

## 低線量に関する主な知見の整理（案）

### 1. 自然界からの高曝露

#### (1) Nair RR et al., 2009

インド Kerala、Karunagappally の沿岸地帯は、トリウムを含有するモナズ砂による高バックグラウンド放射線地域(HBR)として知られている。沿岸 panchayats における放射能レベルの中央値は  $4 \text{ mGy y}^{-1}$  以上であり、沿岸には  $70 \text{ mGy y}^{-1}$  を示す区域もある。HBR における健康影響を評価するために、1990年代に Karunagappally の全居住者 385,103 名を対象としたコホート研究を開始した。69,958 名を平均 10.5 年間追跡し、2005 年末までに 736,586 人-年を集積して、白血病 30 件を含む 1,379 件のがん症例を特定した。性別、到達年齢、フォローアップ期間、社会人口学的要因及びビディ喫煙で層別化したコホートデータをポアソン回帰分析したところ、地上  $\gamma$  線被ばくによるがんリスクの超過は認められなかった。白血病を除くがんの相対リスクは  $-0.13 \text{ Gy}^{-1}$  (95% CI:  $-0.58, 0.46$ )であった。部位特異的解析では、累積放射線量と有意に関連している発がん部位は認められなかった。白血病は HBR とも有意な関連が認められなかった。低線量が原因で統計学的検出力が適切でない可能性があるとはいえ、以前報告した中国 Yangjiang の HBR におけるがん死亡率研究と併せてみると、低線量におけるリスクの推定値が現在信じられているより相当大きいことはありそうもないことが示唆されている。

#### (2) Tao Z et al., 2000

本研究の目的は、中国 Yangjiang (ヤンチアン、陽江) の高バックグラウンド放射線地域 (HBRA : high background- radiation areas) における年平均実効線量  $6.4 \text{ mSv}$  (内部被ばくも含む) の低レベル放射線被ばくと関連した発がんリスクを推定することであった。HBRA においてがん死亡率の増加は観察されなかった (RR = 0.96, 96% CI, 0.80–1.15)。1979–95年のデータ combined data は対象者 125,079 人を含み、累積で 1,698,316 人年にのぼり、死亡者 10,415 人及びがん死亡 1,003 人を観察した。コントロール地域と比較した HBRA 全体の全がん相対リスクは 0.99 (95% CI, 0.87–1.14) と推定された。HBRA 全体における胃、結腸、肝臓、肺、骨、女性の乳房、及び甲状腺のがんの相対リスクは 1 より低かったが、白血病、上咽頭、食道、直腸、膵臓、皮膚、子宮頸部、脳、及び中枢神経系のがん、並びに悪性リンパ腫のリスクは 1 より大きかった。いずれも RR=1 との有意差はなかった。均質性検定及び

トレンド検定はどちらも統計学的に有意な放射線量と発がんリスクの関連性を示さなかった。我々はHBRAにおいて高レベル自然放射線と関連した発がんリスクのいかなる増加も見出さなかった。反対に、HBRAの全てのがん死亡率は一般的にコントロール地域より低かったが、統計学的有意差はなかった。

### (3) Wang ZY et al., 1990

中国における継続的な低線量放射線被ばく後の甲状腺結節が、生涯にわたって高バックグランド放射線地域 (330 mR/yr) に居住する 50-65 歳の女性 1,001 人、及び通常レベルの放射線 (114 mR/yr) に曝露された比較対象者 1,005 人において調べられた。甲状腺に対する累積線量はそれぞれ 140 mGy 及び 50 mGy であると推定された。全ての結節性疾患に対する有病率は高バックグランド地域で 9.5%、コントロール地域で 9.3%であった。単一結節の有病率は高バックグランド地域で 7.4%、コントロール地域で 6.6%であった (有病率比 1.13 ; 95%信頼区間 0.82-1.55)。甲状腺ホルモンの血清レベルに差はなかった。しかし、高バックグランド地域の女性は尿中ヨウ素濃度が有意に低く、安定及び不安定染色体異常の頻度が有意に高かった。軽度のびまん性甲状腺腫の有病率が高バックグランド地域で高く、おそらくヨウ素の食物摂取量が少ないことと関連する。これらのデータは、生涯を通じた継続的な低レベル放射線被ばくが甲状腺がんリスクをかなり上昇させることはありそうにないことを示唆している。しかし、このような被ばくは染色体損傷を引き起こすであろう。生涯を通じた甲状腺への過剰な 90 mGy の曝露は、臨床的に検出できる甲状腺がんのリスクの増加に関連しないと結論付けた。

## 2. 医療曝露

### (1) Doll R and Wakeford R, 1997

X 線撮影により、特に妊娠後期の子宮内胎児が受ける低線量の電離放射線及びその後の小児癌のリスクとの関連性は、過剰リスクの発生を下回る閾値線量の存在に対して直接的証拠を示し、医療行為の変更へと導いた。1956 年当初、様々な国の多くのケースコントロール研究から一貫した関連性が見出されたとの報告があった。これらの研究結果を総合して得た過剰相対リスクは、高い統計的有意性を有し、これは過去の妊婦の腹部 X 線診断は 40%ほどリスクの比例的増加を生じさせたことを示唆する。対応する因果関係は、一般には広く認められておらず、再検討するうえで、バイアスの証拠及び関連

性の別解釈としての交絡は強く関わる。因果関係の説明は適正な線量応答関係を示す証拠及び動物実験により支持されている。子宮内の胎児が 10 mGy の放射線線量を受けると、小児癌のリスクは結果として増加することが結論付けられた。このレベルの被爆における過度の絶対リスク係数は 1 Gy あたり 6%であるが、このリスク係数の正確な値には不確実性が残る。

## (2) Hall P et al., 1992

1950-75 年に  $^{131}\text{I}$  を用いた治療（投与量： $\leq$ 約 4.8 Sv (220 MBq)、約約 4.8-10.6 Sv (221-480 MBq)、 $\geq$ 約 10.6 Sv (481 MBq)）を受けたスウェーデンの甲状腺機能亢進症患者 10,552 名についてがん死亡率を調査した。スウェーデン死因登録で死因を特定し、がんまたは白血病で死亡した 977 例について調査した。平均 15 年間 (0-35 年間) 追跡したところ、最終的な標準化死亡比(SMR)は 1.09(95%CI=1.03-1.16)であり、女性の方が高リスクであった。最も死亡率が高かったのは、被ばく後最初の 1 年間の SMR=1.15 で、続く 2-9 年間では SMR=1.04 と減少した。消化管及び呼吸器のがんによる死亡リスクは、被ばく後 10 年間以上にわたって有意に上昇し、消化管がんの最終的な SMR は 1.14 であった。白血病、膀胱がん及び乳がんにおいては、リスクの上昇を認めなかった。より若く、より高放射能の  $^{131}\text{I}$  を受けた患者は、SMR がより高かった。結節性甲状腺腫患者はグレーブス病患者に比べて高リスクであった。経時的及び高放射能の  $^{131}\text{I}$  投与による死亡率上昇が認められないことから、 $^{131}\text{I}$  の発がん影響には異論がある。しかし、胃がん患者の場合には、 $^{131}\text{I}$  被ばくはがんの超過死亡率に寄与する可能性がある。

## (3) Holm LE et al., 1991

1950 年～1975 年に甲状腺機能亢進症で  $^{131}\text{I}$  の治療を受けた患者 10,552 人（平均 11.1 Sv (506 MBq)）において、がん罹患率が調べられた。この患者らの追跡調査は平均 15 年間続けられた。1958-1985 年のスウェーデンがん登録の記録では  $^{131}\text{I}$  治療後 1 年以上に起きた 1,543 のがんが確認され、標準化罹患率比(SIR: standardized incidence ratio)は 1.06(95%信頼区間 1.01-1.11)であった。SIRs の有意な増加が肺 (SIR = 1.32; n = 105) 及び腎臓がん (SIR = 1.39; n = 66) で観察された。10 年生存した患者では、有意なリスク上昇が胃 (SIR = 1.33; n = 58)、腎臓 (SIR = 1.51; n = 37)、及び脳 (SIR = 1.63; n = 30) のがんでみられた。しかし、胃がんリスクのみが時間とともに上昇し (P<0.05)、投与量増加とともに上昇した (有意差なし)。悪性リンパ腫のリスクは予想より有意に低かった (SIR = 0.53; n = 11)。がん全体のリスクは投与された  $^{131}\text{I}$  の線量または被ばく後経過時間に伴って上昇しなかった。

白血病にいかなる増加も見られなかったことは、時間とともに徐々にもたらされた照射線量は短時間で受けた同じ総線量より発がん性が低いという見解にさらなる支持を加えている。胃がんのみに放射線による過剰発生の可能性があった。

#### (4) Holm LE et al., 1989

1951-69年に甲状腺疾患疑いで診断線量の<sup>131</sup>Iを投与された患者35,074名についての調査を実施した。1958-84年にこの患者における甲状腺がん発生率が、一般集団で期待される発生率と比較してわずかに上昇していることを報告した。これは、診断を受けるきっかけとなった基礎疾患によるものであり、<sup>131</sup>I投与によるものではなかった。今回の研究の目的は、診断線量の<sup>131</sup>Iを投与された同じコホート集団を用いて全がんリスクを解析することである。さらに、この集団における疾患の潜在的リスクを評価する為に、一般集団で期待される全がん発生率との比較を行った。平均放射線量は甲状腺で約500 mGy、他の臓器で<10 mGyであった。35,074名の患者において、検査後最初の5年間で3,746件のがんが発生し、標準化罹患比(SIR)は1.01 (95% confidence interval = 0.98-1.04)であった。SIRは、甲状腺がん以外の内分泌腫瘍で有意に上昇し(1.93, CI : 1.62-2.29)、リンパ腫(1.24, CI : 1.03-1.48)、白血病(1.34, CI : 1.11-1.60)及び神経系腫瘍(1.19, CI : 1.00-1.41)であった。白血病リスクは、慢性リンパ球性白血病(SIR = 1.30)及びそれ以外(SIR = 1.34)で同様であった。SIRは女性生殖器のがんでは有意に減少していた(0.86)。全部位及び全タイプのがんを併せたリスクは、診断検査後5-9年で最も高く(SIR = 1.07, CI : 1.01-1.14)、その後の統一性とは差がなかった。追跡期間>10年において、リスクと<sup>131</sup>I線量との関連は有意ではなかった。最終的に95%の信頼度で5%を超えるがんのリスクを除外するとした。

#### (5) Ron E et al., 1998

甲状腺機能亢進患者における、特にヨウ素131治療後のがん死亡率の評価。

後ろ向きコホート研究で、対象は米国のクリニック25か所及び英国のクリニック1か所の独自の甲状腺中毒療法フォローアップ共同研究において1946年～1964年に治療を受けた甲状腺機能亢進の患者計35,593人。91%がグレーブス病、79%が女性、65%がヨウ素131の治療を受けた。甲状腺機能亢進症またはヨウ素131治療のどちらもがん全体の死亡率は有意な増加を示さなかった。ヨウ素131治療後に甲状腺がん死亡率のリスク上昇があったが、絶対的な過剰死亡者数は少なく、根底にある甲状腺疾患によるようであった。全体として、ヨウ素131は甲状腺機能亢進症に対する安全な治療法のようなのだ。

### 3. 職業曝露

Anderson M et al., 1991

一般人と比較して、デンマークの 2 か所の放射線療法科のスタッフのがんの相対リスク(RR)を、デンマークがん登録と関連させて評価した。これらのスタッフは 1954 年～1982 年まで勤務し、1968 年 4 月 1 日に生存していたものを対象にした。実験コホートは 4151 人からなり、49,533 リスク人年となった。集団の放射線量は 76.54 manSv であり、平均線量は 18.4 mSv であった。がんは、合計 163 症例が確認された。予測値は、152.2 症例であった (RR : 1.07、CI : 0.91-1.25)。放射能ががんの原因だと通常考えられるリスクは高くなかった。前立腺がんの有意な過剰発症が観察された(5 症例、相対リスク、6.02; 95%信頼区間、1.94-14.06); これは、偶然の結果の可能性がある。放射線量あるいは被曝年月と、がんリスクの間には関係が見られなかった。しかし、最初の被曝以来、時間に関連して、有意ではない、弱いリスクの増加が見られた。

### 4. チェルノブイリ原子力発電所事故

(1) Auvien A et al., 1994

フィンランドにおける小児白血病発生率に対するチェルノブイリ事故フォールアウトの影響について評価する。

全国規模のコホート研究。測定機器をもって全国 19,000 km を移動し、455 のフィンランド自治体について外部被ばくを測定した。自治体に固有の値は、家屋による遮蔽や核実験のフォールアウトを考慮して補正した。内部被ばくに関しては、無作為に抽出した 1976-92 年に 0-14 歳の小児 81 例の全身を測定した。測定結果から、チェルノブイリ事故後 2 年間の平均実効線量を算出した。小児白血病データはフィンランドがん登録から収集し、小児がんを治療している病院を通して確認した。

事故後最初の 2 年間の平均実効線量は全国で 410  $\mu$ Sv であり、最高線量の第 5 群では 970  $\mu$ Sv であった。全フィンランドにおいて、小児白血病発生率は 1976-92 年で上昇していなかった。1989-92 年の過剰相対リスクは、ゼロと有意な相違は認められなかった(7% per mSv; 95% confidence interval -27% to 41%)。

小児白血病における重大な上昇は除外することができる。フィンランドにおける影響の大きさは、小児 100 万人あたり年間で 8 例未満の超過である。この結果は、予想された影響の大きさと一致している。

## (2) Busby C et al., 2009

1986年4月に起きたチェルノブイリ事故後の小児白血病(0-1 y)の増加が、スコットランド、ギリシャ、ドイツ、ベラルーシ、及びウェールズとスコットランドを合わせた地域の異なる五つの国から報告された。胎児の累積吸収線量は、従来法で評価して曝露時期及び非曝露時期を合わせた平均線量がイギリスの0.02 mSvから、ドイツ0.06 mSv、ギリシャ0.2 mSv、ベラルーシで最も高く2 mSvであった。ギリシャの研究で定義されたコホートに基づいて選ばれたイギリスの小児白血病データは、イギリス小児がん研究グループによって提供された。これは、イギリス、ギリシャ、及びドイツの1980年～1990年生まれを合わせた乳幼児集団15,466,845人における白血病の調査を可能とした。1980年1月1日～1985年12月31日及び1988年1月1日～1990年12月31日生まれと比べて、被ばくがピークであったとされた期間の1986年7月1日～1987年12月31日生まれでは、統計学的に有意な過剰リスク $RR = 1.43$  (95%信頼区間 $1.13 < RR < 1.80$  (両側検定) ;  $p = 0.0025$ ) を示している。国ごとの過剰リスクは従来法で算出された線量に対して単調増加せず、二相性の関係で、低線量では急激に増加し、高線量では下降している。

## (3) Littlefield LG et al., 1998

1986年の原子炉事故後にチェルノブイリに送り込まれた作業員の研究が、慢性的な低線量被ばくによる影響のより良い理解を提供するために行われている。これらの調査の重要な要素は除染活動の間に受けた放射線量の正確な評価である。線量の生物学的測定の情報を提供するために、染色体ペインティングプローブを用いた蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法 (FISH) をエストニアの除染作業員のコホート 4,833 人における安定型染色体異常 (転座及び挿入) の定量化に適用した。エストニア人除染作業員 118 人 (記録された平均線量 103 Gy ; 最大 250 Gy) 、エストニア人のコントロール集団 29 人、及びアメリカ人のコントロール集団 21 人由来の 48 時間培養リンパ球の細胞遺伝学的解析が、3つの研究室で行われた。258,000 個以上の分裂中期のリンパ球が調べられた。全体として、チェルノブイリ除染作業員に FISH を用いたこれまでの研究で報告されているものよりも低い転座頻度を観察した。我々のデータでは、転座レベル増加との明白な関連性が採血年齢上昇との間に認められた。しかし、染色体異常は、物理学的線量 (physical dose) として記録された測定値、または 1986 年にチェルノブイリに動員されたり、損傷した原子炉近くの屋根の上で作業したり、特別区域で働いていたり、複数のツアーをしていたような潜在的高線量・高線量率被ばくのいかなるカテゴリーとの間にも相関がなかった。実際に、転座頻度はコントロールより被ばく

した作業員で低かったが、有意差はなかった。平均線量約 100 Gy の男性集団で予想される影響レベルを推定するために、6 人の提供者の血液が低 LET 放射線に曝露され、染色体対 1、2、及び 4 における放射線誘発性転座の線量-反応係数を推定するために、32,000 個以上の分裂中期が点数化された。これらの結果に基づき、慢性または急性被ばくとして平均全身線量 100-110 Gy を受けた男性 118 人は、被ばくしていない対照群と比較して 40-65%以上の染色体転座の平均頻度上昇が彼らのリンパ球で観察されるだろうと推定する。25 万個以上の分裂中期を調べたにもかかわらず、チェルノブイリ原子力発電所の除染に参加したエストニア人男性の 1 集団及びそうでない集団から得られた培養リンパ球では染色体異常の平均値、中央値、または範囲についていかなる増加も検出することができなかった。我々は除染作業員に記録された線量は平均骨髓線量を、おそらく実質的に過剰推定しているようであると結論する。これらの結果はチェルノブイリ除染作業員のがん発生率に関するいくつかの否定的な研究と一致しており、今後の研究は白血病やがんの増加の十分な検出力がないかもしれず、短期的放射線被ばくと比べて慢性影響の間の違いを区別できないかもしれないことを示唆している。

#### (4) Noshchenko AG., 2010

1987-1997 年、ウクライナで最も放射能汚染されている地域(Rivno, Zhytomyr, Chernihiv 及び Cherkasy regions)において、チェルノブイリ事故時 0-5 歳であった居住者を対象に、放射線誘発急性白血病リスクを推定するために症例対照研究を行った。1987 年 1 月 1 日-1997 年 12 月 31 日に白血病と診断された 246 例を対象とし、コントロール群 492 例と比較した。チェルノブイリ事故から診断日までの累積放射線被ばく量を各症例及び対応するコントロールごとに評価した。統計解析のために 4 つの線量群(0-2.9, 3-9.9, 10-99.9 及び 100-313.3 mGy)に分けた。白血病リスクは、10-313.3 mGy の放射線被ばく線量の被験者で有意に上昇した(2.4[95%CI: 1.4-4.0]) (p=0.01)。放射線被ばくとリスクの関連は男性においてより強く(2.8 [95%CI: 1.4-5.5, p=0.01])、1987-1992 年に急性白血病(2.5 [95%CI: 1.2-5.1, p=0.05])、特に急性骨髄性白血病と診断された症例においてより強かった(5.8 [95%CI: 1.4-24.6, p=0.05])。

#### (5) Petridou E et al., 1996

チェルノブイリ事故以降、小児白血病が増加していることは立証されていない。しかし、放射線の発がん性に対する感受性が、さまざまなタイプの小児白血病で同程度ではない可能性がある。小児白血病は、特異的な遺伝学的

異常の異型である。旧ソ連以外では、チェルノブイリ事故による汚染が最も高いのは、ギリシャ、オーストリア及び北欧諸国である。1980年1月1日以降ギリシャ全土で小児白血病と診断された症例は全て記録されている。チェルノブイリ事故により電離放射線に子宮内被ばくした小児において、白血病の発生率は、非被ばく小児の2.6倍であり(95% confidence interval, 1.4 to 5.1;  $P=0.003$ )、放射性フォールアウト高汚染地域在住の母親から生まれた小児は、小児白血病リスクがより高かった。12-47か月の小児において、白血病発生率に有意な差は認められなかった。どの被験者群においても、妊娠以前の放射線被ばく(Preconceptional irradiation)が白血病リスクに影響を与えることは実証されなかった。

## 5. その他のヒトにおける癌研究

他の情報源からのがんに関するデータは公開文献で提供されている。Sorahan and Roberts (1993) は症例対照研究を実施して、小児がんと小児の父親における放射線職業被ばくの関連について調査した。1953-1981年のOxford Survey of Childhood Cancersのデータを使用した。合計15,279例の症例及び性別、誕生日及び居住地域をマッチさせた同数の対照例を対象とした。被ばくの推定については、職務記述書に基づいて完了させた。線量により not exposed ( $<1$  mSv)、1-4 mSv、5-9 mSv 及び  $\geq 10$  mSv の群に分類した。放射性核種に被ばくしていた父親は、症例群で27例、対照群で10例であった。収集した情報に基づくと、小児がん患者の父親67例と対照群の父親50例が、受胎6か月以内に外部被ばくしていた。推定した外部放射線量と全小児がんの相対リスクは1の近くであり、特定の種類のいずれのがんも統計学的に有意ではなかった。放射線核種に被ばくした可能性がある父親において、全小児がんの相対リスクは2.87(95% CI 1.15-7.13) と統計学的に有意であった。この値にはかなりの不確実性がある。平均生殖腺線量が0.43 Svである親の子どもにおいて、20歳までにがんが発生したのは小児31,150例中43例であり、対照集団においては、小児41,066例中49例であった。白血病は、親が被ばくしていた群の小児31,150例中16例で認められ、非被ばく対照集団においては、小児41,066例中21例で認められた(Yoshimoto et al. 1991)。