

機関番号：37405

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590649

研究課題名 (和文) 原爆被爆者白血病及び類縁疾患の臨床的特性に基づいた発症リスク評価  
 研究課題名 (英文) Risk assessment based on the clinical characteristics of leukemia and the related disorders in atomic bomb survivors

## 研究代表者

岩永 正子 (IWANAGA MASAKO)

活水女子大学・健康生活学部・教授

研究者番号：00372772

研究成果の概要 (和文)：骨髄異形成症候群(MDS)の発生と放射線被曝との関連を調べるため、長崎大学原爆後障害研究施設の原爆被曝者データベースと、放射線影響研究所の原爆被曝者 LSS コホート(長崎)を用いて後ろ向きコホート研究を行った。若年近距離被曝者ほど MDS 発生率が高く、線量依存的に発生率が増加し、ERR は 4.3/Gy であった。原爆被曝後 40～60 年経過していても、MDS 発生と被曝線量には有意な線量反応関係が認められた。

研究成果の概要 (英文)：We conducted a retrospective cohort study by using two databases of Nagasaki atomic bomb survivors, Nagasaki University Atomic-Bomb Disease Institute and RERF. Patients with MDS diagnosed from 1985-2004 were identified by record linkage between the cohorts and the Nagasaki Prefecture Cancer Registry. MDS rate increased inversely with exposure distance, and showed a significant linear response to exposure dose level with an ERR 4.3/Gy. The MDS risk was significantly greater in those exposed when young. A significant linear radiation dose-response for MDS exists in atomic bomb survivors 40-60 years after radiation exposure.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：がん疫学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：がん疫学、白血病、骨髄異形成症候群、原爆被曝者集団

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 原爆投下数年後に、生存していた原爆被曝者の間に白血病が高率に発生したことはよく知られている。また、他の放射線曝露集団においても、白血病発生と放射線曝露量との関連が明らかとなっている。しかし、これ

までの原爆被曝者白血病の研究は、1950-1987 年までに発症した症例を、単純に 4 大白血病 (急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病) に分類し、さまざまな統計解析モデルに当てはめて、線量反応関係のパターンを調べることに重点を置いた評価しか行われておらず

(Tomonaga,他. 1993, RERF9-91; Preston DL,他. 1994, Radiation Res.), 臨床的特性に基づいた評価を欠いていた。

(2) 白血病類縁疾患である、骨髄異形成症候群(Myelodysplastic Syndromes : MDS)については、原爆被爆者のみならず、他の放射線曝露集団においても、放射線曝露との関連については、ほとんど研究が行われていない。MDSは、高齢者に多く発生する慢性かつ進行性の血液疾患で、骨髄中の造血幹細胞の異常のため、無効造血と呼ばれる血球産生の障害がおこり、血球減少症(貧血、血小板減少、白血球減少)、血液細胞の形態異常や機能異常、染色体異常を認め、急性骨髄性白血病(AML)に高率に移行する、前白血病病態である。MDSの病名が初めて提唱されたのは1982年で、貧血をきたす疾患のひとつと見なされていたが、2001年の造血器腫瘍の新分類以降、血液悪性腫瘍に分類されるようになった。近年高齢化している原爆被爆者にMDSの発生リスクが高くなっている可能性が懸念され、さらに、一般人の悪性腫瘍に対する放射線療法後の長期的影響としてのMDS発生も懸念されており、放射線曝露とMDS発生の関連を調査する研究が待望されていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、原爆被爆者白血病及び骨髄異形成症候群(MDS)について、詳細なリスク評価を行い、放射線誘発造血器腫瘍について、より明確な疫学知見・医学的知見を提供することを目的とする。とくに骨髄異形成症候群(MDS)に重点を置き、詳細な発生リスク評価をめざす。

## 3. 研究の方法

### (1) 被爆者症例の把握

白血病・骨髄異形成症候群(MDS)ともに、基本的には長崎県腫瘍登録データベースと、長崎被爆者データベースを連携させて被爆者症例を特定する方法をとった。ただし、白血病と骨髄異形成症候群(MDS)では、腫瘍登録の歴史的背景が異なる(注:MDSが腫瘍登録対象疾患となったのは2001年以降であり、登録が一般的に浸透していない)こと、データ解析方法が異なること、の理由により、それぞれの方法で被爆者症例を特定した。

① 被爆者骨髄異形成症候群(MDS)の特定: 研究代表者らは、2005～2006年の科学研究費(課題番号17590545)の助成によって、1980～2004年に長崎市内で発生したMDS症例(被爆者・非被爆者の区別なし)をすでに集積し、確定診断を終了していた。本研究で

は、これらの症例を長崎県腫瘍登録データベースに登録し、腫瘍登録採録者の教育をおこなって、個々の症例に対しMDS関連コードを導入した。その後、MDS関連コード対象者を網羅的に抽出後、長崎大学原爆後障害研究施設の被爆者データベースと連携させて被爆者MDSを特定した。放射線影響研究所の寿命調査研究(LSS)コホートの長崎集団におけるMDS症例の特定は、放射線影響研究所内で独自に行ってもらった。2005年以降の症例については、研究協力機関病院より直接、長崎県腫瘍登録へ登録した症例を用いた。

② 被爆者白血病の特定: 1950～1987年までに発生した被爆者白血病症例については、1990年代に研究分担者・朝長らによって、すでに診断確定が終了し、長崎県腫瘍登録データベースに集積されている既存資料を利用した。1988年以降に発生した被爆者白血病症例の特定は、長崎県腫瘍登録データベースより白血病関連コード対象者を網羅的に抽出し、登録内容の診断確定・コード修正を行い、その後、放射線影響研究所の寿命調査研究(LSS)コホートの長崎集団と連携させて被爆者症例を特定することにした。なお、成人T細胞性白血病(ATL)は、通常の白血病とは区別して特定した。

### (2) 分類と診断

白血病と骨髄異形成症候群(MDS)の臨床分類には、1980年代に提唱されたFAB分類と2001年に提唱されたWHO分類がある。一方、腫瘍登録システムにおいては、国際腫瘍登録コードの最新版(ICD-O-3)の造血器腫瘍コードがあり、FAB分類とWHO分類に対するコードが混在している。

① 骨髄異形成症候群(MDS): 腫瘍登録では、FAB分類とWHO分類を並行してコード化することにした。ただし、古い症例ではWHO分類適応が困難であることが多く、解析には、ICD-O-3コード上のFAB分類のみを用いた。MDSのFAB分類では5つの病型がある: 不応性貧血(RA), 環状鉄芽球性不応性貧血(RARS), 芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB), 移行期の芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB-t), 慢性骨髄単球性白血病(CMMoL)。

② 白血病: 単純な4大白血病分類ではなく、FAB分類、WHO分類基準に従って見直し作業をおこなった。

### (3) データ解析

① 骨髄異形成症候群(MDS)の発生リスク評

価：2つの被爆者データベース上、1985年時点での生存被爆者を母集団として特定し、2つの後ろ向きコホート解析をおこなった。放射線曝露量として、長崎大学原爆後障害研究施設の被爆者データベースと照合して特定された被爆者 MDS については被爆距離を、放射線影響研究所の寿命調査研究(LSS)コホートの長崎集団と照合して特定された被爆者 MDS については DS202 骨髄被曝線量を用いて、被爆時年齢・発症年齢・到達年齢・性別などを考慮した多変量解析を行い、被爆距離・被曝線量の MDS 発生に関するリスク推定を行った。解析方法には、Cox 回帰と Poisson 回帰を用いた。さらに、FAB 分類のうち、白血病に移行しやすい高リスク MDS 群 (RAEB, RAEB-t) と、移行しにくい低リスク MDS 群 (RA, RARS) に分けて、臨床的な分類別の発生リスクの違いも評価した。

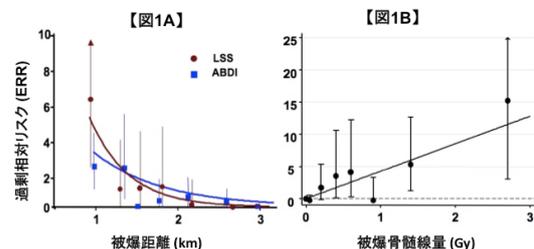
- ② 骨髄異形成症候群(MDS)の白血病進展と放射線曝露の関連：長崎大学原爆後障害研究施設の被爆者データベースと照合して特定された被爆者 MDS についてのみ、被爆距離別の白血病進展率を解析した。
- ③ 骨髄異形成症候群(MDS)の染色体異常の特性：長崎大学原爆後障害研究施設の被爆者データベースと照合して特定された被爆者 MDS についてのみ、被爆距離別の異常染色体の頻度を、従来方法と Breems らの最新方法(JCO, 2008)に従って評価した。
- ④ FAB 分類、WHO 分類に基づいた被爆者白血病の発症リスク：白血病発症リスクの解析は、既知論文との比較が重要になるため、被曝線量に基づいた詳細な解析が必要である。長崎県腫瘍登録中の白血病のうち、放射線影響研究所の寿命調査研究(LSS)コホートの長崎集団と照合して特定した症例について、FAB 分類、WHO 分類見直し作業が終了次第、放射線影響研究所の協力を得て、Poisson 解析を行う予定である。

#### 4. 研究成果

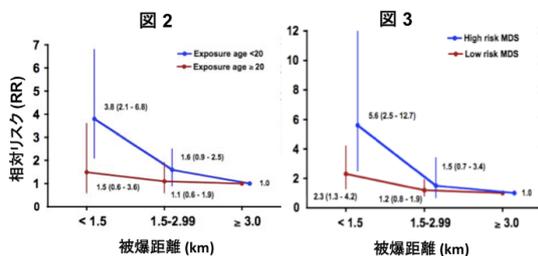
(1)原爆被爆者における骨髄異形成症候群(MDS)発生リスク：長崎大学原爆後障害研究施設の被爆者データベースの中で、1985年時点で生存し被曝距離が判明している 64,026 人の母集団(ABDI 長崎コホート)中、151 例が MDS に罹患していた。放射線影響研究所の寿命調査研究(LSS)コホートの長崎集団の中で、1985年時点で生存し被曝線量が推定されている 22,245 人の母集団(LSS 長崎コホート)中、47 例が MDS に罹患していた【表 1】。

	長崎大学被爆者コ	放射線影響研究所LSSコ
性別		
男性	24,270	8,842
女性	39,756	13,403
計	64,026	22,245
MDS FAB分類		
RA	100	34
RARS	4	1
RAEB	29	7
RAEB-t	6	3
CMML	8	0
分類不能	4	2
計	151	47

ABDI 長崎コホートにおいて、MDS 発生は近距離被曝ほど有意に高く、被曝距離 1km あたりの過剰相対リスク(ERR)の減衰は 1.2 (95% CI[信頼区間], 0.4~3.0; P<0.001) であった。これは、1km あたり ERR 70%減衰することに相当する。LSS 長崎コホートにおいても同様であった【図 1A】。また、LSS 長崎コホートにおいて、MDS 発生と被曝線量には有意な線量反応関係があり、1Gy あたりの ERR は 4.3 (95% CI, 1.6~9.5; P<0.001) であった【図 1B】。



また、性・到達年齢・誕生年を調整した解析において、MDS 発生リスクは若年被爆者(被曝時年齢 20 歳以下)で有意に高値であった【図 2】。さらに、白血病に移行しやすい高リスクの MDS(High)のほうが、白血病に移行しにくい低リスク MDS よりも近距離での発症リスクが高かった【図 3】。

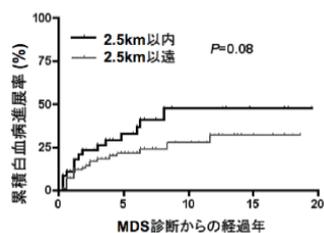


以上の結果から、原爆被曝後 40~60 年経過していても、骨髄異形成症候群(MDS)の発生と被曝線量には有意な線量反応関係が存在することを初めて明らかとなった。このことは、放射線照射した人々の長期経過観察中に発生する MDS について、臨床医は十分注意を払う必要があることを示唆する。

以上の成果は国内外の MDS 研究者から高く評価された。英文論文は米国臨床腫瘍学会

誌 (インパクトファクター、17.79) に受理された(Iwanaga M, 他, J Clin Oncol. 29(4):428-34, 2011)。国内では、第 53 回日本放射線影響学会のシンポジストとして招聘され(2010 年 10 月 20 日)、朝日新聞に研究内容が掲載された(2010 年 12 月 15 日)。

(2)原爆被爆者骨髄異形成症候群(MDS)の白血病進展と放射線曝露の関連: 2007 年時点調査までに、ABDI 長崎コホート内の被爆者 MDS151 例中、42 (27.8%) が白血病に進展していた。被爆距離 2.5km 以遠、以内で白血病進展率を比較すると、2.5km 以内の近距離被爆者のほうが、やや進展率が高い傾向にあったが、統計的有意差は認められなかった ( $P=0.08$ )。この結果は、白血病進展例の症例収集が不十分なため、未発表である。2008 年以降の白血病の見直し作業と連携させ、白血病のなかで MDS から進展した症例の把握が可能になると思われる。さらなる調査が必要である。



(3)原爆被爆者骨髄異形成症候群(MDS)の染色体異常の特性: ABDI 長崎コホート内で発生した骨髄異形成症候群(MDS)151 例中、107 例から G バンド法による染色体検査結果が得られ、被爆距離との関連を調べた。107 例中 52 例は正常核型、55 例 (51%)は異常核型であった。異常核型を示した 55 例中、19 例が被爆距離 <1.5 km, 16 例が被爆距離 1.5-2.99km, 20 例が被爆距離 3.0-10.0 km であった。染色体異常のなかで、複雑型染色体異常の頻度を調べると、従来方法および Breems らの方法いずれにおいても、被爆距離 <1.5 km の症例が、1.5-2.99km や 3.0-10.0 km で被曝した症例よりも、あきらかに頻度が高かった。特に、被爆距離 <1.5 km の近距離被爆者に発生した高リスク MDS 症例は、複雑な染色体異常を呈する頻度が高かった。この結果は、2011 年 4 月の第 2 回日本血液学会国際シンポジウムおよび 2011 年 5 月の第 11 回国際 MDS シンポジウムの演題に採択され、発表予定である。

(4) FAB 分類、WHO 分類に基づいた被爆者白血病の発症リスク: 長崎県腫瘍登録中の白血病を、一症例ずつ慎重に見直し作業を行った。これまでに、312 例の腫瘍登録中の白血病症例を 2 度見直し、そのうち 74 例につい

て、正しい FAB 分類コード、WHO 分類コードへの修正を行った。2010 年度末時点において、まだ作業は終了していない。リスク評価のためには、正しい病型分類が必須であるため、今後も慎重な見直し作業を行う予定である。見直し作業終了後、MDS と同様の方法で病型別の発症率と被曝線量との関連を解析する予定である。

(5)成人 T 細胞性白血病(ATL): ATL の専門家である長崎大学病院臨床検査学講座の山田恭暉准教授の研究協力により、1990-2005 年間に長崎県腫瘍登録に登録された ATL 症例のうち、長崎市内発症例 360 例の見直しとコーディングを終了した。見直し作業終了後、MDS と同様の方法で病型別の発症率と被曝線量との関連を解析する予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, (他 7 名), Miyazaki Y, (他 4 名), Tomonaga M. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: a Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. J Clin Oncol. 29(4):428-34, 2011.
- ② Iwanaga M, (他 4 名), Miyazaki Y, (他 7 名), Tomonaga M. Relationship Between Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Radiation Exposure in Nagasaki Atomic Bomb Survivors. Blood, 2009, 113 (8): 1639-1650.
- ③ 岩永正子. 話題: 長崎原爆と MGUS. 血液・腫瘍科 (科学評論社), 59(1): 64-72, 2009.

[学会発表] (計 8 件)

- ① 岩永正子. 原爆被爆者における白血病・MDS など血液疾患の疫学と病態. 第 53 回日本放射線影響学会シンポジウム, 2010 年 10 月 20 日, 京都テルサ
- ② 宮崎泰司. 血液疾患のコーディング: 造血器腫瘍の臨床と WHO 分類. 第 17 回地域がん登録全国協議会総会研究会, 2008 年 9 月 11 日, 長崎大学医学部良順会館.
- ③ 朝長万左男. 原爆白血病患者の過去・現在・未来. 第 49 回原子爆弾後障害研究会. 2008 年 6 月 8 日, 長崎原爆資料館

[図書] (計 6 件)

- ① 朝長万左男, 岩永正子, 宮崎泰司. 「新原爆放射線の人体影響」 [担当部分] 後障害 III. 後障害の種類-放射線疫学の知

- 見 1. 原爆被爆（生存）者，2) 部位別がんリスク， m. 白血病・骨髄異形成症候群(MDS)， 文光堂， 2011， 印刷中。
- ② 朝長万左男 (I. 基礎)， 岩永正子 (II. 疫学)， 宮崎泰司 (V. 治療)， 他多数. 「みんなに役立つ骨髄異形成症候群 (MDS) の基礎と臨床 (朝長万左男 編)」， 2008 年， 医薬ジャーナル社. 総頁 314.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩永 正子 (IWANAGA MASAKO)  
(2008 年度)  
長崎大学・院医歯薬学総合研究科・助教  
(2009 年度～2010 年度)  
活水女子大学・健康生活学部・教授  
研究者番号：20590649

### (2) 研究分担者

宮崎 泰司 (MIYAZAKI YASUSHI)  
長崎大学・院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：40304943

<2009 年度までの研究分担者>

朝長 万左男 (TOMONAGA MASAO)  
長崎大学・院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：40100854

### (3) 連携研究者：なし

### (4) 研究協力機関と主な研究協力者

- ① 長崎県腫瘍登録室  
早田みどり 室長
- ② 放射線影響研究所疫学部  
陶山 昭彦 部長  
早田みどり 副部長
- ③ 放射線影響研究所統計部  
Wan-Ling Hsu 博士
- ④ 長崎大学医学部原研情報室  
三根 真理子 准教授、他
- ⑤ 長崎市原爆被爆者健康管理センター  
松尾 辰樹 センター長、他
- ⑥ 日赤長崎原爆病院血液内科  
高崎 由美 医師、他
- ⑦ 長崎市民病院血液内科  
山村 政臣 医師、他
- ⑧ 長崎市成人病センター血液内科  
木場 隆司 医師、他
- ⑨ 聖フランシスコ病院血液内科  
吉田 善春 医師、他
- ⑩ 長崎大学病院血液内科  
波多 智子 医師、他
- ⑪ 長崎大学病院臨床検査学講座  
山田恭暉 准教授
- ⑫ 米国 Hirosoft International 社  
Dale L. Preston 博士 (統計手法の相談)