総 説

放射線胎児被曝と大脳発達障害
——調査研究の現状と問題点——†

亀山義郎

名古屋大学環境医学研究所

464 名古屋市千種区不老町

Key Words: radiation, in utero exposure, fetus, brain development, developmental disorder, atomic bomb, mental retardation, microcephaly, intelligence quotient

1. はじめに

発生、発育過程の胎児大脳が他の胎児器管・組織に比べ放射線感受性が高いことは、被曝による代表的奇形がヒト、動物のいずれも小頭症である事実が示すとおりである。ヒトの胎児被曝で古くから注目されて来たのは、広島、長崎の原爆子宮内被曝による小頭症と精神遅滞の発現である^{1)~4)}。最近、放射線影響研究所の Otake and Schull (1983, 1984) は原爆子宮内被曝のデータの再評価を行い、放射線影響では小頭症より精神遅滞の方が重要で、大脳皮質の発生が活発な胎生 8-15 週の被曝によって重度精神遅滞が高率に発現し、その発現率は統計的にしきい値のない線量・反応関係を示すと報告した^{5), 6)}。この報告は放射線防護の専門家の間に大きな反響をもたらし、国際放射線防護委員会 (以下 ICRP と略す) と国連科学委員会 (以下 UNSCEAR と略す) は胎児被曝を重点検討課題とし、1986 年にそれぞれレポートを公表した^{7), 8)}。

上記の二つの国際機関のレポートは、同じ問題意識で同じ時期に同じ文献資料を用いて論述しているため、脳発達障害に関する内容はほぼ共通している。UNSCEAR—Report (1986) の一章 “Biological Effects of Prenatal Irradiation” では、1977 年以降の文献を収集し、げっ歯類の実験動物の知見は質的にはヒトに外挿できるとの立場で、動物データを広くレビューしている。ICRP Publication 49 (1986) “Developmental Effects of

Irradiation on the Brain of the Embryo and Fetus” は「ヒトの中樞神経系への放射線影響、とくに精神遅滞の誘発について、危険な被曝胎齢と低線量での量的リスクを推定するための資料を得る」ことを目的とした Task Group of Committee 1 のレポートで、リスク評価にはげっ歯類の実験データのヒトへの外挿は困難との立場から、サル以外の実験データの引用は最小限に止めている。

筆者は実験奇形学の立場から、ICRP—Task Group の一員としてレポートの原稿作成に参画した関係で、本編では ICRP Publ. 49 の記述とこれに関連するわれわれの実験成績を紹介し、調査研究の問題点を指摘したい。

2. 脳の発生とその異常

2.1 脳発生異常の奇形学的特徴

脳を構成する主要成分のニューロンは、それらの局在する部位によってそれぞれ異なった機能を持ち、しかもそれらが相互に連動して多様な中枢機能を現わす点で、単一の器官として最も複雑な構造体とみなすことができる。このため、細胞の増生、生理的細胞死、遊走、配列、細胞間連絡等の発生事象が時間的にも空間的にも厳密に進行することが要求される。外因によって脳発生異常が起こり易い理由として、上述の発生の複雑さに加えて、つぎの三つの特徴をあげることができる (表 1)。

(a) 発生異常の感受期が長い：他の器官に比べ中枢神経系は最も早く発生を開始しながら成熟に至る期間が長い。とくに脳では組織発生の期間が長いため、感受期はヒトではほぼ全胎生期間にわたる。

(b) 未分化神経細胞は外因に対し障害感受性が高い：増生中の未分化細胞は、放射線、重金属、微生物

† Prenatal Irradiation and Developmental Disorders of the Brain—Present state of investigation and the problem—. Yoshiro KAMEYAMA: The Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464, Japan.

表 1 大脳の発生学的特徴と外因性発生異常

発生学的特徴	外因性発生異常
1) 発生, 発育の期間が長い。 最も早く発生が開始しながら成熟に至る期間が最も長い。	感受期がきわだって長い。
2) 胎生期の特定の発生段階における未分化神経系細胞の増生能が高い。	障害感受性が高い。
3) 神経細胞は胎生期に産生完了し, 以後再生しない。 ニューロン構成が部位的, 機能的に多様である。	障害を受ける発生段階に応じ, 多彩な非可逆的機能欠陥をもたらし。

感染, アルキル化剤, アルコール等多くの環境因子に感受性が高い。しかも他の器官原基に障害を及ぼさぬ低量, 低濃度で細胞障害作用を現わす点に注目する必要がある。

(c) 生後に遅発性に多彩な非可逆的機能欠陥をもたらす: 脳の各部位を構成するニューロンはそれぞれ異なった時期に産生され, それらは分化した後は再生しない。このため胎生期のある特定の時期の侵襲は脳の限られた構造単位を選択的に障害し, 通常の形態学的検査では発生異常を捉え難い状態でも, しばしば重篤な機能欠陥を露呈する。

2・2 脳の器官発生とその障害

器官発生は神経外胚葉から成る神経板が神経管を形成し, 頭部神経管が前脳胞, 中脳胞, 菱脳胞の三つの脳胞に分かれ, 頭端の前脳胞が左右二つの終脳に分割し, これが脳の原基となる。

脳の器官発生障害の最初の臨界期は頭部神経管の閉鎖時期 (ヒト胎生3週) で, 閉鎖障害によって無脳 (症), 脳髄膜ヘルニアが成立する。第2の臨界期は前脳胞の分割する時期 (ヒト胎生4週) で, 分割の障害によって単前脳 holoprosencephaly が成立する (表2)。これらの脳奇形は出生後長期間生存できないものが多い。

2・2・1 器官発生障害による脳奇形の奇形学的特徴

(a) 奇形成立の感受期が短く, 時期特異性が強い: 神経管の閉鎖の開始より頭部と尾部で完全に閉鎖が完了するまでの時間は, マウス, ラット1日程度, ハムスター0.5日, ヒトでは数日以内とみなされる^{9)~11)}。前脳胞より終脳形成は, マウス, ラット1日程度, ヒ

表 2 大脳の器官発生 organogenesis とその障害

胎 齢	器官発生	発生障害	奇 形 (organogenetic malformations)
マウス	ヒト		
6-7日	2週	神 経 板	外 脳 症
7-8	3	神経管形成	閉鎖障害 へ ル ニ ア
8	3-4	前 脳 胞	頭 蓋 破 裂
9	4	終 脳	分割障害 Holoprosencephaly

トではやはり数日以内と推定される。したがって, 催奇形因子がこの期間を外れて作用した場合は奇形は成立しない。

(b) 組織の障害感受性は高いが修復能力も強い: 器官発生の段階の脳は未分化神経系細胞のみで構成されているため, 催奇形因子によって容易に致死の損傷を受けるが, 損傷を免れた細胞の増生による修復も活発に起こる。すなわち催奇形因子の侵襲によってすべての胎芽は組織損傷を受けるが, 臨界期を外れて侵襲が及んだ胎芽では損傷が修復されて異常が残らぬため, 終局的な奇形の発現には all or none の傾向がある。

2・3 大脳の組織発生とその障害

器官発生の障害による奇形を持った胎児は出生前に死亡する 경우가多く, 出生後も長期生存は期待できないため, 臨床医学の対象となる割合が組織発生異常を持つ患児に比べ低い。組織発生段階に起こる障害は形態異常は軽いが機能的欠陥は強く, しかも生存率は比較的高い。このため, 臨床的に問題になる外因性脳発達障害の主要部分は組織発生障害によるとみてよい。

大脳外套の組織発生は, 脳室壁での未分化細胞の分裂, 分裂を終わった未熟ニューロンの皮質領域への遊走, 皮質原基の形成, ニューロン間の線維連絡, シナプス形成, グリア増生, 白質の分化, ミエリン形成の過程を経て行われる。

終脳形成後なおしばらくは脳実質は未分化増生細胞のみから構成されているが, ヒト胎生6-7週に一部の細胞は分裂を完了して遊走を開始し, 胎生7週には皮質原基の形成が始まる。脳室壁における皮質ニューロンの産生は胎生8-15週に最も活発で, 新皮質ニューロンは胎生20週頃にはほぼ産生を完了する^{12), 13)}。新皮質領域への遊走には二つの波があり, 第1波は胎生7-10週, 第2波は第1波より大きく胎生11-16週に起こる¹⁴⁾。ニューロンの遊走による皮質の構築は, 後から遊走して来た細胞が先着細胞の上層に位置するいわゆる inside-out の順序で厳密な時間的スケジュール

表 3 大脳外套の組織発生 histogenesis とその障害

胎 齢	組 織 発 生	発 生 障 害	奇 形 (histogenetic malformations)
マウス	ヒト		
11日	6週	細胞遊走開始	奇形性水頭症, 小頭症, 脳梁欠損, 灰白質異所形成, 皮質構築異常, 脳回異常 (無脳回, 脳回肥厚, 小脳回)
13日～	8～	皮質原基形成	
17日	20	皮質神経細胞の産生完了	
出生～	20～	皮質の層構築	
生後1-2週	20～24	皮質神経細胞分化	
—	7月	主要脳回出現	
1-2週	9月～	髄鞘形成	

で行われる。形成された大脳新皮質では、ニューロンの発育、樹状突起の分枝、シナプス形成、グリア増生、血管網の発育等が進行し、これらの活発な新生児期は vulnerable period¹⁵⁾とよばれ、外的侵襲によって脳発育障害と破壊性病変が起こり易い。

胎生期の催奇形処理による実験動物の大脳組織発生障害の主体は、未分化細胞の致死、増生の障害による構成ニューロンの不足および未熟ニューロンの遊走障害による皮質構築の乱れで、代表的発生異常は奇形性水頭 dysgenetic hydrocephaly, 小頭, 脳梁欠損, 灰白質異所形成, 皮質層構築異常, 脳回異常である (表3)。

大脳の組織発生障害に関連する最近の神経生物学的研究として注目されるのは、ニューロンの生理的細胞死と細胞接着因子 (CAM) である。一般に発生過程の器官では細胞の過剰産生と選択的致死が起こることが実験的に知られている。中枢神経系においても、標的細胞への過剰な数の線維連絡や誤った連絡が起こった場合にそのニューロンを選択的に死滅除去させて、適正な細胞に適正な数で連絡したニューロンのみを残す内在性のメカニズムが働いている¹⁶⁾。これは外因性細胞死の役割を考える場合に重要で、正常の脳の発生過程に起こる大量の生理的細胞死に比べれば外因によるわずかの細胞死はそれほど大きな役割を持たぬとの見方も出てくる。しかし、外因性の細胞死が生理的細胞死の内在的プログラムを攪乱する可能性も無視できない。今後検討すべき重要課題の一つであらう。

ニューロンの遊走が受動的な位置移動でなく、能動的な細胞運動で、細胞表面あるいは細胞間物質が関連していることが知られている¹⁷⁾。Edelman (1985)¹⁸⁾ はニューロン相互認識に関わる N-CAM, ニューロンとグリアの結合に関わる neural-glial CAM の役割を報告しており、これら因子についての研究は脳の組織発生とその異常の機序に新しい展開をもたらすと期待される。

2・3・1 大脳の組織発生障害の奇形学的特徴

(a) 感受期が長く時期特異性が強くない：大脳の組織発生には長い期間を要し、その主要期間を通じて障害感受性の高い未分化細胞が存在するため、この期間のいずれの時期に侵襲が及んでも、程度と部位に違いはあっても、増生や遊走が障害されて発生異常がもたらされる (図1)。

(b) 障害感受性は器官発生段階に比べ低い、修復能力も低い。組織発生の過程には感受性の低い分化し

図1 マウス、ラットにおける外因性脳発生異常の成立感受期と対応するヒト胎齢 (Kameyama²⁰⁾, 1985)

た細胞が存在し、その数が増えて行くため、器官レベルの障害感受性は当然低下して行く。しかし、増生細胞の数もその増生能も低下するため、組織損傷の修復力も弱く、細胞数の不足、配列の異常などの組織レベルの障害が残り易い。

3. 放射線による大脳発達障害

3.1 動物実験のヒトへの外挿の難しさ

放射線子宮内被曝のヒト症例が40年以上前の医療被曝と原爆被曝に限られている現状では、実験的研究の役割が大きいが、ヒトのリスク推定の資料とするには難問が山積している。第1の基本的難問は放射線による脳発生異常のメカニズムで、ニューロンの遊走障害や遅発性のニューロンの発育障害などの非致死性変化が、放射線の直接作用によるものか、細胞死の続発性変化かは未解決である。また脳の正常発生と正常機能の発現に不可欠な生理的細胞死が放射線によって影響を受けるか否かもまったく不明である。ヒトと動物の胎児の障害感受性の比較推定を困難にする難問の一つは、脳発生の各事象の時間的経過の違いである。マウス、ラットで1日間で起こる発生事象がヒトでは数日以上要することが多いが、この時間のスケールをそのまま細胞増殖速度などに単純にあてはめることはできない。個々の発生事象の進行度の細胞レベルでの比較が必要であるが、未だ手はつけられていない。

ヒトで問題となっている放射線誘発精神遅滞については、ヒトと実験動物の間の大脳の系統発生的隔たりが大きく、しかも動物では大脳の構造と機能および行動との関連についての知見が不十分な現状では、実験動物をモデルとすることは無理であることはいうまでもない。しかし、ヒト精神機能の主座をなす大脳皮質の発生は、その形態学的特徴と発生過程は基本的に哺乳動物に共通である。このため、ヒトと実験動物の子宮内被曝児に共通する形態学的発生異常については、実験知見はヒト大脳発達障害の理解に有用と考える。

3.2 実験的研究

UNSCEAR-1986 Report が1977年以降の文献を広範に収集し紹介しているので詳細は省略し、本項ではヒト小頭症と精神遅滞に関連する実験成績の概略を紹介する。

ヒト重度精神遅滞児の剖検例と実験動物の外因性脳組織発生異常に共通してみられる代表的な大脳皮質の形態学的変化は、①皮質細胞数の不足（強度であれば外形で小頭）、②層構築の不整、灰白質異所形成、③

ニューロンの発育不全、樹状突起の分枝不足、④樹状突起棘の形、分布の異常、である。原爆例を含むヒト放射線子宮内被曝児の剖検例でも、これらのいくつかは報告されている（後述）。サルの実験では、胎生75日（ヒト胎生19週に相当）に γ 線2.0 Gyを被曝したリスザルに、皮質の厚さの減少、皮質細胞数の不足、樹状突起の分枝不足、樹状突起棘の数の減少が報告されている¹⁹⁾。

このため、上述の大脳皮質の形態学的変化を量的指標としてどの発生段階が最も感受性が高いかを明らかにし、その発生段階での線量効果を調べることがヒトのリスク評価の質的資料として価値があると考えられる。

3.2.1 大脳皮質発生障害の最高感受期

(a) 皮質細胞数の不足：小頭に代表される大脳外套の発生異常は感受期が長い特徴があるが（図1）、この期間の中でとくに皮質細胞数の不足（皮質厚さ×皮質細胞密度の計測による）を起こしやすい胎齢を0.5-1.0 GyのX線を被曝したマウスについて調べたところ、最高感受期は胎生13日であった（図2）²⁰⁾。被曝直後の脳室壁の未分化細胞の細胞死の頻度と分裂遅延時間を0.25 Gyを被曝したマウス胎仔で調べたところ、やはり最高感受期は胎生13日であった²¹⁾。すなわち、この胎齢の被曝による未分化細胞の細胞死の増加が、生涯残る皮質細胞数の不足をもたらす主因であるとみなすことができた。ラットでは最高感受期は胎生15日²²⁾、モルモットでは胎生21日²³⁾であった。これらの成績から、放射線小頭症には明瞭な最高感受期が存在

図2 胎生10-17日にX線50 R, 100 Rを被曝したマウスの生後12週の頭頂部大脳新皮質の厚さ (Kameyama²⁰⁾, 1985)

し、その時期は、胎仔大脳の脳室壁の未分化細胞からニューロンの産生が活発に起こり、大脳新皮質原基の形成が始まる発生段階に一致し、この発生段階の未分化神経系細胞が放射線致死感受性が最も高いことが明らかにになった。

(b) 皮質層構築の乱れ：1.0 Gy 以上の高線量被曝がニューロンの遊走障害による灰白質異所形成を起こすことは知られているが、radioautoradiography による組織学的観察により微細な皮質構築の乱れは0.25 Gy の低線量でも起こり、その高感受期はマウス胎生13-15日であった²⁴⁾。

(c) 皮質ニューロンの樹状突起の不足：胎生13-17日に0.1-1.0 Gy のX線を単回被曝したマウスの新皮質第5層の錐体細胞の樹状突起の分枝数を計測したところ、分枝数の不足は胎生13-15日被曝者に明瞭で、皮質細胞数の不足（未分化細胞の致死）に比べて感受性が高く、感受期が長く続く点が注目される（図3）²⁵⁾。

ヒト胎児大脳では、未分化細胞から皮質ニューロンへの分化と皮質領域への遊走は胎生8週に始まり、ニューロンの産生は胎生15週頃まで活発であることが知られている¹⁵⁾。ヒト原爆小頭症の最高感受期は胎生8-9週で（後述）、この時期の大脳の発生段階はマウス胎生13日に相当する。小頭の最高感受期が皮質ニューロンの産生が始まって間もない時期に一致する点は、実験動物の知見とヒト症例はよく一致している。

原爆子宮内被曝による重度精神遅滞の高感受期は胎生8-15週で（後述）、小頭の高感受期と同じ時期に始まって長く続いている。マウス皮質ニューロンの樹状

図3 胎生13-17日にX線10, 25, 100 rad (0.1, 0.25, 1.0 Gy) を被曝したマウスの生後12週の大脳新皮質第5層ニューロン樹状突起の分枝指数（終末分枝数/胞体より出る枝数）（Kameyama ら²⁵⁾, 1986）

突起の發育障害の知見は、高感受期と大脳機能に関連する形態学的変化の点において、ヒト知見に対応しているとみなすことができる。

3・2・2 大脳皮質発生障害の線量効果

(a) 被曝直後の細胞死と細胞周期の変化：マウスの最高感受期の胎生13日に0.03-0.25 Gy のX線を被曝した胎仔大脳の未分化細胞の細胞死の頻度は0.03 Gy と0.25 Gy の間では直線性を示し^{26), 27)}、同じ線量を被曝したラット新生仔の小脳外顆粒層の未分化細胞の細胞死の線量-反応関係にきわめてよく似ている²⁸⁾。また、マウス胎生13日に0.1-1.5 Gy を被曝した胎仔大脳の未分化細胞の細胞周期の変動は、G₂期の延長に明瞭な線量効果関係が見られている²¹⁾。

未分化神経系細胞の細胞死が被曝5-6時間をピークとして起こり、0.03 Gy の低線量で増加する点は、胎児大脳の際立った高感受性を示すもので、分割照射の実験によりこれらの細胞には放射線障害の回復がみられないことが示唆されている²⁹⁾。さらに、これら未分化細胞の致死感受性はS期、G₂期のみでなく、G₁期あるいはG₀期も高いことを示唆する成績も得られている²⁵⁾。

(b) 出生後の成仔にみられる大脳発生障害：高感受期の胎生13-15日に被曝したマウスの新皮質第5層ニューロンの樹状突起の分枝数の不足をもたらす最低線量は0.1 Gy と0.25 Gy の間にあり（図3）、皮質細胞の不足を検出できる最低線量は0.25 Gy と0.5 Gy の間にある。ほぼ同様のマウスの実験条件で行われた外国の報告では、皮質と脳梁の厚さの減少は0.25 Gy 以上で直線性の線量効果関係を示し、皮質より脳梁の厚さの減少が著明と報告されている²⁹⁾、また、皮質ニューロンの先端樹状突起の走行の乱れが、0.125 Gy 以上でやはり直線性の線量関係を示すデータが得られている³⁰⁾。モルモットでは、小頭の最高感受期の胎生21日のγ線0.1-1.0 Gy の被曝によって、脳重量の低下に直線性の線量関係が見られている³¹⁾。動物種によって放射線誘発大脳発生障害の高感受性指標は異なるが、0.1-0.25 Gy レベルの低線量によって脳機能に関わる構造の發育が障害される実験データは興味深い。

胎仔大脳の未分化細胞の高い致死感受性は放射線生物学の重要なテーマであるが、リスク推定の基礎資料として有用な実験知見は、被曝直後の細胞死によってどの脳の部位のどれだけの皮質ニューロンが不足すれば生後の大脳機能に永続的な障害がもたらされるかであろう。前章で述べた通り、哺乳動物では胎生期に過剰なニューロンを産生し機能発現の段階になって余分

なニューロンを排除していくとすれば¹⁶⁾, 0.1 Gy 以下の被曝によるわずかの細胞死の増加がただちに機能欠陥につながるとは考え難い。今後の重要な課題は細胞の非致死的变化の性格の検索である。

3・3 ヒト治療用放射線被曝例

3・3・1 子宮内被曝例

子宮内で高線量放射線を被曝すると、小頭と精神遅滞が成立することは1920年代から知られ、Murphy (1947) の38例、Dekaban (1968) の26例の集計報告がある^{31), 32)}。被曝胎齢は大半が20週以前であったが、それ以後の被曝によるものも報告されている。線量の記載のない症例が多いが、高線量被曝児のかかなりの数が正常児であった事実から見て、小頭には比較的狭い高感受期が存在するか、幅の広い感受性の個体差が存在することが窺われる。いずれにしても治療用放射線被曝は1940年以前の古い症例が大部分で、線量が不明確のため、リスク評価の資料としての価値が低い。

診断用X線の胎児被曝の疫学報告³³⁾⁻³⁵⁾は、いずれも線量と被曝胎齢が不正確で、しかも妊娠6月以後の母の骨盤計測や胎児奇形の疑いで検査した例のため、放射線との因果関係は不明である。

3・3・2 幼児期の頭部X線被曝例

ヒトは未成熟な大脳の状態で生まれてくるため、乳幼児の脳への被曝も大脳発達障害をもたらすことが知られている。治療に用いた10 Gy 以上の高線量の頭部被曝による幼児の脳機能障害の古い記録があるが、最近の報告では1 Gy レベルでも脳機能障害をもたらすといわれる。頭部白癬の治療のため脳表面に1.5-1.75 Gy のX線を被曝した小児は、非被曝児に比べ、IQ値、学業成績、心理テストの成績が低く、最終学歴も低いと報告されているが^{36), 37)}、線量-効果関係は示されていない。なお、X線による頭部白癬の治療は1910年-1959年に欧米では2万名以上の小児に適用されたが、1960年以降はまったく行われていない。

3・4 広島、長崎の原爆被曝例

3・4・1 小頭および頭頂減少

原爆による推定被曝線量および被曝胎齢と小頭の発現の関係はよく知られているが³⁸⁾⁻⁴¹⁾、リスク評価の点で注目されるのは、広島例で小頭の最高感受期が胎生8-9週にある点である³⁹⁾。この胎齢の大脳の発生段階は、マウス胎生13日、ラット胎生15日、モルモット胎生21日に相当し、皮質ニューロンの産生が活発に始まる時期に当たる点はヒトとよく一致している。

原爆子宮内被曝児の4例の剖検例のうち、精神遅滞を示さぬ2例と胎生31週に0.01 Gy 以下の被曝の1例には脳に明瞭な変化はなかった。しかし、胎生12週に3.75 Gy を被曝した1例の精神遅滞児には、小頭、小角膜と網膜形成不全を伴う両側小眼球、大脳側脳室周囲の広範な灰白質異所形成が認められた^{38), 39)}。灰白質異所形成の存在は、実験動物と同様にヒトでもニューロンの遊走障害が放射線で起こり得ることを示し、大脳の機能欠陥に関わる形態発生異常の一つとして重要なことを示唆する貴重な例である。

子宮内被曝児の頭頂測定データの再評価では、18歳時の頭頂は線量の増加に伴って直線性の低下を示したと報告されている。身長も線量に伴って低下するが、身長と頭頂との相関はないといわれる⁴⁰⁾。

3・4・2 重度精神遅滞

放射線影響研究所の Otake and Schull (1983, 1984) は子宮内被曝児1599例（広島1251例、長崎348例）のうち、重度精神遅滞30例について、被曝線量と被曝胎齢との関連を再評価した^{5), 6)}。30例中18例は小頭（平均頭頂-2×標準偏差）で12例は正常頭頂であった。17歳までに発見された重度精神遅滞の診断は、IQテストでなく、①日常の簡単な計算や会話ができない、②自身で身のまわりの世話ができない、③独りでは何もできない、④施設に入所、の臨床所見に基づいて行われた。胎内週齢は最終月経の開始日から計算した日数から14日を引き、これを7日で割って算出し、胎児被曝線量はT 65 DR⁴¹⁾を用いた。

再評価の成績は表4、図4に示す通りで、①胎生7週以前と26週以後の0.01 Gy 以上の被曝には重度精神遅滞の発現はなく、胎生8-15週と16-25週の被曝群のみに発現、②0.01 Gy 以上の被曝のうち8-15週被曝群の重度遅滞は17名で、16-25週被曝群4名の約4倍の発現、③胎生8-15週被曝群の重度遅滞の線量-発現率関係は統計学的に直線性を示し、しきい値がない直線関係を仮定した場合のリスクは0.4 Gy⁻¹と報告している。

本報告は重度精神遅滞の最高感受期が胎生8-15週であることを明らかにしたが、これは前章の動物実験の感受期の知見に一致し、大脳皮質ニューロンの産生と遊走が活発な期間の胎児大脳が最も放射線感受性が高いことをヒトで実証した点できわめて貴重なデータである。この報告で国際的に論議の対象となっている点は、最高感受期の被曝における線量-反応関係の「直線性 linearity」である。この linearity はデータを処理した場合に「linear であると仮定することを統計理

表 4 広島、長崎の原爆子宮内被曝児の被曝線量および被曝胎齢と重度精神遅滞児の発現数

胎 齢	被 曝 線 量 (Gy)				
	<0.01	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00+
全妊娠期間	両市を合併				
被 曝 児	1 085	292	169	34	19
精神遅滞児	9	4	4	6	7
%	0.8	1.4	2.4	17.6	36.8
0-7 週					
被 曝 児	210	55	26	2	2
精神遅滞児	1	0	0	0	0
%	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
8-15 週					
被 曝 児	257	69	50	13	9
精神遅滞児	2	3	4	4	6
%	0.8	4.3	8.0	30.8	66.7
16-25 週					
被 曝 児	312	86	45	15	5
精神遅滞児	2	1	0	2	1
%	0.6	1.2	0.0	13.3	20.0
26週以上					
被 曝 児	306	82	48	4	3
精神遅滞児	4	0	0	0	0
%	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0

1 Gy=100 rad, ICRP Publ. 49⁷⁾ より引用; 原著は Otake and Schull: RERF TR 1-83⁸⁾

図 4 広島、長崎の原爆子宮内被曝児中の重度精神遅滞児の発現頻度。ヒストグラム上の数字は例数、各被曝線量の平均線量はそれぞれ 0, 0.04, 0.23, 0.72, 1.16 Gy (ICRP Publ. 49⁷⁾ より引用; 原著は Otake and Schull: RERF TR 1-83⁸⁾)

論的に否定できない」と解釈すべきで、この論理を放射線防護の立場から便宜的に設定した「確率的 stochastic」の区分に短絡させるのは無理であろう。しかし、本報告はヒト子宮内被曝で低線量域での線量関係が示されている唯一のデータであり、放射線防護の関係者にとっては無視できないのも事実である。

上述のデータに対して問題点とされている主なものは、①重度精神遅滞の診断は適切であったか、②精神遅滞は正常との連続形質で、外的要因の強さに伴って症度に変化する。これを二者択一で正常と重度遅滞に分けて線量-発現率関係を取り上げるのは不適切、③放射線以外の精神遅滞をもたらし要因について検討は十分なされなかったか、④例数が少ないため、被曝線量と被曝胎齢の推定を誤った例が混在すれば統計結果はどうなるか、⑤放射線の個体発生への影響は単一の病理過程の帰結でなく多細胞現象の代表的なもので、線量-反応関係の直線性を支持する

発生生物学的根拠はない。

ICRP Publ. 49(1986)⁷⁾ と UNSCEAR-1986 Report⁸⁾ は同報告をきわめて貴重なデータとしてその内容を詳細に紹介しているが、線量関係については、「放射線が胎児脳の発育を障害して知能障害をもたらし過程の複雑性にかんがみ、観察された線量-反応関係の正当性を評価することは困難で、“linearity”は慎重に取り扱うべきである」(ICRP)、「本データを細胞生物学の立場から説明できる学問的レベルに達していない現状では、“linearity”は一つの観察所見として受け止めるべきである」(UNSCEAR)とコメントしている。

発生生物学的根拠はない。

3・4・3 学童の IQ 値、学業成績

放射線影響研究所の Schull and Otake (1986)⁴²⁾ は、原爆子宮内被曝児の 10-11 歳の学童期に行われた知能テスト(古賀式 IQ テスト)のデータについて被曝胎齢および被曝線量との関連を分析した成績を発表している。重度精神遅滞児を除く 1 666 名の IQ 値データは表 5 に示す通り、胎生 8 週以前と胎生 26 週以後の被曝では影響は認

発生生物学的根拠はない。

められず、胎生8-15週と胎生16-25週の被曝群の平均IQ値は線量増加に伴って低下している。このデータから線量-効果関係の形は明らかでないが、高感受期が重度精神遅滞のデータに一致する点から、著者らはIQ値の低下は偶然のものではないと述べている。

学業成績は10-11歳時の1091名の学童の国、社、数、理、音、図、体の7科目の5段階評価点が用いられ、7科目相互の間にはそれぞれ高い相関が認められ、胎生8-15週と16-25週被曝群に放射線量との間に5%水準で有意の相関が認められたと報告している⁴³⁾。国、社、数、理の評価点が被曝胎齢との関連でQ値データと同じ傾向を

示すのはよいとして、音、図、体の評価点も連動している点は興味深い。

ICRP Publ. 49 (1986) はIQ値のデータを詳しく引用しているが、IQ値低下のリスクには言及していない。軽度精神遅滞と正常範囲のIQ値の変異 variation には、生物学的要因よりも社会文化的および心理的要因の占める割合が大きい点にかんがみ、線量-効果関係についてはさらに検討が必要であろう。

4. リスク評価について

4.1 大脳発達障害のリスク

これまでのヒト脳発達障害の症例で、線量および被曝胎齢の情報が得られている点でリスク推定の資料となり得るものは広島、長崎の原爆例のみであるが、これとても前章で述べたとおり不確定要素が少なくない。しかも、低線量域での精神遅滞の発現を説明できる生物学的知見が得られていない現状では、原爆例のみから量的リスクを推定することはきわめて難しい。ICRP Publ. 49 (1986) と UNSCEAR 1986-Report はともにこの点を強調しておきながら、Otake and Schull の重度精神遅滞のデータの線量-発現率関係より算出した線量当たりのリスクを記載している。

表5 広島、長崎の原爆子宮内被曝児の学童期(10-11歳)におけるIQ値(古賀式テスト)(臨床的に診断された重度精神遅滞児を除く)

線量 (Gy)		被曝胎齢(週)				
		0-7	8-15	16-25	26-出生	計
0.01以下	N	200	228	341	432	1 201
	mean	107.0	108.6	110.7	108.3	108.8
	s. d.	14.54	15.40	15.54	15.30	15.30
0.01-0.09	N	49	78	96	99	322
	mean	102.1	111.8	106.5	103.7	106.3
	s. d.	15.41	17.35	16.57	16.40	16.82
0.10-0.49	N	16	32	28	35	111
	mean	108.9	102.0	107.6	104.9	105.3
	s. d.	15.24	16.88	10.66	15.98	15.01
0.50-0.99	N	2	5	11	4	22
	mean	98.5	92.4	103.5	114.5	102.5
	s. d.	19.09	24.39	22.32	10.50	20.91
1.00以上	N	2	4	1	3	10
	mean	95.0	87.8	83.0	108.0	94.8
	s. d.	42.43	13.67	—	8.89	19.38
計	N	269	347	477	573	1 666
	mean	106.1	108.3	109.5	107.4	107.9
	s. d.	15.03	16.48	15.80	15.56	15.77

N: 被曝児数 mean: 平均IQ s.d.: 標準偏差
(ICRP Publ. 49⁷⁾ より引用; 原著は Schull and Otake: RERF TR 7-86⁸⁾)

ICRP Publ. 49⁷⁾ のリスク評価の項の記述の要点は、①原爆の胎生8-15週被曝群の重度精神遅滞の発現率にしきい値のない直線性を仮定すれば、リスクは0.4 Gy⁻¹、②胎生8-15週被曝群について、観察データに適合する最大しきい値の算出は可能で、0-0.1 Gy の間にしきい線量が存在する可能性は否定できない。③胎生16-25週被曝群のリスクは8-15週被曝群の1/4、線量関係は線形-2次関数モデルに適合し、0.5 Gy より低いところにしきい線量が存在する可能性は否定できない。④8-15週および16-25週被曝の両群の小学校学童期の平均IQ値は線量増加に伴って低下していたが、線量関係の形は明らかでない。⑤胎生8週以前と26週以後の被曝では、重度精神遅滞およびIQ値低下のリスクは0とみなしてよい。

4.2 妊婦の職業被曝と胎児のリスク

ICRP Publ. 49 では上述の推定にもとづいてつぎのようにコメントしている。①ICRP の職業被曝についての勧告を守れば、重度精神遅滞の最高感受期の2か月間(胎生8-15週)に胎児は1 mSv 以上被曝する可能性はなく、1 mGy 以上にしきい線量が存在すれば胎児へのリスクはないことになる。②しきい値のない

直線性を仮定した場合のリスクは、胎生8-15週 4×10^{-4} 、胎生16-25週 1×10^{-4} 、全妊娠期間を通じて 5×10^{-4} を超えることはない。他方、広島、長崎の非被曝群の重度精神遅滞の発現率は 8×10^{-3} と高い。

上述のリスクについてのICRPのコメントが将来の新しい勧告につながるものか否かは明らかでないが、現時点では、不完全なデータではあるが胎児被曝の新しい知見をふまえたICRPからの問題提起と受け止めるべきであろう。胎児のための防護基準の設定に向けて、わが国においても積極的な検討がのぞまれる。

5. おわりに

大脳は発生の開始より成熟までの期間が他の器官に比べ著しく長く、胎児脳には放射線感受性の高い未分化神経系細胞が長い期間にわたって存在するため、被曝によって損傷を受ける危険期が長い。さらに大脳皮質を構成するニューロンの産生は胎生中期に完了し、以後再生しないため、損傷が修復されることなく生涯残る機能的欠陥をもたらす危険が大きい。これが放射線被曝で大脳発達障害がとくに重視されるゆえんである。

ヒト胎児被曝による脳発達障害の実例は42年前の広島、長崎の原爆例以外にまとまったデータはなく、本編で詳しく紹介したOtake and Schull (1983, 1984)の再評価報告はきわめて貴重である。しかし、被曝線量、被曝胎齢、その他精神遅滞の発現に關する諸要因の情報が限られている。精神遅滞の発現メカニズムの生物学的基礎が確立していない現状で、脳発達障害の量的リスクの推定はきわめて困難といわざるを得ない。

将来にわたって新しいヒト疫学資料が期待できない以上、この難問の解決への道はやはりメカニズムからのアプローチにまたねばならず、とくにヒト脳の正常発生と動物との比較発生学的研究と、放射線誘発脳発生異常の細胞レベルの解析が必要である。比較発生にはサルを含めての観察が必要であり、基礎的研究では未熟神経細胞の遊走と神経回路網の形成を支配するメカニズムの解析、脳内の情報伝達機構の発達に及ぼす放射線影響の形態学的、生理生化学的アプローチが望まれる。

中枢神経系の発生、分化はライフサイエンスのトピックスの一つとはいえ、高次機能の発達の基礎的知見が乏しい現状では、早急に解決の道が拓けると期待するのは無理であろう。遺伝、発がんの基礎研究で輝かしい実績を持つ放射線生物学が、この分野でも先導的役割を果たすことを期待したい。

文 献

- 1) Blot, W.J. and Miller, R.W.: *Radiology*, **106**, 617-619 (1973)
- 2) 加藤寛夫: 医学のあゆみ, **84**, 754-759 (1973)
- 3) Miller, R.W. and Mulvihill, J.J.: *Tetralogy*, **14**, 335-358 (1976)
- 4) Plummer, G.: *Pediatrics*, **10**, 687-693 (1952)
- 5) Otake, M. and Schull, W.J.: Radiation Effects Research Foundation Technical Report 1-83 (1983)
- 6) Otake, M. and Schull, W.J.: *Br. J. Radiol.*, **57**, 409-414 (1984)
- 7) ICRP Publication 49: Developmental Effects of Irradiation on the Brain of the Embryo and Fetus, Annals of the ICRP, Vol. 16, No. 4, pp.1-43, Pergamon Press, Oxford (1986)
- 8) United Nations: UNSCEAR Report-1986, IV. Biological Effects of Pre-natal Irradiation (1986)
- 9) Gardner, W.J.: *Arch. Neurol.*, **4**, 1-7 (1961)
- 10) Marin-Padilla, M.: *Tetralogy*, **3**, 34-46 (1970)
- 11) O'Rahilly, R. and Gardner, E.: "Handbook of Clinical Neurology, Vol. 30, (Eds. Vinken, P.J. and Bruyn, G.W.)", pp. 17-40, North-Holland, New York (1977)
- 12) Dobbing, J. and Sands, J.: *Arch. Dis. Child.*, **48**, 757-767 (1973)
- 13) Dobbing, J.: "Scientific Foundation of Pediatrics, (Eds. Davis, J.A. and Dobbing, J.)", pp. 565-577, William Heinemann Medical Books, London (1973)
- 14) Sidman, R.L. and Rakic, P.: "Histology and Histopathology of the Nervous System, (Eds. Haymaker, W. and Adams, R.D.)", pp. 3-145, C.C. Thomas, Springfield, Virginia (1982)
- 15) Dobbing, J.: "Scientific Foundation of Pediatrics, 2nd Ed., (Eds. Davis, J.A. and Dobbing, J.)", pp. 741-759, William Heinemann Medical Books, London (1981)
- 16) Cowan, W.M., Fawcett, J.W., O'Leary, D.D. M. and Stanfield, B.B.: *Science*, **225**, 1258-1265 (1984)
- 17) Rakic, P.: *Trends in Neurosciences*, **4**, 184-

- 187 (1981)
- 18) Edelman, G.M.: "Molecular Basis of Neural Development, (Eds. Edelman, G.M., Gall, W. R. and Cowan, W.M.)", pp. 35-60, John Wiley, New York (1985)
 - 19) Brizzee, K.R., Ord, J.M., Kaack, M.B. and Beavers, T.: *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **39**, 523-540 (1980)
 - 20) Kameyama, Y.: "Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part A: The Scope of the Problem, (Ed. Marois, M.)", pp. 143-156, Alan R. Liss, New York (1985)
 - 21) Kameyama, Y., Hoshino, K. and Hayashi, Y.: "Developmental Toxicology of Energy-Related Pollutants, (Eds. Mahlum, D.D., Sikov, M.R., Hackett, P.L. and Andrew, F.D.)", pp. 228-236, U.S. Department of Energy, Oak Ridge (1978)
 - 22) 星野 清, 伊藤米子, 早坂 静, 亀山義郎: 環研年報, **38**, 109-112 (1987)
 - 23) Warner, R.A. and Edwards, M.J.: *Br. J. Radiol.*, **56**, 33-39 (1983)
 - 24) Hoshino, K. and Kameyama, Y.: *Environ. Med.*, **27**, 29-34 (1983)
 - 25) Kameyama, Y. and Hoshino, K.: "Radiation Risks to the Developing Nervous System, (Eds. Kriegel, H., Schmahl, W., Gerber, G.B. and Stieve, F.E.)", pp. 75-92, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1986)
 - 26) 星野 清, 伊藤米子, 早坂 静, 亀山義郎: 環研年報, **37**, 131-133 (1986)
 - 27) 亀山義郎, 星野 清: 「放射線の身体影響に関する人体データと動物実験, 放医研シンポジウムシリーズ No. 17, (松岡 理, 小林定喜編)」, pp. 80-90, 実業公報社, 東京 (1986)
 - 28) Inouye, M. and Kameyama, Y.: *J. Radiat. Res.*, **24**, 259-269 (1983)
 - 29) Konerman, G.: "Developmental Effects of Prenatal Irradiation, (Eds. Kriegel, H., Schmahl, W., Kistner, G. and Stieve, F.E.)", pp. 237-250, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1982)
 - 30) Konerman, G.: "Radiation Risks to the Developing Nervous System, (Eds. Kriegel, H., Schmahl, W., Gerber, G.B. and Stieve, F.E.)", pp. 93-116, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1986)
 - 31) Murphy, D.P.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **18**, 179-187 (1929)
 - 32) Dekaban, A.S.: *J. Nucl. Med.*, **9**, 471-477 (1968)
 - 33) Granroth, G.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **133**, 191-194 (1979)
 - 34) Neumeister, K.: "Late Biological Effects of Ionizing Radiation upon the Human Fetus", Vol. 1, pp. 119-134, IAEA, Vienna (1978)
 - 35) Oppenheim, B.E., Griem, M.L. and Meier, P.: "Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation, II", pp. 249-260, IAEA, Vienna (1976)
 - 36) Omran, A.R., Shore, R.E., Markoff, R.A. et al.: *Am. J. Public Health*, **68**, 561-567 (1978)
 - 37) Ron, E., Modan, B., Floro, S. et al.: *Am. J. Epidemiol.*, **116**, 149-160 (1982)
 - 38) Neriishi, S. and Matsumura, H.: *J. Radiat. Res.*, **24**, 18 (1983)
 - 39) 横田素一郎, 田川大吉郎, 大津留 信, 他: 長崎医学会雑誌, **38**, 92-95 (1963)
 - 40) Ishimaru, T., Nakashima, E. and Kawamoto, S.: Radiation Effects Research Foundation Technical Report 19-84 (1984)
 - 41) Milton, R.C. and Shohoji, T.: Atomic Bomb Casualty Commission Technical Report 1-68 (1968)
 - 42) Schull, W.J. and Otake, M.: Radiation Effects Research Foundation Technical Report 7-86 (1986)
 - 43) 大竹正徳, Schull, W.J.: 「放射線の身体影響に関する人体データと動物実験, 放医研シンポジウムシリーズ No. 17, (松岡 理, 小林定喜編)」 pp. 69-79, 実業公報社, 東京 (1986)