

解 説

白血病を対象とした放射線業務従事者および
原爆被爆者の疫学研究の概要賞雅 朝子^{*1, #}, 當麻 秀樹^{*1}, 工藤 伸一^{*2}

(2020 年 4 月 10 日受付)

(2020 年 9 月 15 日採択)

Outline of the Radiation Epidemiological Cohort Studies for Leukemia among Nuclear Workers and A-bomb Survivors

Asako TAKAMASA^{*1, #}, Hideki TOMA^{*1} and Shin'ichi KUDO^{*2}

The risk of leukemia related with radiation exposure was pointed out in a case report of a physician in 1911 and in subsequent reports. After that, many cohort studies among nuclear workers have been conducted in various countries on the leukemia risk at low dose and/or low dose rate radiation. However, these studies did not have consistent conclusions. INWORKS and UK NRRW cohort studies argued high risk with leukemia excluding chronic lymphocytic leukemia (CLL) mainly due to chronic myelogenous leukemia (CML), on the other hand, the 15-country study and J-EPISODE study did not show significant high risk of CML. There are some possibilities of this discrepancies and one of that may be based on lacking in statistical power because of that leukemia is a rare disease. Other possibilities of these discrepancies between these studies are based on the differences of dose rate, main component of cohorts, and statistical methods. In this paper, we summarize the subtypes of leukemia, baseline mortality by each study, and methods and results from the major radiation epidemiological studies.

KEY WORDS: low dose radiation, radiation risk, leukemia, cohort study, epidemiological study, nuclear workers.

I 背景, 目的

白血病のリスクと放射線被ばくの関連については 1911 年の放射線を扱う医師の症例報告¹⁾や、その後継続報告^{2, 3)}で指摘されている。その後広島・長崎の原爆被爆者コホートの研究 (Life Span Study: LSS) でも白血病の過剰な症例が確認され始めた。原爆投下の 7 年後に、白血病リスクの増加に関する最初の論文が初めて発表され⁴⁾、その後、1994 年と 2003 年にも放射線による白血病の罹患率・死亡率の過剰を報告する論文が発表された^{5, 6)}。後者の 2 つの論文では、白血病は固形がんの

潜伏期間とされる 10 年よりも短い 2 年で増加し始め(特に 0 ~ 20 歳未満の若年層で増加)、その後約 6 ~ 8 年の間にピークに達したと報告されている^{5, 6)}。白血病の種別(サブタイプ)ごとの解析では、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病は放射線によって誘発される可能性が高いことが示された。しかし、慢性リンパ性白血病や成人 T 細胞白血病は、原爆被爆による増加が認められていない^{5, 6)}。LSS による白血病リスクの研究結果は高線量・高線量率の急性被ばくに基づいている。低線量・低線量率被ばくによる放射線の影響を解明するために、原子力関連の従事者コホート研究を含むさまざまな成人白血病の疫学研究が実施されてきた⁷⁻¹¹⁾。しかしながら、それらの結果は、白血病のサブタイプによって異なる結果が得られており低線量放射線による白血病のリスクについては明確なコンセンサスは得られていない。

本稿は、以上の議論の基になった疫学調査論文を共通の項目でレビューすることによって、議論の背景を整理することを目的としている。そのため、「II 白血病の

^{*1} 日本エス・ユー・エス (株); 東京都新宿区西新宿 7-5-25 (〒160-0023)

JAPAN NUS Co., Ltd.; 7-5-25 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan.

^{*2} (公財) 放射線影響協会; 東京都千代田区鍛冶町 1-9-16 丸石第 2 ビル 5 階 (〒101-0044)

Radiation Effects Association; Maruishi-Daini Bldg. 5F, 1-9-16 Kajicho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0044, Japan.

Corresponding author; E-mail: takamasa-ask@janus.co.jp

概要」で、白血病のサブタイプと放射線以外のリスク要因、また、国別の白血病ベースライン罹患率について述べ、次いで、「III 疫学研究別の調査方法、結果の概要」において、調査研究ごとに、(1) コホートの組成、(2) 線量、(3) 調整変数、(4) 解析結果の共通の項目で概括し、その結果明らかになった論点等を「IV 考察」で述べた。低線量放射線の疫学調査には高自然放射線地域の住民や医療被ばくを対象としたものもあるが、線量測定が正確である点、因果の逆転がないことから放射線業務従事者を対象としたコホート調査、及び代表的な放射線疫学調査である LSS を取り上げた。

II 白血病の概要

白血病の原因と機序は、放射線被ばく、一部の化学物質、ウイルスなどが白血病のリスク要因とされるが、それらが原因と推察される白血病は一部に限られる。白血病は、慢性リンパ性白血病 (CLL: chronic lymphocytic leukemia)、及び急性リンパ性白血病 (ALL: acute lymphoblastic leukemia)¹、骨髄性白血病では慢性骨髄性白血病 (CML: chronic myelogenous leukemia) 及び急性骨髄性白血病 (AML: acute myeloid leukemia)、の4つのサブタイプに大きく分類される。

1. 白血病のサブタイプと放射線以外のリスク要因

白血病はいくつかのサブタイプに分類することができる。がん化した細胞のタイプからリンパ性と骨髄性に分類でき、さらに病気の進行パターンや症状から慢性と急性に分類されている。リンパ性白血病は CLL と ALL、骨髄性白血病は CML と AML に分類される。白血病は全体的に年齢とともに罹患率が上昇する傾向にある。

白血病の原因は遺伝子異常の多様性や複数の危険因子が関与するため、複雑であるが、ダウン症候群や神経線維腫症などの遺伝症候群が若年成人の白血病に関連していることが報告されている¹²⁾。

(1) リンパ性白血病 (CLL, ALL)

有機溶剤、喫煙、老化などにより誘発される可能性が指摘されているが、関連性は十分に解明されておらず、化学物質が寄与している強固な証拠はない。また、CLL において放射線は重要なリスク因子ではないとされている^{13, 14)}。このため、放射線と白血病リスクを解析する

時には、CLL を除外して解析されることが多い。ただし後述するように日本では CLL は非常に稀であるため、日本人をコホートとした解析では CLL を除外して解析しても結果に大きな影響を与えない。ALL は未成年での罹患率が最も高いが、30 代では低くなり、その後再び年齢とともに上昇する二峰性となっている¹²⁾。

(2) 骨髄性白血病 (CML, AML)

骨髄性白血病ではいくつかのリスク要因が関与することが明らかにされている。骨髄性白血病とベンゼンとの関連は古くから知られており、最初の報告は 1928 年になされている¹⁵⁾。トルコ¹⁶⁾ やイタリア¹⁷⁾ の研究では、ベンゼン曝露から AML 発症までの期間の中央値は 10 年と報告されている。また AML はベンゼンとの関連について、疫学的証拠は十分であると国際がん研究機関 (IARC) により報告されており、IARC の分類ではベンゼンがグループ 1 (ヒトに対する発がん性がある) に分類されている¹⁸⁾。

放射線被ばくも骨髄性白血病との関連が明らかになっている。CML は原爆被爆者では被爆後 2 年で罹患率の上昇が見られ^{19, 20)}、X 線治療を受けた強直性脊髄炎患者においてもリスクの上昇が報告されている^{21, 22)}。また放射線治療による 2 次がんとして AML の発症が報告されている²³⁾。

喫煙も骨髄性白血病の危険因子との報告があり、これはタバコに含まれるベンゼンやポロニウムなどの放射性物質が関与していると考えられている²⁴⁾。

(3) 成人 T 細胞白血病 (Adult T-cell leukemia: ATL)

上記 4 つのサブタイプとは別に、成人 T 細胞白血病と呼ばれる HTLV-I ウイルスが原因となる白血病が存在している。日本では沖縄から九州、四国南部、紀伊半島にかけて多く分布しており、日本以外ではカリブ海諸島、西アフリカでも報告例がある²⁵⁾。感染から発症までの潜伏期間が 30 ~ 50 年²⁶⁾と長いこと HTLV-1 感染者が生涯に発症する確率は約 5% 程度とされている。20 歳代までの発症はきわめてまれで、年齢とともに増加し 60 歳ごろを発症のピークとして以降徐々に減少する。

2. ベースライン罹患率

白血病サブタイプ別罹患率 (年齢調整罹患率 (対人口 10 万)) について、184 か国の比較が報告されている¹²⁾。その中で日本、中国、韓国、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、イタリア、ロシアの男性の白血病サブタイプ別年齢調整罹患率 (対人口 10 万) を抽出し、Fig. 1 に記載した¹²⁾。

¹ WHO 分類 (2008 年版) では急性リンパ性白血病は芽球性白血病 / リンパ腫と分類されるようになったが、放射線疫学では ICD10 の C91.0 と C91.2 を急性リンパ性白血病として解析することが多いため、本稿もそれに倣った。

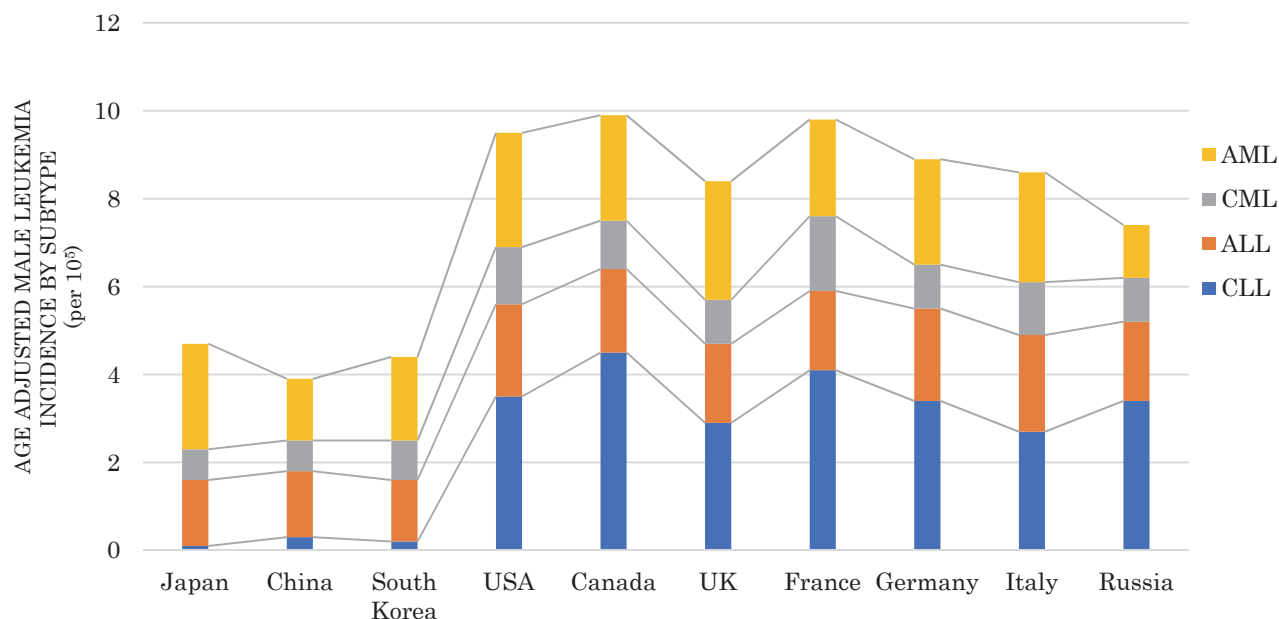


Fig. 1 Age adjusted male leukemia incidence by country, subtype (per 10⁵).¹²⁾

Data by MIRANDA-FILHO A et al. (2019).¹²⁾ Japanese leukemia incidence is different from Europe and other countries. Farther more, the age adjusted leukemia incidence (per 10⁵) is smaller than other countries.

日本、中国、韓国は欧米諸国に比べて全白血病罹患率が4割程度低いという特徴がある。またサブタイプ別にみると、日本、中国、韓国のCLLの罹患率は全白血病罹患率に占める割合が非常に低いが、日本のAMLは184か国中8位と高い罹患率を示しており、全白血病罹患率に占める割合も欧米諸国と比較して大きくなっている。欧米諸国ではCLLが全白血病罹患率に占める割合が高くなっている。ALLは日本を含む一部地域において特異的にみられる疾患であり、日本では全白血病の死亡の1割程度を占めているが、欧米ではほとんど見られない。

III 疫学調査別の調査方法、結果の概要

LSS及び原子力施設等の従事者における職業被ばくを対象とした白血病リスクに関する疫学研究のうち、白血病死亡者（または罹患者）が100人以上となる研究を対象にして研究対象となったコホートの概要、サブタイプ別 Excess Relative Risk (ERR) 等をまとめた (Table 1)。

白血病のリスク推定に用いられる手法の多くはPoisson回帰である。潜伏期は2年が仮定されることが多い。なお、以下のERR/Gy (ERR/Sv) は特に言及がなければ直線モデルに基づく。

1. 原爆被爆者の寿命調査 (LSS) (RICHARDSON ら (2009))²⁷⁾

(1) コホートの組成

広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査である。1950年の国勢調査で広島・長崎に住んでいたことが確認された人の中から選ばれた約94,000人の被爆者と、約27,000人の非被爆者から成る約12万人がコホートとされた。寿命調査 (LSS) 対象者に被爆状況の面接調査を行い、質問票による郵便調査で生活習慣などのデータが得られた。

RICHARDSON ら (2009) の研究では、コホートのうち原爆投下時にいずれの市にもいなかった広島と長崎の住民は除外され、86,611人が解析対象となり、1950年から2000年にかけての総観察人年は318万人年であった。女性は半数を占めている。エンドポイントは死亡である。

(2) 線量

個人ごとの被ばく線量は爆心地からの距離や遮蔽状態により推定されており、最新の線量推定方法であるDS02と呼ばれる線量推定方法が採用された。中性子とガンマ線による外部被ばく線量から白血病リスクを推定するために赤色骨髓線量が推定され、2～10年の潜伏期間が仮定された。赤色骨髓線量の平均値は200 mGyであった。

Table 1 Summary of the results of LSS and epidemiology studies among nuclear workers.

Study	LSS ²⁷⁾	LSS ²⁸⁾	J-EPISODE ⁹⁾	15-country ¹⁰⁾	INWORKS ⁷⁾	NRRW ⁸⁾	US Pooled ³¹⁾
Country	JPN	JPN	JPN	UK, US, FRA, CAN etc	UK, US, FRA	UK	US
Observed period	1950–2000	1950–2001	1991–2010	1943–2000	1944–2005	1955–2011	1944–2005
Main component of cohort ^a	A-bomb survivor	A-bomb survivor	NPP, Res, Fu	NPP, Mili	Mili, Fu, Res, NPP	Mili, Fu	Mili, Res
Cohort size	86,611	113,011	204,103	407,391	308,297	173,081	119,196
Total person years	3,184,000	3,613,404	2,889,000	5,192,710	8,221,032	5,300,000	4,019,065
Percentage of females (%)	55	60	0	2	– ^k	9.8	– ^k
Person years per person	36.8	32.0	14.2	12.7	26.7	30.6	33.7
Doses used in analysis ^b	RBM	RBM	Rec	RBM	RBM	Rec	Rec
Mean dose	200 mGy ^c	100 mGy	13.8 mSv	19.4 mSv	15.9 mGy	25.5 mSv	20.2 mSv
End point	Mortality	Incidence	Mortality	Mortality	Mortality	Mortality Incidence	Mortality
All types	Obs	310	371	209	275	669	616
	ERR/Sv (Gy)	4.7		–0.54	0.70		0.40
	CI	3.5, 6.4		–4.04, 2.96	< 0, 4.52		–0.41, 1.51
All types excluding CLL	Obs		312	207	196	531	380
	ERR/Sv (Gy)		4.7 ^e	–0.54	1.93	2.96	1.38
	CI		3.3, 6.5 ^e	–4.04, 2.96	< 0, 7.14	1.17, 5.21	0.04, 3.34
CLL	Obs	7	12	2	47	138	236
	ERR/Sv (Gy)						128 ^l
	CI				< 0	–1.06	–0.60
ALL	Obs	19	43	19	19	30	25
	ERR/Sv (Gy)	3.7	2.40 ^f	–2.08 ⁱ	< 0	5.80	1.79
	CI	0.8, 13.0	0.63, 7.90 ^f	–11.92, 7.76 ⁱ		NE, ^j 31.57	< –7.19, 25.80
CML	Obs	58	75	21	45	100	88
	ERR/Sv (Gy)	6.4	5.24 ^g	9.70	10.1	10.45	6.77
	CI	3.0, 13.7	1.92, 11.8 ^g	–10.49, 29.89	–0.86, 40.2	4.48, 19.65	2.13, 15.44
AML	Obs	124	176	119	81	254	177
	ERR/Sv (Gy)	4.3	1.11 ^h	–0.83	< 0	1.29	–0.19
	CI	2.7, 6.6	0.53, 2.08 ^h	–5.28, 3.61		–1.82, 4.28	< –1.84, 2.28
ATL	Obs	15	47	21			
	ERR/Sv (Gy)	–0.2		5.20			
	CI	nd, ^d 1.78		–13.05, 23.45			

^a NPP: Nuclear Power Plant, Res: Research, Fu: Fuel processing, Mili: Military.^b Rec: Recorded dose, RBM: Red bone marrow dose.^c Deaths among cohort members with colon dose of 0.005 Gy or higher.^d Not determined.^e All types excluding CLL, ATL.^f Linear dose coefficient of only males.^g Linear dose coefficient (at 1 Gy) of Hiroshima city.^h Quadratic dose coefficient (at 1 Gy).ⁱ Last estimate (Not converged).^j Not estimated.^k Not denoted.^l Includes nonunderlying cause.

(3) 調整変数

被爆からの経過年数, 被爆時の年齢, 都市及び性別によって調整された。

(4) 解析結果

310 人 (男性 165 人, 女性 145 人) の白血病死亡者が確認された。サブタイプ別の割合を **Fig. 2** に示す。AML の死亡者数が 40% を占め, 次いで CML が 19% で

あり, CML と AML で全体の 6 割を占めている。CLL は死亡者数が 7 人で, 全体の 2% と非常に少ない割合となっている。この解析結果には, 男女が含まれており, また白血病リスクが高くなりやすい若年層も含まれている。

解析の結果, AML では線形二次 (LQ) の線量反応モデルによくフィットしていると結論された。一方で

CML と ALL では線形の線量反応によって最もよく説明できるとされ、サブタイプごとに異なるモデルが提唱された。CLL, ATL を除き、全てのタイプで有意に高い放射線リスクが見られた。CML では ERR/Gy が 6.4 (90% CI, 3.0, 13.7), ALL では 3.7 (0.8, 13.0), AML では 4.3 (2.7, 6.6) であった。

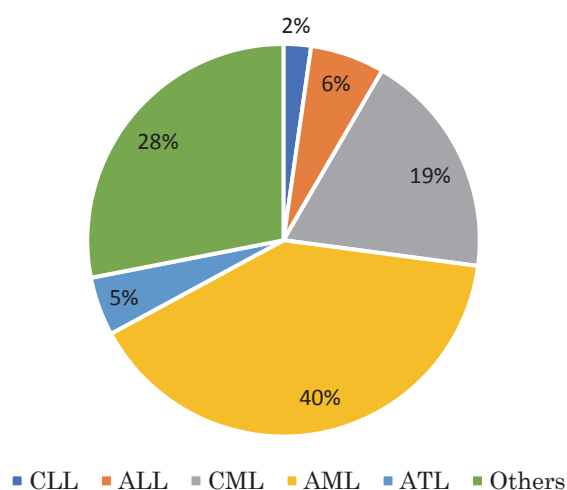


Fig. 2 Distribution of death due to Leukemia in LSS Cohort by RICHARDSON et al. (2009).²⁷⁾

2. LSS (HSU ら, 2013)²⁸⁾

(1) コホートの組成

RICHARDSON ら (2009) と同じく、広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査である。追跡期間は、前述の論文²⁷⁾ よりも 1 年長くなり、1950 年から 2001 年となっている。対象者は原爆投下時に広島・長崎に住んでいなかった人を含む 113,011 人で、総観察人年は 3,613,404 人年であった。女性が約 6 割を占め、エンドポイントは罹患となっている。

(2) 線量

RICHARDSON ら (2009) と同じく DS02 で評価された、赤色骨髄線量が用いられた。平均被ばく線量は 100 mGy であった。

(3) 調整変数

被爆からの時間、被爆時の年齢、都市及び性別によって調整された。

(4) 解析結果

CLL, ATL を除く白血病では 312 人の白血病罹患者が確認された。サブタイプ別の罹患割合を **Fig. 3** に示す。RICHARDSON ら (2009)²⁷⁾ で報告された白血病死亡者数と同じ傾向を示しており、AML の割合が最も多く、

CML と AML で全体の 6 割を占めている。CLL の罹患者数は 12 人で、全体の 4% と非常に少ない割合となっている。この結果には、男女が含まれており、また白血病リスクが高くなりやすい若年層も含まれている。

線形と線形二次の両方のモデルで解析された。ATL も解析の対象となっており、CML と ATL 以外の白血病に関しては非線形の線量反応関係が示された。ALL, CML, AML で有意に高い放射線リスクが見られた。CLL を除く白血病のうち、被爆時年齢が 20 歳以上の男性の罹患者数は 93 名で、この集団における ERR/Gy は 2.04 (95%CI, 0.33, 6.85) となっている。全体では白血病罹患リスクは被爆からの経過年数と被爆時年齢に伴って変化し、非線形性の証拠の大部分は AML に起因していたとまとめられている。

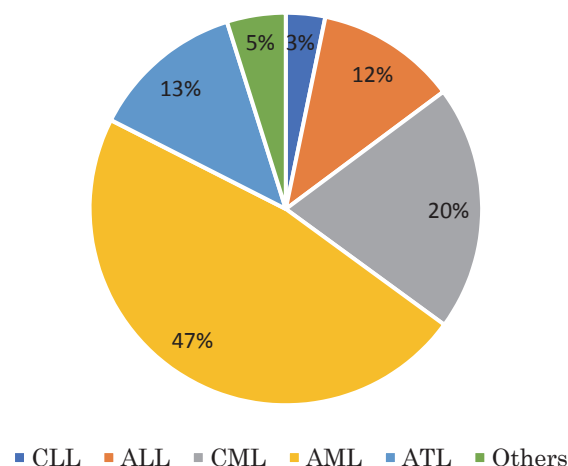


Fig. 3 Distribution of leukemia incidence in LSS Cohort by HSU et al. (2013).²⁸⁾

3. J-EPISE (Japanese Epidemiological Study On Low-Dose Effects)⁹⁾

(1) コホートの組成

(公財)放射線影響協会が 1990 年より実施している調査である。コホート 204,103 人のうち、原子力発電施設での従事実績がある者が 8 割強を占め、その他を研究施設、燃料加工施設従事者が占めている。男性のみで構成されており、総観察人年は 289 万人年であった。エンドポイントは死亡である。

(2) 線量

(公財)放射線影響協会放射線従事者中央登録センターに記録された線量が解析に使用された。内部被ばく、中性子線量があった場合にはそれらも合算されたが稀であ

り、実質的には無視できる。観察終了時の平均累積線量は13.8 mSv、中央値は1.0 mSvであった。2年の潜伏期間が仮定された。

(3) 調整変数

到達年齢、暦年、地域（日本全国を8区分）が調整された。

(4) 解析結果

209人の白血病死亡者が確認された。サブタイプ別の割合をFig. 4に示す。AMLは死亡者数の57%を占め、CMLとALLがほぼ同割合となっている。バックグラウンド死亡率を反映してCLLの死亡者数はわずか2人（全体の1%）であった。いずれのサブタイプにおいても有意に高いERR/Svは観察されなかった。

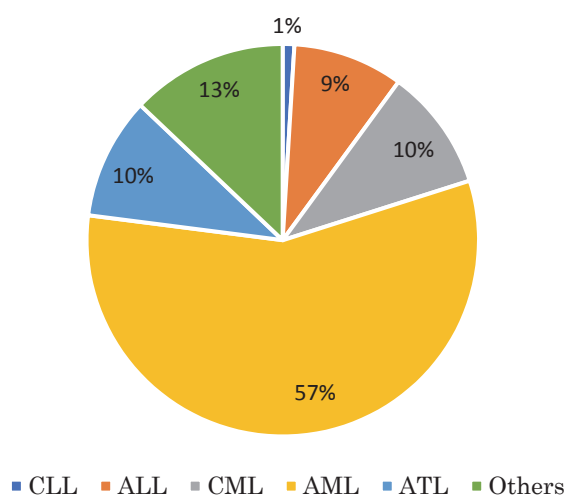


Fig. 4 Distribution of death due to Leukemia in J-EPISODE Cohort.⁹⁾

4. 15 国解析¹⁰⁾

(1) コホートの組成

国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer: IARC）による15か国の原子力産業従事者のデータを用いたプール解析である。オーストラリア、ベルギー、カナダ、フィンランド、フランス、ハンガリー、日本、韓国、リトアニア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、米国の15か国における原子力従事者のうち、外部被ばくについて個々にモニタされた407,391人がコホートとなった。なお、コホートの98%が男性となっており、女性の割合は小さい。1943年から2000年までの観察期間における総観察人年は519.2万人年であった。エンドポイントは死亡である。なお、この研究は公表後にカナダの線量データに不備があり、カナダを除外した場合には放射線リスク推定値が減少す

ることが判明した^{29, 30)}。

(2) 線量

記録された線量から、臓器吸収線量換算係数を用いて赤色骨髄の吸収線量が解析に使用された。中性子及びトリチウム以外の核種による内部被ばく線量が全身線量の10%を超える者は、線量測定に不確かさを含むという理由で解析から除外された。平均累積線量は19.4 mSvであった。

(3) 調整変数

性別、年齢及び暦年（いずれも5年カテゴリー）、各国の施設、従事年数（10年未満、10年以上）が調整された。

(4) 解析結果

白血病の死亡者数は合計で275人となっている。サブタイプ別の割合をFig. 5に示す。AMLが30%を占め、次いでCLLとCMLがほぼ同割合の17%となっている。CLLを除く白血病のERR/Svは1.93（90%CI, <0, 7.14）であった。潜伏期間を10年に設定した場合は2.53（<0, 10.45）に上昇することも示されたが、統計的に有意なリスクは見られなかった。

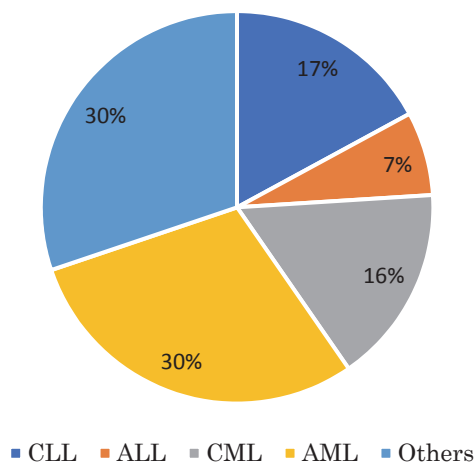


Fig. 5 Distribution of death due to Leukemia in 15-country study.¹⁰⁾

5. INWORKS (The International Nuclear Workers Study)⁷⁾

(1) コホートの組成

仏英米3か国の原子力産業従事者のプール解析である。フランス AREVANC 社、フランス電力公社、英国国家放射線従事者登録、米国原子力委員会、米国エネルギー省、米国国防総省に含まれる原子力従事者の308,297人がコホートとなり、総観察人年は822万人年

であった。15 か国解析において、線量測定に不確かさを含むという理由で解析から除外された中性子等による内部被ばく線量が全身線量の10%を超えると記録された従事者が含まれた。エンドポイントは死亡である。

(2) 線量

線量は線量登録と、政府や企業の記録から入手されており、外部線量から、臓器吸収線量換算係数を用いて赤色骨髄の吸収線量が解析に使用され、2年の潜伏期間が仮定された。

平均線量は15.9 mGy、中央値は2.1 mGyであった。

(3) 調整変数

国、暦年、年齢、性別によって調整されており、社会的経済的地位（職位に基づく管理者、技術者、事務職員、熟練労働者、未熟練労働者、不詳）を加えた調整についても補足的な解析が行われた。

(4) 解析結果

合計で669人の白血病死亡者が確認され、本稿で取り上げた研究のうち最も死亡者数が多い。サブタイプ別の割合をFig. 6に示す。AMLが38%、次いでCLLが21%を占めている。ALLは最も少なく4%となっている。CLL、AML及びALLでは有意なリスクは観察されなかったが、CMLではERRが10.45 (90%CI, 4.48, 19.65)と高い値が報告された。CLLを除く白血病ではERR/Gyが2.96 (1.17, 5.21)となった。中性子を被ばくした従事者を除外した場合は、CLLを除く白血病でERR/Gyが4.19 (1.42, 7.80)、CMLで9.55 (2.39, 21.7)であった。

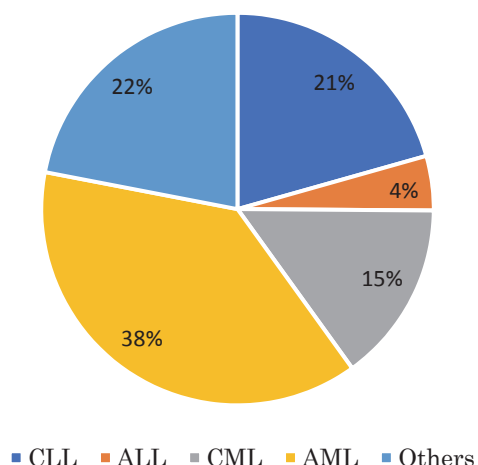


Fig. 6 Distribution of death due to Leukemia in INWORKS study.⁷⁾

6. 英国国家放射線従事者登録 (NRRW)⁸⁾

(1) コホートの組成

1976年より実施されている英国国家登録された放射線業務従事者を対象としたコホート研究である。

解析対象者の大半は国防省、核兵器・原子力潜水艦等の軍事関連施設の従事者が占め、2割を使用済み燃料再処理、燃料加工など核燃料サイクル事業施設の従事者が占める。

最新の解析結果では、173,081人の従事者で構成されたコホートを対象とし、総観察人年は533万人年であった。内部被ばくを受けた可能性のある従事者が特定された。この研究では、白血病の死亡または罹患をエンドポイントとして1つのERR/Svを算出しているが、英国のがん登録は1971年からであるため、1971年以前のエンドポイントは死亡のみであり、それ以降は罹患が主体となっている。女性はコホート全体の9.8%であるが、白血病症例数（死亡数と罹患数）が不十分であり、平均線量も小さかったことからメインの解析は男性従事者のみが対象となった。本稿においても以降は男性を対象とした結果を示す。

(2) 線量

個人ごとのガンマ線、X線、ベータ線、中性子線を合算した記録線量実効線量が使用された。線量の大部分はX線とガンマ線による被ばくで、平均累積線量は25.5 mSvであり、累積線量が10 mSv未満の従事者が67%を占めた。

(3) 調整変数

初回雇用機関、年齢、性別、職種が調整された。

(4) 解析結果

CLLを除く白血病の死亡者数は380人となっている。サブタイプ別の割合をFig. 7に示す。日本のコホート(LSS, J-EPIISODE)と大きく異なり、CLLが38%と最も多く、CLLとAMLで全体の約70%を占めている。ALLは最も死亡者数が少なく、全体の4%となっている。

メインの解析が行われた男性従事者では、CLLを除く白血病において、ERRモデルとEARモデルの両方が、白血病リスクの有意な上昇を示した。全ての白血病のERR/Svは0.40 (90%CI, -0.41, 1.51)と有意ではないが、この中で半分弱を占めるCLLは-0.60 (<-1.69, 0.65)と負の値を示しているため、これを除いたCLLを除く白血病のERR/Svは1.38 (0.04, 3.24)と有意に高い値を示した。AML、ALLはいずれも有意に高いERR/Svではなく、CLLを除く白血病の有意に高いERR/Svは、CMLの6.77 (2.14, 15.44)という高いリスク推定値の影響を受けていると結論付けられた。また、EARは10,000人年-Svあたり1.33 (0.04, 2.89)であった。

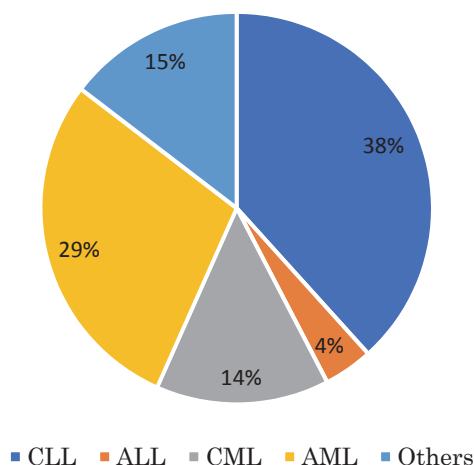


Fig. 7 Distribution of death due to Leukemia in UK NRRW cohort.⁸⁾

7. 米国合同解析³¹⁾

(1) コホートの組成

米国エネルギー省 (DOE) の管轄下にある核兵器施設 (ハンフォードサイト, アイダホ国立研究所, オークリッジ研究所, サバンナリバーサイト) 及びボーツマス海軍造船所の従事者からなる 119,196 人のコホートである。追跡期間は 1944 年から 2005 年であり, 総観察人年は 402 万人年であった。

(2) 線量

γ 線, X 線, トリチウム, 中性子を合算した実効線量が解析に使用された。平均線量は 20.2 mSv であった。

(3) 調整変数

性別, 人種, 出生年, 従事期間, 従事施設が調整された。

(4) 解析結果

CLL を除く白血病の死亡者数は 369 人であった。CLL の死亡者数は 128 人であった (一部サブタイプが不明であった者を含む)。ERR/Sv は CLL を除く白血病で, 1.7 (95%CI, -0.22, 4.7), CLL で -0.30 (95%CI, -2.0, 3.6) であり, 有意に高いリスクは見られなかった。

8. メタ解析 (DANIELS ら (2011))³²⁾

白血病は稀な疾患であるため, 単独の調査で大きな検出力を得ることは困難である。この検出力の不足を補うためにメタ解析が実施された³²⁾。

従事者及び公衆 (自然放射線を含む) の放射線被ばくと白血病 (CLL を除く) の関連が解析された 23 報の研究をメタ解析の対象とし (本稿で紹介した 15 か国解析¹⁰⁾が含まれる), 100 mGy 当たりの ERR は 0.19 (95%CI,

0.07, 0.32) と評価された。ただしメタ解析で取り上げたほとんどの研究において, 白血病に影響を与える可能性のある喫煙が考慮されていないことは, 限界の 1 つであると著者らは述べている。

IV 考 察

本稿では 7 つの研究を参照した。職業被ばく研究におけるコホートの組成を見た場合, J-EPISODE は原子力発電施設が主体であるのに対し, 欧米の研究では軍需産業が主体であった。本稿で取り上げた研究における解析手法は, 調整変数に幾分の違いがあるものの, 潜伏期間やモデルはほぼ等しいものであった。また, 本稿では国別サブタイプ別のベースライン白血病死亡率を得られなかったため, 国別のベースラインとして罹患率を取り上げたが, 本稿で取り上げた各疫学調査における放射線リスクの多くは死亡をエンドポイントとしているため, 国別のベースラインの違いを放射線リスクの考察の材料とする際にはこの点に留意する必要がある。本稿におけるベースライン (罹患率・死亡率) と放射線リスクの議論にはこのような不確かさが存在する。

LSS の解析ではエンドポイントが死亡²⁷⁾・罹患²⁸⁾のいずれであっても, CLL を除くすべてのサブタイプの白血病で有意なリスクが観察された。この点は後述する放射線業務従事者の研究結果と異なる点である。LSS には女性・未成年が含まれており, 死亡・罹患のいずれでも若年被爆者において有意に高い白血病のリスクが観察されているが, 特に罹患²⁸⁾では 20 歳以上の男性においても CLL を除く白血病の有意に高い罹患リスク (被爆時年齢が 20 歳以上の男性で, 93 人, ERR/Gy = 2.04 (95%CI, 0.33, 6.85)) が観察された。

慢性低線量率被ばくが主だった被ばく形態で, かつ主に成人男性を対象とする放射線業務従事者の研究では, INWORKS と NRRW において, CLL を除く白血病で有意なリスクが報告された。両者の研究をサブタイプ別にみると CML のみの ERR/Gy (Sv) が高くなっており, AML, ALL, CLL では有意なリスクは観察されなかった。

LSS と放射線業務従事者の研究結果には一貫性がなかった。コホートの違いや, 白血病が稀な疾患で統計的検出力が不足しているために生じるばらつきの可能性もあるが, LSS と放射線業務従事者の平均被ばく線量の違い (LSS の平均被ばく線量 >100 mGy, 放射線業務従事者の平均被ばく線量は最大 25 mSv 程度), 被ばく形態 (LSS は急性被ばく, 放射線業務従事者は慢性被ばく) の違いも影響したと考えられる。ICRP の発がんの幹細

胞生物学に関する刊行物³³⁾では、「最近の研究では損傷を受けた組織幹細胞が正常な幹細胞との競合で排除されることが示されている。このため、慢性被ばくでは、当初にあった全標的細胞に対する累積線量から単純に予測されるリスクより低くなると見込まれる。」ことが記載されている。

また放射線業務従事者の研究だけを比較しても、結果には一貫性がなかった。INWORKS と NRRW で有意に高いリスク推定値が観察されたが、CML のベースライン罹患率が低いために結果にばらつきが生じた可能性がある。「II 白血病の概要」で述べたとおり、喫煙も骨髄性白血病の危険因子との報告があるため、喫煙による交絡の可能性も考えられる。両者のコホートは軍需産業従事者を含んでおり、古い時代（1940～50年代）の線量データがあることは、プルトニウムによる内部被ばくが寄与した可能性もあり、INWORKS において内部被ばく線量が全身線量の10%を超える従事者が含まれていることにも留意が必要である。

J-EPIISODE ではすべてのサブタイプで有意なリスクが観察されなかったが、第II章でも紹介したとおり、日本の白血病のベースライン罹患率は欧米より低い。サブタイプ別のベースライン罹患率を見た場合、AML と ALL では同程度であるが、CML がやや低く、CLL は極端に低い。これらの事実は、日本のコホートにおいて他国と同等の統計的な検出力を得るためには、より長い追跡期間またはエンドポイント数を要することを示唆しており、特に CML と CLL ではその必要性が高いと言える。

V 結 語

本稿では放射線業務従事者及び原爆被爆者の疫学調査論文をレビューすることによって、放射線業務従事者と原爆被爆者では結果が異なること、また、放射線業務従事者を対象とした場合でも調査によって結果が異なることを示し、その理由を考察した。

白血病は他のがんと比較すると稀な疾患であり、また医療技術などの発展に伴い白血病の年齢調整死亡率は年々減少しつつある³⁴⁾。今後は死亡に代わるエンドポイントとして罹患データの活用ができたならば統計的検出力の増加に伴い、低線量・低線量率放射線被ばくによる白血病リスクに関して、より精度の高い解析結果を得られることが期待される。

謝 辞

本稿で取り上げた日本の調査（J-EPIISODE）及び本稿

の一部は原子力規制委員会原子力規制庁の委託業務として実施したものである。

利益相反の開示

開示すべき利益相反状態はない。

参 考 文 献

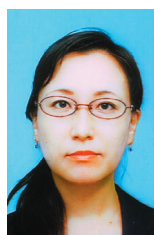
- 1) N. VON JAGIC, G. SCHWARTZ and L. VON SIEBEN ROCK; Blutbefunde bei Röntgenologen, *Berl. klin. Wchnschr.*, **48**, 1220 (1911).
- 2) P. S. HENSHAW, J. W. HAWKINS, H. L. MEYER, J. WOODRUFF and J. F. MARSHALL; Incidence of leukemia in physicians, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, **4** (4), 339–346 (1944).
- 3) C. HERMAN; Leukemia in radiologists, *Radiology*, **43** (3), 275–278 (1944).
- 4) J. H. FOLLEY, W. BORGES and T. YAMAWAKI; Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan, *Am. J. Med.*, **13** (3), 311–321 (1952).
- 5) D. L. PRESTON, S. KUSUMI, M. TOMONAGA, S. IZUMI, E. RON, et al.; Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987, *Radiat. Res.*, **137** (2 Suppl), S68–97 (1994).
- 6) D. L. PRESTON, Y. SHIMIZU, D. A. PIERCE, A. SUYAMA and K. MABUCHI; Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997, *Radiat. Res.*, **160** (4), 381–407 (2003).
- 7) K. LEURAUD, D. B. RICHARDSON, E. CARDIS, R. D. DANIELS, M. GILLIES, et al.; Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study, *Lancet Haematol.*, **2** (7), e276–281 (2015).
- 8) M. GILLIES, R. HAYLOCK, N. HUNTER and W. ZHANG; Risk of leukemia associated with protracted low-dose radiation exposure: updated results from the National Registry for Radiation Workers Study, *Radiat. Res.*, **192** (5), 527–537 (2019).
- 9) S. KUDO, K. YOSHIMOTO, H. FURUTA, K. INOUE, M. FUKUSHI and F. KASAGI; Occupational radiation exposure and leukemia mortality among nuclear workers in Japan: J-EPIISODE, 1991–2010, *Jpn. J. Health Phys.*, **53**

- (3), 146–153 (2018).
- 10) E. CARDIS, M. VRIJHEID, M. BLETNER, E. GILBERT, M. HAKAMA, et al.; The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks, *Radiat. Res.*, **167** (4), 396–416 (2007).
 - 11) D. B. RICHARDSON, E. CARDIS, R. D. DANIELS, M. GILLIES, J. A. O'HAGAN, et al.; Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS), *BMJ*, **351**, h5359 (2015).
 - 12) A. MIRANDA-FILHO, M. PINEROS, J. FERLAY, I. SOERJOMATARAM, A. MONNEREAU and F. BRAY; Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study, *Lancet Haematol.*, **5** (1), e14–e24 (2018).
 - 13) R. GIBSON, S. GRAHAM, A. LILIENFELD, L. SCHUMAN, J. E. DOWD and M. L. LEVIN; Irradiation in the epidemiology of leukemia among adults, *J. Natl. Cancer Inst.*, **48** (2), 301–311 (1972).
 - 14) R. DOLL; Radiation hazards: 25 years of collaborative research. Sylvanus Thompson memorial lecture, April 1980, *Br. J. Radiol.*, **54** (639), 179–186 (1981).
 - 15) P. DELORE and J. BORGOMANO; Leucémie aigue au cours de l'intoxication benzenique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec les anémies graves, *J. de Med. de Lyon.*, **9**, 227–233 (1928).
 - 16) M. AKSOY, S. ERDEM and G. DINCOL; Types of leukemia in chronic benzene poisoning. a study in thirty-four patients, *Acta. Haematol.*, **55** (2), 65–72 (1976).
 - 17) E. C. VIGLIANI; Leukemia associated with benzene exposure, *Ann. N Y Acad. Sci.*, **271**, 143–151 (1976).
 - 18) International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 120, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Benzene, France, Lyon (2018).
 - 19) O. J. Jr. BIZZOZERO, K. G. JOHNSON and A. CIOCCO; Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946–1964. I. Distribution, incidence and appearance time, *N. Engl. J. Med.*, **274** (20), 1095–1101 (1966).
 - 20) Hiroshima and Nagasaki; “The Physical, Medical, and Social Effects of the Atomic Bombings”. Pierre AJ, (ed) London: The Committee for the Compilation of Materials on Damage Cau (1981).
 - 21) S. C. DARBY, R. DOLL, S. K. GILL and P. G. SMITH; Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis, *Br. J. Cancer*, **55** (2), 179–190 (1987).
 - 22) Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Council NR, editor. Washington, D.C.: The National Academies Press, (1990).
 - 23) E. HULEGARDH, C. NILSSON, V. LAZAREVIC, H. GARELIUS, P. ANTUNOVIC, et al.; Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry, *Am. J. Hematol.*, **90** (3), 208–214 (2015).
 - 24) T. UGAI, K. MATSUO, N. SAWADA, M. IWASAKI, T. YAMAJI, et al.; Smoking and subsequent risk of leukemia in Japan: The Japan Public Health Center-based Prospective Study, *J. Epidemiol.*, **27** (7), 305–310 (2017).
 - 25) M. IWANAGA, T. WATANABE and K. YAMAGUCHI; Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence, *Front Microbiol.*, **3**, 322 (2012).
 - 26) O. Hermine, J. C. Ramos and K. Tobinai; A review of new findings in adult T-cell leukemia-lymphoma: a focus on current and emerging treatment strategies, *Adv. Ther.*, **35**, 135–152 (2018).
 - 27) D. RICHARDSON, H. SUGIYAMA, N. NISHI, R. SAKATA, Y. SHIMIZU, et al.; Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950–2000, *Radiat. Res.*, **172** (3), 368–382 (2009).
 - 28) W. L. HSU, D. L. PRESTON, M. SODA, H. SUGIYAMA, S. FUNAMOTO, K. KODAMA, A. KIMURA, N. KAMADA, H. DOHY, M. TOMONAGA, M. IWANAGA, Y. MIYAZAKI, H. M. CULLINGS, A. SUYAMA, K. OZASA, RE. SHORE and K. MABUCHI; The Incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950.2001, *Radiat. Res.*, **179** (3), 361–382 (2013).
 - 29) J. P. ASHMORE, N. E. GENTNER and R. V. OSBORNE; Incomplete data on the Canadian cohort may have affected the results of the study by the International Agency for Research on Cancer on the radiogenic cancer risk among nuclear industry workers in 15 countries, *J. Radiol. Prot.*,

30 (2), 121–129 (2010).

- 30) Canadian Nuclear Safety Commission, Verifying Canadian nuclear energy worker radiation risk: a reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear energy workers (1957–1994), Summary report INFO-0811 (2011).
- 31) M. K. SCHUBAUER-BERIGAN, R. D. DANIELS, S. J. BERTKE, C. Y. TSENG and D. B. RICHARDSON; Cancer Mortality through 2005 among a Pooled Cohort of U.S. Nuclear Workers Exposed to External Ionizing Radiation, *Radiat. Res.*, **183** (6), 620–631 (2015).
- 32) R. D. DANIELS and M. K. SCHUBAUER-BERIGAN; A meta-analysis of leukaemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation, *Occup. Environ. Med.*, **68** (6), 457–464 (2011).
- 33) The International Commission on Radiological Protection, Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection, ICRP Publication 131, Paragraph No. 8 (2015).
- 34) National Cancer Center Japan; Kokuritsu Gan Kenkyuu Center [Download site about cancer statistics] (in Japanese). Available at https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/

dl/index.html. accessed on 7th September 2020.



賞雅 朝子 (たかまさ あさこ)

2010年に東京大学で博士(理学)を取得。放射線医学総合研究所・海洋開発研究機構などで放射性同位体分析・環境分析の研究に従事。2017年11月から現職。興味のある分野は放射線疫学、環境分析等。

E-mail: takamasa-ask@janus.co.jp



工藤 伸一 (くどう しんいち)

1991年、(公財)放射線影響協会放射線疫学調査センター統計課採用。2017年、2019年、日本保健物理学会論文賞受賞。2019年、首都大学東京大学院人間健康科学研究科人間健康科学専攻放射線科学域において、博士(放射線学)を取得。

E-mail: s_kudo@rea.or.jp