

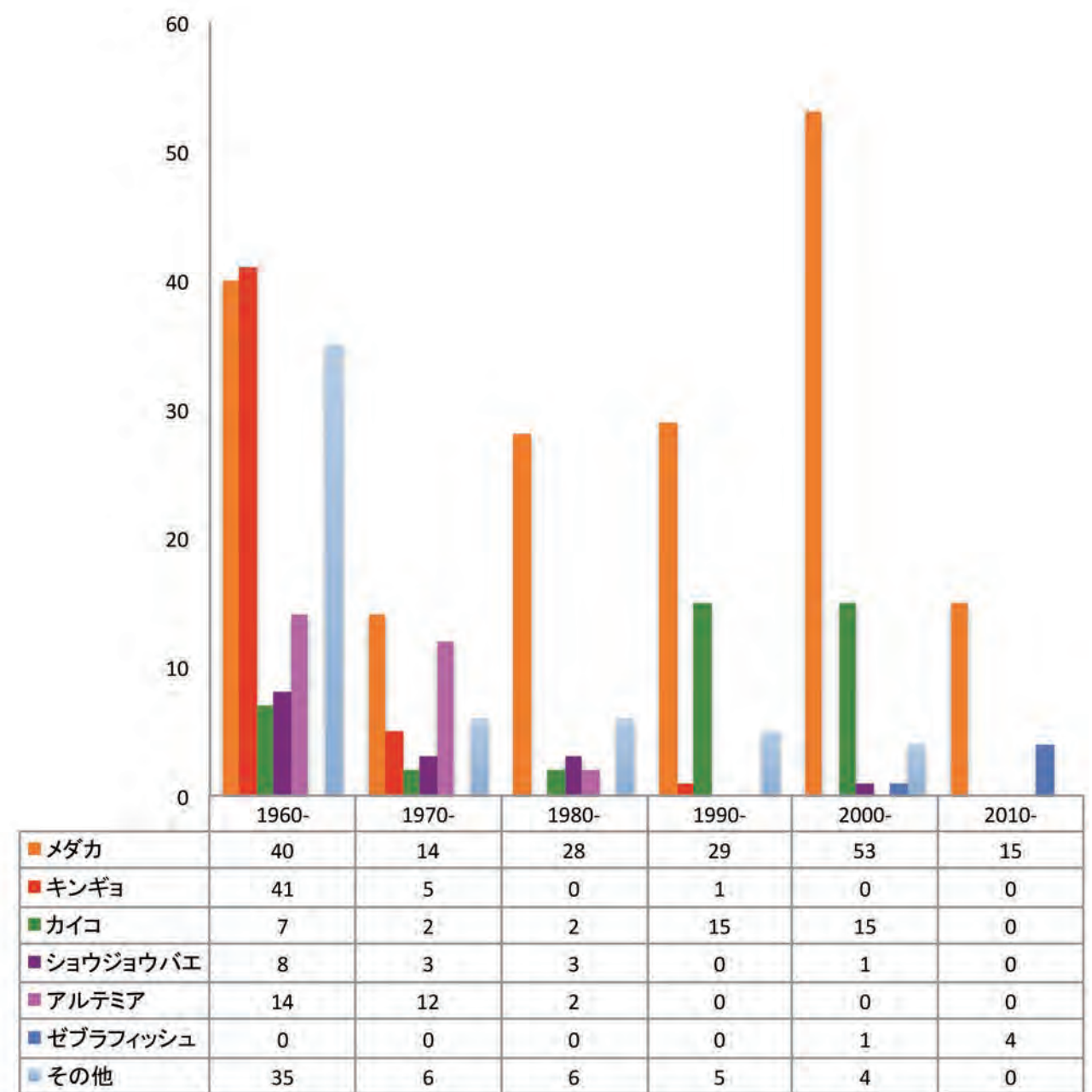


図3:水生舎の生物種を用いて得られた業績の年代別、動物別一覧

原著論文、プロシーディング、レビュー、書籍、記事等の数を集計しました。学会発表要旨、年報等は含まれていません。その他には、生物種が特定出来ないものや少数の生物種(ドジョウ、ライギョ、フナ、ハゼ、イモリ等)が含まれています。一つの論文で2種以上の生物種が含まれている場合は重複しています。

また、江藤久美博士によりキンギョヒレ由来の培養細胞株(CAF-31)が樹立されています⁴⁾。

<カイコ 学名: *Bombyx mori* >

シルク(生糸)を得るために人間が家畜化した蛾の一種ですが、歴史はきわめて古く、日本での飼育は弥生時代にさかのぼります。1世代は7週間程度で、1匹の雌が400~600個の卵を産卵します。実験動物としての利点は安価であり、大量の解析が可能であること、様々な発生過程での照射、観察が行えることなどがあります。大量飼育技術は産業界で確立されており、最近では、フェロモンなどの微量物質の単離などに大きな威力を発揮しています。放医研では、様々な線質の放射線による可視突然変異率の解析などの研究が行われました。2003年には三田和英博士により、カイコ EST データベースが公開されています⁵⁾。放医研では2000年にカイコの飼育は終了していますが、水生池にはまだ餌用の桑が自生しており、当時の名残があります。

<ショウジョウバエ

学名: *Drosophila melanogaster* >

体長3mm前後の小型のハエで、遺伝学研究のモデル生物として100年以上の歴史を持つ実験動物のスタンダードです。飼育が容易で多産、世代間が短く、卵から成虫まで約10日、1年で20~24世代交代させる事が出来ます。多くの突然変異体(奇形)が同定され、その原因遺伝子も多数解析されており、現在でもホメオボックスをはじめとして様々な研究が行われています。ショウジョウバエにX線を照射することで人為的に突然変異を起こせることがハーマン・J・マラーにより証明され(1946年ノーベル賞)、1940~50年代は世界中で放射線誘発による突然変異体の解析が行われていました。放医研では、放射線分割照射の影響、低線量(率)の連続照射、X線-中性子線照射の比較⁶⁾、ニトロソグアニジンによる変異誘発作用などが行われ、1990年まで飼育されていました。

<アルテミア(ブラインシュリンプ)

学名: *Artemia salina* >

小型の甲殻類でエビの仲間であり、体長は1センチ程度。日本では1970年代に「シーモンキー」という名

でペットとして人気がありました(顔がサルに似ていることから命名)。卵が乾燥に強く、乾燥卵の状態数十年も保存しておくことが可能です。放医研では、岩崎子博士が中心となり、放射線致死線量、中性子線を含む様々な線質の影響、放射線初期効果におけるフリーラジカルの研究、またトリチウム、リンなどの放射性同位元素の取り込み実験などが行われました⁷⁾。乾燥卵の孵化率の半致死線量は5000Gyにも及びます。1979年に水生舎での飼育は終了しています。

4. 研究内容の移り変わりと際立った成果

水生舎が建てられた1960年代は、放射線研究の黎明期とも言える時代で、多種多様な生物種に放射線を照射して、その影響を見る仕事が多く見られます。放射線生物学に適した実験動物種がまだ確立されていなかったためかもしれません。この年代は様々な生物種での(半)致死線量の選定、温度変化下での放射線障害、分割照射、

放射線障害からの回復、変わった所では身体が細長いドジョウを使って金属で臓器の一部を遮蔽して部分照射実験なども行われています。1970年代になると、中性子照射を中心とした研究が台頭してきます。ショウジョウバエ、魚やアルテミアに中性子線を照射して、様々な臓器への影響やRBEの算出、寿命の短縮などを調べています。研究対象の生物種も60年代と比べ絞られていきます。またトリチウムを生物種に取り込ませ、その影響や代謝を調べる研究も始まります。70年代後半からは、主に魚類で発がん物質を使っての発がん研究が行われてきます。様々な発がん物質の魚への曝露実験、また放射線との相乗効果なども調べられました。80年代は、低線量放射線連続照射実験や魚類での細胞培養法の確立とその放射線の効果を調べています。細胞培養にはメダカやキンギョの他に、マッドミノーという特殊な魚でも培養を行っています。これは染色体が大型で数が少ない事と細胞核が見やすいという利点によるものです。メダカの近交系が1980年に確立し、その放射線影響や

発がん率の系統差なども調べられるようになります。90年代に入ると、重粒子線の効果や発生過程での器官特異的な放射線影響が調べられました。2000年代には、脳機能、ミュータジェネシスによる放射線高感受性メダカの作出、遺伝子組み換えメダカを使った放射線影響研究などが行われました。

これまでの研究で、世界的な評価を受けている際立った成果について、以下に示します。

<メダカ近交系>

放射線や毒物、薬物などの影響などを調べる上で、野生生物などを用いると個体差のために結果にばらつきが生じ、再現性のある正確な値を得られないという問題があります。そのために通常は、動物実験には近交系という遺伝的に均一化された系統を使用するのが一般的です。近交系は「兄妹交配を20代以上くり返したもの」と通常は定義されていますが、実際に近交系が確立された生物種は多くはありません。多くは近交化の過程で奇形の出現、不妊、性差の偏り等のために途絶えてしまうためです。魚類では当時の魚においても近交系は存在していなかったのですが、1980年に田口泰子博士が世界で初めてメダカで近交系の確立に成功しました⁸⁾。系統化した近交系は11種になり、様々な研究に役立っております。これにより、メダカの実験動物としての価値は飛躍的に高まりました。近交系メダカの名前の多くには、頭文字にHがついていますが、これはHouikenの意味であり、特にHdrR(Houiken drR雄と雌で体色が異なるdrR系統を近交化したもの)、HNI(Houiken Niigata 新潟県で採集された野生種を起源とする)は、世界のメダカ研究のスタンダードになっており、ゲノムシーケンス、ESTデータベース、ミュータジェネシスなど様々な研究に利用されています。放医研では現在も系統維持を兄妹交配で続けており、2015年3月現在HdrRは93代目を、HNIは88代目を飼育しています。

<宇宙メダカ>

1994年、向井千秋宇宙飛行士によるNASAの宇宙メダカ実験(研究代表者:井尻憲一教授(東京大学))に放医研からも参加し、放医研のメダカも貢献しました(図5A)。宇宙へは、東大のccT系統(受精卵、成魚)と放医研



図4:水生舎と関わりの深い著者によって執筆された出版物
A: メダカに学ぶ生物学 B: 放射能と魚類 C: メダカの生物学
D: Medaka Biology, Management, and Experimental Protocols

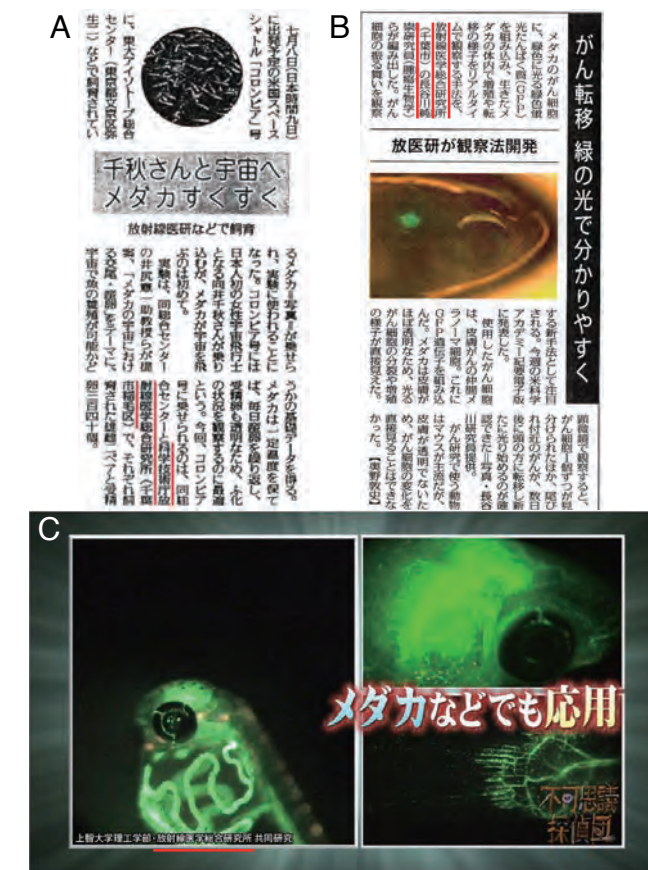


図5:メディアに登場した放医研メダカ
A: 読売新聞(1994年5月14日付) B: 毎日新聞(2009年8月5日付)
C: 日本テレビ 不可思議探偵団 (2010年6月21日放映)

HO5 系統(受精卵)が行くことになりました。メダカは狭い飼育環境でも毎朝 1 回明るくなってから 2 時間以内に産卵をするので、無重力下で正確に交尾ができるかどうか、また受精卵が正常に発生するかを調べるには適した生物種です。また、これまでの飼育条件などの基礎的なデータも多大にあることがメダカの利点でした。

<メダカ精子凍結技術の確立>

魚類での精子の凍結保存技術はそれまで安定した効率的な手法が確立されていりませんでした。1997年に青木博士らにより、メダカを用いた高精度の精子の凍結保存法を確立させました⁹⁾。この手法により、遺伝子組み換えメダカや突然変異体を生きたまま維持をしなくても良いことになり、当時画期的な手法と受け入れられました。また、この技術公開により、他の魚類精子凍結保存法の確立にも大きく寄与し、この技術によりメダカの実験動物としての価値は一層高まり、ナショナルバイオリソースプロジェクトなどの外部資金獲得などにも貢献しました。

<メダカ担がんモデル>

メダカは卵から幼魚までは身体が比較的透明のまま成長します。これを利用し、2009年に長谷川純崇博士を中心に、生きたままメダカのがん細胞を 1 細胞レベルでの解析が可能なメダカ担がんモデルを開発しました¹⁰⁾(図 5B)。これは江藤博士により樹立したメダカがん培養細胞株(メラノーマ)と田口博士の確立したメダカ近交系に、現代の技術が加わったことで成し得た成果で、過去の研究リソースが現在の手法によって大きく飛躍した好例です。

5. 研究成果、出版物、メディアへの掲載

放医研創立当時の年報を精査し、水生舎で飼育された動物種により得られたと思われる成果(文献)をまとめ、年代ごとに動物種を集計しました(図 3)。総文献数は 366 報で、原著論文・プロシーディング 306 報、書籍 18 本、記事・報告書等 27 報でした。動物別にはメダカが最も多く、トータル 179 報で継続的に文献を輩出しております。キンギョは 1960 年代には最も成果を出した生物種でしたが、その後あまり用いられなくなり、その役目をメダカが担っていった様です。カイコは一度研究者が途切れるのですが、1990 年代後半に三田博士がカイコの遺伝子関連で多くの原著論文を残しております。アルテミアはほぼすべて岩崎民子博士の成果で、氏が IAEA へ出向し研究から離れることでその後厳しくなりました。

出版物で代表的なのは、1970 年に江上信雄編で「放射能と魚類」¹¹⁾という書籍を江上博士、江藤博士、田口博士、館鱗博士らが執筆し出版しています(図 4B)。これは世界の魚類を使った放射線影響研究がほぼ網羅されており、当時の放射線科学研究に魚類が重要であった事を示す貴重な資料です。その他にも「実験動物としての魚類」「メダカの生物学」「メダカ精子凍結マニュアル」等が放医研の研究者により執筆されています(図 4C)。最近の出版物では「Medaka Biology, Management, and Experimental Protocols (通称 Medaka book)」があります¹²⁾(図 4D)。これは、著者も含む若手のメダカ研究者約 30 名が、メダカを世界中で利用してもらうために英語で執筆した実験動物メダカの入門書です。

メディアにも放医研メダカについては何度か取り上

げられています。前述の宇宙メダカは読売新聞に、メダカ担がんモデルは毎日新聞に、また著者が作製した血球が光るメダカ¹³⁾は日本テレビの「不可思議探偵団」という番組で取り上げられています(図 5)。また、「理科年表」という科学の幅広い知見を網羅したデータ集がありますが、「X, γ 線全身 1 回照射による半数致死線量(LD50/30)の種差」には、数ある動物種の中でメダカが掲載されています(図 6)¹⁴⁾。これは放医研でのメダカを使って得られた膨大かつ詳細なデータによるものです。さらに、トップジャーナルへの掲載も多数あり、館博士らにより、放射線を照射された魚から排出されるイオンの定量で Nature¹⁵⁾、藤井良三博士らにより、魚とカエルの色素細胞でのテトロドトキシンの効果で Science¹⁶⁾、石川裕二博士らにより、ミュータジェネシスにおけるゼブラフィッシュと比べてのメダカの有用性で Nature¹⁷⁾、前述のメダカ担がんモデルの開発で PNAS (米国科学

アカデミー紀要)などがあります¹⁰⁾。

6. おわりに・・・そしてこれから

放医研の歴史と共に 53 年の長きに渡り、放射線影響研究の一端を担ってきた水生舎の歴史を振り返ってみると、様々な時代背景の下で先人の科学への情熱と試行錯誤、そして膨大な成果について改めて知ることが出来ました。また、これまでの歴史とリソースを引き継ぎながら、新たな手法で次の歴史を作ることが私に与えられた使命だと感じました。今回、年報を読む事で、実際に新しい研究のアイデアがいくつも湧いてきており、新しい施設でどんな歴史を刻む事が出来るか楽しみにしております。

2014 年度より、水生舎の機能は環境放射線影響研究棟に移行しています(図 7)。最新の魚類飼育設備を完備



動物種	およその半数致死線量(Gy)	動物種	およその半数致死線量(Gy)
メダカ	20~25	ウサギ	7~9
ハツカネズミ(マウス)	5~7	サル	5~6
ネズミ(ラット)	7~8	イヌ	2~3
リス	7	ブタ	2~3
ハムスター	7~8	ヒツジ	2
テングネズミ(モルモット)	4~5	ロバ	2~3
		ヒト	4~5(推定値)

* 半数致死線量(LD_{50/30}): 照射後 30 日目に 50% の個体が死亡する線量で、この場合の個体死は、主として造血臓器の障害によるので、造血死と呼ばれる。同じ種内でも系統差がある。ヒトの場合は LD_{50/60}。

図6:理科年表(国立天文台編)より抜粋 (平成25年度版 環境 103 P.1037)



図7:環境放射線影響研究棟

A: 環境放射線影響研究棟。メダカが飼育されている環境生物飼育室は 1 F にあります B: 屋上に設置されたメダカ野外飼育システム C: 室内飼育施設 D: 継代維持されている近交系メダカ HB32D(Houiken Black)。1974 年から兄妹交配を続け、現在 112 代目。おそらく世界で最も兄妹交配を続けた魚であると思われます

し、アイソトープ関連の施設が充実しているため、放射性同位元素を取り込ませる実験などに適しております。福島復興に資する仕事を中心に、更なる発展を目指したいと思います。

最後になりましたが、本稿を執筆する上で、長年に渡り水生舎を利用されてきた元放医研研究者の青木一子先生、石川裕二先生、岩崎民子先生、江藤久美先生、田口泰子先生、辻秀雄先生に多くのサジェスチョンをいただきました。ここに感謝の意を表したいと思います。

なお、本稿の動物実験については、放医研動物実験委員会でも審査され、理事長の承認を得た動物実験計画に基づいて実施しました。

参考文献

- 1) 江上信雄「メダカに学ぶ生物学 生命現象のミクロとマクロ」中公新書 (1989)
- 2) 田口泰子 水生舎ものがたり 放医研ニュース No.127 (2007)
- 3) Egami N. *et al.* Role of the pituitary gland in melanization in the skin of the goldfish, *Carassius auratus*, induced by X-ray irradiation. *The Japan Academy* 38 345-347 (1962)
- 4) Etoh H. and Suyama I. Effects of radiation on cultured fish cells. *Radiation Effects on Aquatic Organisms* 195-204 (1980)
- 5) Mita K. *et al.* The construction of an EST database for *Bombyx mori* and its application. *PNAS* 100 14121-14126 (2003)
- 6) 仲尾善雄、町田勇 ショウジョウバエの劣性致死突然変異と転座とに対する 2.5MeV 中性子線と X 線との効果比較 遺伝学雑誌 6 475-476 (1966)
- 7) 岩崎民子 アルテミアと放射線生物学 放射線科学 13 (8) 349-355 (1970)
- 8) Hyodo-Taguchi Y. Establishment of inbred strains of the teleost, *Oryzias latipes*. *Zool. Mag.* 89 283-301 (1980)
- 9) Aoki K. *et al.* Cryopreservation of medaka spermatozoa. *Zool. Sci.* 14 641-644 (1997)
- 10) Hasegawa S. *et al.* A medaka model of cancer allowing direct observation of transplanted tumor cells in vivo at a cellular-level resolution. 106 (33) 13832-13837 *PNAS* (2009)
- 11) 放射能と魚類 江上信雄編 恒星社 (1973)
- 12) *Medaka Biology, Management, and Experimental Protocols.* Kinoshita M. *et al.* edit. Wiley-Blackwell (2009)

- 13) Maruyama K. *et al.* 1kbp 5' upstream sequence enables developmental stage-specific expressions of globin genes in the fish, medaka *Oryzias latipes*. *Gene* 492 212-219 (2012)
- 14) 理化年表 平成 25 年度版 国立天文台編 p.1037(2013)
- 15) Srivastava P. N. and Tachi C. Sodium excretion as a factor causing death in fish due to irradiation. *Nature* 202 1234-1235 (1964)
- 16) Fujii R. and Novales R. R. Tetrodotoxin: Effects on fish and frog melanophores. *Science* 3832 1123-1124 (1968)
- 17) Ishikawa Y. *et al.* Medaka fish for mutant screens. *Nature* 386 234 (1997)

報告

IAEA (国際原子力機関) 派遣報告

重粒子医科学センター放射線治療品質管理室 / 水野 秀之

1. はじめに

2013年8月より1年間、オーストリアのIAEAのDosimetry laboratoryに技術支援のため派遣されました。同Laboratoryや、放射線治療の線量監査の動向についてご紹介します。

2. IAEA Dosimetry Laboratory の紹介

本Laboratoryのミッションは、(i) 放射線治療・診断・防護における線量測定における標準の開発と運用、(ii) 二次線量標準機関(SSDL)(それが無い加盟国には基幹病院)に対して線量計校正サービスの提供、(iii) 放射線治療・防護におけるSSDL・病院への線量監査及びそのフォローアップ等です。私は3番目の線量監査ミッションの支援を行いました。

放射線治療装置の出力線量監査は、現在IAEAでは熱蛍光線量計(TLD)の郵送により行われています。パウダー状のTLD(LiF:Mg,Ti, TLD-700)を防水カプセル(直径5mm、長さ28mm)に封入し、照射用ジグと合わせて送付されます(図1)。IAEAから指定された条件で病院側の放射線治療装置で照射後、返送され、IAEAのLaboratoryにて読み取りが行われて、測定された線量および病院側が申告した線量が比較されます。もし、両者に差異が観測された場合は、問題解決のためのフォローアップアクションがとられます。1969年の立ち上げ以来、2013年までに129ヶ国、約2,000病院の10,000ビームを超える監査実績があります。当初は半数のビームしか線量相違が許容範囲の5%以内に入りませんでした(11%の病院が20%以上の線量相違あり)、現在では95%の病院が許容範囲内の結果となっています(図2)。

このような世界を股に掛けた品質保証活動も数少ないスタッフの手により行われています。Laboratory headを筆頭に、線量計校正担当は医学物理士2名

(治療・診断各1名ずつ)で、出力線量監査担当は3名(Dosimetry staff 2名、TLD読み取り専用Technician 1名)で、インターンが1名いる場合もあります。あとは不定期で私のようなコンサルタントが支援に入ります。毎日あちこちの国名が飛び交っており、世界中に対する品質保証支援をしている実感があります。

3. TLDの蛍光ガラス線量計へのリブレース

IAEAは、使用しているTLDの自動読み取り装置のメーカーサポートが近い将来打ち切られることになったことに伴い、TLDの後継機となる線量計を模索していました。2007年に日本で蛍光ガラス線量計による出力線量監査が開始されたことは彼らに少なからぬ影響を与えたと思います。その前年の2006年にIAEAで開催された国際会議に筆者が参加した時点からIAEA側とのコンタクトが始まり、TLD(IAEA)と蛍光ガラス線量計(放医研)の線量相互比較試験をすることが決まりました。2008年から実際の試験は開始され、IAEAで照射された蛍光ガラス線量計を放医研で線量評価し、放医研で照射されたTLDをIAEAにて線量評価しました。両者は毎年ほぼ1%以内で精度良く一致しました。



図1: IAEAのTLDと照射ジグ

簡便に水中で10cm深さでTLDを照射することができるセットで、世界中に郵送されます。
(<http://www.naweb.iaea.org/nahu/DMRP/tld.html>より)

並行して 2008 年には海外誌への論文発表、2010 年の IAEA の国際シンポジウムでの発表、同年の IAEA の News letter への寄稿等を通して日本の蛍光ガラス線量計による監査システムの健全性のアピールに努めました。結果として、IAEA は蛍光ガラス線量計の導入を決め、2013 年 2 月に 1 号機が導入されました。私も招聘され、機器の初期設定パラメータなどについて技術的助言をさせていただきましたが、その際に、1 年間コンサルタントとして来ないかと誘われました。そもそも現在の光子線治療業界では、治療機を始めとして、品質管理に使用される機器も含めてほとんどが外国製に席巻されています。現在の蛍光ガラス線量計は日本発の技術・製品であり、それをを用いた線量監査体制の立ち上げに成功していた放医研としても、その普及推進は非常に重要であると考え、放医研内の関係者と相談して、派遣が決まりました。

4. IAEA Dosimetry Laboratory での技術支援

本 Laboratory はウィーン市内からシャトルバスで 45 分くらいのところにあります。毎日畑が広がる田舎道を通勤します。同僚はポーランド、ブルガリア、ジンバブエ、チェコ、ハンガリー、インドなど様々な国の方がいます(図 3)。その方々と協力しながら、蛍光ガラス線量計のコミッシュニングに取り組みました。放射線を照射されたガラスにレーザーを当てると、照射量に応じ



図 3: Laboratory の同僚
私の Farewell party の際にコバルト照射装置の操作室にて。

て蛍光を発します。その蛍光量を精度良く読み取ることが高精度な線量評価にとって非常に重要です。読取の際に使用するトレーへのガラス素子の設置の仕方等で読取精度が変わるので、一つ一つ丁寧にセッティングします。この辺りは日本人が得意としそうなきめ細かい作業が求められるところで、IAEA のスタッフに丁寧に伝えました。ガラス素子も世界を対象とすべく 5,000 本以上が導入されるので、一つ一つに校正定数を付けるため、膨大な作業量がかかります。私がいる間は 1,000 本の素子が納品された状態だったので、1,000 本分の校正定数決定を行いました。いろいろ教えることはありましたが、教えられることも多々ありました。もともと本 Laboratory は、固体線量計である TLD の

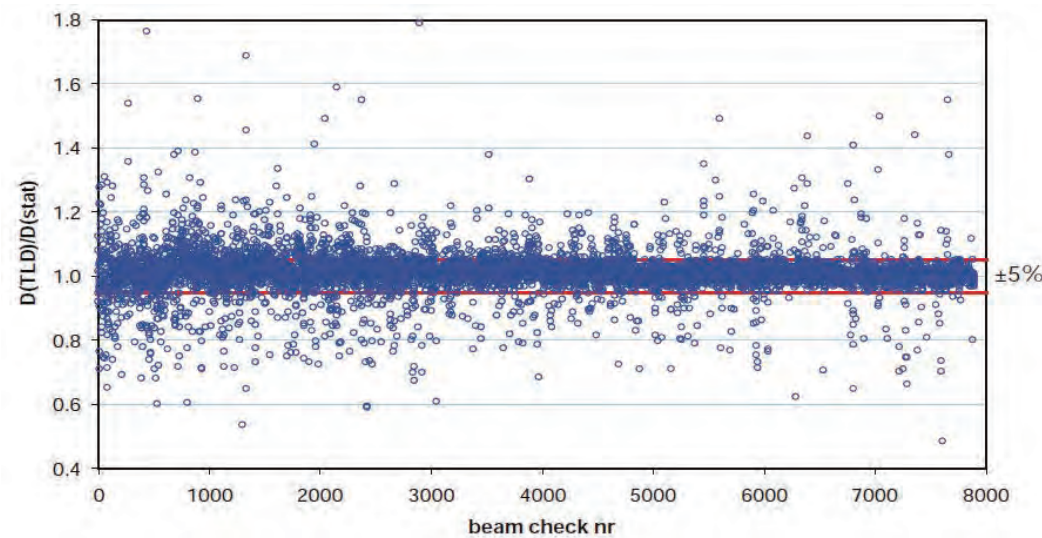


図 2: 1969 -2009 年の IAEA/WHO による放射線治療施設への TLD 郵送線量監査結果
開始当初は半数のビームしか許容範囲の $\pm 5\%$ の範囲内に入りませんでした、最近では 95% が許容範囲内に入っています。
(<http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Newsletters/SSDL-NL-58.pdf> より)

使用経験は世界的にも屈指のレベルを誇ります。その校正法や精度管理のノウハウなど、同じく固体線量計である蛍光ガラス線量計に応用できる点を多々学ぶこともできました。また、通常のコミッシュニング作業に加えて、近年の高精度化した放射線治療に対応すべく、小照射野における蛍光ガラス線量計、TLD や光刺激蛍光線量計(OSL)の有効性についての研究も並行して行い、ちょうど滞在中にウィーンで開催された ESTRO (欧州がん学会) 学術大会にて成果を発表することもでき、技術援助・研究両面から実りのある派遣となりました。2014 年には蛍光ガラス線量計リーダーの 2 号機も IAEA に導入され、現在はコミッシュニングも終盤に差し掛かっていることと思います。近い将来、IAEA から世界に向けて、日本発の技術が広がっていくでしょう。

5. 日本での今後の展開

国内では 2007 年より、蛍光ガラス線量計を用いた線量監査が放医研の技術開発に基づいて開始されていますが、これは放射線治療装置の校正条件(一番基準となる条件:照射野 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ 、深さ 10 cm でガラス素子を照射)のみに対応していました。放医研での技術開発はその後継続して行われ、放射線治療の誤照射防止により効果のある臨床条件(照射野 $5 \times 5 \text{ cm}^2 \sim 25 \times 25 \text{ cm}^2$ 、ウエッジ $15 \sim 60^\circ$)への適用を 2010 年に開始することに成功しました。2014 年 1 月には厚労省からの通知で、地域がん診療連携拠点病院の指定要件に第三者機関による出力線量測定が盛り込まれ、本線量監査への要請は増加する一方です。現在は、国内導入数が急増しているサイバーナイフ(小さな腫瘍を治療するための小照射野ビームを生成する小型のリニアックがロボットアームに搭載されている)や、FFF リニアック・Tomotherapy (強度変調放射線治療(IMRT)に特化した平坦でない照射野を持つ治療装置)への対応のための開発を進めています。放医研のコバルト照射装置が現在の、そして開発中の

線量監査に用いられていますが、最近ようやく線源更新を行うことができ(すでに約 2 半減期が過ぎようというタイミングでの更新でした)、今後はより精度良く、効率良く開発を進めていきたいです。

6. ウィーンでの生活

世界でもっとも住みやすい街ランキングで常に上位(時には 1 位)にランクインするウィーンは確かに素晴らしい街です。地下鉄・トラム・バスなどが整備され、子連れでも移動はとてもスムーズです。旧市街は街全体が美術館と言われるほどの素晴らしい建築が並んでいます(図 4)。春夏はフェスティバルが開催されてにぎわい、秋はホイリゲ(ワイン酒場)で美味しい白ワインが安く楽しめ、冬は楽友協会やオペラ座で毎日コンサートが開催されています。小さい子連れの赴任だったので上述したものをすべてエンジョイできた訳ではありませんが、家族と貴重な時間を過ごすことができました。

最後になりますが、本派遣にご協力いただいた皆様に感謝を申し上げます。



図 4: ウィーン市内のスナップ
(左上から時計回りにオペラ座、シュテファン大聖堂、市内を走る観光用馬車、楽友協会)

橋渡しと連携のための疫学 その6 <最終回>

仮説検定における2つの過誤と
サンプルサイズ設計の基本的な考え方

研究倫理企画支援室／小橋 元（獨協医科大学医学部公衆衛生学講座教授）

1. はじめに

前回、前々回と、疫学研究においては、標本から母集団の特徴や性質を推測する「推測統計」を意識することが重要であるというお話をしてきました。研究結果があくまでも標本におけるものである以上、母集団における「真の値」とは完全に一致することはありません。そこで今回は、統計の仮説検定において避けることのできない2つの過誤について説明します。そして、研究計画には欠かせないサンプルサイズ設計の考え方をお話しします。さらに少し欲張って、多重比較の問題にも触れたいと思います。

2. 仮説検定における2つの過誤

統計における仮説検定では背理法のような方法を用います。たとえば「2群間には差がある」ということを証明したい場合、その逆の「差がない」という仮説(帰無仮説)を調べます。そして、帰無仮説が成り立たなかったときにそれを棄却して「差がある」という対立仮説を採用します。標本において採用された結果が帰無仮説なのか対立仮説なのか、母集団における真実が帰無仮説なのか対立仮説なのかで、表1に示した4通りの場合に分かれ、検定においては、以下の2種類の誤りが常に存在する可能性があります。

第I種の過誤は、「正しい帰無仮説を棄却してしま

い、実際には差がないのに差があると結論する」誤りです。

第I種の過誤は α エラーとも呼ばれ、それが起こる最大の確率は α で表されます。第I種の過誤は「 α 」の頭文字を取って「あわて者の誤り(=差がないのにあわてたために差があった!と騒いでしまう)」とも呼ばれます。

第II種の過誤は、「誤った帰無仮説を棄却せず、実際には差があるのに差があるとは言えないと結論する」誤りです。第II種の過誤は β エラーとも呼ばれ、それが起こる最大の確率は β で表されます。第II種の過誤は「 β 」の頭文字を取って「ぼんやり者の誤り(=差があるのにぼんやりしていて差がないと見逃してしまう)」とも呼ばれます。

α のあわて者と β のぼんやり者は、とても良い例えだと思えます。推測統計の検定は標本集団から母集団を推測することですが、これは健康診断の予防医学的検査から病気の有無をスクリーニングすることに似ています。 α エラーと β エラーは、スクリーニング検査でいえば、それぞれ偽陽性、偽陰性にあたり、一つの検定においてはトレードオフの関係になります。

3. 有意水準と検出力

α の値は、有意水準とも呼ばれ、研究計画の段階で決めねばなりません。医学系の研究では、通常0.05が用

いられますが、実際に差がある場合にそれを少しでも見落とす可能性を減らしたい場合(検出力を高く保ちたい場合)などには0.10が用いられる場合もあります。

($1 - \beta$)を検出力(パワー)といいます。検出力は、帰無仮説が偽である(誤っている)ときにそれを棄却する可能性、すなわち「実際に差があるときに差があると結論する」能力で、通常はパーセントで表します。

検出力には以下の要因が関連します。(1)群間の差: 検定する群の間に「真の差」があれば、差が検出される可能性は高くなります。(2)有意水準: 第I種の過誤(α)と第II種の過誤(β)は、トレードオフの関係になっています。したがって、有意水準を0.05とするよりも0.1としたほうが、真の値を検出する可能性は高くなります。(3)観察されたデータのばらつき: 標準偏差(SD)が小さいほど、平均値の標準誤差(SE)が小さくなり(すなわち信頼区間が小さくなり)、差が検出されやすくなります。(4)サンプルサイズ: サンプルサイズが大きいほど、平均値の標準誤差(SE)が小さくなり、差が検出されやすくなります。

サンプルサイズが少ない場合には、検出力が足りないために、本当は存在する重要な結果を見いだせない可能性があります。逆にサンプルサイズを必要以上に大きく見積もった場合には、研究にかかる時間と費用の浪費、研究対象者への不要な侵襲につながることとなります。したがって、第I種の過誤と第II種の過誤の可能性を研究計画の段階から考慮して、至適なサンプルサイズを設定することは、研究の科学性と倫理性の両面から必要です。

4. 研究の種類とサンプルサイズの考え方

研究は大きく分けて、探索的研究と検証的研究に分かれます。これらは実施する目的が異なりますので、サンプルサイズ設計の考え方も全く異なります。すなわち、探索的研究では小さなサンプルサイズで行う(無駄にサンプルサイズを増やさない)ことが大切で、検証的研究ではあらかじめ至適なサンプルサイズを計算で決めて行うことが必要となります。

探索的研究の目的は、差がある可能性を提示することです。危険要因や予防マーカーの探索、第II相臨床試験(前期の探索的試験)のような研究が該当します。研究

対象者への侵襲や研究にかかる費用をできるだけ少なくして、短時間で効率よく結果を得るために、まずは小さなサンプルサイズで行います。それで有意差が認められれば、次の段階の研究でそれを検証することになります。探索的研究を小さなサンプルサイズで行う場合、サンプルサイズや分布の形によっては、解析には適切な検定(ノンパラメトリック検定や正確検定など)を用いる必要が出てきますが、これで有意差($p < 0.05$)が認められた場合には、母集団においても差がある可能性が95パーセント以上あります。しかし一方で、この場合には β エラーが大きくなり検出力が小さくなってしまいます。そのため、 α を0.10に設定する($p < 0.1$)など、「候補をやや多目に選ぶ方向」で解析を行い、その候補を次の段階の研究で絞り込んでいくという戦略も必要になります。

一方、第III相臨床試験をはじめとする検証的研究では、バイアスがよく制御されたデザインが求められます。そしてその高いエビデンスレベルから、その結果は他の同様の研究とともにメタアナリシスやシステマティックレビューとしてまとめられて臨床応用につながっていきます。そのため、「何となく研究をやってみただけでも、有意差が得られなかったので、論文にするのをやめた」ということになると、出版バイアスが生まれ、当該研究領域に迷惑がかかることとなります。そこで近年は、この段階の研究は研究開始前に登録をして、もしも有意差がないという結果であったとしても、そのことを公表すべきとされています。したがって、この段階の研究では、 β エラーがきちんと制御され、差がないという結果であっても、そのことがある確率で保証される必要があるのです。

5. サンプルサイズ計算の基本的な考え方

サンプルサイズの計算式は研究の種類によって異なります。今回は様々な研究の基礎となる計算式についてお話しします。2群間の検査値の平均に差があるかどうかをパラメトリック検定で確かめようとする場合を考えます。2群の平均値の差を d とすると、この検定の帰無仮説は $d = 0$ となり、対立仮説は $d = \Delta$ ($\Delta > 0$)と考えます。検定の有意水準(両側)を α 、検出力を($1 - \beta$)とし、サンプルサイズを N 、データの標準偏差を SD

表1: 仮説検定における2つの過誤

標本での検定結果	母集団における「真実」	
	差なし	差あり
帰無仮説(「差なし」)を採択	正しい	第II種の過誤(β エラー)
帰無仮説(「差なし」)を棄却	第I種の過誤(α エラー)	正しい

とすると、平均値の分散 = SD^2/N 、平均値の標準偏差 (標準誤差: SEM) = SD/\sqrt{N} です。また、2 群間の平均値の差の分散 = $2 \times SD^2/N$ 、平均値の差の標準誤差 (SE (d)) = $\sqrt{2} \times SD/\sqrt{N}$ となります。

帰無仮説、対立仮説それぞれにおける平均値の差 Δ は、SE (d) を標準偏差とした正規分布をすることとなります。 Δ は、 α エラーと β エラーによりそれぞれ棄却してしまう範囲の和に等しくなる必要があります。このことより以下の式が成り立ちます。

$$\Delta = Z_{2/\alpha} \times \sqrt{2SD} / \sqrt{N} + Z_{\beta} \times \sqrt{2SD} / \sqrt{N}$$

($Z_{2/\alpha}$ 、 Z_{β} は標準正規分布の上側 $2/\alpha$ 、 β 点)

そしてこれを解くことで、
 $N = 2 (Z_{2/\alpha} + Z_{\beta})^2 SD^2 / \Delta^2$ となります。

一般的には、 α と β の値を設定し、データのばらつき SD の見積もり値、予想される平均値の差 Δ を代入すると、必要なサンプルサイズを算出することができます。 Δ は、過去に行った予備的な研究データや既存の研究結果を参考にすることで設定することができるはずですが、それらが乏しい場合は、臨床的に意味のある最小の差を用います。

6. 多重仮説検定(多重比較)の問題に注意

1 つの研究で複数の仮説を明らかにしたいと考え、同時に多くの有意差検定を計画することがあります。しかし、比較の数が増えると α エラーの確率が劇的に上がります。たとえば、有意水準が 0.05 の検定が 3 つ同時に棄却される確率は、 $1 - (0.95 \times 0.95 \times 0.95) = 0.14 > 0.05$ となり、第 I 種の過誤の確率が 0.05 未満に制御できていないこととなります。

このような問題は、以下のような場合に起こります。
 (1) 1 つのアウトカム変数に対して多重比較を行う場合 (治療群が 3 群以上ある場合、個人ごとに測定時点が 3 時点以上ある場合など)、(2) 複数のエンドポイントを用いる場合、(3) 中間解析、(4) データの浚渫 (特定の仮説を前提とせずに「探索的に有意差検定を繰り返す」行為のこと。有意差を都合よく寄せ集める恥ずべき行為として、水底のヘドロを集める「浚渫作業」に例えられる)、(5) サブグループ解析、などです。

この問題の理想的な解決策は、「研究計画段階において良く吟味された少数の仮説とそれを検証するための

検定を選択する」ことです。しかしながら、現実の多くの場合には、データ解析の段階で下記の手法を用いて「補正」をすることになります。(1) ボンフェローニ法などを用いて p 値の補正を行う、(2) 分散分析などで全体に有意差が出た場合にのみ複数の群間の多重比較検定を行う、(3) 交互作用検定で有意差が出た場合にのみサブグループ解析を行う、(4) 複数のアウトカムがある場合はこれらを適切に結合して合成エンドポイントとする、(5) 複数の説明変数の効果を同時に考慮する多変量解析を用いる、などです。

多重比較の問題は、 α エラーの確率に大きく影響します。そのため、これを見誤ると、サンプルサイズ計算に直接影響してしまい、研究そのものに大きな影響が出てしまいます。研究計画時に多重比較の問題について良く吟味してサンプルサイズ計算を行う必要があります。

7. おわりに

研究倫理企画支援室は、放医研の研究レベルの向上のために、研究倫理審査委員会提出前の研究計画のレビューとアドバイスを行っています。人を対象とする研究には、倫理性と科学性、そして研究成果を最終的には社会に役立てる方向性が求められます。

そのようなことから、私は 2 年間にわたり、疫学と統計の基本を、研究の橋渡しを意識しながら出来るだけわかりやすく解説することを心掛けてきました。この連載が皆様の疫学・統計への興味、理解に少しでもつながれば、大変嬉しく思います。

これからの放医研での橋渡し研究と連携研究がますます進みますように、心から祈って筆を置きたいと思えます。ご愛読ありがとうございました。

参考文献

- 1) 医学統計学シリーズ 無作為化比較試験 デザインと統計解析、丹後俊郎 著、浅倉書店 (2003)
- 2) 統計ライブラリー サンプルサイズの決め方、永田靖 著、浅倉書店 (2003)

2015.06
Vol.58
第58巻 第02号

放射線科学

Radiological Sciences

編集委員会	委員長 明石 真言
	委員 及川 将一 / 大町 康 / 勝部 孝則 / 兼松 伸幸 小久保 年章 / 下川 卓志 / 数藤 由美子 藤森 亮 / 府馬 正一 / 堀口 隆司 山内 正剛 / 吉本 泰彦 / 脇 厚生
	事務局 企画部広報課

発行日	2015年6月2日
編集・発行	国立研究開発法人 放射線医学総合研究所 National Institute of Radiological Sciences 〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1 電話 043(206)3026 Fax 043(206)4062