

ISSN 1881-7297

日本保健物理学会専門研究会報告書シリーズ

Vol.7 No.1

医療放射線リスク専門研究会報告書

2010年5月

日本保健物理学会

日本保健物理学会専門研究会報告書シリーズ ISSN 1881-7297  
Vol. 7, No. 1, 医療放射線リスク専門研究会報告書

---

2010年5月

発行者 日本保健物理学会企画委員会  
発行所 日本保健物理学会  
〒104-0031 東京都中央区京橋 2-2-11  
文献堂ビル 3F 日本保健物理学会事務局  
TEL : 03-3548-0342  
FAX : 03-3548-0344  
E-mail : [jhps@wwwsocnii.ac.jp](mailto:jhps@wwwsocnii.ac.jp)  
<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jhps/index.html>

# 医療放射線リスク専門研究会報告書

2010年5月

日本保健物理学会  
医療放射線リスク専門研究会

## まえがき

医療において放射線が不可欠な存在であることに議論の余地はない。しかし、医療放射線といえども他の放射線と同様にリスクがあり、放射線防護を行う必要がある。診断や治療に利用される放射線は便益がはっきりしているだけに、そのリスクを正当に評価することが難しく、あるときはリスクが無視され、あるときは逆に過大視されて不安を招く。では、医療放射線のリスクをどのように理解し対峙するのが正当であるのか。医療放射線リスク専門研究会を立ち上げるに当たって、私たちが抱いた第一の問題意識である。

2004年2月10日に読売新聞が1面のニュースとして報道した英オックスフォード大学グループの論文「診断 X 線による発がんのリスク:英国および 14 か国の評価」は、日本の医療放射線利用に不安をもたらした。日本で年間に発症するがんのうち3.2%が、診断に使われている放射線によるものであると指摘する論文は、大きな論争を呼んだ。リスクが過大に評価されている、あるいは便益との比較がされていないために無意味であるなど、痛烈な批判が浴びせられた。一方で、この論文の本当の問題点を私たちは正しく評価してこなかったのではないか。これが第二の問題意識である。

そこで、関連する論文を改めてレビューし、私たちがなりのコメントをまとめる取り組みを行うことにした。その中で、ICRP、BEIR VII、UNSCEAR およびフランス科学アカデミーといった、国際機関や国際的に影響を与える機関の報告書に記述された低線量放射線リスクに対する見解にも注目した。専門研究会には、医療現場で働く診療放射線技師、放射線疫学、放射線生物、放射線防護に関わる専門家が参加し、自由な討論を通して多面的な視点で問題の本質に迫るようにした。

診断で受ける放射線量のレベルでは、発がんリスクが大きくないことは間違いないであろう。しかし、それをゼロとみなしてよいのか、あるいは繰り返し診断を受けると加算的に働いて小さくないリスクになってしまうのか。とくに、従来の X 線検査と比べて二桁は高い線量をもたらす CT 検査の場合、このような問題に対する関心が国際的にも高まっている。CT が種々の疾患の診断に適用されるようになり、便益も大きくなってきているように見える。だからと言って、便益が大きいことからリスクを気にかける必要がないというのでは、人々は納得しないであろう。まずリスクを理解した上で便益を知ることの重要性がそこにはある。

本専門研究会の議論は限られた時間の中で限られた人数で行われたものではあるが、医療放射線リスクに新たな視点をもたらすものと信じる。

主査 甲斐倫明

### 医療放射線リスク専門研究会メンバー

主査	甲斐 倫明	大分県立看護科学大学
	太田 勝正	名古屋大学
	小野 孝二	大分県立三重病院
	酒井 一夫	放射線医学総合研究所
	長谷川 隆幸	東海大学医学部附属病院
幹事	伴 信彦	大分県立看護科学大学
	福士 政広	首都大学東京
	吉永 信治	放射線医学総合研究所

## 目次

1. 医療被ばくのリスクに関する論文のレビュー .....	1
1.1. 診断放射線による発がんリスク評価に関する論文 .....	1
1.1.1. Brenner, D., Elliston, C., Hall, E. & Berdon, W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol 176, 289-296 (2001). .....	1
1.1.2. Berrington de González, A. & Darby, S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 363, 345-351 (2004). .....	2
1.1.3. Chodick, G., Ronckers, C.M., Shalev, V. & Ron, E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. Isr. Med. Assoc. J 9, 584-587 (2007). .....	4
1.1.4. Berrington de González, A. et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Arch. Intern. Med 169, 2071-2077 (2009). .....	5
1.2. 診断放射線のリスクについての新たな疫学調査に関する論文 .....	6
1.2.1. Hammer, G.P. et al. A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. Radiat. Res 171, 504-512 (2009). .....	6
1.2.2. CT 被ばくに関するコホート研究の現状 .....	8
2. 低線量放射線の発がんリスクに関する主要国際機関の見解 .....	10
2.1. ICRP .....	10
2.1.1. 基本的な考え方 .....	10
2.1.2. 放射線反応に関する基本的データの意味合い .....	10
2.1.3. 低線量の疫学データの意味合い .....	11
2.1.4. LNT モデルの意義 .....	12
2.2. BEIR VII .....	13
2.2.1. 基本的な考え方 .....	13
2.2.2. 生物学的証拠 .....	13
2.2.3. 疫学的証拠 .....	14
2.2.4. その他 .....	14
2.3. UNSCEAR .....	15
2.3.1. 基本的な考え方 .....	15
2.3.2. UNSCEAR2000 年報告書附属書 G “Biological effects at low radiation doses” .....	15
2.3.3. UNSCEAR 2006 年報告書の関連する内容 .....	17
2.4. フランス科学アカデミー・医学アカデミー共同報告 .....	18
2.4.1. 基本的な考え方 .....	18
2.4.2. 疫学データの位置づけ .....	18

2.4.3. LNT モデルに対する疑問の提起.....	18
2.4.4. 発がんの線量反応関係に関する姿勢.....	18
2.4.5. 放射線防護上の意味合い.....	19
3. 医療被ばくのリスクに関する議論.....	20
3.1. 争点は何か.....	20
3.2. 科学的論点の整理.....	21
3.2.1. 生物学的考察.....	21
3.2.2. ヒトにおけるエビデンス.....	21
3.3. リスク論的論点の整理.....	22
3.3.1. リスクモデルとしての LNT の是非.....	22
3.3.2. リスクの知覚と表現方法.....	22
3.3.3. リスク評価の意義.....	23
4. 医療被ばくのリスクの理解に向けて.....	24
5. 結論.....	32
参考文献.....	33

## 1. 医療被ばくのリスクに関する論文のレビュー

CTの普及に伴う医療被ばくの増加を反映して、2000年以降、医療被ばくのリスクをテーマにした論文が、著名な学術誌に相次いで掲載されている。内容的にこれらは二つに大別される。一つは従来の疫学的知見をベースに診断放射線による発がんリスクを評価したもの、もう一つは診断放射線のリスクについての新たな疫学調査に関する報告である。

本専門研究会では、医療放射線に対するリスク評価の現状を俯瞰し、議論のポイントを明確にするために、これらの中からいくつかの論文をピックアップしてレビューを行った。以下、それぞれの論文の概要を紹介し、手法や結論の妥当性および論点をまとめる。

### 1.1. 診断放射線による発がんリスク評価に関する論文

#### 1.1.1. Brenner, D., Elliston, C., Hall, E. & Berdon, W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol 176, 289-296 (2001)<sup>1</sup>.

##### (1) 論文の概要

###### <目的>

- 小児CT検査の被ばくによるがん死亡の生涯リスクを推定。

###### <方法>

- 小児も成人と同じ撮影条件でCT検査を受けているものと想定。
- CT検査時の臓器線量は英国NRPBのデータを利用。これは成人に対する値であるため、実効線量について小児に対する別の報告値との比をとり、その比を用いて小児に対する臓器ごとの線量を推定。
- 臓器線量の荷重平均をとり、消化管、乳房、造血組織、肺、その他の部位の重み付け線量を算出。BEIR V報告より引用した、被ばく時年齢ごとの単位線量あたり生涯がん死亡率をこれに乗じて、生涯がん死亡率を算出。

###### <結果・考察>

- 小児の場合、成人と同じ設定(mAs)では受ける線量が大きい。
- 小児は成人に比べて単位線量あたりのがん死亡リスクが高い(年齢が低くなるにつれ、リスクは上昇する)。
- 1歳児がCT検査によって被るがん死亡リスクは腹部で0.18%、頭部で0.07%と見積もられ、成人よりも一桁高い。
- 米国においてCT検査を受ける小児60万人のうち、500人がCT検査によるがんで死亡すると見積もられる。
- 小児を対象とした検査の場合には設定を下げても同等の画質が得られる。
- CT検査のリスクとメリットのバランスはメリットの方に傾いているが、小児の場合に設定を下げることに積極的に取り組むべきである。

## (2) 妥当性と論点

小児の CT 被ばくによるがん死亡リスクを定量評価し、安易な利用に警鐘を鳴らした論文である。独自の測定等を行っておらず、文献等の情報を組み合わせてリスクを推定している。そのため、臓器線量の算出方法が多少変則的ではあるが、全体の方法論として大きな問題はない。したがって、「1 歳児の CT 検査によるがん死亡リスクは、成人よりも一桁高い」という結論は、成人との比較のための数字としては妥当と思われる。

問題は、がん期待死亡数の扱いである。「米国において CT 検査を受ける小児 60 万人のうち、500 人が CT 検査によるがんで死亡する」という見積もりを、かなり断定的に提示している点が気になる。低線量による理論的なリスクを、LNT モデルに基づいて多くの人数に適用し、がん死亡数を算定することは大きな不確実性を伴う。CT による被ばく線量は必ずしも低線量と片付けることはできないが、その辺りの考察を加えることなく、ただ算定値を示すだけでは、数値が独り歩きしてしまうおそれがある。

まとめると、小児の CT 検査に関わる医療関係者が、被ばくのリスクを念頭に置きながら、最適化された条件で検査を実施するよう注意を喚起したという点で、この論文は評価されるべきである。しかし、低線量放射線リスクの不確実性についての議論が不足しているため、「CT 検査＝がん」と短絡的に解釈され、患者および医療者が過剰に反応してしまう可能性が懸念される。

### 1.1.2. Berrington de González, A. & Darby, S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363, 345-351 (2004)<sup>2</sup>.

#### (1) 論文の概要

##### <目的>

- X線診断による発がんリスクを、英国および他の14の先進国(豪州、カナダ、クロアチア、チェコ、フィンランド、ドイツ、日本、クウェート、オランダ、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、スイス、米国)について評価。

##### <方法>

- がん発生率を指標として、75歳までの累積リスクを評価。
- 食道、胃、結腸、肝臓、肺、膀胱、甲状腺については、原爆被爆者のデータを基に過剰相対リスクが線量に対して直線的に増加するとしたモデルを使用。白血病と乳がんは、過剰絶対リスクモデルにより評価。
- CLL、リンパ腫、多発性骨髄腫は評価対象から除外。
- 検査頻度の情報は、英国 NRPB の報告書と UNSCEAR 2000 年報告に依拠。
- 臓器別線量は、NRPB およびフィンランド STUK のデータにより推定。

##### <結果—英国についての評価>

- X線診断の寄与リスクは0.6%と推定。これは男女合わせて700例の発がんに相当。
- 放射線の寄与リスクが最も大きいのは、男性では膀胱がん、女性では結腸がん。
- ほとんどの放射線誘発がんは、40歳頃から上昇し始め、70歳でもまだ上昇が続く。
- 検査項目別では、CTの寄与が最も大きく、次いで注腸造影、骨盤・臀部撮影。

- 放射線発がんのうち、新生児の診断によるものは全体の 3%、小児期(1～14 歳)の診断によるものは 19%を占める。
- 感度解析で種々のパラメータを変化させると、リスク評価値は 40～269%の範囲で変動。

#### <結果—各国との比較>

- X 線診断の頻度は英国が最も低く、日本が最も高い。
- X 線診断の寄与リスクは日本が 3.2%で最も高い。これは年間 7587 例の発がんに相当。
- 人口当たりの CT 装置の台数に関して、日本はヘルスケアレベル 1 の国の平均より 3.7 倍高い。この比を CT 検査の頻度に反映させると、日本の寄与リスクは 4.4%(年間 9905 例の発がんに相当)になる。
- 日本以外の国では、寄与リスクは 2%未満。

#### <考察>

- 同様のリスク評価は、過去に米国とドイツについて行われているのみ。米国における推定寄与リスクは本研究の方が 2 倍近い値になったが、その原因として、本研究が発がん死亡率ではなくがん発生率を評価したこと、X 線診断の頻度が近年増加していることが考えられる。
- 通常の X 線診断に関しては、成人より小児の線量の方が低いと思われるが、CT に関しては小児の方が高い。年齢による臓器線量の違いを考慮に入れると、小児期の CT に由来するがん発生数は 9 例から 16 例に増える。
- 英国ではがんの 20%は 75 歳以上で診断されている。したがって、全年齢におけるがん発生数は本研究の推定値より 20%程度高くなることを見込まれる。
- 本研究のリスク推定は種々の仮定に基づいており、不確実性を含んでいる。過大評価になっている可能性はあるが、極端に過小評価しているとは考えにくい。

## (2) 妥当性と論点

全国紙の一面で取り上げられたため話題になったが、内容自体に目新しさはなく、方法論に関しても、とくに問題点は認められない。

最も議論になるのは、この種の評価が前提とする「しきい値なし」の仮定であろう。とくに、1 回当たりの線量が低い検査について、多数のデータを足し合わせてもよいかという点である。しかし、論文中のデータを見ると、いずれかの臓器の線量が 10mGy を超える検査が、放射線発がん全体の 4 割以上を誘発している計算になるので、必ずしも極端に低い線量ばかりを足し合わせているわけではない。

この論文に対しては、さまざまなコメントが寄せられている。例えば、Lancet 誌の同じ号で Herzog と Rieger<sup>3</sup> は、評価の基になる原爆被爆者のデータについて“best available”であるとしながらも、残留放射線や内部被ばくが考慮されていないことが問題だと述べている。しかし、それらの寄与は直接放射線に比べて小さく、その問題を回避するために内部コントロールが設定されているという点を無視している。また、UNSCEAR<sup>4</sup>やBEIR<sup>5</sup>等では原爆データと他の疫学データとの整合性が検討されているが、それについては言及していない。Herzog と Rieger はまた、フラットパネルに関する一論文を引用して、検出系がデジタルになることで線量は下がると言い切っているが、実態は必ずしもそうではない。

Lancet の 6 月 5 日号には、さらにいくつかのコメントが掲載されている。その中で Tubiana ら<sup>6</sup>と Simmons<sup>7</sup>は LNT 批判を展開しているが、著者らが反論しているように、これらの主張は少数の論文

に立脚しており、広範なレビューを行った上での結論ではない。一番問題なのは、「影響がない」と「検出できない」ことを同列に扱っている点である。

一方、Picano<sup>8</sup> のコメントは全く逆で、この論文はリスクを過小評価しているというものである。確かに近年の CT の普及は目覚ましく、その点は十分に考慮されていない可能性はある。しかし、核医学診断が含まれていないという指摘は論文の範囲を逸脱するものであるし、発がんリスクの評価だけでは不十分で、不妊、老化、胎児影響も考慮すべきだという指摘に至っては、診断の線領域を考えるとほとんど論外である。

Nagataki<sup>9</sup> および Debnath<sup>10</sup> は、X 線診断のリスクが評価される一方、便益が無視されているとコメントしており、先の Herzog と Rieger<sup>3</sup> も同様の指摘をしている。X 線診断の適用を考慮する上で便益に目を向けることは不可欠であるが、この論文はそもそもリスク評価を目的としたものであるから、論文に対するコメントとしては必ずしも適切ではない。

リスク評価とは、不確実な情報しか得られない状況の下で、ある活動や現象がもたらすインパクトについて、総合的な見積もりを行うものである。管理の必要性や程度について合理的な判断を下すために、情報を整理・統合するプロセスである。それを固定的ながん発生数の計算にとらえてしまうから、評価の不完全さをあげつらうことになる。

総合すると、この論文自体には大きな問題は見当たらないが、一部の専門家や医療関係者が過剰に反応し、本来の趣旨から外れたところで極端な主義主張を展開しているように思われる。

1.1.3. Chodick, G., Ronckers, C.M., Shalev, V. & Ron, E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. *Isr. Med. Assoc. J* 9, 584-587 (2007)<sup>11</sup>.

#### (1) 論文の概要

##### <目的>

- イスラエルにおける年間小児 CT 診断件数と臓器線量から、過剰生涯がん死亡を推定。

##### <方法>

- イスラエルで実施した Maccabi の調査結果(イスラエルの 18 歳以下の人口の 26%をカバー)を外挿して、年齢別、性別の年間 CT 診断件数(1999-2003)を推定。
- 報告されている CT 診断からの臓器線量を使用。
- 原爆被ばく生存者からのリスク推定法を利用し、18 歳までを対象に、年齢別、性別、スキャン部位別のリスクを推定。

##### <結果>

- イスラエルにおける CT 診断件数は、1999-2003 に年間 17,686 件数(男:8256、女:9430)。
- 頭部の線量は、3 歳未満で 130mGy、16-18 歳で 30mGy まで減少し、腹部線量では、51mGy から 24mGy に年齢と共に減少。
- 年間の CT 診断から計算された死亡リスクは 9.5 人(頭頸部:4.42、その他:5.08)。これは 0.29% の過剰がん死亡に相当。

##### <考察および結論>

- 推定値の不確かさは大きいですが、過剰がん死亡の計算値(0.29%)は、米国の推定値 0.35%と近い値であり、小さいリスクとはいえ無視できるとはいえない。

- リスク推定の不確かさを考慮すると、この結果は慎重に解釈すべきであるが、放射線防護の観点から線量の低減化(防護の最適化)に努める必要があることを示唆している。

## (2) 妥当性と論点

小児は成人よりも放射線感受性が高いことおよび CT 線量は成人の約 50%高いにもかかわらず小児のCTリスク推定がされていないことに著者らの問題意識があり、この研究に至ったと考えられる。とくにイスラエルは頭部白癬菌の治療での甲状腺がんと乳がんを誘発した歴史があり、医療における放射線防護に対して積極的となる背景がある。

リスクの推定には、Brenner ら<sup>1</sup>(1.1.1 参照)と同じ方法論を採用している。オリジナルのリスク推定ではなく、Brenner らの計算した単位線量あたりの年齢別生涯過剰死亡確率を利用するなど、Brenner 論文の与えている影響は大きい。

議論の焦点となるのはリスク推定の不確かさであり、それはこの論文に限った問題ではない。この線量レベルでの生物学的な実験研究と疫学的な小児コホート研究の必要性が高まっている。

不確かさはあるものの、推定されたリスクは比較的小さい。小さいリスクを benefit との関係で理解するか、他のリスクと相対的に理解するかなど種々の捉え方がある。いずれにせよ、二つの観点を見逃してはならない。一つ目はリスク推定の中味、つまり、どのような前提とデータを使用して行ったかということ、二つ目はその結果の解釈、つまり、数値のもつ不確かさを理解して適用限界を明らかにしておくことである。

### 1.1.4. Berrington de González, A. et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Arch. Intern. Med 169, 2071-2077 (2009)<sup>12</sup>.

#### (1) 論文の概要

##### <目的>

- 米国における CT 検査件数の推定値を基に、発がんリスクを計算。

##### <方法>

- 米国の 2451 施設の CT 利用調査から得られたデータと保険請求の情報を併合して、年間の CT 検査件数を推定。性別年齢別の頻度推定には、民間保険データベース(NCID)を利用。
- CT 被ばくから放射線誘発がんの発生までに 5 年のタイムラグがあると仮定。NCID のデータに基づき、6 か月までに死亡する確率を 2.8%、1 年を 4.3%、3 年を 7.4%、5 年を 11%として、計算対象から除外。
- FDA の全国調査結果を基に撮影条件を設定し、CT-EXPO で臓器線量を計算。6 種類の CT モデルの違いを考慮して平均値を使用。
- BEIR-VII を基本に、モデルに含まれていない部位を追加した修正モデルを利用して、放射線誘発がんの発生数を計算。
- リスクモデルのパラメータおよび線量率効果係数の不確かさ、原爆被ばく者のデータを米国人に適用する際の不確かさを考慮して、モンテカルロ法により 95%信頼限界を算出。

##### <結果>

- 2007 年の米国内の CT 検査によって、将来的に約 29,000 (95%信頼限界: 15,000–45,000) のがんが発生すると推定。

- 検査部位別に見ると、腹部と骨盤 14,000 (6,900–25,000)、胸部 4,100 (1,900–8,100)、頭部 4,000 (1,100–8,700) の寄与が大きい。
- 発がん部位別では、肺がん 6,200 (2,300–13,000)、大腸がん 3,500 (1,000–6,800)、白血病 2,800 (800–4,800) と続く。
- 推定されたがん発生の 3 分の 2 が女性。これは、診断件数の 60% が女性であること、胸部スキャンで肺や乳房のリスクが高いことによる。

#### <考察>

- 低エネルギーの X 線に対する RBE の不確かさを考慮すると、リスク推定値は 100% 増大する可能性がある。
- 原爆データで得られていない頻度の低いがんの不確かさを考慮すると、推定値は 20% 過小評価である可能性がある。
- 臓器線量評価および CT の診断件数の不確かさは、それぞれ ±15%、±30% の変動をもたらす。
- Brenner と Hall は、米国におけるがんの 1.5% から 2% が CT 診断によるものであると推定したが、本研究では、2007 年の診断件数が今後も継続するという仮定の下、2% と推定した。

#### (2) 妥当性と論点

Lancet に掲載された論文<sup>2</sup> (1.1.2 参照) と同じ著者が、米国の CT 診断の現状を基にリスクを推定したものである。基本的な方法は Lancet 論文と同じであり、計算の前提となっている米国のデータ、BEIR-VII<sup>5</sup> のリスクモデルを正しいとするならば、不確かさ分析も含めて大きな問題はない。

リスク計算の最大のポイントは、原爆被ばく者のデータを CT の被ばくに適用することの可否であろう。CT が比較的高い被ばくをもたらすとは言え、繰り返し照射を行わない限り、原爆被ばく者で発がん率の有意な増加が認められる 100~200mGy の線量に達することはない。したがって原爆被ばく者のデータに基づいて CT 被ばくのリスクを推定することは、低線量率ないし分割照射の効果を特段考慮しないことを意味する。

国際的に標準とされる線量率効果の理論に従えば、低線量被ばくでの発がんリスクは線量率に依存しない。しかし、生物研究から得られている知見は必ずしもそれを支持しない。このギャップを埋めるために、理論を検証する実験モデルを考案するとともに、CT 診断を対象にした疫学研究によって発がんリスクを実際に確認することが必要であろう。

### 1.2. 診断放射線のリスクについての新たな疫学調査に関する論文

#### 1.2.1. Hammer, G.P. et al. A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. Radiat. Res 171, 504-512 (2009)<sup>13</sup>.

##### (1) 論文の概要

###### <要旨>

ミュンヘン大学小児病院で 1976~2003 年に診断用 X 線を受けた小児 92,957 人を対象としたコホート研究が実施された。エンドポイントはがん罹患で、ドイツの小児がん登録を用いて 1980~2006 年に 87 症例のがん罹患が確認された。このうち白血病が 33 症例、リンパ腫が 13 症例、中枢神経系腫瘍が 10 症例、その他の腫瘍が 31 症例含まれた。研究対象者の個々について、面積線量

(Dose Area Product)等の被ばくパラメータおよび変換係数を用いて線量が再構築され、その中央値は  $7\mu\text{Sv}$  であった。全がんの標準化罹患比(SIR)は 0.99(95%CI:0.79-1.22)であった。全がん、白血病、固形腫瘍のいずれも線量とSIRとの間の傾向性はなかった。また、リスクに男女差はなかった。

#### <方法>

- 研究対象

ミュンヘン大学 Dr.von Hauner 小児病院で 1976～2003 年に診断用 X 線を受け、初回検査時に 14.5 歳未満であった小児が対象となった。初回検査後 6 カ月以内のがんと診断された小児は除外された。

- データ源

上記病院で実施された全ての診断用放射線の手技について 1976 年に電子システム化が導入された。このシステムには患者の基礎的情報以外にも検査部位、被ばくパラメータ等の情報を含んでいる。また、1998 年には Radiological Information System (RIS) が導入された。これらの情報が患者の属性等の確認や線量評価に用いられた。

- 線量評価

全検査の 96% について線量再構築が行われた。約 3.7% の患者は CT 検査 (1997 年に導入)、あるいは造影剤を用いた検査のため、線量再構築はなされなかった。入射線量あるいは面積線量から臓器線量および全身線量への変換は、「PAEDOS」を用いて計算され、変換係数として、全ての検査種類、標的臓器、患者の年齢毎にモンテカルロ計算に基づいた数値が、ソフトウェア「PCXMC」を用いて決定された。このモンテカルロ計算は、被ばく時年齢、検査の種類、標的臓器、面積線量、ビーム方向、患者の位置、線源と検出機との距離、ディメンジョン、管電圧、フィルタをパラメータとした数学ファントムが用いられた。解析には累積実績線量が用いられた。線量が欠損している場合、同じ年に実施された検査の同じ性・年齢での平均線量が割り当てられた。

- 症例の確認と人年計算

ドイツ小児がん登録を用いて 1980～2006 年に 15 歳未満で診断された症例が確認された。また、放射線科での初診時からがん診断時、15 歳の誕生日、2006 年 12 月 31 日のいずれか早い時点までの人年が計算された。

- データ解析

解析は、全がん、全白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、その他の全がんについて行われた。外部比較として、ドイツ小児がん登録による西ドイツの罹患率データを基準とした SIR が計算された。また、内部比較として、ポアソン回帰による罹患率比が計算された。診断・被ばく情報で患者を 5 つの群 (高死亡リスク群、高がん罹患群、早産児、高被ばく群:CT 受診者と造影剤投与者、RIS 群:検査理由・診断情報が欠如している群) に分類して、がんリスクが比較された。

#### <結果>

- コホート

解析対象は合計 92,957 人で、うち男児が 50,005 人、女児が 41,432 人、性別不明が 1,520 であった。1 年間に平均 3,423 人がコホートにエントリーされ、エントリー時の平均年齢は 5.6 歳、

また、22.1%が1歳未満、9.8%が1歳時にエントリーされた。全体の23%が1998年以降にエントリーしたRIS群であった。平均追跡年数は7.8年で、がん罹患は87人(男児52人、女児35人)確認された。うち、17人がRIS群であった。

- 被ばく線量

診断用X線検査を受けた回数は、対象者の59%が1回、19%が2回、8%が3回、14%が4回以上であった。また、最大は120回であった。1検査あたりの線量は、検査年によって変動が見られ、中央値は1976年に $18\mu\text{Sv}$ 、2002年に $3\mu\text{Sv}$ であり、とくに1982年に大幅に低下した。また検査時年齢によっても変動があり、0歳で最大( $25\mu\text{Sv}$ )、12-14歳で最小( $1\mu\text{Sv}$ 未満)であった。個人累積線量の中央値は $7\mu\text{Sv}$ でその範囲は0-343.4mSvであった。このうち、1mSv以上が1,984人、10mSv以上が77人、100mSv以上が7人であった。線量に男女差は見られなかった。CT検査や造影剤の検査の大部分は、高死亡リスクの小児に対する検査であった。

- 外部比較

全体のSIRは0.99(95%CI:0.79-1.22)で、男女差はなかった。中枢神経系腫瘍のSIRのみ統計学的に有意であった(0.52:95%CI:0.25-0.95)。SIRと線量あるいは検査回数との間に傾向性は見られなかった。

- 内部比較

相対リスク(罹患率比)は、年齢と性を調整した場合と調整しない場合で同じであった。全対象者では全がん、白血病とリンパ腫、固形がんのいずれも罹患率比と線量との間の傾向性がなかった。また、高死亡リスク群では、 $10\mu\text{Sv}$ 以上で白血病・リンパ腫罹患率が有意ではないが低かった。一方、他の群では逆に高かった。

## (2) 妥当性と論点

本研究は、線量評価の対象が1施設での放射線診断のみであり、他施設で受けた医療被ばくについては考慮がなされていない。また、CT検査については線量評価がなされていない。さらに、線量の中央値が $7\mu\text{Sv}$ で、1mSv以上の被ばくを受けた小児はわずか2%と、がんリスクを検出するためには線量が低すぎる。これらは著者らも論文で述べているとおり、本研究の主な限界である。一方、本研究は、診断用放射線による被ばくの影響を大規模な小児コホートを対象として調べた世界初の研究として高く評価される。また、個人の曝露評価がなされていること、完全性の高いがん登録が利用されていることも強みである。近い将来、本研究をモデルとして、CT検査を受診した小児を対象とした疫学研究が実施され、その結果が報告されることが予想される。

### 1.2.2. CT被ばくに関するコホート研究の現状

まだ論文として発表されてはいないが、CT検査による被ばくの影響に関する疫学研究が欧州を中心に進められている。その主なものを以下に紹介する。

#### (1) 国際がん研究機関(IARC)での国際共同プロジェクト:CHILD-MED-RAD

EUの研究資金を得て、デンマーク、英国、ドイツ、フィンランド、スウェーデン、フランス、スペイン等、欧州を中心とする複数の国におけるコホート研究の可能性を評価し、将来のプール解析の可能性を模索している。

## (2) 英国のコホート研究

英国ニューカッスル大学の Dr. M. Pearce を研究代表者として、米国 NCI らとの共同でレトロスペクティブコホート研究が進行している。1985-2002 年に 22 歳未満で CT 検査を受けたと確認された英国の約 20 万人が対象となっている。1985-2009 年のがん罹患および全死亡が追跡されている。白血病についてはコホート内症例・対照研究も実施する計画である。

## (3) カナダ

トロント大学、Cancer Care Ontario の Dr. Vicki Kirsh を研究代表者として、レトロスペクティブコホート研究が進行している。18 歳未満で 1985-2006 年に CT 検査を受けたオンタリオ州の約 27 万人が対象となっている。英国の研究と同様、白血病のコホート内症例・対照研究も計画されている。

## (4) その他

デンマーク、ドイツ、フランス、スウェーデン、フィンランド、台湾、イスラエル等でコホート研究の実施可能性が評価されている。いずれも、がん登録が全国的に整備されているか、CT 検査に関する電子化された情報が利用可能な地域・国での疫学研究である。

## 2. 低線量放射線の発がんリスクに関する主要国際機関の見解

CTの普及に伴って放射線診断による患者線量は増加傾向にあり、1回の検査で数十 mGyの被ばくを受けることも稀ではない。これは、明らかな放射線影響が観察される線量よりも一桁小さいが、かといって無視できるほど小さな線量でもない。それでは、この線量域の放射線影響、とりわけ放射線発がんについて、現状でどのような科学的根拠があるのか。この点を明確にするために、主要国際機関の最近のレポートをレビューし、それぞれの見解を比較検討した。ICRP、BEIR VII、UNSCEAR、フランス科学アカデミー・医学アカデミーが、低線量放射線の発がんのリスクを、どのような根拠に基づいてどう考えているかを以下にまとめる。

### 2.1. ICRP

#### 2.1.1. 基本的な考え方

ICRPは、放射線防護の基本的枠組みを作成する際に、しきい値のない直線モデル(LNTモデル)をベースにしてきたことは放射線防護関係者であれば周知のことである。しかし、「LNT仮説」と呼ばれてきた時代とは、分子細胞生物学から疫学までの放射線基礎科学がリスク推定に提供する情報量に大きな違いがあり、ICRPはPub.103<sup>14</sup>ではLNTモデルと呼ぶに至っている。LNTモデルが単なる原爆データの高線量からの直線で外挿したという意味合いとは明らかに違うことは理解されていない。

ICRPは、約100mSv以下の線量範囲での放射線発がんリスクの推定にあたって、

- 放射線反応に関する基本的データの意味合い
- 動物の腫瘍形成の定量的側面
- 一般に100mSv以上の線量における疫学データ

の3点に注意して、リスク推定の方法として次の結論に到達した。すなわち、低線量におけるリスクを推定するために、より高い線量の疫学データでの予測を行い、低線量および低線量率での人の被ばくに対する効果を線量・線量率効果係数(DDREF)を適用するとした。

#### 2.1.2. 放射線反応に関する基本的データの意味合い

##### (1) DNA損傷反応と修復

電離放射線のエネルギー沈着によるDNAの直接損傷あるいは水の活性ラジカルの生成を経て間接的に誘発されるDNA損傷は、1個の電子トラックであっても近接した損傷の集合体であるクラスターとして生成されることがモンテカルロ飛跡構造計算から示されている。しかも、放射線で誘発される損傷は通常活性ラジカルで生成されるものと比べて複雑なクラスターが損傷の大部分を占める点で異なっていて、忠実に修復することができるという確実な証拠はない。損傷をもった細胞の多くは細胞周期チェックポイントとアポトーシスによって排除される仕組みがあるが、この仕組みから細胞は逃れることが細胞遺伝的な解析から明らかにされている。放射線が誘発するDNA損傷は染色体異常や突然変異生成につながり、がん化のプロセスに作用するであろうと考えられている。このように、放射線によって誘発されるDNA損傷修復反応はしきい値の存在を肯定することができないことから、LNTモデルを支持する根拠となっている。

一方、近年の適応応答に関する現象は低線量でのリスクを期待されるレベルよりも低いあるいはゼロに近いという予想する専門家がいる。しかし、腫瘍誘発の動物実験研究は、適応応答がインビトロやインビボにおける細胞の普遍的な特性ではないことや健康への悪影響を低減することを示す一貫した証拠を示していない。生物学的な基礎が極めて不確かであると判断されていて、放射線防護の生物学的な枠組みに組み込むことは現時点では正当化されないと ICRP は考えている (Publ.103, A96)<sup>14</sup>。

## (2) 放射線に対するエピジェネティックな反応

バイスタンダー効果やゲノム不安定性等の放射線に対するエピジェネティックな反応については、放射線防護に必要な低線量リスクとの関係を論じるには十分に統合して判断できる段階ではないと ICRP は考えている。100mGy を超える疫学データが放射線防護のためのリスク推定を行うには主要なデータであり、この推定値には epigenetic な因子を含む生物応答を取り込まれていると考えられる (Publ.103, A97)<sup>14</sup>。

### 2.1.3. 低線量の疫学データの意味合い

原爆被ばく生存者の疫学調査データをはじめとする数々の疫学データでは、放射線被ばくががんの増加をもたらすことが示されている。この増加が検出できない線量あるいは直接の証拠が存在する線量を ICRP はどのように捉えているかをレビューする。また、LNT モデルの合理性の根拠として、低線量リスクの不確かさから来る問題について述べる。

#### Q1: 約 100mSv での直接的な証拠があるか

ICRP Publ.99<sup>15</sup> に次の記述が総括にある。

*There is limited evidence of increased cancer risk associated with acute exposure of the order of a few tens of mGy.*

つまり、ICRP は、数十 mGy のオーダーの 1 回被ばくでがんの増加を認める限られた証拠があるとして、下記のような疫学データを取り上げている。

- 数十 mGy におけるリスクの直接的証拠として、骨盤計測による胎児被ばくのケースコントロール研究の結果がある(48)。
- 小児がんと白血病は稀にしか発症しないので、コホート調査では十分なサンプルサイズが得られないために骨盤計測のコホート研究結果が存在しないことをもってケースコントロール研究の結果を疑う強固な理由にはならないであろう(50)。
- しかし、原爆の胎児被ばくのコホート研究との間に整合性がないが、原爆データのない被ばく後 5 年間に 3 分の 2 が発症していること等整合性のない理由は考えられる(51)。
- 平均数十 mGy の被ばくを胸部に繰り返し被ばく(累積は数百から数千 mGy)をした若い女性患者から乳がんリスクの増加が認められている。(52)
- 原爆被ばく者では、0–120mGy の線量領域のみの解析でも統計的に有意なリスクがあり、60mGy を超えるしきい値の存在を有意に示す証拠はない(56)。しかし、100mGy 以下のデータのみ注目するとリスク推定値は統計的に不安定である(60)。

Q2: 100mGy 以下でリスクは存在しないのか?

LNT モデルに対して、50mGy 以下は直接の証拠が存在しないという批判がある。これに対して、1mGy オーダーの信頼できる疫学的証拠がないことは正しいが、小さいリスクの検出ができないのであって、ゼロリスクの証拠とはなっていないことが強調されている (Publ.99, 70 項)<sup>15</sup>。

Q3: しきい値モデルは LNT モデルよりも低いリスク推定値を与えるか

一般に考えるしきい値モデルでは、あるしきい線量以下であればリスクはゼロとみなすことが多い。これはしきい線量が正確に推定できている場合であって、実際にはしきい線量に不確かさが存在すると、しきい線量以下を単純にリスクゼロとみなすことはできない。不確かさがあるとリスクゼロになることは決定的に明言できず、確率的に捉えることになる。Publ.99<sup>15</sup>では、しきい線量を  $D$  とするとき、確率  $p(D)$  でゼロをとり、 $1 - p(D)$  で 1 をとる確率変数であるしきい係数を定義し分析した。その結果、リスクの中央推定値は確率  $p(D)$  の増加と共に線形に減少するが、95%信頼限界は  $p(D)$  が 80–90% に達するまで高く、この確かさを超えて急激にリスクが低下する。このことは、しきい線量が確からしく推定できない限り、しきい値モデルが推定するリスクの中央値も上限値も LNT モデルに比較して低くならないことを示している。

一方、臓器間や個人間での普遍的なしきい値の存在は支持されないため、しきい値もリスクと同様に不確かさをもった確率でしか記述することができないことになる。したがって、しきい値の存在を仮定しても、しきい線量の不確かさがあるために、LNT モデルから得られるリスク推定値よりも低い推定値を導くことができないことを理解する必要がある。

Q4: 100 mSv 以下のリスク推定値の取り扱い制限等があるか?

LNT モデルは、低線量での過剰がん死亡期待数は、線量を 1/10 にした場合、集団のサイズを 10 倍にしても同じであることを意味する。しかし、ICRP は、LNT モデルの使用の制限について触れ、集団実効線量を用いたがん死亡数について次のように記述している。

「集団実効線量は疫学的リスク評価の手段として意図されておらず、これをリスク予測に使用することは不適切である。長期間にわたる非常に低い個人線量 (very low individual dose) を加算することも不適切であり、とくに、ごく微量の個人線量からなる集団実効線量に基づいてがん死亡数を計算することは避けるべきである」(Publ.103, 総括 k)<sup>14</sup>。

#### 2.1.4. LNT モデルの意義

DNA の損傷修復反応に関する知見と 100mSv 程度の疫学的なデータが存在すること、および低線量でのリスク推定の不確かさから、しきい値モデルと比較しても LNT モデルが合理性をもっていることを ICRP は LNT モデルの正当性として考えている。しかし、LNT モデルが生物学的な真実として受け入れているのではなく、低線量被ばくにおいてどの程度のリスクならば避けるべきかの慎重な判断に使用するためのものである (Publ.103, A178)。LNT モデルを採用することは、DDREF の数値と共に、放射線防護の実用的な目的、すなわち低線量放射線被ばくのリスク管理に対する慎重な根拠を提供するものと考えている (Publ.103, 65 項)<sup>14</sup>。

以上、述べてきたように、LNT モデルが単なる原爆データの高線量からの直線で外挿したという意味合いとは明らかに違ってきている。ICRP がリスク概念を導入し、その前提に「LNT 仮説」があった時代から、LNT モデルの放射線防護としての合理性と共に、DDREF やリスクモデルの再構築によってリスク推定をより科学的に発展させることのできる土壌も耕されていることも認識しておく必要がある。

## 2.2. BEIR VII

### 2.2.1. 基本的な考え方

BEIR VII<sup>5</sup>は、1990年に出版されたBEIR V<sup>16</sup>以来、新しい疫学と実験研究の情報を反映して更新された電離放射線の生物影響(BEIR)の報告書である。本報告書の目的は、低LET放射線の低線量被ばくから健康リスクを推定することである。BEIR 報告書では、低線量を有意な影響が観察されている最小線量である100mGy以下と定義している。また、0.1mGy/min以下の線量率で数か月から生涯にわたる長期間の被ばくの結果生じる影響を考える。

BEIR V以後15年間の新しい情報として、広島・長崎の原爆被ばく生存者の疫学データでは、死亡率から罹患率の情報が利用できるようになってきたこと、がん以外の心臓疾患の健康影響が新しい証拠として蓄積してきたことである。また、その他の疫学データとしては、放射線作業員、医療放射線被ばくおよび環境放射線被ばくに関する追加的な情報が新たに得られるようになった。リスク推定値に大きな変更はなかったが、リスク推定の信頼性がより高くなってきたことが強調されている。一方で、細胞分子生物学の進歩によって放射線損傷に対する細胞応答やDNA損傷とがん化との関係についての情報から放射線影響の仕組みに対する知識が向上してきたことにも注目している。

結論として、BEIR VIIは、LNT仮説は現在の科学的知見と一致するとした。100mGy以下のリスクに直接的な証拠があるかどうかではなく、リスク推定において放射線被ばくに伴うがん化の仕組みに重きをおき、いかなるリスクモデルがリスク推定に合理的であるかを議論している。主に疫学の情報を基礎にしたリスクモデルによって、表2.1a, bに示すリスク推定値を提示した。

表 2.1 BEIR VII のリスク推定値

#### a. すべての固形がん

	男性	女性
生涯過剰罹患率(0.1Gy 1回被ばく)	0.8% (0.4–1.6%)	1.3% (0.69–2.5%)
被ばくがないときの罹患率	45.5%	36.9%
生涯過剰死亡率(0.1Gy 1回被ばく)	0.41% (0.2–0.83%)	0.61% (0.3–1.2%)
被ばくがないときの死亡率	22.1%	17.5%

#### b. 白血病

	男性	女性
生涯過剰罹患率(0.1Gy 1回被ばく)	0.1% (0.03–0.3%)	0.07% (0.02–0.25%)
被ばくがないときの罹患率	0.83%	0.59%
生涯過剰死亡率(0.1Gy 1回被ばく)	0.07% (0.02–0.22%)	0.05% (0.01–0.19%)
被ばくがないときの死亡率	0.71%	0.53%

### 2.2.2. 生物学的証拠

放射線発がんのメカニズムとして、DNA損傷の誤修復による遺伝子あるいは染色体の突然変異とがん化との間には強い関係を示す証拠があると考えている。疫学データおよび実験発がんデータ

は、放射線発がんは自然発がんとは区別がつかないことが示されていることから、放射線被ばくが誘発するがん化は被ばくと関係なく発症するがんの発症機構と実質的に異なる可能性が高いと考えている。このことは、ヒトとマウスでの DNA 損傷応答欠損の感受性と放射線関連の突然変異との関係を示すデータが支持している。

低線量(0-100mSv)における定量的データの証拠としては、ヒトおよびマウスの発がんデータには本質的に限界がある。そのため、BEIR は放射線発がんの仕組みに重きをおいている。

- がんはモノクロナール起源であり、1 個の異常細胞が出発点と考えられ、0-5mGy の非常に低い線量でさえも、1 個の電子トラックが細胞を横切る確率は線量に比例して増加し、生物的变化を誘発する確率はゼロではない。したがって、線量反応関係の直線性はほとんど確かさである。
- DNA 損傷の誤修復による遺伝子あるいは染色体の突然変異とがん化と間に強い関係があり、がんのイニシエーションとして働く。染色体異常は 20mGy の線量程度まで直線性が示されている。
- 放射線が生成する DNA 損傷の性質とそのエラーのない修復がどの程度起きるのかは、放射線発がんにしきい線量があるかどうかの中心的な命題である。
- 複雑な DNA 二重鎖切断をエラーのない相同組換え(HR)によって完全に忠実な修復が行われることが主たる経路ではない可能性が高い。
- 非相同末端再結合(NHEJ)による誤修復が齧歯類の腫瘍誘発の早期に関与しているという証拠がある。

### 2.2.3. 疫学的証拠

疫学データについては、原爆、医療放射線、職業被ばく、環境放射線に関する疫学調査をレビューしている。100mGy 以下についての記述は、オックスフォード調査を医療放射線の疫学調査のレビューの中で取り上げ、10-20mGy の胎児被ばくで有意ながんの過剰な増加が認められているとしている。

原爆被ばく生存者の寿命調査データ(LSS)は、0.5Sv 以下の線量で線形の線量反応関係を示すとするだけで、LSS の疫学データは量的なリスク推定の基礎となるものとして扱われている。とくに、DDREF の推定では、ベイズ法を用いて、疫学データからの推定が恣意的になるのを避けるために、実験動物データ(発がん、寿命)の DDREF の分布を事前分布として利用し、LSS の尤度関数とから事後分布として DDREF の推定値を導いた結果、1.5(95%信頼区間:1.1-2.3)と推定した。

### 2.2.4. その他

BEIR VII は、LNT モデルについて低線量域の発がんのリスクについて、過大評価である、あるいは、過小評価であるという批判や論文がでていることを承知しているが、過大評価および低線量被ばくがむしろ健康によいという主張を支持しないことを明言している。一方で、バイスタンダー効果により「しきい値のない直線モデル」で示されるリスクよりも、低線量域のリスクはもっと大きいという主張についても支持しないことを示している。発がんについて、しきい値を示す明確な証拠がないという結論も示している。

## 2.3. UNSCEAR

### 2.3.1. 基本的な考え方

原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR) は、2000 年報告書の附属書 G “Biological effects at low radiation doses”<sup>17</sup>において、低線量域での発がんおよび遺伝的影響の線量反応関係について検討し、いわゆる LNT モデルが合理的であると結論づけている。また、2006 年報告書では、附属書 A “Epidemiological studies of radiation and cancer”<sup>4</sup>、附属書 C “Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation”<sup>18</sup>、附属書 D “Effects of ionizing radiation on the immune system”<sup>19</sup>において、それぞれ関連する情報の更新を図っているが、定説を覆すほどの知見は得られておらず、上記の見解が踏襲されている。

以下、低 LET 放射線による発がんのリスクに焦点を絞り、これらの附属書に記述されている UNSCEAR の見解をまとめる。

### 2.3.2. UNSCEAR2000 年報告書附属書 G “Biological effects at low radiation doses”<sup>17</sup>

この附属書は、従来個別の附属書としてまとめられていた生物学や疫学等の知見を総合し、低線量域での線量反応関係について考察したものである。細胞への影響、動物実験、疫学調査、多段階発がんの機構、生物学的モデルによる解析という 5 つのパートで構成されている。

#### (1) 細胞への影響

放射線が引き起こす損傷のうち、主として細胞核の DNA 損傷が発がん化に関与すると考えられており、とりわけ重要なのが DNA の二重鎖切断である。低 LET 放射線の 1 本の飛跡でも二重鎖切断を生成することができ、100%完全な修復様式はないため、低線量であっても長期的な損傷が生じ得る。

実際、末梢血リンパ球の染色体異常、培養細胞の形質転換、体細胞突然変異等を指標とした場合、低～中線量にわたって線量とともに影響の出現率は増加する。しかし、どの実験系でも統計的な検出力の問題により、20mGy 以下の線量について影響の有無を判定するのは困難である。唯一の例外はマウス *p<sup>um</sup>* (pink-eyed unstable) の復帰変異で、10mGy～1Gy の X 線に対し直線的な応答を示す。植物にまで目を向けるとツユクサの雄蕊の色の変化はさらに感度が高く、2.5–50mGy の間で直線的な反応を示す。

また、細胞影響に関する多くの指標について、いわゆる適応応答が観察されている。適応応答は影響発現の程度を一過性に変化させるが、線量反応関係の形を変えるという証拠はない。

#### (2) 動物実験

動物の発がん率からヒトのリスクを直接推定することはできないが、動物実験は、線量反応関係の形を考える上で有用である。これまでに報告されているデータは、総じて直線ないし直線二次曲線モデルにフィットするが、多くの場合他のモデル、例えばしきい値モデルも矛盾なくフィットする。動物実験で有意な発がん率の上昇が報告されている最低線量は 100–200mGy であり、それ以下の線量に対する情報を動物実験から直接的に得ることはおそらく不可能である。

#### (3) 疫学調査

数ある疫学調査のうち、主要な情報源となるのは原爆被爆者の寿命調査 (LSS) である。LSS によれば、白血病に関して直線二次曲線、固形がんには直線的な線量反応関係がフィットする。ただし、皮膚がんについては曲率がかなり大きく、約 1Sv のしきい線量があるとしても矛盾しない。固形がん

による死亡率に関して、0–50mSv の線量域でも有意な増加傾向を示すという報告があるものの、がん発生率の有意な増加が認められるのは最低でも 200–500mSv である。このことから、低線量域では何らかのバイアスが存在する可能性がある。

放射線診療に関する患者の疫学調査では臓器線量が 1Gy を超えるものが多いが、多くの場合、直線的な線量反応関係がフィットする。小児期の被ばくに関しては、100–300mGy で甲状腺がんの有意な増加が観察されている。

低線量域の疫学調査として示唆に富むのは、小児がん患者のケースコントロール研究で出生前被ばくの影響を指摘した、いわゆるオックスフォード調査である。それによると、出生前の 10–20mGy の被ばくによって、出生後の小児白血病が 40%増加している。この調査に関しては、思い出しバイアスが存在する可能性がある、白血病と固形がんのリスクがほぼ同じである理由が不明である等の問題が指摘されているが、独立に行われた他の調査でも同様の結果が報告されている。原爆被爆者ではこのようなリスクの上昇は観察されていないが、コホート研究であるため小児がんの例数自体が少ない。逆に、小児がんのバックグラウンドが低いからこそ、ケースコントロール研究では比較的小さなリスクでも検出できた可能性がある。

#### (4) 多段階発がんの機構

エピジェネティックな現象の関与は否定できないが、放射線発がんは基本的に、遺伝子欠失型の変異事象によって発生すると考えられる。その場合、DNA 二重鎖切断の修復がどこまで完全に行われるかが重要である。低線量では正確な修復様式である相同組換えが主流になる可能性を否定できないとしても、二動原体染色体が自然にも生じる(1 per 1000 cell generations)ことから、低線量での DNA 修復がエラーフリーであるとは考えにくい。細胞増殖制御、アポトーシス・分化の誘導、免疫監視機構等、より高次の防御機構も存在するが、遺伝子変異によってこれらへの耐性が生じ得るため、しきい値を積極的に認める根拠にはならない。

また、自然発生の DNA 損傷の量に比べれば、低線量の放射線によって生成される損傷の量ははるかに少ないという議論がある。しかし、放射線による DNA 損傷は、自然発生のものに比べて複雑で修復が難しいため、そのような議論は正しくない。

#### (5) 生物学的モデルによる解析

生物学的知見に基づいて多段階発がんを表現した発がん数理モデルは、古典的な Armitage-Doll モデルに始まり、二段階 MVK モデル、一般化 MVK モデル等、さまざまなものがある。これらのモデルを原爆被爆者の疫学データに当てはめた場合、例えば白血病は二段階モデルによくフィットするが、固形がんは一般化 MVK モデルにフィットするといった特徴がある。いずれにせよ、発がん過程の初期段階で放射線が作用すると仮定した場合に、現実的なパラメータの範囲で疫学データにフィットする傾向にある。

#### (6) まとめ

LNT モデルを合理的であるとする主な論拠は、次のようにまとめられる。

- DNA 損傷ががん化の初期事象として重要であり、その線量反応関係にはしきい線量がありそうにない。
- 動物の発がん実験では一部の例外を除き、100–200mGy 以上で直線ないし直線二次曲線型の線量反応関係が観察されている。

- 疫学調査で発がんリスクの有意な上昇が検出されるのは 100mGy 以上であるが、オックスフォード調査に代表される小児がんのケースコントロール研究の結果も否定することはできない。
- 発がん機構に関する分子生物学的知見を総合すると、LNT が最も合理的なモデルである。
- 生物学的モデルによる疫学データの解析は、放射線による DNA 損傷が発がんの初期事象であることを示唆する。

### 2.3.3. UNSCEAR 2006 年報告書の関連する内容

#### (1) 附属書 A “Epidemiological studies of radiation and cancer”<sup>14</sup>

2000 年報告書以後のデータの蓄積を踏まえ、放射線被ばくによるがんの疫学研究の方法や結果について幅広くレビューを行ったものである。

この附属書の中では低線量が 100mGy 以下と定義され、その根拠として LSS の線量反応関係において直線項が支配的になることをあげている。オックスフォード調査や IARC の 15 か国の調査等、低線量被ばくの疫学研究にも注目してはいるが、依然として、低線量リスク評価の主要な情報源は原爆被爆者の疫学研究であるという立場を崩していない。そして、0.1Sv、0.01Sv の低線量被ばくのがんリスクを、原爆被爆者のデータから開発されたリスクモデルを用いて、生涯リスクとして予測した結果を示している。

原爆被爆者の最新データについては、広い線量域において直線あるいは直線二次の線量反応関係に沿うことを確認する一方、低線量域だけのデータに限定した解析には複雑な問題が絡むことを指摘している。具体的には、統計学的精度の限界、検出されない小さなバイアスによって誤った結果が得られる可能性、リスクが初めて増加する線量を見つけ出すための多重比較の問題等である。また、今後、追跡期間が長くなったとしても、疫学だけで発がんにしきい線量が存在するかどうかについての問題を解決できるものではなく、極低線量でリスクを検出できないからと言って、リスクがないことを示すものではないと述べている。

#### (2) 附属書 C “Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation”<sup>18</sup>

放射線によるヒットを受けていない細胞に出現する影響、すなわちゲノム不安定性の誘発とバースタンダー効果についてまとめた附属書である。培養細胞、動物、ヒトについて広範なレビューを行っているが、これらの現象と発がんとの関係についてはよくわかっていない。

実際の健康影響と結びつけるほどにはデータが一貫しておらず、また、疫学データに基づく現行のリスク評価には、これらの現象も取り込まれていることが強調されている。このような多細胞系の反応を理解することが放射線影響の機構解明につながるが、少なくとも現時点では発がんのリスク係数を変えるには及ばないというのが、最終的な結論である。

#### (3) 附属書 D “Effects of ionizing radiation on the immune system”<sup>19</sup>

放射線による免疫系への影響に関して、影響の種類と程度、機構、健康影響との関連をまとめた附属書である。その中で、放射線発がんとの関係についても触れている。

免疫系にはがんを抑制する作用があるものの、その機構は単純ではないことを指摘している。免疫系の変化によって炎症が持続した場合や、自然免疫が慢性的に活性化された場合には、がん化を促進する方向にはたらくからである。また、低線量・低線量率の放射線照射は、免疫系を刺激する可能性と抑制する可能性とがあることを述べている。

このように、免疫が細胞のがん化に関係していることは認めているが、定量的な議論はなく、現行のリスク評価への影響についても触れていない。

## 2.4. フランス科学アカデミー・医学アカデミー共同報告<sup>20</sup>

### 2.4.1. 基本的な考え方

LNT モデルは「放射線→DNA 損傷→突然変異→がん」という、単純化された発がんプロセスに基づいた考え方であり、BEIR VII<sup>5</sup>やICRP 勧告<sup>14</sup>等では、近年の放射線生物学、とくに細胞レベル、分子・遺伝子レベルの詳細な情報を取り込んではいるが、基本的にはその域から脱却していない。とくに DNA 損傷を過度に重視している点が問題である。発がん過程においては、細胞レベルを超えた細胞間相互作用や、より高次の、組織・個体レベルの防御機能が重要である。

### 2.4.2. 疫学データの位置づけ

原爆に加え、マヤック核施設、チェルノブイリ事故、高自然放射線地域住民、職業被ばく集団、医療被ばく集団等の事例を多数引用し、吟味検討している。100mSv より低い線量で(事例によってはこれよりも高い線量でも)、統計学的に有意なリスクの増加が認められていないという「事実」を重視する。この点で、「リスクの増加が認められないことは、増加しないことを意味するわけではない」というICRP 等の主張と対照的である。

### 2.4.3. LNT モデルに対する疑問の提起

LNT モデルに対しては、次のような疑問を提起している。

- 高次防御機能が存在するにもかかわらず、遺伝子損傷誘発にあまりにも重きを置いている。
- 放射線によって生じる事象が、線量にかかわらず互いに独立であること(物理的、科学的、生物学的に「相互作用」がないと仮定していること)。
- 線量や線量率にかかわらず、発がん過程における遺伝子損傷の役割が一定であり、かつ互いに単独であるとは考えにくい。線量が高くなるにつれて損傷間の「相互作用」あるいは「相乗効果」が大きくなるはずである。
- LNT モデルが正しければ、線量率効果は見られないはずであるが、現実には疫学や動物実験等さまざまな局面で線量率効果が認められている。

### 2.4.4. 発がんの線量反応関係に関する姿勢

LNT モデルに対する上記の批判を踏まえ、発がんの線量反応関係について次のような考え方を提示している。

- 低線量域では、抗酸化機能、DNA 修復能、アポトーシス、免疫機能等の「生体防御機能」が有効に機能する。一方で、高い線量ではこれらの機能が破綻をきたす場合もある。
- したがって、損傷間の相互作用もあいまって、総合的な「防御能力」は、低線量域では高く、高線量域では低くなるはずである。
- このため、発がんの線量反応関係の傾きは、はじめ緩やかで(ゼロに近く)やがて急になると考えるのが合理的である。

防御機能の効率が線量にかかわらず一定であり、発がんの線量反応関係も直線になるというBEIR VII<sup>5</sup>やICRP<sup>14</sup>の主張は生物学的に考えにくい。

#### 2.4.5. 放射線防護上の意味合い

本報告書は、対 LNT の姿勢を鮮明に打ち出しているため、「100mSv よりも低い線量域ではリスクは問題にならない」と主張しているように受け取られることが少なくない。しかしながら、実際には「5mSv を超える検査、とくに小児の場合には、線量低減に最大限に努力すべきである」(8.3 節項目 5)と記載しているように、LNT モデルが 100mSv よりも低く、従来のエックス線診断の領域にまで適用されることを問題としていることを確認すべきである。すなわち、極低線量の診断とより高い線量の CT 検査等の防護に同等の力を注ぐのではなく、後者による被ばく低減により力を注ぐべきとの主張である。

### 3. 医療被ばくのリスクに関する議論

医療被ばくのリスクについては、取るに足らないという意見から重大な懸念があるという見方までさまざまであり、放射線防護の専門家あるいは医療関係者の間でも見解が定まっていない。そこで本章では、第1章および第2章のレビューに基づき、なぜ両極端な見方が存在するのか、何が問題なのかを分析する。

#### 3.1. 争点は何か

患者に確定的影響(組織反応)が現れる可能性がある医療行為は、放射線治療と長時間の透視を必要とする IVR のみである。これらの医療行為に関しては、対象とする疾患が致命的であるケースが多いため、副作用としての確定的影響もある程度容認される。放射線診断では確定的影響が生じることはなく、確率的影響、すなわちがんと遺伝的影響のみが問題となる。放射線防護の前提として、確率的影響にはしきい線量がなく、どんなに低い線量であってもその発生率はゼロではないとされているからである。

確率的影響にしきい線量がないという仮定の是非については、従前より論争が絶えない。放射線に関わる専門家の間でも、半ばドグマとして受け入れる者がいる一方で、科学的には誤りであると考えている者も少なくない。とくに医療被ばくには線量限度が適用されないため、どちらの立場を取るかによって対応が根本的に変わってしまう。どんなに低い線量でもリスクはゼロではないとするならば、検査の適用や照射範囲・条件に関して、慎重な判断が必要ということになる。逆に、確率的影響にも実際にはしきい線量があると考えた立場からは、現状の防護体系ならびにリスク評価は検査を不当に制限することになりかねず、患者の不安を助長するだけだと映る。このように、診断放射線による被ばくに対して、確率的影響のリスクの実体がどうなっているのかが、大きな争点となる。

また、科学的なしきい値論争から離れて、あくまで放射線防護の目的でリスクを評価する場面でも、別の論争が生じる。例えば、がん死亡の期待数を定量評価することについては、リスクの存在を否定しないまでも、数字が一人歩きする、便益との対比がなくては意味がないといった批判がある。その背景には、放射線のリスクをどのように評価し、その結果をどう解釈すればよいのか、必ずしもコンセンサスが得られていないという問題がある。

このような現状分析の下、次項では医療被ばくのリスクに関する論点を、科学的側面とリスク論的側面に分けて整理する。最初に科学的論点として、第2章の主要国際機関のレビューを基に、放射線診断で問題となる 100mSv 以下の被ばくによる影響についてまとめる。続いて、リスク論の視点から現状のリスク評価をめぐる誤解や問題点について述べる。なお、確率的影響にはがんと遺伝的影響があるが、後者に関してはヒトに関する直接的な証拠がないこと、および遺伝リスクはがんリスクに比べて小さく全体のリスクに占める割合はがんが大きいことから、放射線発がんに限定して話を進める。

## 3.2. 科学的論点の整理

### 3.2.1. 生物学的考察

現在の放射線防護の体系は、放射線発がんにはしきい線量がなく、被ばく線量とともにリスクが直線的に増加するという LNT (linear non-threshold) モデルに基づいている。LNT の理論的根拠となっているのは、次の三つの科学的知見である。

- ① 発がんは遺伝子変異によって生じる。
- ② 放射線は DNA 損傷作用を持ち、突然変異・染色体異常を誘発する。
- ③ 放射線が生成する DNA 損傷の量は線量に比例する。

つまり、放射線の DNA 損傷作用による遺伝子変異が発がんにつながるというシナリオが根底にある。①～③が個別に成立することは受け入れられているが、③→②→①という連続したシナリオとしてどこまで妥当なのかが問題となる。

UNSCEAR<sup>17</sup> や BEIR VII<sup>5</sup> は発がんが複雑な多段階の過程であることを認めつつ、がん抑制遺伝子の不活性化が発がんの初期変異として重要であること、放射線は欠失型の DNA 損傷を生成しやすいことを指摘し、①と②を関連づけている。さらに、線量と染色体異常頻度の関係が低線量側では 20mSv まで直線的であり、放射線特有の複合 DNA 損傷に関してエラーなしの修復は期待できないとして、しきい線量の存在には否定的である。

それに対して、フランス科学アカデミー・医学アカデミー<sup>20</sup> は、低線量放射線は損傷修復機構を活性化するため、線量反応関係は直線的にはならないことを指摘している。DNA レベルでの修復が完全にエラーフリーではなくても、アポトーシスによる損傷細胞の排除が起こるため、細胞集団としてとらえた場合には、ある程度高い線量にならない限り、変異の蓄積が起こらないと主張する。

これらの国際機関の論調を比較すると、③の初期損傷がその後の異常に結びつくか否かという点で見解が分かれている。UNSCEAR と BEIR VII は③→②→①というシナリオの合理性を主張した上で、初期 DNA 損傷についてしきい値を仮定するのは難しいとしている。フランス科学アカデミー・医学アカデミーは、DNA 損傷修復よりも高次の防御機構 (アポトーシスによる損傷細胞の排除) まで考慮すれば、極低線量では③が②につながることはないとしている。低線量では高線量と異なる生物応答が見られるのは事実であり、がん化に関わる初期事象の線量反応関係が直線的にはならない可能性は充分にある。しかし、フランス科学アカデミー・医学アカデミーが主張する高次の防御機構が、しきい線量の存在の可能性を示唆できても、すべての人・被ばく状況にあてはまるユニバーサルなしきい線量を仮定することは無理がある。実験的あるいは疫学的な観察の不確かさに直面することになり、しきい線量を単一の値として提示することは困難だからである。

### 3.2.2. ヒトにおけるエビデンス

疫学的知見から低線量の被ばくによる発がんの実態を論じる中で、ICRP<sup>14</sup>、BEIR VII<sup>5</sup> および UNSCEAR<sup>4</sup> が 100mSv 以下での発がんのエビデンスとして引用するのが、骨盤計測による胎児被ばくのケースコントロール研究、いわゆるオックスフォード調査である。この調査に関しては種々の問題点・矛盾点が指摘されてきたが、結果を覆すほどの根本的な欠陥は今も見出されておらず、また独立に行われた同様の調査でも有意な結果が報告されている。

原爆被爆者では、0～120mSv の線量群でもがん死亡率の有意な上昇が認められ、しきい線量を仮定したとしても統計学的には 60mSv より高くないことが示されている。これらの知見も 100mSv 以下での発がんの可能性を示唆する。その一方で ICRP は、非常に低い線量のリスクには大きな不

確実性があるとして、極低線量の被ばくをした大集団について、集団実効線量に基づいてがん死亡数を計算するべきではないとしている<sup>14</sup>。

本当に低い線量まで現象論として LNT が成り立つかどうかは不明であり、ICRP もその点については慎重である。しかし、数十 mSv の被ばくに対しては、決定的とは言えないまでも発がんに関する状況証拠が存在し、少なくとも胎児・小児についてはその可能性を積極的に否定することは難しい。

### 3.3. リスク論的論点の整理

#### 3.3.1. リスクモデルとしての LNT の是非

低線量域でのリスクの実体が解明されていない状況において、LNT を前提としたリスク評価は不適切であるという見方がある。この点については、ICRP Publication 99<sup>15</sup> が興味深い洞察を示している。

これまでに得られている科学的知見は、放射線発がんに関するしきい線量の存在を完全に否定するものではないが、かといってあらゆる状況に当てはまる自明なしきい値が存在するわけではない。そのため、しきい線量があったとしても不確かさをもった量として扱わざるを得ず、しきい値を仮定したモデルで不確実性を考慮することは、LNT モデルで DDREF の値を選択するのと本質的に変わらないというものである。つまり、情報の不確かさを適切に扱うならば、リスク評価モデルとして LNT を採用することに大きな問題はない。

#### 3.3.2. リスクの知覚と表現方法

それでもなお、LNT モデルによるリスク評価は過大である、あるいは現実的ではないという見方は根強い。その理由として、リスクを実感しにくいことと、結果の表現の仕方が難しいことがあげられる。

そもそもリスク評価は、検出・把握が難しいレベルの影響を対象とすることが多いため、実感が伴わないのはある程度やむを得ない。問題は、評価結果とリスクを受け止める側の感覚に、往々にしてずれが存在することである。2004 年にオックスフォード大学グループの論文<sup>2</sup>が全国紙の 1 面で取り上げられて話題になったとき、「そんな話はある得ない」という論調が少なからず見られた。診断放射線が日本人のがん死亡の 3% 以上に寄与するほどなら、何らかの変化を実感できるはずだという趣旨であろう。しかし、これを疫学調査で検出するためには、放射線診断を受ける群と全く受けない群、それぞれ数万人以上を生涯にわたって追跡調査しなければならない。3% の寄与リスクと言われると一見大きな値に思われるが、実は検証すら難しいレベルであって、「あり得ない」値ではない。言い換えれば、われわれは相当大きなリスクでないこと知覚できないが、放射線防護はそれよりも低いレベルのリスクを扱うということである。

一方で、知覚できないレベルのリスクを問題にする以上、結果の表現方法には工夫が必要である。第 1 章でレビューした一連の論文は、いずれも一定のリスクモデルで算出した発がん率やがん死亡率の値を結果として提示している。リスク評価や公衆衛生の専門家にはそれでも構わないが、他分野の専門家あるいは一般公衆に対しては、それでは誤解を与えるおそれがある。実際、先のオックスフォード大学グループの論文<sup>2</sup>は、医療関係者を少なからず混乱させた。また、何であれ数値を示す場合には、数字が一人歩きしないよう注意することが重要である。リスク評価の目的は数字を出すことではなく、影響の大きさを見積もることであるから、全体の脈絡から外れて特定の数値のみが

取り沙汰されることは好ましくない。とくに不確実性に関わる情報が欠落してしまうと、結果が誤って解釈されてしまうおそれがある。

### 3.3.3. リスク評価の意義

4.2にまとめたとおり、100mSv以下の被ばくによる発がんに関して、われわれは確たる情報を持ち合わせていない。そのような状況でリスクがあるかないかを問題にする限り、リスクの議論は平行線を辿る。しかし、リスクの実体が明らかではないからこそ、リスク評価を行うのである。情報の不確かさや現象のゆらぎを考慮した上で、リスクがどれくらいの大きさになり得るか、あるいはリスクの大きさに与える因子は何かを検討することが、リスク評価の本来の目的である。

一方、医療被ばくに関するリスク評価に対しては、便益と対比せずリスクだけを論じても意味がないという批判がある。また、放射線の医療利用を不当に制限し、患者を不安に陥れるだけだという意見すらある。確かに便益との対比は重要であるし、リスク評価を強引ながん発生数の計算とみなすならば、後者の見解も一理あるかもしれない。しかし放射線診断のリスク評価は、現在行われている診断行為が社会にどの程度のインパクトを与え得るかを総合的に評価することであり、言わばよりよい判断のために情報を統合するプロセスである。別の言い方をすれば、医療におけるさまざまなリスクの中で放射線も一つのリスク要因と位置づけ、適正な利用が図られるように、意思決定のための情報を提供することなのである。

#### 4. 医療被ばくのリスクの理解に向けて

前章では医療被ばくのリスクに関する論点を整理したが、それではリスクの正しい理解のために何が必要で、何をすべきなのか。異なる分野の専門家が自由に意見交換するという本専門研究会の特徴を生かし、この問題についてメールでの座談会を行った。

**座長** この座談会のテーマ「医療被ばくのリスクの理解に向けて」には、論点が二つあります。

一つ目は、放射線防護の専門家は何を行うべきか。

二つ目は、医療関係者は何を理解するべきか。

まず、第1の点について議論をしてみたいと思います。

報告書の第3章では、科学的論点とリスク論的論点を分けて、研究会で検討した内容をまとめました。この二つを明確に分けて論じることは大切なのですが、実際には両者が混ぜこぜになって議論が平行線になってしまうことがよく起こります。そこで、次の問題について考えてみたいと思います。

米国の保健物理学会が1996年にステートメント(声明)を出しました(<http://www.hps.org/documents/radiationrisk.pdf>)。2004年に改訂されていますが、その趣旨は、一定の線量(年あたりで5mSv、生涯線量で100mSv)以下であればリスク評価の必要がないというものです。放射線防護の専門家集団である米国の保健物理学会が出した声明として、大きな影響を与えています。日本の放射線防護専門家もこれを引用したりしています。

この声明について皆さんはどのように批判しますか、それとも賛成しますか。科学的論点とリスク論的論点を意識しながら意見を述べてください。

**A** 簡単ではありますが、口火を切って意見を申し上げます。声明には賛同しません。その理由は次のとおりです。

- 1) 100mSv以下の線量で健康影響が示されていないことが声明の背景(根拠)の一つのようだが、疫学研究で有意ながんリスク増加を示す線量は、人数、観察期間等に依存する。
- 2) 100mSv以下でも有意ながんリスク増加を示す疫学研究がある(とくにこの声明以降に発表されたもの)。
- 3) がんリスク増加が疫学研究等で示されないことは、リスクが増加しないことを意味するのではない。
- 4) リスク評価をしない線量域を設けた場合、その線量ではリスクがゼロと誤って解釈される危険がある。
- 5) 低線量域でもリスクを推定し、その不確かさ(誤差)とともに示すべきである。

1、2が科学的論点、3～5がリスクの論点からの意見です。

**B** 多少、ディベート的な意図を込めて、私の印象を述べます。

年50mSv、生涯線量で100mSv以下のリスク評価はすべきではないという声明を医療において利用すべきだと考えます。

ただし、次のことが前提となります。

- 1) 小さな線量による小さなリスクが否定されている訳ではないことを明確にし、線量低減の努力の必要性を示しておくこと。
- 2) 行為の正当化(適用の必要性判断)が確実に行われていること。

これらの条件が満たされるならば、以下のような利用法があると思います。

- 1) 患者に対して、通常の放射線診療による被ばくに伴うリスクは、本質的に無視できることを伝える。
- 2) 生涯線量を念頭に置きながら、通常の患者等に対する放射線診療によるリスクについて、線量の積算等の必要性、リスクの積算等の必要性がないことを伝える。
- 3) 問題となる患者、IVR や放射線治療等、リスク管理が必要な患者とその他の患者を区別して、リスク評価等を行っていく。

以上のような、医療の適切な遂行に利用できると考えます。

- C AさんとBさんからご発言がありました。私としては双方もつともなご意見に思えます。正直なところ、どのように臨床で対応するのがベストなのか迷います。そこで、Bさんの「利用法」について質問があります。

「生涯線量を念頭に置きながら、通常の患者等に対する放射線診療によるリスクについて、線量の積算等の必要性、リスクの積算等の必要性がないことを伝える」ありますが、積算の必要性がないということの趣旨について教えてください。例えば、小児のCT検査で20mSv程度の検査を繰り返し実施した場合でも、積算の必要がないという意味で捉えてよろしいのでしょうか。

- B 米国保健物理学会の声明にある、生涯線量が10レム以下はリスクの評価はすべきではない(Below these doses, risk estimates should not be used.)を単純に適用した考え方です。「生涯線量が10レム以下」を担保することが必要となりますので、「小児のCT検査で20mSv程度の検査を繰り返し実施」することにより、生涯線量が10レムを超えることが予想される場合には、「通常ではない放射線診療」として、フォローが必要になるかと思えます。

そうすると、何が通常で何が通常ではないのか、という別の議論が生じますが、成人を対象とする多くのケースでは繰り返しが多いとは思われず、1回の被ばく線量も少ないはずで。ですから、大部分のケースは、リスクを無視できるものとして、対応が容易になると考えます。フォローが必要なある種の小児疾患(具体的な例は浮かびませんが)へのCT検査等は、それとは異なる特殊な検査として、IVR等と同じように慎重な管理の対象とすればよいのです。

このように、明らかに被ばくが少ない多くのケースは、リスク評価の対象から外す事ができるという利点があります(多少乱暴かもしれませんが)。すなわち、「何でも心配」という状況から、「これはよく考えよう、きちんとフォローアップしよう」と言うものを選別することにより、選択的(集中的)に医療被ばくのリスクを考えることができるようになるのではないかと、医療被ばくの問題をより本質的な問題に絞れるのではないかと、考える次第です。

- D 米国保健物理学会の声明の中身をよく見ると、50mSv/年、100mSv/生涯未満では影響がないとは一言もいっていません。「この線量より低いところでは、影響がないか非常に小さいので、リスク評価は定性的に行うべきだ」と言っているのです。つまり、この声明自体、すでにリスク論の話になっています。それにもかかわらず、日本の放射線防護専門家がこれを引用する際、「米国

保健物学会もその線量以下では実質的に影響がないことを認めている」という類いの言い方をします。本来、リスク論に基づいた声明が科学的知見にすり替えられているように思います。なぜ、このようなすり替えが起こるのか、そのところが問題ではないでしょうか。

**座長** 米国保健物理学会の声明に対して、医療被ばくでもこの考え方が利用できるのではないかと提案がありました。少ない線量に対する社会の不安への一つの対策として考え出された提案と受け止めます。米国保健物理学会の声明は、定量的リスク評価の限界を述べています。点のリスク推定値ではなく、ゼロを含んだ幅をもったリスク推定値を意思決定に利用すべきだとも述べていて、全くリスク評価しないでよいと主張しているのではないことに注意してください。議論のポイントは、次のような点にあるように思えます。

- 1) リスク評価とは何か(どんな数値を出すことか、あるいは定性的なものも含むのか)
- 2) 放射線防護では、何のためにリスク評価が行われてきたのか
- 3) 患者とのリスクコミュニケーションに用いるべきリスクとはどんなものであるべきか
- 4) 医療放射線防護関係者が考えるべきリスクとはどんなものであるべきか。

科学論的には、米国保健物理学会の論点は間違っているともそうでないとも両方の議論が成り立つように思えますので、この 4 点についてリスク論的なポイントに絞って議論をお願いします。

**D** 座長から示された議論のポイントの中で、「患者とのリスクコミュニケーションに用いるべきリスクとはどんなものであるべきか」という点について、現場の技師の方々はどう感じておられるのでしょうか。患者さんから放射線に関する相談や質問を受けた場合に、何をどう伝えるべきかという問題です。こういう説明をしたらものすごく納得してくれた、あるいは逆に、こういう話をしたけれど最後まで納得してもらえなかった、そんな経験はないでしょうか。

**C** これまで、患者さんからの医療被ばくに関する問いについて、私の回答は「大丈夫ですよ。心配なさらなくてください」、「問題はないですよ」といった程度です。時には少し時間をかけて自然放射線と比較しながらお話することもあります。例えば、胸部 X 線写真の際の質問であれば「飛行機にのっても宇宙線から被ばくしているのですよ。それと同じ程度の量なのですよ。飛行機には乗りませんか。写真も撮らないと病気はみつきませんよね」とかです。検査の種類によってはもう少し別の言い回しを付け加えます。RI 検査のように時間的な余裕があれば、スライドを使用して説明した経験もあります。

患者さんを目の前にして、相手にどのくらいの知識があり、どの程度なら理解してもらえるかを判断しながら、短時間に口頭のみで説明することは、実際には非常に難しいと感じています。「健康と放射線」というテーマで、約 1 時間、100 名程度の一般の方に医療被ばくについて講演したことがあります。講演後、60 歳過ぎほだのご婦人 2 人が「よく理解できました」と声をかけてくださいました。そのときに、きちんと話せばわかっていただけ、しかしそのためにはある程度の時間と説明資料が必要なのだと実感しました。短時間に口頭だけで説明するには、相応の工夫が必要です。タバコやその他がんの原因となり得るものと比較して説明する方法を確立するか、あるいは B さんの提案のように米国保健物理学会の声明のようなものを利用することも有効だと考えます。

ところで最近、患者さんからの被ばくの質問は減少傾向にあります。また、小児の頭部外傷においては、医師が必要としなくても患者さんからの要望により CT 検査を実施する事例が増加し

ていると思われます。その反面、放射線科医師は新人の医師の CT 検査の内容に懸念を抱いている状況にあります。規制やガイドラインの必要性も感じています。

- E 臨床の現場では医療被ばくの質問に対する回答時間はかなり限られおり、患者さんやその家族が納得できる説明はされていないのが現状だと思います。

本来は検査前にそのような疑問点をきちんと解決し、納得した上で検査を行っていただきたいといつも思っていますが、そのために専属ないし準専属(時間を費やせる人員という意で)の要員を置くことは不可能です。初期的な説明として 1 分程度で現場が混乱しないような内容であればできると思います。しかし、確定的影響ならともかく、確率的影響の範囲の説明までとはとても無理です。まして確率的影響のリスクを理解してもらうことは不可能に近いと思います。さらに、説明する側も、どのような説明を行えばよいかはわかっていないのが実情です。

確定的影響の説明としては、もう 10 年以上前ですが、妊娠初期の患者さんの被ばく線量の推定と被ばくによる影響についてお話しし、レポートを作成したことがあります。1 件は他院の CT 検査による事例、もう 1 件は当院救急センターでの外傷時検査に伴うものです。いずれも臓器線量(子宮線量)の推定ができたので、当時の ICRP1990 年勧告に基づき、妊娠を継続して問題のないことを告げました(もちろん自然発生の奇形の話も合わせて)。

「患者とのリスクコミュニケーションに用いるべきリスクとはどんなものであるべきか」ですが、当院で配布している「安心してX線検査を受けるために」という資料では、タバコや自動車の運転等、日常や仕事を行う上でのリスクを比較対象にしています。しかし、リスクや確率と言うと、患者さん(大多数の日本人?)は 100%の安心を得られないことに過度の不安を抱くように思います。技師仲間と話をしても、手術のリスクやがんの再発リスク等と同じようにはとらえてくれないことを嘆いています。

まとまりのない話になってしまいましたが、普段は「問題ありませんから心配しないでください」と患者さんの気を紛らわす説明に終始している現場と、検査のリスクを認知できていない、させていない世論や専門家の問題が大きいのだと思っています。

- D CさんとEさんからのメールを読んで感じたのですが、医療現場では「リスクコミュニケーション＝不安を抱く患者を説得すること」という図式になってはいないでしょうか。もちろん、患者さんが不安に陥ってもよいなどと言うつもりはありませんが、リスクコミュニケーションの本来の目的は、特定のリスクについて相互理解を深めることのはずです。

リスクというのはそもそも不確実なものであり、専門家といえども正解を持っているわけではありません。専門家と一般公衆では情報量に違いはありますが、それぞれ手持ちの情報で判断をしています。その情報と判断を関係者間で共有しようとするのが、リスクコミュニケーションです。その際、当該リスクについてどういう感覚を持っているかが、コミュニケーションの方向性を決める上で重要になると思います。例えば、内心では放射線に不安を感じていながら、相手を安心させようというのは無理な話ですし、それはもはやリスクコミュニケーションではありません。

それでは、医療現場において医師や診療放射線技師を専門家と考えるならば、彼らは放射線のリスクについて、どういう感覚を持っているのでしょうか。口では「問題ない」と言いながら、実は一抹の不安を感じているのでしょうか。本音で「問題ない」と思っているのなら、どのような根拠でその判断をしているのでしょうか。

E 実際の臨床の場＝「それでは撮影を行いますか・・・」という場面では、リスクコミュニケーションは不可能なのです。できることなら、病院に来る前にリスクコミュニケーションを終えてほしいくらいです。大多数どころかほとんどすべての人が低線量(率)でのリスクを理解していない状況では、撮影の現場でゼロから出発するのは無理な話です。

もちろん、不安を取り除くことに終始した、ある種のごまかしがよいと思っているわけではありません。マスメディア等を通じて、リスクを世間一般に知ってもらうようにするのが有効な手段ではないかと思いますが、果たしてそんなことができるのかどうか・・・。

医師や技師のリスク感覚という点については、本音で問題ないと思っていない人もいます。一方で、どんな時もやたらプロテクタを着たがる技師もいます。多分大丈夫だろうけれど 100%安全が保証されているわけではないから念のため、といったところでしょう。

私個人としては、疫学調査の不確かさ、ホルミシス、p53 遺伝子等に関する報告に加えて、低線量(率)による影響をはっきりと実感したことがないので、勝手に大丈夫だと思っています。大多数の技師や医師も同じだと思います。しかし、口では「問題ない」と発する圧倒的な理由は、確率的影響を理解してもらうことが困難だと判断しているからです。そして説明する側も説明のノウハウを心得ていないからだだと思います。

C 医療被ばくに関する対策は施設間によって異なるでしょう。

ほぼ9割以上は、病院組織全体で対応するのではなく、放射線科医師と技師の裁量に任せていると思われます。レアなケースとして、ある病院では医療安全の立場から病院組織として被ばくの問題に取り組んでいます。X線撮影の条件設定、画質の設定について協議し、患者さんからの質問に対応できるような体制を病院全体で整備しています。

インフォームドコンセントの観点から、被ばくについて説明している施設は増加傾向にあると見えています。しかし、例えば「CT装置を有する施設での割合は？」と考えると1割にも満たないのが現状でしょう。

被ばくのリスクについて相互理解を深めるのは、もったもなことです。しかし、現実には医師、技師にもさまざまな考えをお持ちの方がおられ、理解を深める状況にあるとは言えません。放射線科医でさえ、この問題に全く理解を示さない方がいるくらいです。

ただ、10年スパンでみると状況は改善していると実感しています。以前の職場では、私は放射線科医師から医療被ばくへの対応を頼まれていました。しかし、これは公式な対応ではなく、あくまで数名の放射線科医師と私との個人的なものにとどまっていた。多くの施設ではこのような連携のみで、被ばくに関する質問等に対応していると思われます。

それから、放射線のリスクに対する感覚ですが、私としては、成人であればCT検査レベルでは問題ないと思っています。しかし、小児、とくに新生児に関しては、わかりません。幸い、最近の小児CT検査において、患児の家族から被ばくに関する質問を受けることはないのですが。

この専門研究会の会議の席上で、1回のCT検査による放射線影響についての認識の違いを私は感じました。多分、生物影響の研究者から見ると、私の感覚も医療被ばくに関心のない人達と同じ部類なのだろうと思います。医療では、何はともあれ、最終的には検査ありきのところが、やはり少なからずあります。防護の問題は別としてですが。

米国保健物理学会の声明についてどう考えるかですが、私は日本でもタイミングをみて声明を発表してはどうかと思います。生物研究や疫学調査の知見も考慮し、大きな訂正が必要とされる場合には、新たな声明を発表すればよいのではないのでしょうか。現状のまま変わらないよりは、声明を出すことによって、患者の利益につながる方向に社会が動く効果や予防効果(無用な

高線量被ばくによる被害の予防という意味で)の方が大きいと予想するからです。米国の声明を引用するにとどまって、医療現場に声が届かない現状を打破するためにも。

もし、声明を発表すれば、臨床現場では病院組織として医療被ばく対策に取り組むことにつながるかもしれません。医師・技師の養成課程のカリキュラムに医療被ばくの内容が組み込まれることも期待されますし、そこから教育研究のための新たな人材が生まれる可能性もあるのではないのでしょうか。

- B 議論の流れから少々外れるかも知れませんが、患者とのリスクコミュニケーションの必要性について、倫理的な立場から一つの見解を示します。

医師も技師も看護師も、当然、患者に対して必要な(「必要」、これが問題になりますが、最低限インフォームドコンセントのインフォームドのため)情報を提供する責務があります。そのために、少なくとも治療・検査目的や直接的なリスク、副作用についてはきちんと説明する必要があり、全般的には良好に行われていると信じています。

しかし、ここに一つの誤解があります。情報提供(真実を含めて)は、必ず(常に)行わなければならないという誤解です。医療者の責務には、さまざまなものがあり、すべてを行うことは通常困難ですので、選択が行われます。その選択の正しい方法の一つに、倫理的な意思決定というものがあります。

その枠組みでは、(ケースバイケースで議論されるものですので、その一つとして示しますが)果たすべき責務(例えば、必要な医療とか、告知や適切な情報提供の責務等)と尊重すべき権利(患者の自己決定)を総合的に判断(医師によるパターンリズムでなく、関わる多くの医療者による。可能ならば、患者や患者の家族も入れて)して、一つの決定が選択されるということが行われます。その際に、100%ではない一部の、ただし肝心ないくつかの情報が提供された上での患者の意思決定や医療上の判断は「適切である」と見なされることがあります。

敢えて、「100%ではない一部の、ただし肝心な」と書いたのは、患者の自己決定において、Dさんの言うような基本的なリスクコミュニケーションがない場合でも、そして、現場の状況(時間、能力、関係性等々)に基づく「ある程度(100%ではない一部の、ただし肝心な)」の説明でも総合的によりよい結果に至るならば、「それでよし」とされることがあることを強調するためです。つまり、大きなリスクを隠してコンセント(同意)を求めようようなことは論外ですが、小さなリスクは、他のさまざまな状況の中では敢えて示さないことも、あるいは、完全には科学的でない説明であっても許されることがあるのです。

したがって、すべての患者にリスク論を理解してもらう必要性はなく、求められれば答えれば良く、さらに、求められても他の責務やリスク等々との関係で完全に答えることがなくても(できなくても)よいと考えられる場合や立場があることを理解しておく必要があると思います。もちろん、パターンリズムを肯定するものではなく、多軸、多面的な倫理上の判断の中でのことですが。

- D Cさん、Eさん、情報をありがとうございました。いざリスクをどう考えるかと問われると、ないとは言えない、かと言って具体的にどうだとも言えない、そんな方が多いのではないのでしょうか。つまるところ、現場では放射線のリスクをあまり認識することはない、もっと正確に言うと普段は考えている暇もないし、考える必要もないということなのだと思います。

Bさんの指摘にもあったように、何も明示的にリスクに言及することだけがリスクコミュニケーションではありません。ですから、患者のメリットがはっきりしていて定型化された検査では、とくに

放射線のリスクを意識する必要はないと思います。そう考えると、現場で放射線のリスクを考えるべき状況は、次の二つではないでしょうか。

- ・ 特殊な症例で繰り返し検査を行わなければならない場合
- ・ 患者から相談を受けた場合

あくまで個人的な感触ですが、医療関係者一人ひとは、リスクあるいはリスクコミュニケーションを比較的冷静にとらえています。問題は上記のような状況で適当な判断基準を持ち合わせておらず、個々人の場当たりの対応に任されてしまっていることだと思います。だからこそ、マニュアル的なものを求めてしまうのではないかと。

このような事態を招いている責任は、放射線影響・リスクの研究者にもあります(自分も含めて)。LNT が正しいとか誤りだとか、そんな議論に終始して、何がわかっていて何がわかっていないかをきちんと伝えていないからです。

- C D さんの見解は、医療現場の現状と問題点をほぼ的確に表していると思います。判断基準が示されていないことがマニュアル依存を生むというのは、そのとおりかもしれません。

私が就職した 22 年前、技術がアナログの時代、技師は職人でした。医療被ばくについての知識は全く持っていませんでした(私も)。13 年前、私が医療被ばくの研究を始めたころ、アナログからデジタルに移行し職人色は薄くなってきましたが、その当時でさえ「医療被ばく」の文字を雑誌や学会で目にすることは稀でした。

しかし、医療現場での技師の立場も変わってきました。医師から検査の依頼を受け撮影し、きれいな写真を提供するだけの立場から、医療のさまざまな問題に共同で取り組むようになっていきます。この 10 年で技師教育も 3 年生から 4 年生に移行し、教育体制も充実しつつあります。医療被ばくについては、病院が組織としてどのように対応していくか考える時期に来ているのだと思います。研究者の責任を問うよりも、今後、どうするかが重要ではないでしょうか。

- D ここまでの議論でも再三出てきたように、エビデンスに基づいたリスク評価と、リスクコミュニケーションの推進が重要なのだと思います。ただ、放射線分野ではリスクという言葉が、どうも正しく理解されていない、そこに問題があるような気がします。ICRP は 1977 年勧告において、リスクを致死的な悪性腫瘍および重篤な遺伝的影響の発生確率という意味で使用していますが、これが大きな誤解の元になっています。本来、リスクというのは、不都合な事象の発生が予測できない状況にあるとき、それをどう見込むかということです。放射線発がんについて言えば、「予測できない状況」には、発生率が 100%ではないという現象論的な不確実性だけでなく、実際に影響があるかどうかわからないという情報の不確実性、さらには個人の感受性の違いだって含まれます。

こういった不確実性ないし変動を見積もる段階では、エビデンスに基づいた定量的評価が必要です。しかし、数値を出しておしまいではなくて、数値を出したところからリスクコミュニケーションが始まるのです。CT を受けたことによって、遠い将来がんになるかもしれない、ならないかもしれない。それがどの程度確からしいのかという点について情報を交換しようということなのです。

- 座長 皆さんの活発な議論でおもしろいメール座談会となりました。最後に、この座談会の目的である「医療被ばくのリスクの理解に向けて」の観点から議論を少し強引にまとめてみます。

第1の論点「放射線防護の専門家は何を行うべきか」では、リスクを過大にも過小に捉えることなく、リスクを考える意味を状況に応じて伝えていく責任があり、現場の問題に真摯に対応することが求められています。第2の論点「医療関係者は何を理解するべきか」については、放射線を含めた医療に伴うさまざまなリスクについて、科学論的な視点とリスク論的な視点の両方から常日頃から事前に検討し、患者の立場に立ってリスクを理解し、診療を行っていくことが求められています。

医療において放射線が不可欠な存在であることは間違いないですし、今後さらに大きな役割を果たすことになるものと予想されます。社会に大きな益をもたらすためにも、私たちは放射線防護の専門家として、リスクに正しく対峙していく努力を続けていかなければなりません。

今日はどうもありがとうございました。

## 5. 結論

本専門研究会では、放射線診断、とくに CT 検査で問題となる数十 mSv の被ばくに伴う発がんリスクについて、科学的視点およびリスク論の視点から検討を加えた。このレベルの放射線が実際にがんを誘発するかどうか科学的には不明であり、結局のところ影響があるかないかを明言することはできない。だからこそリスク評価が適切に行われるべきだというのが、最終的な結論である。

発がんにしきい線量はなく、その確率は線量とともに増加するという前提に立てば、理論的にはどんな線量に対しても発がん確率を計算することができる。1.1 でレビューした論文は、基本的にはそのような計算を行ったものであるが、問題は結果をどうとらえるかである。計算された発がん確率がリスクなのだという狭い見方をしてしまうと、そもそもの前提、すなわち LNT 仮説は本当に正しいのかという問いにとらわれることになる。

しかし、第3章にまとめたとおり、その問いに対する正解は誰も持ち合わせていない。ただ、CT 検査よりも一桁高い線量域で、多くのがんの発生率・死亡率が線量にほぼ比例することが疫学的に証明されている。また、低線量では生体の防御機構がより効率的に働くとしても、個人の感受性差や種々の修飾要因によってそれがどう変動するかを厳密に評価することは難しい。そのような状況にあって、モデル計算のために提唱された合理的かつ単純な線量反応関係、それが LNT なのである。

重要なことは LNT の是非を問うことではなく、モデル計算の結果について考えることである。得られた値を大きいと見るのか、小さいと見るのか。大小を判断する根拠は何か。結果にはどの程度の不確実性があるのか。不確実性を考慮した場合、結論は変化するのか。こういった考察を加えることがリスク評価なのである。まえがきで触れたオックスフォード大学グループの論文も、本来はそのような目的で行われたものであったが、残念ながら特定の数値のみが強調されてしまったために、医療現場に混乱をもたらすことになった。その反省に立って、今後は放射線のリスクに関する知識の啓発に努めるとともに、臨床の場でのリスクの提示の仕方、説明の仕方を考える必要がある。本専門研究会の成果がそのための布石となることを願っている。

## 参考文献

1. Brenner, D., Elliston, C., Hall, E. & Berdon, W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* **176**, 289-296 (2001).
2. Berrington de González, A. & Darby, S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* **363**, 345-351 (2004).
3. Herzog, P. & Rieger, C.T. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* **363**, 340-341 (2004).
4. *Epidemiological studies of radiation and cancer: UNSCEAR 2006 Report, Scientific Annex A*. (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: United Nations, 2006).at <[http://www.unscear.org/docs/reports/2006/07-82087\\_Report\\_Annex\\_A\\_2006\\_Web\\_corr.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/2006/07-82087_Report_Annex_A_2006_Web_corr.pdf)>
5. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. (National Academy of Sciences: National Academies Press, 2006).
6. Tubiana, M., Aurengo, A., Masse, R. & Valleron, A.J. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* **363**, 1908; author reply 1910 (2004).
7. Simmons, J.A. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* **363**, 1908-1909; author reply 1910 (2004).
8. Picano, E. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* **363**, 1909-1910; author reply 1910 (2004).
9. Nagataki, S. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* **363**, 1909; author reply 1910 (2004).
10. Debnath, D. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* **363**, 1909; author reply 1910 (2004).
11. Chodick, G., Ronckers, C.M., Shalev, V. & Ron, E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. *Isr. Med. Assoc. J* **9**, 584-587 (2007).
12. Berrington de González, A. et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch. Intern. Med* **169**, 2071-2077 (2009).
13. Hammer, G.P. et al. A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. *Radiat. Res* **171**, 504-512 (2009).
14. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection: ICRP publication 103. *Ann ICRP* **37**, 1-332 (2007).
15. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk: ICRP publication 99. *Ann ICRP* **35**, 1-140 (2005).
16. *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V*. (National Research Council: National Academies Press, 1990).
17. *Biological effects at low radiation doses: UNSCEAR 2000 Report, Scientific Annex G*. (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: United Nations, 2000).at <<http://www.unscear.org/docs/reports/annexg.pdf>>

18. *Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: UNSCEAR 2006 Report, Scientific Annex C.* (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: United Nations, 2006).at  
<[http://www.unscear.org/docs/reports/2006/09-81160\\_Report\\_Annex\\_C\\_2006\\_Web.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/2006/09-81160_Report_Annex_C_2006_Web.pdf)>
19. *Effects of ionizing radiation on the immune system: UNSCEAR 2006 Report, Scientific Annex D.* (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: United Nations, 2006).at  
<[http://www.unscear.org/docs/reports/2006/09-81160\\_Report\\_Annex\\_D\\_2006\\_Web.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/2006/09-81160_Report_Annex_D_2006_Web.pdf)>
20. Aurengo, A. et al. *Dose-effect relationships and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation.* (Académie des Sciences - Académie nationale de Médecine: Institut de France Académie des Sciences, 2005).at  
<[http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/dose\\_effet\\_07\\_04\\_05\\_gb.pdf](http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/dose_effet_07_04_05_gb.pdf)>