放射線の胎児に与える影響

(京都大学医学部) 上野陽里

胎児に対する放射線の作用の解析は、妊娠母体に対する放射線防護の基礎として重要なものである。胎児はそれ自体の性質に基づいて放射線感受性が高く、かつ奇形という特殊な変化を起こす。またこれらは胎児日齢と密接な関係がある。影響は動物実験によって知られているが、ヒトの資料は極めて少ない。

本稿では、ヒトを中心に影響の概要を述べ、線量効果関係について説明する。

哺乳類を用いて放射線の生物影響を観察する時、対象となる個体が子宮内にあるか子宮外にあるかを区別して行わなければならない。それは、この2つの条件が単に生物学的に非常に異なっているばかりか、放射線生物学的にも大きな違いがあるからである。そこで本稿では、ヒトを中心にして、この2つの条件の違いを明らかにし、子宮内照射によって生ずる生物学的変化を解説したい。

I. ヒトの生活圏とその性質

ヒトは哺乳類に属するから、他の哺乳類と同様にいくつかの共通の性質をそなえている。ヒトの身体の細胞を採取して観察すると、正常の場合にはその染色体の数は1細胞当り46本である。染色体はその数ばかりでなく個々の形態も一定している。よく知られている性染色体は、女性ではX染色体が2本、男性ではX染色体1本とY染色体1本から成り立っている。その他の44本の染色体は常染色体と呼ばれている。ところが、ヒトという生物を長い眼でみると、染色体を46本の半分しか持っていない時期がある。この特殊な時代は、単細胞であって独立して生存できず、46本の染色体をもつヒトに寄生している。これが性細胞といわれるものである。本稿で問題にしようとしているヒトは、46本の染色体をもつヒトである。

次に46本の染色体をもつヒトの一生は、2つの時代に分けられる。その1つは子宮内で生活し、もう1つは子宮外で生活する。子宮外での生活の長さは非常に多様であるのに反して、子宮内での生活期間は正常である限り一定している。本稿で対象としているものは、この子宮内生活をしているヒトである。

II. 子宮内生活の特徴

子宮内生活とは、23本の染色体のヒト、すなわち男性と女性の性細胞が1つになる受精から始まり、子宮

内生活に別れを告げる、すなわち出産までの時期をさす。この時期を主に放射線生物学的立場から説明する。

この時期の特徴の第1は、何といても、1つの細胞から小形の個体を作り上げるために、細胞が非常に数と速さで増殖し、かつ分化していることである。分裂する細胞の数と分裂間隔(分裂周期)、それに分化は決められたプログラムに従って整然と行われ、ほとんど誤りをおかさない見事なものである。ここでいう増殖とは、細胞分裂によって親細胞と同一の性質をもつ細胞が作り出されることをいい、分化とは、分裂によって生じた2つの細胞の性質が親細胞の性質と不可逆的に違っている現象である。

この特徴から次のことが導き出せる。それは、細胞の増殖と分化のパターンは子宮内生活の時期によって非常に異なるということである。また当然のことながら、生活の時期によって新陳代謝も異なる。子宮内生活全体を通じて新陳代謝の特徴は、母体に依存して栄養を得ていることであって、自ら栄養源を得ることができない。もう1つの特徴は肺を呼吸器として利用できないので、熱源としての酸素も母体から得ることである。

本稿では、子宮内生活者としてのヒトを対象としたが、いわゆる常識的にいう胎児とは、ヒトの形体に近い状態に達した後のものを指すことが多い。

さて、子宮内生活は3つの時期に分けられる。これは、そのまま放射線の生物影響と関係がある分類の仕方である。

第1期は着床前期と呼ばれる。すでによく知られているように、雌雄の性細胞は卵細胞が卵巣から離れて輸卵管を通過中に精子と出合って1つの細胞になる。これによって染色体数46の細胞、接合子が出来る。ヒ

Effects of Ionizing Radiation on Embryo and Fetus:
Yowri UJENO. (1982年 12月14日 受理)

トの場合、精子が腔から輸卵管に達するのにおよそ1～2時間かかるので、性交時間が判然としており、排卵後卵子が輸卵管中にあれば、もっとも短い場合、性交後およそ1～2時間で接合の機会があったと考えるべきである。接合子は直ちに分裂を続けながら輸卵管を下り、子宮壁内面に作られたベッドにもぐり込む。これを着床という。接合から着床までを着床前期といい、ヒトではおよそ6日間である。着床した時点では、すでに複雑な細胞集団(胚胞)になりつつあり、単なる多細胞集団ではなくなっている。

第2期は器官形成期といわれるものである。その長さはおよそ14～50日である。この時期にはヒトの外形が出来上がるが、形成の順序、時期共にほぼ一定している。この時期の終了時におけるヒト胎児の体長はほぼ40mmである。妊娠嘔吐(つわり)という現象はほぼ妊娠6週目に発生するのがふつうであるので、つわりによって妊娠を知った場合、その時期にはヒトの外形の形成がほぼ終了しかかっているわけである。

第3期は胎児期と呼ばれるもので、外形の出来上がった胎児が大形化し体積を増加させていく時期であり、出生をもって終了する。この間は、単に体積が増加していくばかりか、分化過程も進行する。胎児期の胎児の体長 L および体重 W は、

$$L(\text{cm}) = 107.3 \exp\left(-\frac{208.2}{T(\text{day})}\right),$$

$$W(\text{g}) = (0.26L)^{3.108} + 4.6$$

で与えられる。

一方胎児を収めた子宮は、非妊娠時では最長径2.5～5 cm、底部(上部)の横径4～5.5 cm、頸部(下部)の横径は1.5～3 cmである。質量はほぼ50 gであるが妊娠280日には1,050 gとなる。妊娠によって増大する子宮が骨盤前部の恥骨上縁をこえるのはおよそ3月目であり、この時期にはヒトの外形がすでに出来上がっている。

III. 放射線による影響

1. 総論

子宮内生活時のヒトには、前述したように子宮外生活では見られないような、構成細胞の猛烈な増殖と分化の現象が見られるのが特徴である。このことは放射線の影響が成体には見られないほど強く現れることを示している。すなわち、放射線生物学で一般に認められているベルゴニエ・トリボンドーの法則によれば、分裂頻度の高い細胞集団の放射線感受性は高い。また、子宮外生活では見られない分化、別の表現を用いれば

ヒトの外形の形成があるので、この過程がプログラム通りに行かない場合には外形形成が正常でなくなる。この2つが胎児への放射線の作用の特徴である。以下、前述した各時期に発生する影響について述べる。

2. 着床前期の影響

(1) 致死作用

接合子が形成された時期の放射線感受性は極めて高い。その最低線量は5 cGy*(5 rad)と考えられる。第1回の分裂が終った2細胞期では放射線感受性が一度低下するが、4細胞期では再び感受性が上昇する。すなわち、平均死亡率増加は1 cGyあたり 10^{-2} と考えられる。50%死亡はX線では60 cGy、中性子のRBEは4.5と考えられている。これらは、いずれもマウスについての結果である。この時期の胎児、すなわち胚の死亡は大部分細胞分裂時に死亡すると考えられているが、一部は後におこる着床という現象を乗り越えることができて結果としては死亡する。

一方、致死作用からまぬがれて出生した胎児については、ほぼ正常に一生を経過すると思われている。ヒトの場合、一般に着床前期では母体は妊娠を知ることができず死亡した胚はそのまま吸収されてしまうので、結果的には何も起らないことになってしまう。

(2) 奇形の発生

胎児発生のごく初期の単なる少数の細胞集団の時期に放射線をうけ、その細胞に細胞の死をもたらさないような染色体異常が発生すると、少なくとも2つのタイプの染色体をもつ細胞の集団からなるヒトが出来ると。これはモザイクと呼ばれるもので、この現象が奇形の発生の重要な原因となりうる。今日知られている多くの先天性疾患はそれぞれ一定の染色体異常と対応関係をもっている。染色体異常の中、染色体欠損といわれる異常をとりあげると、自然の発生率を2倍に増加させる倍加線量は3.8～13.2 cGyと考えられる。胎児発生の初期に1 cGyをうけたときに欠損に基づいて生ずるとされる先天性異常の推定数は第1表に示す。

3. 器官形成期

(1) 致死作用

ヒトでは観察できないが、マウスでは1回の出産で生れる仔数を指標にして、この作用を観察することができる。それによると受胎胚が吸収される頻度はマウス妊娠6～10日(ヒトで9～40日)の間に集中してい

* cGy(センチグレイ)は、吸収線量の単位 Gy(グレイ)の補助単位であって、 10^{-2} Gy である。したがって1 cGyは1 radに等しい。

第1表 染色体欠損に基づく放射線誘発
先天性異常発生の推定⁽¹⁾

10 ⁶ 生産児当りの 欠損発生頻度 の仮定	10 ⁶ 生産児当りの発生初期に 1cGyを照射されて生ずる先 天性異常の数	
	倍加線量を3.8 cGyとした時	倍加線量を16.4 cGyとした時
10 ⁴	2,632	610
5×10 ³	1,316	305
2.5×10 ³	658	153
10 ³	263	61

る。吸収の頻度の増加はマウスの場合およそ1cGyあたり3×10⁻³と考えられる。しかし、このデータとは逆に1Gyまでは明確な吸収頻度の増加を観察していない報告もある。器官形成の後半で照射をうけると子宮内死亡が多発する。この時の線量は1Gy以上、少なくとも数10cGy以上が必要と思われ、2Gyではほぼ100%死亡する。すなわち0%から100%までに死亡率を増加させる線量域はせまくほぼ1Gyである。

器官形成期の照射によって、出生後に新生児死亡が増加することがわかっている。しかし新生児死亡を増加させるには1Gy以上の線量が必要と思われる。

(2) 成長阻害

器官形成期の照射によって、出生後の成長の遅れを観察できる。マウスでは出生時体重減少がおよそ2×10⁻³g/cGyであるという。この発育不全は全生涯を通じて観察できると考えられている。

(3) 奇形の発生

奇形の発生はこの時期に集中している。一般に、可能なもっとも低い線量である変化が観察できる期間をその変化の決定期間と呼んでいるが、放射線による奇形の発生に関しては、それは器官形成期の中にある。マウスの実験では、ある奇形に対しておよそ12hの時間幅しかない。ヒトに対してはこの値より少し幅の広いものであると考えられるが、長期間にわたることはない。奇形は、胎児がそれによって子宮内で死亡するに至らない種類のものである場合に、出生後観察できるわけであるが、今日治療不可能な奇形は少ない。しかし、一方で本人や家族およびこれらの人々に対する社会の負担は大きいものである。

奇形発生の原因は、プログラムに従ってヒトを作り上げていく過程で、そのプログラム自体に変化が生じたか、あるいはプログラムは正常でもそれに従えない状態が発生したことによる。放射線照射の場合は、おそらくその両者である。なぜなら放射線はプログラムだけに損傷を与えることはできないからである。哺乳

類の体を作り上げていくプログラムは遺伝的支配されているが、実際の担い手は神経系である。神経細胞の放射線感受性は非常に低いとされているが、これは分裂を停止した成人の神経細胞の放射線感受性であって、胎児のそのように極めて旺盛な分裂を行なっている場合は、ベルゴニエ・トリボンドーの法則の示す通り放射線感受性は高い。

放射線照射によって誘導される奇形の特徴の1つにその多様性がある。サリドマイドは上肢骨にだけ奇形を発生させることはよく知られているが、放射線ではこのような局在性はない。以下代表的な放射線誘導奇形について述べる。

(1) 頭部の奇形(小頭症を除く): 今日報告されているマウスの例では、50cGyが最も少ない線量である。しかしほとんどは1~2Gy以上の照射で発生すると報告されている。この数値はイス、サルでも認められている。ヒトでの報告はない。

(2) 眼の奇形: ほとんど他の中枢神経系異常と共にあらわれてくる。この特徴は、25cGyに比較的明らかなしきい値があること、線量と発生率の関係がシグモイド形であることである。また、ミクロなレベルでの奇形を伴っていることがある。ヒトについての報告はない。

(3) 中枢神経系の奇形: 一般にマウスでは、1Gy以下の線量では非常に起りにくいと考えられている。しかし、中枢神経系のミクロなレベルでの奇形は1~4cGyの照射で発生する。

(4) 小頭症: ヒトについての報告のある、ほとんど唯一の奇形である。いま広島と長崎における被曝胎児(妊娠0~17週で被曝)に発生した小頭症(正常頭の2SDをこえて小さい例)について観察すると、第2表のようになる。これから小頭症発生を起こさなかった例をセミロググラフの縦軸に目盛って、小頭症についての標的のD₀を求めると、ほぼ170cGyになった。また資料に基づいて計算された小頭症の% Excessは27.6%/cGyであった。

第2表 被曝胎児に発生した小頭症⁽²⁾

線量(T-65) (cGy)	広 島		長 崎	
	小頭症	総数	小頭症	総数
対照	31	764	10	246
0~19	10	117	0	8
20~49	13	43	2	15
>50	16	37	8	20

ここで小頭とは正常頭圍の平均値の2SDをこえて小さいものをさす。

(5) 知能発育の遅れ：小頭症は知能発育の遅れを伴う場合が多い。しかし、小頭症でなくても知能発育の遅れを認めることはある。被曝者についての資料を第3表に示す。両方のデータをまとめて%Excessを求めると、1 cGy 以下では9.8%/cGy、1 Gy 以上では28.5%/cGyであった。小頭症と共に知能発育の遅れの発生にはしきい値が認められないように推測されている。

第3表 胎内被曝者に発生した知能発育の遅れ⁽³⁾

線量 (T-65) (cGy)	広 島			長 崎		
	発生数	総数	1,000人 当りの 発生数	発生数	総数	1,000人 当りの 発生数
対 照	3	828	3.6	2	244	8.2
0~9	2	144	13.9	0	11	0
10~49	1	188	5.3	0	45	0
50~99	2	46	43.5	0	20	0
100~199	3	28	107.1	0	13	0
200~299	3	8	375.0	0	4	0
>300	2	6	333.0	3	7	428.6

(6) 骨の奇形：骨の発生の原基(胚の中で将来骨形成に直接かわる細胞集団)の放射線感受性が比較的高く、かつ骨の異常の定量化が行い易いために、比較的实验データが多いマウスについては、幾つかの骨奇形が独立に発生し、発生率を増加させる最小線量は5 cGyであることがわかっている。しかしながら、原爆による爆心から2 km 以内で被曝した74人の胎児については、有意に発生率の増加を認めていない。マウスの尾の奇形に対しての%Excessは0.5~1.0%/cGyと考えられている。

(7) すべての骨の奇形：ヒトに対して幾つかの調査報告があるが、いずれも集団サイズが小さいために信ずるに足る明確な結果を示すに至っていない。

(8) 奇形に関するまとめ：一般に線量効果曲線はシグモイド型になる。したがって、しきい値の存在が予測されるが、もっとも低い奇形誘発線量は5 cGyと考えてよい。中性子のRBEは4.5、γ線のそれは1よりわずかに小さいと考えられる。

分割照射によって効果(頻度)に影響を与えないが、奇形の程度は増大する。

防護効果、酸素効果の現象は認められる。

なお、器官形成期の項で述べた線量と効果との関係は、もっとも有効に影響のあらわれる胎児時期(決定期間)についてのデータである。

4. 胎 児 期

(1) 致死作用

妊娠後期に照射を受けた138人の婦人の調査では、

129人が妊娠の中断を起こしており、いわゆる流産を起こすに必要な線量は3~4 Gyとされている。爆心から2 km 以内の被曝者の中、明らかな放射線障害症状を示した30人の母体で、胎児死亡を起こしたものは23%であった。わずかな解剖例から、死亡胎児に見られる病理組織学的変化は動物実験のそれに類似していることが知られている。

(2) 成長の遅れ

もっとも一般に見られる現象である。ヒトでは胎児被曝者にも認められている。

(3) 奇 形

マクロな奇形は発生する可能性はないが、ミクロな例、特にヒトの眼の虹彩といわれる部分の奇形については3つの疫学的報告があるが、線量効果関係を明らかにするまでには至っていない。

(4) 白血病および若年悪性腫瘍

子宮内生活の末期に放射線をうけると、出生後若年性の悪性腫瘍あるいは白血病の発生頻度が上昇するかどうかについて多くの議論がなされた。その最初がスチュアートの1956年に発表された報告である。以後疫学的方法の発達によって多くの報告が出されている。

被曝者のデータを用いると、胎児期被曝による白血病および悪性腫瘍のリスクは $200\sim 250 \times 10^{-6} \text{ cGy}^{-1}$ であり、その50%は白血病と推定されている。

最近第4妊娠月にRaによって6.8 Gy(推定)を被曝した男子胎児が27歳に成長し、健康な男子をもうけたことが報告されている。しかし被曝男子が“正常である”と結論するには、さらに検査、観察が必要であろう⁽⁴⁾。

5. 内 部 被 曝

妊娠母体が放射性同位元素をとり込むとき、胎児への移行は受動的でなく能動的であり、したがって、濃度勾配にさからった移行がある。

ヒトについての報告はまだ幸いにない。哺乳類については、HTO, ^3H 核酸前駆物質, ^{32}P , ^{85}Sr , ^{90}Sr , ^{131}I , ^{239}Pu , ^{241}Am の報告がある。これらを通じて、一般的に次のことを述べることができる。すなわち、投与時期に決定期間が存在する。妊娠母体への投与放射能の強いものは胎児の障害は大きい。内部被曝に特有の障害はない。

Ⅳ. ま と め

胎児に対する放射線の影響をまとめると、おおよそ次のようなものになる。

(1) 成人に比べて放射線感受性が高い。これは、細

胞分裂のパターンと放射線感受性との関係を示したベルゴニエ・トリボンドーの法則に従っている。しきい値はあると考えられるが、有効な放射線影響を示す最低線量は5 cGyを大きく越えることはないと考えられる。低線量域での胎児の放射線障害の一覧を第4表に示す。なお保健物理学的には、影響のうち、致死、奇形発生は共に stochastic effect に属する。

第4表 胎児に10 cGy以下、あるいは10 cGy/d以下で照射した時の胎児に発生する変化⁽⁵⁾

種	放射線	胎児時期	変化	変化をもたらす線量
マウス	X線	13日	終脳の細胞分裂の遅れ	<10 R
ヒト	広島	6~11週	11~17% 小頭症	<10 cGy
ラット	HTO	全時期	器官重量の減少	3~6 cGy/d
ラット	HTO	"	寿命短縮なし	3.3 cGy/d
ラット	⁶⁰ Co	"	出生前後死亡	2.5 R/d
マウス	X線	"	変化なし	10 R/d

(2) 影響の発生は胎児の日齢によって影響をうける。これを決定期間があるという。すなわち、着床前期には致死、器官形成期には奇形、胎児期には成人類似の障害が主体となる。

- (3) 発生する影響のうち奇形は胎児障害に特有なものである。
- (4) ヒトに関しては、一般に母体が妊娠を自覚する以前の時期に、致死の障害、奇形発生の決定期間がある。
- (5) 胎児に対する放射線の影響は次の文献にまとめられている。本稿のデータも主にこれに基づいている。

“放射線の線源と影響(1977年国連科学委員会報告書)”，下巻(放医研監訳)，(昭53)，アイ・エス・ユー，東京。

—文 献—

- (1) GOFMAN, J.W.: “Radiation and Human Health”, p. 725 (1981), Sierra Club Books, San Francisco.
- (2) *ibid.*, p. 733.
- (3) BLOT, W.J., MILLER, R.W.: Mental retardation following of Hiroshima and Nagasaki, *Radiology*, **106**, 617~619 (1973).
- (4) KALLINGER, W., GRANNINGER, W.: Effekt von 680 rad Ganzkörperdosis auf einen menschlichen Fötus, 27 Jahre danach, “Developmental Effects of Prenatal Irradiation”, (ed. Kiegel, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.), p. 323~336 (1982), Gustav Fischer, Stuttgart, New York.
- (5) Committee on BEIR: *The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: 1980*, p. 490 (1980), Nat. Acad. Press, Washington D.C.

○原研 RI・原子炉研修所・研修生募集○

○第187回基礎課程

内 容 RIの利用を志す研究者、技術者を対象とし、RIの一般知識と安全取扱および利用のための基礎技術を実習を通して習得させる。

期 間 6月6日(月)~30日(木)

受講料 65,000円(定員 32名)，締切 4月30日(土)

○第141回専門課程オートラジオグラフィコース

目 的 生物学、医学、薬学、農学、理学等の研究者、技術者を対象とするもので、必要な知識と技術、特にマイクロオートラジオグラフィの技術を実習を通して習得させる。

期 間 5月31日(火)~6月8日(水)

受講料 45,000円(定員 16名)，締切 4月30日(土)

上記2件の申込先 (〒113) 東京都文京区本駒込2-28-49

原研 RI・原子炉研修所(Tel. 03-944-4311~3)

英文論文を書く

—「欧文誌」投稿者のために—

(吉田正男著)

B5判オフセット印刷，100p.(1980)

定価 1,500円(会員 特価 1,200円) 千200円

(第5刷，9月増刷)

会員の要望にこたえて、「本誌」Vol. 16, No. 5 (1974)~Vol. 21, No. 2 (1979)に50回掲載された「連載講座」の「抜刷集」を80年12月刊行したもの。ご希望の方は学会事務局へ。