

目 次

(1) はじめに.....	85
(2) 放射線影響情報文献（2009 年、2010 年）のレビュー	85
[I] がん	86
1. 放射線作業者	86
1.1 概要（概評）	86
1.2 これまでの重要な研究	88
1.3 最近の主な研究	114
2. 医療従事者の被ばく	118
2.1 概要（概評）	118
2.2 これまでの重要な研究	118
2.3 最近の主な研究	123
3. 放射線治療・診断	125
3.1 概要（概評）	125
3.2 これまでの重要な研究	126
3.3 最近の主な研究	141
4. 施設周辺住民の被ばく	148
4.1 概要（概評）	148
4.2 これまでの重要な研究	148
4.3 最近の主な研究	163
5. 自然放射線	172
5A. ラドン、ウラン	172
5A-1 概要（概評）	172
5A-2 これまでの重要な研究	175
5A-3 最近の主な研究	190
5B. その他（高自然放射線）	196
5B-1 概要（概評）	196
5B-2 これまでの重要な研究	196
[II] 非がん	198
1. 白内障	198
1.1 概要（概評）	198
1.2 最近の重要な研究	198

1.3 最近の主な研究	199
2. 心疾患	201
2.1 概要（概評）	201
2.2 これまでの重要な研究	201
2.3 最近の主な研究	204
3. その他	211
3.1 これまでの重要な研究	211
3.2 最近の主な研究	211
[Ⅲ] 胎児被ばくによる影響	217
1. 概要（概評）	217
2. これまでの重要な研究	218
[Ⅳ] 生物学的指標	220
1. 概要（概評）	220
2. これまでの重要な研究	221
3. 最近の主な研究	223
[Ⅴ] チェルノブイリ事故	231
1. 概要（概評）	231
2. 最近の主な研究	233
[Ⅵ] 原爆被爆者	241
1. 概要（概評）	241
2. これまでの重要な研究	241
3. 最近の主な研究	246
[Ⅶ] 文献リスト	249

（１）はじめに

低線量放射線の生体影響に関する情報調査として、国際的な学術動向を反映した研究論文や国際機関の報告書等の情報を収集し、調査・解析することはきわめて重要である。国連総会直属の委員会である UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation ; 原子放射線の影響に関する国連科学委員会) は、放射線、放射性物質の人の健康および環境に対する影響に関する学術データを調査・収集・要約して報告書を作成している。報告書は 4~5 年ごとに出版されており、放射線影響・放射線防護に関する重要な基礎データとなっている。最近では 2006 年に「Effects of ionizing radiation; 電離放射線の影響」が刊行され、本書は第 I 巻の附属書 A「放射線とがんの疫学研究」と附属書 B「循環器疾患および非がん疾患の疫学評価」、第 II 巻の附属書 C「電離放射線被ばくの非標的効果と遅延影響」、附属書 D「免疫系への電離放射線の影響」、附属書 E「屋内ラドン、および職場ラドンの線源から影響までの評価」から構成されている。また、2008 年には「Sources and effects of ionizing radiation; 電離放射線の線源と影響」が刊行され、その第 I 巻は付属書 A「医療被ばく」、付属書 B「種々の線源からの公衆と作業員の被ばく」から成っている。

本調査では、放射線の人体への影響、特に疫学調査に関する学術論文のうち、2009 年および 2010 年を中心に、その前数年間に発表された論文を収集・評価して、UNSCEAR 報告書等に取り上げられると思われるような重要な論文に絞り、取りまとめることとした。取りまとめにあたっては、これら放射線疫学に関する研究のうち、放射線業務従事者の健康影響を中心課題として重点化することとした。また、幅広く低線量・低線量率放射線の健康影響に関連する研究情報を収集し、関連分野の重要文献をリストとして整理した。更に、中～高線量被ばくであり、放射線疫学の基礎となっている原爆被爆者およびチェルノブイリ事故に関する疫学調査、ならびに高線量局所被ばくである放射線治療による放射線誘発二次がんの発症を含め、幅広く放射線で誘発される人の健康影響に関する文献の収集を行った。

文献は放射線疫学に関連するキーワード (radiation, mortality, neoplasm, epidemiology) および関連用語により、文献検索エンジン (PubMed 検索) によって収集したのち、分野ごとに分類・評価して、重要な論文に絞り、レビュー (解説) と論評を行った。

（２）放射線影響情報文献（2009 年、2010 年）のレビュー

本調査では 2009 年 7 月から 2010 年 6 月まで (チェルノブイリ事故関連は、本年度のみ 2010 年 1 月から 6 月まで) に出版された放射線の健康影響に関連する文献のうち、文部科学省からの受託課題である「原子力施設等放射線業務従事者等に係る疫学的調査」に沿った課題、特に低線量・低線量率の放射線による反復被ばくの影響を重点に、収集した約 700 編の文献について整理と評価を行い、重要文献を抽出してレビューを行った。収集した文献は以下のように分類し、取りまとめた。

【I】 がん

1. 放射線作業者

1.1 概要（概評）

原子力作業者の疫学研究は、低線量放射線の遷延性被ばくの健康影響評価に重要な役割を果たすことが期待されている。近年の研究で最も注目を集めた研究は、国際がん研究機関（IARC）がコーディネートして行われた 15 カ国の原子力作業者データのプール解析である（Cardis E et al., 2005, PMID:15987704; Cardis E et al., 2007, PMID:17388693）。この解析では、放射線外部被ばくの累積線量に関連して白血病を除くがん死亡の有意な過剰が観察され、過剰相対リスク（ERR）は 0.97/Sv（95 %信頼区間：0.14, 1.97）と原爆被爆者で報告された値よりかなり大きかった。一方、白血病（放射線と関連しないと考えられている慢性リンパ性白血病を除いた白血病）の過剰は有意ではなかったが、過剰相対リスク（ERR）は 1.93/Sv で、原爆被爆者などの調査から報告されている値と大きく異なっている（備考参照）。白血病を除くがん死亡の過剰相対リスク（ERR）が比較的大きな値であったが、喫煙関連がんを除くと過剰相対リスク（ERR）は 0.59/Sv となることから、固形がんのリスク因子である喫煙と放射線被ばく線量との相関により、過剰相対リスク（ERR）の推定値が実際により高い値となっていると考えられている。なお、社会経済状態を調整した理由の一つは、喫煙による交絡を小さくすることであったが、その効果は不十分であったと思われる。また、プール解析に用いられたカナダのデータから得られる過剰相対リスク（ERR）は 6.65 と大きい、このデータまたは解析に疑問があると指摘されている（Ashmore JP et al., 2008, PMID:18754209）。カナダのデータをプール解析から除くと過剰相対リスク（ERR）が 0.58/Sv となる。また、白血病を除くがん死亡の解析では、年齢、社会経済状態などの他に就業期間で層別した解析を行っているが、これで層別しない解析では線量当たりの過剰相対リスク（ERR）は 0.31/Sv（90 %信頼区間：-0.23, 0.93）と三分の一以下となることも通常では見られない現象である。なお、プール解析に用いられた、ハンフォード施設やオークリッジ国立研究所（ORNL）の作業者では累積被ばく線量と関連した白血病の過剰リスクが観察されていないことから、両施設で観察された固形がん（または白血病以外のがん）リスクの放射線被ばくとの関連は、見掛け上のものではないかとの指摘もある。結論として、原子力作業者における固形がんと放射線被ばくとの関連は、この論文で報告されたものよりかなり小さい可能性が高い。

2009 年に報告されたイギリス英国放射線業務従事者登録（NRRW）の第三回解析によれば、白血病を除くがんによる死亡の過剰相対リスク（ERR）は 0.275 /Sv（90 %信頼区間：0.02, 0.56）であった。がんリスクの検討も行われ、こちらの過剰相対リスク（ERR）は 0.266/Sv（90 %信頼区間：0.04, 0.51）であった。この解析には、IARC プール解析のイギリスのデータとして用いられた英国燃料公社（BNFL）、英国原子力公社（UKAEA）と後継会社、英国核兵器施設（AWE）、Central Electricity Generating Board と South of Scotland Electricity Board（と後継会社）、Amersham、Rolls-Royce、防衛省も含まれている。ただし IARC が用いたデータとは対象期間などが異なりうる。

この外の調査の中で重要なものの一つに Mayak 作業者の追跡調査がある。約 21,500 人を追跡して固形がん死亡 1,062 例を同定し、累積被ばく線量による固形がん（肺がん、肝がん、骨のがんを除く）による死亡の過剰相対リスク（ERR）を 0.08/Gy（ $P < 0.001$ ）と推定した。

(Shilnikova et al., 2003 PMID: 12751962)。

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) の Schubauer-Berigan らは米国の 4 つの核兵器施設と 1 つの海軍造船所、すなわちハンフォード、オークリッジ国立研究所 (ORNL)、SRS (Savannah River Site)、ロスアラモス国立研究所 (LANL)、PNS (Portsmouth Naval Shipyard) の作業者のコホートで、州の記録、Social Security Administration、National Death Index (1978 年以降) 等を用いて 206 例の白血病を同定し、コホート内症例-対照研究を実施した。放射線被ばく以外で白血病リスクと有意に関連していたのは性とベンゼンで、どちらの影響を考慮した場合も過剰リスクは小さくなり、有意ではなくなった。また、線量当たりの過剰相対リスク (ERR) は施設間で有意に異なっており (P=0.017)、ハンフォードで 0.00542 (95 %信頼区間: -0.0211, 0.0880)、ORNL で 0.0567 (95 %信頼区間: < -0.0269, 0.417)、LANL/Zia で -0.0104 (95 %信頼区間は推定できず)、SRS で 0.306 (95 %信頼区間: 0.0477, >1.30)、PNS で 0.428 (95 %信頼区間: 0.0292, >0.453) であった。従来 of 報告通りハンフォード、ORNL では統計学的に有意な増加ではなかったが、SRS、PNS で有意な増加が見られた。

表 原爆被爆者と原子力作業者の固形がん(または、白血病以外のがん)リスクの比較

	ERR (90 %信頼区間)
固形がん罹患	
原爆被爆者 ¹⁾	0.47 / Gy (0.40, 0.54)
BEIR VII 罹患 (NRC 2006)	0.43 / Gy
英国放射線作業者国家登録第 3 回解析	
白血病以外のがん ²⁾	0.266/Gy (0.04, 0.51)
固形がん死亡	
BEIR VII 死亡 (NRC 2006)	0.26 / Gy (0.15, 0.41)
国際がん研究機関 (IARC) 15 カ国調査	
就業期間の層別あり ³⁾	0.97 / Sv (0.27, 1.80)
就業期間の層別なし ⁴⁾	0.31 / Sv (-0.23, 0.93)
英国放射線作業者国家登録 (NRRW) 第 3 回解析	
白血病以外のがん ²⁾	0.275/Gy (0.02, 0.56)
Mayak 作業者 ⁵⁾	
固形がん	0.15 / Gy (0.09, 0.20)
固形がんから肺、肝、骨格のがんを除く	0.08 / Gy (0.03, 0.14)

¹⁾ Preston DL, 2007, PMID:17722996

²⁾ Muirhead et al., 2009, PMID:19127272

³⁾ Cardis E et al., 2005, PMID:15987704

⁴⁾ Cardis E et al., 2007, PMID:17388990

⁵⁾ Shilnikova NS et al., 2003, PMID:12781962

結論として、一部の原子力作業員で放射線被ばくによらない白血病リスクが増加するという観察結果が得られている。しかし、ベンゼンなどの化学物質への曝露を考慮した研究は少ない。固形がんに関しては、放射線作業によらないリスクが増加しているかは不明と言わざるを得ないように思われる。上の表からも分かるように、線量当たりの固形がんリスク（罹患率）は原爆被爆者で 0.47/Gy、BEIR VII が急性被ばくによるリスクとして推定した値が 0.43 であるが（米国原子力規制委員会；NRC 2006）、唯一のがん罹患調査結果である英国放射線業務従事者登録（NRRW）第 3 回解析の結果は 0.266/Gy で、この値を大幅に下回る値である。また、死亡データを見ても、線量当たりの固形がんリスク（死亡率）は原爆被爆者で 0.47/Gy、BEIR VII が急性被ばくによるリスクとして推定した値が 0.266 である（NRC 2006）が、NRRW 第 3 回解析の結果はこれとほぼ同じ値、Mayak 作業員の追跡結果はこれを大幅に下回る値である。なお、既に述べたように IARC 15 か国解析の結果に関しては、慎重な再評価が必要である。

[備考]

線量当たりのがんリスクは被ばく時年齢依存性であるため、原子力作業員と原爆被爆者の線量当たりがんリスクを比較するとき、両集団の年齢構成の違いを考慮する必要がある（原子力作業員には、例えば 20 歳未満はほとんどいないが、原爆被爆者は全年齢層を含んでいる）。そのため、IARC のプール解析の報告書では原爆被爆者のデータを再解析し、線量当たりの固形がんリスクとして過剰相対リスク(ERR)/Sv=0.32 を得ている。

1.2 これまでの重要な研究

(秋葉澄伯委員)

1) 外部被ばく

(1) 日本

1990 年から開始された日本の原子力発電施設等の従事者を対象とした疫学調査の最初の調査結果では、Hosoda ら（注 1、2）が約 11.5 万人を 1986~1992 年の後向きに観察した。その後、Iwasaki ら（注 3、4）は、Hosoda らの対象者を前向きに追跡し、あわせて対象者を増加した約 17.6 万人を 1986~1997 年に観察した結果を発表している。

最新の調査結果（注 5、6）は、対象者を約 20 万人に増加し、観察期間を 5 年間延長した 1986~2002 年の追跡結果である。このうち、信頼性が高いとされる前向きに追跡した 1991~2002 年では、白血病（慢性リンパ球性白血病；CLL を除く）による死亡 79 例、全がん（白血病を除く）による死亡 3,013 例が観察された。

この前向きの追跡調査では、白血病（CLL を除く）、全がん（白血病を除く）について、潜伏期間をそれぞれ 2 年間、10 年間と仮定して、線量－反応関係（年齢、暦年および地域を調整）を解析した。傾向性の片側検定の P 値は、白血病（CLL を除く）は 0.691 であったが、全がん（白血病を除く）は 0.047 となり統計学的に有意であった。また、一部の消化器臓器がんも線量－反応関係は有意であった。しかし、最終的な評価としては「発がんに関連する生活習慣等の交絡因子の影響等を考慮する必要があること、観察期間が未だ短いこと」などの理由により、「現段階では放射線の影響によるものと認めることは困難である」と述べられている。

なお、この疫学調査では、部分集団ではあるが喫煙や飲酒などの生活習慣についての調査も行われているので、将来、喫煙や飲酒を調整して交絡の影響についても意義のある検討を行う

ことが可能になるものと考えられる。

- 注 1 : Epidemiological Study Group of Nuclear Workers.: First analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1992. J Health Phys 1997. 32 : 173-184.[REAIID: 2197092]
- 注 2 : 科学技術庁委託調査報告書, 「原子力発電施設等放射線業務従事者に係る疫学的調査」(第Ⅰ期 平成 2 年度~平成 6 年度)、財団法人 放射線影響協会、平成 7 年 3 月。
- 注 3 : Iwasaki T, et al.,: Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. Radiat Res, 2003 ; 159 : 228-238.[PMID: 12537528]
- 注 4 : 科学技術庁委託調査報告書, 「原子力発電施設等放射線業務従事者に係る疫学的調査」(第Ⅱ期 平成 7 年度~平成 11 年度)、財団法人 放射線影響協会、平成 12 年 12 月。
- 注 5 : 文部科学省委託調査報告書, 「原子力発電施設等放射線業務従事者に係る疫学的調査」(第Ⅲ期 平成 12 年度~平成 16 年度)、財団法人 放射線影響協会、平成 18 年 1 月。
- 注 6 : Murata M, et al. Life-style and Other Characteristics of Radiation Workers at Nuclear Facilities in Japan: Base-line Data of a Questionnaire Survey. J Epidemiol, 2002, 12 : 310-319.[PMID:12395871]

(2) その他のアジア諸国

インド、韓国、中国で原子力作業者の疫学調査が行われている。最近 Ahn らは韓国の放射線作業者の死亡率、罹病率のデータを初めて解析し、報告した (Ahn YN et al., 2008, PMID:18617835)。ポアソン回帰モデルを用いて標準化がん罹患比や標準化がん死亡比を計算した。自動車産業従事者と比較した原子力産業従事者の標準化がん死亡比は 1.13 (95 %信頼区間 : 0.94, 1.36) であった。放射線作業者の甲状腺の死亡率が、医療分野で女性作業員 (標準化相対リスク ; SRR = 2.90, 95 % 信頼区間 : 1.05, 7.94)、研究機関で働く女性 ((標準化相対リスク ; SRR = 3.91, 95 % 信頼区間 : 1.36, 11.0)、研究産業 (標準化相対リスク ; SRR = 5.07, 95 % 信頼区間 : 1.56, 15.6)、全ての原子力産業従事者 (標準化相対リスク ; SRR = 3.91, 95 % 信頼区間 : 1.36, 11.0) で増加しており、線量・効果関係もみられ、過剰相対リスク (ERR) は 20.4/Sv, 90 % 信頼区間 : -8, -60, one-tailed P = 0.049 であった。死亡率の解析では全死因 (標準化死亡比 ; SMR = 0.58, 95 % 信頼区間 : 0.54, 0.62) と全がん (標準化死亡比 ; SMR = 0.73, 95 % 信頼区間 : 0.64, 0.82) で健康労働者効果が見られた。肺がん (標準化死亡比 ; SMR = 0.77, 95 % 信頼区間 : 0.55, 1.05) と白血病 (標準化死亡比 ; SMR = 0.59, 95 % 信頼区間 : 0.28, 1.06) の標準化死亡比 (SMR) は 1 を下回っていた。

(3) 米国における原子力作業者の調査

ハンフォード原子力施設

ハンフォード原子力施設は米国ワシントン州にあり、主にプルトニウム製造にかかわってきた。ただし、この施設は原子爆弾の開発に関わり、核燃料再処理も行われていたなど、商用の原子炉に比べると多様な作業が行われており、放射線以外の曝露も無視できない可能性が高いことに注意が必要である。

ハンフォード原子力施設作業者を対象とした初期の疫学調査結果としては Mancuso らの報

告が特に有名で、彼らは幾つかのがんが作業者で増加していると報告した (Mancuso TF et al., 1977, PMID:591314)。1975 年からは Pacific Northwest Laboratory が死亡率・罹患率を推定する上で必要なリスク人口 (population at risk) を考慮した検討を開始し、Marks や Gilbert らの研究グループがその結果を報告してきた (Marks S et al., 1978, REAID:1003271; Gilbert ES and Marks S, 1979, PMID : 472121 ; Tolley HD et al., 1983, PMID : 6878631; Gilbert ES et al., 1989, PMID : 2909496)。この研究グループからの最新(最後の)報告は 1993 年の論文で、ハンフォード原子力施設の 1944~1978 年までの作業者(男性 24,672 人、女性 7,971 人。ただし、施設の建設のみに携わった建設作業者を除く)を 1945~1986 年まで追跡し、全死亡数 9,452、悪性新生物による死亡数 2,195 を同定した。なお、この解析では、以前の解析では含まれていた就業期間が半年未満の者を除いた(7,715 人。そのうち monitored workers は 4,328 人)。性、年齢、暦年、モニターされた期間 (1~4, 5~ 年)、社会経済状態で層別した解析で、全がん死亡などについて累積線量による過剰相対リスク (ERR) を推定した。ラグタイムを白血病は 2 年、白血病を除く全がんでは 10 年とした。白血病、白血病を除く全がんの過剰相対リスク (ERR) はそれぞれ $-1.1/Sv$ (95 %信頼区間 : $<0, 1.0$) と $-0.0/Sv$ (95 %信頼区間 : $<0, 1.2$) で過剰リスクは観察されなかった。白血病を除く全がんの過剰相対リスク (ERR) については男女別の過剰相対リスク (ERR) が推定されており、男性で -0.1 (95 %信頼区間 : $<0, 1.0$)、女性で 0.1 (95 %信頼区間 : $<0, 20$) であった。また 24 のがん部位(カテゴリー)を解析したが、膀胱がん(片側 P 値=0.07)、ホジキン病(片側 P 値=0.04)だけが被ばく線量と有意な関連を示した。著者はこれらの関連が見かけ上のものと結論している。多発性骨髄腫の死亡率の解析では傾向性の P 値(片側)をコンピュータシミュレーションで計算した結果が示されている。症例数が少ない場合、通常の解析を行っても正確な P 値を得られない可能性があるためである。ラグタイムを 10 年と仮定すると $P=0.10$ 、2 年と仮定すると $P=0.030$ であった。また、ワシントン州で 1987 年から 1989 年までに死亡した例を追加した場合、高い累積被ばく線量を持った多発性骨髄腫が 2 例追加され、傾向性の片側の P 値はラグタイムを 10 年と仮定した場合に $P=0.023$ 、2 年と仮定した場合に $P=0.032$ であった。

Wing らは 1944~1978 年にハンフォード原子力施設で作業に従事した 26,389 人を 1994 年まで追跡して、8,153 例の死亡を同定したが、そのうち、がん死亡は 2,265 例であった (Wing S et al., 2005, PMID:15961623)。ただし、がん死亡には原死因 (underlying causes) だけでなく、寄与死因 (contributory causes) でがんとされたものも含めた。ラグタイムを 10 年とした時の全がんの過剰相対リスク (ERR) は 0.28 (90 %信頼区間 : $-0.30, 1.00$) で、有意な過剰ではなかった。この値は、BEIR VII 報告書のモデルで、被ばく時年齢 30 歳、到達年齢 50 歳として得られる固形がんによる死亡リスクの過剰相対リスク (ERR) ($0.26 /Gy$) と似た値となっている。また、年齢別の被ばく年齢の解析では、54 歳以下の被ばくによる累積線量はがん死亡率と関連せず、一方、55 歳以上の被ばくによる累積線量ががん死亡率と関連していた。55 歳以上の被ばくによる累積線量を用いて推定された過剰相対リスク (ERR) は $3.24/Sv$ (90 %信頼区間 : $2.96, 17.92$) と非常に大きな値であった。この関連は主に肺がんによるものであった。この結果に関しては、喫煙による交絡の可能性も含めて慎重な解釈が必要である。放射線被ばくにより白血病は増加していないので、固形がんで観察された放射線被ばくとの関連は見掛け上のものにすぎないのではないかと指摘もある。

まとめ

ハンフォード原子力施設の原子力作業者を対象に行われてきた追跡調査では死亡者の同定が行われているが、がん罹患例の調査は行われていない。この追跡調査では、Gilbert らが報告したように原子力作業者での多発性骨髄腫の過剰発生の可能性が示された。ただし、UNSCEAR 2006 年報告書でも指摘されているように、放射線被ばくによる多発性骨髄腫リスクの増加は、ハンフォード調査を含む幾つかの死亡追跡調査では観察されているが、罹患調査では確認されていない。白血病リスクは増加していない。

Gilbert らの一連の報告でも、Wing らの一連の解析でも、累積線量と固形がん死亡率の有意な増加は認められない。Gilbert らの最新報告では累積線量を用いて推定された白血病、白血病を除く全がんの過剰相対リスク (ERR) はそれぞれ $-1.1/\text{Sv}$ (95 %信頼区間: $<0, 1.0$) と $-0.0/\text{Sv}$ (95 %信頼区間: $<0, 1.2$) で、過剰リスクが観察されなかった (ラグタイムを白血病は 2 年、白血病を除く全がんでは 10 年とした)。Wing らの報告によると、全がんの過剰相対リスク (ERR) は 0.28 (90 %信頼区間: $-0.30, 1.00$) で原爆被爆者の固形がんリスクの過剰相対リスク (ERR) と似た値となっている。なお、Wing らは 55 歳以上の被ばくによる累積線量と固形がんに関連を観察したが、これは主に肺がんによるものであり、喫煙の交絡の可能性も含め慎重な解析が必要である。

オークリッジ国立研究所 (ORNL)

ORNL は第二次世界大戦時には原子爆弾の開発に関わり、商業炉のみを持つ原子力施設とは性格を異にする研究施設である。この施設では 1943 年 11 月 4 日に世界初の連続運転を目指す原子炉 (Graphite Reactor) の運転が開始され、この炉で実用量に達するプルトニウムを生産できることが確認された。1945 年にはオークリッジで得られた高濃縮ウランを用いた原子爆弾とワシントン州ハンフォードの 3 つの炉で生産されたプルトニウムを用いたもう一つの原子爆弾が製作された。なお、ORNL は 1948 年まで Clinton 研究所と呼ばれていた。

Checkoway 論文では ORNL Y12 施設で原爆製造のために U-235 濃縮作業を行った 3,490 人の白人男性についてラドン曝露と肺がんとの関連が検討された (Checkoway H et al., 1988, PMID:3337081)。解析から除外された者 (10,093 人) の内訳は以下のとおりである。①黒人と人種不明の者 856 人、②女性 1,367 人、③Y12 施設以外 (1947 年以前の Y12 施設を含む) でも作業に従事した 7,870 人。1947～1979 年の追跡調査で 40 例の肺がん死亡が同定された。アルファ粒子曝露が 5 mrem 以上の群で外部被ばく線量の増加とともに肺がん死亡率が増加していた。

Frome らの 1990 年の論文 (Frome EL et al., 1990, PMID:2389000) では ORNL の以下の 3 施設で働いた 28,008 人を対象とした。

Y12 : Tennessee Eastman Corp (TEC) が運営する施設で、電磁的プロセスによるウラン濃縮が行われた。本研究では 15,167 人が追跡調査の対象となった。

X10 : 公式には Clinton Laboratory と呼ばれ、さらに Oak Ridge National Laboratory と名称が変わった。プルトニウム製造が行われた。本研究では 1,158 人が追跡調査の対象となった。

K25 : ガス拡散法によりウラン濃縮が行われた。本研究では 9,697 人が追跡調査の対象となった。なお、この外に複数の施設で働いた者が 1,986 人いた。

Loomis 論文では Y12 施設作業員 10,597 人を追跡し標準化死亡比(SMR)を計算した。男の肺がん標準化死亡比(SMR)= 8821356 1.20 (95% 信頼区間 : 1.04, 1.38) と有意な増加がみられた (Loomis DP et al., 1996, PMID: 8821356)。

Wing らは、ORNL で作業をした白人男性 8,318 人を就業記録や社会保障庁 (Social Security Administration) を利用して追跡し、91.8 %について情報が得られ、1984 年までに 1,524 人の死亡を同定した (Wing S et al., 1991, PMID: 1870016; Wing S et al., 1994, PMID: 7960779)。死亡例のうち、1,490 例について死亡診断書を得ることができ、がん死亡は 346 例、そのうち白血病死亡は 28 例であった。なお、累積被ばく線量とがん死亡リスクの解析では寄与死因 (contributory causes) も含めたため 380 例 (白血病 30 例) となっている。リスク解析では、外部被ばく線量が全死因、全がん死亡と関連していた。全がんの過剰相対リスク (ラグタイム 10 年) は 3.27/Sv で、原爆被爆者の値より 10 倍近く高い値であった。なお、全がんと放射線との関連は 1977 年までは観察されなかった。がんの部位別の検討では肺がんが累積線量との関連が観察された過剰相対リスク (ERR)=5.33/Sv, P=0.02)。白血病との関連は観察されなかった。線量-反応解析で用いられた共変数は年齢、生年、給与コード (pay code。月給で支払われていたか否かを示す変数で、雇用形態を示す情報と考えられる)、実際の作業従事の有無 (active worker status) であった。この研究について、Gilbert らは喫煙関連がんの増加が見られると指摘し、肺がん等の増加が喫煙による可能性を示唆した (Gilbert ES et al., 1995, PMID:7494879)。

Frome らの 1997 年の論文は ORNL の 4 施設 (Y12, TEC, X-10, K25) で 1943~1985 年に 30 日を越えて作業した白人男性を追跡した (Frome EL et al., 1997, PMID:9216620)。なお、Tennessee Eastman Corp (TEC) が 1943 年 6 月から 1947 年 5 月まで Y12 site の複数の施設の運営を行ったが、この論文ではこれらの施設を TEC 施設と呼んでいる。106,020 人の作業員を追跡した観察人年は 603,365 であり、27,982 例の死亡を同定した。Y12 のみ、X12 のみ、複数の施設のそれぞれで作業に当たったものの観察人年は、257,726、188,684、156,955 であった。

死因別の解析では原死因に基づいて死因を分類した。がん死亡は 4,673 例であった。ラグタイムを 10 年とし、年齢、出生コホート、社会経済状態、従事機関、内部被ばくの可能性、施設を調整した線量あたりの全がんの過剰相対リスク (ERR) は 1.45/Sv (95 % 信頼区間 : 0.15, 3.48) であった。このリスク係数は、Wing らの論文 (Wing S et al., 1991, PMID:1999879) に比べてかなり小さく、その 95 %信頼区間は原爆被爆者での値 (過剰相対リスク ; ERR=0.47/Gy) を含んでいる。白血病死亡は 180 例であったが、過剰死亡は観察されなかった。肺がん死亡は 1,848 例で、有意な過剰死亡が観察され、相対過剰リスク (ラグタイム=10 年) は 1.68 (95 % 信頼区間 : 0.03, 4.94) であった。この研究では喫煙に関する情報がないことが主な問題点の一つである。

Gilbert らの米国 3 施設 (ハンフォード原子力施設、オークリッジ国立研究所 ; ORNL、ロッキーフラッツ施設) のデータのプール解析では ORNL 単独の過剰相対リスク (ERR) も示されている。この解析で用いられた ORNL の作業員は 6,348 人 (全て男性) で、1943 年から 1984 年までに同定されたがん死亡 285 例 (その内、慢性リンパ球性白血病 ; CLL を除く白血病 17 例) を同定し、CLL を除く白血病死亡では過剰死亡はなく (ラグタイム 2 年)、白血病を除く

全がん死亡ではラグタイムを 10 年として推定された過剰相対リスク (ERR) は 1.5/Sv ($<0, 4.0$) であった (Gilbert ES et al., 1989, PMID:2798781 ; Gilbert ES et al., 1993, PMID:472121)。なお、この解析における対象人数は 6,348 人であり、Wing らの解析に用いられた 8,318 人と比べると少ないことに注意が必要である。

その後公表された Richardson と Wing の論文 (Richardson DB and Wing S, 1999, PMID:10405844) では、ORNL で 1943~1972 年の期間に少なくとも 30 日就業した 8,307 人の白人男性の追跡調査を行った。なお、1978 年までに他のエネルギー省 (DOE) 施設で就業していなかった者に限定された。1990 年までの追跡調査で 318 例が途中で追跡不能となり、2,110 例の死亡が同定された。がん死亡は 561 例であった。原死因 (underlying causes) だけでなく、寄与死因 (contributory causes) でがんとされたものもがん死亡に含められた。全がんの過剰相対リスク (ERR) は 1.8/ Sv (SE=0.9, $P>0.05$) であり、統計学的に有意な増加ではなかったが、推定値は Frome らが報告した値と似ている。Richardson らは 45 歳を越えてからの被ばくによる累積被ばく線量でリスクが特に大きい (4.98/mSv, SE=1.48, $P<0.05$) と報告している (Richardson DB and Wing S, 1999, PMID:10417363)。45 歳を越えてからの被ばくによる累積被ばく線量を用いた場合、肺がん死亡の過剰相対リスク (ERR) は 5.58/Sv (SE=2.45, $P<0.05$) で他の部位のがんと比べて特に大きくはなかったが、がん以外の肺疾患の過剰相対リスク (ERR) は 5.66 (SE=2.93, $P>0.05$) で有意ではないが悪性腫瘍と同じような値を示した。

まとめ

白血病死亡の増加は認められていない。放射線被ばくによる全がん死亡の増加が認められ、最も多い対象者の追跡結果を解析して報告した Frome らの 1997 年の論文によればラグタイムを 10 年とし、年齢、出生コホート、社会経済状態、従事期間、内部被ばくの可能性、施設で調整して得られた全がんの過剰相対リスク (ERR) は 1.45/Sv (95 % 信頼区間 : 0.15, 3.48) であった。がん死亡の 3 分の 1 以上を占める肺がんの過剰死亡が観察されており、喫煙による交絡を否定できないが、対象者の喫煙歴は得られていないため、これを調整して放射線被ばくによるがん死亡リスクを検討することはできない。最新の報告である Richardson らの論文によると、全がんの過剰相対リスク (ERR) は 1.8/Sv (SE=0.9, $P>0.05$) であり、これは統計学的に有意な増加ではなかったが、推定値の大きさは Frome らが報告した値と似ている。なお、Richardson らは 45 歳を越えてからの被ばくによる累積被ばく線量でリスクが特に大きい (4.98/mSv, SE=1.48, $P<0.05$) と報告している (Richardson DB and Wing S, 1999, PMID:10417363; Richardson DB and Wing S, 1999, PMID:10405844)。

ロスアラモス国立研究所 (LANL)

軍事目的の核開発に関連してニューメキシコ州に設置された研究所である。プルトニウムの再処理も行っていた。ニューメキシコ州にはアメリカの全米がん登録 (SEER) プログラムにも参加している比較的精度の高いがん登録があり、これを利用したがん罹患率の把握が可能となる。Wiggs らの論文では、プルトニウムへの曝露、外部放射線被ばくの健康影響を検討するため、1943~1977 年に作業についた 15,727 人の白人男性を 1990 年まで追跡して、3,196 例の死亡例を同定した (Wiggs LD et al., 1994, PMID:7960779)。がん死亡は 732 例であった。ラグ

タイムをリンパ系・造血系の腫瘍に関しては 2 年、その他では 10 年と仮定した線量－反応解析を行ったところ、脳・中枢神経、食道のがんとホジキン病で有意な線量－反応関係が見られた。しかし、プルトニウム作業者を除いた場合、腎がんとリンパ性白血病でのみ有意な関連が観察された。プルトニウム曝露群と非曝露群の比較では、プルトニウム曝露群で増加していた全死亡、全がんとともに有意な増加は認められなかった。がんの部位別解析でも有意な増加を示した部位はなかった。両群を比較した相対リスクは肺がんで比較的高く 1.78 (95 %信頼区間：0.79, 3.99) であったが、これも有意な増加ではなかった。

ローレンスリバモア国立研究所 (LLNL)

LLNL はカリフォルニア州リバモアにあり、1951 年に熱核兵器（水爆）開発を目的に設立された。1976 年に Biggs 博士らが地域の医師の協力を得て LLNL 作業者に悪性黒色腫の過剰発生を指摘して以来、悪性黒色腫に関する幾つかの研究結果が公表されている。

1980 年代の初めに Austin らが報告した研究でも LLNL 作業者に悪性黒色腫の増加が示唆された (Austin DF et al., 1981, PMID:6116857)。この研究では、作業者約 5,100 人のコホートから 1972~1977 年に悪性黒色腫 19 症例が同定された。期待値（サンフランシスコ湾岸地域のがん登録に基づく値で、年齢、人種、性、地域を調整した期待死亡数）は 6 例で、これは統計学的に有意な増加であった ($P < 0.000002$)。

悪性黒色腫のコホート内症例－対照研究によって研究対象者の詳細な作業歴等を検討した結果からは、雇用期間や放射線モニタリングと悪性黒色腫リスクの間に関連がないことが示された。Schwartzbaum らは、Austin らが 1984 年に実施した症例－対照研究のデータを再解析し、これまでの一連の研究で用いられた自己申告の作業歴情報や放射線被ばく線量の妥当性等を検討した (Schwartzbaum JA et al., 1994, PMID:17390730)。個人線量を用いて職業別の放射線被ばくの指標を開発したところ、その指標と悪性黒色腫の頻度との間に強い関連があることを確認した (オッズ比=10.8, 95 %信頼区間：1.4, 85.1)。Austin らによる 1981 年の予備調査 (Austin DF et al., 1981, PMID:6116857) では、個人線量と悪性黒色腫のリスクの間に関連はなかったが、本研究結果からは、放射線被ばくの代替指標としての自己申告の作業歴情報に基づいたリスク推定が妥当であることが示唆された。

Reynolds と Austin は LLNL での作業者を対象にがん罹患率の調査を行った (Reynolds P and Austin DF, 1985, PMID:4013251)。この研究では、二つのデータベース、すなわち、1980 年末までの LLNL の作業者で 1969~1980 年の期間にサンフランシスコ・オークランドメトロポリタン標準統計地域に在住の 20~69 歳の男女のリストおよびサンフランシスコ・オークランドメトロポリタン統計地域のがん登録データのレコードリンケージでがん罹患が同定された。この地域がん登録は 1969 年に始まり、アメリカの全米がん登録 (SEER) プログラムにも参加している質の高いがん登録である。対象地域の 98 %のがん罹患を把握しているものと推定されている。がん罹患の期待値は、この地域がん登録 1973~1977 年のデータを用いて計算(性、年齢を調整)された。がん罹患は、男で 134 例、女で 43 例同定された。男女いずれかで統計学的に有意な過剰が認められたがんとして、皮膚の悪性黒色腫：男で 21 例 (期待値 6.46 例)、女で 7 例 (期待値 1.35)、唾液腺：女で 2 例 (期待値 0.10)、直腸：女で 4 例 (期待値 0.76 例)、脳以外の神経系：男で 3 例 (期待値 0.23) が挙げられる。男性の唾液腺と直腸、女性の脳以外

の神経系は観察症例数がそれぞれ 2 例（期待値は 0.67 例）、4 例（期待値は 6.49 例）、0 例（期待値は 0.05 例）でいずれも統計学的に有意ではなかった。一方、肺がんは観察症例数が期待値より少なく、男で 18 例（期待値は 33.22）、女で 3 例（期待値は 2.67）であった。悪性黒色腫の増加は多重比較の問題を統計学的に調整しても有意と考えられるとされた。この解析では、期待値の計算で人種が考慮されていないが、白人の割合は LLNL で 93 %、地域全体で 83% であり、この程度の差では観察された過剰リスクを説明できない。社会教育歴（SES）の違いにも注意する必要がある。LLNL 作業者の教育歴は高く、また、米国では教育歴の高い集団で喫煙歴が低い。LLNL 作業者での肺がん罹患率の低さは喫煙者の少なさを示唆している。

前述の 2 つの研究の最大の論点は、SES の高い LLNL 作業者では、受ける医療のレベルが高く悪性黒色腫が正しく診断される確率が高く、見のがされたり、誤った診断が下される可能性が低いのではないかという問題であった。実際、LLNL 作業者の半分が比較的経済的に豊かな社会階層が多いカイザー医療保険の加入者であった。

Hiatt と Fireman の調査 (Hiatt RA and Fireman B, 1986, PMID:3797396) は、カイザー医療センターで診断された LLNL 男性作業者の悪性黒色腫における生検の頻度が、それ以外の悪性黒色腫患者より高かったことから、LLNL 作業者では、視診等では気付きにくかった症例を比較的早期に診断した可能性があることを指摘した。これらの症例はいずれ臨床症状が現れて診断された可能性や、その後も大きくならずに気付かれないままに悪性黒色腫を診断した可能性がある。しかし、第一の可能性が正しければ、LLNL 作業者における悪性黒色腫の頻度は長期間の観察では一般集団における頻度と同様になるはずであるが、実際には、LLNL 作業者の悪性黒色腫の頻度が 1972 年以降も持続的に高かった。一方、第二の可能性については、LLNL 作業者の悪性黒色腫の退行を前向きに調査することが難しいため評価は難しい。なお、予備的な研究結果では LLNL 作業者の悪性黒色腫の深達度は低く、これは初期の悪性黒色腫を診断しているために見かけ上罹患率が高いとの仮説を支持している。このように、LLNL 職員における悪性黒色腫増加は、初期の悪性黒色腫が多く診断されるというバイアスである程度は説明されるが、悪性黒色腫の発症に関連した未知の環境因子の係わりも否定できない。

Schneider らは、LLNL 作業者の悪性黒色腫は深達度が低いことを明らかにした (Schneider JF et al., 1990, PMID:3797396)。Krieger らは (Krieger N et al., 1994, PMID:7730893)、3 人の病理医に LLNL 作業者 20 例の悪性黒色腫と LLNL 作業者以外の悪性黒色腫 36 例の診断を再検討させたが、病理医間で深達度の診断は良く一致していた。ただし、組織分類の診断に関しては意見が分かれる場合が多かった（一致度の指標を示す κ 係数=0.48）。

1990 年代に入り Austin らは、LLNL 現役作業者コホート内での症例－対照研究を実施し、1969～1980 年に診断された 31 例の悪性黒色腫患者と 110 例の対照のデータを解析し、放射線源近くでの作業が悪性黒色腫と関連すること（オッズ比=3.7）を確認した (Austin DF and Reynolds P, 1997, PMID:9063342) 職業要因・体質などの影響を補正した場合にも、放射線源近くでの作業のオッズ比は 2.3 (95 %信頼区間：1.0, 7.6) と統計学的に有意であった。一方、Moore ら (Moore DH et al., 1997, PMID:9258392) は、LLNL 作業者コホート内での症例－対照研究を行い、1969～1989 年に診断された悪性黒色腫患者 69 人と同数の対照のデータを解析したが、放射線被ばくとの間に有意な関連を見いだせなかった。この研究では日光への皮膚反応、日焼けの頻度、ほくろの数など体質に係わる因子が悪性黒色腫の過剰の大部分を説明す

ることが示唆された。

ロケットダイン (Rocketdyne)

南カリフォルニアのロケットダイン/アトミックス・インターナショナル事業所は研究、宇宙開発および原子炉向け濃縮ウランやプルトニウム燃料の製造組立て施設である。Ritz らはウランなどの放射性核種への慢性被ばくの影響を検討するためにロケットダイン/アトミックス・インターナショナル事業所の作業員 4,563 人の追跡調査を行ったところ、1950~1993 年の期間に 875 人が死亡しており、そのうち、がんによる死亡は 258 例であった (Ritz B et al., 1999, PMID:9884742)。条件付きロジスティックモデルから得られた全がんの相対リスクは 100 mSv で 1.23 (95 %信頼区間 : 0.84, 1.82 ; ラグタイム=10 年)、血液・リンパ系のがんで 2.03 (95 %信頼区間 : 1.19, 3.46 ; ラグタイム=2 年) であった。

Boice らは、1948~1999 年にロケットダイン (アトミックス・インターナショナル) で放射線業務に半年以上従事した 5,801 人を調べた (Boice JD et al., 2006, PMID :16808626)。他の原子力施設での被ばく線量を確認するため、NRC-REIRS (Radiation Exposure Information and Reporting System)、DOE-REMS (Radiation Exposure Monitoring System)、および Landauer 社 (線量計測サービス会社) などのデータファイルと照合した。その結果、集団線量の 26.5 %はロケットダイン以外の事業所で受けた被ばく線量であった。また、ロケットダインでは放射線モニターを受けずに他の原子力施設でモニターされた者は 1,477 人であった。内部被ばくに関しては U、Pu、Th などの摂取量、および開発した ICRP 体内動態モデルをもとに臓器線量を計算した。ただし、各臓器に対する預託線量が 10 mSv 未満であれば、体内摂取による線量は考慮しなかった (すなわち、ある臓器への預託線量が 10 mSv 以上である場合のみ、内部被ばく線量を再構築した)。がん死亡率と線量に有意な関連はみられなかった。100 mSv の被ばく線量による相対リスクを推定したところ、白血病を除くがんでは 1.00 (95%信頼区間:0.81, 1.24)、慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除く白血病では 1.34 (95%信頼区間:0.73, 2.45) であった。

Savannah River 施設

Richardson と Wing は、サウス・カロライナ州にある Savannah River Site (SRS) で 1950 年から 1986 年の間に雇用された 18,883 名を 2002 年まで追跡して、放射線被ばくと白血病死亡の関係を調査した (Richardson DB and Wing S, 2007, PMID:17429300)。1999 年までの線量記録から被ばく線量を推定した。被ばくは、外部被ばくの他に、無視できないレベルのトリチウムによる内部被ばくがあった。被ばく線量 3 年の lag (潜伏期) を考慮した男性の平均集積線量は 43.7 mSv であった。生死の確認は Social Security Administration により行われ、National Death Index との記録照合により死因を同定した。追跡率は 99%で、対象者の 27%にあたる 5,098 名が死亡していた。白血病による死亡は 84 名であった。解析には、nested case-control (コホート内症例-対照研究) 手法を用い、症例と性、年齢、pay code (社会・経済階層の代用) 等をマッチさせた対照群 (平均 480) をコホートからランダムに選択した。3 年の潜伏期を仮定すると、放射線被ばくによる過剰な白血病死亡があり、10 mSv あたりの過剰相対リスク (ERR) は 0.04 (90 %信頼区間 : -0.00, 0.12)/S。また、慢性リンパ球性白血病 (CLL)

を除く白血病では、0.08 (90 %信頼区間 : 0.01, 0.20)、骨髄性白血病では 0.12 (90 %信頼区間 : 0.02, 0.35) であった。男性 (15,264 名) に限ると死亡率は若干上昇し、直線近似への適合度も良くなった。3~15 年前の被ばくが、それより以前に受けた被ばくよりも白血病に強く関連していた。有機溶剤のベンゼンへの曝露は SRS では有意でなく、タバコの情報は不完全だが白血病には影響はあっても小さいとしている。論文の著者は、「この研究は、同じ線量なら低レベルの被ばくは急性被ばくより白血病を起こしにくいというこれまでの議論と矛盾している」と述べているが、更なる調査・検討が必要である。

Mound 施設

Wiggs らは、Mound 施設で 1947~1979 年に雇用されていた男性作業員の死亡率を解析した (Wiggs LD et al., 1991, PMID:1870016)。白血病死亡が外部被ばく線量と有意に関連していたが、慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除くと関連は弱まった。

原子力発電施設

コロンビア大学の故 Howe らが、米国内 15 電力事業者 (52 原子炉) の原子力発電所従事者 53,698 人 (男性 47,311 人、女性 6,387 人) を対象とした 1979~1997 年までの 18 年間の死亡追跡調査を行った (Howe GR et al., 2004, PMID:15624306)。平均モニタリング期間は 11.9 年、追跡終了時の平均年齢は 45.2 歳、平均累積線量は 25.7 mSv であった。顕著な健康労働者効果が認められた。また、慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除く白血病と全固形がんの過剰相対リスク(ERR)は 5.67/Sv (95 %信頼区間 : -2.56~30.4) と 0.506/Sv (95 %信頼区間 : -2.01, -4.64) であった。どちらも有意な過剰ではなかったが、原爆被爆者などで報告された値と同程度の大きさであった。冠状動脈心疾患を含む動脈硬化心疾患では過剰相対リスク(ERR)が 8.78 (95 %信頼区間 : 2.10, 20.0) と有意に高かったが、この値は原爆被爆者などから報告されている値と比べて桁違いに高い。

この研究では 1979~1997 年の従事者に限定され、請負会社のデータは得られていない。また、内部被ばくや中性子被ばくを受けた従事者や、DOE 施設での被ばく線量が考慮されていないなどの問題がある。Boice らは米国内では、30 事業者 (103 原子炉) の発電所で従事した累積 60 万人を対象にした研究が可能であると指摘している。これら従事者の被ばく線量データは米国原子力規制委員会(NRC) の REIRS (Radiation Exposure Information and Reporting System) から電子データを入手可能である。しかし、全電力事業者は原子力エネルギー協会 (Nuclear Energy Institute, NEI) に所属しており、原子力発電施設コホートを対象に含めるためには NEI での全会一致の承認が必要であると考えられる。

造船関係の作業従事者

1978 年に Najarian と Colton は Portsmouth Naval Shipyard (PNS) での作業員の 7,500 人の死亡調査を行いニューハンプシャー州、メイン州、マサチューセッツ州の 1959~1977 年の死亡証明書入手して 1,722 人の死亡を同定し、白血病の死亡が 5.62 倍高く、全がんの死亡が 2 倍ほど高いと報告し (Najarian T and Colton T, 1978, PMID:76937)、注目を集めた。

Najarian と Colton の結果を確認するためアメリカ国立労働安全衛生研究所 (National

Institute for Occupational Safety and Health、NIOSH) は独立に調査を行い、1981 年に Rinsky らがその結果を報告した (Rinsky RA et al., 1981, PMID:3337077)。この調査では PNS で作業した 7,615 人が追跡され、累積被ばく線量は 0.001~91.414 rem (平均値 2.779 rem, 中央値 0.545 rem) であった。このほか、放射線作業に従事しなかった作業員 15,585 人、放射線作業に従事したが線量が不明なもの 1,345 人も解析対象とした。後ろ向きの調査で対象者の 96%について生死の情報が得られた。白血病、固形がんのいずれも放射線被ばくに関連していなかった。Stern らはポーツマス (ニューハンプシャー) 海軍造船所の作業員の白血病死亡症例を用いて、対応のある症例-対照研究を行った。白血病症例数は 53 例、対照は 212 例であった。職業的な放射線被ばくとの間に関連は認められなかった (Stern et al., 1986, PMID:3458360)。

Rinsky らは、メイン州 Kittery の Portsmouth Naval Shipyard 作業員コホート内で肺がんの症例-対照研究を行った。コホートは 1952~1977 年の肺がん死亡症例 (国際疾病分類法 ; ICD8=162) を用いた。症例数は 405 例、対照は 1,215 例で、Mantel-Haenszel 法でオッズ比を計算すると累積被ばく線量が 1.0~4.999 rem の群で有意な過剰リスクが観察されたが、条件付きロジスティック解析では線量との間に有意な関連は観察されなかった。アスベストとの相互作用に関しても検討されているが、明確な結果は得られていない (Rinsky et al., 1988, PMID:3337077)。

Kubale らの 2005 年の論文は、メイン州 Kittery の PNS で 1952~1992 年に作業に従事した民間人を対象にしたコホート 37,853 人から同定された 115 例の白血病死亡例と、症例と年齢をマッチさせて選択された 460 例の対照からなるコホート内症例-対照研究データの解析結果を報告した (Kubale TL et al., 2005, PMID:16296888)。条件付きロジスティック解析で解析し、放射線外部被ばくが白血病死亡リスクと関連することを報告した。年齢、雇用形態 (radiation worker status)、ベンゼンや 四塩化炭素などの溶剤への曝露期間を調整した線量当たりのオッズ比は 1.08/10mSv (95 % 信頼区間 : 1.01, 1.16) であった。作業に関連した医療被ばくを考慮しても、線量当たりのリスク推定値に大きな変化は生じなかった。

Silver らは 1952~1992 年に作業に従事した民間人を対象にしたコホートを 1996 年まで追跡して、標準化死亡比 (SMR) を解析した (Silver SR et al., 2004, PMID:15247807)。全死因の標準化死亡比 (SMR) は 0.95 で、過剰死亡は観察されなかったが就業期間が長いと肺がん、食道がん、全がんの死亡率が有意に上昇していた。白血病は外部被ばく線量とともに有意に増加していた。2005 年に Yiin らは、同じコホート内症例-対照研究で、症例と対照を放射線モニターの対象となったサブコホートに属するものに限定してデータの再解析を行い、Silver らが報告した肺がんと電離放射線の関連は、喫煙の代理指標と考えられる社会経済状態、溶接フェューム曝露、アスベスト曝露を調整すると消失したと報告した (Yiin JH et al, 2005, PMID:15913392)。なお、白血病のリスクは電離放射線被ばくに関連していたが、統計学的に有意ではなくなった。過剰相対リスク (ERR) は 10.88 %/10mSv (95 %信頼区間 : -0.90%, -38.77%) で、以前の疫学研究から得られている推定値の範囲-4.1 %から 19 %の中に入るものであった。Yiin らはさらにコホート全体 (PNS で 1952~1992 年に作業に従事した民間人を対象にしたコホート 37,853 人) の中から 1996 年末までに同定された肺がん死亡 1,097 例を用いたコホート内症例-対照研究のデータを解析して作業中の放射線被ばく線量と肺がん死亡率が

有意に相関しており、対数線形モデルを用いて推定された 10 mSv でのオッズ比が 1.02 (95 % 信頼区間 : 0.99, 1.04) であったが、作業と関連した医療被ばくを含めて解析すると過剰なリスクは消失した (Yiin JH et al., 2007, PMID :17705634)。

核兵器施設

NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health, USA) の Schubauer-Berigan は米国における 4 つの核施設と海軍原子力造船施設の作業員のコホートから同定された慢性白血病を除く白血病死亡 206 例と、症例と年齢をマッチさせた対照を条件付きロジスティック分析で解析した (Schubauer-Berigan MK et al., 2007, PMID: 17922878)。性とベンゼン曝露を調整した後、過剰相対リスク(ERR)は 10 mSv 当たり 1.44% (95%信頼区間 : < -1.03%, 7.59%) であったが、1922 年より後に生まれた作業員では 1922 年以前に生まれた者より高く、また、白血病の型が不明確な症例を除いた後も高くなった。線量が比較的高いものでは線量当たりのリスクは低く、線量が 100 mSv を超えた群 (全体の 7 %) を除くと 10 mSv 当たりのリスクは 6.82% (95% 信頼区間 : -2.87%, 24.1%) であった。

Schubauer-Berigan は米国における 4 つの核施設と 1 つの海軍原子力造船施設の作業員の 94,517 人のデータを解析し慢性白血病が電離放射線被ばくと関連している可能性を指摘した (Schubauer-Berigan MK et al., 2007, PMID:17922878)。この調査では、1990~1996 年に同定された慢性白血病死亡例 43 例と、症例と年齢をマッチさせた 172 例の対照が検討された。10 年のラグタイムを用いた場合、外部放射線とプルトニウム曝露による放射線被ばくは慢性白血病を増加させていなかったが、100 mSv 未満に限定すると、過剰相対リスク(ERR)は 0.20 % (95 %信頼区間 : -0.035, 0.96) であった。彼女らは、この結果と最近のウラン鉱夫の研究などから、慢性白血病が電離放射線被ばくと関連する可能性を指摘した。

Gilbert らの多施設共同調査

Gilbert らはハンフォード原子力施設、オークリッジ国立研究所 (ORNL)、ロッキーフラツツ施設の 3 施設の男性作業員の追跡調査結果をプール解析した (Gilbert ES et al., 1989, PMID: 2798781; Gilbert ES et al., 1993, PMID:8278584)。ただし、就業期間が半年未満の者を除いた。また、ハンフォード原子力施設と ORNL では一度に 250 mSv の放射線に被ばくした作業員が各々 2 人と 1 人おり、この 3 人も解析から除外された。白血病と全がんについての解析結果をまとめると以下ようになる。

施 設	人数	追跡期間	平均線量 (mSv)	ERR (90 %信頼区間)	
				白血病	全がん
ハンフォード	23,704	1944~1981 年	26	<0 (<0, 4.8)	-0.9/Sv (<0, 0.9)
ORNL	6,332	1943~1977 年	22	<0 (<0, 14)	-0.7/Sv (<0, 3.2)
Rocky Flats	5,897	1952~1979 年	41	4.3(<0, 52)	0/Sv (<0, 2.8)
三施設のプールデータ				<0 (<0, 3.4)	-1.0/Sv (<0, 0.4)

過剰相対リスク(ERR)の推定では、年齢、暦年を層別した。ハンフォードに関してはモニターされた期間(1~4, 5+年)でも層別した。三施設プールしたデータの解析では、三つの施設のどれに属するかも層別因子として用いた。白血病を除く 11 の部位のがんについても解析が行われたが、統計学的に有意な増加が認められたのは多発性骨髄腫だけであった。

なお、この解析における ORNL の解析対象人数は 6,332 人であり、Wing らの解析に用いられた 8,318 人と比べると少ないことに注意が必要である。

Schubauer-Berigan らの白血病に関するコホート内症例－対照研究

NIOSH の Schubauer-Berigan らは米国の 4 つの核兵器施設と 1 つの海軍造船所、すなわち、ハンフォード、オークリッジ国立研究所 (ORNL), SRS (Savannah River Site), ロスアラモス国立研究所(LANL), PNS (Portsmouth Naval Shipyard) の作業者のコホートで、州の記録、Social Security Administration、National Death Index (1978 年以降) 等を用いて 206 例の白血病を同定し、症例に対して、年齢をマッチさせた 823 例の対照をコホートから選択して、コホート内症例－対照研究を実施した (Schubauer-Berigan MK et al., 2007, PMID:17922878)。なお、LANL での作業者には初期の施設の建設・補修の請負業者であった Zia での作業者も含まれている。条件付ロジスティック回帰モデルで推定された ERR/10 mSv は、光子、トリチウム、中性子、プルトニウムによる等価骨髄線量を用い、ラグを 2 年とした場合、0.0596 (95 % 信頼区間 : 0.00318, 0.165) で統計学的に有意な過剰であった。内部被ばくが考えられるプルトニウム作業者を除いた場合も、過剰相対リスク(ERR)には大きな違いを生じなかった。累積線量が 100 mSv 未満の場合は 0.125 (95 % 信頼区間 : 0.0042, 0.334) で 2 倍程度の推定値となった。しかし、統計学的に有意な直線性からのかい離は認められなかった。放射線被ばく以外で白血病リスクと有意に関連していたのは性とベンゼンであった。女性のリスクは、男性に比べ低くオッズ比は 0.42 (95%信頼区間 : 0.23, 0.71) であった。また、ベンゼンは、中央値を基準としたスコアを用いて曝露レベルを表現しているが、スコアがゼロを基準にした場合、200 までは 1.26 (95%信頼区間 : 0.77, 1.98)、200 以上では 1.82 (95%信頼区間 : 1.14, 2.85) であった。性を調整して ERR/10 mSv を推定し直すと、0.0384 (95%信頼区間 : 0.0070, 0.126) と小さくなり、benzene を調整した場合も 0.0435 (95%信頼区間 : 0.00485, 0.137) と小さくなり、どちらも統計学的に有意でなくなった。また、1921 年より後に生れた作業者だけで有意な過剰リスクが観察され、ERR/10 mSv は 0.55 で 95 % 信頼区間は 0.13 から 2.1 までであった。また、1952 年より後に生れた作業者だけに有意な過剰リスクが観察され、線量当たりの過剰相対リスク (ERR) は 0.277 (95%信頼区間 : 0.068, 0.810) であった。また、線量当たりの過剰相対リスク (ERR) は施設間で有意に異なっており (P=0.017)、ハンフォードで 0.00542 (95 % 信頼区間 : -0.0211, 0.0880)、ORNL で 0.0567 (95 % 信頼区間 : < -0.0269, 0.417)、LANL/Zia で -0.0104 (95%信頼区間は推定できず)、SRS で 0.306 (95%信頼区間 : 0.0477, >1.30)、PNS で 0.428 (95%信頼区間 : 0.0292, >0.453) であった。従来の報告通り、ハンフォード、ORNL では統計学的に有意な増加ではなかったが、SRS, PNS で有意な増加が見られた。なお、Stern らの 1986 年の論文 (Stern FB et al., 1986, PMID:3458360) ではポーツマス (ニューハンプシャー) 海軍造船所では放射線被ばくによる白血病の増加は認められなかった。

(4) カナダでの調査

Gribbin らの報告では、カナダ原子力公社 (AECL) の 8,977 人の男性作業者を 1956 年から 1985 年まで追跡して得た死亡率データが解析された (Gribbin MA et al., 1993, PMID:8451390)。彼等の中の約半数が低線量率の外部被ばくを受けており、その平均累積等価線量は 52.1 mSv であった (全人数での平均累積等価線量は 15 mSv)。がん死亡は 227 例 (6 例が白血病) で、白血病を除くがん死亡率と累積線量には有意な関連は観察されなかった。ラグタイムを 10 年とした過剰相対リスク(ERR)は 0.049/Sv (90%信頼区間: -0.68, 2.17) であった。白血病の過剰相対リスク(ERR)はラグタイムを 2 年として計算され、推定値は 7.00 (90%信頼区間: -0.54, 47.4) で有意な増加ではなかった。慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除く白血病の死亡の過剰相対リスク(ERR)は 19 (90%信頼区間: 0.14, 113) で片側検定では有意であった (両側検定でも有意か否かは不明)。

IARC が中心となって、米国 (ハンフォード、オークリッジ国立研究所; ORNL)、Rockey Flats)、カナダ (AECL)、英国 (BNFL、UKAEA) の 7 か所の原子力施設で働く作業者のデータをプールして分析した (Cardis E et al., 1995, PMID:7724726)。カナダからは AECL での作業者のデータが提供された。白血病の過剰相対リスク(ERR)は 48.4 (90%信頼区間: 2.8, >100)/Sv、白血病を除く全がんでは 0.13 (90%信頼区間: <, 2.1)/Sv であった。

カナダの全国線量登録は Health Canada の Radiation Protection Bureau が運営する放射線線量中央登録システムで、医療被ばくも対象にしているのが特徴である。Gilbert はカナダの全国線量登録に関して以下のような点を指摘している。1) 登録者数が非常に多いため個々の登録データの詳細な評価が現実的に不可能となる。2) 線量測定は少数の処理業者により扱われているが、作業者が作業中に常時、適切に線量計を着装することに関しては、雇用者側にも責任の一端がある。

カナダの全国線量登録に登録された放射線作業者の解析結果が 1998 年に Ashmore らによって公表された (Ashmore JP et al., 1998, PMID:9753011)。1951 年から 1983 年に放射線作業に従事してモニターされた 206,620 人 (男 105,456 人) が 1987 年末まで追跡され、Canadian Mortality Data Base との記録照合で 5,426 例の死亡が同定された。原子力作業者は 12,564 人で、死亡は 185 例であった。原子力作業者に限定されたリスク解析の結果は示されていない。作業者全体の解析では全死亡で過剰相対リスク(ERR)が 2.5/Sv (90%信頼区間: 1.5, 3.5) であったが、死因別の過剰相対リスク (ERR)は、がん死亡で 3.0 (90%信頼区間: 1.1, 4.9)、循環器疾患で 2.3 (90%信頼区間: 0.9, 3.7)、事故で 8.8 (90%信頼区間: 2.7, 15.0) とどれも非常に大きい。Gilbert は何らかのバイアスが疑われると指摘している (Gilbert ES, 2001, PMID:11207147)。また、1951~1987 年のカナダ人男性死亡率をもとに計算した男性の標準化死亡比(SMR)が全がんが 0.676 (95%信頼区間: 0.643, 0.719)、全死亡で 0.586 (95%信頼区間: 0.570, 0.599) であるのは健康労働者効果を考慮しても低すぎると指摘している (Gilbert ES, 2001, PMID:11207147)。なお、女性の標準化死亡比も、がん死亡で 0.715 (95%信頼区間: 0.668, 0.784)、全死亡で 0.618 (95%信頼区間: 0.586, 0.645) と低い値であった。

Sont らの全国線量登録データの解析では、1951~1988 年に放射線作業を行った 191,333 人を対象とした (Sont WN et al., 2001, PMID:11207146)。カナダのがん登録データベース

(Canadian Cancer Data Base) と記録照合し、1969~1988 年のがん罹患を同定した。原子力作業者は 21,945 人で、がん罹患者は 564 例であった。原子力作業者に限定されたリスク解析の結果は示されていない。なお、Sont らは、全国線量登録に登録されたものに関しても 1951 年より前の放射線被ばくに関する情報は得られないと述べている。

Zablotska らにより、1957~1994 年の間に低線量放射線を 1 年以上の長期にわたり全身被ばくした 45,468 人の原子力作業者を調査して全死亡 1,599 例、がん死亡 53 例を同定した (Zablotska LB et al., 2004, PMID: 15161357)。平均追跡期間は 7.4 年であった。カナダの全国線量登録記録から線量データを得た。平均累積等価線量は 13.5 mSv であった。慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除く白血病死亡の過剰相対リスク (ERR) は 52.5/Sv (95%信頼区間: 0.205, 291)、固形がん死亡の過剰相対リスク (ERR) は 2.80 (95%信頼区間: -0.038, 7.13) であった。この値は、前述の IARC 三か国解析の結果や Gribbon らの報告した過剰相対リスク (=0.049/Sv) よりはるかに大きい。IARC 三か国解析や Gribbon らの解析ではカナダ原子力公社 (AECL) の 8,977 人のみを対象にしているため、厳密な比較はできない。

(5) 英国における原子力作業者の調査

英国核燃料公社 (BNFL) の Sellafield 施設

BNFL の Sellafield 施設は世界的にみて最も重要な核燃料再処理施設があることで知られている。追跡調査では死亡だけでなく、がん罹患も調べられているが、がん罹患調査は英国全土のがん罹患データが利用可能となった 1971 年以降に限られている。

Smith と Douglas の論文 (Smith PG and Douglas AJ, 1968, PMID: 3094683)、Douglas らの 1994 年に公表された論文 (Douglas et al., 1994, PMID: 7981083)、Omar らの論文がある (Omar RZ et al., 1999, Br J Cancer)。最も新しい論文は Omar らの論文で、彼らは Sellafield 施設の 1947 年から 1975 年の作業員 14,319 人 (性、生年月日の情報のある男女に限定した数字) を 1992 年まで追跡した。1971~1986 年のがん罹患も同定した。放射線リスク解析に用いられた死亡数は 2,682 例、全がんは 738 例であった。白血病死亡は 16 例、その内 3 例が慢性リンパ性白血病 (CLL) であった。がん死亡率は英国とウェールズで 5%、Cumberland 地方より 3%低かった。初期の調査で観察された胸膜、甲状腺のがん死亡の過剰も引き続き観察された。全死亡は、性、年齢、暦年を調整した統計解析で外部被ばくによる累積線量と有意な関連を示した (ラグタイム 20 年、 $P=0.008$)。全がん死亡は累積線量と有意な関連を示さなかった ($P=0.472$) が、慢性リンパ性白血病 (CLL) を除く白血病は有意な関連を示した (ラグタイム 2 年、 $P=0.008$)。がんの部位別の解析で有意な関連を示したのは、多発性骨髄腫 (8 例、ラグタイム 20 年、 $P=0.02$) とリンパと造血器のがん (ラグタイム 30 年、 $P=0.03$)、ill-defined and secondary site (ラグタイム 10 年、 $P=0.04$) による死亡であった。

がん罹患に関しては、以前の報告と同様に白血病 (ラグタイム 0 年と 2 年の場合) で有意、ラグタイム 20 年では、脳と中枢神経の悪性腫瘍 ($P=0.03$)、非ホジキンリンパ腫 ($P=0.03$)、リンパと造血器のがん ($P=0.005$) で有意であった。

2003 年の McGeoghegan の論文では 6,276 人の女性作業員の追跡調査結果が報告されているが、外部被ばくによる累積線量、プルトニウム被ばくによる累積線量のいずれに関しても過剰ながん死亡・罹患は観察されなかった (McGeoghegan D et al., 2003, PMID: 14635242)。

BNFL の Springfield 施設

McGeoghegan らはウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産を主として行っていた BNFL の Springfield 施設で 1946~1995 年に雇用されていた 19,454 人の作業員（そのうち 13,960 人が放射線作業員）を追跡し（平均追跡期間は 24.6 年、4,791,146 人年）、1995 年末までに放射線作業員から 3,476 例、それ以外の作業員から 1,356 例、合計 4,832 例の死亡とがん罹患を同定した（McGeoghegan D and Binks K, 2000, PMID:10877261）。がん死亡と累積外部被ばく線量に関連を認めなかった。部位別の解析では、膀胱がん死亡がラグタイムを 10 年とした場合、累積線量と有意に関連していた。がん罹患では、ラグタイムを 10 年とした場合、白血病を除くがん、胸膜のがん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫が累積被ばく線量と有意に関連していた。肺がんもラグタイムを 20 年とした場合累積外部被ばく線量と有意に関連していた。

英国核燃料公社（BNFL）の Chapelcross plant

McGeoghegan らは BNFL の Chapelcross plant で作業した 2,628 人（男性 2,249 人）を 1955 年から 1995 年まで平均 24.3 年間追跡した（McGeoghegan D et al., 2001, PMID:11594650）。放射線作業員は 2,209 人（84%）で平均累積線量は 39.1 mSv であった。1995 年末までにコホート全体で 528 人、放射線作業員コホートで 449 人の死亡が同定され、線量のラグタイムを 10 年とした場合、全がん（162 例）との間に有意な関連が観察され、過剰相対リスク（ERR）は 1.80/Sv（90%信頼区間：0.03, 4.45）であった。これは過剰相対リスク（ERR）には前立腺がん（12 例）の過剰相対リスク（ERR）が高いのが主な理由であった（ただし、前立腺がんの過剰は有意でなかった）。原死因のみに限定した場合、前立腺がん（8 例）の過剰は有意であった。

英国原子力公社（UKAEA）

UKAEA は 1978 年に従業員の死亡率を調査することを決定し、Medical Research Council が指名した London School of Hygiene and Tropical Medicine の epidemiological monitoring unit が調査・研究を担当し、Medical Research Council に暫定的に設けられた Protection Against Ionizing Radiation Committee（後の Committee on the Effects of Ionizing Radiation）が進捗状況を評価することになった。

Beral らは、UKAEA 施設（Harwell、Culha、London、Dounreay、Winfrith）の内 3 施設（Harwell、Dounreay、Winfrith）で 1946~1979 年の期間の放射線業務従事者 39,546 人を平均 16 年間追跡して 3,373 例の死亡を同定した（Beral V et al., 1985, PMID: 7309519）。白血病と全がん死亡の過剰相対リスク（ERR）は 0.022/Sv（95%信頼区間：-0.027, 0.124）および 0.125（95%信頼区間：-0.22, 0.522）であった。統計学的に有意な関連ではない。がんの部位別の解析で放射線被ばく線量と有意な関連を示したのは前立腺がん死亡率だけであった。Beral らの続報では UKAEA の 1951~1982 年の作業員 22,552 人を追跡した結果を報告した（Beral V et al., 1988, PMID:3142540）。ラグタイムを 10 年とした場合、累積外部被ばく線量と全がん死亡に有意な関連があり過剰相対リスク（ERR）は 7.6（95%信頼区間：0.4, 15.3）であった。有意な関連は放射性核種のモニタリングを受けた作業員にほぼ限定されていた。肺がんと前立腺がんが全がんの有意な関連に大きく寄与していた。

Fraser らは Beral らによる調査を、さらに 1946~1986 年まで 7 年間期間を延長した結果を報告した (Fraser P et al., 1993, PMID:8439513)。1946~1986 年の追跡期間中に 39,718 人のコホートから 1,506 人のがん死亡が同定された。前立腺がんの死亡者数は 42 人で、ラグタイムなしの場合、被ばく線量と有意な関連を示したが、これはトリチウム以外の核種へのモニタリングをした作業者にほぼ限定されていた (カイ二乗 6.12、 $P=0.01$)。有意な関連は Harwell 従業員に見られたが、Winfrith では見られなかった。内部被ばくに関しては、トリチウム被ばく群での相対リスクは 2.85 (95%信頼区間: 1.17, 6.95) と有意に高かったが、プルトニウム被ばく群では低かった (0.87、95%信頼区間: 0.33~2.32)。明記されていないこれら以外の放射性核種への被ばくも高い率比を示した。女性作業員では累積被ばく線量と子宮頸がん死亡率に有意な関連が示された。

Atkinson らは UKAEA の放射線作業従事者 51,367 人をさらに 1997 年まで追跡して 10,249 人の死亡 (うち、がん死亡は 2,956 人) を同定した (Atkinson WD et al., 2004, PMID:15208373)。平均追跡調査期間は 26.7 年であり、平均累積被ばく線量は 18.87 mSv であった。前立腺がんの死亡数は 200 人であった。この調査で得られたデータを解析すると、前立腺がん と放射線被ばくとの関連は統計学的に有意でなかった。潜伏期 0 年を 10 年としても同様な結果が得られた。著者らは、以前の報告で見られた有意な関連が多数の有意性検定 (multiple significance test) を行うと起こりうる偶然の知見であった可能性が高いとしている。なお、前立腺がん死亡率はトリチウム測定群で有意に増加していた。しかし、Atkins らの続報では UKAEA 労働者を 1997 年末まで追跡し、1979 年までの期間と 1980~1997 年の期間との前立腺がん死亡を比較したが、後半の期間では前立腺がんによる死亡率が有意に低くなり、前立腺がんの継続的リスク増加の証拠は得られなかった (Atkinson WD et al., 2007, PMID:18268374)。

まとめ

UKAEA 作業員における前立腺がん過剰発生の可能性は、初期のコホート研究および症例-対照研究で示され、内部被ばくによる可能性が考えられたが、ごく最近の報告ではこのポジティブな関係は否定された。恐らく調査期間を長くしたため、より統計学的な信頼度が高くなって、見かけ上の有意性が消失したものと思われる。

英国核兵器施設 (AWE)

Beral らは AWE の雇用者 22,552 人を 1951~1982 年に平均 18.6 年追跡し、3,115 例の死亡を同定した。そのうち、がん死亡は 865 例 (28%) であった (Beral V et al., 1988, PMID:3142540)。プルトニウム、ウラン、トリチウム、ポロニウムおよびアクチニウムによる内部被ばく線量も測定された。全国の死亡率と比較すると、全死因では 23%、がん死亡では 18% 低かった。興味深いことに、前立腺がんの標準化死亡比 (SMR) は潜伏期なしで 190 (95%信頼区間: 100, 362)、10 年で 223 (95%信頼区間: 113, 440、 $p<0.05$) と有意に高かった。内部被ばくに関しては、ウラン被ばくが測定された人 (6 人) の標準化死亡比 (SMR) が、潜伏期 10 年で 281 ($p<0.05$) となり有意であった (他の核種は差なし)。放射線被ばくに関するモニタリングが実施測定されていたのは 9,389 人で、累積外部被ばく線量は平均で 7.8 mSv であった。がん死亡をモニタリングされていない群と比べた相対リスクは 1.01 であった。線量記録

があったのは 3,742 人で、累積被ばく線量との関連の解析では、全がんで線量とともに増加する傾向が認められたが、有意ではなかった。線量との関連に寄与しているがんは主に肺がんと前立腺がんであった（傾向性の検定では有意でなかった）。なお、前立腺がん死亡は 100 mSv 以上の被ばく群では 1 人で、この線量群でも統計学的に有意な増加はなかった。

本研究は、内部被ばくが測定されているなど興味深い、少数例であることが難点で、明確な意味づけは難しい。

英国三施設（UKAEA、Sellafield 施設および AWE）についての合同解析

Carpenter らは UKAEA、Sellafield 施設、AWE での作業者の追跡調査結果をプールして解析した結果を報告した。この解析では 75,006 人の作業者を 1946~1988 年まで追跡して同定された 13,505 例の死亡データが用いられた（Carpenter L et al., 1994, PMID:8183992）。がんの部位別の解析で、放射線被ばくをモニターされた作業者の死亡率がモニターされていない作業員より有意に高かったのは胸膜（相対リスク=7.08, P=0.008）と子宮のがん（相対リスク=3.02, P=0.003）であった。累積被ばく線量と死亡率との間に有意な関連が観察されたのは白血病（片側 P=0.009、ラグタイム 2 年）、メラノーマとその他の皮膚がん（片側 P=0.03）、ill-defined and secondary cancers（片側 P= 0.04）であった。

英国放射線防護庁（NRPB）の合同解析

英国の原子力産業で放射線作業に従事し、英国放射線業務従事者登録（NRRW）に登録された放射線作業者の合同解析は、NRPB によってこれまで 3 回行われている。なお、NRPB はその後改組され Health Protection Agency (HPA), Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards となった。

Kendall らの解析結果（Kendall GM et al., 1992, PMID:1739796）：Kendall らは 1992 年に第 1 回合同解析の結果を報告した。NRRW に登録された英国核燃料公社（BNFL）、核兵器施設（AWE）、英国防衛省放射線防護サービス、原子力発電施設、英国原子力公社（UKAEA）などでの作業員 95,217 人を 1988 年末まで追跡して得られた死亡率データを解析した。累積外部被ばく線量は全がんと弱い相関を示した（P=0.10）。慢性リンパ性白血病を除く白血病は線量とも相関していた（片側 P=0.03）。

Muirhead らの解析結果（Muirhead CR et al., 1999, PMID:10321692）：第 2 回合同解析では、124,743 人の作業員（平均線量：30.5 mSv）を 1992 年末まで追跡した結果が解析された。全がん死亡が 3,598 例、白血病死亡 108 例が同定された。

最近、イギリスの全国線量登録のデータの第 3 回解析結果が Br J Cancer に掲載された（Muirhead CR et al., 2009, PMID:19127272）。以下の施設での作業員が対象となった。

Atomic Weapons Establishment	14,840
British Energy Generation and Magnox Electric Ltd (England and Wales)	13,395
British Energy Generation and Magnox Electric Ltd (Scotland)	3,155
British Nuclear Fuels plc (BNFL)	40,284
GE Healthcare	3,893

HPA-RPD	281
MRC Harwell	364
Ministry of Defence	64,909
Organisations using the HPA Personal Dosimetry Service	486
Rolls-Royce Submarines	2,840
Science and Technology Facilities Council	2,428
UK Atomic Energy Authority (UKAEA)	27,666
Total	174,541

この論文では白血病を除くがん死亡の過剰相対リスク(ERR)は1 Gy 当たり 0.275 と報告されている(がん罹患では過剰相対リスク ; ERR=0.266/Sv)。第2回解析ではがん死亡リスクに関する ERR/Sv は 0.09 であったから、第2回と3回で何が異なったのかが問題となる。第3回解析では防衛省関連のプロジェクトに参加した者が多数追加されている。これらの集団の集団特性、交絡因子の影響などを慎重に検討する必要がある。

また、本文では主に原爆被爆者からのデータに基づて構築された BEIR VII モデルを用いて急性被ばくとの比較も行っている。ただし、放射線作業者は原爆被爆者と違い 18 歳未満の被ばくがほとんどなく、また、女性も少ない。しかし、若年被ばく者や女性では線量当たりのがんリスクが高いため、年齢を調整した比較が必要である。そのため、BEIR VII モデルで、被ばく時年齢を 30 歳、到達時年齢を 50 歳の男性を想定して線量当たりの固形がんリスクを推定し、がん死亡で 0.275 (90%信頼区間 : 0.02, 0.56)、がん罹患で 0.43 という値を得た。これらの推定値と比較すると、英国放射線業務従事者登録の作業者の線量当たりの過剰相対リスク(ERR)は原爆被爆者より少し高いことになるが、がん罹患の推定値では4割近く低い。

(6) フランス

フランス原子力庁(CEA)の作業員58,320人の死亡を追跡したTelle-Lambertonらの研究では(Telle-Lamberton et al., 2004, PMID:14691967)、悪性黒色腫の標準化死亡比(SMR)が統計学的に有意に高いことが報告された(標準化死亡比 ; SMR=150、95%信頼区間 : 104, 211)。Telle-Lambertonの続報では、フランス原子力エネルギー委員会、あるいはCogemaにおいて1950~1994年まで雇用されていた29,204名を解析対象とした(Telle-Lamberton M et al., 2007, PMID:17522135)。なお IARC の15カ国解析では、この中の 14,796 名が対象とされた。慢性リンパ球性白血病(CLL)を除く白血病で線量-反応関係が見られ、相対リスクは直線モデルで100 mSv 当たり4.1% (90%信頼区間 : 1.4, 12.2)、log-linearモデルで100 mSv当たり2.2% (90%信頼区間 : 1.2, 3.3)であった。フランス電力公社(Electricite de France)に一年以上勤務した社員22,393人(一時的な雇用者を除く)を1961~1994年まで追跡して、874例の死亡が確認され、66例が途中で追跡不能となった。平均年齢は48歳であった。累積被ばく線量の増加に伴う過剰ながん死亡は観察されなかった。

(7) スペイン

前スペイン原子力省で働いていた作業員の死亡率がスペインの一般公衆に比べ高いか、また

もしそうであれば電離放射線に関係があるのかが調査された (Rodriguez Artalejo F et al., 1997, PMID:9155782)。5,657 人から成るコホートについて 1954~1992 年まで追跡調査した。彼等の平均累積線量は 11.42 mSv、中央値は 4.04 mSv、平均年線量は 1.33 mSv であった。骨腫瘍の増加が観察され、標準化死亡比 (SMR) は 2.95 (95% 信頼区間 : 1.08, 6.43) であった。Junta de Energia Nuclear の鉱山労働者では、良性の呼吸器疾患で有意な増加 (標準化死亡比 ; SMR=2.94; 95 %信頼区間 : 2.27,3.75)、肺がんで有意ではない増加 (標準化死亡比 ; SMR=1.50; 95% 信頼区間 : 0.96, 2.23; P= 0.055) が観察された。電離放射線線量と肺がんのリスクを検討したところ、相対リスクは線量を四分位に分割し線量の最も低い群を基準とした場合、第 2, 3, 4 四分位で 1.00, 1.64, 0.94 であった。

(8) ロシア

Mayak の 1948~1972 年の作業員コホート約 21,500 人を 1997 年まで追跡した。累積線量と固形がん死亡 (1,062 例) には有意な関連があり ($P<0.001$)、過剰相対リスク (ERR) は 0.15 (90% 信頼区間 : 0.09, 0.20) であった (Shilnikova NS et al., 2003, PMID:12751962)。プルトニウム被ばくの影響が考えられる肺がん、肝がん、骨がんをまとめて、ラグタイムを 5 年と仮定して単位外部線量あたりの過剰相対リスク (ERR) を推定すると 0.30 (90% 信頼区間 : 0.18, 0.46)/Gy となり、これは同じように推定された他の固形がん (肺がん、肝がん、骨がん以外の固形がん) の過剰相対リスク (ERR)=0.08/Gy, 90% 信頼区間 : 0.03, 0.14 よりも高い。この結果から、UNSCEAR 2006 はプルトニウムへの被ばくの影響が十分に調整されていない可能性を指摘している。

(9) ドイツ

後ろ向きコホート研究でドイツ国内 10 の核施設で 1991~1997 年に作業した 4,844 人 (内、59 名が女性) を追跡した (Hammer GP et al. 2008, PMID: 17929047)。このデータは IARC の 15 カ国解析に含められている。平均追跡期間は 6.4 年、その時の平均年齢は 44.5 歳であった。被ばく線量は 0~55 mSv、平均 0.85 mSv である。しかし、74 %が雇用に先立って被ばくしており、平均生涯累積線量は 1991 年以前も含めると 31.1 mSv となる。68 例の死亡 (女性の死亡はゼロ) が確認され、24 例のがん死亡中、肺がんが 6 例ともっとも多く、次いで膵臓 4 例、大腸がん 3 例、悪性メラノーマ 2 例であった。標準化死亡比 (SMR) は全死亡で 0.54 (95% 信頼区間 : 0.42, 0.67) で、がん死亡で 0.66 (95% 信頼区間 : 0.43, 0.95) であった。

(10) 国際がん研究機関 (IARC) による合同解析

Cardis らの調査 (Cardis et al., 1995)

IARC が中心となって、米国 (ハンフォード、ORNL、Rocky Flats)、カナダ (AECL)、英国 (BNFL、UKAEA) の 7 か所の原子力施設で働く作業員 95,673 人を追跡して得られた死亡例 15,825 例、(その内がん死亡は 3,976 例) のデータをプールして分析した (Cardis et al. 1995, Radiat Res)。累積被ばく線量は平均で 40.2 mSv、観察人年は 2,124,526 であった。1 Sv 当たりの過剰相対リスク ; ERR/Sv は、全がん死亡では -0.07 (90% 信頼区間 : -0.4, 0.3) で、被ばくによる過剰な死亡を認めなかったが、白血病 (慢性リンパ性白血病を除く) では 2.18/Sv (90%

信頼区間：0.13, 5.7) で累積線量との間に統計学的に有意な関連を認めた。それ以外のがん部位（31 部位）での部位別解析では、多発性骨髄腫（44 例）のみで累積被ばく線量と死亡との間に有意な関係（片側 $P=0.037$ ）が認められた。この過剰な多発性骨髄腫死亡は、主にハンフォード原子力施設と Sellafield 施設の作業者によるものであった。また、多発性骨髄腫の過剰相対リスク；ERR/Sv は 4.2 (90%信頼区間：0.3, 14.4) となり、白血病に比べて高いが、90%信頼区間は大きく重なっており、統計学的に有意な違いはないものと推測される。この解析の特長の一つは線量測定の手法、線量測定に関するバイアス、不確実性などを評価したこと、カナダを除き社会経済状態のデータを得たことである (Gilbert ES, 2001, PMID:11207147)。

15 カ国解析

国際がん研究機関 (IARC) を中心に行われてきた 15 カ国の原子力作業者の疫学調査結果のプール解析（以下、IARC15 カ国解析と略）の結果によれば (Cardis E et al., 2005, PMID:15987704; Cardis E et al., 2007, PMID:17388693)、白血病を除く全がんの過剰相対リスク(ERR) は $0.97/\text{Sv}$ (95%信頼区間:0.14, 1.97)、固形がんの過剰相対リスク(ERR)は $0.87/\text{Sv}$ (95%信頼区間：0.03, 1.88)であった。一方、白血病の解析（放射線感受性がないと考えられている慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除いた白血病）では、線量あたりの過剰相対リスク(ERR) は 1.93 (95%信頼区間：<0.14, -8.47) で、これは有意な増加ではなかった。3 ヶ国研究や原爆被爆者では白血病で有意な過剰死亡が観察され、固形がんでは過剰リスク (ERR) は観察されなかったが、これとは食い違う結果となった。

放射線作業者は原爆被爆者と違い 18 歳未満の被ばくがほとんどなく、また、女性も少ない。しかし、原爆被爆者では若年被ばく者や女性では線量当たりのがんリスクが高いため、年齢を調整した比較が必要であり、Cardis et al.は原爆被爆者のデータを用いて被ばく時年齢 35 歳の男性の線量当たり過剰相対リスク (ERR) を推定しなおし、 $\text{ERR}/\text{Sv}=0.32$ を得た。これと比較すると IARC15 カ国解析から得られた $0.97/\text{Sv}$ という過剰相対リスク(ERR) の推定値はかなり高い値である。以下に、この理由として指摘されている点を簡単にまとめる。

カナダの作業者と観察された大きな過剰リスク：IARC15 カ国解析からカナダのデータを除くと過剰相対リスク(ERR) の推定値が $0.58/\text{Sv}$ となり、累積線量との関連が有意でなくなることからも明らかなように、固形がんリスク推定値に重要な寄与をしているのはカナダのデータである。カナダのデータで線量当たりのリスクが比較的高い理由は不明であるが、興味深いことに、カナダの作業者のがんリスクが近年の報告では以前より高くなっている。例えば、1995 年の IARC の三か国解析ではカナダの中でカナダ原子力公社 (AECL) のデータのみが解析されたが、過剰相対リスク(ERR) はほとんどゼロに近い値であった (Cardis E et al., 1995, PMID:7724726)。なお、この解析では線量に関するデータは AECL から直接入手したと報告されている。しかし、その後の論文では (IARC15 カ国解析も含め) Canadian National Dose Registry (以下、NDR) が用いられており、AECL、Quebec Hydro、New Brunswick Power Corporation、Ontario Power Generation などの施設での作業者の追跡調査結果を解析した 2004 年の Zablotska らの報告では、固形がんの過剰相対リスク(ERR)は 2.80 (95% 信頼区間：0.038, 7.13)値であった (Zablotska LB et al., 2004, PMID:15161357)。施設別に推定された推定値では、AECL だけが特に高い過剰相対リスク(ERR)を与えられている。累積線量を

直接施設から得るか、NDR から得たデータを使うかが、リスク推定値に大きな違いを生み出しているとも指摘されている。2007 年に Ashmore らは AECL の委託を受けて Analysis of the Results for the AECL Cohort in the IARC Study on the Radiogenic Cancer Risk Among Nuclear Industry Workers in Fifteen Countries と題する報告書を出している。以下、報告書の結論を引用する（一部、意識あり）。

AECL での大きな過剰相対リスク(ERR)は AECL 線量サービスに問題があったためとは考えにくい。例えば、線量測定の精励や正確性がライセンス業務に求められ職業倫理からも期待されるレベルに達していなかったとは考えにくい。2005 年に解析した白血病を除くがんの過剰相対リスク/Sv はカナダ（主に AECL）で普通でないほど大きく、その 90%信頼限界の下限は全体の推定値を上回っていた。しかし、我々は、検討の結果、これは実際にリスクが高いためではなく、IARC が解析に用いた仮定や層別に由来するものであるとの結論に達した。言い換えると、AECL の作業者が他の施設で同様の作業に従事し、同程度の線量に被ばくした者に比べて高いリスクにあったと考えられる理由を見いだせなかった。結論として、NDR を用いた研究における過剰相対リスク(ERR)の上向きのシフトは 1956~1970 年の線量ゼロの作業者の人年が NDR から失われたためである可能性が高い。この結論が正しいかを検証できれば、関係者の納得を得ることができると思われる。そのためには NDR から抜け落ちた雇用の日付を含むデータファイルを得る必要があり、これは AECL にかなりの作業を要求することになるが、我々の検討からそのようなファイルを我々自身で特定できることがわかった。一つの可能性は、疫学研究、たとえば National Cancer Institute of Canada の疫学グループに、NDR を全く介さず AECL の雇用者に関する内部の人口学的情報と線量データを用いて AECL 作業者の死亡状況を同様の方法論で検討させることである。しかし、それは結果を得るまでに数年を要する高価なプロジェクトになるであろう。その代りの案は Zablotska 博士が実施することになっているカナダの原子力作業者の放射線による過剰相対リスク(ERR) を機関ごとに検討する研究に協力することである。これは可能性のある要因、たとえば、我々が同定した 1970 年以前の人年の欠落などの影響を評価する絶好の機会となる。Dr L. Zablotska はすでに我々との協力に興味を示している。当初、我々は AECL が 1956~1971 年の線量ゼロ群の雇用日を取り出すのに紙の人事記録を探す必要があると考えたが、これは大変な労力を要する作業である。しかし、最近、我々は NDR ファイルとのリンクに必要な個人同定情報と雇用日とが入ったコンピュータファイルを突き止めた。したがって、必要な費用は、二つのファイルのリンクのためのものと、さらに、分析ファイルに記録を付け加えられるよう、Statistics Canada が NDR の個人同定情報を自身の ID 番号と置き換えるためのものである。これは費用の観点から大変効率的な方法である。もし、この処理を始めれば、2007 年の遅い時期には必要な結果を得ることができる。われわれは、これが絶好の機会と信ずる。

J.P. Ashmore, N.E. Gentner and R.V. Osborne

Analysis of the Results for the AECL Cohort in the IARC Study on the Radiogenic Cancer Risk Among Nuclear Industry Workers in Fifteen Countries

Prepared for Atomic Energy of Canada Limited Chalk River Laboratories

この報告からは、実際に Zablotska 博士との共同作業が開始されたかを確認することはできないが、同博士の作業は既に始まっており、2011 年ころ終了するのではないかとされている。

社会経済状況の調整：どのような要因が交絡因子として働くかは国・地域で異なるが、IARC 15 カ国解析では最大公約数とも言える社会経済状態の調整だけしかできなかった。それも、各国で少しずつ定義の異なる比較的粗い指標を用いることができたに過ぎない。例えば、イギリスの一部は industrial/non-industrial/other であるが、これで社会経済状況が十分補整できたのか疑問が残る。これはメタ解析と比べた場合の、プール解析の欠点と言えるかもしれない。なお、わが国のデータは、社会経済状態に関する情報がないため、固形がんのプール解析には用いられなかったが、わが国の放射線作業員で「社会階層」間のがん死亡率が異なるか否かには疑問が残る。

喫煙の影響：固形がんのリスク解析に関しては、喫煙による交絡が特に重要であるが、IARC15 カ国解析では社会経済状態だけしか得られていない。社会経済状態は喫煙と関連するとはいえ、これで喫煙の影響を除ける可能性は低く、除去できずに残ってしまった所謂 **residual confounding** は比較的大きいものと推測される。実際、肺がんでは線量あたりの過剰相対リスク(ERR)が 1.86 と比較的大きな値が得られた。非がんの喫煙関連疾患としては、慢性閉塞性気管支炎、肺気腫などが特に重要であるが、この二つを合わせて解析対象とした場合も過剰相対リスク(ERR)=2.12 となり (Cardis E et al., 2007, PMID:17388693)、累積線量と喫煙に関連があることが示唆される。15 カ国解析では、全がんから白血病の外に肺がんを胸膜を除いた場合の過剰相対リスク(ERR)は 0.59/Sv で、肺がんとその他の喫煙関連がんを除いた固形がんの過剰相対リスク(ERR)推定値は 0.62/Sv であったが、これらの値は白血病を除く全がんや固形がんの過剰相対リスク(ERR)に比べてかなり小さい値となる。なお、IARC15 カ国解析に含まれている米国の Oak Ridge 国立研究所 (ORNL) のデータでは過剰相対リスク(ERR)=4.28/Sv (90%信頼区間：-0.40, 11.6) とかなり高い値であるが、ORNL のデータは喫煙による交絡の影響を否定できないと指摘されている (Gilbert ES, 1992, PMID : 1735649)。IARC15 カ国解析報告書で Cardis らは、「肺がん以外の喫煙関連がんの影響は小さく、観察されたがんリスクと線量との関連を喫煙だけで説明するのは困難である」と結論している (Cardis E et al., 2005, PMID:15987704; 2007, PMID:17388693) が、この研究における交絡因子の検討は十分とは言えず、Wakeford が指摘しているように、喫煙などの交絡因子が働いて見かけ上の関連を強め統計学的に有意な関連を示した可能性を排除できない (Wakeford R, 2008, PMID:18922822)。

就業期間の調整の影響：固形がんの解析では、年齢、社会経済状態などの他に、就業期間で層別した解析を行っている。しかし、就業期間で層別しない解析では線量あたりの過剰相対リスク(ERR)は 0.31/Sv (90%信頼区間：-0.23, 0.93) と三分の一以下となる。これに関して、本論文の共著者の一人は異常であると述べている。

統計的検出力の減弱：対象者数が 40,7391、観察人年 5,192,710、全死因数 24,158 例、がん死亡数 6,715 例、個人平均累積線量 19.4 mSv とコホートサイズが最大規模であり 3 カ国研究よりもはるかに大きい(表 1)にもかかわらず、期待とは逆に統計的検出力は減弱した。信頼区間の幅がより大きい(表 2)。これは、比較的外部被ばく線量が高い者であるにもかかわらず、内部被ばくまたは中性子被ばくの可能性を理由に約 6 万人を対象者から削除したことが原因と考

えられる。

2) 内部被ばく（原子力作業員）

(1) 米国

ロスアラモス国立研究所 (LANL)

Wiggs らは、プルトニウムへの曝露、外部放射線被ばくの健康影響を検討するため、1943~77年に作業についた 15,727 人の白人男性を 1990 年まで追跡して、3,196 例の死亡例を同定した (Wiggs LD et al., 1994, PMID:7960779)。プルトニウム曝露群と非曝露群の比較では、プルトニウム曝露群で増加していた全死亡、全がんともに有意な増加は認められなかった。がんの部位別解析でも有意な増加を示した部位はなかった。両群を比較した相対リスクは肺がんで比較的高く 1.78 (95%信頼区間: 0.79, 3.99) であったが、これも有意な増加ではなかった。Voelz らは LANL での作業中にプルトニウムの内部被ばくを受けた 26 人の白人男性作業員について 50 年間健康調査を行った (Voelz GL et al., 1997, PMID: 9314220)。平均実効線量は 1.25 Sv で、線量分布の範囲は 0.1~7.2 Sv であった、1994 年までに 7 人が死亡したが、同時期のロスアラモスの 876 人の非被ばく者集団と比較すると標準化死亡比 (SMR) は 0.77 であり死亡率の上昇は見られなかった。全がんの死亡率も統計学的に有意に高いことはなかった。7 人の死亡者の中の 3 人の死因はそれぞれ前立腺がん、肺がん、および骨腫瘍であった。

Rocky Flats プルトニウム核兵器施設での調査

Wilkinson らはプルトニウム核兵器施設で 1952~1979 年まで少なくとも 2 年以上働いていた白人従業員 5,413 人についてプルトニウムによる内部被ばくと外部放射線被ばくと死因との関係を調べた (Wilkinson GS et al., 1987, PMID:3812431)。プルトニウムの身体負荷量が 2 nCi 以上の群とそれ以下の群とを比較すると、全がんと造血器がん (ICD8:200~209) が有意に増加していた。

ロケットダイン (Rocketdyne)

南カリフォルニアのロケットダイン (アトミック・インターナショナル事業所) の作業員に関して、Ritz らは内部被ばくとの関連も検討している (Ritz B et al., 2000, PMID:10964795)。測定核種は Pu-239、Pu-238、ウランダスト、トリチウム、Rn-222、Po-210 等であった。1950~1994 年に内部被ばくのモニター対象となった 2,297 人を調査した。1950~1994 年に 441 人が死亡しており、うち 134 人 (30.4%) ががんで死亡していた。血液やリンパ性のがん (傾向性の P 値=0.001) および上部気道消化管のがん (傾向性の P 値=0.001) による死亡で線量-反応関係が観察された。肺がん、膀胱がん、前立腺がんやその他のがんで、放射線被ばくとの関連は見られなかった。

Boice らは 1948~1999 年にロケットダイン (アトミック・インターナショナル) で放射線業務に半年以上従事した 5,801 人を調べた (Boice JD et al., 2006, PMID:16808626)。他の原子力施設での被ばく線量を確認するため、NRC-REIRS (Radiation Exposure Information and Reporting System)、DOE-REMS (Radiation Exposure Monitoring System)、および Landauer 社 (線量計測サービス会社) などのデータファイルと照合した。その結果、集団線量の 26.5 %

は Rocketdyne 以外の事業所で受けた被ばく線量であった。また、ロケットダインでは放射線モニターを受けずに他の原子力施設でモニターされた者は 1,477 人であった。内部被ばくに関しては U、Pu、Th などの摂取量、および開発した ICRP 体内動態モデルをもとに臓器線量を計算した。ただし、各臓器に対する預託線量が 10 mSv 未満であれば、体内摂取による線量は考慮しなかった（すなわち、ある臓器への預託線量が 10 mSv 以上である場合のみ内部被ばく線量を再構築した）。がん死亡率と線量に有意な関連はみられなかった。100 mSv の被ばく線量による相対リスクを推定したところ、白血病を除くがんでは 1.00 (95%信頼区間: 0.81, 1.24)、慢性リンパ球性白血病 (CLL) を除く白血病では 1.34 (95%信頼区間: 0.73, 2.45) であった。

ラジウムダイアル塗装工

Polednak らは、1915~1929 年に米国で、ラジウムダイアル塗装に従事した女性で名前を同定できた 634 人の死亡追跡調査を報告している (Polednak AP et al., 1978, PMID:628024)。全米の白人女性の死亡率と比較した解析で、骨、結腸、血液・造血器のがんに有意な過剰死亡が見られた。白血病と造血器疾患による死亡は、1945 年より前で有意に増加していた。

1930 年までにラジウム塗装作業の仕事を開始した女性では、比較に用いられた白人女性に比べ、乳がんが有意に増加していた。しかし、この過剰な乳がん死亡は 1930 年以降に作業に従事した（被ばく線量も低いはずの）女性でも高かった。また、多発性骨髄腫の死亡、罹患ともに 3 倍程度に増加しており、この増加は統計学的に有意であった。しかし、詳細な解析では、多発性骨髄腫のリスクはラジウムの摂取でなく就業期間と関連していた。肺がんでは有意ではないが中程度の過剰リスクが観察され、過剰リスクは 1930 年以前に就業を開始したコホートでより大きかった。白血病の増加は見られなかった。

Savannah River

Richardson と Wing は米国南カロライナ州 Savannah River 施設で 1950~1986 年に作業した 18,883 人を 2002 年まで追跡して、死亡・死因を同定した (Richardson DB and Wing S, 2007, PMID:17429300)。標準化死亡比(SMR) は全死亡で 0.80 (90%信頼区間: 0.78, 0.82)、全がん死亡で 0.85 (90%信頼区間: 0.81, 0.89) と低かったが、胸膜のがんでは 4.25 (90%信頼区間: 1.99, 7.97)、白血病では 1.33 から 1.36 と増加していた。Richardson と Wing の論文では同じ対象者で、1999 年までの線量記録から得た外部被ばくとトリチウム被ばくの情報を用いて白血病死亡のリスクを解析したところ、3 年のラグタイムで白血病の過剰相対リスク(ERR) は 10 mSv 当たり 4% (90%信頼区間: -0.12%) であった。慢性白血病を除くと推定値は 8% (90%信頼区間: 2%, 20%) となった (Richardson DB and Wing S, 2007, PMID:17660455)。

(2) 英国

英国核燃料公社 (BNFL) の Sellafield 施設

Omar らの論文では Sellafield 施設の 1947~1975 年の作業員 14,319 人（性、生年月日の情報のある男女に限定した数字）を 1992 年まで追跡した (Omar RZ et al. 1999, PMID:10098774)。1971~1986 年のがん罹患も同定した。プルトニウムによる内部被ばくと外部被ばくによる線量を足した累積線量とがん死亡との間に有意な関連は認められなかった。部位別の

解析でも関連は見られなかった。がん罹患についても有意な関連は認められなかった。部位別の解析ではリンパと造血器の悪性腫瘍 15 例との間に統計学的に有意な関連があった ($P<0.001$ 。ラグタイム 20 年の場合)。

UKAEA 作業員で放射線被ばくと関連した前立腺がんリスクの増加が疑われたことから、1946-1986 年に前立腺がんと診断された 136 人の前立腺がんと対照 404 人を用いたコホート内症例－対照研究が行われた (Rooney C et al., 1993, PMID:8274891)。トリチウム、クロム-51、鉄-59、コバルト-60、亜鉛-65 による内部被ばく、あるいは、これらの核種による汚染がある環境での作業が前立腺がんリスクと有意に関連していた。5 核種の少なくとも 1 つによる内部被ばくをした作業員が症例群では 14 人 (10%)、対照群では 12 人 (3%) を占めていた。相対リスクは 5.32 (95%信頼区間: 1.87, 17.24) であった。少なくとも 1 核種への被ばくの可能性のあった現場で働いていた作業員は、症例で 28 人 (21%)、対照群で 46 人 (11%)、相対リスクは 2.36 (95%信頼区間: 1.26, 4.43) であった。3 分の 2 が重水炉で働いており、この群の相対リスクは 2.13 (95%信頼区間: 1.00, 4.52) であった。相対リスクは、これらの放射性核種による汚染の可能性のある職場での作業期間、また汚染レベルと正の関連があった。しかし、これらの核種への被ばくはそれほど頻繁ではなく、いずれの放射性核種がリスクと関連しているかを明らかにできなかった。

Rooney らの論文への反論コメントが British Medical Journal に掲載された。Hilson は、「Rooney らは、前立腺における亜鉛-65 の局在性についての問題を提起しているが、それを示すデータがない」と指摘した (Hilson A, 1994, PMID:8111266)。しかし、既にその点は確かめられており、血液中よりも高い濃度で前立腺に亜鉛-65 が存在する。したがって、この集団の発がんには亜鉛-65 が関与している可能性は高いと思われる。また、Atkinson らは、1) 標準化死亡比 (SMR) を違った見方 (放射性核種とか炉型) で分類すると、前立腺がんの標準化死亡比 (SMR) は非常に高いものとなる。2) 亜鉛-65 は前立腺に入るとオージェ効果 (外殻軌道から放出される一定のエネルギーをもった電子) で生物学的効果が大きくなるが、線量レベルはがんリスクからみると低すぎる (Atkinson WD et al., 1994b, PMID:8111268) と指摘した。

3) 大気圏核実験に参加した作業員を対象にした疫学調査

Darby らの調査 (Darby S et al., 1988, PMID:3125884) は、英国がオーストラリア、太平洋で 1952~1967 年に実施した大気圏核実験・実験プログラム等に参加した 22,347 人の男性 (被ばく群) と対照群 22,326 人を防衛省の記録簿から同定し、両群を 1983 年末まで追跡して、がん死亡、がん罹患を比較した。死亡率に関する相対リスクは、全死亡で 1.01、全がんで 0.96 であった。被ばく群では白血病 22 例、多発性骨髄腫 6 例、対照群では白血病 6 例の死亡が同定され、多発性骨髄腫は同定されなかった。被ばく群と対照群の死亡率を比較すると白血病 ($P=0.004$) と多発性骨髄腫 ($P=0.009$) で有意に高かった。がん罹患の検討でも、白血病と多発性骨髄腫の過剰は観察された。多発性骨髄腫は被ばく群で 10 例、対照群ではゼロ例で、両群の多発性骨髄腫罹患率の差は統計学的に有意であった ($P=0.0007$)。

Darby らは追跡調査を 7 年延長して 1990 年末までとし、21,358 人の被ばく群と 22,333 人の対照群を比較した (Darby S et al., 1993, PMID:8274923)。白血病は被ばく群で 29 例、対照群で 17 例が同定された。多発性骨髄腫は、それぞれ 8 例と 6 例が同定されたが、多発性骨髄

腫に関しては、両群の有意差は消失した。

Muirhead らは更に追跡期間を延長し、21,357 人の被ばく群と 22,333 人の対照群を 1952 年から 1998 年まで追跡した (Muirhead CR et al., 2003, PMID:12598662)。被ばく群 27 例、対照群 13 例の白血病死亡 (慢性リンパ性白血病を除く) が同定され、両群の死亡率を比較した相対リスクは 1.81 (90%信頼区間:0.80, 4.18) で、これは統計学的に有意な増加ではなかった。多発性骨髄腫による死亡は被ばく群 9 例、対照群 13 例で、両群の多発性骨髄腫死亡率を比較した相対リスクは 1.21 (90%信頼区間:0.58, 2.53) であった。その他のがん死亡率に関しては、両群で差は認められなかった。なお、この調査ではがん登録データと死亡診断書の寄与死因 (contributory cause) の記載を利用して、がん罹患も調べられた。白血病罹患の相対リスクは 1.33 (90% 信頼区間 : 0.97, 1.84) であった。その他のがんでは、肝がんリスクが被ばく群に多かった。

Pearce らはニュージーランド海軍 (Royal New Zealand Navy) に所属し英国が行った大気圏核実験に従事した 528 人 (被ばく群) と参加しなかった対照群 1,504 人を 1957 年から 1987 年まで追跡し、がん死亡率、がん罹患率などを比較した (Pearce N et al., 1990, PMID:2346802)。死亡は被ばく群で 70 例、対照群 179 例で、相対リスクは 1.08 (90%信頼区間:0.85, 1.38, P=0.29) であった。がん死亡の相対リスクは 1.38 (90%信頼区間:0.90, 2.10, P=0.09)、がん罹患の相対リスクは 1.12 (90%信頼区間:0.78, 1.60, P=0.29)、白血病罹患の相対リスクは 5.51 (90%信頼区間:1.03, 41.1, P=0.03) であった。

Watanabe らは太平洋での大気圏核実験に参加した米国海軍の元軍人 8,994 人 (被ばく群) と参加していない海軍元軍人 14,625 人 (対照群) を追跡した (Watanabe KK et al., 1995, PMID:7702116)。平均線量は 3.88 mSv であった。被ばく群と対照群の比較では、全死亡、全がん、肝がんなどが被ばく群で有意に増加していたが、線量と関連して増加した死因はなかった。

Dalager らは 1945~1962 年に大気圏核実験に参加した 205,000 人の米国軍人を追跡調査した (Dalager NA et al., 2000, PMID:10953817)。対照群と比べ、全死亡とリンパ系のがん (lymphopietic cancers) で有意な過剰が観察されたが、がん死亡、白血病死亡では過剰死亡は観察されなかった。

1.3 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(金子正人委員)

Richardson DB. : Occupational exposures and lung cancer: adjustment for unmeasured confounding by smoking. (職業被ばくと肺がん: 計り知れない喫煙による交絡の調整) : *Epidemiology* 2010 21(2) 181-186 [PMID:20081541]

背景: 職業被ばくによる死亡のコホート調査で喫煙歴に関する情報があることは稀である。したがって、職業被ばくと肺がんとの関連を解析するにあたって喫煙が、しばしば計り知れない潜在的な交絡因子となっている。何人かの著者は、喫煙による交絡を評価するためのセンシ

ティビティ解析を勧告してきたが、それには異なる職業被ばくグループの喫煙率に関する推測が必要であった。

方法：喫煙による交絡を調整する方法として、目標とするパラメータ、すなわち、喫煙を調整した被ばく者と非被ばく者との肺がんの対数ハザード比を、肺がんとそれ以外の慢性肺疾患の被ばく量関連の違いで近似することが提案された。

polytomous ロジスティック回帰法を用いて適切な信頼区間を導出する。この調整法の出来栄については、直接計算によって評価する。

結果：検討したシナリオのもとでは、喫煙による交絡が原因のバイアスの 90%か、それ以上を喫煙のデータがなくても、この調整法によって取り除くことができた。

結論：喫煙による交絡を調整するこの方法は、職業被ばくに関連した喫煙の分布をあからさまに断定することなしに採用することができるため、職業被ばくコホートのデータ解析に容易に採用でき、肺がんの職業被ばく研究において、測定されてない喫煙による交絡が原因のバイアスを定量的に評価することが可能となる。

【コメント】

肺がんは喫煙との関連が極めて強いので、肺がんに関する職業被ばくのコホート研究では、喫煙による交絡が計り知れないことは、とりわけ深刻である。肺がんと肺がん以外の慢性肺疾患の被ばく量関連の違いから喫煙の影響を考慮しようとする方法の提案は検討に値する。

Ashmore JP, Gentner NE, Osborne RV. : 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. (カナダのコホートの不完全なデータが国際がん研究機関が行った 15 カ国の原子力産業従事者の放射線発がんリスク研究の結果に影響を与えたかもしれない) : J Radiol Protect. 2010 30 (2) 121-129 [PMID:20530869]

米国、英国、カナダの原子力従事者に関する IARC（国際がん研究機関）の 1995 年研究では、白血病と多発性骨髄腫にのみ弱い、有意な放射線との関連がみられた。カナダ原子力公社（AECL）の施設従事者からなるカナダのコホートの結果は、他の国のコホートと変わりがなかった。しかしながら、カナダを含む 15 カ国原子力従事者についての 2005 年の IARC の研究では、白血病については有意ではなかったが、白血病を除く全がん過剰相対リスク（ERR/Sv）が統計的に有意であった。AECL のサブコホートによって、カナダのコホートのリスクが 15 カ国全体のリスク評価値よりも有意に高くなっていた。このため、なぜ AECL の集団の結果が他と異なって 15 カ国のリスク評価値に大きな影響を及ぼしたのかを調査することにした。

調査の結果、NDR（カナダの国家線量登録）に基づいて実施した 15 カ国研究、およびその他の研究において明らかなリスクの上昇をもたらした要因は、1971 年以前のデータに関係している。特に、1956~1970 年の間の線量がゼロであった作業者の人・年が NDR から欠落していたためと考えられ、カナダの原子力作業者については、組織毎に包括的な放射線リスクの再評価を行うことが勧告されている。

【コメント】

本論文の著者らは、カナダの線量登録（NDR）に一部データの欠損があったことが、カナダのコホートの異常な高リスク（その結果として 15 カ国の有意なリスク）をもたらしたと結論している。しかしながら、1971 年以前の線量が検出限界以下であった者の人・年を考慮して再解析を行ったとしても、カナダのリスク評価値への影響はあまり大きくなく、本質的な問題ではないと思われる。15 カ国研究の著者らが、カナダにおける主要な原子力従事者である Ontario Hydro の従事者を社会経済的な情報が不十分という理由をつけて、カナダのコホートから故意に除外し、コホートの人数を半減させたことが、カナダのがん死亡リスク評価値を一層増大させた原因である。社会経済的な情報が得られている割合がカナダ原子力公社（AECL）で 60.4 %、Ontario Hydro のサブコホートでは 50.3 %とあまり変わらないのに、リスク評価値の大きい前者を解析に加え、リスク評価値の小さい後者を解析から除外しているのは、全く恣意的といわざるを得ない。

内部被ばく検査の対象者であったことなどが原因で解析対象から除外された膨大なデータを含めた場合の解析結果が、2005 年の BMJ 誌発表以来、5 年以上が経過した現在にいたるまで、公表されていないことは、10 数年にわたり多大な資金と労力とを費やした原子力産業従事者のがんリスクに関する国際共同研究の成果が陽の目を見ないことであり、誠に遺憾である。

Boice JD. : [INVITED EDITORIAL] Uncertainties in studies of low statistical power. (<招待論評>統計学的検出力の低い研究の不確実性) : J Radiol Protect. 2010 30 (2) 115–120 [PMID:20548136] (Ashmore et al., 2010, PMID:20530869) の INVITED EDITORIAL)

国際がん研究機関（IARC）の 15 カ国研究の放射線リスク推定値の有効性、特にカナダの飛びぬけたリスク係数に疑問が提起されている。Ashmore らは、その原因となったカナダ原子力公社（AECL）について評価し、AECL からカナダの線量国家登録への線量情報（雇用年月日）を移行する際にミスがあったことに関連していると結論付けている（J Radiol Protect. 2010, 30(2).121-129, PMID : 20530869）。したがって、AECL のデータを全体の解析から除けば、15 カ国研究で全がん（白血病を除く）と被ばく線量との関連について発表された統計的有意性はなくなる。1 つのがん（肺がん）を除けば、統計的に有意ではない。社会経済的な情報が不十分ということで Ontario Hydro や Idaho のコホートを解析から除外したことで、リスク評価値を上昇させた。雇用期間の調整をしなければ過剰リスクは統計的に有意ではなかった。また、内部被ばく・中性子被ばくを理由に解析対象から除外して比較的線量の多い作業員数を減らしたことで、統計的な検出力を低下させてしまった。このように、大規模の研究でも、わずかなバイアス、交絡、データの選別が、研究結果をゆがめてしまう。中程度の線量を被ばくした集団も低線量から高線量までの被ばくをした集団も両方とも、引き続きリスク評価の主要なデータ源である。統計的および線量評価上の不確実性に加えて、バイアスや交絡から生ずる不確実性をも低減し、評価していくことの大切さを論評している。

【コメント】

15 カ国研究については、カナダの飛びぬけたリスク係数が、発表された全体の放射線リスク

推定値を大きくし、信頼性の低い調査結果となっていることは事実であるが、社会経済的な情報や内部被ばく等を理由に大量のデータを解析から除外したことが研究の信頼性をなくさせた原因であることを、本論評では的確に指摘している。

2. 医療従事者の被ばく

2.1 概要（概評）

医療従事者の職業被ばくに関する疫学調査結果が、幾つかの国から報告されている。吉永らは、これまでに報告されている放射線科医・放射線技師の8つのコホート調査（合計約27万人が対象）の結果を検討した（Yoshinaga S et al., 2004, PMID:15375227）。この総説論文によると、最も一致度が高かった知見は、1950年代以前に放射線を用いた診断や治療に従事していた集団での白血病増加である。この時期、放射線に対する防護が十分でなかったことは、白血病リスクの過剰が放射線被ばくによることを支持している。実際、この時期の被ばく線量は現在と比べかなり高いと推定されている。固形がんに関しては、白血病と同様、初期の作業員において乳がんや皮膚がんが増加していたことを報告する研究が多いが、その他の固形がんについては一致した結果は得られていない。医療従事者の疫学調査のほとんどでは、個人線量が推定出来ていないため、がんリスクと線量の関係を定量的に評価することが困難である。

現在の放射線科医・放射線技師の職業被ばくレベルは20世紀前半よりはるかに低く、現在の医療現場での職業被ばくが健康影響を及ぼすことを示す信頼に足る証拠は存在しない。しかし、最近の医療従事者の集団に関しては追跡期間が短いこと、また、Interventional Radiology（IVR）など新たな技術・手法の導入に伴い高い線量を受ける機会が増えていることに注意することが必要であり、今後さらに追跡調査を続けて健康影響の有無を検討する必要がある。

医療従事者を対象とした近年の最も重要な報告は、米国放射線技師90,305人を追跡し、1983~1998年のがん罹患を検討したSigurdsonらの調査結果（Sigurdson AJ et al., 2003, PMID:12784345）と、イギリスの放射線科医の100年以上に亘る追跡調査（Berrington A et al., 2001, PMID:11459730）である。

2.2 これまでの重要な研究

（吉永信治委員／秋葉澄伯委員）

（1）米国

1963年にLewisらは、1948~1961年までに死亡した米国の男性放射線科医425人の死因を調査し、特に造血器・リンパ系疾患に着目して解析したところ、米国人男性全体と比べて白血病（標準化死亡比；SMR=3.0、95%信頼区間：1.5, 5.2、n=12）、多発性骨髄腫（標準化死亡比；SMR=5.0、95%信頼区間：1.6, 11.6）、再生不良性貧血（標準化死亡比；SMR=17.0、95%信頼区間：4.7, 44.5）が有意に増加していることを報告した（Lewis EB et al., 1963, PMID:14077037）。Matanoskiらは調査対象者を拡大し、北米放射線医学会に登録された約6,500人の放射線科医からなるコホートにおける死亡率を、放射線医学に関連しない学会に登録された約24,000人の医師からなるコホートの死亡率と比較した。1920年から1969年までの死亡を追跡した調査では、登録された年代別に放射線科医とその他の医師の死亡率が比較され、1950年以前に登録された放射線科医の集団で、全がん、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫の死亡率の増加が見られた（Matanoski GM et al., 1975a, PMID:1115058；1975b, PMID:1115059）。その後Matanoskiらは、追跡期間を1974年まで延長した調査結果を1984年に公表した（Matanoski GBM et al., 1984, REAID:2184011）。この調査によると、1920~1939年に登録された放射線科医の全がん死亡は、全米の白人男性の死亡率から期待され

る死亡数（期待死亡数）より 38% 多かった。この初期の放射線科医の集団では他の専門医と比べた場合、白血病死亡も有意に増加しており、これは、主に急性白血病と骨髄性白血病によるものであった。一方、多発性骨髄腫による死亡は増加しておらず、観察死亡数と期待死亡数の比（SMR）は 0.89 であった。しかし、1940~1969 年に登録された放射線科医では、白血病の有意な増加がみられなかった一方で、多発性骨髄腫については標準化死亡比（SMR）が 2.05 で、この増加は統計学的に有意であった。このように、白血病と多発性骨髄腫の死亡率については、調査対象者の登録年との関連から見た場合、対照的な結果が得られている。

米国の放射線技師を対象とした疫学調査は、米国国立がん研究所とミネソタ大学らの研究グループによって 1980 年代に開始された。Mohan らは、米国で 1926~1982 年に登録された約 14 万人の放射線技師のうち、1983~1989 年に実施した質問票調査に回答した 90,305 人を追跡して、1983~1997 年における死亡者を同定した（Mohan AK et al., 2003, PMID:1245504）。この研究では全がん、乳がん、肺がん、白血病について、内部比較により作業歴と死亡率の関連が検討された。全がんおよび乳がんの死亡率の作業開始年との間に有意な傾向性があること、1950 年以前に作業を開始した集団ではその作業年数に応じて乳がんおよび白血病の死亡率が有意に増加することなどが報告された。また Hauptmann らは、同じ死亡率データを用いて循環器系疾患について作業歴との関連を解析した。この研究では、循環器系疾患全体、虚血性心疾患、脳血管疾患について、死亡率と作業開始年との間に有意な傾向性があることが報告された（Hauptmann M et al., 2003, PMID:12543624）。

米国放射線技師の疫学調査ではがんおよびその他の疾患の死亡率についてだけでなく、がん罹患率についても検討がなされている。このうち最も重要なものは Sigurdson らのもので、この調査では 90,305 人の米国放射線技師を追跡し、1983~1998 年のがん罹患を検討した（Sigurdson AJ et al., 2003, PMID:12784345）。全がんの罹患数は男女合わせて 3,292 例で、期待値に比した標準化罹患比（SIR）は 1.04（95% 信頼区間：1.00, 1.07）であった。期待罹患数は米国の地域がん登録からなる Surveillance, Epidemiology, and End Results Program のがん罹患率のデータから求められた。女性の放射線技師では、固形がん全体（標準化罹患比；SIR = 1.06；95%信頼区間：1.02, 1.10；n = 2168）、乳がん（標準化罹患比；SIR = 1.16；95% 信頼区間：1.09, 1.23；n = 970）、黒色腫（標準化罹患比；SIR = 1.66；95%信頼区間：1.43, 1.89；n = 181）、甲状腺がん（標準化罹患比；SIR = 1.54；95%信頼区間：1.24, 1.83；n = 107）で統計学的に有意な過剰が観察された。男性の放射線技師では、固形がん全体の罹患数が期待値より少なかったが（標準化罹患比；SIR = 0.92；95%信頼区間：0.85, 0.98；n = 755）、黒色腫（標準化罹患比；SIR = 1.39；95%信頼区間：1.00, 1.79；n = 56）と甲状腺がんの標準化罹患比（SIR = 2.23；95%信頼区間：1.29, 3.59；n = 17）では有意な過剰が観察された。男女合わせた解析では、口腔・咽頭がん（標準罹患比；SIR = 0.73；95%信頼区間：0.55, 0.90；n = 54）、直腸がん（標準化罹患比；SIR = 0.62；95% 信頼区間：0.48, 0.76；n = 53）、肺がん（標準化罹患比；SIR = 0.77, 95%信頼区間：0.70, 0.85；n = 307）の罹患数が期待値より有意に少なかった。この集団については特定のがんに着目した研究も実施され、乳がん、甲状腺がん、肺がん、黒色腫、非黒色腫、皮膚がん、白血病について詳細な解析結果が公表されている。最近、Simon ら（Simon SL et al., 2006, PMID:16808606）は米国放射線技師について職業歴等の情報からフィルムバッジ線量および主要な臓器の吸収線量を再構築した。しかしながら、米国放射線技師におけるがんリス

クを線量との関連から包括的に解析した結果はまだ報告されていない。

米国放射線技師のコホート研究においては、最近、がんリスクに与える放射線と遺伝的要因の相互作用についても検討がなされている。Bhatti らは、乳がん症例 859 人とその対照 1083 人を対象に、コホート内症例－対照研究を実施し、乳がんリスクに関わる SNP が電離放射線と相互作用を及ぼすかどうかについて評価した(Bhatti P et al., 2008, PMID: 18708391.)。この研究では、乳がんに関連があるとされる 11 の SNP のうち、H19 遺伝子の rs2107425 において、ゲノタイプに関連した乳がんリスクが放射線の線量によって有意に異なっていること(相互作用の P 値 = 0.001)が示された。また、Rajaraman らは、同じコホート内症例－対照研究において、職業被ばくあるいは医療被ばくの放射線による乳がんリスクがヌクレオチド除去修復遺伝子に関わる多型によって修飾されるかどうかを検討した(Rajaraman P et al., 2008, PMID: 18767034)。調べた 6 つの ERCC 遺伝子変異のうち、ERCC5 rs17655 だけが乳がんリスクとの関連が有意水準の境界域上にあり(オッズ比は GC で 1.1、CC で 1.3、傾向性の P 値は 0.08)、C アレル変異を持っている人は職業被ばくの影響をより受けやすいことが示され (1 グレイあたりの過剰オッズ比は GG で 1.0 (95%信頼区間 : <0, 6.0)、GC と CC で 5.9 (95%信頼区間 : 0.9, 14.4)、異質性の P 値 : 0.10、ヌクレオチド除去修復に関わるよくある変異が職業被ばくと乳がんリスクの関連を修飾しうる可能性を報告した。これらの研究で用いられた線量推定値にはバイアスや不確実性の問題があるが、放射線リスクを遺伝的要因に関わる個人の感受性との関連から評価した研究として有用である。

(2) 英国

放射線科医を対象とした先駆的な疫学調査として、Court Brown と Doll は、英国で 1897~1954 年の間に放射線医学会に登録された放射線科医 1,338 人の死亡追跡調査結果を 1958 年に発表した (Court Brown WM and Doll R, 1958, PMID:13560819)。その後、追跡期間を 1977 年まで拡大した調査結果が Smith と Doll によって発表された (Smith PG and Doll R, 1981, PMID:7470779)。2001 年の Berrington らの論文では 1955~1979 年に登録された 1,352 人を追加し、追跡期間がさらに 1997 年まで延長された (Berrington A et al., 2001, PMID:11459730)。この英国の研究は、医療従事者を対象とした疫学調査のなかでは追跡期間が最大の研究である。

Berrington らの報告では、1897~1979 年までに登録された男性放射線科医 2,698 人の 1997 年までの全がん死亡数と英国とウェールズの男性開業医の死亡統計を基に計算された期待死亡数との比 (標準化死亡比 ; SMR=1.16 (P<0.05)) であった。しかし、これは主に 1920 年以前に登録された集団での過剰死亡によるもので、この初期の集団では SMR は 1.75 で、統計学的に有意な増加であった。一方、1920 年以降に登録された集団では過剰な全がん死亡は観察されず、標準化死亡比 (SMR) は 1.04 (95%信頼区間 : 0.89, 1.21) であった。しかし、最初に放射線学会に登録されてからの年数が長いほど全がんの死亡率は高かった (P=0.002)。また、1955 年以降に登録された集団の全がん死亡数は期待値より、有意ではないものの少なかった。非がん疾患についても死亡率が解析されたが、放射線科医における過剰は観察されなかった。この研究では、登録されてから 20 年以上の放射線科医に限定して、期待死亡数の計算に社会階層 I の男性の死亡率を用いて部位別がんの解析が行われた。1920 年以前に登録された集団で

は膀胱がんの有意な増加が観察された（標準化死亡比；SMR=3.88、n=5）。また、1920 年以降に登録された集団では全がん（標準化死亡比；SMR=1.17、95%信頼区間：1.01, 1.34、n=140）に加え、白血病（標準化死亡比；SMR=2.40、95%信頼区間：1.04, 4.73、n=8）、非ホジキンリンパ腫（標準化死亡比；SMR=3.08、n=9）、前立腺がん（標準化死亡比；SMR=1.61、95%信頼区間：1.00, 2.44、n=22）による死亡が有意に増加していた。

(3) デンマーク

デンマークにおける二か所の病院で、1954~1982 年の間放射線治療に従事していた人達 4,151 人について、1968~1985 年のがん罹患が国のがん登録との照合により確認され、全国民のがん罹患率を基準とした標準化罹患比（SIR）を指標として、がんリスクが評価された（Andersson M et al., 1991, PMID:2036572）。研究対象者の職種は看護婦、医師、技師などで、全ての研究対象者について個人線量の測定値が得られ、平均蓄積被ばく線量は 18.4 mSv であった。全がん、白血病では標準化罹患比（SIR）がそれぞれ 1.07（95%信頼区間：0.91, 1.25、n=163）、0.70（95%信頼区間：0.08, 2.54、n=2）で、有意な過剰は観察されなかった。蓄積線量や従事年数とがん罹患率の関係も調べられたが、両者の間に明瞭な関係は見られなかった。しかし、前立腺がんの罹患が 5 例観察され、標準化罹患比（SIR）は 6.02（95%信頼区間：1.94, 14.06）と有意に高かった。このように前立腺がんのみが有意に高いリスクを示したが、著者らは偶然による結果であるだろうと結論づけた。この研究では、医療従事者におけるがん罹患率を一般集団のそれと比較しているが、前立腺がんが社会階級の高いクラスで多く発生することで標準化罹患比（SIR）の増加を説明できるかもしれない。

(4) 中国

中国の調査では、診断用 X 線を用いる 27,011 人の放射線科医・技師のがん罹患率が、放射線を扱わない 25,782 人の医師等のがん罹患率と比較された。1950~1980 年までのがん罹患率を解析した Wang らの最初の論文では、放射線科医・技師のがん罹患率は対照群より 50% 高く（95%信頼区間：30%, 70%）、両群のがん罹患率を比較した相対リスクは白血病（30 例）で 3.5、乳がん（11 例）で 1.4、甲状腺がん（7 例）で 2.1、皮膚がん（6 例）で 1.5 と、いずれも有意に高いことが報告された（Wang JX et al. 1988, PMID:3357200）。白血病、乳がん、甲状腺がんの有意な過剰リスクは 1960 年以前に就業していた集団で観察された。食道がん（15 例）と肝がん（48 例）についても相対リスクは各々 3.5、2.4 で有意に増加したが、この二つの部位のがん罹患率は就業期間と関連していなかった。

Wang らの 1990 年の論文では、同じ集団について追跡期間を 1985 年までに拡大して、白血病およびその他のがんリスクを詳細に検討した結果が報告された（Wang JX et al., 1990, PMID: 2335392）。放射線科医・技師における白血病リスクは対照群より 2.4（95%信頼区間：1.3, 4.1）倍高かった。この白血病の過剰リスクは男性放射線科医・技師に限定されていた。また、白血病の相対リスクは 1970 年以前に就業していた集団で高く、また、20 歳以前に就業を開始した集団で比較的大きく、就業開始年齢が高くなると減少した。過剰リスクが就業期間、就業開始年齢、就業した時期に依存していることは、過剰リスクが職業性の放射線被ばくによるものであることを支持している。

その後、追跡期間を 1995 年までに拡大した調査結果が Wang らによって 2002 年に報告され、先行研究とほぼ同様の結果が得られた (Wang JX et al., 2002, PMID:11906134)。白血病、皮膚がん、女性乳がん、肺がん、肝がん、膀胱がん、食道がんでは、相対リスクがそれぞれ 2.2、4.1、1.3、1.2、1.2、1.8、2.7 でいずれも有意に増加していた。この研究では、研究対象者の約 14%にあたる 3,805 人について実験結果等に基づく線量再構築が試みられ、平均蓄積線量は 1970 年以前に就業した集団で 551 mGy、1970~1980 年の間に就業した集団で 82 mGy と推定された。しかしながら、線量あたりのがんリスクについてはこれまで報告されていない。

(5) 日本

日本ではエックス線技師を対象とした疫学調査が 1960 年以降いくつか報告され、白血病、皮膚がんなどによる死亡が多いことが示された (Sakka M, 1962, PMID:13990963; 北畠. 日医放誌 24, 1964; 栗冠. 日医放誌 34, 1974)。Aoyama らは診療放射線技師免許を取得した男性約 9,200 人を対象としたコホート研究を実施し、1969~1982 年の死亡を追跡した (Aoyama T et al., 1987, REAID:2187017)。合計 343 例の死亡が観察され、その内がんは 137 例で、日本人男性の死亡率を基準として計算した期待数 107 例を有意に下回った。部位別がんの解析では、大腸がん (観察死亡数が 20 例) および脳腫瘍 (観察死亡数が 4 例) で有意な増加が観察された。また、白血病および多発性骨髄腫では観察死亡数がそれぞれ、5 例 (期待数は 5.5 例) および 2 例 (期待数は 0.7 例) で日本人男性と比べて有意な増加は見られなかった。

その後 Yoshinaga らは、調査対象者を 12,195 人に拡大し診療放射線技師の死亡を追跡した (Yoshinaga S et al., 1999, PMID:15704092)。1969~1993 年に 1,097 例の死亡が同定され、そのうち、がんによるものは 435 例であった。日本人男性を基準にして期待値を計算した場合、標準化死亡比 (SMR) は 0.81 (95%信頼区間 : 0.73, 0.89, n=435) で有意に低かった。部位別の解析では、日本人男性の死亡率を基準とした場合、胃がん (標準化死亡比 ; SMR=0.65、95%信頼区間 : 0.53, 0.79、n=98)、肺がん (標準化死亡比 ; SMR=0.60、95%信頼区間 : 0.45, 0.78、n=55) では標準化死亡比 (SMR) が有意に低かった。その他のがんについては、例えば白血病では観察死亡数が 20 例で標準化死亡比 (SMR) は 1.31 (95%信頼区間 : 0.80, 2.02)、多発性骨髄腫では観察死亡数が 8 例で標準化死亡比 (SMR) は 2.02 (95%信頼区間 : 0.87, 3.98) となり、いずれの部位でも標準化死亡比 (SMR) の有意な増加は見られなかった。専門職および技術職の男性の死亡率を基に期待値を計算した場合、観察された白血病死亡数は期待数より 75% (95%信頼区間 : 7%, 171%) 多かった。先行研究で観察された脳腫瘍および大腸がんの有意な増加は見られなかった。調査対象者の誕生年を職業被ばくの指標として、1933 年以前に誕生した群と 1934 年以降に誕生した群とで標準化死亡比 (SMR) を比較した場合、全がんおよび多くの部位別がんで前者の標準化死亡比 (SMR) が後者のそれを上回り、職業被ばくの影響が示唆されたが、両群の年齢分布が異なるため解釈には注意を要する。

(6) その他の国

その他のいくつかの国でも医療放射線作業者を対象とした疫学研究が実施されている。そのうち、カナダの研究は最大規模で、全国線量登録 (National Dose Registry of Canada) を用いて、67,562 人の医療従事者 (うち男性が 23,580 人、女性が 43,982 人) における 1951~1987

年の死亡率およびがん罹患率が調べられた (Zielinski JM et al., 2009, PMID: 19546093)。この研究では、がん罹患を 1309 人、死亡を 1325 人確認し全国民の率を基準とした標準化死亡比 (SMR) および標準化罹患比 (SIR) が計算された。がんおよびその他の疾患による標準化死亡比 (SMR) は概して 1 を下回ったが、甲状腺がんの罹患率は男女ともに有意に上昇した標準化罹患比 (SIR=1.74、90%信頼区間: 1.40, 2.10) であった。この研究では、線量あたりの過剰相対リスクも計算されたが、いずれの部位においても有意な推定値は得られていない。著者らは、甲状腺がんの標準化罹患比 (SIR) 上昇が他の医療放射線コホートにおける甲状腺がんリスク増加を確証するものだと述べているが、交絡因子の情報の不足、内部比較による同様の知見の不足などにより、放射線との起因性を議論することには限界がある。

欧州でもいくつか新たな研究が実施された。Lie らは、ノルウェーの看護婦 43,316 人を対象としたコホート研究により、がん罹患率と作業歴との関連を解析した (Lie JA et al., 2008, PMID: 18562964)。乳がん、甲状腺がん、卵巣がん、白血病、悪性黒色腫およびその他の皮膚がんについては電離放射線との関連が明瞭でなかったが、初回被ばくが 1950 年以降の看護婦の群 (率比: 1.47、95%信頼区間: 0.97, 2.23、n=26)、また、初回被ばくから 20 年未満の看護婦の群 (率比: 3.41、95%信頼区間: 1.67, 6.99、n=9) で肺がんリスクの増加が見られた。しかしながら、これらの結果は喫煙による交絡の可能性で説明されそうであり、電離放射線に潜在的に被ばくしている看護婦において放射線関連がんのリスクが増加していたという強い証拠はなかった。

さらに、セルビア (Milacic S et al., 2008, PMID: 18979553) やリトアニア (Samardokiene V et al., 2009, PMID: 2209115) では、それぞれ 1,560 人、2,230 人の医療放射線作業員の集団を追跡調査して、がんリスクが評価された。しかしながら、集団の規模が小さいこと、線量や交絡因子の情報が入手出来ていないことなど、これらの研究には大きな限界があり、職業被ばくに関連した定量的がんリスクについては有用な情報を提供するには至っていない。

2.3 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(吉永信治委員)

Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS, Berrington de González A: Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study(米国放射線技師の甲状腺がんに対する放射線以外のリスク因子): *American Journal of Epidemiology* 2010 171 (2) 242-252 [PMID:19951937]

米国放射線技師を対象とした前向き研究により、甲状腺がんのリスクが放射線以外の因子との関連で評価された。解析対象は 90,713 人 (女性が 69,506 人、男性が 21,207 人) の放射線技師で、作業歴、既往歴、生活習慣などの情報がこれまで 3 度実施した自記式質問票を用いた調査から得られた。また、甲状腺がんの症例確認は、第二回目および第三回目の質問票調査への回答、がん登録との照合、死亡記録を用いて行われた。

甲状腺がんの罹患症例は 1983~2006 年までの間に 262 例 (女性 242 例、男性 40 例) 確認さ

れ、女性の甲状腺がんリスクは、良性甲状腺異常（ハザード比=2.35、95%信頼区間：1.73, 3.20）、良性乳房疾患（ハザード比=1.56、95%信頼区間：1.08, 2.26）、喘息（ハザード比=1.68、95%信頼区間：1.00~2.83）、BMI（18.5~24.9 と比べた場合の 35 以上、ハザード比=1.74、95%信頼区間：1.03, 2.94、傾向性の P 値=0.04）と関連して増加した。また、出産歴、その他の医学的状态、アルコール摂取、運動とは明瞭な関連がなかった。男性では甲状腺がんの症例が少なかったが、良性甲状腺異常（ハザード比=4.65、95%信頼区間：1.62, 13.34）と関連して甲状腺がんリスクが増加した。肥満と良性甲状腺異常は甲状腺がんリスクを増加させ、喫煙は甲状腺がんリスクを低下させるという知見はその他の研究と同様であった。

【コメント】

本研究では、米国の放射線技師コホート研究の枠組みで、甲状腺がんのリスク因子が詳細に解析され、良性甲状腺異常、良性乳房疾患、喘息に加え、BMI との関連が示された。放射線被ばくに関連した甲状腺がんリスクについては、原爆被爆者や医療被ばくを受けた患者など多くの集団で評価され、例えば、原爆被爆者の最新のがん罹患データに基づく解析では 1Gy あたりの過剰相対リスク(ERR)が 0.57（90%信頼区間：0.24, 1.1）と報告されている（Preston et al. 2007, PMID:17722996）。本研究では BMI が最も高い群（35 以上）では、通常の群（18.5~24.9）と比べて女性の甲状腺がんリスクが 1.74 倍となったが、これは 1 Gy の放射線に被ばくした場合の甲状腺リスク増加の大きさを上回る。本研究は、既往歴等の情報が自己申告に基づく点、また、放射線技師の集団は一般集団よりも甲状腺がんを診断される機会が多いために結果を一般化することが難しい点などの弱点があるが、本研究のように放射線以外の因子ががんリスクに与える影響を定量的に評価することは、放射線リスクを理解する上で有用である。

3. 放射線治療・診断

3.1 概要（概評）

医療用放射線の被ばくを受けた者の疫学調査の特徴は、高線量から低線量まで線量が異なる線量を対象にしていること、職業被ばくと違い性・年齢分布が多様であることなどである。

20 世紀半ばに結核の気胸治療で *fluoroscopy* を受けた女性の疫学調査で乳がんの過剰発生が観察され、潜伏期を 10 年としたとき、1 Gy における相対リスクは 1.6 であった (Boice JD et al., 1991, PMID:2053936)。この値は原爆被爆者から得られた推定値に近く、乳がんでは放射線被ばくが分割されても過剰相対リスク (ERR) に違いを生じないと考えられている。一方、肺の臓器線量は乳房と大差ないにも拘わらず、肺がん過剰リスクは観察されなかった。カナダの患者を対象に行われた同様の調査でもリスクは 1 Gy の被ばくで 1.00 (95%信頼区間:0.94, 1.07) であり、放射線被ばくによる肺がんの過剰は認められなかった。

かつてホジキン病は致命的な病であったが現在では治癒が見込める病気となっている。米国国立がん研究所のグループなどが行ったホジキン病患者の二次がん発生率の研究によれば、20 世紀半ばにホジキン病で放射線治療を受けた患者では、治療後に白血病、固形がんリスクが増加した。固形がんリスクはホジキン病の放射線治療から 10~15 年後に増加が明確となり、少なくとも 20 年後まで続くと考えられている。増加したのは、肺がん、消化管のがん、女性乳がんなどが主で、一般集団と固形がん分布は異ならないようである。乳房や肺の二次がんリスクは当該臓器の線量が数十 Gy に及ぶレベルまで臓器線量と共に直線的に増加していた。これは原爆被爆者の調査結果と異なっており興味深い。なお、原爆被爆者では 4 Gy 以上の比較的高い線量では細胞死が起こり、固形がんリスクの線量-反応関係が「寝て」くると報告されている。また、固形がんの過剰相対リスク (ERR) は診断時年齢が高いと低くなり、到達年齢に依存していた。米国国立がん研究所のグループの報告によると、直線的な線量-反応関係を仮定して得られる乳がん過剰相対リスク (ERR) は 0.049/Gy (95% 信頼区間: 0.004, 0.34。乳房臓器線量を用いて推定) で (Travis LB ES et al., 2003, PMID:12876089)、肺がんの過剰相対リスク (ERR) は 0.15/Gy (95% 信頼区間: 0.06, 0.39。肺の臓器線量を用いて推定) であった (Gilbert ES, 2003, PMID:12537521)。

米国国立がん研究所のグループは胃潰瘍で放射線治療を受けた患者の追跡調査で得られたデータを用いて放射線被ばくに伴う過剰相対リスク (ERR) を推定し、全がん死亡率の過剰相対リスク (ERR) を被ばく線量が 10 Gy 以下では 0.20/Gy であったと報告した。これは原爆被爆者の推定値 (ERR=0.24 ; 95% 信頼区間: 0.10, 0.40) と大きく違わない値だった。なお、原爆被爆者の線量当たりのがんリスクは 0.47/Gy と報告されているが、ここで比較に用いられた原爆被爆者の 0.24/Gy という値は、過剰相対リスク (ERR) が被ばく時年齢依存性であるため、原爆被爆者と比較する集団の年齢に合わせて原爆被爆者の過剰相対リスク (ERR) を計算したものである。

ホジキン病患者の調査では、現在行われているホジキン病の放射線治療法の線量は低く照射部位も狭くて、これまでに過剰ながんリスクは報告されていないが、長い期間を経た後で影響が出現する可能性もあり、さらに調査が必要である。

医療被ばくによる甲状腺がんの疫学調査として重要なものに、頭頸部の良性疾患（がん以外の疾患）で放射線治療を受けた子供たちを追跡して甲状腺がんリスクを検討した研究がある。

米国国立がん研究所放射線疫学部の Ron らは放射線被ばくを受けた子供を追跡したコホート調査（イスラエルの頭部白癬症で放射線治療を受けた子供の調査、原爆に被ばくした子供のコホート、扁桃腺肥大、胸腺肥大などで放射線治療を受けた子供を追跡した三つのコホート）で得られたデータをプールして解析（プール解析と呼ばれる）した。その結果によると（Ron E et al., 1995, PMID:7871153）、過剰相対リスク(ERR)は 7.7/Gy (95% 信頼区間：2.1, 28.7) であった。外部被ばくによる甲状腺がんリスクは 20 歳未満で被ばくすると特に高かった。

スウェーデンの Lundell らの調査では、1920~1959 年に皮膚の血管腫の治療でベータ粒子、ガンマ線、X 線による治療を受けた幼児たちで甲状腺がんリスクは線量とともに増加しており、過剰相対リスク(ERR)は 4.92 (95%信頼区間：1.26, 10.2) で、過剰絶対リスク(EAR)は 0.9/10000 person-year/Gy であった（Lundell M et al., 1994, PMID:7972685）。

スウェーデンの Lindberg らの調査では、1930~1965 年に皮膚の血管腫の治療でラジウム 226 治療を受けた幼児 11,807 人で甲状腺がんリスクは線量とともに増加しており、過剰相対リスク(ERR)は 7.5/Gy (95%信頼区間：0.4, 18.1) であった。また、脳腫瘍の過剰相対リスク(ERR)は 10.9/Gy (95%信頼区間：3.7, 20.5) であった（Lindberg S et al., 1995, PMID:7576739）。スウェーデンの Lundell らの調査では、Radiumhemmet, Stockholm で 1920~1959 年に皮膚の血管腫の放射線治療を受けた女兒 9,675 人の乳がんリスクに有意な過剰が観察され、過剰相対リスク(ERR)は 0.38/Gy (95%信頼区間：0.09, 0.85) であった。過剰相対リスク(ERR)は治療からの期間が経つと増加し、50 年以上経ていた場合、過剰相対リスク(ERR)は 2.25 (95%信頼区間：0.59, 5.62) であった（Lundell M et al., 1996, PMID:8606933）。

診断用放射線による放射線被ばく線量は低いが、一般人の放射線被ばくの総年間被ばく線量中で 14% を占めると推定されている（Berrington de Gonzalez A and Darby S, 2004, PMID:15070562）。最近、小児 CT 検査や CT 冠動脈造影検査において、原爆被爆者研究に基づく低線量被ばくのリスク推定のためのモデル（直線しきい値なしの LNT リスクモデル）を用いたがん発症やがん死亡のリスク推定が試みられ、そのリスク上昇が示唆されている。しかしながらこれらのリスクはモデルに基づいた推定値であり実際に観察された値でないため、結果の解釈には、患者背景、使用された推定被ばく線量やモデルの妥当性に十分留意する必要がある。現在、診断用放射線による低線量被ばくの影響を直接調査した疫学研究はほとんどなく、近年の診断用放射線被ばくで何らかの健康影響を与えるという証拠はない。

3.2 これまでの重要な研究

（大石和佳委員／秋葉澄伯委員）

1) 放射線治療

(1) ホジキン病で治療を受けた若年者

Boivin らが 1984 年に公表した研究では 1940~1975 年に診断されたホジキン病患者 2,591 人を診断後 1 年から 1978 年まで追跡し、74 例の二次がん（21 例の白血病を含む）を同定した（Boivin JF et al., 1984, PMID:6420598）。Boivin らの 1995 年の論文では、米国とカナダの 14 のがんセンターで 1940~1987 年に診断されたホジキン病患者 10,472 人における二次がん発生状況を追跡した結果が報告された（Boivin JF et al., 1995, PMID:7563150）。放射線治療後 10 年以上を経た患者で呼吸器と胸郭内のがんが有意に増加していた（相対リスク = 2.7;

95% 信頼区間：1.1, 6.8)。

米国がん研究所の Kaldor らは 1990 年の論文で、ホジキン病治療後に白血病を発症した 163 例と、各症例に 3 例の対照（白血病のないホジキン病患者）を用いて症例－対照研究を行った (Kaldor JM et al., 1990, PMID:2403650)。放射線治療だけを受けた患者では線量と白血病リスクに関連が観察された。

Metayer らが報告した米国がん研究所のグループが行った調査では 20 歳以前に診断されたホジキン病患者 5,925 人を追跡して二次がんの発生を検討した (Metayer C et al. 2000, PMID:10856104)。この調査では北米と英国の 16 のがん登録に 1935~1994 年に登録されたホジキン病患者を対象とした。10 年以上の生存者が 2,646 人、20 年以上の生存者 755 人であった。二次がんとして 157 例の固形がん と 26 例の白血病が同定された。リスクが線量に依存しないとして計算された期待値と比べ、固形がんは 7 倍 (95%信頼区間：5.9, 8.2)、白血病は 27.4 倍 (95%信頼区間：17.9, 40.2) 増加していた。固形がんの過剰は 20 年以上の生存者でも持続していた。部位別の解析で過剰リスクが観察されたのは、甲状腺、女性乳がん、骨・結合組織、胃、食道のがんであった。10 歳以前に治療を受けた子供では甲状腺と呼吸器のがんのリスクが期待値の 50 倍以上に増加していた。

ホジキン病患者 32,591 人を追跡して二次がんの発生を検討した (Dores GM et al., 2002, PMID:12177110)。この調査では北米と英国の 16 のがん登録に 1935~1994 年に登録されたホジキン病患者を対象とした。10 年以上の生存者が 2,646 人、20 年以上の生存者 755 人であった。2,153 例の二次がんが同定された。固形がんは 1,726 例であった。肺がん (377 例)、消化管のがん (376 例)、女性乳がん (234 例) が主な二次がんであった。

米国がん研究所の Travis らは 2003 年の JAMA 論文で、米国、カナダ、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、オランダなどの患者－対照研究データをプールし、ホジキン病治療後に乳がんを発症した 105 例と、乳がんのないホジキン病患者 266 例を対照に用いて乳房線量、卵巣線量、アルキル化剤、治療による閉経などの影響を検討した (Travis LB et al., 2003, PMID:12876089)。乳房への 4 Gy の放射線被ばくは乳がんリスクを 3.2 倍増加させた。40 Gy 以上の被ばくではリスクは 8 倍 (95%信頼区間：2.6, 26.4) に増加した。乳房の臓器線量と乳がんリスクの関連は統計学的に有意でなかったが (傾向性の P 値=0.09)、直線的な線量－反応関係のもとで得られる過剰相対リスク(ERR) は 0.049 (95%信頼区間：0.004, 0.34) であった。放射線被ばくによる過剰リスクは治療後 25 年以上を経ても観察され、被ばく時年齢、産科・婦人科歴で影響されているようには見えなかった。アルキル化剤による治療は放射線被ばくによる乳がんの相対リスクを減少させた。すなわち、放射線と同時にアルキル化剤を使用すると、放射線治療による乳がんリスクの増加は 1.4 倍に過ぎなかった。また、乳がんリスクは、卵巣線量が高いと減少していた。これはホルモン刺激が放射線による乳がん誘発に重要な役割を果たしていることを示唆している。

米国がん研究所の Gilbert らは 2003 年の論文で、米国、カナダ、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、オランダなどの患者・対照研究データをプールし、ホジキン病治療後に肺がんを発症した 227 例と、肺がんのないホジキン病患者 455 例を対照に用いて放射線被ばく、喫煙、アルキル化剤治療などの影響を検討した (Gilbert ES, 2003, PMID:12537521)。肺の臓器線量と肺がんリスクは有意に関連しており、直線的な線量－反応関係のもとで得られる過剰

相対リスク(ERR)は 0.15/Gy (95% 信頼区間 : 0.06, 0.39) であった。肺の臓器線量が 30 Gy を超えているものが大半であるにも拘わらず、線量－反応関係が直線性から乖離している証拠は得られなかった点は特に興味深い。放射線被ばくとアルキル化剤による肺がんリスクは、双方が重なった場合、相加的な効果を示し、相乗的なモデルは棄却された ($P = 0.017$)。逆に喫煙と放射線被ばくの肺がんリスクは両者が重なったとき相乗的な効果を示し、相加的なモデルは棄却された ($P < 0.001$)。過剰相対リスク(ERR) は男性の方で大きかったが、男女差は有意でなかった。過剰相対リスク(ERR)は放射線治療からの期間、治療時年齢、到達年齢より有意に修飾されてはいなかった。

Hodgson らが報告した米国がん研究所のグループが行った調査では北米・ヨーロッパの 13 のがん登録に登録されたホジキン病患者 18,862 人を追跡して二次がんの発生を検討した (Hodgson DC et al., 2007, PMID:17372278)。固形がんは 1,490 例が同定された。固形がんの過剰相対リスク(ERR)、過剰絶対リスク(EAR)は診断時年齢が高いと低くなり、到達年齢に依存していた。

Travis らは、1973~1987 年に米国の全米がん登録 (SEER ; Surveillance Epidemiology and End Results) プログラムで同定された非ホジキンリンパ腫患者 29,153 人を追跡し、二次がんの発生状況を追跡した (Travis LB et al., 1991, PMID:2004317)。急性の非リンパ性白血病、膀胱がん、肺がんで有意な過剰が観察された。

(2) 胃潰瘍

Griem らは 1937~1965 年に胃潰瘍で放射線治療を受けた 1,831 人 (平均線量は 14.8 Gy) と 1,778 人の非放射線治療群を平均 21.5 年間 (最大 51 年) に亘って追跡した (Griem ML et al., 1994, PMID:8182765)。対象者の 70% 近くが死亡していた。一般集団と比べ患者のがん死亡率、他疾患死亡率は高かった。わずかではあるが心疾患死亡の過剰が観察された。放射線治療群で、全がん、胃がん、膵がん、肺がん、白血病の統計学的に有意な増加が認められた。放射線治療群と非放射線治療群の死亡率の比をとった相対リスクは全がんで 1.53 (95%信頼区間: 1.3~1.8)、胃がんで 2.77 (95%信頼区間: 1.6, 4.8)、膵がんで 1.87 (95%信頼区間: 1.0, 3.4)、肺がんで 1.7 (95%信頼区間: 1.0, 2.4)、白血病で 3.28 (95%信頼区間: 1.0, 10.6) であった。

上記の米国の集団についてさらに追跡調査が続けられた (Carr ZA et al., 2002, PMID:12005546)。この論文では 1936~1965 年までに 3,719 人 (1,859 人が放射線治療を、1,860 人が放射線治療を受けていない) のコホートについて 1997 年末まで調査が行われた。平均追跡期間は 25 年で、胃の平均被ばく線量は 14.8 Gy (1.0~42.0 Gy) であった。全がんは被ばく線量と有意に関連していた。線量－反応関係が直線的と仮定して、全がん死亡率の過剰相対リスク(ERR)を推定すると、被ばく線量が 10 Gy 以下では 0.20/Gy で、原爆被爆者の推定値 ($=0.24$; 95% 信頼区間 : 0.10, 0.40) と大きくは変わらない値だった。

(3) 子宮頸部がんの放射線治療

Boice らの 1988 年に報告した研究では、14 カ国、19 のがん登録に報告された、または 20 の腫瘍クリニックで治療を受けた 15 万人のがん症例から、4,188 例の二次がん患者と 6,880 例の対照 (二次がんを持たないがん患者) を選んで詳細な調査が行われた (Boice JD et al., 1998,

PMID:3186929 1988)。放射線治療記録から患者ごとに臓器線量が推定された。0.11 Gy 程度の被ばくでも、甲状腺がんが2倍増加していたが、統計学的に有意ではなかった。乳がんは増加していなかった（相対リスク=0.9）。なお、乳がん患者の平均被ばく線量は0.31 Gyで、症例数は953例であった。放射線リスクが乳がんは女性ホルモン関連がんであり、自然閉経や卵巣切除でリスクが低下する。バックグランドリスクが低い集団では相対リスクが高めに出る可能性があるが、この研究でも、卵巣を切除された女性では、線量－反応関係が弱くなることが示唆された。また、卵巣への6 Gy以上の放射線照射は乳がんリスクを44%減少させた。数Gyの被ばくは胃がん（相対リスク=2.1）、白血病（相対リスク=2.0）を増加させた。

数百Gyに達する高い線量の被ばくは膀胱がん（相対リスク=4）、直腸（相対リスク=1.8）、膣（相対リスク=2.7）のがんを増加させた。また、骨（相対リスク=1.3）、子宮体部（相対リスク=1.3）、盲腸（相対リスク=1.5）のがん、非ホジキンリンパ腫（相対リスク=2.5）を増加させた可能性がある。女性性器のがんをまとめて解析すると、強い線量－反応関係があり、150 Gyで5倍程度のリスク増加が認められる。数Gyの被ばくは胃がん（相対リスク=2.1）、膵がんを増加させたが、膵がんでは線量－反応関係は見られなかった。腎がんは15年以上の生存者で増加していた。放射線と関連するがんは、ほとんどの場合長期生存者で最もリスクが高く、比較的若い時期に被ばくした女性に集中していた。放射線は、小腸、結腸、卵巣、女性性器（外陰）、結合組織、乳房のがん、ホジキン病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫を増加させていなかった。放射線治療後5年間は、卵巣がんリスクの減少が観察された。一方、10年間以上の生存者では線量－反応関係が認められた。

この研究の最新の報告は2007年のChaturvediらの論文である。デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、米国で診断から一年以上生存した子宮頸がん患者104,760人を13の地域がん登録を用いて追跡した（Chaturvedi AK et al., 2007, PMID:17768327）。二次がんが12,496例同定された。この集団のがん罹患率は一般集団に比べて1.30倍（95%信頼区間：1.28~1.33）高く、これは有意な増加であった。過剰リスクは放射線治療を受けた群に限られていた。高い線量に被ばくした結腸、直腸・肛門、膀胱、卵巣、性器におけるがんの増加は、被ばく後40年以上を経た後でも観察された。なお、2008年のChaturvediらの論文では、子宮頸がんを扁平上皮がん85,109例と腺がん10,280例に分けて解析した例（二次がんは全体で10,559例、腺がん患者920例）では、一般集団のがん罹患リスクと比較して得た標準化罹患比（SIR）は子宮頸がん全体で1.0で扁平上皮がんと腺がんでは二次がんの過剰リスクにほとんど差は認められなかった（Chaturvedi AK et al. 2009, PMID:9114696）。

(4) 骨髄移植

Curtisらは、白血病、リンパ腫をはじめとする疾患の治療で1964~1992年に骨髄移植を受けた患者約19,229人を追跡し、移植後の固形がんリスク因子を検討した（Curtis et al., 1997, N Engl J Med）。allogeneicな移植が97.2%、syngeneicな移植が2.8%であった。移植後の追跡調査で同定された固形がんは80例で、移植患者では固形がんリスクが2.7倍増加した。悪性黒色腫、buccal cavity、肝臓、脳・中枢神経、甲状腺、骨、結合組織のがんが増加していた。多変量解析では放射線全身照射が固形がんリスクと関連していた。単発の放射線全身照射では10 Gy以上の被ばくで固形がんリスクが2.7倍増加していた（P=0.006）。10 Gy未満の被ばくでは

固形がんリスクの増加は観察されなかった。分割照射を受けた患者では被ばく線量と固形がんリスクに有意な関連が観察された（傾向性の $P=0.001$ ）。部分照射では固形がんの相対リスクは 16.1 であった（95%信頼区間：3.2, 80.7）。

(5) 医療被ばくによる甲状腺がん

医療被ばくによる甲状腺がんの疫学調査として重要なものに、頭頸部の良性疾患（がん以外の疾患）で放射線治療を受けた子供たちを追跡して甲状腺がんリスクを検討した研究がある。イスラエルで頭皮白癬症治療のため、平均で 90 mGy（範囲は 40~500 mGy）の線量に被ばくした子供 10,834 人と対照群 16,226 人を比較した調査では甲状腺がんが被ばく群で 44 例、対照群で 16 例同定され、過剰相対リスク(ERR) は 32.5/Gy（95%信頼区間：14, 57）であった（Ron E et al., 1995, PMID:7871153）。一方、米国で行われた同種の調査では被ばく群 2,224 人（平均線量 60 mGy）、対照群 1,380 人が追跡されたが、被ばく群で有意な甲状腺がんの増加は観察されなかった（Shore RE et al., 2003, PMID:13678280）。この食い違いは、米国での調査の規模と線量が低かったためと解釈されており、二つの研究の結果の違いは統計誤差で説明できると考えられている。

米国国立がん研究所放射線疫学部の Ron らは放射線被ばくを受けた子供を追跡したコホート調査（イスラエルの頭部白癬症で放射線治療を受けた子供の調査、原爆に被ばくした子供のコホート、扁桃腺肥大、胸腺肥大などで放射線治療を受けた子供を追跡した三つのコホート）で得られたデータをプールして解析（プール解析と呼ばれる）した。その結果によると（Ron et al. 1995, PMID:7871153）、過剰相対リスク(ERR)は 7.7/Gy（95% 信頼区間：2.1, 28.7）であった。外部被ばくによる甲状腺がんリスクは 20 歳未満で被ばくすると特に高かった。

スウェーデンの Lundell らの調査では、1920~1959 年に皮膚の血管腫の治療でベータ粒子、ガンマ線、X 線による治療を受けた幼児たち 143,517 人を追跡した。甲状腺線量は 0.26 Gy（範囲 < 0.01~28.5 Gy）と推定され、スウェーデンがん登録を利用して甲状腺がんを同定した（Lundell M et al., 1994, PMID:7972685）。1958~1986 年の期間に 17 例の甲状腺がんが同定されたが、これは一般人の甲状腺罹患率をもとに計算された期待値より 2.28 倍（95%信頼区間：1.33, 3.65）高かった。なお、甲状腺がん症例の平均甲状腺線量は 1.07 Gy（範囲：< 0.01~4.34 Gy）であった。甲状腺がんの過剰リスクは被ばく後 19 年以降に始まり、少なくとも 40 年以上は続いていた。甲状腺がんリスクは線量とともに増加しており過剰相対リスク(ERR) は 4.92（95%信頼区間：1.26, 10.2）であった。過剰絶対リスク(EAR) は 0.9/10,000 person-year/Gy であった。

スウェーデンの Lindberg らの調査では、1930~1965 年に皮膚の血管腫の治療でラジウム 226 治療を受けた幼児 11,807 人を追跡した（Lindberg S et al., 1995, PMID:7576739）。治療時の平均年齢は 5 ヶ月で、88%が 1 歳までに治療を受けていた。がん登録との記録照合で 1958~1989 年の間に 248 例のがん症例を同定した。追跡された集団のがん罹患率は一般人口のがん罹患率と比較して有意に増加しており、標準化死亡比（SMR）は 1.21（95%：1.06, 1.37）であった。統計学的に有意な増加は中枢神経（34 例。標準化死亡比；SMR= 1.85, 95%信頼区間：1.28, 2.59）、甲状腺（15 例。標準化死亡比；SMR=1.88、95%信頼区間：1.05~3.09）、他の内分泌器官（23 例。標準化死亡比；SMR=2.58、95%信頼区間：1.64, 3.87）のがんで観察された。11 の臓器

の線量を生後 5~6 カ月のサイズのファントムを用いて推定した。甲状腺の推定線量は 0.12 Gy で、その場合、甲状腺がんの過剰相対リスク(ERR)は 7.5/Gy (95%信頼区間=0.4~18.1) であった。中枢神経の推定線量は 0.077 Gy で脳腫瘍の過剰相対リスク(ERR)は 10.9/Gy (95%信頼区間 : 3.7, 20.5) であった。

スウェーデンの Lundell らの調査では、Radiumhemmet, Stockholm で 1920~1959 年に皮膚の血管腫の放射線治療を受けた女兒 9,675 人の乳がんリスクを検討した。最初の放射線被ばくは平均で 6 カ月、breast anlage の吸収線量は 0.39 Gy (range <0.01~35.8 Gy) であった。スウェーデンがん登録との記録照合で 1958~1986 年の期間に 75 例の乳がんを同定した (Lundell M et al., 1996. PMID:8606933)。これは一般人の乳がん罹患率をもとに計算された期待値より 1.24 倍 (95%信頼区間 : 0.98, 1.54) 高かった。なお、乳がん症例の平均乳房線量は 1.5 Gy であった。乳がんの過剰リスクは被ばく後 19 年以降に始まり、少なくとも 40 年以上は続いていた。乳がんリスクは線量とともに有意に増加しており過剰相対リスク(ERR)は 0.38 (95%信頼区間 : 0.09, 0.85) であった。関連は被ばく時年齢や卵巢線量の大きさにより左右されてはいなかった。過剰相対リスク(ERR) は治療からの期間が経つと増加した。50 年以上経ていた場合、過剰相対リスク(ERR)は 2.25 (95%信頼区間 : 0.59, 5.62) であった。過剰絶対リスク(EAR) は 22.9/10,000 person-year/Gy であった。

(6) 強直性脊椎炎の放射線治療

1950 年代の半ばに Court Brown と Doll は英国の 87 の診療所で 1935~1954 年に放射線治療を受けた強直性脊椎炎患者 14,000 人を同定した。ほとんどの照射患者は 5 年間に数回の照射を受けた。Darby らは 1987 年に、この集団の追跡調査の結果を報告した (Darby SC et al., 1987, PMID:3814487)。Weiss らは 1991 年末まで追跡を延長するとともに、対象者を拡大して 1935~1957 年に英国で診断された 15,577 人の英国の強直性脊椎炎患者とした (Weiss HA et al., 1994, Int J Cancer)。強直性脊椎炎患者のうち、14,556 人が放射線治療を受けていた。ランダムサンプルを用いて推定した平均線量は 2.64 Gy であった。脊椎への被ばくが最大であった。1991 年末までに半数が死亡した。被ばくに伴う全がん死亡の有意な増加があり、線型モデルでの解析では、治療開始後 5~24.9 年の全がん過剰相対リスク ; ERR=0.18/Gy、25 年以上では過剰相対リスク ; ERR=0.11/Gy であった。直線・二次曲線 (LQ) モデルを支持する証拠は得られなかった。肺、食道、結腸、膵臓、前立腺、膀胱、腎のがんで有意な線量-反応関係を認めた。この研究は食道がんが医療被ばくで増加することを示した唯一の研究である。なお、結腸癌の過剰に関しては、脊椎炎が潰瘍性大腸炎と関連し、さらに潰瘍性大腸炎が結腸癌と関連することから、慎重を解釈すべきとされている。なお、結腸と解剖学的にも近く組織学的にも類似している直腸の癌は増加していない。この点は原爆被爆者と同様である。照射群の過剰死亡率は、白血病、肺がん、他の腫瘍などで最初の治療後に増加した後、減少に転じた。治療 35 年を経た後、肺がんの過剰は消失、他の腫瘍の過剰は初期に比べ小さいものの持続していた。

(7) 関節症 (arthrosis) および脊椎症 (spondylosis)

スウェーデンでは、1960 年代まで関節症 (arthrosis)、脊椎症 (spondylosis) などの疾患に対する放射線治療が頻繁に行われていた。英国の強直性脊椎炎の患者と異なり、赤色骨髄の一

部分が照射された。Dambergらは1995年にスウェーデン北部の二つの病院で1950~1964年に治療を受けた20,024人の患者の追跡調査結果を公表した(Damberg L et al., 1995, PMID:7576736)。一般集団の白血病の罹患率と比較した標準化罹患比(SIR)は118(95%信頼区間:98,142)、一般集団の白血病死亡率と比較したものは125(95%信頼区間:99~145)であった。最も高い線量群(平均赤色骨髄線量>0.5Gy)では、がん標準化死亡比(SMR)は140(95%信頼区間:100, 192)で、標準化死亡比(SMR)は150(95%信頼区間:108, 204)であった。

2) 医療被ばく(内部被ばく)

(秋葉澄伯委員)

(1) 甲状腺疾患の放射性ヨウ素による治療

スウェーデンのHolmらは1951~1965年に甲状腺疾患の疑いでヨウ素-131治療を受けた35,074人を対象とした調査の結果を報告した(Holm LE et al., 1989, PMID:2913329)。治療5年後からの期間で3,746例のがん罹患を同定した。対象集団のがん罹患数を一般集団のがん罹患率を基に計算した期待数で除して得られた標準化がん罹患比は1.01(95%信頼区間:0.98, 1.04)で、治療後5~9年で最大、それ以降減少した。甲状腺以外の内分泌がん、リンパ腫、白血病、神経系のがんで統計学的に有意な増加が認められた。白血病をサブタイプに分けた場合、白血病(慢性リンパ性白血病以外)で標準化罹患比(SIR)=134、慢性リンパ性白血病で標準化罹患比(SIR)=130と標準化罹患比(SIR)に大きな違いは認められなかった。Holmらはスウェーデンで1950~1975年に甲状腺機能亢進のため治療を受けた10,552人を対象とした追跡調査の結果も報告した(Holm LE et al., 1991, PMID:1875414)。平均投与量は506 MBqであった。がん登録を利用して1958~1985年に1,543例のがんを同定した(ただし、治療後1年以内を除外)。全がんの標準化がん罹患比は1.06(95%信頼区間:101, 111)であった。肺、腎、胃で有意な増加を認めた。胃がんでのみ時間とともにリスク増加が見られ、また、投与量とともにリスクが増加していた。悪性リンパ腫は標準化罹患比(SIR)=53で増加は認められず、白血病の増加もなかった。

Ronらは米国で1946~1964年に甲状腺機能亢進でヨウ素-131治療を受けた患者35,593人を追跡した(Ron E et al., 1998, PMID:9794171)。91%がグレーブス(バセドウ)病、そのうち65%がヨウ素-131治療を受けていた。1990年までに50.5%が死亡していた。治療3年以上以降の死亡数は2,950で一般集団の死亡率をもとに計算された期待値は2,857.6で観察値を期待値で除した標準化死亡比は1.03であった。甲状腺がんで標準化死亡比(SMR)=3.94(95%信頼区間:2.52, 5.96)であった。中毒性結節性甲状腺腫で治療を受けた者の甲状腺がん標準化死亡比(SMR)は1.16(95%信頼区間:1.03, 1.30)と期待値より増加していたが、その他のがんの増加はなかった。

(2) トロトラストによる脳内血管造影

デンマークでは1935~1947年に脳内血管造影でトロトラストが使用された記録があり、これら患者1,000余人の追跡調査が1949年から開始された(Andersson and Storm, 1992, PMID:1495101)。この追跡調査に関しては、Faberが結果を公表している(Faber M, 1979, PMID:499142)。Anderssonらの1992年の論文ではトロトラストを用いた脳内血管造影を受

けた 999 名のがん罹患をデンマークのがん登録を用いて調査した。1988 年末まで 368 例のがん症例（脳、神経系の腫瘍に良性腫瘍を含む可能性あり）を同定した。脳・中枢神経系の腫瘍を除く全がんの罹患率は全国に比べ 3.3 倍（95%信頼区間：3.0, 3.7）と高かったが、これは主に肝がんによるものであった。

Andersson らの 1993 年の論文では、主に血液疾患に関して、アルファ粒子の生物学的効果比が検討された（Andersson M et al., 1993, PMID:8488256）。Andersson らの 1995 年の論文では、1935~1947 年にトロトラストを用いた脳血管造影を受けた 999 名と、1946~1963 年にトロトラストを用いない脳血管造影を受けた 1,480 名の患者（対照群）が比較された（Andersson et al., 1995, Radiat Res）。がん死亡と良性肝疾患による死亡がトロトラスト群で有意に増加していた。がん罹患もトロトラスト群で増加していたが、これは主に肝がん、白血病、転移がん、部位不明のがんによるものであった。

van Kaick らは、ドイツでトロトラスト治療を受けた患者約 6,000 人を同定し、対照群約 6,000 人を設定した上で、追跡調査して死亡例を同定した（van Kaick G et al., 1978, PMID:721481）。トロトラストは主に脳腫瘍の血管造影のために投与された。1999 年に van Kaick らは、1968 年から行われた死亡追跡調査の結果を報告した（van Kaick G et al., 1999, PMID:10564940）。

3) 放射線診断

(1) 小児の X 線検査と白血病と固形がん

Murray らの研究では米国 New York 州 Monroe 郡で 1930 年以降に X 線検査を受けた 6,473 人の子供を放射線科の記録から同定し、1940~1956 年の死亡を調査した（Murray et al, 1959, PMID:14425443）。胸と頭頸部の放射線検査を受けた 3,872 人からは 20 歳までの白血病死亡が 6 例同定されたが、期待値は 1.37 例であった。一方、皮膚の放射線被ばくを受けた子供 2,460 人からは白血病死亡は同定されなかった（期待値は 0.560）。

Hammer らの研究では、ドイツの病院で 1976~2003 年に診断用 X 線検査を受けた 92,957 人の小児集団において、小児がんのリスクが調査された（Hammer GP et al, 2009, PMID:19397451）。放射線量の中央値は $7 \mu\text{Sv}$ であった。全がんに対する標準化罹患比（SIR）は 0.99（95%信頼区間：0.79, 1.22）であり、全がん、白血病、固形がんの発生率が線量とともに増加するという傾向は認められなかった。また、リスクに有意な男女差は見られなかった。

(2) 診断用放射線の被ばくレベル

診断用放射線の被ばくで何らかの健康影響を与える証拠はないが、被ばく線量が分かれば、比較的高い線量での被ばくに伴う健康影響の程度から直線的に外挿するなどしてがんリスクを推定することができる。Berrington de Gonzalez と Darby の推定によれば、イギリスを含む 15 カ国では 75 歳までのがんの 0.6~3%が X 線被ばくによるものであった（Berrington de Gonzalez A and Darby S, 2004, PMID:15070562）。最も低い値が観察されたのはイギリスで、最も高かったのは日本であった。ただし、これは放射線被ばくによるがんリスクが被ばく線量に比例するように増加するとの仮定（LNT 仮説）に基づいた推定値であり、実際に観察された

値ではないことに留意が必要である。また、論文はイギリスの被ばく線量が相対的に低いことを主張していることにも解釈に当たっては注意が必要かもしれない。また、重要な点は被ばく線量ではなく、前述したように正当化できない放射線被ばくがどの程度であったかであることにも注意する必要がある。診断用放射線被ばくでは画像の鮮鋭度（解像度）を高くするため、線量は比較的低い線量率が比較的高いことが多いことが特徴の一つである

(3) 結核で気胸治療を受けた若い女性のがんリスク

結核の気胸治療は19世紀に Forlanini により開発された。200~500 ml の空気を胸膜腔か腹膜腔に 10~14 日ごとに注入するもので、治療は 2~6 年間にわたる。空気の注入の際の X 線透視で患者は数百から数千 Gy の線量の放射線に被ばくする (Boice et al., 1978, Radiat Res)。Boice らは 1925~1954 年に結核の気胸治療で fluoroscopy を受けた女性 4,940 人と対照患者(女性) 2,573 人を平均で 30 年間追跡した (Boice JD et al., 1991, PMID:2053936)。被ばく群の平均線量は 79 cGy で、乳がんの過剰発生が 33.4 例と推定された。過剰リスクは最初の被ばくから 50 年以上に亘って続いていた。対照群では乳がんの過剰発生は観察されなかった。潜伏期を 10 年としたとき、1 Gy における相対リスクは 1.6 であった。この値は原爆被爆者から得られた推定値に近く、乳がんでは、放射線被ばくが分割されても過剰相対リスク(ERR) に差を生じないと考えられている。

一方、肺の臓器線量は乳房と大差ないにも関わらず、肺がん過剰リスクは観察されていない。カナダの 64,172 人の結核患者を 1950~1987 年まで追跡して 1,178 例の肺がん死亡を同定した結果を解析した Howe の論文 (Howe GR et al., 1995, PMID:7761580) では、肺がんリスクは 1 Gy の被ばくで 1.00 (95% 信頼区間: 0.94, 1.07) であり、放射線被ばくによる過剰リスクは認められなかった。Brenner らの報告によれば (アメリカ統計学会 放射線と健康 会議 2008)、マサチューセッツで 1925~1954 年に気胸治療を受けた結核患者を 2002 年末まで追跡して 357 例の肺がん患者を同定したデータを解析したところ、相対リスクは 1 Gy の被ばくで 0.96 (95% 信頼区間=0.82, 1.13) で、やはり肺がんの過剰発生は認められなかった。Brenner らは結核死亡率が放射線被ばく線量と有意に関連していたことから、肺がんを結核と誤診した可能性も否定できないと指摘している。

Davis らの論文 (Davis FG et al., 1989, PMID:2790825) では米国マサチューセッツ州で 1925~1954 年に結核の治療を受けた患者で結核の気胸手術に伴う X 線被ばくと多発性骨髄腫の死亡率との関連を検討した。この調査では 1986 年 8 月までに行って、多発性骨髄腫の死亡例を被ばく群で 2 例、対照群では 5 例同定した。被ばく群と対照群の相対リスクは 0.4 であり、過剰死亡は認められなかった。

(4) 小児がんの 医療被ばく

Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC) は 1953 年から小児がんの調査を行っている。当初は 10 歳未満のがんを対象にしたが、15 歳までのがんが対象となった。Stewart らは 1956 年に胎内での X 線被ばくが小児のがんリスクを増加させる可能性を指摘した (Stewart A et al. 1956, PMID:13279156)。この報告では 10 歳未満の England の子供で 1953~1955 年に小児がんで死亡した 547 例 (その内、白血病 269 例) と、同数の対照の両親に面接調査を実施した

ところ、出生前に母親が腹部のX線検査を受けていたのは白血病児 42 例 (16%)、その対照 24 例 (9%)、全がん 85 例 (16%)、その対照 45 例 (8%) であった。1958 年の Stewart らの論文では England と Wales の 10 歳未満の子供で 1953~1955 年に小児がんで死亡した 1,694 例 (白血病 792 例) と、同数の対照を面接調査した結果が報告された。妊娠中に腹部のX線被ばくを受けた頻度は小児がん患者で対照の 1.91 倍であった (Stewart A et al., 1958, PMID:13546604)。OSCC の重要な欠点の一つは後ろ向き調査であることである (Bithell JK and Stewart AM, 1975, PMID:1156514)。Bithell と Stiller は データを再解析し (Bithell JK and Stewart AM, 1975, PMID:1156514)、英国で 1944~1971 年に生まれた小児の 15 歳までのがん死亡 (追跡期間 1953~1967 年) 8,513 例 (白血病死亡 4,052 例) で、胎内でのX線被ばくにより小児がんのリスクは 1.47 倍 (95%信頼区間: 1.34, 1.62) 増加したと報告した。この過剰リスクは出生順位、母の分娩時年齢、社会経済状態、地域、母の疾患などでは説明できなかった。X線診断のフィルム数の増加とともに小児がんリスクは増加していた。Bithell and Stiller は 1988 年の論文で、胎内で 1 mGy のX線被ばくにより 15 歳までの小児がん過剰リスクは 175/1000,000 と推定している (Bithell JF and Stiller CA, 1988, PMID:3413365)。Mole は 1958~1961 年に生まれた子供に関する OSCC のデータを用いて、小児がん死亡と胎内でのX線被ばくに関するオッズ比は 1.23 (95%信頼区間: 1.04, 1.48) と推定し、1958 年のデータから産科的X線検査による胎児被ばく線量が 60 mGy と推定されたことから、妊娠第 3 期での胎内被ばくで 15 歳までに小児がんで死亡する確率が 1 Gy 当たり 4~5/1000 であると推定した (Mole RH, 1990, PMID:2202420)。

1956 年の OSCC の報告以来 (Stewart A et al., 1956, PMID:13279156)、1950 年代末までに複数の論文が胎児の放射線被ばくと小児がんの関連を報告した。Kaplan は米国カリフォルニア州の小児急性白血病症例とその兄弟 150 ペアを調査し、白血病症例のみが胎内でX線被ばくを受けていたのが 35 ペア、兄弟のみが胎内でX線被ばくを受けていたのが 13 ペアで、白血病症例では胎内でX線被ばくが多いこと ($P=0.002$) を報告した (Kaplan HS, 1958, PMID:13583304)。Polehemus と Koch は 1950~1957 年に Los Angeles 子供病院での小児白血病初診患者と対照からデータを得て 251 ペアについて解析した (Polehemus DW and Koch R, 1959, PMID:13633361)。X線骨盤計測を受けていたのは白血病患者で 65 例、対照で 58 例であった。Ford らは米国 Louisiana 州で 1951~1955 年に診断された 10 歳未満のがん症例 152 例と対照 306 例を調査し、出生前の外部放射線被ばくを受けていたのは白血病で 78 例中 21 例 (27%)、他の悪性腫瘍で 74 例中 21 例 (28%) と、対照 (306 例中 56 例, 18%) より有意に高かったと報告した (Ford DD et al., 1959, PMID:13665336)。なお、解析を白人だけに限定すると出生前の外部放射線被ばくを受けていたのは白血病で 70 例中 20 例 (29%)、他の悪性腫瘍で 61 例中 20 例 (33%)、対照 247 例中 48 例 (19%) であった。

1960 年代には三つの重要な研究が行われた。1962 年に報告された MacMahon の研究は今日までに行われた中で最も規模が大きいもので、1947~1954 年に米国北東部で生まれた 734,243 人の子供が追跡され、1947~1959 年 (一部の地域では 1960 年まで) に 584 例のがん死亡が同定された (MacMahon B, 1962, PMID:14468028)。単胎で解析対象となった小児がん死亡 556 例では胎内でのX線被ばくで小児がん死亡リスクが 1.4 倍に増加することが観察された。この相対リスクは OSCC の調査の報告した値より小さいが、これは骨盤計測のX線被ばく

線量は時代とともに減少したことも影響しているかもしれないと Bithell と Stewart は報告した。なお、この調査も後ろ向きにデータの収集が行われたが、がん症例の同定を後ろ向き調査で行ったことによるバイアスは考えにくく前向きのデータとみなせると Bithell と Stewart は指摘している (Bithell JF and Stewart AM, 1975, PMID:1156514)。

Court Brown らは胎内でX線被ばくを受けた英国の子供 39,166 人から 1945~1958 年に 15 歳未満の白血病死亡例を 9 例同定した。期待値は 10.6 であった (Court Brown WM et al. 1960, PMID:13695977)。なお、この論文には、既に記述した研究以外に二つの論文が紹介されている。一つは Kjeldsberg の報告で (Kjeldsberg H, 1957, PMID:13529911)、ノルウェーの Oslo で 1946~1956 年に診断された小児白血病症例 55 例と対照 55 例を調査したところ、母が妊娠中に腹部の放射線被ばくを受けていたのは各々 5 例と 8 例であった。もう一つは MacMahon が 1958 年にアメリカ公衆衛生学会で発表した論文で、この研究では 1947~1957 年に米国ニューヨーク市で生まれ、10 歳未満の白血病で死亡した 114 例と対照 2,520 例の中、妊娠中に母が腹部の放射線被ばくを受けていたのは各々 8 例 (7.3%) と 173 例 (7.3%) であった。このように、これら三つの研究では胎児被ばくで過剰な白血病死亡は観察されなかった。

1960 年代には Court Brown らの研究の外に二つのコホート研究が行われた。その一つ、MacMahon の研究は現在までに公表された研究の中で、最も大規模なものである MacMahon B, 1962, PMID:14468028)。この研究では胎内被ばくで白血病とその他のがんが増加していた。

MacMahon (1962)					
		白血病		全がん	
		観察値	期待値	観察値	期待値
合計		47	32.5	85	59.0
妊娠 3 半期 (trimester)	1~2 期			8	14.0
	3 期			52	22.7
	分娩日			9	9.3
	不明			16	10.6
死亡時年齢	0~2 歳	9	8.1	24	18.1
	3~4 歳	17	11.1	26	18.4
	5 歳~	21	13.3	35	22.5

その後、Monson and MacMahon は対象者を増やし 1947~1960 年に生まれた 1,429,400 人のデータの解析を行い、妊娠第三期の被ばく、および骨盤計測でリスクが高く、1958 年以降に生まれた子供では過剰なリスクがほとんど見られないことを報告した (Monson RR and MacMahon B, 1984, REAID:2184012)。

MacMahon&Monson (1984)

		白血病*		固形がん	
		観察値	期待値	観察値	期待値
合計		86	60.5	60	48.8
妊娠 3 半期 (trimester)	1~2 期	3	2.8	7	2.4
	3 期	77	54.3	50	43.7
	不明	6	3.4	3	2.7
出生日	1947 年~	29	20.9	13	13.3
	1951 年~	29	20.5	35	18.9
	1955 年~	20	1.8	7	10.1
	1958 年~	8	7.8	5	5.8
照射部位	腹部	17	14.3	18	12.2
	骨盤	61	39.2	34	30.4
	多重	8	7.1	8	5.8

*10 歳未満の死亡

Graham らの研究ではニューヨーク州（ニューヨーク市とボルチモア市を除く）と Minneapolis-St Paul 地域で調査が行われ、1959~1962 年に診断された小児白血病児の母と対照の母に面接が行われた。319 例の白血病症例と対照 884 例のデータを解析したところ、母の妊娠前の放射線検査に関する相対リスクは 1.55 (P=0.003)、受精前の父親の放射線検査の相対リスクが 1.31 (P=0.16)、胎児被ばくの相対リスクは 1.4 前後（統計学的に有意でない）であった。出生後の放射線被ばくも白血病リスクと関連していなかった。なお、初回妊娠の間での放射線検査の相対リスクは 1.63 (P=0.12)、2 回目以降の妊娠での放射線検査の相対リスクは 1.62 (P=0.02)であった (Graham S et al., 1966, PMID :5905674)。1973 年に公表された Diamond らの研究では 1947~1959 年に米国メリーランド州 ボルチモアで X 線胎内被ばくを受けた白人と黒人の子供 10,000 人ずつを追跡し、白人の子供では白血病リスクが 3 倍増加していたが、黒人では過剰リスクは観察されなかった (Diamond EL et al., 1973, PMID:4701674)。

米国国立がん研究所の Harvey らは、双胎は単胎に比べ、妊娠中に X 線検査を受ける頻度が高いので、米国 Connecticut 州で生まれた 32,000 の双生児からがん登録との記録照合で 31 例のがん症例を同定し、1 症例に対して性・出生年・人種をマッチさせた双子の対照 4 例を選んで解析した (Harvey EB et al., 1985, PMID:3969117)。胎内での X 線被ばくは小児がんリスクを 2.4 倍増加させた (95%信頼区間 : 1.0, 5.9)。スウェーデンの Rodvall らは米国国立がん研究所との共同研究で、スウェーデン双子登録を用いて 1936~1967 年に生まれた双子 83,316 人を同定し、Swedish Cause-of-Death Register (1952~1983) との記録照合で 16 歳までのがん死亡 95 例を同定した (Rodvall Y et al., 1990, PMID:2394502)。それぞれの症例に 2 例の対照を選択して比較したところ、母の妊娠中の X 線検査の頻度はがん症例で 1.2 倍高かった (95%信頼区間 : 0.7, 2.1)。腹部の X 線被ばくに限定すると相対リスクは 1.4 であった (95%信頼区間 : 0.8, 2.5)。過剰リスクは母の年齢、薬物使用、産科的合併症、流産の既往、社会経済状態、

妊娠期間では説明できなかった。フィンランドでの研究では Salonen と Saxon が 1959~1968 年にフィンランドがん登録に登録された小児がん 972 例と、患児の直前に同じ母子保健センター (maternity health center) で生まれた児 972 例を用いて症例-対照研究を行った。白血病患児 (373 例) では pelvic radiography を受けた risk ratio が 1.9 倍高かった (Salonen T and Saxon I, 1975, PMID:1150348)。なお、ポリオワクチン接種のリスク比も 1.8 であった。Naumburg らは、スウェーデンで 1973~1989 年に診断されたリンパ性白血病 578 例と骨髄性白血病 74 例と、症例に性と出生年をマッチした対照を解析した (Naumburg E et al., 2001, PMID:11741495)。出生前の X 線による胎児被ばくリンパ性白血病でオッズ比は 1.04 (95% 信頼区間: 0.77, 1.40)、骨髄性白血病でオッズ比は 1.49 (95% 信頼区間: 0.48, 4.72) であった。

イギリスの Yorkshire, West Midlands, North West で 1980 年 1 月から 1983 年 1 月に診断された 555 例の小児がん と 1,110 例の対照の調査は inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC) と呼ばれている。McKinney らは IRESCC の 15 歳未満の白血病 234 例と性・年齢をマッチした対照 468 例のデータを解析した (McKinney et al., 1987, PMID:3646026)。生後 6 カ月以内の感染症が白血病・リンパ腫リスクを 4.1 倍 (95% 信頼区間: 1.5, 11.3) 増加させた。妊娠中の X 線による骨盤計測は白血病・リンパ腫リスクを増加させていたが、統計学的に有意ではなかった。診断年齢別の解析では、2 歳未満の白血病・リンパ腫リスクが X 線による骨盤計測で 3.4 倍 (95% 信頼区間: 0.9, 12.9; P=0.07) に増加していた。医療記録を調査して妊娠中、分娩中の薬の使用を調べたが、妊娠中の Dextropropoxyphene hydrochloride (Distalgesic) などの麻薬性鎮痛薬の使用が白血病リスクを 8.3 倍 (95% 信頼区間: 2.2, 30.7) 増加させ、分娩中のバルビツレートの使用が白血病とリンパ腫のリスクを 5.5 倍 (95% 信頼区間: 1.7, 18.1) 増加させた。両親の皮膚病 (医療記録を用いて調査) が急性リンパ芽球性白血病リスクを 13.0 倍 (95% 信頼区間: 2.4, 67.9) 増加させており、母の先天異常も子供の白血病リスクと関連していた (相対リスク=4.2; 95% 信頼区間: 1.4, 12.8)。

Shu らの上海での研究では 309 例の小児白血病と 618 例の対照を調査した (Shu XO et al. 1988, PMID:3164642)。受精前の父親の X 線胎内被ばくが急性リンパ球性白血病 (ALL) と急性非リンパ球性白血病 (ANLL) のリスクを増加させていた。母の化学産業・農業従事、母のガソリンへの曝露、両親の chloramphenicol 使用も急性白血病と関連していた。ビタミン A と D を含む肝油の使用がリスクを下げていた。ALL は母の農薬使用と関連しており、ANLL は妊娠中の母のベンゼンへの職業性曝露、母の早い初潮、母の金属精錬・加工作業従事などと関連していた。Shu らの 1994 年の論文は、上海で 642 例の小児がんと同数の対照を調査した (Shu XO et al. 1994, PMID:8080742)。出生前の X 線被ばくが小児がん死亡を 80% 増加させたが統計学的に有意ではなかった (P=0.08)。出生後の被ばくも弱いながら小児がんリスクと関連していた。受精前の被ばくとの関連は見いだされなかった。

2002 年の米国国立がん研究所の研究では米国の Children's Cancer Group (CCG) で診断された 15 歳未満の ALL 1,842 例と対照 1,986 例を解析し、オッズ比=1.2 (95% 信頼区間: 0.8, 1.7) で過剰リスクは小さいと報告した (Shu XO et al., 2002, PMID:11867505)。11~14 歳で診断された ALL では骨盤計測による胎内での X 線被ばくのオッズ比が 2.4 (95% 信頼区間: 1.1, 5.0) で、pre-B ALL (全年齢) では出生後の診断 X 線被ばくのオッズ比は 1.7 で (95% 信頼区

間：1.1, 2.7) あった。

米国国立がん研究所の Brown らはワシントン DC 周辺の三病院 (NIH Clinical Center; Uniformed Services University, Naval Hospital; Uniformed Services University, Walter Reed Army Medical Center) で 1976~1981 年に診断された 18~42 才の睾丸のがん 202 例と対照 206 例に面接調査を行い、妊娠中の X 線被ばくが息子の睾丸のがんリスクを 2.3 倍 (出生児体重を調整して計算。95%信頼区間：1.2, 4.6) 増加させると報告した (Brown LM et al., 1986, PMID: 3731127)。

Goel らは米国とカナダで National Wilms Tumor Study Group で同定された 512 例の Wilms 腫瘍と対照 509 例を面接した (Goel R et al., 2009, PMID:19199107)。出生前の母の X 線被ばく、両親の医療放射線 (X 線、CT 検査、RT, Nuclear scans, Fluoroscopy) 被ばくは Wilms 腫瘍のリスクと関連していなかった。

Polehemus と Koch は 1950~1957 年に Los Angeles 子供病院での小児白血病初診患者と対照 251 ペアを解析した (Polhemus DW and Koch R, 1959, PMID:1363361)。母親が職業性の放射線被ばくを受けていた白血病患者は 4 例のみであった (対照にはそのような例はなかった)。オックスフォード大学の Childhood Cancer Research Group は National Registry of Childhood Tumours (NRCT)、the Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC)、the Scottish study of paternal preconception irradiation に登録された小児がん 35,949 症例と対照を用いて症例-対照研究を行った。白血病と非ホジキンリンパ腫の父は放射線作業員である確率は高く、相対リスクは 1.77 (95%信頼区間：1.05, 3.03) であったが、線量-反応関係は認められなかった (Draper et al., 1997, PMID:9393219)。興味深いことに Draper らの研究では母の放射線作業は子供の小児がんリスクと有意に関連しており、相対リスクは 5.00 (95%信頼区間：1.42, 26.94) であった (Draper GJ et al., 1997, PMID:9393219)。Sorahan らの再解析では白血病と非ホジキンリンパ腫の父は放射線作業員である確率は高かったが、それは受精時に放射線作業に就いていたか、小児がん診断時まで放射線作業時に就いていた場合に限定されていた (Sorahan et al., 2003, PMID: 14520449)。Sorahan らは男性放射線作業員の子供における非ホジキンリンパ腫の増加は、人口混合 (population mixing) のレベルの高い地域で何らかの感染因子への曝露が増加することと関連する可能性が高いとしている。Bunch らは National Registry of Childhood Tumours (NRCT) と National Registry for Radiation Workers の記録照合し、小児白血病リスクと親の放射線作業との関連を検討した (Bunch KJ et al., 2009, PMID:19127273)。白血病と非ホジキン病のリスクは母の職業性放射線被ばくと関連していなかった。それ以外のがんでは母の職業性放射線被ばくで相対リスクは 1.90 (95%信頼区間：0.84, 4.58) であった。しかし、これは有意な増加ではなく、また、線量-反応関係は観察されなかった。

Johnson らは 1921~1984 年に US radiologic technologist (USRT) から生まれた 105,950 人を出生から追跡し、20 歳未満の造血期のがん 145 例と固形がん 149 例を同定した (Johnson KJ et al., 2008, PMID:18665174)。63 例の白血病と 115 例の固形がんのリスクは母の妊娠前の被ばくとも妊娠中の被ばくとも関連していなかった。リンパ腫 (44 例) のリスクは被ばくで増加していたが統計学的に有意ではなかった。受精前の父の被ばく線量が上位 95 パーセンタイルに属していると小児がんは 1.8 倍 (95% 信頼区間：0.7, 4.6) 増加していたが、これは統計学的

に有意でなかった。

骨盤計測による胎内でのX線被ばくと小児白血病の関連を白血病のサブタイプ別に検討した研究は少ない。OSCC データを再解析した Bithell・Stiller 論文では、骨髄性白血病、リンパ性白血病ともに母の放射線被ばくによる相対リスクは 1.6 であった (Bithell JF and Stewart AM, 1975, PMID:1156514)。なお、小児の急性リンパ性白血病リスクの絶対リスクはがこの年齢にピークを持つとする報告が多いが、Bithell & Stewart 論文に示されたデータをみると、そのようなピークは見られず、年齢とともに単調に増加している。Shu らの上海での研究では 309 例の小児白血病と 618 例の対照を調査した (Shu XO et al., 1988, PMID:3164642)。X線出生前被ばく（主に胎内被ばくと考えられる）が急性リンパ球性白血病 (ALL) と急性非リンパ球性白血病 (ANLL) のリスクを増加させていた。オッズ比は ALL で 1.6 (95%信頼区間: 0.9, 2.8)、NALL で 1.4 (95%信頼区間: 0.6, 3.0) であった。また、ALL、NALL とともに、受精前の父親の診断X線被ばくと有意に関連していた。胎児期のX線被ばくと白血病との関連を検討したスウェーデンの Naumburg らの研究では (Naumburg E et al., PMID:11741495)、リンパ性白血病のオッズ比は 1.04 (95% 信頼区間: 0.77, 1.40)、骨髄性白血病のオッズ比は 1.49 (95% 信頼区間: 0.48, 4.72) であった。また、米国国立がん研究所の Shu らの研究では米国の Children's Cancer Group (CCG) で診断された 15 歳未満の ALL 1,842 例と対照 1,986 例を解析したが、骨盤計測による診断用X線被ばくと急性リンパ性白血病リスクに有意な関連を確認できなかった。オッズ比は 1.2 (95% 信頼区間: 0.8, 1.7) であった (Shu et al., 2002, PMID:11867505)。なお、11~14 歳で診断された ALL では骨盤計測による胎内でのX線被ばくのオッズ比が 2.4 (95% 信頼区間: 1.1, 5.0) で、pre-B ALL (全年齢) では出生後の診断X線被ばくのオッズ比は 1.7 (95% 信頼区間: 1.1, 2.7) であった。これら二つのオッズ比の 95%信頼限界の下限は、1 を上回っているが、これらの解析ではアプリアリな仮説なしに多重比較が行われており、統計学的に有意な関連であるとは結論できない。

骨盤計測による胎内でのX線被ばくが白血病以外のがんとも関連しているか否かは興味深い。OSCC データを再解析した Bithell・Stiller 論文では、固形がんの相対リスクは 1.5 であった (Bithell JF and Stewart AM, 1975, PMID:1156514)。興味深いことに、Muirhead と Kneale の報告によれば、OSCC のデータでは胎内X線被ばくに関する小児がんの過剰相対リスク (ERR) は 2~6 歳で最も大きかった (Muirhead CR and Kneale, 1999, PMID:10321692)。イギリスの IRESCC (inter-regional epidemiological study of childhood cancer) 研究では、白血病、固形がんともに胎内でのX線被ばくによる有意な増加は観察されなかったが、小児白血病リスクは 1.33 (95%信頼区間: 0.85, 2.08) で、固形がんは 1.14 (95%信頼区間: 0.73, 1.76) であった (Hopton PA et al., 1985, PMID: 2864498)。Harvey らの双子の研究では、オッズ比は白血病で 1.6 (95%信頼区間: 0.4, 6.8)、固形がんでは 3.2 (95%信頼区間: 0.0, 10.7) であった (Harvey EB, 1985, PMID:3969117)。Shu らの研究でも胎児のX線被ばくと小児がんの関連を示すオッズ比は 1.8 (95%信頼区間: 0.9, 3.6) であったが、胎内のX線被ばくを受けた小児がん 27 例中、急性白血病は 7 例にすぎず、また、リンパ腫も 6 例であったから、小児がんで見られた過剰リスクを造血系のがんだけの過剰で説明するのは難しい (Shu XO, 1994, PMID:8080742)。

3.3 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

1. 診断用放射線

(今泉美彩委員)

Khan S, Evans AA, Rorke-Adams L, Orjuela MA, Shiminski-Maher T, Bunin GR. Head injury, diagnostic X-rays, and risk of medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumor: a Children's Oncology Group study (頭部外傷、X 線診断、および髄芽種と原始神経外胚葉性腫瘍のリスク : 小児腫瘍学グループ研究) . *Cancer Causes Control*, 2010, 21 (7):1017-1023. [PMID:20217209]

Memon A, Godward S, Williams D, Siddique I, Al-Saleh K. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study (歯科 X 線と甲状腺がんのリスク : 症例－対照研究) . *Acta Oncol*, 2010, 49 (4):447-53. [PMID:20397774]

診断用放射線被曝の人体影響については、未だ一定の見解は得られておらず今後の課題になっている。以下診断用放射線に関する論文を 2 報紹介する。

アメリカにおいて頭部 X 線検査の既往と髄芽種 / 原始神経外胚葉性腫瘍 (medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor ; PNET) の関連について検討された (Khans S et al., 2010, PMID : 20217209)。6 歳未満の髄芽種/PNET 患者 318 名と、対照者 318 名の母親を対象に問診を行ったところ、頭部 X 線検査の既往は、髄芽種/PNET のリスクと関連はなかった (オッズ比=2.3, 95%信頼区間 : 0.91, 5.7)。

また、クウェートにおいて、歯科 X 線検査の既往と甲状腺がんの関連について検討された (Memon A, 2010, PMID:20397774) 対象は甲状腺がん患者 313 名と同数の対照者で、歯科 X 線検査の既往により甲状腺がんのリスクが有意に上昇し (オッズ比=2.1, 95%信頼区間 : 1.4, 3.1, P=0.001)、線量増加にしたがってリスクが上昇する傾向が認められた (P for trend <0.0001)。

上記 2 報はいずれも対象者数や解析に考慮された修飾因子が十分ではなく、診断用放射線被曝の影響については今後の大規模コホート研究の蓄積が望まれる。

2. 治療用放射線

(大石和佳委員)

Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, Duncan R. : Second Primary Cancer Risk of Radiation Therapy After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer (前立腺全摘出後の放射線治療による二次原発がんのリスク) : An Analysis of SEER Data. : *Urology* 2009, 74 (4):866-871. [PMID:19628258]

本研究の目的は、前立腺がんを全摘出し放射線治療をした後に見られた全身の二次原発がん、第一次骨盤領域 (照射野に完全に含まれる) の晩発性二次原発がん / 放射線誘発二次原発がんの罹患率を調べることである。(なお、放射線誘発二次原発がんとは、照射野内の組織から

放射線治療後 5 年以上たって発生した腫瘍として定義され、初発がんとは異なる組織病理学的特性を有するものである。)

1973~2002 年の全米がん登録 (SEER, Surveillance Epidemiology and End Results) データベースにより、合計 228,235 人の前立腺がん患者が調査された。この患者の治療の内訳は、外科手術と放射線の併用療法が 13,834 人 (根治: 5,044 人、非根治 8,790 人)、外科手術のみが 105,949 人 (根治: 80,157 人、非根治: 25,792 人)、放射線治療のみが 67,719 人、対照 (X 線治療なし、外科治療なし) が 40,733 人であった。二次原発がんの年齢を調整したリスクが解析された。競合リスク多変量コックス比例ハザード回帰分析が、診断時年齢、人種、放射線で調整され、二次原発がんに対する治療の影響を評価するために使用された。

二次原発がんの全発生率は、8.4 %であった。最も頻度の高い骨盤内の二次原発がんは、膀胱がんの 2,303 例、直腸あるいは直腸 S 状結腸移行部の 1,006 例であった。最も頻度の高い非骨盤内以外の二次原発がんは、気管支および肺がんの 4,131 例、結腸がんの 2,665 例、皮膚がんの 1,769 例であった。二次性の悪性腫瘍を発症した絶対リスクは“根治手術と X 線治療”のグループで 100,000 人あたり 1,747 例、“根治手術”のグループで 1,581 例であった。後期の第一次骨盤領域の二次原発がんに関しては、100,000 人あたり 374 例の年齢調整した絶対リスクの増加が根治手術後の照射グループ (照射後 5 年後) で認められた。

根治手術後の放射線は後期の第一次骨盤領域の二次原発がんを増大させたが、第二次骨盤領域 (照射野に含まれる可能性がある) あるいは骨盤外の二次原発がんには増加が見られなかった。本研究には、データベースによるリスク因子の調査が不可能であるということ、使用された放射線量や技術に関する詳細なデータが欠如しているということなどの限界があることに留意する必要がある。

van den Belt-Dusebout AW, Aleman BM, Besseling G, de Bruin ML, Hauptmann M, van 't Veer MB, de Wit R, Ribot JG, Noordijk EM, Kerst JM, Gietema JA, van Leeuwen FE.: Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy. (二次がんとしての胃がんの病因における放射線量と化学療法): *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, 75 (5): 1420-1409. [PMID:19931732]

睾丸がんとはジキリンリンパ腫の生存者で、二次性固形がんのリスクが診断後 10~15 年より増加することが報告されている。二次性固形がんの中でも特に胃がんの占める割合が高く、胃がんリスクの増加は放射線治療によるものと考えられてきた。本研究の目的は、睾丸がん、あるいはジキリンリンパ腫の長期生存者について、胃がんの病因における放射線量、化学療法、その他の因子の役割を評価することである。

1965~1995 年の間に、オランダで睾丸がん、あるいはジキリンリンパ腫で治療された 5,142 人の生存者のコホート調査が行われた。治療、喫煙、胃腸疾患、家族歴に関する詳細な情報が 42 例の胃がん症例と症例に性、年齢、がんの診断年をマッチングした 126 例の対照例について集められ、コホート内症例-対照研究が行われた。それぞれの対象者の胃に対する平均放射

線量が推定され、胃がんの相対リスクと 1 Gy あたりの放射線関連の過剰相対リスク (ERR) が条件付きロジスティック回帰分析によって解析された。

胃がんリスクは、一般集団と比較して 3.4 倍増加していた (標準化罹患比; SIR=3.4、95%信頼区間: 2.4, 4.6、10,000 人年あたりの絶対過剰リスク(AER)=4.3)。胃がんリスクは平均胃線量が高くなるにつれて増加し (P for trend, <0.001)、1 Gy あたりの過剰相対リスク(95%信頼区間)は、0.84(0.12, 15.6)であった。胃がんリスクは、睾丸がんあるいはホジキンリンパ腫の診断後 10 年より増加し、診断時年齢が高くなるにつれて減少した。11 Gy 未満を基準とすると、20Gy を越える平均胃線量の場合の相対リスク (95%信頼区間) は 9.9 (3.2, 31.2)であった。胃がんリスクは化学療法後に 1.8(0.8, 4.4)倍増加し、プロカルバジン高用量 (13,000mg 以上 vs 10,000 mg 未満) の治療後に 5.4(1.2, 23.9)倍増加した。

胃がんの絶対リスクは比較的低いものの、そのリスクは胃線量に強く依存していた。また、若年の患者ほど、放射線治療の発がん影響に感受性が高いと考えられた。化学療法、特にプロカルバジンと関連薬剤の役割については、化学療法で治療された対象者が比較的少ないため、さらなる調査が必要である。

Wright JD, St Clair CM, Deutsch I, Burke WM, Gorrochurn P, Sun X, Herzog TJ: Pelvic radiotherapy and the risk of secondary leukemia and multiple myeloma. (骨盤放射線療法に関連した二次性の白血病と多発性骨髄腫のリスク) : *Cancer* 2010, 116 (10): 2486-2492 [PMID:20209618]

概して骨盤放射線の長期後遺症を調べている研究は極めて少ない。本研究の目的は、骨盤放射線療法で治療された患者において、治療に関連した白血病と多発性骨髄腫のリスクを調べることである。

対象は、1973~2005 年に治療され、全米がん登録 (SEER, Surveillance Epidemiology and End Results) データベースに記録されている外陰、子宮頸部、子宮、肛門、直腸 S 状結腸の浸潤がんの患者である。対象者は受けた骨盤放射線療法の有無 (照射グループ: 外部照射のみ、外部照射+腔内近接照射、非照射グループ) で層別化され、二次性の白血病 (慢性リンパ球性白血病を除く) と多発性骨髄腫の発生率が解析された。骨盤放射線とその後の血液悪性腫瘍の発生との関連を調べるために、多変量コックス比例ハザードモデルとカプランマイヤー曲線が構築された。

骨盤放射線療法を受けた 66,896 人 (34 %) と放射線治療を受けなかった 132,372 人 (66 %) を含む合計 199,268 人が同定された。他のリスク因子 (年齢、性、人種、原発部位、外科手術の有無、診断年など) を調整したコックス比例ハザードモデルでは、骨盤放射線療法を受けた対象者で観察期間が 5 年未満の場合、治療後の白血病が 72 % (ハザード比=1.72、95%信頼区間: 1.37, 2.15) 増加していた。二次性白血病のリスクは、初期治療後 5~10 年で最高になり (ハザード比=1.85, 95%信頼区間: 1.40, 2.44)、10~15 年後でも依然として高かった (ハザード比=1.50、95%信頼区間: 1.03, 2.18)。特に、診断時に 60 歳以下で放射線療法を受けた対象者では、有意に二次性白血病が増加していた。しかし、放射線と多発性骨髄腫の発生について

は、有意な関連はみられなかった（ハザード比=1.08、95%信頼区間：0.81, 1.44）。

骨盤放射線は二次性の白血病のリスク増加と関連していたが、多発性骨髄腫のリスク増加はみられなかった。

Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, Guibout C, Quiniou E, Pacquement H, Dhermain F, Shamsaldin A, Oberlin O, de Vathaire F: Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment（小児固形腫瘍の 5 年生存者における二次性の悪性新生物）: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009, 19 (3): 707-715. [PMID:20200431]

これまで、小児固形腫瘍において二次がんによる長期的な死亡率の時間的パターンは、治療のタイプを考慮に入れて詳細に検討されていなかった。

1942～1986 年にフランスと英国で診断された小児固形腫瘍の 5 年生存者 4,230 人が調査された。臨床、化学療法、放射線治療のデータ一式が記録され、総放射線量が放射線治療を受けた 2,948 人のうち 2,701 人の患者で推定された。

平均 28 年の経過観察期間における致命的な事象は、一般的なフランスと英国住民の割合から予測される 13.3 と比較して、134 が二次性の悪性腫瘍によるものであった。二次がんによる累積死亡率は、150 J（ジュール）以上受けた生存者でより高かった。標準化死亡比（SMR）は、放射線療法のみ、あるいは化学療法の場合のみは同等であったが、両者の治療を併用した場合はより高かった。標準化死亡比（SMR）は観察期間とともに低下するのに対し、絶対過剰リスク（ERR）は、初発がんの後少なくとも 25 年の期間で有意に増加した。この時間的パターンは、どの治療のタイプの場合も同等であった。消化管と乳房の二次がんで死亡した生存者においても同様の長期にわたる時間的パターンが観察された。放射線療法中により高い総放射線量を受けた生存者、アルキル化剤やエピポドフィロトキシン（トポイソメラーゼ阻害剤）の治療を受けた生存者では死亡リスクが有意に高かった。

小児固形腫瘍の 5 年生存者は、どの治療を受けてもすべてのタイプの二次性悪性新生物に対し、長期にわたり高い死亡リスクにさらされるため、診断後 25 年以上の注意深い長期的なスクリーニングを必要とする。

放射線治療による乳がん、甲状腺がんのリスク

（今泉美彩委員）

De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH, Aleman BM, van Leeuwen FE. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes（ホジキンリンパ腫で生存している女性における乳がんのリスク：より小さい範囲の放射線治療後により低いリスク）. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (26): 4239-4246. [PMID:19667275]

Adams MJ, Dozier A, Shore RE, Lipshultz SE, Schwartz RG, Constine LS, Pearson TA, Stovall M, Winters P, Fisher SG. Breast cancer risk 55+ years after irradiation for an enlarged thymus and its implications for early childhood medical irradiation today. (胸腺肥大で照射 55+年後の乳癌のリスクと今日における幼児期の医療被ばくとの関連) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19 (1): 48-58. [PMID:20056622]

Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC, Hawkins MM. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study (小児がんの生存者における甲状腺がんのリスク: 英国小児がん生存者調査からの結果) . *Int J Cancer*, 2009, 125 (10): 2400-5. [PMID: 19610069]

放射線治療による乳がんや甲状腺がんのリスク上昇は、治療後長期に渡って認められる可能性があることから、今後は放射線のリスクを最小限に抑えるための工夫や患者の長期経過観察が求められている。

オランダでホジキン病の放射線治療による乳がんリスクが検討された(De Bruin ML, 2009, PMID:19667275)。対象は 1965~1995 年にかけてホジキン病の放射線治療歴があり、5 年以上生存している 50 歳以下の女性 1,122 名で、線量は 40 Gy 程度 (36~44Gy) であった。観察期間 17.8 年 (中央値) で、120 名に乳がんが認められ、一般人口と比較した標準化罹患比 (SIR) は 5.6 (95%信頼区間: 4.6, 6.8) と高かった。治療 30 年後の乳がんの累積罹患率は 19 %で、20 歳以下で治療した群では 26% と高く、観察期間が 30 年を超えても標準化罹患比 (SIR) は 9.5 (信頼区間: 4.9, 16.6) と高かった。31 歳未満で治療した女性では、縦隔のみの照射よりもマントル照射 (腋窩、縦隔、頸部リンパ節) の方が 2.7 倍、乳がんリスクが高かった。20 年以上卵巣機能が保たれていた女性は、10 年未満しか卵巣機能が保たれていなかった女性に比し、乳がんリスクが有意に高かった。したがって照射野が狭いことと放射線治療後の卵巣機能の保持期間が短いことが、乳がんリスクの減少に関連していることが示唆された。

幼少期の胸腺腫大に対する放射線治療を受けた子供と、その兄弟姉妹におけるコホートにおいて、放射線治療による乳がんリスクが検討された(Adams MJ, 2010, PMID:20056622)。対象はニューヨーク州のロチェスターにおいて 1926~1957 年に胸腺腫大に対する放射線治療 (0.25~12.50Gy) を受けた子供と、その兄弟姉妹の 3,449 名で、1987 年まで定期フォローし、2004~2008 年に改めて郵便調査した。乳がん罹患した人の平均乳房線量は 0.71 Gy で、1 Gy あたりの過剰相対リスク (ERR) は 1.10 (95%信頼区間: 0.61, 1.86) であった。したがって悪性疾患の放射線治療よりも少ない線量の被ばくで、被ばく後 50 年以上経過していても乳がんのリスクは上昇していることが示唆された。

甲状腺がんも放射線の影響を受けやすいがんの一つであり、特に小児期の被ばくにおいて影響が大きいことが知られている。イギリスの British Childhood Cancer Survivor Study(BCCSS)において、小児がんで 5 年以上生存している 17,980 名を対象に、放射線治療による二次性甲状腺がんのリスクが検討された(Taylor AJ, 2009, PMID:19610069)。50 例の甲状腺がんが診断され、そのうち 88%は甲状腺、または甲状腺周囲に放射線治療を受けていた。放射線治療を受けていない患者に対し、放射線治療を受けた患者の甲状腺がんのリスク比は、4.6

(95%信頼区間：1.4, 15.1, $P=0.0003$) と有意に高く、小児がんの放射線治療により甲状腺がんのリスクが上昇することが示唆された。

(1) 乳がん放射線治療後の二次発がんおよび肉腫のリスク

Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, Ron E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries (SEER がん登録されている乳がん放射線療法後の二次固形がん) . *Br J Cancer*, 2010,102 (1): 220-6. [PMID:19935795]

Mery CM, George S, Bertagnolli MM, Raut CP. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival (乳がん放射線療法後の二次肉腫:持続するリスクと少ない生存者). *Cancer*, 2009, 115 (18):4055-4063. [PMID:19526590]

乳がん患者の予後は早期発見と治療法の進歩により改善してきており、5 年生存率は 90 % 以上である。したがって、乳がん治療にしばしば用いられている放射線治療による二次がんの発症が懸念されている。以下、アメリカの全がん登録プログラム (SEER ; Surveillance Epidemiology and End Results Program) のがん登録に記録されている乳がん患者において、二次がんと軟部組織肉腫を検討した 2 報について述べる。

1973~2005 年に診断され 5 年以上生存している 182,057 名の乳がん患者において、二次がん発症が検討された (PMID:19935795)。観察期間の中央値は 13.0 年で、15,498 名の二次性固形がんが発症し、そのうち 6,491 名は反対側の乳がんであった。1Gy 以上の放射線治療による二次がん (肺、食道、胸膜、骨、軟部組織) の相対リスクは 1.45(95%信頼区間：1.33, 1.58)、反対側の乳がんの相対リスクは 1.09 (95%信頼区間：1.04, 1.15)と有意に高く、1Gy 未満では有意なリスク上昇はなかった。二次がんのうち、放射線治療による推定過剰数は反対側の乳がん で 5% (2~8%)、その他の固形がん で 6% (4~7%) であり、ほとんどの二次がんは放射線治療とは関係がないことが示唆された。

1973~2003 年に診断された乳がん患者 563,155 名において、放射線治療による二次性の軟部組織肉腫についても検討された (PMID:19526590)。948 名の患者が乳がん診断後に軟部組織肉腫の診断を受け、放射線治療によるハザード比は 2.5(95%信頼区間：1.3, 1.8)であり、軟部組織肉腫のうち、血管肉腫と悪性線維性組織球症のリスクが有意に高かった。放射線治療による軟部組織肉腫のリスクは 10 年後にピークを迎え、23 年後には放射線治療を受けていない人と同等まで低下した。

【コメント】

以上のように、乳がんの放射線治療により、二次がん、肉腫のリスクが高くなることが示唆されるものの、二次がんに占める放射線治療によるがんの割合は比較的低く、放射線治療のベネフィットが上回る可能性が高いと思われる。しかしながら二次がん、肉腫のリスク上昇は放射線治療後長年に渡る可能性があるため、患者の長期経過観察が必要となるだろう。

(2) 甲状腺がん放射線治療後の二次がんのリスク

Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis (甲状腺がん放射線治療後の二次悪性腫瘍のリスク: 系統的レビューとメタアナリシス) *Thyroid*, 2009, 19 (5):451-457. [PMID:19281429]

甲状腺がんの放射線治療には、一般的に放射性ヨウ素(I-131)による組織内照射療法が用いられる。甲状腺がんは、10年生存率が90%以上と、予後が比較的良好のがんであり、放射線治療による二次がんの発症が懸念される。今回、甲状腺がんのI-131内照射療法後の二次がんについてメタ解析が行われたが(PMID:19281429)、解析に十分な条件を満たす論文は、ヨーロッパと北米で行われた2つの多施設共同研究のみであった。解析の結果、I-131内照射療法を受けた患者の二次がんのリスクはI-131内照射療法を受けていない患者に対し、リスク比は1.19(95%信頼区間: 1.04, 1.36, P=0.010)と有意に高かったが、部位別固形がんでは有意なリスク上昇はなかった。一方白血病のリスク比は2.5(95%信頼区間: 1.13, 5.53, P=0.024)と高かった。したがって¹³¹I内照射療法により二次がん、白血病のリスクが高まる可能性が示唆された。

【コメント】

過去の研究を総合すると、I-131内照射療法による二次がんについて未だ一定の見解は得られていない。I-131内照射療法は外照射療法よりも臓器被ばく線量の推定が難しいと思われるが、臓器により被ばく線量がかなり異なってくるため、今後は臓器の被ばく線量を考慮した研究が望まれる。

4. 施設周辺住民の被ばく

4.1 概要（概評）

テチャ（Techa）川周辺住民の調査や台湾の汚染建物住民の調査が注目されている。テチャ川周辺住民の調査で得られた固形がんリスクは原爆被爆者の追跡調査で得られた結果よりかなり高い。高線量群では外部被ばくが 90%で、低線量群では内部被ばくが 10%を占めるとされる線量推定に問題があるとも指摘されたが、詳細な検討でリスク推定値を大きく左右するようなエラーがある可能性は低いと結論されている。しかし、異なる線量群の固形がんリスクの差は、地域のがんリスクの違いを反映している可能性も考えられ、交絡因子に関する情報、対照群と被ばく群の比較性、がん罹患例把握の完全性などを十分に検討する必要があると思われる。台湾の汚染建物住民の調査で得られた過剰相対リスク(ERR) は、慢性リンパ性白血病を除く白血病の線量当たりのオッズ比は外部被ばくで 4.6 (95% 信頼区間：1.7, 12.3)、白血病を除くがんでは 0.4/Gy (two-sided P=0.32)であった。白血病の過剰相対リスク(ERR) は原爆被爆者で得られた数字より高めである。固形がんの過剰相対リスク(ERR)は原爆被爆者で得られた数字と同じくらいであるが、信頼区間の幅もかなり広いことに注意が必要である。

4.2 これまでの重要な研究

(岩崎民子委員／秋葉澄伯委員)

(1) テチャ（Techa）川周辺住民

1948年に建設された Southern Urals の Mayak プルトニウム複合施設から 1949~1956年に大量の放射線廃棄物が Techa 川に直接放出された。1950~1951 年ころが排出のピークであったとされている。その結果として、テチャ川流域の住民が 1950 年代に遷延性の被ばく（外部被ばく＋内部被ばく）を受けたと推定されている。内部被ばくの主なソースはストロンチウムとセシウムであった。1950~1952 年には Techa 川流域で放出点から 75 km 以内に 7,500 人ほどが居住していた (Ostroumova E et al., 2006, PMID:16522942)。住民の健康影響を調査するために確立された Techa コホートは 1950~1952 年にテチャ川流域の Chelyabinsk Oblast の 25 の村（放出点から 7~148 km）に住んでいた 18,389 人と Kurgan Oblast (放出点から 155~237 km) の住民 11,411 人を含む約 29,800 人からなる (Krestinina LY et al., 2007, PMID:17768163)。このコホートには、その後 (1953~1960 年) に流域に移住してきた約 5,000 人が追加され、拡大 Techa コホートと呼ばれている (Ostroumova E et al., 2006, PMID :16522942)。コホートの追跡結果は定期的に報告されており、1950~1982 年の死亡が 1994 年に (Kossenko et al., 1994, PMID:8178140)、1989 年までの死亡が 1997 年に (Kossenko MM et al., 1997, PMID:9216619)、1999 年までの死亡が 2005 年 (Kossenko MM et al., 2005, PMID:16238436) に公表された。1999 年までの報告では、白血病で 4.2 (95% 信頼区間：1.2, 13)/Gy、慢性リンパ性白血病を除く白血病で 6.5 (95% 信頼区間：1.8, 24)/Gy で、固形がんの過剰相対リスク(ERR)は 0.92 (95% 信頼区間：0.2, 1.7)/Gy であった。

Ostroumova らは拡大 テチャコホートから同定された 87 例の白血病罹患症例と、同じコホートから性、被ばく時年齢、診断時年齢（5 歳幅）、流域に住みはじめた年齢をマッチさせて選ばれた対照 415 例を用いて、研究を行った (Ostroumova E et al., 2006, PMID:16522942)。推定線量は Techa River Dosimetry System 1996 (TRDS96) を用い、条件付きロジスティック解

析でオッズ比を推定した。慢性リンパ性白血病を除く白血病の線量当たりのオッズ比は外部被ばくで 4.6 (95% 信頼区間 : 1.7, 12.3)、内部被ばくで 7.2 (95% 信頼区間 : 1.7, 30.0)、外部被ばくと内部被ばく合計で 5.4 (95%信頼区間 : 1.1, 27.2) であった。固形腫瘍 (良性腫瘍とがん) の履歴は白血病リスクを 2.5 倍増加させていた。腫瘍の既往がある患者が 12 例あったが、それを除いてもオッズ比は 4.3 (95% 信頼区間 : 1.6, 11.3, $P = 0.004$) であった。

Krestinina らは拡大 テチャコホートの中で、がん罹患を同定できる 17,433 人の住民を 1956 年から 2002 年まで 47 年間追跡して 2,059 例の固形がん罹患例を同定した。移住してきた住民での症例を除くと 1,846 例であった。LNT モデルによる解析で固形がんの過剰相対リスク (ERR) は 1.0/ Gy で 95% 信頼区間は 0.3, 1.9 ($P = 0.004$) と推定された (Krestinina LY et al., 2007, PMID:17768163)。

Ostroumova らはさらに 9,908 人の女性を対象に乳がん罹患リスクを解析した。線量とともに有意な乳がんリスクの増加があり、過剰相対リスク (ERR) の推定値として 5.00 (95% 信頼区間 : 0.80, 12.76) と、非常に高い値が得られた (Ostroumova E et al., 2008, PMID:19002173)。Techa 川流域住民の研究は、近年注目されているが、2005 年のがん死亡率を解析した論文では、流域に住むスラブ人とタタール人で固形がんの線量当たりリスクが大きく異なり、スラブ人で過剰相対リスク=0.6/Sv、タタール人で過剰相対リスク=2.9/Sv であった (Krestinina LY, 2005, PMID:15703527)。また、対照地域でのスラブ人とタタール人のがん死亡率が大きく異なり、人口 10 万人当たりのがん死亡率がスラブ人では 153~187、タタール人では 103~126 であった。2007 年のがん罹患率論文ではスラブ人とタタール人+バシキール (Bashikir) が比較されているが、固形がんの線量当たりリスクの人種による差はほとんどなくなった (Krestinina LY et al., 2007, PMID:17768163)。この結果は、がん死亡率とがん罹患率に無視できない人種差があることを示唆しているが、この点について十分な検討が必要であろう。また、Ostroumova らが報告した乳がんの線量当たりリスクは原爆被爆者などから報告されている値と比べ高い (Ostroumova E et al., 2008, 19002173)。この結果は放射線被ばくと関連する乳がんリスク要因による交絡の可能性を示唆する。テチャ川流域住民での調査では、産科婦人科歴、生活習慣等の乳がんリスク関連因子の情報がコホート全体から系統的に収集されていないと指摘されており、この点に関しても今後の検討が必要である。

(2) 台湾のコバルト-60 を含む鋼材を用いた建築物住民

台湾で 1982 年にコバルト-60 を含む鋼材が補強材として加工され、1983 年と 1984 年にかけて学校を含む 200 以上の建築物で用いられ、このため 1 万人以上の市民や学童が長期にわたり 0.5~270 μ Gy/時の放射線被ばくを受けた。Wushou Peter Chang の研究グループは被ばく線量の分かった対象 6,242 人 (男性 : 2,967 人、女性 : 3,275 人) を対象に行った 1983~2005 年の追跡調査結果を最近公表した (Hwang SL, 2008, PMID:18666807)。平均推定累積被ばく線量は約 48 mGy (中央値は 6.3 mGy ; <1~2,363 mGy) で、最初の被ばく時と追跡期間の終了時における平均年齢はそれぞれ 17 $\pm$ 17 歳と 36 $\pm$ 18 歳であった。追跡期間は平均 19 年でその間に 128 人ががんと診断された。がん症例の同定は台湾がん登録とのコンピュータによる記録照合で行われた。潜伏期間を白血病 2 年、その他のがん 10 年としてリスク解析を行った。性と出生年を調整し、到達年齢をタイムスケールとした Cox 比例ハザードモデルから得られ

た過剰相対リスク(ERR)は慢性リンパ性白血病を除く白血病で 1.9/Gy (両側検定 $P=0.08$)、白血病を除くがんでは 0.4/Gy (両側検定 $P=0.32$) であった。部位別の検討では乳がんが放射線被ばく線量と最も強い関連を示し、過剰相対リスク(ERR)は 1.2/Gy (two-sided $P=0.13$) であった。それ以外で比較的大きな過剰相対リスク(ERR)を示したのは肺がんと胃がんで、それぞれの過剰相対リスク(ERR)は 0.9/Gy (両側検定 $P=0.21$) と 1.0/Gy (両側検定 $P=0.41$) であった。放射線被ばくと関連した甲状腺がんの増加は見られなかった。

(3) 米国スリーマイル島 (TMI) 事故

1980 年にペンシルバニア州ハリスバーグにあるスリーマイル島の原子力施設で事故があり、事故後の原子力施設周辺住民の健康影響、特にがんの過剰発生に関して幾つかの疫学研究が行われた。Hatch らはスリーマイル島の原子力施設から 16 km (10 マイル)以内の地域住民で、1979 年 3 月 28 日の事故や日常の原子力施設運転に伴う放射線放出量と成人・子供の白血病罹患率、がん罹患率との関連の有無を検討した (Hatch MC et al., 1990, PMID:2389745)。放出された放射線の地理学的区域 (geographic study tracts) 別の分布を数学的な拡散モデルを用いて推定した。1975~1985 年の住民 (5,493 人)におけるがん発生は地域の病院の調査で同定した。リスク解析では性、年齢の外、区域住民の収入 (中央値) と高卒者の割合、区域の人口密度を調整した。区域住民の収入 (中央値) と高卒者の割合、区域の人口密度は何れもカテゴリーに分けず連続量として取り扱われた。事故以前と事故以後のリスクを比較したが、成人の白血病、小児がんの統計学的に有意な増加は観察されなかった。小児白血病は事故後に増加していたが症例は 4 例で有意な増加ではなかった。非ホジキンリンパ腫は事故後に増加しており、また、日常運転により放出された放射線線量とも関連していた。肺がんも事故後に増加しており、また、日常運転により放出された放射線量のレベルや自然放射線レベルと関連していた。

Wing らは Hatch らのデータを再解析した (Wing S et al., 1997, PMID:9074881)。ただし、線量の指標としては放射線放出量ではなく、10 マイル以内の地域を 69 区域に分けられた地域での線量測定と拡散モデルによる線量推定値を用いた。再解析の結果は、Hatch らの報告したものとほぼ同じであった。また、論文では明確に記述されていないが、表に示された結果から判断すると、社会経済状態の影響を調整しても結果はほとんど変わらなかったようである。なお、社会経済状態を表す変数としては、Hatch らの論文と同様に区域住民の収入 (中央値) と高卒者の割合、区域の人口密度を用いて調整した (何れも連続量として取り扱われた)。Wing らは社会経済状態の影響を調整すると線量指標とがんリスクの関連が強くなるとの趣旨を述べているが、実際には、事故前の社会経済状態と事故後の社会経済状態の影響が異なることを許すモデルを用いると、線量指標と全がんとの関連は強くなり統計学的に有意となった。Hatch らの論文で有意な関連が見られた肺がんは、社会経済状態の影響を調整した後も、線量指標と有意な関連を示した。白血病も社会経済状態の影響を調整すると関連は強くなったが、統計学的に有意な関連にはならなかった。

ペンシルバニア州公衆衛生局は事故から 2 月以内に TMI 施設から 5 マイル以内の地域で人口調査 (census) を行い、住民すべてを対象に社会経済状態、医療歴、喫煙、放射線被ばく歴などを調査して、人口の 93~94%である 35,946 人から情報を得た。ピッツバーグ大学とペンシルバニア州公衆衛生局の共同研究でこの UPitt/PDoH TMI コホート (N=32,135) の

1979~1992 年の死亡率が調べられた (Talbot EO et al., 2000, PMID:10856029)。標準化死亡比を計算するための期待値は、ドーファン、ランカスター、ヨークの三郡またはペンシルバニア州 全体の性、年齢、人種、観察期間別の死亡率から計算された。標準化死亡比 (SMR) を用いた解析では、全死亡は有意に増加していたが (男性の 標準化死亡比 ; SMR= 109、女性の 標準化死亡比 ; SMR= 118)、がん死亡は増加していなかった (男性の標準死亡比 ; SMR = 100; 女性の標準化死亡比 ; SMR = 101)。回帰分析では、TMI 事故で放出されたと推定される放射線レベルは、リンパと造血器のがん死亡率に関連していなかったが、乳がん死亡率とは有意に関連していた ($P = 0.02$)。追跡期間を 1998 年まで延長して、最大ガンマ線線量との関連を検討した解析でも、乳がんとの関連が観察された (Talbot EO et al., 2003, PMID:12611664)。この解析では、リンパと造血器のがん死亡率との間にも有意な関連が観察された。しかし、推定される放射線線量は低く、乳がん死亡率がこのような低い放射線レベルと関連しているとは考えにくいと著者は述べている。この研究はさらに追跡期間を延長して継続されているようである。

(4) 日本

吉本らは、原子力発電所 (NPP) の有無によって日本の 100 の地域を選び、1972 年から 1997 年の間に発生した白血病、および悪性リンパ腫による死亡率についてポワソン回帰分布を用いて地理的相関分析を行った。このデータからは、日本の NPP 周辺において悪性リンパ腫のリスクが上昇しているという社会的問題が支持される結果とはならなかった。なお、20 の NPP 地区における白血病による死亡率と残りの 80 の対照地区における死亡率とを比較した際に、統計的に有意差が見られるものがあつたが、死亡時点で 25 歳未満の若年者層における白血病に起因する増加ではなかった。今回の知見からは、原子力発電所が日本において白血病に影響を及ぼしているという仮説は支持されなかった (Yoshimoto Y et al., 2004, PMID:15682904)。

(5) ネバダで行われた大気圏核実験

1950 年代ネバダで行われた大気圏核実験により放出された I-131 への被ばくにより、甲状腺がんリスクが増加した可能性がある。この被ばくの長期影響を調べるため、1973~2004 年間の 8 つの全米がん登録 (SEER ; Surveillance Epidemiology and End Results) 腫瘍登録を用い、甲状腺がん 18,545 発症例についてデータを解析した。年齢別、出生年別、性別、および郡別の甲状腺がん率を、年齢を考慮した甲状腺の累積線量と関連づけ、15 歳以前に受けた線量に対する Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) を推定した。1 歳未満に受けた線量の Gy 当たりの推定過剰相対リスク (ERR) は、1.8(95%信頼区間 : 0.5, 3.2)、5 歳未満で 0.3 (95%信頼区間 : -0.2, 0.9)、15 歳未満で-0.05 (95%信頼区間 : -0.4, 0.3) であった。この値から分かるように、追跡期間とともにリスクは下降する、或いは 1~15 歳で受けた線量と共にリスクが増加するという証拠は得られなかった。これらの結果は 1973~1994 年間の小規模なデータに基づく初期の知見を確認するものであった。1~15 歳で被ばくした場合に線量-反応関係が無いことは、外部被ばく或いはチェルノブイリ事故で I-131 に被ばくした子供の研究とは一致しない。線量の誤差や移住により生じる症例の不確かさ、生態学的研究での限界や固有のバイアスも含め説明する必要がある (Gilbert ES, Huang L, Bouville A, Berg CD and Ron E.

Thyroid cancer rates and ^{131}I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests: An update. (ネバダ大気圏核実験による甲状腺がん罹患率と ^{131}I 線量) *Radiat. Res.* , 2010, 173: 659-664. [PMID:20426666]]

(6) セミパラチンスク核実験場のフォールアウト

Bauer らはセミパラチンスクでの核兵器実験による放射線物質のフォールアウトによる健康影響を検討するために、セミパラチンスク実験場 (STS) に近いカザフスタンの 10 の村 (被ばく地域) と STS から数百キロメートル離れたアルタイ (ロシア連邦) の 6 つの村 (対照地域) で 1961 年以前に生まれ、その村に住み続けた住民を調査した (Bauer et al., 2005, PMID:16187743)。食物および環境中の放射性核種のレベルおよび放射性核種の蓄積と代謝についての半経験的なモデルを用い、被ばく地域住民で放射性核種の摂取と吸入にかんするデータに基づいて、甲状腺 (I-131 による)、骨髄 (Sr-90 による)、全身 (Cs-137 による) の被ばく線量が推定された。内部被ばく線量の大部分は I-131 によるものであった。対照地域住民については、居住地区別の線量推定値を得ることが出来なかったため、フォールアウトによる個人累積線量として 20mSv を割り当てた。この研究は、基本的には「生態学的」研究であるが、セミパラチンスク核実験場のフォールアウトと関連するがんリスクにおける線量-反応関係を評価した初めての研究である。被ばく地域住民だけを用いた解析では、全固形がん (1Sv あたりの過剰相対リスク (ERR) = 0.81 (95%信頼区間: 0.46, 1.33)、胃がん (1Sv あたりの過剰相対リスク (ERR) = 0.95 (95%信頼区間: 0.17, 3.49)、および肺がん (1Sv あたりの ERR = 1.76 (95%信頼区間: 0.48, 8.83)) で統計学的に有意なリスク上昇を観察した。過剰相対リスク (ERR) は、被ばく時年齢の増加とともに統計学的に有意に増加した ($P < 0.0001$)。対照地域住民を加えた解析では過剰リスクが高くなる傾向があった。

(7) 原子力施設周辺住民の小児がん

1) Sellafield 核燃料再処理施設

Yorkshire テレビが 1983 年に「Windscale: 核の洗濯場」という番組で、小児白血病が Windscale 核燃料工場周辺に高いと報道した (Windscale は後で Sellafield と改名された)。テレビ報道の後、イギリス政府は多くの Sellafield 施設作業員とその家族が住む Seascale 村での白血病クラスター (集積的発生) の調査をするために、Douglas Black 卿を委員長とする委員会を設立した。Seascale 村では 25 歳未満の白血病が 1955~1983 年に 7 例診断されており、10 歳未満の症例は 5 例で、その期待値は 0.5 であったから、10 倍の増加であった。委員会は Seascale 村での白血病発生率が高いことを認めたが、施設からの放射能放出は観察されたリスクを説明できるほど大きくはなかった (COMARE 1986)。なお、Sellafield 施設周辺での小児白血病増加は Craft と Birch の論文 (Craft AW and Birch JM, 1983, PMID:6139631)、Gardner と Winter の論文 (Gardner MJ and Winter PD, 1984, PMID:6141349) でも確認された。1993 年に公表された Craft らの別の論文では北部 England 全体を対象に検討が行われた (Craft AW et al., 1993, PMID:8326267)。1968~1985 年に北部 England で診断された 25 歳未満の白血病と非ホジキンリンパ腫症例と 1971 年と 1981 年の国勢調査で得られた人口データを基に計算された国勢調査単位区域 (census ward) 毎の白血病と非ホジキンリンパ腫罹患

率を計算して検討したところ、Seascale 地区の急性リンパ芽球性白血病罹患率が他地域より顕著に高く ($P<0.001$)、北部 England で最も高かった。なお、1993 年の Draper らの論文では、1983 年の Yorkshire テレビの報道後、すなわち 1984~1990 年の期間でも、25 歳未満住民でのリンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫の過剰発生が継続していたことが指摘されている (Draper GJ et al., 1993, PMID:8435648)。

Gardner らは、過剰リスクは Sellafield 施設に隣接する Seascale 村で出生した者に限られており、生後に移住してきた子供には過剰リスクが見られないと報告した (Gardner MJ and Winter PD, 1984, PMID:6141349; Gardner MJ et al., 1987, PMID:2823952)。しかし、Kinlen は Gardner らの研究が Seascale 村に移住してきた子供たちの白血病症例を見逃していることを指摘し、彼らの結論の妥当性に疑問を投げかけた (Kinlen LJ et al., 1993, PMID:8499814 or PMID: 8343627)。一方、Gardner らは、Seascale を含む西 Cumbria 地方における白血病の原因を探るため、症例-対照研究を行った (Gardner MJ et al., 1990, PMID:2107892)。Seascale 村では 5 例の小児白血病症例が同定されたが、患児の父親はいずれも Sellafield 施設での作業歴があった。偶然に患児の父親が Sellafield 施設で作業した履歴を持つとしても、そのような例は統計学的な計算によれば 1 例しか出現しない。この結果に基づき、Gardner らは、Sellafield 施設のプルトニウム再処理施設作業員の放射線被ばくで精子に異常を生じ、彼らの子供の白血病の原因となると疑い、父親の核燃料再処理施設での放射線被ばくが Seascale や近隣地域での 25 歳未満の住民の白血病増加の原因ではないかと主張した。しかし、Kinlen は Seascale の 0~24 歳の住民で 1951~1991 年に診断された白血病と非ホジキン病患者を調査し、父の受精前の放射線被ばく量 50 mSv 以上の例が、Seascale で生まれた症例では 6 例 (期待値は 0.38 例) のうち 5 例、一方、Seascale 以外で生まれた症例は 5 例 (期待値は 0.74 例) のうち 1 例であったと報告した (Kinlen LJ, 1993, PMID: 8343627)。

Parker らは Seascale 村に住む Sellafield 施設作業員の放射線作業による累積被ばく線量は 38 man-Sv であるのに対し、Seascale 以外の西 Cumbria 地方に住む Sellafield 施設作業員の累積被ばく線量は 490 man-Sv にもなるので、直線仮説に基づいて予想される白血病症例数を計算すると、Seascale 村を除く Cumbria 地方で生まれた子供に 52 例の過剰症例が発生しているはずであると指摘した。しかし、実際には、そのような過剰は観察されず、過剰は Seascale 村とその周辺に限定されていることから、Gardner 仮説は受け入れられないと結論した (Parker L et al., 1993, PMID:8241907)。

Draper らは"Gardner 仮説"を検証するために小児がん (15 歳未満) の症例-対照研究を行って、35,949 例の小児がんと対照 38,323 例の父親の就業歴を調査した (Draper GJ et al., 1997, PMID:9393219)。放射線作業員の子供では白血病・非ホジキンリンパ腫リスクが有意に高かった (相対リスク=1.77, 95%信頼区間: 1.05, 3.03) が、有意な線量-反応関係はなかった。受精前の父親の累積線量が 10 mSv 以上でリスクの増加は観察されず、100 mSv 以上ではむしろ減少しており、相対リスクは 0.46 (95%信頼区間: 0.01, 5.17) であった。一方、Roman らはコホート研究を行い、男性原子力作業員の子供 39,557 人と女性原子力作業員の子供 8,883 人から 1951~1993 年に診断された 25 歳未満のがん症例 111 例と白血病 28 例を同定した (Roman E et al., 1999, PMID:10346768)。その中で受精前の父親の累積線量が 100 mSv 以上である白血病症例が 3 例あり、これは父親が原子力作業に従事する前に生まれた子供での白血病発生率

から予測される症例数に比べて 5.8 倍 (95%信頼区間 : 1.3, 24.89) 多かった。

1993 年に英政府機関である Health Safety Executive (HSE) が公表した報告書は、Sellafield 作業員の受精前被ばく線量と白血病・非ホジキンリンパ腫の発生率に関連は認められなかったと結論した。Oxford 大学 Doll らの総説 (Doll R et al., 1994, PMID:8107860)、米国国立がん研究所の Little らの総説 (Little MP et al., 1995, PMID:7860300) も、胎内で原爆に被爆した子供たちで白血病が増加しないことなどを引用したうえで、Gardner 仮説を支持できないと結論している。

Gardner 仮説は受け入れられていないが、Seascale 村での小児白血病の過剰リスクは事実であると考えられている。その原因は不明であるが、現時点で最も有力な仮説は Kinlen の population mixing 仮説である。この仮説の先駆けとなったのは Cook-Mozaffari らの論文である (Cook-Mozaffari P et al., PMID:2573787)。この論文では、原子力施設の建設が予定されている地域周辺、原子力施設周辺地域、対照地域の小児がん死亡率を比較・検討したが、原子力施設建設予定地周辺では放射線被ばくが考えられないのに小児がん死亡率が原子力施設周辺地域と同様に増加していた。Kinlen は、原子力施設建設作業員が持ち込んだ感染因子が免疫を持たない地元の子供たちに感染して、白血病の原因・誘因となる可能性を指摘した (Kinlen L, 1993, PMID:8499814)。一方、1996 年に COMARE に依頼されて Seascale クラスタ (集積的発生) が Kinken 仮説で説明できるかを検討した Leeds 大学の研究グループは、第二次世界大戦中に Sellafield と近くの Drigg に軍需工場が建設され多数の建設作業員が流入したが、Seascale で小児白血病が増えなかったと報告して、Kinken 仮説に疑問を投げかけた (Cartwright RA et al., 2001, PMID:11873895)。しかし、Kinlen は Seascale での現地調査で、この村に住んだ軍需工場建設作業員は地元民と交流しなかったこと、多くの作業員がこの村でなく、Drigg および Bootle または Nethertown に住んでいたことを見出した。興味深いことに、これらの地域では小児白血病が増加しており、1~14 歳で 3 例が観察され、期待値の 4.5 倍 (95% 信頼区間:1.1, 12.2)、1~4 歳では 2 例で、期待値の 7.1 倍 (95% 信頼区間:1.1, 12.2) であった (Kinlen, 2006, PMID:8343627)。Kinlen は、また、ドイツに占領されたノルウェーからの侵攻への備えとして 6 万人の軍人が戦時中に駐留した Orkney および Shetland での小児破血病死亡率を解析し、戦時中に生まれた子供 12,000 人の小児白血病死亡率が戦後 (1946~1955 年) に生まれた子供の白血病死亡率より 3.6 倍高かったことを見いだした (Kinlen and Balkwill, 2001, PMID:11265959)。

Dickinson らは 1950~1991 年に Cumbria で生まれた小児のコホートを 1991 年または小児が 25 歳になるまで追跡した (Dickinson et al. 2002, PMID:11992415)。Sellafield 作業員の子供 9,859 人の白血病・非ホジキンリンパ腫の発生率は、それ以外の子供 25,6851 人に比べて 1.9 倍 (95%信頼区間 : 1.0, 3.1, P=0.05) であった。Population mixing を調整すると Seascale 村での過剰リスクが大きく減少したが、それ以外の地域ではそのような調整は大きな影響を与えなかった。父の受精前被ばく線量に比例するように白血病・非ホジキンリンパ腫の発生率が上昇すると仮定した場合、過剰相対リスク(ERR)は 1.6/Sv (95%信頼区間 : 1.0, 2.2, P=0.05) であった。この線量-反応関係は population mixing を調整しても小さくならなかった。なお、この研究における被ばく群の白血病・非ホジキンリンパ腫 13 例は Gardner らが報告した 10 例を含んでいる (Gardner et al. 1990, PMID:2107892)。

最近、アイルランド海に面した Wales の沿岸部で学童前の小児に過剰な小児白血病が観察されたと報道され、Sellafield 施設由来の放射能の影響ではないかとの主張がなされた。Steward らは Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit (WSU) を用いて検討を行ったが、彼らは報道された過剰リスクはデータ解析に問題があると指摘した (Steward et al., 2008, PMID:18309193)。

結論として、英国 Sellafield 核燃料再処理施設周辺で小児がん、特に白血病・非ホジキンリンパ腫の過剰発生が観察されたが、この原因を Sellafield 施設作業員の放射線被ばくで精子に異常が生じたとした Gardner 仮説は受け入れられていない。一方、Kinlen が主張している population mixing theory は、白血病・非ホジキンリンパ腫の過剰発生を建設作業員が持ち込んだ感染因子が、免疫を持たない地元の子供たちに感染して、白血病の原因・誘因となったとするものであるが、これまでに得られた疫学的証拠は状況証拠に留まっている。

2) Dounreay 核燃料再処理施設

英国には Dounreay にも核燃料再処理施設がある。Dounreay の核燃料再処理施設の操業申請に関する公聴会の過程で Scottish Health Service Common Services Agency (ISD) は 1986 年に周辺住民のがん罹患データを提供するように求められた。データを解析した Heasman らは、この施設周辺 12.5 km 以内で 24 歳未満の白血病が 5 例観察されたが、これは Scotland 全体の白血病罹患率から得た期待値が 0.513 と比べると有意な増加だと報告した (Heasman et al., 1986, PMID: 2868270)。なお、他のリンパ・造血器の腫瘍の有意な過剰は観察されなかった。この結果を受けて Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE) はさらに詳細な調査を開始した。Black らは、COMARE 委員会の協力を得ながら、Dounreay 核施設のある Kirkwall 郵便コード地域の 1968~1991 年における 25 歳未満住民の白血病と非ホジキンリンパ腫症例を調査した (Black et al. 1994, PMID:8286196)。Dounreay 核施設の 25 km 以内で白血病と非ホジキンリンパ腫 12 例が診断されたが、これは Scotland の罹患率から求められた期待値 5.2 と比べ有意な増加と判断された ($P = 0.007$)。1985~1991 年では 4 例が同定され、期待値は 1.4 例で、これは有意な増加ではなかった ($P = 0.059$)。

Darby と Doll は、Dounreay 核施設周辺での小児白血病増加が大気中核実験由来の放射性降下物による可能性を検討した。しかし、Dounreay から放出された放射性核種による赤色骨髄の被ばく線量は、大気中核実験による放射性降下物による英国の子供の赤色骨髄の被ばく線量よりはるかに低かったため、もし Dounreay 核施設周辺住民などでの小児白血病増加が Dounreay 核施設からの放射能によるのであれば、大気中核実験でも小児白血病増加が観察されるはずであると指摘した。しかし、実際には英国では大気中核実験からの放射性降下物による小児白血病の増加は観察されなかった。これらの結果から、彼女らは Dounreay 核施設周辺での小児白血病増加が Dounreay 核施設からの放射能による可能性は低いと結論した。なお、1990 年代初めに Darby らは各国の大気中核実験による放射性降下物により北欧で小児白血病が増加したと報告した (Darby SC et al., 1992, PMID:8274923; Darby et al., 1993, 1586779)。Sharp らは、Scotland の 6 つの原子力発電施設と Dounreay 核施設の周辺 25 km 以内の住民の 1968~1993 年における 15 歳未満住民の白血病と非ホジキンリンパ腫症例を調査した

(Sharp et al., 1996, Occup Environ Med)。Dounreay 核施設の 25 km 圏内では 9 例の症例が同定され、性、年齢、貧困スコア (deprivation score)、都鄙カテゴリー (urban-rural residence category) を考慮して計算された期待値は 4.53 であった。これは Maximum Likelihood Ratio test では有意な増加と判断された ($P = 0.030$)。1985~1991 年では 4 例が同定され、期待値は 1.4 例で、これは有意な増加ではなかった ($P = 0.059$)。他の 6 つの施設周辺では過剰リスクは観察されなかった。施設からの距離とがんリスクとの関連を検討した線形リスクスコア検定 (linear risk score test) では、どの施設についても有意な関連は観察されなかった。Sharp らの 1999 年の論文では、白血病と非ホジキンリンパ腫以外の悪性腫瘍の検討結果が報告されたが、有意な過剰リスクは観察されなかった (Sharp L et al., 1999, PMID:10472304)。例外は Rosyth 施設周辺での中枢神経腫瘍の増加が観察されたが、著者らは Scotland 中東部ではもとも中枢神経腫瘍が多いことが知られており、Rosyth 施設周辺での過剰も、これで説明されるのではないかとしている。

Black らは Dounreay 核施設のあるスコットランドの Caithness で 1969~1988 年に生まれた 4,144 人の子供 (出生コホート) と、同じ時期に別の地域で生まれたがこの地域の学校に通った児童 (学童コホート) のがん罹患率を解析して公表した (Black RJ et al., 1992, PMID:1628012)。がん登録との照合で 5 例のがん症例 (全て白血病) が出生コホートで同定されたが、この観察値を Scotland 全国のがん罹患率から得られる期待値で除した O/E 比は、全がんで 0.9 (95%信頼区間: 0.3, 2.0)、白血病で 2.3 (95%信頼区間: 0.7, 5.4) であった。一方、学童コホートでは 3 例のがん症例 (全て白血病) が同定された。O/E 比は全がんで 2.1 (95%信頼区間: 0.4, 6.2)、白血病では 6.7 (95%信頼区間: 1.4, 19.5)。8 例全てが診断時に Dounreay 地域に居住していた。これら結果は、出生地はこの地域の白血病のリスク要因となっていないことを示唆している。

その後、1991 年に Urquhart らは症例-対照研究の結果を公表した (Urquhart DJ et al., 1991, PMID:2021742)。1970~1986 年に診断された 15 歳未満の小児の白血病と非ホジキンリンパ腫 14 例の中で、子供の受精時に父親が Dounreay 核施設で作業をしていたものは 3 例にすぎず、また、小児の白血病・非ホジキンリンパ腫の診断時に父親が Dounreay 施設周辺 25 km 以内に居住していたものは 2 例だけであった。小児の白血病・非ホジキンリンパ腫のリスクと父親の Dounreay 核施設での作業や受精前の外部放射線被ばくには関連は見られなかった。

Kinlen らの行った症例-対照研究では、スコットランドの 25 歳未満住民で 1958~1990 年に診断された 1,024 例の白血病と 237 例の非ホジキンリンパ腫を症例、ランダムに選ばれた対照 3,783 の父親を調査した (Kinlen LJ et al., 1993, PMID:8499814 or PMID: 8343627)。また、スコットランドと境界を接する北 Cumbria の小児の白血病 80 例、非ホジキンリンパ腫 16 例も調査対象に含められた。父親が調査対象の子供の受精前の生涯被ばく線量が 100 mSv を超えていたのは患者で 1 例、対照で 3 例であった。受精前 6 月以内の被ばく線量が 10 mSv を超えていたのは患者 2 例と対照 3 例でオッズ比は 2.3 (95% 信頼区間: 0.31, 17.24) で、これは有意な増加ではなかった。受精前 3 月以内の被ばく線量が 5 mSv を超えていたのは患者 2 例と対照 3 例でオッズ比は 1.7 (95% 信頼区間: 0.10, 30.76) で、これも有意な増加ではなかった。

3) その他の英国の原子力施設

英国 Aldermaston and Burghfield 原子爆弾施設周辺でも若い住民の白血病増加が観察され (Barton CJ et al., 1985, PMID:2866327 ; Roman E et al., 1987, PMID:3103819)、これは、その後に行われたより系統的な研究でも確認された (Forman D et al., 1987, PMID:3657974; Cook-Mozaffari P et al., 1989, PMID:2573787)。

この地域の過剰な白血病発生と関連する要因を探るため、症例－対照研究が行われ、父親が原子力産業で放射線外部被ばくのモニターを受けていた場合、5 歳になるまでに白血病になる可能性が増加することが示唆された (Roman E et al., 1993, PMID:8461811)。しかし、父親の受けた線量は小さく、被ばく線量が 5 mSv を超えた者はいなかった。著者らは、放射線被ばくがこの地域の過剰な白血病リスクの原因ではなく、放射線被ばくと関連する他の要因が真の原因ではないかと指摘した。Bithell らの論文では、England と Wales の 23 の原子力施設周辺 25 km 圏と 6 つの対照地域の 15 歳未満の住民で 1966~1987 年に診断された白血病と非ホジキンリンパ腫を検討し、Sellafield ($P = 0.00002$) と Burghfield ($P = 0.031$) で期待値に比べて有意な増加が観察された。なお、対照地域の一つでも有意な増加が観察された (Bithell JF et al., 1994, PMID:8461811)。

英国 Hinkley Point 原子力発電所周辺でも発電所の操業開始から 10 年を経た以降、すなわち、1964~1973 年における 25 歳未満住民の白血病と非ホジキンリンパ腫の発生率が期待値より 2 倍高かったと報告されている (Ewings PD et al., 1989, PMID:2504406)。

West Berkshire と North Hampshire で生まれ、診断時もそこに住んでいた 0~4 歳の子供で 1972~1989 年に診断された白血病と非ホジキンリンパ腫 54 例と、それぞれの症例に選ばれた 6 例の対照 (病院の分娩記録からの 4 例と NHS の中央登録から選ばれた 2 例) を用いた症例－対照研究では、両親が原子力施設に働き電離放射線に被ばくした者の割合が症例で多かったが有意な増加ではなかった。フィルムバッジで放射線被ばくがモニターされていた症例は 54 例中 3 例、対照は 324 例中 2 例で、この違いは有意であった。著者らは、この結果は少数の例に基づくもので、偶然によるものであることを否定できないこと、仮に放射線被ばくによるものであっても、外部被ばくではなく内部被ばくによるものであらうと述べている (Roman E et al., 1993, PMID:8401811)。

COMARE 第 10 報(2005 年)では、1969~1993 年に発生した 15 歳未満の白血病と非ホジキンリンパ腫 (NHL)12,415 例のデータセットを用い、英国のほとんど全てをカバーする 13 原子力発電所およびその他の 15 原子力施設周辺での小児がんについて調査検討がなされている。原子力発電所周辺 25km 圏内での白血病と NHL の症例観察数と期待数、標準化罹患比 (SIR) を求めたが、何れの発電所においても過剰の証拠はなかった。しかし、原子力発電所以外の原子力施設周辺では以前と同様、バークフィールド、ドーンレイ、セラフィールドでは白血病と NHL に有意な過剰が見られた。また、アルダーマストン、バークフィールド、ハウエルでは固形がんの罹患率に有意な上昇がみられた。(Bridges BA., 2005, REAID: 2206050)

英国が Cumbria と南西スコットランドで劣化ウラン弾試射を開始した後、Eskmeals, Cumbria, Kirkcudbright, Dumfries および Galloway などの地域で放射能汚染が生じたと報告されている。Stark らはスコットランドの Dumfries と Galloway の Health Board 地域の Solway Firth 沿岸地域で 1975~2002 年の 15 歳未満の白血病症例 (国際疾病分類第 10 版 ;

ICD10 で C91-95) を Scottish Cancer Registry のデータベースで同定した (Stark JM et al., 2007, PMID:17018580)。観察数を Scotland の性・年齢別白血病罹患率から求めた期待値で除して、標準化死亡比を計算したが、過剰なリスクは観察されなかった。海辺により近い沿岸に限定した場合、標準化罹患比 (SIR) は 1.22 (95% 信頼区間 : 0.53, 2.40) で、有意な増加は認められなかった。

2008 年に報告されたドイツでの原子力発電所周辺 5km 以内での 5 歳未満の小児がんについて 1980~2003 年にわたり調査した報告がある (KiKK 研究) (Kaatsch P et al., 2008, PMID : 18067131)。KiKK 研究では症例－対照研究であったが、英国のそれは選挙区に基づくものであった。また KiKK 研究と COMARE 研究の大きな相違点は小児の年齢群と施設からの距離の違いである。Bithell 等はこれらの点を考慮し、出来る限り KiKK 研究とマッチさせた調査を行った。また用いた方法 (データ構成、統計解析手法等) についても検討を加えた (Bithell JF et. al., 2008, PMID: 18936090)。しかしながら、5km 距離ごとの半径内の 小児白血病の症例数と期待値、その比、95%信頼区間は何れも統計学的に有意ではなかった。5km 圏内では、観察された罹患率は期待値が 14.58 に対し 18 症例で、標準化罹患比 (SIR) が 1.23 (95%信頼区間 : 0.73, 1.95) とやや高かった (それ以遠では何れも標準化罹患比 (SIR) は 1 以下) が、ポアソン回帰検定による P 値は有意性を示さなかった (P=0.21)。なお、10、25、50km 圏内の小児急性白血病の観察値と期待値の比は、それぞれ 0.91(0.69~1.17)、0.96(0.86~1.06)、0.97(0.92~1.01)であった。フィットさせた回帰に対するリスク推定値はネガティブであった。このことは小児白血病について KiKK 研究で影響が最も大きいとされる原子力発電所から 5 km 圏内での結果に対し、英国では一般集団のそれとは変わらないことを恐らく示しているものと思われる。

4) フランスの核燃料再処理施設

フランスの Normandy にある La Hague 核燃料再処理施設は、1966 年から操業を行っている。Viel らは 10 km 以内周辺で 1968~1986 年に白血病で死亡した 25 歳未満住民が 1 例に過ぎず、期待値は 1.1 例で、過剰な白血病発生は観察されなかった (Viel JF and Richardson ST, 1990, PMID:2108754)。Hill らがその後に行った研究では 1978~1990 年の間に 3 例の死亡例が同定されたが、期待値は 1.2 であり、僅かながら過剰リスクが観察されたが、統計学的に有意な過剰ではなかった (Hill C and Laplanche A, 1990, PMID:2234049)。さらに 1978~1993 年に診断された 25 歳未満の白血病例 27 例とその対照の調査が行われたが、親の被ばくは白血病リスクと関連していなかった (Pobel D and Viel JF, 1997, PMID:9006467)。しかし、この症例－対照研究では、この地方の海辺部にレジャーに行ったことのある母子で白血病リスクが高かったことから、著者らは La Hague 施設由来の放射性物質への曝露がリスクと関連している可能性を指摘した。

White-Koning 等は、フランスの 29 施設近辺の 15 歳未満の子供の白血病について、1990~1998 年にわたり調べた。これによると、施設から 20km 以内に住む小児白血病の増加は見られず、また距離による関連性も無かった。同様な結果は 5 歳未満の子供についても得られているとしているが、ドイツで行われた KiKK 研究の調査方法とは異なることから、直接比較することができない。(White-Koning ML et al., 2004, PMID:15280917)

Laurier 等は White-Koning 等の中間的解析結果をドイツの KiKK 研究と直接比較するべく再計算を行った (Laurier D et al., 2008, PMID: 18714138)。フランスの 19 原子力発電所の周辺に住む 0~4 歳児について 1990~1998 年間の白血病罹患率に焦点を絞り、施設から 0~20km 圏までの標準化罹患比 (SIR) を求めた。5km ごとの白血病の観察値と期待値の標準化罹患比 (SIR) は 0~5 km と最も近いところで 0.96 (95%信頼区間: 0.31, 2.24)、5~10 km で 1.30 (0.79, 2.01)、10~15 km で 0.99 (0.58, 1.56)、15~20 km で 1.03 (0.80, 1.29) であった。合計観察症例数は 114 例、期待値は 108.1、標準化罹患比 (SIR) は 1.05 (0.87, 1.27) であった。これらの結果は症例数が少なく、信頼区間の幅が大きいとはいえ、2 倍以上のリスク増加を示すものではなかった。

5) ドイツ

ドイツがん登録 (1980 年設立) は、原子力施設周辺地域に小児がんの過剰発生がないかを検討した。西ドイツの原子力発電所周辺 15 km 以内の 20 地域で 1980~1990 年に発生した 15 歳未満の全がん (812 例) 罹患率を他の地域の罹患率と比較して 3%低かった (Michaelis et al., 1992, PMID:1610972)。研究を行う前に立てた仮説に基づく検討ではなかったが、5 km 以内の地域での 5 歳未満の急性白血病は対照地域の白血病罹患率より 3.01 倍高く、95%信頼区間は 1.25~10.31 であり、この増加は統計学的に有意であった。しかし、その後行われた観察期間を延長して 1995 年までとした解析では、周辺 15 km 以内住民で 15 歳未満の全がん罹患率は 5%高く、周辺 5 km 以内では 5 歳未満の白血病が 39%高かった。ただし、どれも統計学的に有意な増加ではなかった (Kaatsch P et al., 1998, PMID:9934718)。

Hamburg の南東 35km のエルベ川北岸の地域に Krümmel 原子力発電所 (Kernkraftwerk Krümmel, 略称 KKK) が建設され、1983 年に操業を開始した。その後、このドイツ最大の沸騰水炉型原発周辺ので小児白血病の集積発生 (クラスター) があるのではないかと報告が相次いだ。具体的には 1989~1991 年に発電所の 5 km 圏内で小児白血病 5 例が診断され (Dieckmann H, 1992, REAID:2192014; Schmitz-Feuerhake I et al., 1993, PMID:7902495; Hoffmann W et al., 1997, PMID:9210727)、1994 年以降もさらに 4 例の白血病症例が発生していた (Schmitz-Feuerhake I et al., 1997, PMID:9467072) ので、合計の観察数は 9 例となる。これらの症例はいずれも 10 歳未満で診断されていた。なお、この他に若年成人の白血病一例、子供の再生不良性貧血一例が 1994 年以降に診断されていた (Schmitz-Feuerhake I et al., 1997, PMID:9467072)。Schmitz-Feuerhake らはさらに染色体異常を検査した。Elbmarsche 住民 20 名から採血し、末梢リンパ球を得て、9,207 個のメタフェーズを調べ、22 個の二動原体型染色体異常を同定した。一方、対照地域では 1988~1993 年に採血され、10,351 個のメタフェーズを調べ、3 個の二動原体型染色体異常を同定した。著者らは X 線、コバルト 60 からのガンマ線で二動原体の出現頻度が 4.36 (SE0.21)/100CEs/Gy と推定している (Hoffmann W and Schmitz-Feuerhake I, 1999, REAID:2199113) が、この仮定のもとに二動原体出現頻度から被ばく線量を 50 mSv と推定した (Schmitz-Feuerhake I et al., 1993, PMID:7902495)。次に、著者らは以下のような仮定を基に期待値を計算した (Schmitz-Feuerhake I et al., 1997, PMID:9467072)。

i) この 5 km 圏内の 1986~1995 年の期間の子供数 (15 歳未満) は年平均で 5,400 である

(Kaatsch P. Personal communication)。

Haaf らの推定によれば、ドイツ Mainz 地方における 1980~1990 年の 15 歳未満の小児の急性白血病の罹患率は 105 人年当たり 4.3 である (Haaf HG, Kaatsch P, Keller B, Michaelis J. Jahresbericht 1990 des Kinderkrebsregisters Mainz. Mainz, Germany: Institute for Medical Statistics and Documentation, Johannes Gutenberg-University of Mainz, 1991, REAID:2191023)。

したがって、1990~1996 年の 7 年間の期待罹患数は 1.6 となり、観察された症例数 (=9 例) は、これと比べ 5.6 倍の増加であった。この論文では、さらに、小児白血病 7 例の親と Krümmel 原子力発電所周辺に住む成人 14 例の末梢リンパ球の染色体異常を調べた。合計 20,391 のメタフェーズの中で 33 例の二動原体型染色体異常が観察され、頻度は 1.77/1000 (標準偏差=0.33) であった。一方、対照 25 例では、19,775 のメタフェーズを調べて、9 個の二動原体型染色体異常を発見し、頻度は 0.46/1000 (標準偏差=0.15) であった。この違いは統計学的に有意であった ($P<0.001$)。著者らは、さらに Cs-137 が発電所周辺の大気、雨水などで他地域より高いとの観察データを得たことなどから、発電所からの慢性的な放射性物質の漏出があるのではないかと疑った。

Hoffmann らも、ドイツ北部の Elbmarsch で 1990~1995 年に診断された 6 例の白血病を調べたところ、5 例は 1990 年 2 月から 1991 年 5 月までの 16 ヶ月に診断されており、KKK 周辺 5 km 圏内に在住していた (Hoffmann W et al., 1997, PMID:921072)。その後、Hoffmann らは Krümmel 原子力発電所の半径 5 km 以内の住民における 1990~2005 年すべての小児白血病症例 (15 歳未満) を同定した (Hoffmann W, 2007, PMID:17589605)。解析では暦年と到達年齢で層分けし、調査区域をエルベ川の北と南に分けた。調査地域で 14 例が確認されたが、ドイツ小児がん登録のデータから計算される期待症例数は 4.0 で、標準化罹患比 (SIR) は 3.5 (95%信頼区間: 1.9, 5.9) と計算された。過剰は 1990 年代初期に限定されておらず、1999~2005 年でも観察され、この時期の標準化罹患比 (SIR) = 2.7 (95%信頼区間: 0.9, 6.2) であった。最も大きな標準化罹患比 (SIR) は、0 から 4 歳の子供 (標準化罹患比; SIR=4.9; 95%信頼区間: 2.4, 9.0)、エルベ川の南に居住する者 (標準化罹患比; SIR= 7.5; 95%信頼区間: 2.8, 16.4) で観察された。この地域に罹患率の上昇が 15 年以上続いている事実は、さらなる調査の必要性を示している。この論文では、発電所建設前の時期で、この地域で小児がん罹患率が他地域より高くなかったかを検討できてはいない。

Meinert らの症例－対照研究はドイツがん登録に登録された 15 歳未満の白血病 1,184 例、非ホジキンリンパ腫 234 例、940 例の固形がん と 2,588 例の対照に対して質問票調査と親の面接調査を行った (Meinert R et al., 1999, PMID:10498398)。児が受精される前に父親が原子力作業 (線量計測の対象となった作業) に従事していた場合には白血病リスクが増加していたが、増加は統計学的に有意ではなかった (オッズ比=1.80; 95%信頼区間: 0.71, 4.58)。

これらの研究結果を受けて KiKK-研究 (例えば、Kaatsch P et al., 2007, REAID: 2207235; Commission on Radiological Protection (SSK), 2008, REAID: 2208341) が 2003 年に開始されたが、最近、全がんにかんする解析結果 (Spix C, 2008, PMID::8082395) と白血病に関する解析結果 (Kaatsch P et al., 2008, PMID: 18067131) が公表された。全国 16 の原子力発電施設周辺住民を対象に症例－対照研究が行われ、症例は 1980~2003 年に診断された 5 歳未満の

がん 1,592 例で、そのうち、白血病は 593 例、白血病以外のがんは 999 例（中枢神経系の腫瘍 242 例、胎児性腫瘍 486 例）であった。症例 1 例に 3 例の対照が症例と性・診断時年齢・出生年をマッチさせて選ばれた。症例の 78%、対照の 61%が調査への参加を承諾した。参加承諾率は原子力発電所周辺 5 km 以内で低く、特に対照で低かった。参加者からランダム標本を選んで医療記録など (maternity pass, check-up pass, vaccination pass) を調査したが、面接調査で得られた結果との情報の一致率は満足すべきものであった。データが得られる前に決められた原子力発電施設から住居までの距離の逆数とがんリスクに関連なしとする帰無仮説は、片側検定 ($\alpha=5\%$) で棄却された。距離をカテゴリー (カットポイントは 5 km, 10 km) に分類した解析でも、距離カテゴリーとがんリスクに有意な相関が観察された。周辺 5 km 以内では全がんのリスクが高くオッズ比は 1.61 (90%信頼限界の下限=1.26) であった。過剰な増加は主に白血病によるもので、線形ロジスティック解析で、距離 (km) の逆数の回帰係数は白血病で最も大きく 1.75 でその 95%信頼限界は 95%信頼区間の下限は 0.65 であったが、その他のがんでは 0.76 で 95%信頼区間の下限は 0.20 であった。オッズ比は白血病の亜型で顕著な差を示さなかった。ただし、有意な関連を示したのは急性リンパ性白血病だけであった。なお、この研究の対象症例は 1980~2003 年に診断された症例だけが集められており、発電所が建設される前の時期における距離カテゴリーとがんリスクの関連は検討できなかった。

6) 米国スリーマイル島 (TMI) 事故

1980 年にペンシルバニア州ハリスバーグにあるスリーマイル島の原子力施設で事故があり、事故後の原子力施設周辺住民の健康影響、特にがんの過剰発生に関して幾つかの疫学研究が行われた。Hatch らはスリーマイル島の原子力施設から 16 km (10 マイル) 以内の地域住民で、1979 年 3 月 28 日の事故や日常の原子力施設運転に伴う放射線放出量と成人・子供の白血病罹患率、がん罹患率との関連の有無を検討した (Hatch M et al., 1990, PMID:2389745)。放出された放射線の地理学的区域 (geographic study tracts) 別の分布を数学的な拡散モデルを用いて推定した。1975~1985 年の住民 (5,493 人) におけるがん発生は地域の病院の調査で同定した。リスク解析では性、年齢の外、区域住民の収入 (中央値) と高卒者の割合、区域の人口密度を調整した。区域住民の収入 (中央値) と高卒者の割合、区域の人口密度は何れもカテゴリーに分けず連続量として取り扱われた。事故以前と事故以後のリスクを比較したが、成人の白血病、小児がんの統計学的に有意な増加は観察されなかった。小児白血病は事故後に増加していたが、症例は 4 例で有意な増加ではなかった。非ホジキンリンパ腫は事故後に増加しており、また、日常運転により放出された放射線線量とも関連していた。肺がんも事故後に増加しており、また、日常運転により放出された放射線量のレベルや自然放射線レベルと関連していた。

7) その他の米国での調査

米国プリモスにある 1972 年から操業を開始した商用炉周辺の 5 町で 1982~1984 年の白血病罹患率を検討したところ、小児でなく成人でのみ白血病の過剰が観察された (Clapp RW et al. 1987, PMID: 2890916)。Jablon らはアメリカ全土で行政単位ごとのがん死亡率を検討したが、がん死亡率が増加した地域はなかった (Jablon S et al., 1991, PMID:1999880)。彼らは

Connecticut と Iowa のがん登録データを用いて、がん罹患率も検討した。検討された 4 地域のうち、Millstone plant 周辺では 1971~1984 年に小児白血病の有意な増加が認められた。

Boice らはワシントン州リッチランドのハンフォード原子力施設周辺住民の 1950~2000 年の間のがん死亡率をワシントン州の類似の郡と比較・検討した (Boice JD et al., 2006, PMID:16607175)。ハンフォード原子力施設からは 1944~1957 年の間、I-131 が放出されていたが、高い被ばくが考えられる郡においても有意ながん増加は認められなかった。

8) カナダ

カナダ、オンタリオ州では McLaughlin が原子力施設周辺住民の調査を行った (McLaughlin JR et al. 1993a, Cancer Causes Control)。施設から 25 km 圏内で 54 例の白血病死亡が観察されたが、期待値は 46.1 で統計学的に有意な過剰は観察されなかった。しかし、原子力発電所周辺に限定すると観察症例は 33 で、期待値との比は 1.4 となり、この増加は有意であった。McLaughlin らはさらに症例-対照研究を行い、1950 ~1988 年に診断された 112 例の白血病と 890 例の対照からデータを取得解析したが、Gardner 仮説を支持する証拠は得られなかったと報告している (McLaughlin JR et al., 1993b, PMID:8431531)。

9) スペイン

López-Abente らはスペインにおける原子力発電所 (7 カ所) および核燃料施設 (5 カ所) 周辺の住民の血液腫瘍死亡率 (1975~1979 年) を解析した (López-Abente G et al., 1999, PMID:10548323)。Andújar と Ciudad Rodrigo のウラン処理施設周辺住民で白血病の過剰死亡が観察された。相対リスクは Andújar で 1.30 (95%信頼区間 : 1.03, 1.64)、Ciudad Rodrigo で 1.68 (95%信頼区間 : 0.92, 3.08) であった。また、Zorita 原子力発電施設周辺住民で多発性骨髄腫の過剰死亡率が観察され、居住地の発電所からの距離が遠くなると多発性骨髄腫の死亡率が低くなる傾向が認められた ($P=0.0164$)。なお、この発電所から 50~100 km の地域の住民と比較した場合、多発性骨髄腫の死亡率が 0~15 km 地域住民では 5.653 倍 (95% 信頼区間 : 1.610, 19.851)、0~30 km 地域住民では 4.354 倍 (95%信頼区間 : 1.497, 12.663) に増加していた。しかし、この発電所周辺地域住民で白血病死亡率の有意な増加は認められなかった。放射線との関連を考えた場合、一つの発電所周辺だけに多発性骨髄腫の増加が認められた理由を説明するのは困難である。なお、25 歳未満住民の白血病の過剰は、どの地域でも観察されなかった。

10) 日本

岩崎らは放射線と関連性のある、或いは関連性が疑われている 5 種類の悪性新生物 (白血病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫および急性非リンパ性白血病) について、原子力発電施設のある 18 市町村および対照として周辺各 4 市町村における 0~14 歳および全年齢群の異なる期間 (1973~1977 年、1978~1982 年、1983~1987 年、および 1973~1987 年) の標準化死亡比 (SMR) と相対リスクを求め、比較した (Iwasaki T et al., 1995, REAID:2195024)。利用した死亡データは厚生省大臣官房統計情報部で作成された 1973~1987 年までの 15 年間にわたる人口動態統計、および人口データは 1975 年、1980 年、および 1985

年に実施された国勢調査による全国市町村別人口データを用いた。サイトのある幾つかの市町村（稼働開始前でも）、或いは対照群でも、標準化死亡比（SMR）は時には高い値を示した。しかしながら、操業開始時期、各疾病の潜伏期間、死亡者数等を考慮して検討した結果、対照地域と較べて有意に高いという結論には至らなかった。本調査は preliminary な結果であり、調査期間も短く、症例数も少なく、ecological study であることから更なる詳細な調査研究が必要とされる。

4.3 最近の主な研究

（平成 22 年度に検討した論文）

（岩崎民子委員）

【コメント】

以下の四論文、PMID:19650588、PMID:19813417、PMID:19813416、および PMID:19775438 は、ドイツ原子力発電所周辺における小児がんの政府支援研究（KiKK 研究）関連のものであり、放射線との関連においては不明な点が多いため、先にまとめてコメントを記載する。

何れも Discussion の中で以下の Baker 等の行ったメタアナリシス論文、施設からの距離と小児白血病の関連性を解析した結果を引用している：（Baker PJ, Hoel DG. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007）[PMID:17587361]。

この論文は、8 か国（英国、カナダ、フランス、米国、西独、スコットランド、日本、スペイン）136 都市について、小児白血病と原子力施設の関連性を調査した独立した 17 論文を用い、メタアナリシスを行ったもので原子力施設から 16km 圏内の 0~9 歳児で小児白血病の過剰を示しているが、その過剰を説明できるような仮説は提示出来ないという内容である。ここでは KiKK 研究を支持する強力な論文としてこのメタアナリシス論文を引用しているが、この論文には不備な点が多々あることが指摘されている。（平成 21 年度放射線影響情報文献レビュー、p231 参照）

小児白血病発生原因については、従来の説に加え、出生前染色体異常説も含め更なる詳細な生物・医学的基礎研究が必要である。

Nussbaum R H., Childhood leukemia and cancers near German nuclear reactors: Significance, context, and ramifications of recent studies.（ドイツ原子力発電所周辺の小児白血病とがん：最近の研究の意義、内容、および関連問題） *Int J Occup Environ Health*, 2009, 15: 318-323. [PMID:19650588]

ドイツ原子力発電所周辺における小児がんの政府支援研究（KiKK 研究）は、ドイツにおける全 16 原子力発電所周辺 41 郡について、診断時に 5 歳未満の子供で白血病或いは他の悪性腫瘍と診断された 1,592 人と、同地域に居住している年齢と性を一致させた対照群 4,735 人との罹

患率の比較を行ったものである。その結果、発電所から 5 km 以内に住む小児の白血病リスクが、5 km 以遠に住む小児の 2 倍であることを示した。研究者達は“この結果は、最近の放射線疫学の知識では予期できないこと、また“交絡因子が明らかにされていないことから、原子力発電所周辺住民の白血病罹患率で見られた上記関連性は“説明されずに残っていると結論した。これは事実と仮定との不一致を示しており、被ばく集団と放射線リスクに対して容認されているモデルの基になっている知見に大きな欠陥とギャップがある。すなわち、放射線のリスクモデルは、原爆被爆者という選ばれた集団から導き出されたものである。したがって、解釈においては以下のような点を考慮すべきである： 内部被ばく；初期胚や胎児期は放射線感受性が高い；生物学的に重要な核分裂生成物のインベントリが未知；低エネルギー電子線の生物効果；染色体異常；非直線性関係による線量とリスク推定等である。

KiKK 研究結果に反対の他の研究結果は幾つもあるが、それらは統計力を欠いたものである。KiKK 研究の関連問題は原子力発電所の健康影響に関して政治的論争の緊急課題であるとしている。

Fairlie I, Childhood cancers near German nuclear power stations: hypothesis to explain the cancer increases.(ドイツ原子力発電所周辺の小児がん：がんの増加を説明する仮説) *Medicine, Conflict and Survival*, 2009, 25 (3): 206-220. [PMID:19813417]

ドイツで行われた大規模な KiKK 研究についての 2008 年報告では、全ドイツ原子力発電所周辺住民の小児に白血病、および固形がんが増加した。このがんの増加原因について多くの国々で論議を引き起こした。本論文はドイツの放射線当局による応答に加え、英国やフランスの原子力発電所周辺の最近の研究結果を含め、KiKK 研究についてのさらなる進展について報告し、がんの増加に関する可能な説明について述べている。要点は、原子力発電所周辺の妊娠女性における胚/胎児への原子力発電所から環境へ放出される線量が予期されたよりも遙かに大きいようであり、造血組織が新生児よりも胚/胎児で非常に放射線感受性が高いらしいことである。このことは更なる研究を勧告するものである。

KiKK 研究で得られたデータを説明しうる生物学的機構の可能性として、原子力発電所からの放射性物質の放出が施設周辺の妊婦の胚や胎児組織に被ばくをもたらしたことにあろう。出生前後 2～3 年にわたって胚や胎児の放射線感受性の高い臓器、特に造血組織に比較的高い線量を蓄積する。残念ながら、現在 ICRP は妊娠期間中に摂取される核種からの胚/胎児の特定の臓器や組織に対する放射線累積線量とリスクについては検討していない。

KiKK 研究で観察された小児白血病の高い頻度は、体内に取り込まれた放射性核種による奇形発生源としての結果かもしれない(奇形発生は子宮内の胚や胎児への毒物曝露により起きる)。これらの影響は出生時にしばしば認められるが、小児白血病は出生時には容易に確認できない。このような赤ん坊は前白血病の状態生まれ、出生後になって白血病として始めて診断されるのであろう。そして以下のような勧告を行っている：増加の説明はともかく、妊娠女性や分娩出産年齢にある女性は原子力施設から離れること；食物経路が地域線量に最大に寄与しているので、周辺の野草は食べないことである。

政府の放射線防護庁は、原子力施設からの放射性核種の放出線量の影響を調べること、発生途上にある胚の骨髄被ばく線量と幼い子供の白血病のリスクを調べること、このような線量やリスクの信頼限界を推定すること、そしてこれらの結果を公表すること、を勧告するものである。

Fairlie I, Childhood cancers near German nuclear power stations: the ongoing debate.(ドイツの原子力発電所周辺の小児がん： 進行中の討論) *Medicine, Conflict and Survival*, 2009, 25 (3): 197-205. [PMID:19813416]

2007年に発表されたドイツのKiKK研究は全ドイツ原子力発電所施設周辺5 km以内に住む小児の全がんが1.6倍、白血病が2.2倍増加したというものであった。この論文ではKiKK研究の最近の進展について紹介し、ドイツの放射線当局による反応や英国、およびフランスの原子力発電所の最近の疫学研究についても述べている。さらに加えて、最近の討論、KiKK研究から得られた放射線リスクに関し政策立案者へアドバイスを行うとともに、増加がんの可能な説明と将来研究への勧告を行った。この論文では以下の会議の報告が取り上げられている；

- ・ 2007年12月10日に行われたKiKK研究に対する専門家によるパネル討論会報告(KiKK研究は方法的に優れており、施設とがんリスクとの相関が十分に証明されていることを確認

- ・ 2008年3月に行われた疫学的評価報告(報告はKiKK研究のデザイン方法に対しお墨付きを与えてはいるが、増加がんの放射線生物学的理由については疑問視し、異なった被ばくのシナリオの検討や、種々な分野の研究の必要性を提案)

- ・ 2008年10月の17名による放射線科学者による委員会報告(がんリスクの増加は被ばく線量のみでは説明できず、他の可能性として放出核種や環境放射線量推定モデル、不確実性の検討を考慮すべき)は必ずしもKiKK研究を支持してはいない。しかし、17論文のメタアナリシスでは9歳までの子供で白血病死亡率が5~24%、発生率で14~21%上昇している(後述コメント参照)。

最後に、政策立案者へのアドバイスとして、政策立案者は最善の科学的証拠を利用すべきである。特に小児白血病に関しては、稀な疾患であり、統計学的に有意な結果を得るために十分な統計力が要求される。以下の理由から、英国やフランスの研究よりもKiKK研究に政策者は注目すべきである。

第一に、KiKK研究は統計学的に有意ながんの増加を見出している。すなわち、KiKK研究におけるP値は全がんに対しては0.0034、白血病に対しては0.0044と統計学的に有意である。

第二に、KiKKの知見は独立に行われたメタアナリシスによっても支持されている。

第三に、信頼性の低い生態学的研究である英国やフランスの研究に比べ、KiKK研究はより信頼性の高い症例-対照研究である(5歳以下の白血病の患者593名と対照者1,766名)。

第四に、KiKK研究はより正確な距離を用いている。がん症例の家と発電所から25 m以内の距離まで推定し、正確に距離/リスクとの関係を調べている。

2008 年 12 月の原子力発電所周辺の小児白血病に関する他の研究(英国およびフランスの研究)
Fairlie I, Commentary: childhood cancer near nuclear power stations.(論評: 原子力発電所
近傍の小児がん) *Environmental Health*, 2009, 8 : 43. [PMID:19775438]

ドイツでなされた KiKK 研究は、ドイツの原子力発電所周辺 5 km 以内に住む小児の固形がんが 1.6 倍、白血病が 2.2 倍増加していることを 2008 年に報告している。このようながんの増加原因について多くの論議を引き起こした。この論評では KiKK 研究の知見について述べ、世界の原子力施設周辺の白血病に関する過去、および最近の疫学研究について論議し、また増加がんを説明するための生物学的機構の可能性について述べている。観察された小児白血病の高い発生率は体内に入った放射性核種が催奇形因子として作用したのかもしれない。原子炉から環境中に放出された線量から原子力施設近傍の妊娠女性の胚、および胎児の受ける線量は予期されるよりもかなり高いかもしれない。造血組織は新生児よりも胚／胎児でかなり高い放射線感受性を示すようである。これらの考察から、地域住民へのアドバイス、および更なる研究に対する勧告がなされた。

KiKK 研究での小児白血病の観察されたこの高い発生率は胎内に入った放射性核種による奇形発生の結果かもしれない。このような影響によりもたらされる卵の先天性奇形は、しばしば出生時に認められるが、小児白血病は容易には確認できない。このような赤ん坊は前白血病として生まれ、出生後に骨髄細胞が十分な放射性核種の被ばくを受けた後に、白血病として診断される。

KiKK 研究での観察を説明する生物学的機構の可能性として、原子炉から放出された核種が周辺の妊娠女性の胚や胎児組織に取り込まれることである。出生前後 2～5 年にわたって放射線感受性の高い胚や胎児の臓器、特に造血組織に放射線被ばくをもたす。妊娠中に胚／胎児の特定の臓器や組織への累積線量とリスクは、放射線防護に関する公的な出版物ではこのことは特に考えられていない。増加に対する最終的解釈はともかく、KiKK 研究の意味するところは、妊娠女性や分娩出産可能な年齢の感受性の高い人々が原子力発電所周辺に住むリスクについてアドバイスすべきかどうかを含め、多くの問題を提起している。

US 規制当局は全米の原子力発電所について、がん罹患率と原子力施設からの正確な距離との関係について KiKK 研究の行ったような疫学研究をすべきである。とくに、原子力発電所から 5 km 以内の 5 歳未満の子供におけるがんの増加と、施設からの距離との間に有意な関係が存在するかどうか調査すべきであることを勧告する。なかんずく、米国原子力発電所や他の発生源から放出される C-14、および H-3 の近傍住民による摂取の推定もまた行うべきである。原子力発電所からたまたま放出される核種による線量と、リスクについても推定すべきである。また発生途上の胚の骨髄線量の推定、幼い子供の白血病、および固形がんのその後のリスク、それらの推定値の信頼区間の算定、そしてそれらの結果を公表すべきである。

Spix C, Schulze-Rath R, Kaatsch P, Blettner M. Case-control study on risk factors for leukaemia and brain tumours in children under 5 years in Germany. (ドイツにおける 5 歳未満の小児白血病、および脳腫瘍のリスク因子に関する症例－対照研究) *Klin Padiatr*, 2009, 221:

原子力発電所近傍の5歳未満の小児のがんリスクに関する症例－対照研究において面接調査を行った。ドイツ小児がん登録において、1993～2003年間に5歳未満の小児で白血病、リンパ腫、或いは中枢神経系（CNS）腫瘍と診断された471例の患者とそれにマッチさせた1,457例の対照群についてインタビューを行った。白血病は243症例／604対照、CNS腫瘍は102症例／246対照であったが、リンパ腫はごく僅かであった。調査項目は社会的地位、被ばくの可能性（原発従業員である父親の受胎前被ばく、母親の妊娠中、および子供の出生後のX線検査）、妊娠状態と出産（体重、妊娠週齢、妊娠期間中の感染症とその処置、妊娠中の母親の毛染め、妊娠中の薬剤摂取）、子供の免疫系の活性化（兄弟姉妹の人数と順位、母乳か、兄弟両親のアレルギー、種痘、社会的接触、動物との接触）、毒物（殺虫剤、殺菌剤、除草剤、シラミ処置）などの項目を含む。

白血病については、社会的接触は防護効果（オッズ比＝0.50、95%信頼区間：0.29, 0.87）が、出生時体重は高いリスクを示した（正常と比べ4,000 g以上ではオッズ比＝1.96、95%信頼区間：1.12, 3.41）。文献で報告されているような、例えばアレルギーのような他の関連性は認められなかった。CNS腫瘍は社会的接触（オッズ比＝0.30、95%信頼区間：0.13, 0.72）と殺虫剤や除草剤（オッズ比＝0.39、95%信頼区間：0.18, 0.83）で有意な防護効果が、また出生時の低体重ではリスクが増加した（オッズ比＝3.55、95%信頼区間：0.81, 15.62）。小児白血病と脳腫瘍のリスク因子に関する研究は比較的少なく、探索的である。我々は文献で報告されている幾つかの重要な関連性（白血病では社会的接触と出生時の高体重）を再現できたが、他は認められなかった。

小児白血病と脳腫瘍のリスク因子に関する研究は余りなされていない。しかしながら我々は幾つかの有意なリスク因子を見出すことが出来た。これらの幾つかは文献と一致したが、異なる結果のものもあった。それは報告や選択の方法等に原因があるようである。

Heinavaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurttio P, Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. (フィンランドの原子力発電所周辺のがん罹患率:特に小児白血病について) *Cancer Causes Control*, 2010, 21: 587-595. [PMID:20037792]

フィンランドの原子力発電所周辺における15歳未満の小児がん特に白血病罹患率について報告する。三つの異なった研究手法を用いた：自治市レベルでの生態学的分析、国勢調査データに基づく住民コホート、個人住民歴による症例対照分析である。原子力発電所周辺の7つの自治市とそれ以外のフィンランド地域と比較した。小児白血病の標準化罹患比(SIR)は1.0 (95%信頼区間：0.6, 1.6)であった。原子力発電所から15 km圏内と15～50 km圏内に住んでいる住民の小児白血病について、1980年と1990年の国勢調査を用いた二つのコホートのSIRはそれぞれ1.0 (95%信頼区間：0.3, 2.6)、および0.9 (95%信頼区間：0.2, 2.7)であった。16名の小児白血病とマッチさせた対照群64名による症例－対照研究では、原子力発電所から30

km 圏に比べ 5~9.9 km 圏の住民に対するオッズ比は 0.7 (95% 信頼区間 : 0.1, 10.4) であった。なお、0~4 km の範囲内では小児、および成人白血病の発症例は見られなかった。

この調査ではフィンランドの原子力発電所周辺の小児白血病、および他のがんの罹患率増加は見られなかったが、集団の規模が小さいため結論的なことは云えない。この結論は成人に対しても同じであった。

Wakeford R, Darby SC, Murphy MFG, Temporal trends in childhood leukaemia incidence following exposure to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons testing. (大気圏核実験による放射性フォールアウトに被ばくした小児の白血病罹患率の時間的傾向) *Radiat Environ Biophys.*, 2010, 49: 213-227. [PMID: 20309707]

英国における幾つかの原子力施設、特にセラフィールドとドーンレイ施設周辺で、小児白血病の顕著な増加率が見られている。しかしリスク評価では、これらの施設での稼働により放出されたと推定される線量を胎児或いは子宮が受けたとしても、小児白血病の罹患が増加したと説明するには、あまりにも低い線量であると結論されている。このことは原子力施設から放出される放射性物質の摂取による放射線の内部被ばくにより生じる小児白血病のリスクが、かなり低く推定されてきたのでは、という推論を導くものである。

多くの原子力施設から放出される放射性核種は、1950 年代後半から 1960 年代初めに行われた大気圏核実験により、地球規模で環境中に放出され、高い汚染をもたらした放射性核種と同じものである。そのため原子力施設から離れている人々もまた、大気圏核実験により当時大量に被ばくしているはずで、その被ばくはセラフィールドやドーンレイ施設周辺の人々の被ばくと大差のないレベルであろう。したがって、施設周辺の小児白血病の際だった過剰は、極端な大気圏核実験の短期間の結果としても同様な過剰が予測されるであろう。そこで 1962 年という時期での利用可能なデータを用い、三大洲における 11 の大規模地域がん登録で小児白血病の罹患率を調査した。しかしながら、1950~1990 年の 0~4 歳、および 0~14 歳年齢群の小児白血病罹患率は、1950 年代から 1960 年代初期の大気圏核実験からのフォールアウトによる内部被ばくのピークに引き続く罹患率の、著しい増加の一致は見られなかった。すなわち、大気圏核実験による放射性フォールアウトのピークに相当する白血病の過剰症例の波を掴むことが出来なかったのである。この核実験によるフォールアウトへの最大の被ばく期間後に、小児白血病罹患率に識別できるような増加が無いことは、原子力施設から放出される人工放射性核種への被ばくによる小児白血病のリスク推定において、重大なエラーがあるという示唆に対して、慎重に考慮する必要がある。すなわち、強力な地上核実験の期間後に小児白血病リスクのピークが認められなかったことは、原子力施設周辺で起きている小児白血病の過剰を、人工放射性核種の内部被ばくによるリスク推定が大きく過小評価されているためである、とする説明に反する強力な証拠となる。

Gilbert ES, Huang L, Bouville A, Berg CD and Ron E. Thyroid cancer rates and

¹³¹I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests: An update. (ネバダ大気圏核実験による甲状腺がん罹患率と I-131 線量) *Radiat. Res.*, 2010, 173: 659-664. [PMID:20426666]

1950 年代ネバダで行われた大気圏核実験により放出された放射性ヨウ素 I-131 への被ばくにより、甲状腺がんリスクが増加した可能性がある。この被ばくの長期影響を調べるため、1973～2004 年間の 8 つの全米がん登録 (SEER ; Surveillance Epidemiology and End Results) 腫瘍登録を用い、甲状腺がん 18,545 発症例についてデータを解析した。年齢別、出生年別、性別、および郡別の甲状腺がん率を、年齢を考慮した甲状腺の累積線量と関連づけ、15 歳以前に受けた線量に対する Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR) を推定した。1 歳未満に受けた線量の Gy 当たりの推定過剰相対リスク (ERR) は、1.8(95%信頼区間:0.5, 3.2)、5 歳未満で 0.3 (95%信頼区間: -0.2, 0.9)、15 歳未満で -0.05 (95%信頼区間: -0.4, 0.3) であった。この値から分かるように、追跡期間とともにリスクは下降する、或いは 1～15 歳で受けた線量と共にリスクが増加するという証拠は得られなかった。これらの結果は 1973～1994 年間の小規模なデータに基づく初期の知見を確認するものであった。1～15 歳で被ばくした場合に線量－反応関係が無いことは、外部被ばく或いはチェルノブイリ事故で I-131 に被ばくした子供の研究とは一致しない。線量の誤差や移住により生じる症例の不確かさ、生態学的研究での限界や固有のバイアスも含め説明する必要がある。

要約すると、この生態学的調査では、1 歳未満では核実験のフォールアウトによる I-131 被ばくと、甲状腺がんの罹患率との間に有意な線量反応を観察した。しかし、1 歳以上の年齢での被ばくでは、このような線量反応は見られなかった。後者の知見は、少なくとも 15 歳まではリスクが増加するという他の研究とは反するが、この差異は線量推定における大きな不確かさ、および他の交絡因子の可能性による個々のバイアスによって説明できるであろう。外部被ばくやチェルノブイリ事故の結果として、I-131 を被ばくした人々の研究からフォールアウトによる被ばくは、甲状腺がんの罹患率を増加するように見える。本研究はデータが量的に不十分であるとはいえ、フォールアウトによる 1 歳未満の子供の甲状腺がんリスク増加を支持している。

Krestinina L, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ron E, Akleyev A, Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. (汚染したテチャ川により慢性被ばくした人々の 1953～2005 年間における白血病罹患率) *Radiat Environ Biophys*, 2010, 49: 195-201. [PMID:20012750]

ロシア連邦の南ウラル地方におけるマヤック(Mayak) 核兵器プルトニウム生産施設から放出された放射性物質により、テチャ(Techa) 川周辺に住む住民は慢性的に低線量率外部、および内部被ばくを受けた。テチャ川コホートは 1950～1960 年間に河岸の村に住んでいた約 30,000 人 (男性 12,565 人、女性 17,191 人) である。累積赤色骨髓線量 (外部、および内部被ばく) は 2 Gy の範囲で、平均値は 0.3 Gy、中央値は 0.2 Gy であった。1953～2005 年の間に、慢性リンパ性白血病 (CLL) を含む 93 例の白血病症例が確認された (男性 42 人、女性 51 人)。ま

た、非 CLL 以外の白血病患者は 70 人、CLL は 23 人であった。有意な直線線量関係が CLL 以外の白血病に対して見られた($P < 0.001$)が、CLL では見られなかった。Gy 当たりの推定過剰相対リスクは、CLL を除く白血病に対しては 4.9(95%信頼区間: 1.6, 14.3)、CLL に対しては 0 以下(95%上限 1.4)であった。

10 年以上にわたり、死亡情報追跡と死因データの質を改善すべく努力してきた。その結果、追跡調査の終わりには未知の割合は 7.5 %までに減少した。また、未知の死因は 10 %までに減少した。このことはデータの統計力を高め、リスクの点推定の信頼限界幅を狭めた。新しい Techa 川の線量体系の開発が近々完了する。新しい線量推定値が利用できるようになれば、最近のリスク推定値を、より新しいものにすることが出来、白血病リスクに対する外部、および内部被ばく線量の寄与の解析を進めることが出来るだろう。

Robinson WL and Hamilton TF, Radiation doses for Marshall Islands Atolls affected by U.S. nuclear testing: All exposure pathways, Remedial measures, and environmental loss of ^{137}Cs . (米国核実験によるマーシャル群島の放射線線量:全被ばく経路、救済措置、およびセシウムの環境からの喪失) *Health Phys.* 2010, 98 (1): 1-11. [PMID:19959945]

ビキニ環礁のビキニ島、エニウェトック環礁のエンジェビ島、ロンゲラップ環礁のロンゲラップ島、およびウトロク環礁のウトロク島に再定住した人々の放射線被ばく線量について報告する。再定住は、2010 年に始まると仮定する。以前の線量評価では、帰島した住民の全線量の約 98 %が Cs-137 によるものであった。環礁により異なるが 85~90 %がその地域で育った Cs-137 を含んだ食物の消費を通してであり、10~15%が土壌中の Cs-137 による外部被ばくである。これらの評価は Cs-137 の半減期が 30.1 年としてのみ、なされたものであった。土壌から地下水へと Cs-137 の急速な喪失があり、その結果、環礁の生態系から Cs-137 が、より急速に消失することが分かった。環礁における Cs-137 の平均実効半減期は、8.5 年である。さらにココナツ木のカリウム(K) 処理によって、ビキニ環礁のココナツ果汁の Cs-137 濃度は、処理前の濃度の約 5 %にまで減少する。減少の程度は、土壌中の Cs-137 の濃度により、したがって穀物中の濃度にも依存することになる。ビキニ島よりもエンジェビ島やロンゲラップ島では、減少の程度は低い。カリウムによる穀物や果樹の処理、および人々の外部被ばくを減らすため、家の周辺やコミュニティの建物周辺の上層土壌 15 cm の除去が “協同オプション (Combined Option)” 救済戦略として住民に提示された。以下に示した線量は協同オプション、環礁での Cs-137 の実効半減期、および輸入と現地調達食物によって計算されたものであり、カリウム処理、および土壌の除去により、2010 年の年実効線量(mSv/年) はビキニ島で 1.6 から 0.17 に、エンジェビ島で 0.5 から 0.08 に、ロンゲラップ島で 0.08 から 0.03 へとそれぞれ減少した。ウトロク島では救済措置はとられなかった(0.015 mSv/年)。マーシャル群島における年平均自然バックグラウンド線量に、ビキニ、エンジェビ、ロンゲラップ各島における核実験に関連した線量を加えても約 2 mSv 程度であり、米国(3 mSv)やヨーロッパ(2.5 mSv)における年平均自然バックグラウンド線量よりも低くなっている。また、このような処理を行った後の 50 年間の平均集団線量、および最大個人被ばく線量もまた ICRP、EPA、米国原子力規制委

員会（NRC）のガイドライン値を越えるものではない。

Woda C, Jacob P, Ulanovsky A, Fiedler L, Mokrov Y, Rovny S. Evaluation of external exposures of the population of Ozyrosk Russia, with luminescence measurements of bricks. (レンガを用いた蛍光測定によるロシア・オジロスク市住民の外部被ばく線量評価) *Radiat Environ Biophys.*, 2009, 48: 405-417. [PMID:19680674]

1948～1956 年間にマヤック(Mayak) 生産工場 (MPA)から、大量の希ガス(主として Ar-41 および Kr と Xe の放射性同位元素)が放出され、オジロスク市の住民とテチャ(Techa) 川上流の村のかつての住民に対し、かなりの外部被ばくをもたらした。この被ばく線量を定量化するべく、放射性物質を放出した点から北北東 8~10 km のオジロスク市における三つの建物から 7 個のレンガのサンプルを得て、線量推定に用いた。このレンガの吸収線量をレンガの被ばく表面下、3~13 mm の深さ間隔で熱ルミネッセンス (TL) 法と光刺激ルミネッセンス線量計 (OSL)で測定した。一般に、TL を用いたルミネッセンス法は OSL 法よりも正確に線量決定が出来るが、それらの不確実性の範囲内で両者の結果は良く一致した。TL、および OSL により測定された全てのサンプルの人工放射線線量の重みづけした平均値は、それぞれ 10 ± 9 mGy、および 1 ± 9 mGy であった。測定の不確実性により検出できないような人工放射線線量の上限值は、24 mGy と推定される。これは実効線量で約 21 mSv に相当する。同様な値の幅は、最近発表されたマヤック生産工場からの再構築した放出に基づく分散計算で得られている。以上の結果から、マヤック生産工場での放射化学プラント、および原子炉プラントから放出された放射性希ガスは、オジロスク市の人々に有意な外部被ばくをもたらすほどの線量ではないことが結論された。

5. 自然放射線

5A. ラドン、ウラン

5A-1 概要（概評）

我々は常に大地や宇宙からの自然放射線に曝されているが、自然放射線の中でも最も重要なのがラドンで、UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) の 2008 年報告書によれば、1982 年報告書以来示されているように自然放射線による人間の被ばくの約 2 分の 1 に寄与しているとされている。ラドン (Rn-222) は放射性の不活性ガスで、ウラン(U-238)を起源とし、これが壊変を繰り返して、ラジウム-226 を経てラドンを生ずる。ラドンが壊変してできる核種をラドン子孫核種と呼ぶが、最も重要なラドン子孫核種は α 線放出核種であるポロニウム-218 およびポロニウム-214 である。ラドンの主な供給源は地殻で、高ラドン濃度の空気が地下室の壁・床下の亀裂などから屋内に侵入する。家屋のラドン濃度の分布は概ね対数正規分布である。UNSCEAR の最新の報告書である 2008 年報告書では、2000 年報告書の内容を引用して、世界の人口加重平均値（幾何平均値）を 30 Bq/m^3 としている。なお、 Bq （ベクレル）は放射能の SI 単位で、一秒間に一回の放射性壊変をした場合に 1 Bq となる。屋内ラドン濃度は地質、気候、建材、建築法、生活習慣により異なり、各国の全国調査の屋内ラドン濃度の算術平均値の幅は 7.7 (キューバ) から 184 Bq/m^3 (モンテネグロ) である。

空気中のラドンが肺がんの原因となることを初めて示したのは 1924 年の Ludewig らで、彼等の研究はドイツのシュネーベルグ鉱山の労働者に多発していた肺がんの原因がラドンであることを明らかにした。その後、チェコ・スロバキアのウラン鉱山、カナダのオンタリオのウラン鉱山、ニューメキシコのウラン鉱山、コロラドの鉱山、スウェーデンの鉄鉱山などでも、ラドンによる肺がんの増加が次々と報告された。

1990 年頃までは、屋内ラドンの疫学調査は、各地域の平均ラドン濃度と肺癌発生率とを比べる地域相関研究(ecological study) という方法を用いていた。この手法により、屋内ラドンの調査が多く の国で実施されたが、その結果は、明解にラドン濃度と肺がん発生との関係を示すものはなかった。B.L. Cohen は、この地域相関研究により、米国の郡別の屋内ラドン濃度と肺癌発生率との間にむしろ逆相関があることを示したが、交絡因子の補正が十分でないなどの批判があり、個々の症例についてラドン以外の様々な要因を合わせた対照をマッチングさせて解析する症例－対照研究 (Case-control study) を用いた研究、1994 年に Pershagen らは、初めてスウェーデンの屋内ラドンで症例－対照研究を用いて喫煙者において正の相関があることを示した。その後実施された各国の調査の結果においても、これらの国での平均値のレベルで、有意の過剰リスクが明確になったものはなかった。2004 年末に、S. Darby らは、欧州で実施された 7,148 の症例を含む 13 の症例－対照研究のプール解析した結果を発表した。その結果は、 100 Bq/m^3 付近においても相対リスクが有意に上昇していることを示し、 100 Bq/m^3 あたりの相対過剰リスクは、約 8 %～16%とであることを示した。また D. Krewski らも、北米で実施された 4,155 の症例を含む 7 の症例－対照研究の統合解析の結果および途中経過について分析を試み、単純に集計した調査解析では、ラドン濃度と肺がんリスクとの間に相関関係は認められないが、データが適切に収集された調査のみに限定すると正の相関関係があることを示した。これらの重要なプール解析は表 1 にまとめたとおりである。すなわち、中国の研究(Lubin, 2003,

PMID: 14579887; Lubin et al., 2004, PMID: 14735479)、北米研究 (Krewski et al., 2005, PMID:15703527)、欧州研究 (Darby et al., 2005, PMID:16044496) である。これらの調査結果から、屋内ラドン濃度が増加すると肺がんリスクが直線的に増加し、屋内ラドン濃度 100 Bq/m³に 30 年程度の間に亘って曝露された場合、肺がんリスクが 10~15%増加すると考えられている。しかし、解析結果を子細に見ていくと説明が困難な結果も少なく、今後、さらに慎重な検討が必要ではないかと思われる。

これらのプール解析の家屋のラドン疫学研究成果を受けて、WHO は屋内ラドン被ばくが喫煙に次ぐ重要な肺がんリスク要因であると指摘し、新たな屋内ラドンに関する国際プロジェクトを立ち上げた。なお、ラドンの吸入・摂取が肺以外の臓器の悪性腫瘍リスクと関連するかどうかはよく分かっていない。Henshaw らは白血病を起こす可能性を指摘した (Henshaw DL, 1990, PMID:1970069) が、その後の研究ではラドンと白血病リスクとの関連は確認されていない。

わが国では屋内ラドン濃度が 5~15 Bq/m³の家屋が大半であるが、200 Bq/m³を超える家屋が約 4 万軒、100 Bq/m³を超える家屋が 20 万軒以上と推定されており、屋内ラドン被ばくはわが国でも無視できない問題である。また、ラドン温泉などでは屋内ラドンレベルが数千 Bq/m³に達することがある。世界には、屋内ラドンが非常に高いレベルに達する地域があり、最近、49,000 ベクレルの家屋に住んでいた 41 歳女性と 53 歳男性が肺がんで死亡したことが報告され、注目を集めた (Organo C et al., 2004, PMID:15296255)。

表 1 症例－対照研究のプール解析

地 域	肺がん症例数	ERR / 100 Bq/m ³ (95%CI)	
		ラドン測定に基づく推定	最終的推定
欧州 (13 研究)	7,148	8% (3, 16)	16% (5, 31)
北米 (7 研究)	3,662	11% (0, 28)	17.6%
中国 (2 研究)	1,050	13% (0, 36)	13% (0, 36)

組織型：欧州プール解析では、屋内ラドンと最も強く関連する肺がんの組織型は小細胞癌である。この組織型は喫煙との関連が強いことでも知られている。国により、また、性別により異なるが、肺がん全体の15~30%を占める。非小細胞がんでは、気管支などの中心性の肺がんリスクを高めるものと考えられており、肺野・気管支末梢に起こることが多い腺がんとの関連は比較的弱いものと予測される。北米のプール解析でも、屋内ラドンレベルと最も強かったのは小細胞がんであった。しかし、対象（症例と対照）を3軒以上の家屋に住んでおらず、ラドン測定が行われた家屋に20年以上住んでいたものに限定した場合、屋内ラドンガス濃度と最も強く関連していたのは腺がんであった。

喫煙との相互作用：欧州でのプール解析では肺がんリスクは喫煙と屋内ラドンレベルとの間の交互作用は相乗モデルが当てはまると報告されている。しかし、組織型別にみると、屋内ラドンのレベルと小細胞がんリスクとの関連が他の組織型に比べ顕著に高いのは、生涯非喫煙者の群であった。なお、相乗モデルでは、喫煙者と非喫煙者でラドンに関する過剰相対リスクは

同じになる。相加モデルが良く当てはまる場合、ラドンの過剰相対リスク(ERR)は、喫煙者の方が非喫煙者で小さく、絶対リスク（曝露者のリスクー非曝露者のリスク）が喫煙者と非喫煙者で同じになる。北米のプール解析では、喫煙者、生涯非喫煙者ともに肺がんリスクは 100 Bq/m³ 当たり 9% の増加であったが、対象（症例と対照）を 3 軒以上の家屋に住んでおらず、ラドン測定が行われた家屋に 20 年以上住んでいたもの限定した場合、非喫煙者で 22% / 100Bq/m³、喫煙者で 13%/ 100Bq/m³ と相乗作用を支持しない結果となっている。鉦夫の調査でも喫煙とラドン曝露の交互作用は相乗作用と相加作用の中間と考えられている。

最近、原爆被爆者では、原爆放射線被ばくによる肺がんリスクを過剰相対リスクで検討した場合、過剰相対リスクの増加は軽度・中程度喫煙群で最も強く、重度喫煙群ではリスクの増加は見られないと報告されている (Furukawa et al., 2010, PMID:20681801)。北米だし、ラドン測定が行われた家屋に 20 年以上住んでいたもの限定した場合、これとは異なった結果となっている。

ラドン測定におけるトロンの影響:屋内ラドンを passive な air-based の測定器で測定する場合、トロンの問題は無視できないことは、Tokonami らが指摘した(Tokonami et al., 2004, PMID:15447044)。中国での二つの研究のうち、屋内ラドンと肺がんに関連があることを報告した Wang らの甘粛省での調査ではラドン測定に RadTrak が使われた。これを壁や床の近くに置いた場合、ラドン測定結果がトロンの影響される可能性があり、Tokonami ら調査によれば、Wang らの調査におけるラドンガス濃度はかなり高めに測定された可能性が高い (Tokonami et al., 2004, PMID:15447044)。そのような測定のバイアスが除かれればラドンガス濃度当たりの肺がんリスクは高くなることが予想されるが、ラドン測定にはいろいろな要因が影響を与えるので、実際にどうなるかを確認するは調査を実施する必要がある。北米での症例－対照研究では、カナダの調査とミズーリ州での調査を除き RadTrak が用いられた。北米ではカナダで比較的トロンのレベルが高いことが確認されており、また、米国の中西部諸州、ニューヨーク州などでも比較的高いようである。表 2 は欧州のプール解析に用いられた研究をまとめたものである(Akiba et al., 2010 ,PMID:20846969)。半数以上の研究でラドン測定におけるトロンの影響を否定できない。

表 2 欧州のプール解析においてラドン測定に使われた空中線量測定装置

	出 典	トロンの混入	ERR/100Bq/m ³ (95%CI)
ストックホルム	Pershagen et al., 1992	可能性あり	12 (-14,141)
スウェーデン	Pershagen et al., 1994	なさそう	11 (-4,46)
スウェーデン, 非喫煙者	Lagarde et al., 2001	なさそう	24 (-8,95)
フィンランド	Auvinen et al., 1996	可能性あり	3 (<-3,17)
南フィンランド	Ruosteenoja et al., 1996	可能性あり	6 (-8,158)
チェコ	Tomásek et al., 2001	調査中	19 (0,207)
オーストリア	Oberaigner et al., 2002	不明	46 (<-5,>500)
東ドイツ	Kreuzer et al., 2002	可能性あり	18 (0,56)
西ドイツ	Kreienbrock et al., 2001	可能性あり	-2 (<-12,39)
イギリス	Darby et al., 1998	なさそう	4 (-5,22)
フランス	Baysson et al., 2004	調査中	11 (-1,41)
イタリア	Bochicchio et al., 2005	なさそう	10 (-18,140)
スペイン	Barros-Dios et al., 2002	可能性あり	-11 (<-11,59)

結論として、屋内ラドンと肺がんとの関連に関しては組織型別にみると説明が難しい点があり、病理学者の協力も得ながらさらに検討が必要であると思われる。また、喫煙との相互作用に関しても、相乗作用があると結論することには十分な証拠があるとは言えないと思われる。この点に関しても、さらに検討が必要である。

5A-2 これまでの重要な研究

(秋葉澄伯委員)

Lubin らは 11 の鉱山労働者のラドン被ばくに関するコホート研究や症例－対照研究などの共同解析を実施し、ラドン被ばくによる肺がんリスクを 19%/Bq/m³と推定した (Lubin JH et al., 1995, PMID:7791231)。この研究で得られたその他の主な知見は以下のとおりである。

- (1) 平均的な屋内ラドンへの被ばくと比較して、おおむね 10 倍以上の被ばく量である。
- (2) WLM (Working Level Month) あたりの過剰相対リスク(ERR)は到達年齢、被ばく後の時間、被ばく停止後の時間とともに減少する。最初の被ばくの年齢とは関連しない。
- (3) 線量－反応関係は直線的であるが、線量が高いと逆線量率効果が観察され、線量当たりの肺がんリスクは線量率と逆相関する。
- (4) ラドンと喫煙の相乗作用は相加的な影響と相乗的な影響の間である。
- (5) 砒素がラドンの影響を修飾する。

一般の家屋でも屋内ラドンガスのレベルが非常に高くなることがある。このリスクを検討するために 1980 年代半ばから、北米、ヨーロッパを中心に肺がんの症例・対照調査が行われてきた。最近、これらのデータをプールして解析した研究結果が二つまとめられた。その一つが D Krewski (University of Ottawa, Canada) の研究で、彼らは北米で行われた肺がんの症例－対照研究のデータをまとめてプール解析を行った (Krewski D et al., 2005, PMID:15703527)。この研究では、New Jersey (米国がん研究所のグループによる研究)、Missouri (Missouri I, II と呼ばれる二つの研究があり、N 信頼区間を中心に実施された)、Iowa (Field ら)、Multi State Study (Sandler らが Connecticut, Utah, Southern Idaho で実施)、Winnipeg (Krewski ら)

の研究データがプールされたが、全体では有意なリスクの増加は観察されなかったものの、線量測定が信頼できるものに限定すると、オッズ比=0.176/100 Bq (95%信頼区間: 0.02, 0.43) となった。組織型の検討では、小細胞がん、扁平上皮がん、腺がんのどれにおいても過剰リスクが観察されたが、腺がんでは最も大きなオッズ比が観察された。性差はなかったが、60歳以下の方が、より高齢群に比べてラドンによる肺がんリスク（オッズ比）が高かった。

他の一つは、Darby (University of Oxford, UK) らの研究で、ヨーロッパ各国で行われた13の肺がん患者・対照研究の結果をまとめてプール解析を行った (Darby S et al., 2005, PMID:15613366)。この研究では、オーストリア、チェコスロバキア、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国で行われた結果がプールされ、ラドンの平均レベルは患者 (7,148 例) で 104 Bq/m³、対照 (14,208 例) で 97 Bq/m³であった。この結果をもとに推定されたラドン関連肺がんリスクは 8.4%/100 Bq/m³ (95%信頼区間: 3.0, 15.8) であった。ところで、比較的高いラドン測定値は再測定でより低い値を示すことが多い。この点を勘案して通常ラドン濃度を推定しなおすと患者、対照ともにラドンの平均レベルは前述の値の約半分になった。これをもとにリスク推定をやりなおすと、推定値は 16 %/Bq/m³ となった。ただし、これらの解析では喫煙を 20 のカテゴリーに分類したが、これを 7 カテゴリーにした場合の推定値は 5.2% (1.1~10.7) であった。また、喫煙との相乗作用が幾つかの研究で観察され、非喫煙者ではラドン曝露による肺がんリスクの増加がほとんど認められないとの結果も報告されているので、この点が検討された。このプール解析では非喫煙者にもラドン曝露による肺がんリスクの増加が認められたものの、生涯非喫煙者ではラドンによる肺がんリスクはより顕著であった。この研究で観察された 16% /Bq/m³ という値は北米でのプール解析の 11%、中国黄土高原での研究で得られた 13% に比べかなり低い (いずれも通常ラドン濃度推定値を使っていない)、鉱山労働者で報告されている 19% という値にはかなり近い値である。以下、簡潔に北米の研究のプール解析に用いられた調査についてコメントする。

Field RW, Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Klotz JB, Letourneau EG, Lynch CF, Lyon JL, Sandler DP, Schoenberg JB, Steck DJ, Stolwijk JA, Weinberg C, Wilcox HB. : An overview of the North American residential radon and lung cancer case-control studies. (北米式居住施設での屋内ラドンの概要と肺がんの症例－対照研究) : *J Toxicol Environ Health*. 2006 69(7): 599-631. [PMID: 16608829]

Winnipeg study

対象者: 症例は 1983~1990 年に新たに診断され組織学的に確認された原発性肺がん症例で、男 488 例、女 250 例で年齢は 35~80 歳であった。対照は電話帳からリストされたものの内、電話調査で性と年齢がマッチするものが選ばれた。

ラドン測定装置: 2cm×2cm の CR-39 (polyallyldiglycol carbonate) が入ったピルケース状 (直径 2.2cm で高さ 4cm。ポリエチレンを張ったキャップ付き) の装置を用いた。この容器は Health Canada の Radiation Protection Bureau が開発したものである。この地域はラドンだけでなく比較的高いレベルのラドンが検出される家屋が多いが、ケースについてのスクリーキャップ

によりラドン娘核種やトリノガスの容器内への侵入は防がれている。(Chen J., 2009, PMID: 19386773) したがって、ラドン測定におけるトリノのコンタミは無視できるものと思われる。ラドン測定家屋、場所、期間：対象者は平均して 9 軒の家屋に住んでいた。その内、5 件が Winnipeg にあり、その内、3 軒でラドン測定が行われた。ほとんどの対象家屋で地下室と寝室で測定が行われた。6 ヶ月間の測定の後に容器が交換され、さらに 6 ヶ月間測定が行われた。結果：Krewski らのプール解析では過剰なオッズ比；EOR/100 Bq/m³ が 0.02 (-0.05, 0.25) ラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。

結果：調査 5~30 年前の居住期間の少なくとも 75% 以上に関してラドン測定のデータが得られたものを対象に寝室での測定結果を用いて 3,750 Bq/m³/年あたりのオッズ比を計算すると以下の通りであった。全肺がん 1.18 (95%信頼区間：0.95, 1.46)、小細胞がん 1.35 (95%信頼区間：0.44, 4.11)、扁平上皮がん 1.19 (95%信頼区間：0.90, 1.56)、腺がん 1.33 (95%信頼区間：0.83, 2.13)、その他 0.50 (95%信頼区間：0.16, 1.53)、

地下室での測定結果を用い 5,000 Bq/m³/年あたりのオッズ比を計算した結果は以下の通りであった。全肺がん 1.12 (95%信頼区間：0.90, 1.41)、小細胞がん 0.95 (95%信頼区間：0.45, 2.00)、扁平上皮がん 1.15 (95%信頼区間：0.87, 1.54)、腺がん 1.33 (95%信頼区間：0.80, 2.23)、その他 0.42 (95%信頼区間：0.11, 1.54) であった。

興味深いことに、寝室の測定結果を用いても地下室の測定結果を用いても、腺がんではリスクの増加が認められたが、小細胞がんでは寝室の測定結果を用いた時にのみリスクの増加が認められた。しかし、統計学的検出力が小さいので組織型別の厳密な比較には意味がない。

Sandler DP, Weinberg CR, Shore DL, Archer VE, Stone MB, Lyon JL, Rothney-Kozlak L, Shepherd M, Stolwijk JA. : Indoor radon and lung cancer risk in connecticut and utah. (コネチカットとユタ州における屋内ラドンと肺がんリスク) : *J Toxicol Environ Health*. 2006 69(7): 633-54. [PMID: 16608830]

Connecticut と Utah-south Idaho の女性を対象とした調査

対象者：(肺がん症例と対照) は年齢が 40~79 歳の女性。

Connecticut の対象者：症例は 1989 年 9 月 1 日から 1992 年 9 月末までに地域がん登録に登録された原発性のがん症例で、医師の許可が得られない、患者とコンタクトできない、電話調査を拒否された、などの理由で除外されたものを除くと 1,219 例の適格症例が同定され、964 人から面接調査とラドン測定結果が得られた。症例 1 例に対照 1 例が list-assisted random telephone screening と呼ばれる方法で選択された。

Utah-south Idaho の対象者：症例は 1989 年 10 月 1 日から 1992 年 10 月 20 日までに地域がん登録に登録された原発性のがん症例で、602 例の適格症例が同定され、511 人から面接調査とラドン測定の結果が得られた。65 歳未満の対照が random telephone screening と呼ばれる方法で選択された。65 歳以上の対照は Health Care Financing Administration の Medicare ファイルから選ばれた。1,061 例の適格症例から 862 例の対照が選ばれた。なお、喫煙症例には 1 例の対照、現在喫煙していない症例には 2 例の対照が選ばれた。

ラドン測定装置：alpha-track etch detector (Landauer)。これは RadTrak と同じものと思われる。RadTrak の場合、直径 3.8 cm、高さ 2.5 cm の円筒状の容器に CR-39 (polyallyldiglycol carbonate) が入っている。この装置のラドン測定はトロンのコンタミを受ける可能性がある。
(図 ラドンモニター参照)



図 ラドンモニター

ラドン測定場所：12 ヶ月以上居住した全ての家屋を対象とした。寝室と対象者が最も長い時間を過ごす居室の中で最も低い階にあるものに air-based monitor を一年間置いてラドンを測定した。地下室で週に 1 時間以上過ごすのであれば、地下室にも air-based monitor を置いた。
結果： Krewski らのプール解析では過剰なオッズ比；EOR/100 Bq/m³が Connecticut で 0.02 (95%信頼区間：-0.21, 0.51) Utah-south Idaho で(95%信頼区間：-20, 55)でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。著者らは Connecticut と Utah-south Idaho をまとめて組織型別の解析のリスク推定値を行った結果を示した。過剰なオッズ比；EOR/100 Bq/m³が小細胞がんで 0.165 (95%信頼区間：-0.35, 0.69)、扁平上皮がんで-0.176(95%信頼区間：-0.39, 0.37)、腺がんで 0.202 (95%信頼区間：-0.19, 0.59)、その他の組織型で 0.212 (95%信頼区間：-0.35, 0.78)であった

Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB, Nicholls GP, Gil-del-Real MT, Stemhagen A, Mason TJ. : Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women. (ニュージャージーの女性を対象とした屋内ラドンと肺がんの症例－対照研究) : *Cancer Res.* 1990 50(20):6520-65204. [PMID: 2208111]

New Jersey の女性を対象とした調査

対象者：症例は 1982 年 8 月～翌年 9 月までに新たに診断され組織学的に確認された原発性肺がん患者で、当初 1,306 例が同定され、その内の 994 例が調査に参加した。その中から 433 例がラドン調査に選ばれ、411 例の患者の家屋でラドン測定が行われた。診断前 10～30 年の内、1 軒の家屋に少なくとも 10 年居住した者を対象とした。対照は New Jersey の運転免許台帳または Health Care Financing Administration のファイルから、人種と年齢を層別して、症例と同じ層から同数の対照を選択した。ただし、症例が既に死亡していて、近親者を面接した場合、対

照も死亡者から選ばれ、死亡届のファイルから死亡日が最も近い者を対照とした。

ラドン測定装置：Terradex Radon Detection Products でこれは RadTrak と基本的に同じものと考えられる。直径 3.8cm、高さ 2.5cm の円筒状の容器に CR-39 (polyallyldiglycol carbonate) が入っている。この装置のラドン測定はトロンのコンタミを受ける可能性がある。ラドン測定場所：対象者が診断前の 10～30 年の間で 10 年間以上住んでいた家屋一軒で実施した。ほとんどの対象家屋で地下室と寝室で一年間測定が行われた。また、chacoal canister による測定も行われたが、これは、RadTrak による測定が失敗したときに代替として用いること、ラドンレベルが居住に適しないような高いレベルではないことを短期間に確認するなどの補助的な目的で実施されたものである。

結果：著者らの報告では、ラドン曝露により有意な肺がんの増加があったが、Krewski らのプール解析では過剰なオッズ比；EOR/100Bq/m³ が 56 (-22,297) でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析のリスク推定値は示されていないが、本文に扁平上皮がん以外ではラドン曝露によりリスクが増加する傾向があり、累積ラドン被ばく量と最も強く関連していたのは小細胞がんで、ラドン濃度と最も強く関連していたのは未分化な大細胞がんであるとの記述がある。生涯非喫煙者、一日 24 本以内の喫煙者ではラドン曝露によるリスクの増加がみられるが、25 本以上の喫煙ではリスクの増加は見られない。

Field RW. Steck DJ. Smith BJ. Brus CP. Fisher EF. Neuberger JS. Lynch CF : The Iowa radon lung cancer study--phase I: Residential radon gas exposure and lung cancer. (アイオワ州のラドン肺がん研究—第 1 段階：住宅のラドンガス被ばくと肺がん) : *Sci Total Environ.* 2001 272(1-3):67-72. [PMID: 11379939]

Iowa の女性を対象とした調査

対象者：症例は 1993 年 5 月から 1996 年 10 月までに新たに診断され組織学的に確認された原発性肺がん患者(女性のみ)で、当初 1974 例が同定され、その内の 603 例が現在住んでいる家に 20 年以上居住していた。その中から 440 例が調査に同意し 431 例でラドン測定と郵便調査による生活習慣等の情報収集が実施された。なお、組織型の情報が得られたのはその内 413 例であった。40～64 歳の対照は Iowa の運転免許台帳のファイルから、65～84 歳の対照は Health Care Financing Administration のファイルから、年齢 (5 歳階級) で層別して、症例と同じ層からほぼ同数の対照を選択し、ラドン測定と郵便調査を実施した。

ラドン測定装置：RadTrak alpha track detector (Landauer)。

ラドン測定場所：対象者が 20 年間以上住んでいた家屋一軒で実施した。現在使用している寝室と過去に使われた寝室、家事を行う部屋、屋外で一年間測定が行われた。他の建物については、ミネソタの 100 人の女性で行った調査の結果から、居住家屋の半分のラドン曝露レベルと推定した。以上のデータをもとに居住係数で重みづけして累積ラドン曝露量を推定した。

結果：Krewski らのプール解析では過剰なオッズ比；EOR/100 Bq/m³ が 44 (5,159) でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加が観察された。著者らが示した組織型別の解析のリスク推定値 (肺がんを診断される前 5～19 年の WLM が 16.95 以上の群と 4.23 以下の群を比較

したオッズ比) は小細胞がんで 1.44 (95%信頼区間 : 0.47, 4.35)、扁平上皮がんで 3.17(95%信頼区間 : 1.08, 10.06)、腺がんで 1.35(95%信頼区 : 0.65, 2.83)、大細胞がんで 3.42(95%信頼区間 : 0.93, 14.53)、その他の組織型で 2.95(95% 信頼区間 : 0.96, 9.82)であった。小細胞がんは 74 例で扁平上皮がんの 82 例とほぼ同じ症例数が得られたが、オッズ比は低く有意な増加は見られなかった。この曝露レベルではオッズ比の大きさは扁平上皮がん>大細胞がん>その他の型>小細胞がん>腺がんとなったが、他の曝露レベル群でも組織型別のオッズ比は相対的には同様のパターンを示した。喫煙を生涯非喫煙、軽度喫煙、重度喫煙の 3 群に分けて、ラドン曝露による肺がんリスクを検討したが、重度喫煙者の過剰相対リスクは重度喫煙者ではその他の群の半分以下であった。

Alavanja MC, Brownson RC, Lubin JH, Berger E, Chang J, Boice JD Jr. : Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. (非喫煙女性を対象とした屋内ラドンの被ばく調査) : *J Natl Cancer Inst.* 1994 86(24): 1829-1837. [PMID: 7990157]

Missouri I (Missouri 州の非喫煙白人女性のみを対象とした調査)

対象者 : 症例は 1986~1992 年までに新たに診断され組織学的に確認された原発性肺がん患者 (非喫煙白人女性のみ) で、538 例で電話による聞き取りと一年間のラドン測定が行われた。組織型の情報が得られたのはその内 409 例であった。30~64 歳の対照は Missouri Department of Revenue の運転免許台帳のファイルから、65~84 歳の対照は Health Care Financing Administration のファイルから、年齢 (5 歳階級) で層別して、症例と同じ層からほぼ同数の対照を選択し、電話調査とラドン測定を実施した。

ラドン測定装置 : Terradex Radon Detection Products。

ラドン測定場所 : 診断前 30 年間の Missouri 州居住の中で少なくとも一年以上居住していた家屋で実施した。寝室と台所で一年間測定が行われた。診断前 30 年間の内、78.5%の期間のラドン曝露レベルを推定できたが、その内、49.7%ポイントが現在居住している家屋での測定に基づくもので、残りの 28.7%ポイントが以前居住していた家屋での測定に基づくものであった。

結果 : Krewski らのプール解析では EOR/100Bq/m³ が 1 (<0, 42)でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加が観察された。著者らが行った組織型別の解析では、腺がん線量-反応関係が示唆され、最も高い線量群で有意なリスクの増加が観察された。

Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. : Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. (Missouri における屋外ラドン被ばくと肺がんリスク) : *Am J Public Health.* 1999 89(7): 1042-8. [PMID: 10394313]

Missouri II (Missouri の女性を対象とした調査--喫煙者、非白人を含む)

対象者 : 症例は 1993 年 1 月から 1994 年 1 月末までに Missouri Cancer Registry に新たに登

録された診断された肺がん 783 例から Missouri に居住していない女性や非原発性の肺がんを除いた 742 例を対象とした。このうち、697 例から面接調査とラドン測定が得られたが、185 例は「過去 25 年の内に少なくとも 70%の期間でラドン測定結果が得られている」という基準を満たさなかったため、残りの 512 例が解析の対象となった。この症例のすべてから組織型の情報が得られたのはその内 409 例であった。30～64 歳の対照は Missouri Department of Revenue の運転免許台帳のファイルから、65～84 歳の対照は Health Care Financing Administration から選ばれた。対照と症例で人種（白人と非白人）と喫煙歴（非喫煙者、禁煙者、軽度・中程度喫煙者、重度喫煙者）の分布を揃えるため、最初に電話による調査が行われ、これらの情報が収集された。そのうえで、年齢（5 歳階級）、人種、喫煙に分布が Missouri I と同様になるように対照が選択された。

ラドン測定：二つの手法が用いられた。一つは CR-39 surface monitor を用いた測定で、この方法では 2 インチ角の CR-39 を 20 年以上（可能であれば 30 年以上）使用したガラス（例えば鏡）に張り付ける方法、すなわち retrospective measurement が行われた。なお、ウラニウムまたはトリウムで光沢を出している可能性のある陶磁器は測定対象から除外された。もう一つは Terradex Radon Detection Products を用いた air-based measurement であった。この測定は対象者が居住している家屋で一年間行われた。

結果：air-based measurement では肺がんリスクの増加は観察されなかった。CR-39 surface monitor を用いた測定では、Krewski らのプール解析によるとは EOR/100Bq/m³が 27 (-12, 153)でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。著者らが行った組織型別の解析では、ラドン曝露量とともに小細胞がんリスクが単調に増加したが統計学的に有意ではなかった（P=0.30）。扁平上皮がんではリスクはラドン曝露が 148 Bq/m³のカテゴリーでのみ増加していたが、有意な線量－反応関係は見られなかった（P=0.06）。

以下、簡潔に欧州の研究のプール解析に用いられた調査についてコメントする。

Svensson C, Pershagen G, Klominek J. : Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure. (女性の肺がんと居住様式によるラドン被ばくとの関連) : *Cancer Res.* 1989 49(7): 1861-1865. [PMID: 2924324]

Pershagen G, Liang ZH, Hrubec Z, Svensson C, Boice JD Jr. : Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. (スウェーデン女性の屋内ラドンによる被ばくと肺がんリスク) : *Health Phys.* 1992 63(2): 179-186. [PMID: 1399616]

ストックホルム (Persshagen et al,1992HP) での研究

対象者：Stockholm 郡に住む女性。

症例：1983～1986 年までに Stockholm 郡の三つの呼吸器疾患診療部と唯一の胸部外科で診断された肺がん患者である。

対照群：病院対照群は、症例が診断された診療所・病院で当初肺がんが疑われたが、その後の検査で肺がんではないと診断された患者である。人口対照は Stockholm 郡で症例と同じ日に生

まれた女性からランダムに選ばれた。

ラドン測定装置：Track-Etch type detectors manufactured by Terradex Corporation.

ラドン測定場所：対象者が2年以上住んだ家の寝室と居間。

ラドン測定期間：1年間。

結果：Darbyらのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が 12.1(95%信頼区間：-13.5, 141.3)でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、腺がん以外でリスクが増加していた。

スウェーデン

Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjö B, Damberg L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M, et al. : Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. (スウェーデンの屋内ラドン被ばくと肺がんリスク) : *N Engl J Med.* 1994 330(3): 159-64. [PMID: 8264737]

対象者：症例は1980~1984年までに新たに Swedish Cancer Registry に登録された35~74歳の原発性肺がん患者である。ただし、1947年からスウェーデンに住んでいたものに限定された。当初1,360例が同定され、84%が組織学的に確認された症例で、15%が細胞学的に確認された症例であった。その内の994例が調査に参加した。その中から433例がラドン調査に選ばれ、411例の患者の家屋でラドン測定が行われた。診断前10~30年の内、1軒の家屋に少なくとも10年居住した者を対象とした。対照群は Statistics Sweden の人口登録から2群が選択された。第一群は症例群と年齢（5歳階級）と暦年の頻度がマッチングするように選択された女性775人、男性725人である。第2群は第一群と同様に選ばれたが、さらに生死の状況をマッチさせた。死亡の情報は Swedish Cause of Death Registry から得られた。なお、喫煙関連と関連すると思われる以下の病気で死亡した者を第2対照群から除外した：口腔がん、食道がん、肝がん、すい臓がん、喉頭がん、子宮けいがん、膀胱がん、虚血性心疾患、大動脈瘤、肝硬変、慢性気管支炎、肺気腫、胃潰瘍、暴力、中毒。この対照群は当初、女性が650名、男性が773名選ばれた。症例群と同様に、どちらの対照群からも1947年以降にスウェーデンに移民してきたものを除外した。

ラドン測定装置：NRPBが開発した容器に入ったCR39.

ラドン測定場所：寝室と居間。

ラドン測定期間：暖房を用いる季節、すなわち、10月1日から4月末日の間の3ヶ月間。

結果：1947年からの累積ラドン曝露量が推定された。著者らの報告では、ラドン曝露により有意な肺がんの増加があったが、Darbyらのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が 11 でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がん、扁平上皮がん、腺がんのいずれもリスクが増加していた。喫煙者で、とくにラドンによるリスクが高かった。

Lagarde F, Axelsson G, Damber L, Mellander H, Nyberg F, Pershagen G. : Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. (スウェーデンにおける未 (非) 喫煙者の屋内ラドン被ばくと肺がん) : *Epidemiology*. 2001 12(4): 396-404. [PMID: 11416777]

スウェーデン (非喫煙者)

対象 : 35~74 歳の女性で

対象者第 1 群 : 当初は環境タバコ煙の健康影響を調べるために実施された症例－対照研究である。症例は 1989 年 1 月から 1995 年 9 月 30 日までに Stockholm 郡で肺がんの診断・治療を担当している三つの病院に紹介された 30 歳以上の肺がん患者で組織学的または細胞学的に確認された症例。対照は症例の 2 倍程度の数が選ばれ、症例と性、年齢 (30~49、50~69、70~)、各病院のキャッチメント人口が頻度マッチングされた。

対象者第 2 群 : 当初は大気汚染、職業曝露の健康影響を調べるために行われた症例－対照研究である。症例は Stockholm 郡の地域がん登録で同定された 1985 年初めから 1990 年末までに診断され、組織学的または細胞学的に確認された 40~75 歳の症例。症例の 2 倍の数の対照が Stockholm 郡の人口登録から、症例と年齢 (5 歳階級) を頻度マッチングしてランダムに選ばれた。半分ほどの対照は更に 1990 年時点での生死を症例と頻度マッチさせた。

対象者第 3 群 : 当初はスウェーデン北部にある Ronnskarsverken 精錬所からの排気による大気汚染の健康影響を調べるために行われた症例－対照研究である。Skelleftea 自治体で 1961~1990 年に死亡した男女から症例と対照を選択した。ただし、Ronnskarsverken 精錬所作業者と鉱山労働者を除外した。症例は地域がん登録と全国死因登録 (National Cause-of-Death Registry)。対照は症例に 2 倍の数を全国死因登録から選んだ。本研究には非喫煙者だけを選んで調査対象とした。1980 年代に診断された肺がん症例 40 例と対照 78 例が用いられた。

対象者第 4 群 : 当初は、環境の健康影響を調べるために行われた症例－対照研究である。スウェーデン南西部の Gothenburg と Bohus 郡、Alvsborg 郡にある三つの主要地域病院に患者が紹介されてくる 26 の自治体を調査地域とし、75 歳未満の住民を対象とした。症例は 1989 年 1 月から 1994 年 6 月までに診断された原発性肺がん患者である。対照は性、年齢、地域を症例とマッチさせて選ばれた (出生登録で症例の次に登録された者を選んだ)。本研究には非喫煙者だけを選んで調査対象とした。肺がん症例 49 例と症例の 2 倍の数の対照が用いられた。

対象者第 5 群 : 当初は、職業曝露の健康影響を調べるために Swedish 郡で行われた症例－対照研究である。症例は 1978~1991 年までに Umea の地域がん登録に登録され、1992 年 8 月末までに死亡した男性の原発性肺がん患者である。対照は全国死亡登録から症例と、性、生年、死亡年、対応する症例が肺がんと診断された時に居住していた自治体をマッチさせて選んだ。死因が自殺または肺がんであるものを対照から除外した時の年齢、地域を症例とマッチさせて選ばれた (出生登録で症例の次に登録された者を選んだ)。本研究には非喫煙者だけを選んで調査対象とした。肺がん症例 49 例と症例の 2 倍の数の対照が用いられた。80 歳以下の症例が本研究に用いられた。

ラドン測定装置 : CR39 を用いた検出器。

ラドン測定場所 : 診断 3 年前から 35 年前までの 32 年間の期間中に対象者が 2 年以上居住した全ての家屋の寝室と居間。

ラドン測定期間 : 暖房を用いる季節、すなわち、10 月 1 日から 5 月末日の間の 3 ヶ月間。

結果：1947 年からの累積ラドン曝露量が推定された。著者らの報告では、ラドン曝露により有意な肺がんの増加があったが、Darby らのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が 23.7(95%信頼区間：-7.5, 94.6)でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がん、扁平上皮がん、腺がんのいずれもリスクが増加していた。喫煙者で、とくにラドンによるリスクが高かった。

フィンランド

Auvinen A, Mäkeläinen I, Hakama M, Castrén O, Pukkala E, Reisbacka H, Rytömaa T. : Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. (屋内ラドン被ばくと肺がんリスク：フィンランドのネステッド・症例－対照研究) : *J Natl Cancer Inst.* 1996 88(14): 966-972. [PMID: 8667427]

解析対象者の選択基準：コホート内の症例と対照を用いた研究で、一家族が一軒に住み、かつ 1967 年以前から 1985 年まで住んでいたもの。

症例：1986 年 1 月から 1992 年 3 月までに新たに Finish Cancer Registry に登録された原発性肺がん患者である。

対照：症例一例に一例の対照を生年と性をマッチさせ、コホートから選択した。対照は症例が診断されたとき生存していたものから選ばれた。可能であれば、予め代替の対照を一例選んだ。

ラドン測定装置：直径 4.5cm、高さ 1.7cm の ABS ポリマーの容器に入った polycarbonate detector foil (Makrofol polycarbonate film)を対象家屋に郵送して、一年間の測定を依頼した。装置は壁・窓から 30 cm 以上離して置くように依頼された。

ラドン測定場所：寝室と居間。

ラドン測定期間：暖房を用いる季節、すなわち、10 月 1 日から 4 月末日の間の 3 ヶ月間。

結果：ラドン測定が 150 日間以上行われなかった家屋は対象から除いた。インデックス家屋の場所に新たに建てられた家屋、大規模な改築が行われた家屋、建築年が不明な家屋は解析から除外された。Darby らのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が 3 でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がん、扁平上皮がん、腺がんのいずれでもリスク増加は観察されず、unspecified carcinoma のみ、リスクの増加が観察された(統計学的には有意でない)。喫煙者で、ラドンによるリスクが高いという傾向は見られなかった。

Ruosteenoja E, Mäkeläinen I, Rytömaa T, Hakulinen T, Hakama M. : Radon and lung cancer in Finland. (フィンランドにおけるラドンと肺がん) : *Health Phys.* 1996 71(2): 185-189. [PMID: 8667427]

フィンランド南部 (Ruosteenoja, 1996 Health Physics)

対象集団：フィンランド南部の高ラドン地域 (19 自治体、いずれも都市圏には位置していない)

に 1950～1975 年に一年以上住んだことのある男性

症例：1980～1982 年までに新たに Finnish Cancer Registry に登録された症例と 1983～1985 年に肺がん診断施設で診断された症例 318 例。ただし、この内 27 例は施設への入所または転居などの理由で対象から除外された。

対照：1980 年 1 月 1 日の National Population Registry 登録者から症例の年齢を考慮しながら選択された 1,500 例である 93 例が施設入所、死亡例で近親者なし、肺がん罹患症例であった、などの理由で除外された。送付された質問票への回答者 1,320 例の内、喫煙者全員（395 例）、禁煙者（50 例を 409 例から選択）、生涯非喫煙者（50 例を 516 例から選択）。

居住歴は対象者または近親者の面接から得られた。1950～1975 年に一年以上住んだ家屋を同定した。

ラドン測定装置：アルファフィルム。

ラドン測定場所：寝室と居間。

ラドン測定期間：暖房を用いる季節、すなわち、11 月～4 月末日の間の 2 ヶ月間。一部の家屋（587）では夏季（6～7 月）にも測定を実施。夏季の測定データを得られなかった場合には、季節の変化を考慮して累積曝露量を推定した。

結果：1950～1975 年の少なくとも一年間のラドン曝露レベルが推定された場合に解析対象とされ、この期間の累積ラドン曝露量が推定された。著者らの報告では、ラドン曝露により有意な肺がんの増加はなかった。Darby らのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が 6 でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では小細胞がんでリスクの増加はみられず、扁平上皮がんと腺がんのリスクが増加していた。ただし、いずれも統計学的に有意ではない。

チェコスロバキア

Tomásek L, Müller T, Kunz E, Heribanová A, Matzner J, Placek V, Burian I, Holecck J. : Study of lung cancer and residential radon in the Czech Republic. (チェコスロバキア共和国における屋内ラドンと肺がん調査) : *Cent Eur J Public Health*. 2001 9(3): 150-153. [PMID: 11505739]

本研究は 1960 年以降の後ろ向き追跡調査としてデザインされた。

対象者：ラドンレベルが高いことで知られる Middle-Bohemia Pluton に住む 12,004 人が追跡対象であったが、本研究では必要な情報が得られていない 201 名を除外した。追跡は対象者が 85 歳になるまで、または 1999 年末まで行われた。

ラドン測定装置：Kodak LR115 を用いたベア法。この方法がどの程度トロンのコンタミを受けうるかは、現在、放医研が検討中。

ラドン測定場所と測定期間：1991～1992 年に一軒の家屋に二個のラドン測定装置を置いて一年間測定。

結果：1999 年までに 3,606 例の死亡が確認され、観察死亡数と期待死亡数の比は 0.95 であり、追跡漏れは仮に有っても多くはないと推測される。肺がん死亡が 210 例、同定された。鉱山労

働者の調査結果から、肺がんが診断されるより 35 年以上前の曝露はリスクと関連ないと考えられ、また、ラグ時間を 5 年と仮定したため、診断前 5～35 年の曝露と肺がん死亡との関連が検討された。著者らの報告では、ラドン曝露により有意な肺がん死亡の増加が観察された。Darby らのプール解析でも percent risk increase per 100Bq/m³ が 19 で、ラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加が観察された。組織型別の解析は行われていない。非喫煙者の単位ラドン曝露当たりの肺がんリスクは喫煙者や禁煙者に比べ 2 倍近く高かったが、統計学的に有意な違いではなかった。

東ドイツ

Kreuzer M, Heinrich J, Wölke G, Schaffrath Rosario A, Gerken M, Wellmann J, Keller G, Kreienbrock L, Wichmann HE. : Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. (東ドイツにおける屋内ラドンと肺がんリスク) : *Epidemiology*. 2003 14(5): 559-568. [PMID: 14501271]

対象集団：対象地域に現在居住し、1965 年以来ドイツに住み、75 歳以下で、ウラン鉱山での作業歴がなく、カルシノイド腫瘍がなく、約一時間の面接調査を行えるほど健康で、結核の疑いがない者。

症例：1990 年 10 月から 1997 年 3 月までに Thurginia と Saxony の 5 病院で新たに診断され、組織学的または細胞学的に確認された肺がん症例。東ドイツのがん登録は統一後、登録率が顕著に落ちたので症例の把握には用いなかった。

対照：two-stage population sample が用いられた。第一段階では、旧東ドイツの中央登録事務所で約 30,000 万人の住民がランダムに選ばれた。第 2 段階では、症例と性、年齢（5 歳階級）、10 の地域をマッチさせながら 4,244 例の対照が選ばれ、1933 例が面接調査に参加した。

交絡因子等の調査：面接調査により生活習慣等の情報を得た。

ラドン測定装置：A polycarbonate detector foil (Makrofol polycarbonate film) in KfK capsule
ラドン測定場所：診断前 5～35 年に一年以上居住した家屋の寝室と居間。

ラドン測定期間：一年間。

結果：Darby らのプール解析では percent risk increase per 100 Bq/m³ が 18 でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がんでリスクの増加がみられ、扁平上皮がんと腺がんのリスクでは、関連はみられなかった。

西ドイツ

Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G, Wichmann HE. : Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. (西ドイツにおける屋内ラドンと肺がんの症例－対照研究) : *Am J Epidemiol*. 2001 153(1): 42-52. [PMID: 11159146]

対象集団：対象地域に現在居住し、1965 年以来、ドイツに住み、ドイツ語に堪能で、75 歳以下で、SDAG Wismut のウラン鉱山での作業歴がなく、結核の疑いがない者。

症例：1990 年 10 月から 1995 年 10 月までに Thurginia と Saxony の 5 病院で新たに診断され、組織学的または細胞学的に確認された肺がんで、診断から 3 ヶ月以内に面接が行われた症例。

対照：住民登録を用いて、症例と性、年齢（5 歳階級）、13 の地域をマッチさせながら選ばれた。人口密度が低く、肺がん症例が 2〜3 例程度と予測される地域ではランダム デジットダイアリングが行われた。

ラドン測定装置：A polycarbonate detector foil (Makrofol polycarbonate film) in KfK capsule

ラドン測定場所：現在と過去に居住した家屋の寝室と居間。

ラドン測定期間：一年間。

結果：診断前 5〜15 年の累積ラドン曝露が推定された。Darby らのプール解析では percent risk increase per 100 Bq/m³ が -2 でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がんでリスクの増加がみられ、扁平上皮がんと腺がんのリスクでは、関連はみられなかった。

英国

Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, Miles J, Reeves G, Fearn T, Doll R : Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. (南西イングランドにおける屋内ラドンによる被ばくと肺がんリスクの関連：症例－対照研究) : *Br J Cancer* 1998 78(3): 394-408. [PMID: 9703290]

対象集団：現在、対象地域（Devon 郡と Cornwall 郡）に居住し、過去 5〜30 年の内、20 年間対象地域に居住し、診断時または面接時に 75 歳以下であった白人。

症例：Devon 郡と Cornwall 郡の 5 つのセンターで 4 年間の肺がん症例、すなわち、Plymouth で 1988 年 7 月〜1992 年 6 月、Barnstaple で 1989 年 5 月〜1993 年 4 月、Truno で 1989 年 5 月〜1993 年 4 月、Torquay で 1989 年 6 月〜1993 年 5 月、Exeter で 1989 年 7 月〜1993 年 6 月に新たに診断された症例。

対照：対照群の一つは病院の患者から選ばれた。症例と性、生年（5 歳以内）、地域（Plymouth, North Devon +Torridge、West Cornwall、mid Cornwall、Torway、Exeter）をマッチした。喫煙関連疾患で入院したものを除外した。第 2 の対照群は対象地域の居住者からランダムに選ばれた。Cornwall では Family Health Services Authority のリストから性、年齢、居住地域の分布が症例と同様になるよう頻度マッチングされて選ばれた。当初は、Devon 郡でも同様に選ばれたが、途中で Family Health Services Authority の許可が得られなくなったため、選挙人名簿から選択された。

ラドン測定装置：Small passive detectors manufactured by the NRPBラドン測定場所：現在と過去に居住した家屋の寝室と居間。

ラドン測定期間：一年間。

結果:診断前 5～30 年の累積ラドン曝露が推定された。Darby らのプール解析では percent risk increase per 100 Bq/m³ が 4.4 (-4.5, 22.3)で、ラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がんと腺がんではリスクの増加がみられ、扁平上皮がんでは、関連はみられなかった。

フランス

Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, Vergnenegre A, Ducloy F, Laurier D. : Indoor radon and lung cancer in France. (フランスにおける屋内ラドンと肺がん) *Epidemiology*. 2004 15(6): 709-716. [PMID: 15475720]

対象集団と対象者の適格基準: 都会部でなく、かつ、ラドンレベルが高いことで知られている地域、すなわち、Auvergne、Brittany、Limousin と、一部にラドンがとくに高い地域 (rich radon-prone area) があることが知られている Langue-duc-Roussillon に過去 35 年の内 25 年以上住んでおり、面接時に 75 歳以下であったもの。

症例: 地域の 5 つの大学病院で新たに診断された原発性肺がん症例。13%が組織学的または細胞学的な確認を行えなかった症例であった。

対照: 症例と、性と年齢 (症例と 5 歳以内の差) をマッチさせ、対象地域の病院の入院患者の「プール」から選んだ。特定の病気の患者が多くならないように色々な病気の患者を対照に選んだが、喫煙関連疾患で入院したものを除外した。

ラドン測定装置: Kodalpha LR115を用いたベア法

ラドン測定場所: 一年以上居住した家屋で、現在と過去に居住した家屋の寝室と居間。

ラドン測定期間: 半年間。

結果: 診断前 5～35 年の時間加重平均を計算した。Darby らのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が 10.6 (95%信頼区間: -0.6, 41.1)でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。

イタリア

Bohicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelson O. : Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. (屋内ラドン被ばく、食習慣と肺がん: 地中海沿岸地域における症例－対照研究) : *Int J Cancer*. 2005 114(6): 983-991. [PMID: 15645434]

対象集団と対象者の適格基準: Rome を含む Lazio 地域に 25 年以上居住数する 35～90 歳の住民。

症例: Rome の主要病院である Forlanini-S. Camillo 病院) で 1993 年 11 月～1996 年 6 月に新たに診断された原発性肺がん症例。13%が組織学的または細胞学的な確認を行えなかった症例であった。

対照: 一般外科、整形外科、耳鼻咽喉科、総合内科の入院患者から、症例と性と年齢 (症例と

5 歳以内の差)、入院した病院をマッチさせ、男性では症例 1 例に対して 1 例、女性では症例 1 例に対して 2 例の対照を選んだ。ただし、喫煙・食習慣と関連する疾患（多くのがん、呼吸器疾患、糖尿病、心臓血管疾患、腎疾患の患者を対照から除外した。

ラドン測定装置：Kodak LR115 in enclosed in a heat-sealed low density polyethylene bag

ラドン測定場所：一年以上居住した家屋で、現在と過去に居住した家屋の寝室と居間。

ラドン測定期間：一年間（半年間ごと）。

結果：診断前 5～34 年の時間加重平均を計算した。Darby らのプールでは percent risk increase per 100Bq/m³ が 9.9 (95%信頼区間：-17.8, 139.7) でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析では、小細胞がん、扁平上皮がん、腺がんでは大きな違いは観察されなかった。

スペイン

Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. : Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. (スペインにおける屋内ラドンによる被ばくと肺がん：集団症例－対照研究) : *Am J Epidemiol.* 2002 156(6): 548-555. [PMID: 12226002]

対象集団と対象者の適格基準：スペイン北西部の Santiago de Compostela Public Health District（人口約 50 万人）に住む住民で、少なくとも 5 年以上連続して現在の住居に居住し、かつ、調査時点までに大幅な改築を行った住居に住んだことがなく、職業性の放射線被ばくや、調査時点までに（症例の場合は肺がんの診断時点までに）放射線による治療を受けたことがなく、呼吸器疾患や腫瘍の既往がない者。

症例：1992～1994 年までに新たに診断され組織学的に確認された原発性肺がん症例。

対照：一般外科、整形外科、耳鼻咽喉科、総合内科の入院患者から、症例と性と年齢（症例と 5 歳以内の差）、入院した病院をマッチさせ、男性では症例 1 例に対して 1 例、女性では症例 1 例に対して 2 例の対照を選んだ。ただし、喫煙・食習慣と関連する疾患（多くのがん、呼吸器疾患、糖尿病、心臓血管疾患、腎疾患の患者を対照から除外した。

ラドン測定装置：alpha-track detectors supplied by Radiation Safety Services, Inc., Morton Grove, Illinois (Barros-Dios et al., 2002, PMID:12226002)—RadTrakに近いものと思われる

ラドン測定場所：家の中で最も長い時間を過ごす部屋（通常は寝室）で、戸や窓から離れ、床から必ず 60 cm 以上の場所に測定装置を設置。

ラドン測定期間：少なくとも 90 日以上。

結果：Darby らのプール解析では percent risk increase per 100Bq/m³ が、< -10.6 (95%信頼区間：< -10.6, 58.7) でラドン曝露により統計学的に有意な肺がんの増加は観察されなかった。組織型別の解析の結果は示されていない。

5A-3 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(米原英典委員)

Harley NH, Robbins ES : Radon and leukemia in the Danish study: another source of dose (デンマークでの調査研究におけるラドンと白血病: もう一つの被ばく源. *Health Phys.* 2009, 97(4), 343-347. [PMID: 19741363]

1968~1994年のデンマークにおける小児白血病の疫学研究(2,400 の症例、6,697の対照)によって、住居でのラドン被ばくと急性小児リンパ芽球性白血病 (ALL) と間に弱い統計的に有意な関連があることが分かった。この研究で、1,000 Bq/m³ 年の累積被ばくに対する相対リスクは1.56 (95%信頼区間: 1.05, 2.30)と推定された。10年間の被ばくで、それらの相対リスクは100 Bq/m³ のラドン濃度に対応している。アルファ粒子が、ALLに関係すると考えられる幹細胞に損傷を与える経路には、骨髄へのアルファ線線量および血管中のリンパ球が多く存在する気管支粘膜への線量が考えられる。自然放射線による外部被ばく線量は約1 mSv/y¹であるが、ラドンとその壊変生成物は骨髄に等価線量としてその10~60%を追加寄与する。T (又はB)リンパ球の被ばくの他の経路は気管気管支の上皮であり、吸入されたラドン壊変生成物は気管表面の比較的小さい領域に沈着して、肺がんに関係した基底細胞や粘液細胞に有意な線量を与える。リンパ球は基底細胞と共存するが、リンパ球の数は基底細胞の半数である。100 Bq/m³ で10年間被ばくすると、これらのリンパ球への等価線量は1 Svに達すると推定される。気管気管支の上皮を循環するリンパ球はALLの前駆細胞と考えられ、この細胞の線量が比較的高いということは、白血病に関連する被ばく経路としてのこの経路の重要性を示している。

Amabile JC, Leuraud K, Vacquier B, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D.: Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis (フランスのウラン鉱山労働者における肺がんリスクの多因子解析研究: ラドン、喫煙と珪肺症) . *Health Phys.* 2009, 97(6) 613-621.[PMID: 19901596]

フランスのウラン鉱山労働者のコホート内症例－対照研究により、ラドンと肺がんの関係推定における珪肺症と喫煙について検討した。本研究のコホートには、肺がんで死亡した100人の鉱山労働者と出生時期と死亡時年齢について死亡者と合わせた500人の対照集団が含まれている。ラドン被ばくに関する情報は鉱山労働者の個人モニタリングから、喫煙に関するデータは医療記録と面接から得た。また、珪肺症については鉱山労働者としての職業病の補償の過程で行われた査定の結果を用いた。累積ラドン被ばくと肺がんによる死亡リスクとの関係をモデル化するため、条件付のロジスティック回帰と過剰相対リスク (ERR) のための線形モデルに基づいた統計解析を行った。本研究の結果、珪肺症のオッズ比は3.6; (95%信頼限界: 1.4, 8.9)で、肺がんと珪肺症の相対リスクの間の有意な関連が認められた。また、1WLMあたりの過剰相対リスク (ERR) は1.0% (95%信頼限界: 0.1, 3.5%)で、ラドンと肺がんとの関係は、喫煙と珪肺症の状態を調整した後にも残ることが明らかになった。ラドン、喫煙と珪肺症状態は、それぞれが肺がんのリスク

に特有の影響を持つ3つの要素であるといえる。この研究は、多重な被ばく源がある症例における職業的なリスク評価の複雑さを改めて思い起こさせる。

Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L : Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003(ドイツのウラン鉱山労働者のコホート研究におけるラドンとがんおよび心臓血管疾患による死亡リスク：観察期間1946-2003年). *Radiat Environ Biophys.* 2009, 49 (2), 177-185. [PMID: 19855993]

1946~1989年までの間の少なくとも6カ月間、東ドイツの旧 Wismutウラン鉱山会社に雇われた5万8987人の男性のコホートについて、がんおよび心臓血管疾患によるラドン関連の死亡リスクを調査した。2003年の終わりまでに、3,016人の肺がん死亡、肺以外のがんによる3,355人の死亡、心臓血管病による5,141人の死亡、および脳血管疾患による1,742人の死亡が観察された。このWismutのコホートについて、これまでに様々なエンドポイントからの研究がなされてきたが、本分析の目的は、それらと同じデータセットと追跡期間ならびに統計的手法を用いて、異なる部位のがんおよび心臓血管疾患に関してそれぞれのラドン関連リスクの大きさを直接比較することであった。分析の結果、推定された肺がんはラドン被ばくの増加とともに増加し、その1WLMあたりの過剰相対リスク(ERR)は0.19% (95%信頼区間：0.17%, 0.22%)であった。胸郭外気道と気管のがんでは、それより小さいが、統計的に有意の過剰の値 $ERR/WLM = 0.062\%$ (95%信頼区間：0.002%, 0.121%)を示した。この他の非呼吸器部位のほとんどのがんでは、死亡リスクはラドン被ばくとの正の相関関係を示したが、統計的に有意ではなかった。虚血性心疾患では $RR/WLM=0.0003\%$ 、脳血管疾患では $ERR/WLM=0.001\%$ であり、リスクの増加はなかった。これらの研究結果は、他の鉱山労働者研究の結果ならびにラドン関連臓器の線量計算結果と一致している。

Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A, Laurier D : Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure-risk relationship(フランスのウラン鉱山労働者におけるラドン関連肺がんリスク：被ばくーリスク関係の修飾因子). *Radiat Environ Biophys.* 2009, 48(1), 1-9. [PMID: 18949479]

本研究では、追加の5年間の追跡を含めて1999年まで更新されたフランスのウラン鉱山労働者のコホートにおける被ばく・リスク関係の分析結果を示した。この新しい分析では、長期追跡における低レベルのラドン被ばくの影響に注目し、労働の軽重などの身体的活動、鉱山の位置、職種など新しい修飾因子について考察することをねらいとしている。本コホートは5,086人の鉱山労働者を含み、30年以上の追跡により159人の肺がん死亡が観察された。分析の結果、ラドン被ばくで肺がんが増加しており、100WLMあたりの過剰相対リスク (ERR) は0.58 ($P<0.01$) で、ラドン被ばくと肺がんリスクの間に関連のあることが示された。被ばくの期間と身体的活

動は、その関係の主要な修飾因子であるように見え、重労働の方が高いリスクが観測された。被ばく期間を考慮した場合、重労働の影響が明らかであり100WLMあたりの過剰相対リスク(ERR)は 2.95 (P<0.01)であった。

Schnelzer M, Hammer GP, Kreuzer M, Tschense A, Grosche B. : Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners : results of a nested case-control study(ドイツのウラン鉱山労働者のラドン関連肺がんリスクにおける喫煙の説明 : コホート内症例－対照研究の結果). *Health Phys.* 2010, 98(1), 20-28. [PMID: 19959947]

ドイツのウラン鉱山労働者のコホート内症例－対照研究により、肺がん死亡率とラドン被ばくの関連に対する喫煙の影響について調査した。分析は肺がんで死亡した704人の鉱山労働者および個別に出生年や到達年齢が一致するように選んだ1,398人の対照群で行った。喫煙の状況は、421の症例と620の対照群について、アンケート調査と鉱山会社の健康情報記録から再構築した。ラドン被ばくデータは職業上の検査結果を用いた。累積ラドン被ばくとの関連での肺がんに関する喫煙補正のオッズ比は条件付きのロジスティック回帰で計算した。喫煙を相乗的な因子として考慮し、直線型の過剰相対リスク(ERR)モデルで、WLMあたりのリスクの増加を分析した。さらに、1WLMあたりの過剰相対リスク(ERR)に及ぼす一時的な要因の影響を調べた。その結果、肺がん死亡リスクはラドン被ばくの増大とともに増大し、WLMあたりの過剰相対リスク(ERR)は 0.25%(95%信頼区間 : 0.13, 0.46%)であることが分かった。喫煙の調整を行った結果、過剰相対リスク(ERR)は、0.23%(95%信頼区間 : 0.11, 0.46%)となり、無調整の結果やWismutコホート研究の結果と非常に近い値であった。このことから、この研究において喫煙は重要な交絡因子ではないことが明らかとなり、コホート研究でもそうであろうことが推測される。

(吉田聡委員)

Emirhan ME, Ozben CS.:Assessment of radiological risk factors in the Zonguldak coal mines, Turkey(トルコのゾングルダク(Zonguldak)石炭鉱山における放射線リスク因子の評価):*J Radiol Prot.* 2009 29 (4) 527-534. [PMID:19923646]

ゾングルダク石炭鉱山の作業区におけるラドン濃度と、これらの作業区で採取した石炭について Ra-226、Th-232、および K-40 の放射能濃度を、高分解能パッシブガンマ線スペクトロメトリーによって測定した。Rn-222 の濃度は 15~78 Bq /m³の間であり、ICRP 65 によるアクションリミット 1,000 Bq/m³よりも十分に低かった。ラドン吸引による鉱夫の年間実効線量は 60~312 μSv の間であった。石炭中の Ra-226、Th-232、および K-40 の放射能濃度は、それぞれ、13 ~164、13~215、および 344~1,100 Bq/ kg であった。ラジウム等価線量は 66 ~602 Bq /kg、空気線量率は 32~265 nGy h⁻¹、年間平均実効線量等量は 30~244 μSv であった。得られた年間実効線量は石炭鉱夫に対する放射線リスクの最小化に寄与する。

Chen J, Zhang W, Sandles DG, Timmins R, Verdecchia K.: ^{210}Pb concentration in household dust: a potential indicator of long-term indoor radon exposure(家屋内ダスト中の ^{210}Pb : 長期屋内ラドン曝露の指標としての可能性): *Radiat Environ Biophys.* 2009 48 (4) 427-432. [PMID:19756686]

ラドンは半減期 22 年の Pb-210 に壊変して行く。したがって、家屋内ダスト中の Pb-210 濃度を測定する事は、屋内ラドンレベルを同定するための代替法となり得る。この長期ラドン濃度評価のための新規手法を、カナダの 100 軒を超える住宅に適用した。その結果、家屋内ダスト中の Pb-210 濃度は屋内ラドン濃度と適度に良い相関を持つ事が示された。

Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B, Kreuzer M.: The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003(ドイツのウラン鉱夫の肺がん死亡(1946~2003)に対するラドン曝露の影響): *Radiat Res.* 2010 173 (1) 79-90. [PMID:20041762]

旧東ドイツの Wismut 鉱山では 1946~1990 年の間に集中的な採鉱が実施された。合計 58,987 名の元従業員男性はウラン鉱夫としては最大のコホートとなっており、1946 年当初から 2003 年末までの死亡が追跡されている。この研究の目的は、ラドン曝露に伴う肺がん死のリスクを 3,016 症例の肺がん死と、年間 200 万人について異なるモデルを利用して評価する事である。その他の影響因子、例えば、ガンマ線の外部被ばく、長半減期核種、ヒ素、微細粉塵、シリカ粉塵、についても解析可能である。肺がんによる標準化致死率 (SMR) は 2.03 (95% 信頼区間: 1.96, 2.10) である。肺がんによる単純コホート過剰相対リスク (ERR/WLM) は 0.0019 (95%信頼区間: 0.0016, 0.0022) である。BEIR VI モデルは、数学的に連続な過剰相対リスク (ERR) モデルと同様のリスクを与えた。連続モデルはラドン曝露に関して指数関数的効果の修飾因子と線形であり、その修飾因子は被ばく中央値における全年齢の幅、被ばく中央値以降の時間、およびラドン曝露率に依存する。このモデルにおいて、ERR/WLM の中央評価値は、30 年間の被ばく中央値の年齢、被ばく中央値以降 20 年、および平均曝露率 3 WL の条件において 0.0054 (95% 信頼区間: 0.0040, 0.0068) であった。過剰相対リスク (ERR) は曝露率が 1 単位増加する毎に 5 %減少する。過剰相対リスク (ERR) は中央値被ばく年齢が 10 年上昇すると 28 %減少し、また、被ばく中央値以降の時間が 10 年増えると 51 %減少する。ラドン曝露を評価するための手法 (計算か計測か) は過剰相対リスク (ERR) の評価に重要ではなかった。その他の影響因子は、最終的に選択した連続モデルにおいて相加的に取り扱う場合には ERR/WLM に対して極わずかな影響しか与えなかった。

Raabe OG.: Concerning the health effects of internally deposited radionuclides (体内に沈着した放射性核種の健康影響について): *Health Phys.* 2010 98 (3) 515-536. [PMID:20147792]

内部沈着放射性核種の電離放射線による線量応答関係を解析した。利用したのは、Ra-226に関するヒトのデータ、および、アルファ放出核種である Ra-224, Ra-226, Ra-228, Th-228, Pu-238, Pu-239 とベータ放出核種である Y-90, Sr-90, Y-91, Ce-144 に関する動物実験のデータである。体内への取込み経路は、経口、呼吸、注射を考慮した。寿命への影響は、平均線量率／時間／応答の 3 次元局面で記述され、それは個人の生涯における他の死因と競合する事ができる。最尤生存回帰法 (Maximum likelihood survival regression method) を用いると、がんの誘発に対する指標対数スロープ (characteristic logarithmic slope) は、アルファ線放出核種についておよそ-1/3、ベータ線放出核種についておよそ-2/3 であった。より高い平均線量率において支配的な有害効果は放射線誘発障害である一方、中間的な平均線量率においては放射線誘発がんが支配的である。がんの誘発に関する高線形エネルギー転換アルファ線 (high linear energy transfer alpha radiation) の低線形エネルギー転換ベータ線 (low linear energy transfer beta radiation) に対する生物学的効果比は、線量率に強く依存する。平均線量率が下がると、ベータ線の効果はアルファ線の効果に比べて、より急激に低下する。特定レベルのがん誘発リスクをもたらす蓄積線量は、高い線量率よりも低い線量率の場合において、より小さい。これは、明白な逆線量率効果を示している (高線形エネルギー転換アルファ線の場合は 10 倍程度、低線形エネルギー転換ベータ線の場合はおよそ 2 倍程度)。蓄積線量は長期的な放射線被ばくによるがんリスクの対処法としては正確でも適切でもない。長期被ばくに伴うがんリスクは影響を受ける組織に対する生涯平均線量率に非線形である。低い平均線量率においては、放射線誘発がんに要する潜伏期間は自然の寿命を上回る。この長い潜伏期間はそれぞれの内部沈着放射性核種の生涯仮想しきい値 (lifespan virtual threshold) (がんリスク $P < 0.001$) に帰する。若い成犬ビーグルでは、アルファ線核種による骨肉腫の誘発は、およそ 1 Gy (20 Sv) 以下では明確ではない。これは骨表面の高感受性組織について、Th-228, Pu-238, Pu-239 で最高、Ra-226 で最低である様な放射性核種の相対的な影響による結果である。経口摂取された Sr-90 による骨肉腫の誘発は、およそ 20 Gy (20 Sv) 以下では明確でない。しかし、同時に、骨に付随する組織へのベータ線照射は、およそ 10 Gy (10 Sv) で白血病と軟組織肉腫を誘発する。呼吸によって取り込まれた放射性核種は、放射線被ばくが肺内部で最も不均一に分布する場合に、肺がんに対して最も高い影響を示す。若い成犬ビーグルでは、アルファ放出核種である分散性の硝酸態 Pu-239 による肺がんは、およそ 0.5 Gy (5 Sv) 以下の蓄積線量では顕著ではない。この値は他の形態の Pu-238 と Pu-239 では相対的な影響力に応じてより高いものとなる。呼吸によって取り込まれた、比較的不溶性のアルミノケイ酸塩粒子状のベータ放出核種 Y-90 による肺がんは、およそ 5 Gy (5 Sv) 以下の蓄積線量では顕著でなく、この値は Y-91, Ce-144, Sr-90 では影響力が低下するにしたがってより高くなる。

Schmid K, Kuwert T, Drexler H. : Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine (屋内空間のラドン：環境医学において過小評価された肺がんのリスクファクター (レビュー)) : *Dtsch Arztebl Int.* 2010 107 (11) 181-186. [PMID: 20386676]

背景

産業医学の分野では、特に地下で労働する鉱夫について、ラドンが肺がんの原因である事が古くから認識されていた。しかし、最近まで室内ラドンの一般公衆に対するリスクに関する知見はほとんどなかった。

方法

最近発表されたドイツ産業・環境医学会の S1 ガイドライン、およびドイツ放射線防護委員会の最近の出版物を考慮して実施した検索によって収集した文献を解析した。

結果

屋内ラドンとその子孫核種への曝露は、一般公衆の放射線被ばくにとって主要な要因である。ドイツでは、居間と寝室のラドンの平均濃度は 49 Bq/m³ である。屋内ラドンが肺がんリスクを増加させる事は文献から明らかであり、それはおそらく、しきい値のない線形の線量—応答関係である。ラドン濃度が 100 Bq/m³ 上昇する毎に肺がんの相対リスクは 8~16 % 上昇する。職業被ばくのない一般公衆の場合、ラドンは喫煙に次いで第 2 の肺がんの原因である。

結論

予防的な環境医学の観点では、とりわけ新しい建物について、ラドン濃度が高い建物を特定すること、適切な計測を実施すること、ラドン被ばくを最小にすること、が重要である。

5B. その他（高自然放射線）

5B-1 概要（概評）

（秋葉澄伯委員）

インドや中国の高自然放射線地域住民での調査結果は低線量の電離放射線への連続被ばくや繰り返し被ばくの健康影響を考える上で重要である。この中でもインドのコホート調査は、がん罹患が得られていること、線量が対象者全員について推定されていること、生活習慣が得られていることなどから、特に重要である(Boice et al., 2010, PMID: 20518665)。インドでの調査では白血病を除くがんの線量当たり過剰相対リスク (ERR) として-0.13 (95%信頼区間:-0.58, 0.46)という値が得られた(Nair et al. 2009, PMID: 19066487)。中国での調査は、さらに低い値を示しているが、この地域で最も多いがんである肝臓がん死亡率が線量と逆相関しているものの、肝硬変と肝がんをまとめると関連が見られなくことに留意が必要である。

5B-2 これまでの重要な研究

（秋葉澄伯委員）

中国広東省陽江の高自然放射線地域の自然放射線レベルは通常の 3 倍以上のレベル (2~5 mSv/yr) であり、この地域には約 7 万人が住んでいるが、その半数が 10 世代以上にわたって住み続けている。中国衛生部工業衛生実験所（現 National Institute for Radiological Protection）の Wei Luxin 博士を中心とした中国の研究グループは 1972 年以降、放射線レベルの測定のみならず、住民への健康影響も調査し、その結果をまとめ 1980 年に Science 誌に報告した (High Background Radiation Research Group, 1980, Science)。彼等の調査によると、がん死亡は増加しておらず、むしろ対照地域に比べ少し低かった。遺伝病の増加は見られなかったがダウン症は例外で、高自然放射線地域に高かった。しかし、高自然放射線地域と対照地域で母親の出産時年齢に違いがあるなどの方法論的な問題点が指摘され、その後の調査ではこれらの問題点を考慮した検討が行われたがダウン症の増加は確認されなかった。1980 年代には米国がん研究所との中・米共同研究が行われ、女性の甲状腺結節の有病率などが検討されたが、増加は認められなかった (Wang JX et al., 1990, PMID:2335392)。1990 年代からは Wei Luxin 博士と菅原努京大名誉教授の指導の下で日中共同研究が行われてきた。これまでに公表された研究結果で重要なものは、早田勇博士（放医研、当時）の指導の下に中国の研究者らが行った染色体の研究結果で、不安定型染色体異常である環状染色体と二動原体では放射線の影響が見られるが、安定型染色体異常である転座では放射線の影響が検出できないこと、中国の高自然放射線地域の放射線レベルでは喫煙の方が放射線より染色体異常を多く誘発することなどの結果を得ている (Zhang W et al., 2004, PMID:15613790)。なお、死亡率調査では、がん、非がんとともに放射線被ばくによるリスクの増加は見られない。最近、高自然放射線地域の結核死亡率が対照地域より低いとも報告されているが、結論を得るには、さらに詳細な検討が必要である。

インド南西端、ケララ州のアラビア海に面した海岸地帯に放射線レベルと人口密度から見て世界的にも有数の高自然放射線地帯が存在している。この地域にはモナザイトを含む黒い砂が堆積しており、これに含まれるトリウム、ウランが高自然放射線の原因となっている。

なお、モナザイトにはチタニウムなどの希元素も含まれ、この地方の貴重な鉱物資源となっている。主な高自然放射線地域はケララ州 Karunagapally と Tamil 州 Manavalakurichi にあ

るが、後者に関する調査はほとんど行われていない。Karunagapally の高自然放射線地域が注目されたしたのは WHO の専門家委員会が 1959 年に Chavara と Neendakara 地域の放射線レベルが高い可能性を指摘してからのことである。この地域の人口は 1991 年の調査によると 385,103 人、世帯数約 7 万を数える。1990 年代に入ってから、Trivandrum にある地域がんセンター（ケララ大学の付属施設でもある）が Karunagapally 住民全員の生活習慣調査を行うとともに、がん登録を設立して、当地方のがん罹患率などを調査している。がん登録のデータは世界がん研究機関から出版されている「五大陸のがん」にも掲載されており、比較的信頼に足るものと考えられる。最近、まとめられた Karunagapally 地域住民約半数を対象としたコホート調査結果によると、住民の自然放射線による生涯累積線量が、がん罹患率と関連することを示す証拠は得られなかった（Nair RR et al., 2009, PMID:19066487）。直線しきい値なし仮説のもとで単位累積線量当たりの過剰相対リスク(ERR)を計算すると-0.13/Gy (95% 信頼区間：-0.58, 0.46) であった。なお、2009 年末までには、Karunagapally 地域住民全体を対象としたコホート調査から得られたデータの解析が可能になり、95%信頼区間はかなり狭まると予想されている。このインドでの調査は、①コホート研究であること（中国での研究もコホート研究）、②がん罹患例を用いてリスクを検討していること、③喫煙習慣、社会経済状態などのポテンシャルな交絡因子の情報が得られ、リスク解析で考慮されていること、④集団の規模が 10 万人を超えていて、観察人年も 150 万人年を超え、単位線量当たりの固形がんリスクを原爆被爆者コホートと比較するのに十分な統計学的検出力を持つこと、⑤原子力作業員では職場で放射線以外の発がん要因への曝露を否定できないが、この集団では職場での発がん物質への曝露の可能性は低いことなど、重要な特長を持っており、その研究結果に注目が集まっている。

[II] 非がん

1. 白内障

1.1 概要（概評）

原爆被爆者で放射線被ばく被ばくによる白内障、特に後囊下白内障の発生が知られている (Nefzger MD et al., 1969, PMID:5765953、Choshi K et al., 1983, PMID:6657922、Otake M and Schull WJ, 1990, PMID:2300666)。しきい値があると考えられており、その推定値は 1 Gy 以上と考えられている (Otake M and Schull WJ, 1990 PMID:2300666)。原爆被爆者以外でも、放射線被ばくによる白内障の発生が確認されており、幼児期に放射線治療を受けた人 (Hall P et al., 1999, PMID:10409329)、チェルノブイリ事故で放射線被ばくを受けた住民 (Day R et al., 1995, PMID:7730059)、チェルノブイリ事故の除染作業員 (Worgul BV et al., 2007, PMID:17390731)、宇宙飛行士 (Cucinotta FA, 2001, PMID:11604058) などの報告があるが、2~5 Gy 以上の線量でないと白内障が起きないと考えられている。

しかし、近年、原爆被爆者での白内障データの再解析が行われ、しきい値が存在しない可能性が示唆された (Minamoto A, 2004, PMID: 15223766; Nakashima E et al., 2006, PMID:16404173)。鎌石らの放影研の原爆被爆者のデータの検討によれば (Neriishi K et al., 2007, PMID:17903036)、術後白内障の既往の頻度は線量とともに増加しており、1 Gy 被ばくでのオッズ比は 1.39 (95%信頼区間: 1.24, 1.55) で、上向きの弯曲を示す証拠は得られなかったが、1 Gy 以下の線量範囲での線量-反応関係を検討したところ、統計学的に有意なしきい値は見いだせなかったものの、その推定値は 0.1 Gy (95% 信頼区間: <0, 0.8) であった。

原爆被爆者以外のデータでは、最近公表された米国の放射線技師の解析結果が注目されている (Chodick G, 2008, PMID:18664497)。この研究では放射線技師のコホートで質問票による調査を 3 回実施し、回答に基づいて白内障等の新たな罹患を同定した。この調査結果から、60 mGy の放射線被ばくで白内障発生率が高まる可能性が示された。

以上のように近年、放射線被ばくによる白内障が、これまでに考えられ得いたよりも非常に低い線量で発生する可能性が疑われている。

1.2 最近の重要な研究

(秋葉澄伯委員)

原爆被爆者以外でも、放射線被ばくによる白内障の発生が確認されており、幼児期に放射線治療を受けた人 (Hall P et al., 1999, PMID:10409329)、チェルノブイリ事故で放射線被ばくを受けた住民 (Day R et al., 1995, PMID:7730059)、チェルノブイリ事故の除染作業員 (Worgul BW et al., 2007, PMID:17390731)、宇宙飛行士 (Cucinotta FA, 2001, PMID:11604058) などの報告があるが、2~5 Gy 以上の線量でないと白内障が起きないと考えられている。

Chodick は白内障のない 35,705 人の米国の放射線技師 (24~44 歳) を①1983~2004 年まで 20 年にわたって追跡した (Chodick G, 2008, PMID:18664497)。1983 年に質問票の郵送によるベースライン調査が行われ、対象者の 68.2%に当たる 90,305 人が回答した。この中でベースライン調査時の年齢が 24~44 歳のものに限定され、さらに線量が極端に高いものを除外するなどして、66,379 人が残った。この中で 1994~1998 年と 2003~2005 年の 2 回の調査に回答

し、ベースライン調査の時点で白内障がなかったと判断された 35,705 人が解析対象となった。質問表から得られた情報により、追跡期間中に 2,382 例の白内障と白内障摘出術を受けたもの 647 名が質問票調査で同定された。白内障の発生時期を用いて Cox の比例回帰モデルによる解析を行った。線量が最も高い群 (平均 60 mGy) を最も低い群 (平均線量 5mGy) と比べると、ハザード比は 1.25 (95% 信頼区間 : 1.06, 1.47) で、白内障発生の有意な増加が認められた。

1.3 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(鍊石和男委員)

Chylack LT Jr, Peterson LE, Feiveson AH, Wear ML, Manuel FK, Tung WH, Hardy DS, Marak LJ, Cucinotta FA. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1: Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity (宇宙飛行士(NASCA)における白内障の NASA 研究。 レポート 1: 宇宙線曝露とレンズ混濁のリスクとの関連に関する Cross-sectional study) . *Radiat Res.* 2009, Jul; 172 (1):10-20. [PMID:19580503]

171 名の宇宙飛行士に対し、対照として 53 名の宇宙に行っていない宇宙飛行士、95 名の軍飛行士、99 名の地上勤務者について、宇宙線の水晶体混濁の重症度・進行に与える影響を 5 年に渡り調査する NASCA 調査。宇宙飛行士の皮質混濁変数は、対象に比べ有意に高かった ($P=0.015$)。銀河宇宙線は後囊下領域($P=0.056$)と数量($P=0.095$)と関連があった。後囊下面積と放射線量とは相関があった($P=0.016$)。核混濁とは相関はなかった。従来よりも低線量で発生していた。

Henderson MA, Valluri S, DesRosiers C, Lopez JT, Batuello CN, Caperell-Grant A, Mendonca MS, Powers EM, Bigsby RM, Dynlacht JR. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis(放射線で誘発された白内障の性差). *Radiat Res.* 2009, Jul; 172(1): 129-133. [PMID: 19580515]

エストロゲンカプセルを移植した雄ラット、対照として空カプセル移植雄ラット、空カプセル移植雌ラットの右目に 10 Gy 照射、2~4 週ごとに細隙灯で観察。白内障の発生は雌に比べ有意に雄ラットに高く ($P=0.034$)、進行には差はなかった。しかし、この差は、エストロゲンカプセル移植雄ラットと空カプセル移植雄ラットに差がなく、エストロゲンレベルでは説明できない。

Bigsby RM, Valluri S, Lopez J, Mendonca MS, Caperell-Grant A, DesRosiers C, Dynlacht JR. Ovarian hormone modulation of radiation-induced cataractogenesis: dose-response

studies (放射線で誘発された白内障での卵巣ホルモンの変化: 線量—反応研究). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009, Jul; 50 (7): 3304-3310. [PMID: 19255148]

卵巣摘出ラットに 2.5、 5、 10 および 15 Gy を片目に照射、卵巣摘出しエストロゲンカプセル移植のラットに 15 Gy を片目に照射、細隙灯で観察。線量増加と潜伏期は反比例。卵巣のあることが 15 Gy 照射白内障発生と関連があった。エストロゲンのレベルと白内障進行は関連があったが、飽和状態になることはなくレセプターを介した効果ではないと考えられた。

Ciraj-Bjelac O, Rehani MM, Sim KH, Liew HB, Vano E, Kleiman NJ. Risk for radiation induced cataract for staff in interventional cardiology: Is there reason for concern? (Interventional Cardiology スタッフにおける放射線で誘発された白内障のリスク: 関連の理由はあるのか?) *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010, Jun 14. [PMID:20549683]

(カテーテル) 治療循環器医および看護師と、性年齢を一致させた対照の眼を細隙灯でスクリーニングし、Merriam—Focht 修正法で後囊下変化の格付けを行なった。放射線量は質問表および面接によって計算した。治療循環器医の放射線関連後囊下混濁有病率は 52% (29/56, 95% 信頼区間: 35, 73)、看護師は 45% (5/11, 95% 信頼区間: 15, 100)、対照は 9% (2/22, 95% 信頼区間: 1, 33) であった。治療循環器医の相対リスクは 5.7 (95% 信頼区間: 1.5, 22)、看護師は 5.0 (95% 信頼区間: 1.2, 21) で、推定累積眼線量は 0.01 Gy から 43 Gy、平均 3.4 Gy、中央値 1.0 Gy であった。職業被ばくと放射線関連後囊下変化に強い相関関係が認められた。

2. 心疾患

2.1 概要（概評）

（秋葉澄伯委員）

比較的高い線量レベルの放射線治療被ばくでは、心疾患が増加したとの報告がある。具体的にはホジキンリンパ腫、乳がん、消化性潰瘍の放射線治療である。強直性脊椎炎の調査では、循環器疾患のリスクはなかった。

寿命調査コホート対象の最新の死亡率調査では、循環器、呼吸器および消化器の非がん疾患死亡で被ばくに伴う過剰リスクが観察された。過剰相対リスク(ERR)は心疾患/1Sv=0.17、脳卒中/1Sv=0.12 であった。臨床調査でも心筋梗塞の過剰発生が観察された。また、前臨床的所見を指標とした研究でも、有意な線量－反応関係が観察された。

UNSCEAR 2006 年報告書のレビューで放射線治療による心臓への高線量被ばくは循環器疾患リスクを増加させうるが、1~2 Gy 以下の線量域での心血管疾患死亡リスクは、原爆被爆者データだけが情報源となっており、他の研究では一致した証拠が得られていない。そして、生物学的機序も不明であり、1~2 Gy 以下の線量域での放射線被ばくと心血管リスクとの間に因果関係が存在することを証明する証拠は充分でないと結論した。

多因子疾患のなかでも循環器疾患は、その発症への寄与が大きく、心筋梗塞や卒中などに細分化された疾患単位間で異なる役割が考えられる喫煙・遺伝・コレステロールレベルなどのリスク因子（例、M.J. O’ Donnell et al, 2010, PMID: 20561675）を放射線リスク評価に考慮する必要がある。1~2 Gy 以下の線量域での放射線被ばくに伴うリスクは小さいと考えられ、リスクを推定するための不確実性を考えると、死亡調査だけでは不十分と思われる。循環器以外の非がん疾患の死亡に関しては更に情報が不足している。

2.2 これまでの重要な研究

（秋葉澄伯委員／吉本泰彦委員）

放射線と心疾患の関係に関する多くの研究が UNSCEAR2006 年報告書第 I 巻付属書 B 第 4 章でレビューされ、特に放射線誘発循環器疾患の機構論モデルとして微細血管構造理論、炎症理論、およびモノクローナル理論が取り上げられた。

(1) 原爆被爆者

原爆被爆者の非がんに関しては、後述の【VI】原爆被爆者にて記載する。

(2) 医療被ばく

心臓の放射線耐性は肺/腎臓と中枢神経系の間と考えられ、放射線障害として 5 年以内に患者の 5%~50%に発症する心膜炎を指標とした正常組織耐容線量は 40~50Gy とされている（Emami B et al., 1991, PMID:2032882）。しかし位置的に近い肺が照射野にあると肺の放射線耐性が考慮されるであろう。他方、主にホジキン病の放射線治療と放射線誘発心疾患の症例が 1960 年代には認識されている（Stewart A et al., 1967, PMID:6071712）。1990 年代の早期にはホジキン病および乳がんの患者の放射線治療後の心筋梗塞リスクが注目され始めた。ホジキン病の初期の調査では心臓の放射線線量は利用できなかった。以下の例では冠動脈疾患死亡群では診断後 5 年未満の死亡が 58%、同群の 81.5%が年齢 40 歳以上でホジキン病と診断さ

れた。

ホジキン病で放射線治療を受けた患者：米国とカナダで 1940~1985 年に診断されたホジキン病の患者 4,665 人が追跡調査された (Boivin JF et al., 1992, PMID:1739922)。平均 7 年間の追跡期間で 2,415 人が死亡した。冠動脈疾患で死亡した 124 例（この内、68 例が急性心筋梗塞）とこのコホートから無作為で選ばれた 489 人の対照者が比較された。対照者と比べた縦隔の照射を受けた患者の相対リスクは、冠動脈死亡で 1.87 (95%信頼区間：0.92, 3.80) と有意でなかったが、心筋梗塞で 2.56 倍 (95%信頼区間：1.11, 5.93) と有意な増加であった。化学療法を受けた患者では増加はなかった。

Adams ら (Adams MJ, 2004, PMID: 15284266) は 1970~1991 年に胸部放射線治療を受けた診断時の年齢が 6~25 歳のホジキン病の長期生存者 48 人の循環器の状態を調査し、一人を除いて心臓異常が見られた。この知見により心臓前壁への放射線照射と 25 Gy 以上の照射線量が、ホジキン病の小児に対して現在ほとんど行われなくなったという (JPLSG 長期フォローアップ委員会監訳、小児がん経験者の長期フォローアップ、2008、日本医学館)。

がんの放射線治療に比べて非腫瘍性疾患の放射線治療を受けた患者はより低い線量で被ばくした。以下の例では患者の多く (85.4%) は 35 歳以上であった。

胃潰瘍で放射線治療を受けた患者：1936~1965 年にシカゴ大学医療センターで胃潰瘍の放射線治療を受けた患者 1,859 人 (平均 22.5 年) と、他の治療を受けた患者 1,860 人 (平均 27.5 年) を 1997 年まで追跡調査した (Carr ZA et al., 2005, PMID:15708264)。放射線治療を受けた患者は心臓に平均 1.6~3.9 Gy の線量 (心臓の一部は 7.6~18.4 Gy) を被ばくしたと推定された。心臓の被ばく線量に伴って心筋梗塞死亡率は有意に増加した (傾向性の P 値=0.01)。

Mulrooney DA らは Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) に参加した 26 の施でに、1970~1986 年の間に診断・治療された白血病、脳のがん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎臓がん、神経芽腫、軟部組織肉腫、骨のがんに罹患した 21 歳未満のがん患者で 5 年以上生存していた者 14 358 人と、対照群として彼らの兄弟 3899 人を対象に後ろ向きコホート研究を行った。患者、または彼らの両親 (18 歳未満の参加者で) に対して 1995~1996 年に質問票を用いたベースライン調査を行い人口学的特質、身長、体重、健康習慣、医学的状态、診断以来行われた外科的処置などに関する情報を得た。2000~2002 年に再度調査を行って前回の調査で得た結果を確認するとともに、新たな健康事象の発生に関する情報を得た (10367 人が回答)。診断から最長 30 年までの後ろ向き追跡結果を用いて生存分析を行った。1.5Gy 以上の心臓放射線被ばくは非照射の生存者に比べうっ血性心不全、心筋梗塞、心膜性疾患、弁の異常を有意に増加させ、線量-反応関係も見られた。線量当たりの過剰相対リスク (ERR) は示されていないが、1.5Gy 以上の被ばくで相対ハザード比は非被曝群に比べて 2 倍から 6 倍増加していた。過剰リスクは診断後 30 年まで増加し続けた。

(3) 放射線誘発心疾患の線量-反応関係

(吉本泰彦委員)

McGale ら (McGale P et al., 2008, PMID: 18450809) は、電離放射線が心疾患リスクを増加させる強い証拠があると論評した。例えば、早期乳がん女性の 63 の無作為臨床調査レビュー (EBCTCG fourth cycle) で放射線治療を受けない女性に比べて放射線治療を受けた女性の心疾患死亡率は 27%高かった (Clarke M et al., 2005, PMID: 16360786)。1950 年代から 1990

年代に乳がん患者が放射線治療で心臓に受けた平均線量は 1~20Gy (典型的に 20 回分割) である。最近の放射線治療では心臓が受ける線量は減少したが、いくらかの線量を依然受けている；2006 年の英国の補助的接線乳がん放射線治療で左側に腫瘍のある女性の約半数は、心臓の前室部分と左前下行冠状動脈、心筋梗塞を生じさせるアテローム硬化症の一般的部位を含む心臓の小さな部位で 20 Gy 以上を受ける。右側患者の心臓線量は一般的に散乱線のみによるものであった。放射線治療は乳がんによる再発リスク、および死亡を軽減してきた。しかし、現在の乳がん放射線治療の長期の全体的影響は十分に理解されていない。乳がんの放射線治療の便益と放射線誘発心疾患リスクを比較することが可能となればテーラーメイド治療が可能となる。早期乳がんの治療は 0.5~5 Gy の範囲の電離放射線線量域における心疾患の長期リスクを理解する必要性を例示している。

この論評で低線量放射線 (0.5~5Gy) と循環器系疾患に関して前回行ったシステマチックレビュー(McGale P and Darby SC, 2005, PMID: 15733031) の原爆被爆者を含めた 7 つの論文に加えて 4 つの新たな論文を加えた 11 の文献を紹介している。3 つの新たな論文 (ドイツのウラン鉱夫、チェルノブイリ緊急作業員、消化性潰瘍疾患の放射線治療患者) (順に Kreuzer M et al., 2006, PMID: 16897062; Ivanov VK et al., 2006, PMID: 16505616; Carret ZA et al., 2005, PMID: 15708264) は前回と同様の方針で選んだ。4 つ目は英国 British Nuclear Fuels plc (BNFL) の研究(McGeoghegan D et al., 2008, PMID: 18319298) である。この BNFL の作業員のいくらかは >0.5 Sv 以上の累積線量を受けていた。これら 11 のうち、BNFL を含めた 5 つは心疾患リスクと放射線線量測定値、または最初の雇用年度などの代用指標の間に有意な正の相関が見られた。残りの 6 つのうち、4 つまでは正の相関があるとは簡単には言えない結果であった。これらの結果が潜在的な交絡因子或は潜在的な修飾因子によるものか解釈は困難である。他方、放射線誘発心疾患の発生機序の研究が期待されており (Schultz-Hector S and Trott KR, 2007, PMID: 17189062)、いくつかの研究で進展がみられている。放射線誘発がんと同様、放射線誘発心疾患も年齢と関連する自然誘発心疾患と区別できない。両者とも一般的な病因論的経路を少なくとも部分的には共有するとの仮定は妥当であろう。血管壁への血流による物理的ストレスの一つである血圧は内皮下の粘弾性組織により感受されており、アテローム発生部位は share ストレスが低い場所であると言われている。血管内皮細胞への放射線傷害病変および放射線誘発ストレス (炎症性変化など) と自然誘発アテロームプラークの発生機序との相互作用の可能性が考えられる。低線量域 (1 Gy 以下) の重要な影響の一つに持続的なゲノム不安定性に興味もたれている。現在のところ、DNA 鎖切断による“古典的”分子放射線生物学はこの病因経路の有意な部分で役立つのか明らかになっていない。

乳がん患者の無作為臨床試験の新たな結果が期待されるが、得られる情報は限られている。前述の EBCTCG の乳がんの無作為臨床試験レビューによれば、非照射群と比べた乳がん死亡率比は乳房切除後で 0.88 (SE 0.03)、温存外科手術後で 0.83 (SE 0.05) であった。これは乳がん死亡率における放射線治療を起因とした影響を反映している。しかし、照射を受けた患者と受けなかった患者の死亡率の差異は放射線治療の影響だけでなく、放射線治療を適用した患者と適用されなかった患者の差異によっても決定されている。また、臨床試験の対象とならなかった乳がん患者は多数存在する。例えば、米国がん登録 (SEER) の早期乳がん患者の前向きコホート研究 (Darby SC et al., 2005, PMID: 16054566) で乳がんの乳房切除患者と乳房温存外科

手術患者の診断後 10 年未満と 10 年を超えた死亡率（乳がん、その他のがん、心疾患、その他疾患、外因）の相対リスクに偶然だけで説明できない偏った結果が見られた。乳房切除後の放射線治療はリンパ節を含む場合にのみ推奨されるので予後が悪い。また、乳房温存外科手術患者すべてに放射線治療は症例されるので、放射線治療を受けない患者はかなり選択された集団である。しかしながら、驚くことにはこれらの選択バイアスは乳がん以外の疾患死亡率（乳がん以外のがん、および心疾患両方を含む）でも見られたことである。がん以外の疾患の死亡や部位不詳のがん死亡では死亡診断書の精度が疑われる。しかし、肺がん死亡(同側性/対側性の死亡比 1.42)で同様の選択バイアスが見られたことは偶然性のみで説明できないと思われた。なお、前述の EBCTCG の乳がんの無作為臨床試験レビューでも放射線治療を受けない女性に比べて放射線治療を受けた女性の肺がん死亡率は 78%高かった。

前述の米国がん登録（SEER）の早期乳がんのコホート研究では、放射線治療を受けなかった乳がん患者の心疾患死亡は右側の患者と左側の患者で差異はみられなかった。しかしながら、放射線治療を受けた乳がん患者の心疾患死亡は診断後の年数の増加に伴って増加した。これは放射線治療と心疾患死亡の増加に因果関係があることを示唆している。

これらのことから、放射線誘発心疾患の評価で今後期待される研究としてスウェーデンの Karolinska Institutet の Per Hall を責任者とするプロジェクト RACE (Radiation Associated Cardiovascular Events, <http://race.ki.se>) を紹介している。ここでは広範囲の心臓線量に関して 30 年以上追跡された女性が含まれる。スウェーデンとデンマークの乳がんと診断された女性約 6 万人のコホートの情報収集を行い 2010 年に最初の結果の報告が予定されている。

2.3 最近の主な研究

（平成 22 年度に検討した論文）

（吉本泰彦委員）

Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S, Elliott P : Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms（電離放射線の低/中程度の線量と循環器系の疾病リスク、およびそれらの考えられるメカニズムの間の疫学的関連性についてのレビューとメタアナリシス）：Radiat Environ Biophys 2009 49(2): 139-153. [PMID:19862545]

高線量の電離放射線と心臓、および冠動脈への障害の関連については確立されているが、低線量被ばくと、後に発症する心臓血管疾患の関係は、最近問題になり始め、議論を呼んでいる。本論文では、低線量、および中線量の電離放射線被ばくと、後に発症する血液循環器系疾患の間の関連についての疫学的証拠に関するこれまで行った Little らのシステマチックレビューを発展させた。疫学研究での単位線量当たりの過剰相対リスク（ERR）は少なくとも二桁に変動することが知られているが、これはリスク因子による交絡、および影響修飾の結果であろう。そしてリスク間で統計的に有意な差がある（ $P < 0.00001$ ）。分割照射の効果を調整するか、またはエンドポイント（心臓血管疾患と脳卒中、罹病率と死亡率）によって層別化を行う場合、こ

これらの差は減少するが、依然有意である。考えられる生物学的機序の一つとして、内皮細胞への障害、および後に誘発される炎症反応がある。ただこれを低線量・低線量率の被ばくへ拡張することはありそうもない。異論もあるが、Little らの最近の論文は分割低線量効果に関して、内膜での単球細胞致死に基づくより妥当な機序を提案している。疫学データとこのモデルの予測は一貫性があるが、実験的予測はまだ検証されていない。さらなる疫学および生物学的証拠によって、確たる結論が得られるであろう。

【コメント】

ここでは心臓（心疾患）又は脳（脳卒中）の平均線量が、一般的に 0～5 Gy の線量範囲の疫学研究を想定している。本論文のメタ解析の疫学研究には原爆被爆者、良性疾患の放射線治療および医療診断、職業被ばく、そして環境被ばくが含まれている。メタ解析の結果で研究間に違いが見られたように、これらの研究を一括してメタ解析することには疑問を感じる。例えば、職業被ばくで Mayak の作業者に関して、ここではガンマ線外部被ばくのリスクを対象にしたと述べているが、何人かの人達はアルファ線によって、ある組織（例、肝臓）で高い（5 Gy を相当超える）内部被ばくを受けている。また、放射線治療と関連する心臓血管疾患にしても、照射野内の心臓の特異的組織における高線量が原因なのか、例えば散乱線等を含めた平均心臓線量と関連するのか、現在のところ不確実である（PMID: 20566992 参照）。著者らの提案は、より高い線量（例、放射線治療）と関連したものと、放射線防護の主な対象である低線量・低線量率の職業被ばく、そしてその主な基本データである原爆被爆者の低線量・中程度の線量と関連する心臓血管疾患は発生機序が異なることを前提としている。その仮説として炎症性ケモカインの一つである monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 の濃度が低線量の慢性被ばくによる累積線量の増加に伴って増加し、（血中での単球の集積と接着分子の発現により単球の血管内皮への固着やマクロファージへの分化等により動脈硬化が進展することで）心臓血管疾患が増加するというモデルを提案した。

Mulrooney DA., Yeazel MW., Kawashima T., Mertens AC, Mitby P., Stovall M., Donaldson S., Green DM., Sklar CA., Robison LL., Leisenring WM.: Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the childhood cancer survivors study cohort (小児がん、および青年期のがんの成人生存者コホートにおける心臓疾患：小児がん生存者研究コホートでの後ろ向き分析)：BMJ 2009 339: b4606 (BMJ 2010 340: 34). [PMID:19996459]

目的：小児期、および青年期のがんの成人生存者における、うっ血性心不全、心筋梗塞、心膜性疾患、および弁の異常に関する罹患率とリスクを評価すること。

計画：後ろ向きコホート研究を行った。Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) に参加した 26 の施設で、1970～1986 年の間に白血病、脳のがん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎臓がん、神経芽腫、軟部組織肉腫、または骨のがんに罹患した 21 歳未満のがん患者の 5 年生存者、14 358 人と、対照群（彼らの兄弟で、3899 人のがん生存者）。対象者、または彼らの両親（18 歳未満の参加者で）が人口学的特質、身長、体重、健康習慣、医学的状态、お

よび診断以来行われた外科的処置に関する情報を質問票に回答。主な影響指標は、兄弟と比べた、がん生存者における、うっ血性心不全、心筋梗塞、心膜性疾患、および弁異常の罹患率とリスク因子であった。

主な結果：うっ血性心不全（ハザード比=5.9, 95%信頼区間：3.4, 9.6; $P<0.001$ ）、心筋梗塞（ハザード比= 5.0, 95%信頼区間：2.3, 10.4; $P<0.001$ ）、心膜性疾患（ハザード比（HR） 6.3, 95%信頼区間：3.3, 11.9; $P<0.001$ ）、又は弁異常（ハザード比=4.8, 95%信頼区間：3.0, .6; $P<0.001$ ）が兄弟よりも、がん生存者で有意に多く報告された。アントラサイクリン（anthracycline）に曝露されていない生存者に比べ 250 mg/m² 以上のアントラサイクリンへの曝露は、うっ血性心不全、心膜性疾患、および弁の異常の相対ハザードを 2 倍から 5 倍増加させた。非照射の生存者に比べ 1,500 cGy 以上の心臓放射線被ばくは、うっ血性心不全、心筋梗塞、心膜性疾患、および弁の異常の相対ハザードを 2 倍から 6 倍増加させた。がん生存者で有害な心臓影響の累積罹患率は、診断後 30 年まで増加し続けた。

結論：小児期および青年期のがんの生存者は、心臓血管疾患に関して大きなリスクにさらされている。この増加している集団を看護する場合、健康管理専門家はこれらのリスクに警戒しなければならない。

【コメント】

この文献は *BMJ* 2010 340: 34 (PMID:19996459) に EDITORIAL(Jenny and Levitt)によって要約されている。CCSS に基づく米国およびカナダの 1970～1986 年に治療を受けた小児がん、5 年生存者の心臓血管疾患の質問票による（死亡統計では確認できない）実態調査。患者または両親による回答の精度に問題を残すが、治療毒性の軽減、および/または長期健康影響の最適化のための介入によって、小児期および青年期のがん患者のがん治療を“患者に優しい”先端医療に改善するために、このような追跡調査の必要性が明らかである。心臓への放射線線量が別に推定されている(Brill, et al., 2006, PMID:16808602)。これら疾患リスクの放射線線量依存性（平均心臓線量；有意な増加は 1,500 cGy 以上）が明瞭である。線量評価に関しては PMID: 20142603, 20566992 も参照。

Little MP : Exposure to radiation and higher risk of circulatory disease. (放射線被ばくと循環器系疾患の高いリスク) : *BMJ* 2010, 340: b4326 (*BMJ* 2010; 340: 162-163) [PMID:20075149]

【コメント】

EDITORIAL (*BMJ* 2010, 340:193) に原爆被爆者に関する Shimizu らの論文 PMID:20075151 を要約しているが、EDITORIALS に表題のように放射線被ばくと循環器系疾患の高いリスクについて知見を述べたもの (PMID:19862545 を参照)。

Darby SC., Cutter DJ., Boerma M., Constine LS., Fajardo LF., Kodama K., Mabuchi K., Marks LB., Mettler FA., Pierce LJ., Trott KR., Yeh ETH, Shore RE.: CRITICAL REVIEW: Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects (クリティカルレ

ビュー:放射線と関連する心臓疾患: 現在の知見と将来展望): *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010 76(3): 656-665. [PMID: 20159360]

病理、放射線生物学、心臓病学、放射線腫瘍学、および疫学からの情報をレビューし、放射線関連心疾患 (RRHD) についての現在の知見を要約、相違点を特定して、それら相違点を埋めるために考えられる今後のいくつかの方針を概説した。

RRHD を心膜炎、心膜線維症、広汎性心筋線維症、および冠状動脈疾患に分類したが、RRHD はこれ以外にも、弁の疾患を引き起こすかもしれない。これらのいずれも放射線特異的ではない。

弁の疾患を例外にして、心内膜、心筋、そして冠動脈の障害は動物実験でも再現可能である。動物実験等から、放射線は年齢関連冠動脈アテローム硬化症のリスク因子との相互作用により、年齢関連の心筋梗塞 (MI) の頻度を増加させるか、心筋への微細血管障害の結果として急性梗塞への耐性が減少するために年齢関連の MI の致死性を高める、という仮説は妥当であろう。

胸郭の悪性腫瘍のための放射線治療から、広い範囲の臨床的な心臓血管問題が起こり得る。放射線治療技術の改良によって、特にリンパ腫に関して、心臓へのより低い放射線線量となった結果、心内膜、および心筋の放射線関連疾患は過去ほどみられない。今日 RRHD の主な臨床的発現は、おそらく冠状動脈疾患である。胸部の放射線治療は冠状動脈疾患に関するリスク因子として確立されている。放射線関連冠状動脈疾患は、一般には被ばく後少なくとも 10 年間は探知されない。RRHD が最も普通にみられるのは乳がんとホジキンリンパ腫 (HL) の患者であるが、睾丸のがん、および消化性潰瘍疾患のための放射線治療後にも報告されている。

一般集団では胸痛、および MI のような臨床的症状は、少なくとも 50 歳代になるまではほとんど見られない。対照的に、HL のために胸部照射を受け、慣例的な心臓リスク因子のない 20 歳代の若い患者で冠状動脈疾患が見られることがある。最近の研究では 40 歳前に HL の治療を受けた 5 年生存者の全心臓疾患罹病に関する一般集団と比べた相対リスクは 3~5 であった (MI 死亡相対リスクは 2~9)。Stanford の 1960~1991 年の治療を受けた患者で放射線治療に気管分岐下部遮へいが導入されたことにより、致死性の MI に関して変化はなかったが、非 MI 心臓疾患死亡に関する相対リスクは減少した。HL の治療に用いられる放射線治療技術、および化学療法プログラムは年々進歩している。しかし、カナダでは 1990 年代に治療されたアントラサイクリンを併用した放射線治療患者では、心臓疾患のために入院するリスクは依然高かった。成人より小児 HL 生存者は心臓疾患死亡率の相対リスクが高い；小児 HL 5 年生存者の米国 CCSS (Childhood Cancer Survivor Study) 研究では全心臓疾患死因に関して 11.9(95%信頼区間：9.1, 15.3)、別の研究で小児期での胸郭部照射後の MI に関して 41.5(95%信頼区間：18.1, 82.1)である。

HL の患者に比べて、乳がんの放射線治療による心臓線量は低く、心疾患リスクも小さい。乳がんでの長期生存における放射線治療の影響を調査した最初の研究は、1987 年に Cuzick らが公表した無作為試験のメタ解析である。10 年を超えた生存率が放射線治療を受けた患者で有意に低かったが、その原因となる特定の死因を確認できなかった。外科治療のみ受けたものに比べ、外科治療に加えて放射線治療を受けた女性乳がん患者は心疾患による死亡率が 27 % (2P=0.0001)増加したことが、無作為試験の EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists'

Collaborative Group) による 2005 年のメタ解析で示された。この増加のほとんどは冠状動脈疾患に起因していた。最近 EBCTCG の更新されたデータの予備的解析で、心疾患による死亡リスクは 3 %/ Gy 増加すると推定されている (2007 年米国臨床腫瘍学会)。

乳がんでは腫瘍の側性別に心疾患リスクを比較することで放射線治療の影響の信頼できる指標が得られる。右側腫瘍の女性に比べ、左側腫瘍の女性は通常より高い心臓放射線線量を受ける。放射線治療を受けていない乳がん患者では、その後の心疾患リスクは腫瘍の側性とは無関係であったが、放射線治療を受けた患者では、照射からの時間の増加に伴って、右側患者と比べた左側患者の心疾患死亡比は増加した (Darby et al., 2005, PMID:16054566 参照)。

放射線被ばく (>30Gy) と症状のある RRHD に進展するまでの長い潜伏期間 (中央値 22 年) のため、現在の放射線治療計画の心臓血管リスクを実務的な時間内で直接評価することはできない。近年の核医学の進歩によって、SPECT (単一光子放射断層撮影) を用いて治療前後の心筋の血流および機能での変化が評価できる。乳がんの左側放射線治療後 6 年においても、かなりの患者で心筋血流異常が見られた。この心筋血流異常は、心筋への微細血管障害を反映しているのかもしれない。

心疾患死亡率で線量と関連する増加 14 %/ Gy が、(約 0.5 Gy 未満ではどんな増加があるか不明であるが) 原爆被爆者の男女で見られる。少なくとも 10 年の間、かなりの健康被爆者選択効果があるので、いつ増加が始まったか不明である。しかしながら、照射から 50 年後でさえ、リスクが減少していない。臨床的知見も、線量と関連する心疾患死亡率増加を支持する。乳がん患者の無作為試験で女性に見られたもの (3 %/ Gy) より、原爆被爆者で見られるリスク (14 %/ Gy) は大きい。乳がん患者は分割照射であることが原因かもしれない。その他考えられる理由に、心疾患死亡率での日本/西欧のベースラインの相違、被ばく年齢での相違、そして乳がん放射線治療期間でのより均一性のない心臓放射線線量が含まれる。

放射線科医および放射線診療技師が、初期の時代にかかなりの分割放射線線量を受けたことは疑いがない。1897~1920 年に登録された人々に関して、その他の医療従事者と比べて、英国の放射線科医でがん死亡率が高く、登録年に伴って死亡率は減少した。対照的に、1987 年から 1920 年に登録された人々で循環器疾患死亡率は低かったが、登録年との間に傾向性はなかった。しかしながら、米国の放射線診療技師の研究では 1960 年以降に作業を開始した人々に比べて、1940 年以前に作業を開始した人々で循環器疾患の死亡率は高かった。この増加は虚血性心疾患より、むしろ脳血管疾患にほとんど起因していた。

RRHD に関する現在の知見の欠落部分を補う努力がされている。細胞的、および分子的機序に関しては動物実験に基づくプロジェクト (CARDIO RISK)、被ばくからの時間、および年齢による死亡リスクの変化に関しては左側対右側乳がん照射後の死因別死亡率の多国間研究 (COBS, Collaborative Group on Observational Studies of Breast Cancer Survivors) からのさらなる知見が期待されている。また、心臓の罹病、および考えられる修飾効果 (心疾患既往歴、そして糖尿病、腎臓病、および高血圧などの慣例的心臓疾患リスク因子) についての情報が得られるであろう (COBS: RACE, Radiation associated cardiac events)。

原子力産業作業員での放射線関連がんを研究するために開始された大規模で、長期の、一般的で特性化された線量 (ほとんど <0.5 Gy) を有するいくつかの調査も、いつかは RRHD のリスクについての情報を提供するであろう。

現在の放射線防護のガイドライン、および規制は、放射線関連のがんと遺伝性影響のみを懸念しており、RRHD は考慮されていない。医療診断を受ける多くの人々や、潜在的放射線被ばくのために職業的モニタされている人々では、実質的にすべての被ばく線量は 0.5 Gy 未満であり、現在、このような低線量で何らかの心臓リスクがあるか、放射線防護において RRHD を考慮すべきかどうかは、未だに不明である。

放射線関連心疾患の性質等についてのさらなる知見は、放射線腫瘍学ですぐにも応用されるであろう。それはまた、診断用、および職業用の被ばくに関する放射線防護方針の基盤を提供するであろう。ここで取り上げたトピックをより深く検討し、新たな知見を要約する今後の学際的なレビューが必要だ、と彼らは結論している。

Tukenova M., Guibout C., Oberlin O., Doyon F., Mousannif A., Haddy N., Guerin S., Pacquement H., Aouba A., Hawkins M., Winter D., Bourhis J., Lefkopoulos D., Diallo I., de Vathaire F.: Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer (小児がん後の長期の全死因、および心臓血管疾患の死亡率におけるがん治療の役割) *J Clin Oncol*, 2010 28: 1308-1315. [PMID: 20142603]

目的：この研究の目的は、小児がん後の長期的な全死因、および心臓血管疾患の死亡率における治療の評価である。

対象患者と調査方法：フランス、および英国で 1986 年以前に診断された小児がんの 5 年生存者、4,122 人を調査した。化学療法の情報収集されており、放射線治療を受けている 2,870 人の患者の心臓への照射放射線量を推定した。

結果：86,453 人年（平均、27 年）の追跡後、603 件の死亡例が発生した。フランス、および英国での一般集団に対し、全体の標準化死亡比（SMR）は 8.3 倍（95%信頼区間：7.6 倍、9.0 倍）と高かった。32 例の患者が心臓血管疾患で死亡した（すなわち、期待値より 5.0 倍、95%信頼区間：3.3 倍、6.7 倍多かった）。累積アントラサイクリン曝露量を 360mg/m²を超えた人々（相対リスク；RR= 4.4; 95%信頼区間：1.3, 15.3）で、心臓への平均放射線線量が 5 Gy を超えた人々（5~14.9 Gy と > 15 Gy に関して、それぞれ、RR, 12.5 と 25.1）で、心臓疾患で死亡（n=21）するリスクは有意に高かった。心臓への平均放射線量と心臓疾患死亡率のリスクに直線的な関係が見出された（1 Gy における推定過剰相対リスク, 60%）。

結論：この研究は、我々の知る限り、小児がんで放射線治療期間に心臓が受けた放射線量と長期の心臓疾患死亡率の関係を確立した最初のものである。アントラサイクリンの高い累積曝露量と関連する心臓疾患死亡率の有意な過剰リスクもこの研究は確認した。

【コメント】

英国とフランスにおける言わば CCSS 版（PMI:19996459 参照）で、8 つのがん治療センターで治療された小児がん 5 年生存者、4,122 人の心臓血管死亡率調査。平均 27 年の追跡で、603 死亡例のうち 279 例（46.3 %）は一次がんで死亡した。さらに、外因 49 人、詳細不詳の死因の死亡者 39 人、二次がん死亡者 135 人、詳細不詳の腫瘍 14 人を除く、疾患死亡者 87 人の内、心臓血管疾患が 32 例（2 例は非放射線治療）であった；心臓疾患は 21 例（1 例は非放

射線治療)。放射線治療期間に心臓へ、平均で 5 Gy を超えた患者（心臓疾患死亡 15 例）、およびアントラサイクリンを累積で 360 mg/m²を超えた治療を受けた小児がん患者（同 5 例）の心臓疾患死亡率が、有意に高いことを示した。

Bolling T., Willich N.: CORRESPONDENCE: Long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer: the problem of retrospective estimated radiation doses (投書：小児がん後の長期の全死因、および臓血管疾患の死亡率：後ろ向きに推定された放射線線量の問題) : *J Clin Oncol*, 2010 DOI: 10.1200/JCO. 2010. 28. 6872 [PMID: 20566992]

【コメント】

Tukenova らの論文 (PMID:20142603) に対する投書。Tukenova らは心臓への平均線量が 5~14.9 Gy という低い線量群で、心臓疾患死亡率の有意な増加（相対リスク=13.7、4 死亡例）を示したが、その後ろ向き線量推定についてのコメント。心臓への平均線量が心臓疾患死亡率と関連する正確な線量の反映となっているのか、照射野内の心臓への最大線量がより注目すべきものでないか議論すべきだと Bolling と Willich は述べている。

3. その他

(吉本泰彦委員／秋葉澄伯委員)

3.1 これまでの重要な研究

(1) 原爆被爆者

原爆被爆者の非がん疾患に関しては、後述の【VI】原爆被爆者にて記載する。

(2) その他放射線被ばくコホート

放射線と非がん疾患の関連について UNSCEAR 2006 年報告書第 I 巻付属書 B 第 II 章で原爆被爆者以外の放射線被ばくコホートについても要約されている(同表 1)。循環器疾患以外でも、消化器系疾患、呼吸器系疾患、感染症、および泌尿器系疾患との関連が診断用放射線被ばく、放射線職業被ばくに関するいくつかのコホートで報告されてきた。

3.2 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(吉本泰彦委員)

Meacham, LR. Sklar CA., Li, SW. Liu Q., Gimpel N., Yasui Y., Whitton JA., Stovall M., Robison LL., Oeffinger KC.: Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer (小児がんの長期生存者の糖尿病) : *Arch Intern Med.* 2009 169(15): 1381-1388 [PMID:19667301]

背景：小児がんの生存者は罹病率、および死亡率が増加するリスクにさらされている。このリスクをさらに特性化するために、小児がん生存者と、その兄弟、姉妹(同胞種)における糖尿病の有病率を比較することをこの研究は目的とした。

調査方法：1970～1986 年に診断された、北米の長期後ろ向きコホート調査である、Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) の 8,599 人の生存者と、その生存者の無作為に選ばれた兄弟、姉妹、2936 人を対象とし、主な糖尿病診断は自己申告によるものである。

結果：生存者とその兄弟、姉妹の平均年齢は、其々 31.5 歳(年齢範囲、17.0～54.1 歳)と 33.4 歳(年齢範囲、9.6～58.4 歳)であった。生存者の 2.5%で、兄弟の 1.7%で糖尿病は報告された。全身照射(オッズ比=12.6； 95%信頼区間：6.2, 25.3； $P<.001$)、腹部照射(オッズ比=3.4； 95%信頼区間：2.3, 5.0； $P<.001$)、および頭部照射(オッズ比=1.6； 95%信頼区間：1.0, 2.3； $P=.03$)を受けてリスクが増加した生存者で、肥満指数(BMI)、年齢、男女、人種/民族、世帯収入、および保険金を調整すると、兄弟より生存者が糖尿病を 1.8 倍(95%信頼区間：1.3, 2.5； $P<.001$)多く報告すると思われた。調整済モデルでは、全身照射(オッズ比= 7.2; 95%信頼区間：3.4, 15.0; $p<.001$)、腹部照射(オッズ比=2.7； 95%信頼区間：1.9, 3.8； $P<.001$)、アルキル化薬使用(オッズ比=1.7； 95%信頼区間：1.2, 2.3; $P<.01$)、診断時の年齢が若いこと(0～4 歳；オッズ比=2.4； 95%信頼区間：1.3, 4.6; $P<.01$)が糖尿病増加のリスクと関連していた。

結論：全身又は腹部照射で治療を受けた小児がん生存者に、肥満指数や運動不足と関連しないことが明白な糖尿病増加のリスクが見られた。

【コメント】

CCSS から選ばれた、小児がん生存者の糖尿病有病率に関する横断調査(糖尿病有病率に関

する情報は CCSS 2003 Follow-up Survey で得られた)。一般集団で、糖尿病は心臓血管疾患、および全死因を増加させるリスクと強く関連している。小児がん生存者で糖尿病リスクの増加があるのか決定し、リスクに影響を与えるかもしれない治療被ばくや、その他の因子を同定し、これらリスクに関して医療関係者、および生存者に警鐘することは重要である、との予見から実施された。8,599 人のがん生存者のうち、218 人 (2.5 %) が糖尿病のために投薬を受けていた；兄弟、姉妹 2,936 人中、糖尿病のための投薬 49 人 (1.7%)。生存者の糖尿病の少なくとも 79 % は type 2 糖尿病と思われた；兄弟、姉妹 80 %。兄弟、姉妹を用いない交絡因子調整モデルでは、頭部照射と糖尿病の間に有意な関連は見られなかった。神経芽細胞腫 (6.9 %) 又は Wilms 腫瘍 (9.9 %) の治療に関して、腹部への放射線線量は腹部照射 (20~30 Gy) より、全身照射 (12~15 Gy) による方が低いという。

Mudie NY., Swerdlow AJ., Gusev BI., Schoemaker, MJ Pivina LM, Chsherbakova S, Mansarina A, Bauer S, Jakovlev Y, Apsalikov KN.: **Twinning in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan** (カザフスタン核実験場からの慢性の放射線被ばくを有する両親の子における双子出産) : *Radiat. Res.* 2010 173: 829-836 [PMID:20518662]

カザフスタンのセミパラチンスク地域の人々は、ソ連によって 1949~1956 年に行われた地上核実験からの放射性フォールアウトで慢性的に被ばくした。双子出産全体、および同性、および異性の双子出産のリスクにおける放射線被ばく、およびその他因子の影響を調査した。1949~1956 年のフォールアウトに被ばくした 3,992 人の母親の出産の 141 件が双子であったことから、セミパラチンスク周辺の 11,605 件の出産での二卵性、および一卵性の双子出産率を見積もった。全体として、同性双子出産率は 1,000 当たり 7.85 (95%信頼区間 : 6.24, 9.47)、および異性双子出産率は 4.45 (95%信頼区間 : 3.23, 5.67) であった。放射線被ばくカテゴリ、主な放射線被ばく時の親の年齢、あるいは出生年の間で双子出産率は有意に異ならなかった。異性の双子出産は、母親の年齢に伴って増加した ($P_{trend}=0.04$) が、他の人口学的因子ではなかった、そして被ばく後 20 年以上のものと比較して、5 年以内に生じた出生に関して放射線被ばく後すぐに増加した、[オッズ比=4.08(95%信頼区間 : 1.11, 15.07)]；しかしながら、この影響は低線量、および高線量放射線被ばくを有する村々で同様であったため、解釈は不確かである。

【コメント】

がんの患者の治療や診断後に、双子の出産割合が高められたかもしれない、との報告が見られる。例えば、ノルウェーで 13,817 人の成人期 (初診時 15~45 歳、1971~1997 年) のがんの生存者が親となる時期 (診断後 9 ヶ月以上の出産) とかれらの子供 (1971~1998 年) に関して周産期健康調査が行われた (この論文の参考文献 1)。親の時期を迎える確率は診断後 5 年で 8 %、10 年で 14 %であった。女性より、男性の多くの患者で親の時期を迎えた。非がん集団のもの (1,850,974 件の出産で双子出産率 2.2 %) に比べて、がん患者の妊娠では多胎が多かった (双子出産率 3.3% [= (52+24)/(1479+828)])；ただ女性のがん患者の多胎は、最後の期間

(1991～1998 年)のみで多かった。女性がん患者では、帝王切開、早期出産、および低出生体重が一般集団と比べて多く見られた。がん診断前のものと比べても、がん診断後の多胎の出産が多かった。ただし、周産期死亡および先天性異常の有病率での増加は、がん患者の診断後の妊娠に見られなかった。この例では、放射線線量は評価されていない。

放射性フォールアウトと双子の関連についての調査は、Mudie らの論文が初めてであろう。本報告書で線量評価は必ずしも明瞭でないが、累積等価線量 60 cSv 未満が 80.6% $[(11,605-2,227-24)/11,605]$ を占める。双子出産率は 1,000 当たりアジアの 6 からアフリカの 40 まで (白人は中間)、地理的、および民族的に変化するという。Mudie らの論文の表 2 の主な被ばくから出生までの期間別同性/異性の双子出産率の値と、それと関連するオッズ比の値に不自然な乖離がある印象を受ける。

Akleyev AV, Dimov, GP. Varfolomeyeva TA.: Note: Late effects in hemopoiesis and bone tissue among people with incorporated osteotropic isotope ^{90}Sr (骨指向性の同位体 ^{90}Sr を取り込んだ人々における造血と骨の組織での晩発影響) : *Health phys.* 2010 98(6): 819-824 [PMID:20445388]

本研究はテチャ (Techa) 川河畔に居住して、Sr-90 を摂取し、その後長期にわたる被ばくをした集団を対象に、造血と骨の組織での放射線影響を評価することに焦点を当てている。結果 : 1. 慢性放射線被ばく開始後の長期間後 (50 年以後)、約 1.8 Gy (平均線量 0.66 Gy) に達する赤色骨髄線量を有する数少ない人達のみが、高度の末梢血白血球減少症であった。そして、被ばく群での好中球減少症、リンパ球減少症、および血小板減少症の罹患率は、対照群のものを超えることはなかった。Techa 川河畔の村々の住民の造血系の自然回復を、我々の観察の結果は示唆している。このように、低線量から中程度の線量の範囲での長期慢性被ばくへの造血の適応機序は、十分に効果的である。2. Sr-90 を取り込んだ人々、および対照群の約半分は、様々な段階の骨粗鬆症によって示される骨組織での変化があった。年齢が女性での骨組織退縮の決定的因子であるが、男性では骨粗鬆症の程度において、Sr-90 の影響の傾向性がいくらか見られる。

【コメント】

Techa 川河畔の村々の住人、約 3 万人は、川に放出された放射性廃棄物 (1950～1956 年) により、放射線に慢性的に被ばくした。内部照射の累積骨表面線量の約 87 % が Sr-90 に起因したという。2,739 人 (男 1,139 人 1950 年の平均年齢 19.5 歳、女 1,600 人平均年齢 23.2 歳) の造血系の経年変化に関する (2001 年まで継続した) データが維持されてきた。1950、1951 年の赤色骨髄への最大線量率は 0.29 Gy /year、最大累積赤色骨髄線量は 2.2 Gy。同線量率は急激に減少 ; 平均線量率は 1951～1955 年、1956～1960 年、および 1961～1965 年で、それぞれ 0.03、0.01、および 0.005 Gy /year。白血球数 (主にリンパ球と好中球) の最も有意な減少は最初の 10 年間で観察。1986 年以降有意な差がなくなるまで、35 年に亘って被ばく群で白血球数 (主に好中球) が少なかった。最初の 10 年間は好中球の減少が見られたが、1960 年以降は増加を始めた。1976 年以降は、好中球減少症の罹患率は、対照群を超えることはなかった。リ

ンパ球数の減少が見られたのは、最初の 5 年間でだけであつた。減少が見られた血小板数は、10 年後には正常になった。また、血小板減少症の罹患率は、登録された 1956 年以降対照群と差がなかった。最近では骨密度に興味を持たれている。79 人（男性 29 人、女性 50 人）の Tetsu 川河岸の住民と、対照者 318 人について X 線密度測定法（デンシトメトリ）による骨密度指標（T-score、同性の若い成人との比較）に関して年齢（平均 65 歳）と骨表面線量（平均 1.47 Gy）について解析。骨密度の低下と高齢化の関係は、特に女性で明瞭であつた。骨表面線量と骨密度との関係は見られなかった。また、男女 50 人の患者で骨格の Sr-90 生涯含有量（全身カウンタ、1992～1996 年、平均 10.1 kBq）を測定。骨格の Sr-90 生涯含有量と骨密度に、負の関係が男性（Spearman の順位相関係数 $\gamma_s = -0.44, p = 0.06$ ）でいくらか見られた。（女性では $\gamma_s = 0.14, p = 0.42$ ）。

Wang SI., Lee LT., Zou ML., Fan CW., Yaung CL.: Pregnancy outcome of women in the vicinity of nuclear power plants in Taiwan（台湾での原子力発電所近郊における女性の妊娠終結）: *Radiat Environ Biophys* 2010 49: 57-65. [PMID:19834728]

原子力発電所へ近いことによる住民女性における異常な妊娠終結のリスクの増加の有無の調査が、この研究の目的。この生態学的研究は、2001～2004 年に台湾、健康省、健康促進局が設立した健康サービス出生報告データベースを用いた。妊娠終結に関して、“施設近郊”と“非施設近郊”のグループを調査するために χ^2 検定を適用。さらに、原子力発電所近郊での居住が、何かの異常な妊娠終結と関連していたか調査するために、ロジスティック回帰が行われた。5,679 人を含む対象者からのデータに基づくと、“施設近郊”と“非施設近郊”の群の妊娠終結の間に相違は観察されなかった。“非施設近郊”群に対して“施設近郊”を比較すると、考えられる交絡因子を考慮した後の、調整済みオッズ比は、其々、死産に関して 1.20 (95%信頼区間: 0.56, 2.56)、未熟児出生に関して 1.21 (95%信頼区間: 0.95, 1.53)、低出生体重に関して 1.04 (95%信頼区間: 0.79, 1.37)、そして先天性異常に関して 1.58 (95%信頼区間: 0.85, 2.93)であつた。原子力発電所近郊での居住が、妊娠中の異常な健康状態を引き起こす有意な因子でないことを、研究の結果は示唆している。

【コメント】

台湾では現在、三つの原子力発電所（台湾北部の金山[1978 年～、基数 2]、国聖[1981 年～、基数 2]、および台湾南部の馬鞍山[1984 年～、基数 2]）が操業している。本研究は、原発近郊（5 地区；1 町 4 村）と対照地区（3 地区；3 村）の 2001～2004 年の住民女性の、異常な妊娠終結（死産、未熟児出生、低出生体重、先天性異常）についての横断研究である。このデータ解析で、原子力施設近郊の妊娠女性と、新生児の健康状態を理解することが目的であつた。考えられる交絡因子として、母親の年齢、週齢、母体の健康状態、出産時特別処置の有無、帝王切開による調整が行われた。これらのいくつかは異常な妊娠終結と強く関連する（例えば、死産と週齢/ 帝王切開、未熟児と週齢（定義）/ 母体の健康状態/ 出産時特別処置/ 帝王切開、低

体重と週齢、および先天性異常と週齢/ 母体の健康状態/ 出産時特別処置)。原発施設からの距離、線量等についての評価ではなく、また想定される線量 (0.2 $\mu\text{Sv/h}$) も大変低いため、行政単位に基づいた“施設近郊”地域グループに関する調整済みオッズ比の値はほとんど有用性がない。選ばれた地域グループ間の異常な妊娠終結の頻度が、調査期間 (2001~2004 年) で差が偶然見られなかった、と考えることもできるであろう。

Lin CM., Chang WP., Doyle P., Wang JD., Lee LT., Lee CL., Chen PC.: Prolonged time to pregnancy in residents exposed to ionizing radiation in cobalt-60-contaminated buildings (Co-60 汚染ビルで電離放射線に被ばくした居住者の妊娠までの長期化した時間): *Occup Environ Med* 2010, 67: 187-195. [PMID:19773284]

人間の生殖能に放射線が影響を与えるかを調査することを目的として、台湾での Co-60 汚染ビルに居住する人々を対象に、妊娠までの時間を指標とした検討を行った。

台湾の四つの郡で 1983~1985 年建設の 200 人以上の居住者用ビルに Co-60 に汚染された鉄材を使用。1992 年 8 月の事件発覚までに、1 万人以上の市民がガンマ線に被ばく。これらの人達の多くは 2 年から 13 年の間、これらのビルに居住し被ばく。参考集団と比較した汚染ビル ($> 5\text{mSv/year}$) に居住し、避妊を行わない夫婦の妊娠までの時間 (time to pregnancy, TTP) に基づいたハザード比を、生殖能比 (fecundability ratio = fecundity ratio) として解析。被ばく夫婦 124 組の 357 件の妊娠のうち、母親が居住前 113 件、居住期間 183 件、および転出後 61 件 (父親ではそれぞれ 101 件、195 件、61 件と若干異なる)。母親が居住期間中に妊娠した場合のみ生殖能比 = 0.75 (95%信頼区間: 0.61, 0.92) と低かった。しかし参考集団に比べ (225 組の 612 件の妊娠の 13%、80 例)、汚染ビルの住民における人工中絶の割合が高かった (調査対象の被ばく夫婦 244 組で面接完了の 133 組の 405 件の妊娠の 20%、78 例; 解析集団 124 組の 357 件の妊娠 18%、65 例)。考えられるいくつかの潜在的交絡因子から、妊娠順位のみが TTP 解析の調整に使用。ヒトの性行動が TTP による生殖能の指標に与える影響と、汚染ビルからの放射線被ばくの影響が区別できるのか疑問; 参考集団と汚染ビルの住民で、知られない交絡因子が存在するのかもしれない。“妊娠の認識”までの TTP を用いた評価でなく、低線量・低線量率の職業被ばくと妊娠への影響を、より直接的に評価したいいくつか疫学調査がこの論文で引用されている。例えば、英国のカンブリア州での 1950~1989 年の単胎児の記録から、Sellafield 再処理施設の男性放射線作業者に見られた死産 (130 例、死因別は 1961 年以降 73 例) と生産児 (9,078 件) が確認されている (この論文の参考文献 5; PMID:10543666 参照)。設定されたコホートでは、父親の外部電離放射線への妊娠前までの全被ばく (年間要約線量合計 ASD) と死産の間に、正の関連が見出された (調整済みオッズ比 = 100 mSv 当たり 1.24, 95%信頼区間: 1.04, 1.45, $P = 0.009$)。フィルムバッジ記録を用いたコホート内症例-対照研究でも、ほぼ同様の結果が見られた。しかし症例-対照研究の結果から、妊娠前 90 日までの線量 (ASD90) に関しては、ASD の案分計算に疑問が見られた。すなわち、妊娠前 90 日までの線量と死産との関係は明確でなかった。1950~1989 年の間に経年的に死産率の急激な減少があり (年間 1,000 出生当たり 25 から 5)、non-Sellafield、Sellafield コホート間、および Sellafield

コホート内の放射線作業者と非放射線作業者間でバイアスがあるのかもしれない。他方、英国の 46,396 人の原子力作業員へ送付された家族調査では、胎児死亡/ 先天異常は男性作業員の職業被ばくと関連がなかった。モニタされた女性作業員で、線量との関連は明瞭でないが、流産（117 例、オッズ比=1.3, 95%信頼区間：1.0, 1.6）と死産（13 例、オッズ比=2.2, 95%信頼区間：1.0, 4.6）が高かった。女性作業員で先天異常との関連はなかった（参考文献 4；PMID:11073016）。

【Ⅲ】 胎児被ばくによる影響

1. 概要（概評）

（吉本泰彦委員）

放射線の胎芽、および胎児への影響は ICRP Pub 90（2003 年）に要約されている。100 mGy を十分下回る胎児線量に関しては、胚の致死的影响、および奇形の放射線リスクは非常に小さいと期待されない（ICRP Pub 103）。胎児被ばくの生涯がんリスクは、大きくて小児期早期の被ばくのものと同様であろうとされる。なお、受胎前の放射線による次世代への遺伝的影響は現在までヒトでは認められず、胎児被ばくとは区別すべきである。

重度精神遅滞： 100 mGy を超える胎児線量では異常な妊娠終結（死産、奇形、精神発達障害）のリスクが器官形成期と胎児期の初めで最も高いと思われる。また、ニューロン成分が急速に増殖し、ほとんどの神経芽細胞（neuroblast）の脳皮質への移動が起こる受胎後 8～15 週で放射線感受性が高い。実際、後述するように胎内で原爆放射線に被ばくした子供で小頭症や重度精神遅滞が見られた（Otake M and Schull WJ, 1984, PMID:6539140）。

がん： ICRP は 100 mGy 未満の胎児線量でも、妊娠のほぼ全期間を通して、胎芽/胎児はほぼ同程度に、放射線のがん誘発リスクがあると想定している（ICRP Pub 84）。胎内被ばくの最大の症例－対照研究であるオックスフォード小児がん研究（OSCC）は 10 mGy 程度の X 線によりあらゆる種類の小児がんをほぼ同程度（約 1.4 倍）に増加させることを示した。Wakeford と Little（Wakeford R and Little MP 2003, PMID: 12943238）は胎内原爆被爆者で小児がんの増加が見られなかったとの調査結果は OSCC の調査結果と矛盾するものではないと結論した。胎内被ばくによる生涯がんリスクのヒトデータは限られている。ICRP の 2007 年勧告では、胎内被ばくによる放射線誘発がんリスクは小児期早期のそれと同程度と判断している。しかしながら、胎内被爆者集団の過剰生涯がんリスクは小児期で被ばくした原爆被爆者のそれより低い可能性も最新の報告（Preston DL et al., 2008, PMID: 18334707）で示唆された。また、マウスの動物実験でも胎仔被ばくによるがんリスクが若年期被ばくのリスクほど高くないことが知られてきた（Nakano M et al., 2007, PMID: 17523844; ICRP Pub. 90）。さらに、胎児期の被ばくに関する動物実験では、器官形成期以前より、胎児期早期で放射線発がんの感受性が高いと推論されている。（ICRP Pub. 90）

甲状腺がん： 胎内被ばくによる部位別がん生涯リスクの推論はさらに不確実性が高い。ほとんどが非致死性の甲状腺がんと小児期の放射線被ばくの関連性は早くから懸念されていた。米国のある病院で 1932～1948 年の診断時 18 歳未満の 28 例のがん症例の内、10 例が生後 4 ヶ月から 16 ヶ月の乳幼児に胸腺の照射を受けていた。15 歳未満で被ばくした 5 つのコホートの解析で 5 歳未満の被ばくで過剰相対リスクが最も高いとの証拠が見出された（Ron E et al., 1995, PMID: 7871153）。他方、本胎内原爆被爆者の甲状腺疾患の有病率の調査で確認された 5 例の甲状腺がんの診断時年齢はすべて 30 歳以降の成人期のがんであるが、被ばく時の週齢は 20 週齢までが 2 例、30 週齢以降が 3 例であった。ヒトの甲状腺は約 12 週齢でその機能を開始するが、細胞の増殖率は週齢 11-20 週で最も高いことが剖検例から最近示唆された。最近メタ・アナリシス（例えば、Baker PJ and Hoel DG, 2007, PMID: 17587361）の影響もあって、統計的に有意でないリスク推定値もしばしば提示されることが多いが、その過度な解釈は避けるべきであろう。

2. これまでの重要な研究

Otake M, Schull WJ : *In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment.* (原爆放射線への胎内被ばくと精神遅滞 ; 再評価) : *British J Radiology.* 1984, 57: 409-414. [PMID:6539140]

Otake と Schull は胎内で原爆放射線に被ばくした子供の重度精神遅滞のリスクを評価した。受胎後 0~8 週の被ばくでは重度精神遅滞は見られなかった。重度精神遅滞のリスクが最も高かったのは受胎後 8~15 週の被ばくで、そのリスクはそれ以降の被ばくに比べて 5 倍以上高かった。この決定的な時期では被ばく線量と重度精神遅滞のリスクは線形の線量-反応関係を示し、リスクは 40 %/ Gy であった。なお、15 週以降の被ばくでは線量-反応関係は線形でなく、しきい値が存在するようであった。

Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. : *Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84.* (原爆放射線へ胎内で被ばくした子供におけるがんリスク) : *Lancet.* 1988 Sep 17;2 (8612): 665-669.[PMID: 2901525]

吉本らは広島・長崎での原爆投下により胎内で原爆放射線に被ばくした子供たちの被爆 40 年後のがん罹患率(1950~1984 年、18 例)を調査した。14 歳までのがん、すなわち小児がんは 2 例しか観察されなかったが、2 例とも高線量の放射線に被ばくしていた。胎内で 0.30+Gy の被ばくを受けた場合、がんの発症時期が早まるだけではなく、その後も過剰リスクが観察された。

DeLongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Preston DL. : *Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992.* (胎内または小児で被ばくした原爆被爆者のがん死亡率、1950 年 10 月~1992 年 5 月) : *Radiat Res.* 1997 Mar;147(3):385-395.[PMID: 9052687]

DeLongchamp らは胎内で 0.01Sv 以上の線量に被ばくした胎内原爆被爆者 807 人、線量が 0.01Sv 以上の被ばく年齢 6 歳未満の原爆被爆者 5545 人、および対照群 (線量 0.01Sv 未満又は非被ばく) 10453 人に関して 1950~1992 年のがん死亡率を解析した。解析は主に到達年齢 17~46 歳に生じたがん死亡に限定された。胎内原爆被爆者では 10 人のがん死亡(白血病 2 例、婦人科系のがん 3 例、消化器がん 5 例) が観察され、線量当たりの過剰相対リスク(ERR)は 2.1 /Sv (90%信頼区間 : 0.2, 6.0)であった。この胎内原爆被爆者の過剰リスクは出生後 5 歳までに被ばくした原爆被爆者のものと有意に異ならなかった。胎内原爆被爆者の僅か 2 例に基づく白血病死亡率は対照群と比べて高かったが (P=0.054)、線量と有意に関連していなかった。男性白血病 1 例を除く残り 9 例は女性であった、そして女性で有意な過剰がんリスクが観察された ; 婦人科系のがん、および消化管がんいずれにおいても有意。

Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K, Kasagi F, Shore RE. : Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. (胎内または小児期で被ばくした原爆被爆者の固形がん罹患率) : *J Natl Cancer Inst.* 2008 Mar 19;100(6):428-436. [PMID: 18334707]

Preston らは広島・長崎の胎内原爆被爆者 2452 人と 6 歳未満で被ばくした原爆被爆者 15388 人の到達年齢 12～55 歳の固形がん罹患率を調べ、それぞれ 94 例と 649 例の固形がん症例を同定した。過剰相対リスク (ERR) は胎内原爆被爆者 (50 歳時 ERR /Sv =1.0、95%信頼区間 : 0.2, 2.3)と 6 歳未満原爆被爆者 (50 歳時 ERR/Sv =1.7, 95%信頼区間 : 1.1, 2.5)両者とも線量に伴って増加した。胎内原爆被爆者と小児期原爆被爆者の二つのコホートを結合した解析では過剰相対リスク (ERR) は到達年齢に伴って減少した (P=0.046)。

Imaizumi M et al.: Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero (胎内で被ばくした原爆被爆者における甲状腺疾患) : *J Clin Endocrine Metab.* 2008, 93(5): 1641-1648.[PMID18319305]

Imaizumi らは胎内で原爆放射線に被ばくした子供の 2000～2003 年の間に実施された健康診断データから線量が推定されている 319 人に基づいて、原爆放射線と様々な甲状腺疾患の関連について解析した。甲状腺結節と線量に有意な関連はなかったが、1 Gy でのオッズ比は 2.78 (95%信頼区間 : 0.50, 11.80; P=0.22) で、小児で被ばくした場合の値と似ていた。甲状腺自己免疫疾患の有病率も被ばく線量と有意な関連を示さなかった。

Tatsukawa Y et al: Cardiocascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978-2003: *Radiat Res* 2008, 170(3): 269-274. [PMID:18763869]

Tatsukawa らは胎内で原爆に被ばくした子供 506 人と小児期に被ばくした 1,053 人の 1978～2003 年の間に実施された 2 年ごとの健康診断データを解析した。胎内被ばく群で、致死症例を加えた場合、高血圧を含む心臓血管疾患の増加が示唆されたが、他の疾患の増加は認められなかった。

【IV】 生物学的指標

1. 概要(概評)

(岩崎利泰委員／秋葉澄伯委員)

(1) 染色体異常

放射線被ばくは染色体異常を生じることが知られている。染色体異常は安定型と不安定型に分けられる。安定型染色体異常をもつリンパ球は細胞分裂を経ても残り、被ばく後、長期間を経ても観察される。一方、不安定型染色体異常をもつリンパ球は細胞分裂で均等に分配されず、時間とともに減少する。末梢リンパ球を用いた研究で、安定型染色体異常は不安定型染色体異常より頻度が高いことが知られているが、この違いには主に放射線以外の要因が関与していると考えられている。染色体異常の頻度は年齢とともに増加することが知られており、不安定型で 1.7/1000 細胞/100 歳 (Tonomura et al., 1983, REAID : 2183013)、安定型では年齢曲線は下に凸となり、次式に従うと報告されている (Sigurdson AJ, 2008, PMID:18337160): 転座の頻度 = $100 (\exp(-7.925) + \exp(-9.284) * (\text{age} * \exp 0.01062 * \text{age}))$ 。

in vitro で、細胞に急性のガンマ線照射した場合の二動原体の誘発率としては 1.5~2/100/Gy、X 線で 3/100/Gy 程度と考えられている (Edwards AA, 1997, PMID: 9355855)。in vivo では末梢リンパ球の寿命を考える必要があり、一度限りの放射線被ばくを受けて染色体異常を引き起こした細胞の寿命が短ければ、in vivo で観察される線量当たりの染色体異常頻度は、in vitro で観察される値より小さくなると推測される。原爆被爆者では、現在でも、被ばくと関連した安定型の染色体異常がみられ、線量当たりの頻度は 8/100CEs/Sv と推定されている (Stram DO et al., 1993, PMID: 8210335)。医療 X 線では、エネルギーは 100 keV 未満であり、安定型の染色体異常である転座の頻度は、100 cell equivalents (CEs) 当たり 5/Gy equivalents/Gy 程度と推定されている。一方、このエネルギー域の X 線では、不安定型の染色体異常である二動原体の線量当たり出現頻度は安定型より 3 倍ほど高いと推定されており、15/100 CEs/Gy と推定される (Bhatti P, 2007, 1752385)。医療 X 線被ばくより高いエネルギーのガンマ線被ばくでは、転座の頻度は 1.5/100 cell equivalents/Gy と考えられている (Edwards AA et al., 2005, PMID:15928034)。

(2) γ H2AX

放射線の生物学的線量評価手法としては染色体異常が最も感度が高く信頼性の高い指標とされている。しかしこれは経験が必要とし、かつ熟練者でも長い解析時間を要するため、スループットをあげるための自動化の試みや、他の指標の検討が行われている。二重鎖切断に対する細胞の初期段階の反応の一つとして有核細胞のクロマチンの一部を構成するヒストンのサブクラスの一つである H2AX の 139 番目のセリンにリン酸化がある。このリン酸化された H2AX (γ -H2AX と呼ばれる) に特異的な蛍光抗体を用いることで核内で形成された γ -H2AX のフォーカスとして個々の二重鎖切断部位を可視化することができる。なお、これにフローサイトメトリー法を用いれば、感度は落ちるがさらにハイスループットを得ることができる。

γ -H2AX は電離放射線被ばくでも生じることが確認されているが (Rogakou EP et al., 1998, PMID: 9488723, Rogakou EP et al., 1999, PMID:10477747, Burma S et al., 2001, PMID: 11571274)、Rothkamm と Löbrich は MRC-5 細胞で線量が 1.2 mGy と 2 Gy の範囲で γ -H2AX のフォーカス形成数を検討した (Rothkamm K and Löbrich M, 2003, PMID:12679524)。この

実験では 1.2 mGy から 2 Gy までの範囲で、照射直後の細胞当たり γ -H2AX のフォーカス形成数に直線的な関連が見られた。しかし、修復の過程を経た後では直線的関係は見られず、照射 24 時間後に観察すると線量にかかわらず 10 個に一個の細胞でフォーカス形成数が見られた。この γ -H2AX のフォーカス形成頻度は 1.2 mSv の照射直後に生ずる頻度に相当する。なお、1 mGy ではヒトの線維芽細胞の核に平均して 1 つの電子トラックを生ずるので、それ以下の線量では 1 つの細胞における傷害は線量に比例せず、傷害される細胞の割合が線量に比例するものと推測される。

2. これまでの重要な研究

(秋葉澄伯委員)

(1) 染色体異常

原爆被爆者

原爆被爆者の非がんに関しては、後述の【VI】原爆被爆者にて記載する。

原子力作業員

Evans らは原子力造船所作業者 197 人（平均年齢 36 歳）から血液を得て、放射線被ばく線量と染色体異常との関連を検討した (Evans HJ et al., 1979, PMID:763341)。総数で 43,715 個の細胞を調べた。放射線のソースは主に原子力潜水艦の原子炉で中性子およびガンマ線を放出しているが、被ばくはほとんどガンマ線によるものとしている。回帰分析で推定された線量ゼロでの二動原体の頻度は 1.85 (SE=0.35)/100CEs で、線量当たりの二動原体の頻度増加は $1.40 \pm 0.48/100\text{CEs/Gy}$ と推定された。無動原体染色体+二動原体染色体+環状染色体では、線量ゼロでの頻度は 4.06 (SE=0.61)/1000cells で、線量当たりの二動原体の頻度増加は $2.99 \pm 0.568/100\text{CEs/Gy}$ と推定された。なお、最近の被ばくに限定した場合、線量当たりの染色体異常頻度は前述の値より高かった。

医療 X 線技師

米国国立がん研究所の Bhatti らが米国放射線技師の調査結果を報告したが、転座と骨髓線量との関連を検討して、 $9/100\text{CEs/Gy}$ という結果を報告している (Bhatti P, 2007, PMID:17764108)。2008 年に同じ研究グループの Sigurdson らは赤色骨髓線量と転座頻度の関連を検討し、4 (95%信頼区間: 2, 7; $P < 0.001$) という値を報告した。

高自然放射線地域住民

中国の工業衛生実験所の Wang らは広東省陽江地域の高自然放射線地域で米国国立がんセンター Boice 博士らと共同研究を実施した (Wang et al 1990, PMID:2335392)。この調査は 50 歳以上の女性を対象にし、甲状腺の異常を検討することを主な目的として実施されたが、高自然放射線地域と対照地域でそれぞれ 100 人の住民から血液を得て、住民の末梢リンパ球を得て染色体異常の頻度を調べた。各々の地域で 10,000 のメタフェーズを調べたが、安定型の染色体異常 (Translocation, inversion, deletion) の頻度は 100 メタフェーズ当たり、高自然放射線地域で 0.29、対照地域で 0.18 であった。しかし、両地域での頻度の違いは統計学的に有意

ではなかった ($P=0.14$)。一方、不安定型の染色体異常には統計学的に有意な違いが観察され ($P=0.04$)、100 メタフェーズ当たりの頻度は高自然放射線地域で 0.16、対照地域で 0.06 であった。

この地域では、その後、日中の共同研究も行われた。Hayata らは高自然放射線地域で 27 人の成人と 6 人の子供、対照地域で 25 人の成人と 8 人の子供から血液を得て、末梢リンパ球の染色体異常発現頻度を調べ、自然放射線への被ばく線量との関連を検討した (Hayata I et al., 2004, PMID:15162045)。この研究では、アロカのポケット電子線量計 (PDM101) で 24 時間、または、TLD (ナショナル 200S) で 2 か月個人線量を測定し、年齢を乗じて累積線量を推定した。この研究では、不安定型の染色体異常に関しては平均して一人当たり 2,600 の細胞が調べられ、安定型の染色体異常に関しては平均して一人当たり 4,741 細胞が調べられた。これらの数は、前述の Wang らの研究 (一人当たり 100 細胞) と比べ、はるかに多い。成人のみを対象に比較した場合、高自然放射線地域住民での不安定型の染色体異常頻度は対照地域と比べ有意に高かった ($P<0.001$) が、安定型の染色体異常の頻度には有意差がみられなかった。線量当たりの異常染色体出現頻度は計算されていないが、論文に示された図から、不安定型染色体異常については、1~1.5/100CEs/Gy 程度ではないかと推定される。この値は、Wang らの報告で示された高自然放射線地域と対照地域の不安定型染色体異常の出現頻度の違いとも、ほぼ一致する。放射線技師での結果は高自然放射線地域での結果より高いようにも思われるが、推定値の信頼区間の幅が広いこと、高耳前放射線地域の主な放射線源であるトリウムは 640 keV と推定されており、医療 X 線よりかなり高いことなどを考慮する必要があるだろう。

Forster らはインドのケララ州の高自然放射線地域と対照地域で 248 家系 (988 人) を対象に調査を行い、ミトコンドリア DNA の塩基配列を調べたところ、高自然放射線地域の家系で germ line の突然変異が有意に ($P<0.01$) 多かった。著者らは、ミトコンドリア DNA の hot spot (これは、最近の少なくとも 6 万年における進化の過程で突然変異が多い部位である) における変異が高自然放射線地域住民で促進されていると結論した (Förster C et al., 2002, PMID:12438700)。

Premi らは、ケララ州の高自然放射線地域で 390 名、対照地域で 790 名の男性から血液を得て、Y 染色体を調べ、住民の自然放射線への被ばくが interstitial polymorphism の頻度と関連していると報告した (Premi S et al., 2009, PMID:19242544)。Azoospermia factor (AZF) 領域 (遺伝子 AZFa, b, c をコードした領域) における micro deletion の頻度が高自然放射線地域住民で対照地域に比べ高かった。この変異が通常の遺伝様式で子孫に伝わるのであれば、父子間に共通に見られるはずであるが、これらの変異は父子間に共通ではなかった。この結果は germ line DNA に異常がないことを示唆している。著者らは、放射線被ばくで局所的な傷害が起こるものの、germ line DNA には異常を生じない何らかのメカニズムがあると考えている。また、高自然放射線地域住民で、SRY 遺伝子や CDY1 遺伝子のコピー数増加・遺伝子多形が観察され、SRY 遺伝子の転写の促進が観察された。

(2) γ H2AX

Löbrich らは、線量評価が明確にされている X 線 CT 検査を受けた健常人 13 人とがん患者 10 人のリンパ球を採取し、 γ -H2AX の挙動を解析した (Löbrich et al., 2005, PMID:15956203)。

その結果、 γ -H2AX のフォーカス数は、X 線 CT 検査によって被ばくした線量(約 3~30 mGy)に依存して増加することが分かった。しかし、いずれの被ばく線量においても γ -H2AX のフォーカス数は 24 時間後にはバックグラウンドレベルまで減少しており、*in vitro* 実験の結果のように γ -H2AX のフォーカス数が残存することはなかった。また、興味深いことに照射後の γ -H2AX のフォーカス数の減少速度はリンパ球でも線維芽細胞でも同様であり、著者らは、この結果も γ -H2AX のフォーカス形成が二重鎖切断修復をよく反映することを支持していると考えている。Lobrich らはさらに、放射線治療後に重篤な副作用がでた一例の患者では、放射線照射後の単位線量当たりの過剰フォーカス形成が健常者より多く、また、24 時間後も γ -H2AX のフォーカスが残存していた。この患者から得た線維芽細胞を用いて H2AX とパルスフィールドゲル電気泳動法による解析を行ったところ、この患者では DNA 修復に重大な異常があることが分かった。

3. 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(丹羽太貫委員)

Brooks, AL, Eberlin PE, Couch LA, Boecker BB. The role of dose-rate on risk from internally-deposited radionuclides and the potential need to separate dose-rate effectiveness factor (DRED) from dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF). (放射性核種の内部沈着によるリスクに関する線量率の役割と線量率効果係数と線量線量率効果係数を分ける必要性) *Health Phys.* 2009, 97:458–469.[PMID: 19820455]

1980年にNCRPは遷延照射による生物損傷とリスクについての低下を補正する低線量率の線量・線量率効果係数を提案した。さらに全線量が低い場合における損傷は、非線形的に低下することも観察された。それゆえICRPは、低線量と低線量率をの効果を統合してDDREFの値として単一の2という値を定めた。本論文は、イヌについての放射性核種の吸引についての膨大なデータセットを再評価し、放射性核種による遷延照射で大線量になる場合のこの係数については、2つに(DREFとDDREF)わけの必要がある可能性が示された。最近の低線量と低線量率での分子・細胞・動物レベルの機構研究では、遷延照射の効果は、適応応答と防護応答により大きく影響される。本論文では、ベータ・ガンマ放射核種を吸入したイヌについての本論文における重要な点は、(1)線量と線量率での発癌の効果が不連続であることから、低線量率照射では機構が異なる、(2)低線量率では、非癌疾患、発癌頻度、あるいは寿命短縮は、高い肺への総線量(25 Gy)にいたるまで認められなかった、(3)総線量25 Gy以下のイヌをまとめると、肺がんの頻度は自然肺がんの頻度よりも低いことが認められた一方で、全ての核種をまとめると、高線量での肺がんの増加が顕著であった、(4)非常に高い線量では、心臓と気管・気管支のリンパ節での血管腫が認められた、(5)イヌの肺がんのDREFは35にもなること、(6)線量あたりの寿命短縮の程度は、核種の半減期に依存して増加し、Y-90は、Sr-90にくらべて8倍も効率が良いこと。これらは、とりわけ放射性核種により大きな不均等な分布をもつ大きな線量が内部被曝で与えられる場合、DDREFとDREFは異なる値を設定せねばならないことを示唆

している。これは核物質の降下、核事故、核テロなどで放射性核種の体内沈着による肺の被曝に起因するリスクは、予測されているよりも相当に低い可能性を示している点で、重要である。

【コメント】

本論文は、1970年代に出された一連の論文にある実験データを再評価して結果に基づいたもので、線量率効果について興味深い知見がえられている。本論文の実験では、4種類の放射性核種(Sr-90、Y-90、Y-91、Ce-141)を吸着させた珪酸アルミニウム粒子を吸入で投与して肺に沈着させたビーグル犬を、3,000日から6,000日の生涯飼育を行って影響を見ている。結果は要旨に述べたとおりであるが、それらの結果から低線量域で用いるDDREFと、高線量域でも用いられるDREFを区別すべきとの結論に達しているが、これについては、用語の是非から始まって議論が分かれるところであろう。ただ、肺の総線量が25 Gy以下では癌も出ず、また寿命短縮でも影響がないという結果は、いささか驚くべきで、遷延照射でのリスクを考える上で、大変重要な知見である。またこれらの半減期が異なる核種を用いて、線量率が高いほど速やかに、またより低い線量で種々の影響がみられるという点も興味深い。アルファ線放出核種で同様の研究を行えば、さらにいろいろな情報が得られる可能性があり、本論文は重要なインパクトを与えうる研究として、評価に値する。

生物学的線量測定 染色体異常

(岩崎利泰委員)

Hille A, Hofman-Hüther H, Kühnle E, Wilken B, Rave-Fränk M, Schmidberger H, Virsik P. Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients (前立腺がん患者放射線治療後のリンパ球における自然発生および放射線誘発染色体不安定性および染色体異常の持続) . *Radiat Environ Biophys.* 2010, 491: 27-37 [PMID:19760427]

この論文は、放射線治療を行う前の前立腺がん患者と、年齢を揃えた健康なドナーのリンパ球について、自然誘発および *ex vivo* での放射線誘発染色体異常を比較し、放射線治療後の染色体異常とその持続性を評価したものである。

102人の前立腺がん患者から、治療前に血液サンプルを得て、無動原体染色体断片過剰数および二動原体染色体を調べた。加えて、10名の患者のサブグループについて、治療前、治療中、治療後、1年後の2番および4番染色体の単純な交換型転座について、FISH法(蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション)で評価した。これらのデータを、10人の年齢を合わせた健康なドナーの血液サンプルの結果と比較した。

治療前の患者のリンパ球で、自然誘発の無動原体染色体断片と単純な交換型転座が有意に増加していることを見出した。リンパ節転移の有無による差は見られないことから、この結果は、染色体の不安定性が患者で生じていることを示しているものと考えられた。

一方、*ex vivo* 照射誘発変異については、照射により顕著な増加が観察されたが、患者と健康な人の間で有意な差は見られないことから、患者のリンパ球においても、DNA二重鎖切断に対する十分な修復能があることが示された。

染色体異常の頻度は放射線治療により有意に上昇したが、治療後一年経過した後の頻度につ

いても、治療直後のものとほぼ同様の結果を示し、この期間、染色体の不安定性が持続していたと考えられた。

以上の結果から著者らは、前立腺がん患者は自然誘発染色体不安定性の上昇で特徴づけられることを示唆しているとした。ただし、患者で DNA 二重鎖切断修復能の違いが見られなかったことから、この不安定性はそれ以外の機能欠損によるのではないかと考察している。

また、放射線治療によって誘発される染色体損傷が、治療後 1 年間持続するとした。ただ、この持続性については、線量や背景の疾病等の違いはあるが、次の論文やこれまでの知見と必ずしも一致しておらず、今後これらを総括した検討が必要と思われる。

Vinnikov VA, Maznyk NA, Lloyd D. Delayed chromosomal instability in lymphocytes of cancer patients after radiotherapy(放射線療法後のがん患者リンパ球における遅延性の染色体不安定性) *Int J Radiat Biol*, 2010, 86: 271-282 [PMID: 20353337]

この論文は、20 名の子宮がん患者における、Co-60 を用いた放射線治療前後の末梢血リンパ球について、染色体型異常を受けた細胞で、その後に染色分体型の切断の上昇が観察されるかという、遅延的染色体不安定性 (delayed chromosomal instability; DCI) を検討するための細胞遺伝学的解析を行ったものである。特に、G₀ 期に染色体型異常を直接誘導したことが、G₂ 期での自然に生じる染色分体型切断を増加するかという点と、染色体異常が初代のリンパ球からその培養子孫細胞に伝達されることが、染色分体型以上の増加の必要条件かという点に着目して検討した。

放射線治療前、放射線治療の 1~2 日後、および一年後に採血し、リンパ球を全血培養で 50 時間および 100 時間培養した。分裂中期細胞を蛍光色素とギムザ染色による FPG 法で染色し、染色体型および染色分体型異常を、最初の細胞分裂 (M1) のものと、三回目以降 (M3+) のものについて解析した。その結果、放射線治療により放射線特異的な染色体異常の有意な増加とともに、染色体型異常を既に持つ細胞に染色分体型異常が統計的に過剰に見られ、これにより DCI が確認されたとした。

この DCI は試験管内の細胞分裂を経ても残り、放射線治療後の過剰な染色体型と染色分体型を併せ持つ細胞の頻度は、M1 でも M3+でも 3×10^{-3} /細胞であった。しかし生体内での時間経過に関しては、それとともに DCI を示すリンパ球の割合は減少し、放射線治療一年後には、治療前の水準である 1×10^{-3} /細胞に戻った。

以上の結果から、DCI は治療放射線照射後のヒトリンパ球の子孫細胞でも観察されたが、その影響は一年後には減少し、このことは患者の照射された幹細胞の子孫細胞は、DCI を示す新たな娘細胞を作らなかったことを示していると結論付けた。ただし、転座に伴う DCI は評価していないので、1 年後の DCI は過小評価の可能性が残っていることも指摘した。

上で述べたように、この論文では先の論文と異なり、1 年後の染色体異常頻度は減少しており、背景等が異なるものの結果は一致していない。この影響の持続性と不安定性の問題については、リスクとも潜在的に関係する可能性が考えられることから、今後とも注意が必要である。

生物学的線量測定 小核形成

Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, Spadoni I, Vano E, Picano E. Cumulative Patient Effective Dose and Acute Radiation-Induced Chromosomal DNA Damage in Children with Congenital Heart Disease (先天性心疾患を有する小児患者の累積実効線量と急性放射線誘発染色体 DNA 損傷) . *Heart*, 2009, 96(4): 269-274. [PMID: 19687017]

複雑な先天性心臓病を持つ 59 名の子供 (平均 2.8 ± 3.2 歳) の累積線量を推定し、そのがんに対する生涯寄与リスク (LAR) を決定するにあたり、線量の確認のための直接的な生物学的線量測定として心臓カテーテル法処置後に小核形成法により DNA 損傷を評価した論文である。

全患者について、診断・治療の記録から累積線量を実効線量(mSv)で推定し、BEIR VII 報告にしたがってがんの生涯寄与リスクを求めた。生涯累積線量の中央値は 7.7 mSv (分布は 4.6 ~ 41.2mSv) で、線量の 95% は心臓カテーテル法処置と CT によるものであった。致死とそれ以外のがんの生涯寄与リスクについては、1 歳の子供で、男性が 1/382、女性が 1/156 と推定された。

さらに、このうち 18 名 (平均 5.2 ± 5.7 歳) についてはカテーテル処置前と 2 時間後に末梢血リンパ球を採取し、小核形成法により DNA 損傷を評価した。その際の線量としては面積線量 (DAP; Gy cm²) を用いた。小核頻度の中央値は、照射前のベースライン (6 個/1,000 細胞) に対して処置後に有意に上昇 (9 個/1,000 細胞、 $P=0.02$) した。ただし、DAP と小核頻度の間の有意な相関は見られなかった。

以上この論文では、小核形成を線量推定の補強として用いたものであるが、結果として、先天性心臓病の子供は有意な累積線量に被ばくしていることを明らかにしている。著者らはこれに基づき、子供の線量の最適化を厳密に行うことが必要であることを強調している。

Eken A, Aydin A, Erdem O, Akay C, Sanal HT, Soykut B, Sayal A, Somuncu I. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of hospital staff occupationally exposed to low doses of ionizing radiation (低線量電離放射線で職業被ばくした病院職員の末梢血リンパ球の細胞遺伝学的解析) *Toxicol Ind Health*. 2010, 26(5): 273-280. [PMID: 20371634]

この論文では、医療従事者における低線量放射線被ばくの遺伝毒性影響を評価するために、40 名の放射線医学職員と 30 名の同じ病院に勤務する、年齢、性別および喫煙状況の分布を揃えた対照群について、末梢血リンパ球の細胞質分裂阻害小核形成 (CBMN) と、姉妹染色体交換 (SCE) の解析を行ったものである。

解析前 6 ヶ月間の個人線量計の記録に基づく線量の中央値は 0.17 mSv で、分布は 0.1 ~ 3.86mSv であった。小核の頻度は、被ばく群 ($6.88 \pm 2.54/1000$ 二核細胞) で対照群 ($5.50 \pm 2.00/1000$ 二核細胞) に対して有意 ($P<0.05$) な増加が見られたが、SCE については有意な結果が得られなかった。

著者らは以上から、線量限度以下の低線量の慢性的な被ばくによっても小核形成の頻度が上がる結果が得られたとし、CBMN を SCE より感受性が高い評価法であると評価している。

ただし、ここで検討した集団の平均被ばく線量は小さく、小核形成の頻度に有意な影響がみられたとする報告は全面的には信用し難い。小核形成に関しては、過去のより高い平均線量を示す集団に対する研究でも、低線量で必ずしも一致した結果が得られていないことから、それらを含めた総合的な評価が必要となるだろう。

生物学的線量測定 それ以外の指標

Premi S, Srivastava J, Chandy SP, Ali S. Unique signatures of natural background radiation on human Y chromosomes from Kerala, India (インド、ケララ地方におけるヒト Y 染色体への自然バックグラウンド放射線のユニークな特徴) . *PLoS One*. 2009, 4(2): e4541, [PMID: 19242544]

著者らは、ヒト Y 染色体を、組換えを起こさず、男性の各細胞に一本しかないという特徴から、放射線誘発の遺伝的变化を検討する理想的な候補と考えて、自然バックグラウンド放射線の影響を検討するための指標として用いた解析を行った。自然放射線のレベルが世界平均より高いことで知られるインド・ケララ州の Chavara、Thevara 地区の二世代 390 人の男性の Y 染色体を調べ、790 人のインドの他の地区の男性（うち 390 名が南インドの年齢をマッチさせた群、400 名は他の地区より）をコントロールとした。

その結果、90%以上の被ばく地域の男性の Y 染色体上で、無精子症因子 (Azoospermia factor; *AZF*) a、b、c 領域にランダムなマイクロデリションを検出し、また 80%以上について 11 の Y 染色体関連遺伝子の遺伝子内縦列重複と遺伝子コピー数変異 (CNP) を検出した。一方、常染色体の Y 染色体関連 *CDY* 遺伝子の相同遺伝子については、ほとんど影響が見られなかった。*AZF* の a 領域において、約 25%の被ばく地域の男性が精子形成関連遺伝子である *DBY* 遺伝子の欠失を示したが、隣接する *USP9Y* 遺伝子と *UTY* 遺伝子には影響が見られなかった。以上、高自然放射線被ばくと Y 染色体上のいくつかの遺伝子重複や配列多型に相関が観察された。著者らは、重複による CNP や、併せて観察された *SRY* 遺伝子の転写促進について、Y 染色体の機能喪失に至る突然変異負荷を補償するためのゲノム戦略ではないかと、考察している。

興味深いことに、これらのすべての変化は、末梢血リンパ球でのみ観察され、精子サンプルでは見つからなかった。著者らは、これは高自然放射線からの生殖系列 DNA を保護する先天的な機構の可能性を示唆するとしている。そして今後、さらに大人数で、他の Y 染色体関連部位の解析や、常染色体遺伝子のゲノム解析を行っていくことで、高自然放射線が、ヒトゲノムに対し構造的・機能的に与える影響の全体像やその機構に対して新しい知見を与えるかもしれないとしている

Jovicić D, Milacić S, Vukov TD, Rakić B, Stevanović M, Drakulić D, Rakić R, Bukvić N. Detection of premature segregation of centromeres in persons exposed to ionizing radiation(電離放射線に曝露された人々の早期動原体分離の検出) *Health Phys*. 2010, 98(5): 717-727. [PMID: 20386201]

通常の細胞分裂においては、分裂後期の段階で染色体を構成する二本の染色分体の分離が行われる。早期動原体分離（Premature centromere division ; PCD）は、本来分離する前の段階である前中期から中期に動原体領域が分離し始める現象である。このような動原体の機能喪失は染色体異数性と関連があると考えられており、染色体の不安定性をもたらす可能性が示唆されている。この論文では低線量被ばくを受けている労働者について、通常の細胞遺伝学的指標に加えて PCD の頻度を測定し、PCD が職業被曝のバイオマーカーとなるかを検討した。

30 名の被ばく労働者（平均被ばく線量 13.32mSv、分布 4.81～24.76 mSv）と、23 名の年齢および総労働期間をそろえた対照群について、末梢血リンパ球を採取し、ギムザ染色と 18 番染色体の動原体領域の FISH を行い、通常の染色体異常測定と PCD の測定を行った。通常の染色体異常については、染色分体切断、染色体切断、無動原体断片、二動原体、環状染色体を測定し、そのいずれについても被ばく群で有意に頻度が高い結果を得た。

一方、PCD についても、PCD を持つ分裂中期細胞数（MPCD）、PCD を持つ染色体総数（TPCD）、末端動原体染色体の PCD を持つ分裂中期細胞数（MAPCD）、PCD を持つ末端動原体染色体総数（TAPCD）のいずれの指標でも被ばく群で有意に高いという結果を得た。さらに生涯総実効線量と染色体異常および PCD との間に、高い正の相関が観察された。なおこの結果では、染色体異常と PCD のいずれについても喫煙との関連性は見られなかった。

以上の結果から、PCD を、染色体不安定性を表す指標として考え、職業被曝をした個人のバイオマーカーとして適切と考えるべきだとした。

Fachin AL, Mello SS, Sandrin-Garcia P, Junta CM, Ghilardi-Netto T, Donadi EA, Passos GA, Sakamoto-Hojo ET. Gene expression profiles in radiation workers occupationally exposed to ionizing radiation（電離放射線を職業上被ばくした放射線作業者の遺伝子発現）. *J Radiat Res*, 2009, 50: 61-71. [PMID: 19218781]

この論文は、新しい低線量長期被ばくのバイオマーカーを探索することを目的として、cDNA マイクロアレイを用いて、職業的な放射線被ばく歴を持つ 14 名と、持たない 9 名について、末梢血リンパ球の遺伝子発現プロファイルを観察したものである。被ばく歴を持つ集団の総累積線量は平均 7.67 ± 10.16 mSv（0.696～39.088 mSv）であった。

その結果、全 78 遺伝子について統計学的に有意な発現量の変動が見られ、うち、発現量増加が 21 遺伝子、減少が 57 遺伝子であった。それらの中には、ユビキチンサイクル（*UHRF2*, *PIAS1*）、DNA 修復（*LIG3*, *XPA*, *ERCC5*, *RAD52*, *DCLRE1C*）、細胞周期制御／増殖（*RHO1A*, *CABLES2*, *TGFB2*, *IL16*）、ストレス応答（*GSTP1*, *PPP2R5A*, *DUSP22*）といった遺伝子が含まれていた。著者らは、これらの中から慢性的低線量被ばくのバイオマーカーが得られる可能性を示唆し、さらにそういった被ばくの労働者から変化が検出できたことは、長期的な遺伝的不安定性やがんといったものも含めた、生物学的な影響が見られないような線量を求める必要があるのではないかと提言している。

ただし、これは一例の報告であり、また論文に含まれる情報が少ないため、再現性についてはわからない。今後の同様な試みの報告でその有効性が確認される必要があるだろう。

生物学的線量測定 職業被曝

Zakeri F, Hirobe T, Akbari Noghabi K. Biological effects of low-dose ionizing radiation exposure on interventional cardiologists (IVR を行う心臓専門医における低線量電離放射線被ばくの生物学的影響) *Occup Med(Lond)* 2010, 60: 464-469. [PMID: 20519631]

インターベンショナル心臓専門医（以下 ICs）が高い放射線被ばくを受けがちであることから、ICs において低線量 X 線被ばくが染色体やその他のいくつかの細胞および液性免疫の指標に与える影響を評価した論文。37 人の ICs と、その対照として年齢、性別、勤務期間（最低 5 年、平均 12.1 年）をそろえ、勤務内容に放射線被ばくを伴わない 37 名の臨床医について検討した。被ばく量については、どの個人も ICRP の線量限度を超えず、平均年間線量は 8.14 ± 7.81 mSv/年、最近 5 年間の総線量は 30.5 ± 24.3 mSv であった。細胞遺伝学的解析として染色体異常解析を行い、免疫学的解析として、フローサイトメトリ、ELISA、免疫拡散法による解析を行った。

細胞遺伝学的解析結果として、異常を持つ細胞全体、染色体断片を持つ細胞、二動原体および環状染色体異常を持つ細胞の頻度が、被ばく群で有意に高く、傾向としては過去の同様の解析と一致していた。ただし総線量との間に有意な正の相関は認められなかった。著者らは、細胞分裂を経るにつれて生体内から減少していく不安定型染色体を 5 年間という比較的長期間の線量と比較していたためではないかとして、今後安定型について検討を行う予定とのこと。

免疫学的解析結果としては、活性化マーカーの CD69 が、ICs の PHA で刺激した CD4 陽性 T 細胞で有意に上昇していることが示された。また血清中の IgG が ICs で有意に上昇していたが、雇用期間や被ばく率との間の相関は見られなかった。サイトカインについては、IL-2 の有意な上昇と、IL-10 の有意な現象が観察されたが、いずれも雇用期間や被ばく率との間の相関は見られなかった。白血球数、CD3+、CD4+、CD8+T 細胞数、CD19+、CD16+56+細胞数や、IFN- γ 、IL-4、IL-6、IL-8 については有意な差がみられなかった。以上のように、いくつかの指標で細胞応答の刺激やサイトカイン生成の変動が観察されたが、過去の同様な解析と比べて一致しない部分もあり、これについては被ばく率や、被ばく期間、免疫状態の変動やサンプルサイズによるのではないかと考察している。また、IL-2 の上昇と IL-10 の減少については、ヘルパー T 細胞の免疫活性化プロセス全体の重要な段階を示しているのではないかとし、マウスへの低線量一回照射で IL-2 分泌刺激により IgG 合成能が上昇するとの報告を引用して、一回照射と慢性被ばくの違いがあるものの、ホルミシスの機構である可能性があるとしている。また、CD4 陽性 T 細胞の機能のうち、IL-4 および IL-5 産生は放射線で大きく減退することが知られており、著者らも以前 IL-5、IL-10 が減少するとの報告を行っていた。今回 IL-4 の減少は見られたが、有意ではなかった。これについては、線量率の低さが原因ではないかと考察している。

以上の結果で生物影響が観察されたことを踏まえた提言として、ICs に対して放射線安全の認識と放射線防護の訓練が必要という主張を行っている。

全体としてあまりはっきりしない結果であり、今後さらにデータを蓄積する必要があるものと思われる。また、横軸として 5 年線量を採用しているが、その総線量に対する細胞遺伝学的指標の線量応答が見られず、また、その平均線量である 30 mGy に対する二動原体および環状染色体異常の被ばく群での増加は、一般的な急性 X 線照射の線量応答から求められる増分とほ

ば同じで、慢性の長期的被ばくの影響としては高い値を示す等、線量についての再検討も必要かと思われる。

Yong LC, Sigurdson AJ, Ward EM, Waters MA, Whelan EA, Petersen MR, Bhatti P, Ramsey MJ, Ron E, Tucker JD. Increased frequency of chromosome translocations in airline pilots with long-term flying experience (長期間の飛行経歴のある定期航空パイロットにおける染色体転座頻度の増加). *Occup Environ Med.* 2009, 66(1): 56-62. [PMID: 19074211]

この論文では、航空機乗務員の被ばくの生物学的線量推定に関しては、従来は不安定型染色体異常を中心とした解析が行われてきたが、あまり有意な結果が得られていなかったとして、安定型染色体について検討している。

83 名の航空機パイロットと、年齢をそろえた 50 名の対照群の末梢血リンパ球について、FISH 法で転座を調べた。負の二項回帰モデルを用いて転座頻度と被ばく状況、飛行年数との関連を評価し、年齢、診断 X 線、軍事飛行について調整を行った。

結果として、調整済み平均転座頻度に関してパイロットと対照の間に差は見られなかった。しかし、パイロット間での内部比較を行うと、調整済み平均転座頻度は飛行年数と有意な関連性が見られ ($P=0.01$)、その率比は飛行年数一年の増加に対して 1.06 (95%信頼区間: 1.01, 1.11) および同 10 年に対して 1.81 (95%信頼区間: 1.16, 2.82) であった。パイロットを飛行年数で 4 分した時、飛行期間最小の群に対する最大の群との間の調整済み率比は、2.59 (95%信頼区間: 1.26, 5.33) であった。飛行経験期間については、総飛行時間および累積線量と高い相関を示すことが知られている。現在、この研究で対象としたパイロットの、個人の詳細な飛行データに基づく累積宇宙線放射線量を計算中であり、それを用いることで、より詳細な転座頻度と累積宇宙線放射線量との関係が得られるものと思われる。

本研究は、航空機パイロットを対象として FISH 法を用いた最大級の細胞遺伝学的研究であり、この結果は、長期間の飛行経験を持つパイロットが、生物学的に意義がある線量を受けていることを示唆している。その発がんとの関連を求めるための疫学については、一致した結果が得られていないが、多くの研究は比較的若いコホートを対象とした、比較的短期間の追跡期間のものであり、発がんを十分評価できていなかった可能性がある。大規模なコホートのより長期的な追跡が必要となるだろう。

[V] チェルノブイリ事故

1. 概要（概評）

（鍊石和男委員）

1986年4月26日、当時ソ連邦だったウクライナのチェルノブイリ原子力発電所4号炉で重大な事故が発生した。短時間に出力が急上昇し、熱衝撃や加圧衝撃により原子炉や建屋が破壊され、続いて黒鉛の火災が発生。最終的に大量の放射性物質が環境中に放出され、周辺（現在のベラルーシ共和国、ウクライナ、およびロシア連邦）やヨーロッパの各地が汚染された。

このため周辺30km圏内の住民115,000人が避難し、ベラルーシ共和国、ウクライナ、ロシア連邦の約22万人が移住を余儀なくされた。

事故時に原子炉の緊急作業に当たった従事者の中で134名が急性放射線症と診断され、28名が放射線障害のために3か月以内に死亡した。また、大気中に放出された放射性ヨウ素のため、小児甲状腺がんが事故数年後から増加し、特に事故当時の年齢が低かった小児で顕著であった。これまでに18歳以下の小児約4,000人が甲状腺がんになり、そのうち甲状腺がんによる死亡は1%未満である（WHO チェルノブイリ・フォーラム健康影響検討専門家グループ報告書、ウィーン、2005.9. PMID:16340077）。懸念された白血病の増加は見られていないし、その他の疾患の増加も確認されていない。しかし、事故により心理的・精神的ストレスを受けている人達があり、心理的ケアの必要性が認識されている（チェルノブイリ事故、放射線影響・放射線防護用語辞典、放射線影響協会2007.3.）。

大まかには以上のような状況であるが、チェルノブイリ事故における「健康影響調査」について詳細を付け加えておく。

表1で示すように1992年に小児甲状腺がんの増加がベラルーシから発表され、ついでウクライナも同様の調査結果をまとめた。ところが被ばくが同じ程度の地域（Fallout 地域）を持つロシアでは増加は認められないと主張されたため、1993～1996年はそれぞれの調査研究グループが毎年シンポジウムを開催し、研究者間、研究プロジェクト間で甲状腺がんまたその他の影響について活発な議論があった。10年目のまとめでは小児甲状腺がんの増加は確認されたが、それ以外の晩発影響は認められないという結論となり、報道機関を含めた社会一般の印象と大きな隔たりがあった。

表1. チェルノブイリ原発事故の健康影響の情報の変遷

1986年4月26日 チェルノブイリ原発事故

調査開始時期		
(1990～1995年)	1986年～1989年	情報入手困難
	1990年～1991年	外国との交流開始、社会的・心理的不安、調査の模索
	1992年	症例の報告（甲状腺がん）－問題提起
	1992年～1994年	確認の時代
	1995年～	確認と原因追及
10年目の実態	1996年	10周年国際会議 ミンスク、ジュネーブ、ウィーン
20年目の実態	2005年	20周年国際会議 ウィーン
	2006年	20周年国際会議 ミンスク、キエフ

その後 20 年目のまとめでは、健康影響にしても、環境影響にしても、調査の結果のみならず、国際社会的な立場からも、ある時期にチェルノブイリの影響についての国際的な合意が必要と考えられるようになった。その意味で IAEA が音頭をとって、WHO, UNDP（国連開発計画）などの 8 国際機関と、ロシア、ベラルーシ、ウクライナ 3 共和国が共催して健康、環境についての報告書をまとめることが提案された。10 年目との違いは、前者は間際まで研究者、研究グループで議論を続けたのに対し、20 年目の場合は、前もって報告書（Chernobyl Forum）を作成して、世界各国の意見で訂正し、20 年目のシンポジウムは、出来上がった Forum の発表会、承認の会であった点である。このまとめを簡素化したものが、表 2 である。

表 2. チェルノブイリ事故 20 周年のまとめ

被ばく者と考えられる人		
1. 原発勤務者・消防士など	237 人	致死線量にいたる
2. 事故処理作業員（1986~1987）	24 万人	>100mSv
3. 強制疎開者（1986）	11.6 万人	>33mSv
4. 厳重管理区域内居住者（1986~2005）	27 万人	>50mSv
5. 低汚染地域の居住者（1986~2005）	500 万人	10~20mSv
健康影響のある人		
1. 急性放射線障害の症状	134 人（237 人が入院）	3 ヶ月以内に 28 人死亡 その後 20 年間に 15 人死亡
2. 小児甲状腺がん 甲状腺がんにより亡くなった人	約 5000 人以上	1%未満

白血病も含めその他の疾患の増加は確認されていない
精神的な障害(subclinical)が最大の健康影響 至急対策が必要
不確実ではあるが、事故の大きさの概略の印象のため、今後の死亡者数を推定すると 4000 人である。数十万、数万人ということはない。

（Nagataki S：チェルノブイリ事故の健康影響調査の概要 in 放影協シンポジウム 2008 報告書「チェルノブイリ事故の健康影響調査 20 年」 2008.3.）

なお、事故以前に生まれた子供 21,601 人のうち、男 7 人、女 24 人に甲状腺がんが診断されたが、1987 年以降に生まれた 9,472 人には甲状腺がんは皆無であった（Shibata Y et al., PMID:11747925）。

チェルノブイリ周辺で激増した小児甲状腺がんの主因は、ミルクの摂取等を介しての I-131 への内部被ばくであると考えられている。

2. 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

チェルノブイリ事故関連文献は、以下の形で分類しレビューを行っている。

分類番号 1 被ばく線量

分類番号 2 甲状腺がん、および、がん以外の甲状腺疾患

分類番号 3 白血病

分類番号 4 その他の影響

4 a 心疾患

4 b 遺伝的影響

4 c がん

4 d その他の疾患

分類番号 5 心理的影響

分類番号 6 保健プログラムその他

1. 被ばく線量

(保田浩志委員)

2010 年に学術誌に掲載されたチェルノブイリ事故関連の論文のうち、線量評価を主題としたものは 4 件あり、I-131 の移行モデルの検証、土壌からの被ばくと肺活量との関係、甲状腺がんの多発地域における Cs-137 の住民への負荷の評価、歯のエナメル質を用いた線量再構築に関する問題点を取り上げたものである。

Zvonova I, Krajewski P, Berkovsky V, Ammann M, Duffa C, Filistovic V, Homma T, Kanyar B, Nedveckaite T, Simon SL, Vlasov O, Webbe-Wood D. Validation of ¹³¹I ecological transfer models and thyroid dose assessments using Chernobyl fallout data from the Plavsk district, Russia. (ロシア連邦 Plavsk 地方におけるチェルノブイリ事故のフォールアウトデータを用いた I-131 の生態移行モデルと甲状腺線量評価の検証) *J Environ Radioact.*, 2010, 101 (1) 8-15. [PMID: 19783331]

Zvonova らは、IAEA が組織する“放射線安全の為に環境モデリング (Environmental Modeling for Radiation Safety: EMRAS)”プロジェクトの一環として、ロシア・Tula 地域の Plavsk 地方でチェルノブイリ事故後の I-131 の実測データを用いて、9 種類の環境移行モデル (LIETDOS, CLIMRAD, SPADE v.6, UniVes, ECOSYS, CLRP, ASTRAL, Plavsk dose, OSCAR) の検証を行った。いくつかの場所では、居住地の Cs-137 の土壌汚染レベルと I-131/Cs-137 の同位体比を入力データとした。検証には、同地方の町や村の住民の甲状腺中 I-131 濃度に関する 370 件の実測データ、およびミルク中の I-131 濃度に関する 90 件の実測データを用いた。その結果、以前実施したモデルの相互比較試験に比べて、計算精度が顕著に向上したことが確認された。これらのモデルによる予測値は実測値に対して 1/3 から 3 倍の範囲内にあり、子供の甲状腺の平均線量についての推定値は、ほぼ 1/10 から 10 倍の範囲に収まった (図 1)。

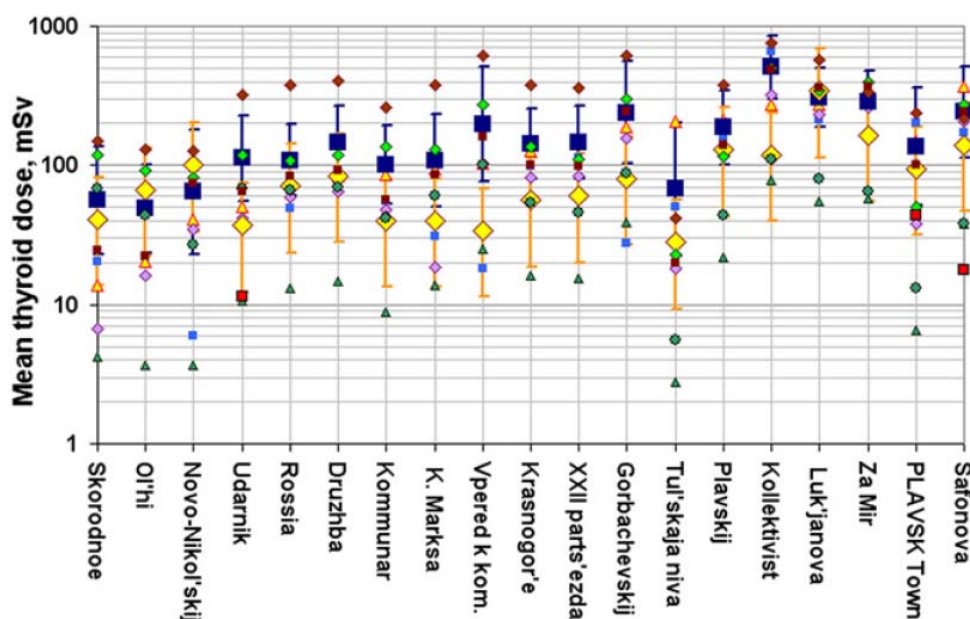


図1. Plavsk地方において3-7歳の子供が受けた甲状腺線量について各モデルにより予測した値の比較。小さなシンボルは各モデルの予測値、エラーバーの付いた大きな四角は全予測値の幾何平均値、大きな菱形はシナリオ提供者の線量推定値、バーは95%信頼区間を示す。

Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Vasilitsova OA, Kozlovsky A, Omiya M, Yamashita S, Takamura N. Evaluation of Cs-137 body burden in inhabitants of Bryansk Oblast, Russian Federation, where a high incidence of thyroid cancer was observed after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. (チェルノブイリ原発事故後、甲状腺がんが高率に見られたロシア連邦 Bryansk 州住民における Cs-137 体内負荷量の評価) *Radiat Prot Dosimet.* 2010, 141(1) 36-42. [PMID: 20418332]

Sekitani らは、チェルノブイリ事故後の内部被ばくがもたらしたリスクを確定するため、甲状腺がんが多発した地域であるロシア・Bryansk 州の住民について、1998 年から 2008 年までの Cs-137 の体内負荷量を評価した。調査対象の住民数は Bryansk の病院を訪れた 84,666 人で、Cs-137 の測定にはホールボディカウンタを使用した。Cs-137 の体内量は調査期間の後半で顕著に高くなり、季節変動が観られたことから、彼らが汚染された森林の生産物を食していたことが示唆された。一方、住民の被ばく線量は調査期間中低いレベルで推移していた。よって、チェルノブイリ事故で放出された Cs-137 による被ばくは現在も続いているものの、これがもたらす被ばくのリスクはごく小さいと結論づけられた。

Kirillov V, Kuchuro J, Tolstik S, Leonova T. An example of problems in dose reconstruction from doses formed by electromagnetic irradiation by different energy sources. (様々なエネルギー線源からの放射線で生成された線量から線量再構築をする時の問題点) *Health Phys.* 2010, 98 (2) 378-382. [PMID: 20065708]

Kirillov らは、歯のエナメルを用いた EPR（電子常磁性共鳴）法による線量再構築における問題点として、歯、顎、頭蓋などの診断で受ける X 線と環境中の放射性核種からの γ 線の寄与が混在することを指摘し、両者を適切に分離することの必要性を論じている。歯のエナメル質は X 線に対する感度が高いため、歯の診断を受けた場合、γ 線の線量を過大に評価してしまうことを実験データで示し、その補正方法について考察している。

2. 甲状腺疾患

（今泉美彩委員）

Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. (FOXE1 locus はチェルノブイリ事故後の放射線関連甲状腺がんの主要な遺伝的決定因子である) *Hum Mol Genet.*, 2010,19 (12):2516-2523. [PMID: 20350937]

チェルノブイリ事故後の甲状腺乳頭がん患者の遺伝的感受性 (genetic susceptibility)を決めている因子を検討した論文が発表された。18 歳以下で被ばくしたベラルーシの 667 名の甲状腺乳頭がん患者と 620 名の健康な対照者においてゲノムスキャンを行ったところ、染色体 9q22, 23 上の 4 つの SNP（一塩基多型）が、甲状腺乳頭がんと有意に関連しており、SNP マーカーの中では rs965513 との関連が最も高かった(オッズ比=1.65, 95%信頼区間 : 1.43, 1.91)。rs965513 は甲状腺の形態形成において中心的役割を担っている甲状腺特異的転写因子 (thyroid-specific transcription factor) FOXE1 の上流に位置しており、最近、ヨーロッパで散発性甲状腺乳頭がんに関連する最も強い遺伝子リスクマーカーとして報告されている。しかし、ヨーロッパの散発性甲状腺乳頭がんでは 2 番目に強いリスクマーカーとして報告されている 14p13.3 上の rs944289 と放射線関連甲状腺がんとは関連がなかった。したがって散発性甲状腺乳頭がん患者と放射線関連乳頭がん患者の遺伝的背景の一部は重なっているものの、放射線関連乳頭がん患者に特有な遺伝的背景が他にある可能性が示唆された。

【コメント】

本研究はこれまでのような放射線による甲状腺の遺伝子変化を検討したものではなく、放射線関連甲状腺乳頭がんを発症しやすい個人の遺伝的背景について明らかにする第一歩となる研究であり貴重と思われる。

4. その他の影響

4c. がん

（岩崎民子委員）

Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Hillemanns P, and Dork T. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. (ベラルーシの乳がん患者と卵巣がん患者

の BRCA1 創始突然変異における高率かつ対立遺伝子特異的な相違) *Clin Genet*, 2010, 78(4): 364-372 . [PMID: 20569256]

ベラルーシにおける乳がんと卵巣がん患者に見られる BRCA1 突然変異の頻度と対立遺伝子の差異の有無について報告している。

乳がんと卵巣がんはベラルーシにおける一般的ながんであり、年間それぞれ約 3,500 人、800 人の新患が発生する。

乳がんについては、発生率と発症年齢がチェルノブイリ事故により影響を受けた地域によって有意に違っているかもしれない。そこで、ベラルーシの二つの病院での 1,945 名の乳がん患者と 201 名の卵巣がん患者について三種類の BRCA1 突然変異 (5382insC、4153delA、Cys61Gly) の頻度と分布を同集団の 1,019 名の対照女性と比較した。これらのいずれの突然変異も対照群では 0.5%であるのに対し、乳がん患者では 4.4%、卵巣がん患者では 26.4%であった。エストロゲン受容体(ER)陰性腫瘍と乳がんの家族歴を持つ乳がん患者では、BRCA1 突然変異は若い年齢で診断されたものと強い相関があったが、識別された BRCA1 突然変異キャリアの 35%のみが家族歴を持っていた。BRCA1 突然変異の地域的分布には大きな相違はなかった。

したがって、チェルノブイリ事故により影響を受けた地域からの乳がん患者の診断時年齢と家族歴における有意な相違は BRCA1 の変異によっては説明できない。

三つの突然変異が 26.4%(53/201)であるベラルーシの卵巣がん患者で BRCA1 の大きい影響と突然変異スペクトルの変動を観察した。同じ集団の乳がん患者と比較して卵巣がん患者では Cys61Gly 突然変異が低く表れる($P=0.01$)が、4153delA 突然変異は乳がん患者よりも卵巣がん患者に対して高い寄与を示した($P<0.01$)。BRCA1 突然変異は乳がん、または卵巣がんの家族歴を持った卵巣がん患者症例間で有意に多かった。卵巣がんの診断時年齢の中央値は突然変異キャリアと非キャリアとの間に差がなかった。

ベラルーシにおける遺伝性乳がんと卵巣がんの感受性の鍵となる三種類の BRCA1 突然変異を識別したことは、この集団におけるがんの予防、治療、遺伝相談の際に意味を持つであろう。

【コメント】

放射線との関連性には特にふれていなかった。

4d その他

(岩崎民子委員)

Belyi D, Kovalenko A, Bazyka D, and Bebesko V. Non-cancer effects in acute radiation syndrome survivors in Ukraine. (ウクライナの急性放射線症候群生存者における非がん影響) *Health Phys.* 2010, 98 (6): 876-884.[PMID: 20445398]

1986 年に起きたチェルノブイリ事故は、人類の歴史における最悪な原子力災害として知られている。急性放射線障害 (ARS) として 237 名が診断されたが、その中の 134 名が ARS と確認され、致死量のガンマ線全身被ばくとベータ/ガンマ線放出核種による重篤な皮膚傷害のため

28 名が死亡した。ウクライナでは、その後この ARS 生存者の小グループ (ARS-1 ; 38 名、ARS-2 ; 41 名、ARS-3 ; 12 名、対照群 ; 99 名) について長期間にわたる非がんの影響を追跡調査し、チェルノブイリ ARS 生存者の健康について今後の予測を行い、放射線被ばくとの関連性を調べている。22 年間にわたる追跡データは、晩発性放射線皮膚変化、放射線白内障、および末梢血中の血球減少症のみが 0.1~7.1Gy 被ばく線量範囲で見られた。これらの疾患の発生は線量と ARS の重篤度の両方、あるいは何れかによるようである。その他の非がん疾患の部位、および罹病時期は被ばく線量には関係しなかった。心臓血管系疾患のリスクは BMI (body mass index)、血液コレステロールや年齢のような既知のリスクファクターと関連性はあるが、電離放射線とは関連性がないようである。

個々の器官別線量推定、および食事、喫煙量、職業歴、心理的ストレス等の非放射線リスクファクターに関する詳細な情報を得ることが必要だが、このコホート研究ではこれらのファクターについては調査していない。

Wertelecki W. Malformations in a Chornobyl-impacted region. (チェルノブイリ事故で影響を受けた地域における奇形) *Pediatrics*, 2010, 125(4) : e836-843. [PMID: 20308207]

チェルノブイリ事故の影響を受けた地域に見られる種々な奇形について調査した。チェルノブイリ事故で慢性低線量被ばくを受けた集団の一つであるウクライナの Rivne 州北半分を代表する Polissia の住民について、奇形の種類と発生率について報告し、考えられる原因因子と地域的比較を行った。親の年齢調整については行ったか否かの記載はなかった。2000~2006 年における Rivne で生まれた 96,438 人 (Polissia における 43,392 人、および Polissia 以外の Rivne 地域の 53,046 人) について各種奇形を調べ、統計学的に解析し、比較した。Rivne における神経管欠損症全体の発生率はヨーロッパで最も高かった (10,000 人出生当たり 22.2)。また結合双生児、および奇形腫の率も上昇した。Polissia では神経管欠損症全体の発生率が高く (27.0 対 18.3、オッズ比は 1.46、95%信頼区間 : 1.13, 1.93) であり、小頭症や小眼球症もまた増加した。このような観察されたパターンは、体軸、結合、複製、側性、正中線形成などの異常に見られる胚発生初期の障害である。これらの結果はウクライナの慢性的に低線量放射線の影響を受けた地域での奇形の観察と合うものである。Rivne における神経管欠損症の発生率は上昇を続け、結合双生児、および奇形腫の率もまた増加している。Polissia における神経管欠損症の発生率は Polissia 以外の地域よりも高く、小頭症や小眼球症の発生率も同様に上昇しているようである。観察された奇形のパターンは、初期の胚発生の障害により体軸の異常、結合双生児、仙骨部奇形腫、その他の重複奇形をもたらす。

この研究には低線量放射線レベルのデータ、微量栄養素の消費、血族結婚の程度のデータが必要だが、これらのデータが欠如している。胎内での胎児の慢性低線量被ばくやアルコールの影響を含め、種々のファクターについて同時に起きる可能性のあることも考慮する必要がある。

Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl disaster and LNT. (チェルノブイリ事故と LNT 仮説についての見解) *Dose Response*, 2010, 8: 148-171. [PMID: 20585443]

チェルノブイリ事故の観点から LNT に関する考察を試みた論文である。チェルノブイリ事故は原子力発電が始まって 55 年の中で起きた唯一の最悪な事故であった。原子炉の炉心が溶融し、放射性核種が放出され、また初期に 31 名が死亡した。この事故による大きな政治的、経済的、社会的、心理的インパクトをもたらした原因を探ると、LNT 仮説によってもたらされる放射線への根深い怖れによるものと考えられる。それは原子力産業とリスクに対する計り知れない教訓を提供した歴史的事象の一つである。例えば、水力発電の単位電気量当たりの死亡率は、約 40 死/GWe-年であるのに対し、チェルノブイリ事故初期の死亡率は 0.86 死/GWe-年と 47 倍も低かった。LNT 仮説は防護の手段、および被ばく線量限度の基礎として用いられているが、事故の放射線影響の程度を LNT 仮説によって示すことは効果の無いものであり、汚染地域の多くの住民に苦痛と困窮 (pauperization) を与える結果となった。例えば、LNT に基づく後期がん死亡は数千人という予測がなされているが、ロシアの緊急作業員 (推定平均被ばく線量 40mSv) に見られた固形がん死亡率 (SMR) は、ロシアの一般集団と比較して 15~30% 低く、また最も汚染したロシアの Bryansk 地域集団 (平均 40mGy) でも固形がん罹患率 (SIR) は 5% 低いという観察結果となっている。これらのデータは LNT 仮説とは異なり、ホルミシスの可能性すら著者は考えている。

【コメント】

この著者はホルミシスをかねがね主張しているが、LNT 仮説の批判はともかく、このデータ (SMR、SIR) でホルミシスについて論じることは、慎重にすべきである。

(吉永信治委員)

Alexanin SS, Slozina NM, Neronova EG, Makarova NV : Chromosomal aberrations and sickness rates in Chernobyl clean-up workers in the years following the accident (チェルノブイリ事故処理作業員における事故後数年間の染色体異常および罹病率) : *Health Phys.*, 2010, 98 (2) 258-260 . [PMID: 20065691]

チェルノブイリ事故処理作業員における染色体異常と健康状態との関連の可能性を評価するために、491 人の作業員および 68 人の対照集団を対象に末梢血リンパ球の不安定型染色体異常が調べられ、両群で比較された。また、事故処理作業員については、生活様式、既往歴、化学物質への曝露の情報が質問票を用いた調査により全員から収集され、健康全般に関わる情報がデータベースの登録データにより 212 人から収集された。染色体異常の頻度はほとんどの種類 (染色分体交換、染色体切断、二動原体および環状染色体) で事故処理作業員の方が対照群よりも統計学的に有意に高かった。事故処理作業員の中では、染色体異常頻度とがんおよび高血圧との間に関連が見られた。高血圧のグレードと染色体異常の頻度の間には有意な相関 ($r = 0.20$, $p < 0.01$) があった。

【コメント】

本研究では、染色体異常の頻度がチェルノブイリ事故処理作業員では対照集団に比べて高いこと、また、高血圧のグレードが高い作業員ほど染色体異常の頻度が高いことが示された。しかしながら、作業員の被ばく線量の情報が用いられていない点、対照群としてどのような集団を選択したかについての記述が欠けている点、また、年齢の影響を調整したかどうかについて記述が欠けている点など、方法論的にいくつかの懸念が生じる。作業員における高血圧と染色体異常が筆者らの言うように、酸化ストレスを原因として起こったのか、単に年齢の影響によって両者に見かけ上の関連が生じたのかは判断できない。

(鎌石和男委員)

Heiervang KS, Mednick S, Sundet K, Rund BR. Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence.(思春期における認知能へのチェルノブイリ事故による低線量電離放射線の胎内被ばくの影響) *Scand J Psychol.* 2010, 51(3):210-215. [PMID: 20338021]

Heiervang らは低線量放射線を胎内被ばくしたノルウェー人の思春期における認知能について 2005 年～2006 年の期間で調べた。チェルノブイリ事故による汚染の強い地域で胎内被ばくしたノルウェー人思春期青年 84 名と、汚染していない地域の思春期青年 94 名に口頭と非口頭による IQ 調査を行なった。低線量放射線を胎内被ばくした人の全 IQ は有意に低かったが、有意差が見られたのは口頭 IQ 調査のみで、非口頭では有意ではなかった。また、感受性が最も高い妊娠 16 週を過ぎたときに有意であった。

ただ、この解釈には注意が必要で、疫学的なバイアスがありうること、放射線の影響よりコルチゾールの増加、ストレスによる栄養、喫煙などの生活習慣の変化、社会経済の変化などの原因がありうることを考慮する必要がある。

(保田浩志委員)

Svendsen ER, Kolpakov IE, Stepanova YI, Vdovenko VY, Naboka MV, Mousseau TA, Mohr LC, Hoel DG, Karmaus WJ. 137Cesium exposure and spirometry measures in Ukrainian children affected by the chernobyl nuclear incident. (チェルノブイリ原子力事故により影響を受けたウクライナの子供の Cs-137 被ばくと肺活量測定) *Environ Health Perspect.* 2010, 118 (5) 720-725. [PMID:20100677]

Svendsen らは、環境や食品からチェルノブイリ事故由来の Cs-137 による被ばくを受けているウクライナ・Narodichesky 地域に住む子供たち 415 人を対象に、Cs-137 の土壌汚染レベル (29 ～879kBq m⁻²) に基づき 5 つのグループに区分して、汚染レベルと肺活量測定結果との関係を調べた。その結果、最も Cs-137 レベルの高い地域では、努力性肺活量 (forced vital capacity: FCV) が 80%未満に下がる割合が 2.60 倍高く、1 秒間の努力性呼気肺気量 (forced expiratory volume: FEV) の FCV に対する比が 80%未満になる割合も 5.08 倍大きかった。また、ピーク呼気流量 (peak expiratory flow: PEF) や最大呼気流量 (maximum expiratory flow:

MEF) など気道閉塞 (airway obstruction) の発生も統計学的に有意に多いことが示された。今後、さらに長期にわたる被ばくがもたらす健康への影響が注目される。

【コメント】

チェルノブイリ事故に由来する放射線が呼吸器生理に及ぼす影響を Cs-137 土壌汚染レベルとの関連で論じた論文である。新しい着眼点をもった研究といえる。ただし、呼吸器線量あるいは実効線量の数値が示されておらず、また影響誘発のメカニズムについても明確ではなく、本調査結果を放射線被ばくと直接的に結びつけて解釈することはできない。

6. 保健プログラムその他

(鍊石和男委員)

Grignard E, Gue'guen Y, Grison S, Dublineau I, Gourmelon P, Souidi M. Testicular steroidogenesis is not altered by 137 cesium Chernobyl fallout, following in utero or post-natal chronic exposure. (チェルノブイリ事故フォールアウトの Cs-137 による子宮内または出生後の慢性被ばくでは精巣ステロイド産生は影響されない) *C R Biol.* ,2010, May; 333(5):416-23. [PMID: 20451883]

ラットを用い Cs-137 の胎内あるいは新生児慢性 (9 ヶ月) 被ばくによる精巣ステロイド産生への影響を調べたが、血中濃度に影響は認められなかった。タンパク発現と活性には影響しない精巣ステロイドの産生を含むいくつかの遺伝子発現の障害が認められた。

Obolenskaya MY, Teplyuk NM, Divi RL, Poirier MC, Filimonova NB, Zadrozna M, Pasanen MJ. Human placental glutathione S-transferase activity and polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts as biomarkers for environmental oxidative stress in placentas from pregnant women living in radioactivity- and chemically-polluted regions. (放射線および化学汚染された地域に住む妊婦の胎盤における環境酸化ストレスのバイオマーカーとしてのヒト胎盤のグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性と多環芳香族炭化水素 DNA 付加体). *Toxicol Lett.*, 2010, Jul 1; 196 (2):80-86. [PMID: 20380873]

ウクライナとベラルーシの放射線汚染・化学物質汚染地域のヒト満期胎盤から得られたヒト胎盤モノオキシゲナーゼ、グルタチオン S トランスフェラーゼ (GST) 活性および多環芳香族炭化水素 (PAH) -DNA 付加体に環境酸化ストレスが与える影響を解析し、新生児と比較した。また、放射線と炭化水素汚染の異なるレベルにおいて胎盤の PAH-DNA 付加体形成、GST 活性、7-エトキシマリニン O-デエチラーゼ (ECOD=CYP1A1) 活性およびチオバルビツール反応物質 (TBARS) - 脂質過酸化の指標 - を測定した。143 名の満期胎盤標本の比較では放射線および化学物質汚染地域で ECOD 活性の高い値が認められた。放射線汚染地区の女性に TBARS の高い値が認められた。環境酸化ストレスは貧血など種々の疾患と関連していた。

【コメント】

この論文の対照は 20 名であり、測定値の分布など基本的背景が示されておらず、疫学的に信憑性に乏しい。

[VI] 原爆被爆者

1. 概要（概評）

がん：原爆被爆者のデータは放射線被ばくによるリスク、特にがんリスクの線量－反応関係の評価で最も重要な役割を果たしている。線量－反応関係は、白血病では LQ (Linear Quadratic) モデルが、固形がんでは LNT (Linear Non-Threshold) モデルが当てはまり、固形がんでは線量－反応関係が直線的であることを否定する明確な結果は得られていない。しかし、これは、疫学データを用いたリスク評価の不確実性に由来するものかもしれない。色々なノイズがあれば、真の関係が隠され比較的複雑な関連を明確に示すことができないことは直感的にも明らかである。

寿命調査 (LSS) 報告書の中で Preston らは、「LSS はよく高線量被ばく集団の調査だといわれるが、5 mSv 超の線量を被ばくした 5 万人のコホートの約 75% が放射線防護に関連した線量範囲 (0~200 mSv) の被ばく線量である。」と述べている。確かに、彼らが述べたように原爆被爆者寿命調査コホートの多くが高線量集団ではないことは事実であるが、このコホートが低線量曝露の健康影響を調査する目的でデザインされたのではないことに注意が必要である。

(秋葉澄伯委員)

白内障：原爆被爆者で放射線被ばく被ばくによる白内障、特に後囊下白内障の発生が知られている(Nefzger MD et al., 1969, PMID:5765953, Choshi K et al., 1983, PMID:6657922, Otake M and Schull WJ, 1990, PMID:2300666)。しきい値があると考えられており、その推定値は 1 Gy 以上と考えられてきた (Otake M and Schull WJ, 1990, PMID:2300666)。しかし、近年、原爆被爆者での白内障データの再解析が行われ、しきい値が存在しない可能性が示唆された (Minamoto A, 2004, PMID: 15223766; Nakashima E et al., 2006, PMID:16404173)。

2. これまでの重要な研究

(笠置文善委員／秋葉澄伯委員)

(1) 固形がん罹患率 (1958~1998)

寿命調査：放射線影響研究所は 2007 年に原爆被爆者および非被ばくの対照者 (NIC 群) からなる寿命調査 (LSS) 集団の 1958~1998 年の固形がん (血液または造血器の悪性腫瘍以外のがん) 罹患率の解析結果を公表した (Preston DL et al., 2007, PMID:17722996)。死亡追跡調査は 1950 年以降が解析対象期間であるが、この罹患率調査で解析対象期間が 1958 年以降となっているのは、この年からコホート全体のがん罹患調査が可能となったためである。したがって、対象者からは 1958 年より前に死亡した者は除かれている。また、それ以前にがん罹患した者も除外された。対象者は 105,427 人で、観察期間中に 17,448 例の固形がん症例が同定された。この解析では NIC 群を含めたが、解析ではデータを被ばくの場所で、爆心から 3 km 以内、爆心から 3~10 km、NIC (爆心から 10 km 以遠) の三群に層別しており、線量当たりのリスク推定に NIC 群は直接寄与しない。

固形がん：固形がん全体の線量反応は 0~2 Gy の範囲では線形の線量反応を示しているが、高線量域で平坦になっている。0.15 Gy 以下においても統計的に有意な線量反応が認められたと記述されているが、実際のデータをみると直線的な線量－反応関係とは言いにくい。固形がん

では、過剰相対リスク (ERR)、過剰絶対リスク (EAR) とともに、被ばく年齢が高いと小さくなっていた。過剰相対リスク (ERR) は被ばく時年齢が一歳増えると-17% (95%信頼区間:-25%, -7%) 減少し、到達年齢の-1.65 乗に比例して減少した。過剰絶対リスク (EAR) は被ばく時年齢が一歳増えると-24% (95%信頼区間:-32%, -16%) 減少し、到達年齢とともに増加した。男女のリスクを比較すると、過剰相対リスク (ERR) も過剰絶対リスク (EAR) も女性が男性よりも高いが、女性特異的ながんを除けば過剰絶対リスクは同程度であった。過剰相対リスク (ERR)、過剰絶対リスク (EAR) とともに被ばく時年齢、到達時年齢依存性であるので、リスクの大きさを表すときには被ばく時年齢と到達時年齢を特定する必要がある。報告書では被爆時年齢が 30 歳の人の到達年齢 70 歳のリスクを代表として示しており、固形がん罹患率は、男性で 1 Gy 当たり約 35% (90%信頼区間: 28%, 43%)、女性で約 58% (90%信頼区間: 43%, 69%) 増加すると推定された。これは、直線しきい値なしモデルを用いた推定値である。

新しい線量体系の導入：DS02 (Dosimetry System 2002) の導入でリスク推定値が全般的に約 10%減少したが、リスクのパターンは概ね同じであった

部位別の検討：口腔、食道、胃、結腸、肝臓、肺、乳房、卵巣、膀胱、神経系、甲状腺など、ほとんどの部位のがんのリスクが、放射線と有意に関連していた。子宮体がんについては、20 歳以前で被ばくした女性、特に小児期の被爆者ではリスクが高いことが示唆された。黒色腫以外の皮膚がんも放射線と有意に関連していた。膵臓がん、前立腺がん、腎臓がんは統計的に有意な線量反応を示さなかったが、過剰相対リスク推定値は固形がん全体の推定値と同程度であった。直腸がん、胆嚢がん、子宮頸がんのリスクは線量と統計的に有意な関連を示さず、固形がん全体のリスクよりも低い可能が示唆された。

部位別のがんリスクの被ばく時年齢依存性：甲状腺がんの過剰相対リスク (ERR) は、被ばく時年齢とともに減少していたが、被ばく時年齢一歳あたりの減少率は 31% (95%信頼区間: 59%, 4%) であり、有意な減少ではなかった。従来、乳がんリスクは被ばく時年齢とともに過剰相対リスク (ERR) が有意に減少すると報告されてきたが、本報告では被ばく時年齢一歳当たりの過剰相対リスク (ERR) の減少率は 0% (95%信頼区間: -19%, 24%) と推定され、過剰相対リスク (ERR) の被ばく時年齢依存性はないと報告された。著者らは、以前の解析では、最近生まれた女性（すなわち、被ばく時年齢が若い女性）の乳がんバックグラウンドリスクが、より早い時期に生まれた女性より高いという出生コホート効果を十分考慮していなかったと指摘している。一方、肺がんの過剰相対リスク (ERR) は被ばく時年齢が一歳増えると 20% (95%信頼区間: 7%, 54%) 増加すると推定された。

病理組織型別のリスク解析：がんの病理組織型別にもリスク評価が行なわれているが、扁平上皮がん、腺がん、その他の上皮性がん、肉腫、その他の非上皮性がんの何れにおいてもリスクの増加が認められた。

(2) 白血病とリンパ腫の罹患率 (1950～1987)

Preston らは寿命調査集団 93,696 人の 1950～1987 年の白血病とリンパ腫罹患率を解析した (Preston DL, 1994, PMID:8127953)。成人 T 細胞白血病を除く白血病が被ばく線量と関連していた。急性骨髄性白血病 (AML) のリスクは非線形の線量-反応関係を示したが、他のサブタイプ、すなわち、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性骨髄性白血病 (CML) では線形の線量-反

応関係を否定する証拠は得られなかった。過剰絶対リスク (10,000 PYSv) は ALL で 0.6、AML で 1.1、CML で 0.9 であった。過剰相対リスク ; ERR (Sv) は ALL で 9.1、AML で 3.3、CML で 6.2 であった。リンパ腫は男性では過剰リスクが観察されたが (過剰絶対リスク ; EAR は 0.6/10,000 PYSv)、女性では観察されなかった。この論文で用いられた標準的な解析では、被ばくによる過剰な多発性骨髄腫を示唆する証拠は得られなかった。

(3) 部位別のがんに関する報告

乳がん

Land らは放影研の寿命調査コホート内で乳がんの症例－対照研究を行った (Land et al. 1994, PMID:8167264)。乳がんは 196 例、コホートから都市 (広島、長崎)、年齢などをマッチさせた上でランダムに選ばれた対照は 566 例であった。原爆による放射線被ばく線量と幾つかの乳がんのリスク因子 (初めての満期産の年齢、分娩回数、累積授乳期間) は乳がんリスクに対して相乗的な効果を持っていた。

肺がん

肺がんの主な組織型は扁平上皮がん、腺がん、小細胞がん、大細胞がんなどである。放射線被ばくでは、小細胞がん、扁平上皮がんが増加し、腺がんはあまり増えないと考えられている (Land et al. 1993, PMID:8387679)。

原爆被爆と喫煙が肺がんリスクに対する影響に関して、既に幾つかの研究結果が報告されている。結果を一言でまとめると、相互作用は相乗効果と相加作用の中間的な大きさである。放影研の寿命調査報告書でも取り上げられてきた (Prentice RL et al 1983, J Natl Cancer Inst. PMID:6572749、Pierce DA et al 2003, Radiat Res. PMID:12643796)。

皮膚がん

Johnson らは、成人健康調査の受診者約 20,000 人の原爆被爆者を対象として 1964~1966 年の皮膚がんを調査した (Johnson et al., 1969, RERF Technical Report PMID:REA2169002)。確認された皮膚がん症例は 5 例で、放射線被ばくとの関連は認められなかった。

続いて、Sadamori らは、長崎の寿命調査対象者 26,000 人における 1958~1985 年の皮膚がん罹患を調査した。4 例の悪性黒色腫および 43 例の非悪性黒色腫が確認され、統計学的に有意な過剰であることが示された。また、長崎大学に登録された原爆被爆者では、爆心地からの距離が近くなるにつれて皮膚がん罹患率が増加する関連が見られた (Sadamori et al., 1989, Lancet PMID:2566809、Sadamori et al. 1991, RERF Technical Report)。しかし、これらの研究では皮膚がんの組織型、部位、紫外線曝露の情報を解析に取り入れていないという問題があるとされている。

Yamada らは、皮膚がんの組織型等の情報を考慮し、成人健康調査の受診者約 6,000 人を対象として皮膚腫瘍の有病率を調査した (Yamada et al., 1996, Radiat Res PMID:8693072)。1989~1992 年の間に確認された皮膚がん症例は 5 例のみであったが、皮膚がんと皮膚がんの前がん病変を合わせた場合、被ばく線量との間に線量・反応関係が認められた。

さらに、Ron らは原爆被爆者 79,972 人について、1958~1987 年の皮膚腫瘍罹患と放射線被

ばく等の関連を詳細に検討した (Ron et al., 1998, Cancer Causes Control. PMID:9794171)。悪性黒色腫が 10 例、悪性黒色腫以外の皮膚がんが 172 例、ボーエン病が 26 例確認された。悪性黒色腫の罹患を皮膚線量別に見た場合、5 mSv 未満の群で 3 例 (10 万人年あたりの罹患率 : 0.4)、5~990 mSv の群で 6 例 (10 万人年あたりの罹患率 : 0.6)、1 Sv 以上の群で 1 例 (10 万人年あたりの罹患率 : 1.2) であった。直線の過剰相対リスクモデルをあてはめた場合、悪性黒色腫では 1 Sv における過剰相対リスクの推定値は 2.1 (90%信頼区間:<0.1,12) で、悪性黒色腫以外の基底細胞腫 (1.8、90%信頼区間:0.83,3.3) や扁平上皮腫 (<0.1、90%信頼区間:0.1,0.10) と比べて高かったが、10 症例と少数に基づく結果のため、解釈には注意を要する。原爆被爆者では皮膚がんのうち基底細胞腫の増加は明瞭であるが、悪性黒色腫の増加については不明な点が多く残されている。

神経系の腫瘍

Preston らの 2002 年の報告によると放影研の寿命調査コホートでは神経系の腫瘍は被ばく線量と関連しており、過剰相対リスクは 1.2/Sv (95%信頼区間 = 0.6,2.1) であった (Preston et al. 2002, J Natl Cancer Inst)。線量と最も強い関連を示したのは schwannoma (ERR=4.5, 95%信頼区間= 1.9,9.2) であった。他の神経系の腫瘍も線量と有意に関連していた (ERR/Sv = 0.6, 95%信頼区間= 0.1 ,1.3)。髄膜腫で ERR/Sv = 0.6 (95% CI= -0.01 ,1.8)、グリオーマで ERR/Sv =0.6 (95%信頼区間= -0.2,2.0)、脳下垂体腫瘍で ERR/Sv=1.0 (95%信頼区間= <-0.2,3.5)、他の神経系の腫瘍で ERR/Sv=0.5 (95% CI= <-0.2,2.2) と推定された。Schwannoma 以外の腫瘍の過剰リスクは男性の方が女性より大きかった。

肝細胞がん

Sharp らは放影研の寿命調査コホートで肝細胞がんのコホート内症例・対照研究を行い、1954~1988 年に剖検で診断された 238 例の肝細胞がん、肝細胞がん以外で死亡した 894 例の対照を検討した (Sharp et al. 2003, Int J Cancer PMID:12478671)。HCV 感染と放射線の肝細胞がんのリスクに与える影響は相乗作用から期待されるものより大きいことを示した。HBV 感染との間には相乗作用は観察されなかった。

(4) 非がん

白内障

(秋葉澄伯委員)

中島らは放影研の原爆被爆者調査集団の中で白内障検査を受けた 730 名から得られた結果を基にデータの再解析を行い、しきい値の有無を検討した (Nakashima E et al., 2006, PMD:16404173)。しきい値の推定値は、皮質白内障 (主に紫外線が原因とされる) で 0.6 Sv (90% 信頼区間 : <0.0, 1.2)、後囊下の混濁で 0.7 Sv (90% 信頼区間 : <0.0, 2.8 Sv)であり、どちらも 90%信頼限界の下限が 0 を切っていることから、統計学的に有意なしきい値の存在を確認できなかった。中核白内障、中核のレンズ混濁では、線量-反応関係が見られなかった ($P > 0.40$)。皮質白内障では有意な線量-反応関係があり、線量当たりのオッズ比は 1.30 (95% 信頼区間:1.10, 1.53)/Sv であった。後囊下硝子体混濁も有意な線量-反応関係を示し ($P < 0.001$)、被ばく時年齢とともに関連は弱くなった ($P = 0.022$)。10 歳での被ばくの線量当たりのオッズ

比は 1.44 (95% 信頼区間 : 1.19, 1.73)/Sv であった。胎児被ばくでは白内障の増加は観察されなかった。

鍊石らは 2000~2002 年に健康診断を受けた放影研の成人健康調査集団（寿命集団のサブコホートで、2 年ごとに放影研で健康診断を要請される集団）3,761 人を対象に検討を行い、479 名が白内障手術を受けていたことを同定した（Neriishi K et al., 2007, PMID:17903036）。術後白内障は線量とともに増加しており、1 Gy 被ばくでのオッズ比は 1.39 [95% 信頼区間 : 1.24, 1.55] で、上向きの弯曲を示す証拠は得られなかった。1 Gy 以下の線量範囲での線量-反応関係を検討したところ、しきい値は 0.1 Gy (95% 信頼区間 : 0, 0.8) と推定された。しかし、しきい値が線量ゼロであることを統計学的に有意に否定はできなかった。

心疾患

（吉本泰彦委員／秋葉澄伯委員）

高線量群(2 または 3 Gy)での血液疾患を除く過剰な非がん疾患死亡率 1950~1985 年（寿命調査第 11 報、Shimizu Y et al., 1992, PMID: 1574582）が報告され、循環器疾患が原爆放射線線量と関連が見られた疾患群の一つであった。その後拡大された 1950-1990 年死亡率（寿命調査第 12 報、Shimizu Y et al., 1992, PMID: 10477914）では特に高血圧性心疾患との関係が明瞭であった。続く 1950~1997 年の死亡率（寿命調査第 13 報、Preston DL et al., 2003, PMID: 12968934）でも循環器疾患（心疾患、および脳卒中）と原爆放射線との関連の統計的証拠は強固となった。しかしながら、0.5 Gy 未満の心疾患死亡リスクの線量依存性は明らかではない。成人健康調査 28 年間（1958~1986 年）の血清コレステロールの解析（Wang JX et al., 1999, PMID: 10360794）で総原爆放射線との関連が指摘され、非がん疾患罹患率 1958~1998 年の成人健康調査第 8 報（Yamada M et al., 2004, PMID: 15161358）で高血圧症と原爆放射線の有意な二次線量反応が見られた。また、被ばく年齢 40 歳未満では心筋梗塞に対して同様の有意な反応が見られた。

その他

（吉本泰彦委員／秋葉澄伯委員）

白内障、および心疾患以外にも電離放射線といくつかの非がん疾患の関係は指摘されてきた。例えば原爆被爆者の寿命調査第 13 報(Preston DL et al., 2003, PMID: 12968934)では、放射線線量に伴って、循環器疾患（心疾患、脳卒中）だけでなく、消化器疾患、呼吸器疾患の死亡率の増加が見られてきた。血液疾患を除く非がん疾患を一括して評価すると、原爆放射線との線量-反応関係は最初の約 20 年間(1950~1968 年)で曲線的であるが、その後の期間(1969~1997 年)では直線的になる。最初の 20 年間は 3 km 以内の近距離被ばく者で ≤ 0.005 Gy 群の非がん疾患死亡率がそれ以遠の遠距離被ばく者のものよりも明らかに低い。それ故、原爆被爆者の非がん疾患死亡率では健康生存者選択効果（Healthy Survivor Selection Effect）が疑われている。わが国で行われた他の調査でも、がん死亡では明確な健康労働者効果は認められていない。

成人健康調査第 7 報（Wong FL et al., 1993, PMID: 8378535）で 1958~1986 年の 19 の非がん疾患罹患率と原爆放射線の関連について初めて調査された。子宮筋腫、慢性肝炎および肝硬変、甲状腺がん以外の甲状腺疾患で有意な過剰リスクが見られた。その後の非がん疾患罹患

率 1958~1998 年調査で（成人健康調査第 8 報；Yamada M et al., 2004, PMID: 15161358）で上述した高血圧症、心筋梗塞、遅発性白内障以外に、男性では腎・尿管結石との線量関係が認められた。なお、緑内障とは負の線量関係が見られた。また、成人健康調査を基盤とした特別研究から甲状腺の良性腫瘍、子宮筋腫以外にもいくつかの良性腫瘍と原爆放射線との正の関係が見られてきた（放射線影響研究所、要覧）。胎内被爆者では上述の心血管疾患リスクに加えて、甲状腺疾患の評価も行われた。

(5) 生物学的指標

染色体異常

放影研は広島と長崎の原爆被爆生存者の追跡調査を行っているが、追跡対象集団のなかの約 20,000 人を対象に 2 年ごとに健康診断を実施している(Kodama Y et al., 2001, PMID:11554845)。この集団は成人健康調査集団と呼ばれるが、この集団の 3,000 人以上から血液を得て末梢リンパ球の染色体異常を調べた。Stram らは安定型染色体異常の頻度を線量当たり 8/100CEs/Sv と推定した (Stram DO et al., 1993, PMID: 8210335)。

3. 最近の主な研究

(平成 22 年度に検討した論文)

(笠置文善委員／水野正一委員)

Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950-2000. (原爆被爆者における白血病死亡リスク、1950 年から 2000 年) *Radiat Res.* 2009, 172: 368-382. [PMID:19708786]

原爆被爆者の寿命調査 (LSS) 集団を対象とする死亡追跡調査に基づいて、被ばく線量が推定されている 86,611 人のうち 1950~2000 年までに 310 人の白血病死亡が観測された。骨髓線量と白血病死亡との関連の修飾要因として、被爆後経過年数、被爆時年齢、都市、性に焦点をあてポアソン回帰分析を適用して解析した。急性骨髓性白血病では、被爆後 10 年をピークとする線形二次形式の線量反応が最も適合し、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病では、被爆後経過年数には依存しない線形の線量反応が最も適合した。成人 T 細胞白血病は、骨髓線量との関連はみられなかった。全白血病 310 死亡のうち、103 例は放射線に起因すると推定された。最近の観察期間 1991~2000 年においても、放射線による寄与割合は 34%と推測され、被爆後 50 年経過した今なお白血病死亡への原爆の影響が存在していると示唆される。

【コメント】

被爆後 10 年以内に白血病リスクのピークを得た後の経過年数と共に放射線リスクがどう推移してきたのか、そのリスクは今も持続しているのか、を知ることは、白血病のリスクは高いだけに興味がある課題である。本論文は、白血病の死亡をリスクの評価指標として特に被爆後経過時間のリスクへの修飾効果を論じている。その結果、白血病リスクは被爆後の年数の経過と共に消失しているのではなく、1991~2000 年において今なお 34 %の寄与リスクが存在し、被爆後 40 年から 50 年の期間にかけて、再び小ピークの出現を観測していること示したのは興味

がある。(Fig. 1) 線量反応に関しては、全白血病および急性骨髄性白血病における線形二次形式、急性リンパ性白血病や慢性骨髄性白血病における線形反応は、1987 年までの白血病罹患率調査と同様に、本死亡率調査においても観測された。

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. (原爆被爆者における放射線被ばくと循環器疾患リスク、1950年から2003年) *Br Med J*. 2010, 340: b5349. [PMID:20075151]

原爆被爆者の寿命調査集団 86,611 人を対象に 1950 年から 2003 年までの 50 年以上にわたる死亡追跡調査に基づいて、電離放射線の心疾患および脳卒中死亡リスクへの影響を検討した。個々人の被爆量は、0 から >3 Gy の範囲にあり、86%の被爆者は <0.2 Gy である。追跡期間中に、約 9,600 人の脳卒中と約 8,400 人の心疾患が観測された。脳卒中の過剰相対リスク(ERR)は、線形反応で 0.09/Gy (95%信頼区間 : 0.01, 0.17, P=0.02) であった、しかし、低線量における幾分低いリスクを示唆する上向きの曲率が観測された。心疾患の過剰相対リスク(ERR)は、線形反応が適合し 0.14/Gy (95%信頼区間 : 0.06, 0.23, P<0.001) であった。しかし、線量を 0~0.5Gy に制限して解析すると線量反応は有意とならなかった。喫煙、飲酒、教育、職業、肥満、糖尿病は、脳卒中や心疾患いずれにおいても放射線リスクには影響を与えない、また、がんとの誤分類もリスクに変更をもたらすものではなかった。0.5Gy を超える線量は脳卒中や心疾患の死亡リスクを高めるが、しかし、低い線量でのリスクは不確かである。(Fig.1)

【コメント】

脳卒中や心疾患に高い線量によるリスクがあることは最近の一連の寿命調査報告において既にいわれてきたことであり、喫煙などの要因やがんとの誤分類による線量反応への影響はないことも既に 12 報に詳しく報告されている。にもかかわらず、循環器疾患に焦点をあてての論文ならば、その特異性は、心疾患という大きな括りではなく動脈硬化性心疾患に線量リスクがあるのかどうかという最も興味がある検討にあったはずである。しかしながら、心疾患のなかでも、注目した虚血性心疾患に線形の線量反応には有意ではなく、むしろ高血圧性心疾患や心不全という、更に機序の説明に困る死因に有意性が認められたことの言及はほとんどなかったことは残念である。むしろ、動脈硬化性心疾患への放射線によるリスクが観測されなかったことは、放射線と心疾患との間に考えられている機序の再構築の必要性を提起するという意味では価値があるのかもしれない。

Little MP. Heterogeneity of variation of relative risk by age at exposure in the Japanese atomic bomb survivors. (原爆被爆者における被爆時年齢の相対リスクへの影響はがん部位によって差異があるか) *Radiat Environ Biophys*. 2009, 48: 253-262. [PMID:19471953]

被爆時年齢が高くなればがんの相対リスクは小さくなることが観測されてきた。しかしながら、その傾向にがんの部位による違いがあるのかどうか、また、同じように相対リスクを修飾する他の要因、性や到達年齢の修飾効果にがん部位による違いがあるかどうかについての検討は少ない。本報告では、寿命調査集団の死亡率調査やがん罹患率調査データに対して、がんの部位を層別要因として加えて解析用のクロス表を新たに再構成し解析を行った。がん罹患の相対リスクは、がん部位による高度に有意な違いがあり ($P<0.001$) 相対リスクへの性および被爆時年齢の修飾効果は、がんの部位によって有意に異なっていた (性では $P=0.01$ 、被爆時年齢では $P=0.013$)、しかしながら、到達年齢の効果には、がんの部位による差異はなかった ($P>0.2$)。固形がん全体でみると、罹患率では被爆時年齢の二次型式の修飾効果は有意であったが、死亡率ではその効果は小さい ($P>0.1$)。しかし、その効果に両者間で大きな違いはない。

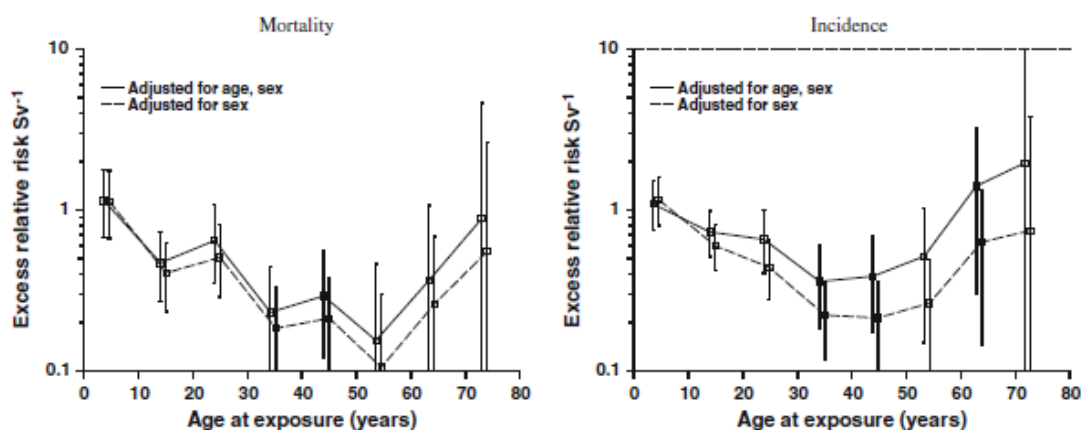


Fig. 1 Excess relative risk Sv^{-1} (and 95% CI) by age at exposure group [adjusted for sex (centred on men) and attained age (centred on age 50), as in model (4)] for all incident solid tumour cases in the

Japanese atomic bomb survivors incidence and mortality data (excluding survivors with >4 Gy shielded kerma)

【コメント】

がんの部位を一つの層別要因として導入することによって、がんリスクの部位による差異を明示的に検定することができる。この方法を用い、相対リスクのがん部位による有意な差異、相対リスクへの性の修飾効果や被爆時年齢効果ががんの部位による有意な差として検出されたこの意義は大きいと思われる。被爆時年齢効果にがん部位による差異があることから、固形がん罹患全体でみると被爆時年齢効果が二次形式になるのかもしれない。被爆時年齢 50 歳、60 歳以降の相対リスクは再度高くなっている (Fig.1)。しかしながら、これらの年齢層は既に到達年齢で言えば 100 歳以上でありこれらの年齢層からの新たながん罹患の情報獲得は既に終わっていたはずであり、にも関わらず、50 歳以降の被爆時年齢のリスクは高くなるという今改めて被爆時年齢の二次形式効果を論じるのも奇異な話である。20 年前にこの議論なされていてもおかしくはなかったはずである。いずれにせよ、被爆時年齢とともにリスクは低下するという一般的に言われていることが、時代によって変わりうる、あるいは変わりさせうることを見せてもらった論文である。

Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K, Tokuoka S. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. (原爆被爆者における甲状腺微小乳頭がん: 腫瘍の特性と放射線リスク) *Cancer*. 2010, 116: 1645-1655. [PMID:20120034]

放射線被ばくは甲状腺がんの原因の一つであることは認められている、しかし、甲状腺の微小乳頭がん (PMC) への影響についてはあまり知られていない。寿命調査 LSS 集団のうち、剖検や手術標本のある 7,659 例を対象にして PMC を探索した。1958~1995 年にかけてこれら対象者のうち 313 人に 458 例の PMC が検出された。病理学的にはほとんどは甲状腺乳頭がんであった。PMC の 81 %は硬化型であり、91 %は非被包型、砂粒小体は 13%に存在、石灰化は 23%に認められた。これらの%は腫瘍サイズの大きさとともに高くなった。PMC の頻度に線量反応が認められ (過剰オッズ比=0.57、95%信頼区間 : 0.01, 1.55)、主として女性に過剰リスクがあった。成人期の被爆であったとしても、低から中等度線量の放射線被曝は甲状腺 PMC のリスクを高めると思われる。

【コメント】

本研究は、病理学的検討により確かな診断に基づいて放射線のリスクを検討しようとする、寿命調査のいわゆる部位別研究の一環である。しかしながら、確かな診断を行う病理学的検討に耐えるには診断に欠かせない試料の存在が必要となるが、それらが存在する対象者は限定的になってしまうだろう、つまり、エンドポイントの把握に抜けが存在し、検出できた診断はあたかも勝ち上がってきたエリート集団になってしまうという弱点がある。本研究においても、PMC に線量反応をみた述べているが、分母となる集団は放射線影響研究所 (ABCC/RERF) で剖検を実施した 4,718 人になっている。選択バイアスの存在がありうる、また、この剖検プログラムは、線量の高いほど剖検割合が高いという線量バイアスも気になることである。事実、当解析対象者の割合の線量別ゆがみが本論文の表 3 にみられる。この部位別がん研究は、診断は確かである一方、カバー率の観点から、特に線量反応には十分注意を払って解釈する必要があるであろう。しかしながら、本報告で、原爆被爆者の甲状腺の前臨床的微小乳頭がんの組織学的分布について報告した意義は大きいと思われる。

【VI】 文献リスト

Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, Duncan R. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology* 74: 866-871; 2009.[19628258]

Abdel Ghany HA. Enhancement of radon exposure in smoking areas. *Environ Geochem Health* 29: 249-255; 2007.[17342428]

Acquavella JF, Tietjen GL, Wilkinson GS, Key CR, Voelz GL. Malignant melanoma incidence at the Los Alamos National Laboratory. *Lancet* 1: 883-4; 1982.[6122103]

- Acquavella JF, Wilkinson GS, Tietjen GL, Key CR, Stebbings JH, Voelz GL. A melanoma case-control study at the Los Alamos National Laboratory. *Health Phys* 45: 587-592; 1983.[6885467]
- Adams MJ, Dozier A, Shore RE, Lipshultz SE, Schwartz RG, Constine LS, Pearson TA, Stovall M, Winters P, Fisher SG. Breast cancer risk 55+ years after irradiation for an enlarged thymus and its implications for early childhood medical irradiation today. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 48-58; 2010.[20056622]
- Agate L, Mariotti S, Elisei R, Mossa P, Pacini F, Molinaro E, Grasso L, Masserini L, Mokhort T, Vorontsova T, Arynchyn A, Tronko MD, Tsyb A, Feldt-Rasmussen U, Juul A, Pinchera A. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2729-2736; 2008.[18430771]
- Akiba S, Tokonami S, Bochicchio F, McLaughlin J, Tommasino L, Harley N. Thoron: its metrology, health effects and implications for radon epidemiology: a summary of roundtable discussions. *Radiat Prot Dosimetry* 141: 477-481; 2010.[20846969]
- Akleyev AV, Dimov GP, Varfolomeyeva TA. Late effects in hemopoiesis and bone tissue among people with incorporated osteotropic isotope ⁹⁰Sr. *Health Phys* 98: 819-824; 2010.[20445388]
- Alavanja MC, Brownson RC, Lubin JH, Berger E, Chang J, Boice JD, Jr. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 86: 1829-1837; 1994. [7990157]
- Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am J Public Health* 89: 1042-1048; 1999.[10394313]
- Alexanin SS, Slozina NM, Neronova EG, Makarova NV. Chromosomal aberrations and sickness rates in Chernobyl clean-up workers in the years following the accident. *Health Phys* 98: 258-260; 2010.[20065691]
- Almgren S, Barregard L, Isaksson M. Measurements and comparisons of gamma radiation doses in a high and a low (¹³⁷Cs) deposition area in Sweden. *J Environ Radioact* 99: 1750-1705; 2008.[18703259]
- Amabile JC, Leuraud K, Vacquier B, Caer-Lorho S, Acker A, Laurier D. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys* 97: 613-621; 2009.[19901596]

- Andersson M, Carstensen B, Storm HH. Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. *Radiat Res* 142: 305-320; 1995.[7761581]
- Andersson M, Carstensen B, Visfeldt J. Leukemia and other related hematological disorders among Danish patients exposed to Thorotrast. *Radiat Res* 134: 224-233; 1993.[8488256]
- Andersson M, Engholm G, Ennow K, Jessen KA, Storm HH. Cancer risk among staff at two radiotherapy departments in Denmark. *Br J Radiol* 64: 455-60; 1991.[2036572]
- Andersson M, Storm HH. Cancer incidence among Danish Thorotrast-exposed patients. *J Natl Cancer Inst* 84: 1318-1325; 1992.[1495101]
- Aoyama T, Futamura A, Kato Hea. Mortality study of Japanese radiological technologists. *J. Jpn. Assoc. Radiol. Tech*: 91-96; 1987.[REAIID2187017]
- Archer VE, Wagoner JK, Lundin FE, Jr. Cancer mortality among uranium mill workers. *J Occup Med* 15: 11-14; 1973.[4684721]
- Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 146: 516-526; 2007.[17404354]
- Ashmore JP, Gentner NE, Osborne RV. 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: 121-129; 2010.[20530869]
- Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM, Jiang H, Semenciw R, Band PR. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 148: 564-574; 1998.[9753011]
- Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ. A decline in mortality from prostate cancer in the UK Atomic Energy Authority workforce. *J Radiol Prot* 27: 437-445; 2007.[18268374]
- Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environ Med* 61: 577-585; 2004.[15208373]
- Atkinson WD, Marshall M, Wade BO. Prostatic cancer and radionuclides. Cancer risk has no effect on mortality. *Bmj* 308: 268-269; 1994.[8111268]
- Austin DF, Reynolds P. Investigation of an excess of melanoma among employees of the

- Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Epidemiol* 145: 524-531; 1997.[9063342]
- Austin DF, Reynolds PJ, Snyder MA, Biggs MW, Stubbs HA. Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. *Lancet* 2: 712-716; 1981.[6116857]
- Auvinen A, Makelainen I, Hakama M, Castren O, Pukkala E, Reisbacka H, Rytomaa T. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst* 88: 966-972; 1996.[8667427]
- Baker PJ, Hoel DG. Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities. *Eur J Cancer Care (Engl)* 16: 355-363; 2007.[17587361]
- Ballard TJ, Lagorio S, De Santis M, De Angelis G, Santaquilani M, Caldora M, Verdecchia A. A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965-1996. *Int J Occup Environ Health* 8: 87-96; 2002.[12019685]
- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Coldman AJ, Gallagher RP, Moody J. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 143: 137-43; 1996.[8546114]
- Band PR, Spinelli JJ, Ng VT, Moody J, Gallagher RP. Mortality and cancer incidence in a cohort of commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med* 61: 299-302; 1990.[2339962]
- Baron JA. Cancer mortality in small areas around nuclear facilities in England and Wales. *Br J Cancer* 50: 815-824; 1984.[6498079]
- Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 156: 548-555; 2002.[12226002]
- Barton CJ, Roman E, Ryder HM, Watson A. Childhood leukaemia in West Berkshire. *Lancet* 2: 1248-9; 1985.[2866327]
- Bauer S, Gusev BI, Pivina LM, Apsalikov KN, Grosche B. Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan: solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999. *Radiat Res* 164: 409-419; 2005.[16187743]
- Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, Vergnenegre A, Ducloy F,

- Laurier D. Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiology* 15: 709-716; 2004.[15475720]
- Beehler GP, Baker JA, Falkner K, Chegerova T, Pryshchepava A, Chegerov V, Zevon M, Bromet E, Havenaar J, Valdismarsdottir H, Moysich KB. A multilevel analysis of long-term psychological distress among Belarusians affected by the Chernobyl disaster. *Public Health* 122: 1239-1249; 2008.[18619634]
- Belyi D, Kovalenko A, Bazyka D, Bebesko V. Non-cancer effects in acute radiation syndrome survivors in Ukraine. *Health Phys* 98: 876-884; 2010.[20445398]
- Beral V, Fraser P, Carpenter L, Booth M, Brown A, Rose G. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-1982. *Bmj* 297: 757-70; 1988.[3142540]
- Beral V, Inskip H, Fraser P, Booth M, Coleman D, Rose G. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-1979. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291: 440-7; 1985.[3926232]
- Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J Radiol* 74: 507-19; 2001.[11459730]
- Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101: 205-209; 2009.[19176458]
- Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, Ron E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 102: 220-226; 2010.[19935795]
- Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363: 345-351; 2004.[15070562]
- Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Berg CD. Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. *J Med Screen* 15: 153-158; 2008.[18927099]
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1784-1792; 2005.[16251534]
- Bertell R, Ehrle LH, Schmitz-Feuerhake I. Pediatric CT research elevates public health concerns: low-dose radiation issues are highly politicized. *Int J Health Serv* 37:

419-439; 2007.[17844927]

Bhatti P, Preston DL, Doody MM, Hauptmann M, Kampa D, Alexander BH, Petibone D, Simon SL, Weinstock RM, Bouville A, Yong LC, Freedman DM, Mabuchi K, Linet MS, Edwards AA, Tucker JD, Sigurdson AJ. Retrospective biodosimetry among United States radiologic technologists. *Radiat Res* 167: 727-734; 2007.[17523852]

Bhatti P, Struewing JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus-Pereira LH, Pineda MA, Simon SL, Weinstock RM, Rosenstein M, Stovall M, Preston DL, Linet MS, Doody MM, Sigurdson AJ. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int J Cancer* 122: 177-182; 2008.[17764108]

Bigsby RM, Valluri S, Lopez J, Mendonca MS, Caperell-Grant A, DesRosiers C, Dynlacht JR. Ovarian hormone modulation of radiation-induced cataractogenesis: dose-response studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 3304-10; 2009.[19255148]

Bingham D, Harrison JD, Phipps AW. Biokinetics and dosimetry of chromium, cobalt, hydrogen, iron and zinc radionuclides in male reproductive tissues of the rat. *Int J Radiat Biol* 72: 235-248; 1997.[9269317]

Bithell JF, Dutton SJ, Draper GJ, Neary NM. Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *Bmj* 309: 501-5; 1994.[8086902]

Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* 31: 271-287; 1975.[1156514]

Bithell JF, Stiller CA. A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying. *Stat Med* 7: 857-864; 1988.[3413365]

Bjerkeheggen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM, Smastuen MC, Fossa SD, Saeter G. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 47: 1475-1482; 2008.[18607853]

Black C, de Verteuil R, Walker S, Ayres J, Boland A, Bagust A, Waugh N. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 62: 131-138; 2007.[17287305]

Black RJ, Sharp L, Finlayson AR, Harkness EF. Cancer incidence in a population potentially exposed to radium-226 at Dalgety Bay, Scotland. *Br J Cancer* 69: 140-143;

- 1994.[8286196]
- Black RJ, Urquhart JD, Kendrick SW, Bunch KJ, Warner J, Jones DA. Incidence of leukaemia and other cancers in birth and schools cohorts in the Dounreay area. *Bmj* 304: 1401-1405; 1992.[1628012]
- Blettner M, Zeeb H, Auvinen A, Ballard TJ, Caldora M, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hammer GP, Irvine D, Langner I, Paridou A, Pukkala E, Rafnsson V, Storm H, Tulinius H, Tveten U, Tzonou A. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int J Cancer* 106: 946-952; 2003.[12918075]
- Blettner M, Zeeb H, Langner I, Hammer GP, Schafft T. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. *Am J Epidemiol* 156: 556-565; 2002.[12226003]
- Bochicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelson O. Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. *Int J Cancer* 114: 983-991; 2005.[15645434]
- Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* 43: 554-559; 1989.[2703267]
- Boffetta P, van der Hel O, Norppa H, Fabianova E, Fucic A, Gundy S, Lazutka J, Cebulska-Wasilewska A, Puskaierova D, Znaor A, Kelecsenyi Z, Kurtinaitis J, Rachtan J, Forni A, Vermeulen R, Bonassi S. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe. *Am J Epidemiol* 165: 36-43; 2007.[17071846]
- Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Hillemanns P, Dork T. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. *Clin Genet* 78: 364-372; 2010.[20569256]
- Boice JD. Uncertainties in studies of low statistical power. *J Radiol Prot* 30: 115-120; 2010.[20548136]
- Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Dupree Ellis E, Eckerman KF, Leggett RW, Boecker BB, Brill AB, Henderson BE. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999. *Radiat Res* 166: 98-115; 2006.[16808626]
- Boice JD, Hutchison GB. Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer: ten-year follow-up of an international study. *J Natl Cancer Inst* 65: 115-129;

1980.[6993742]

Boice JD, Jr., Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ. Mortality among residents of Uravan, Colorado who lived near a uranium mill, 1936-84. *J Radiol Prot* 27: 299-319; 2007.[17768330]

Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, Curtis RE, Flannery JT, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 74: 955-975; 1985.[3858584]

Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116: 3-55; 1988.[3186929]

Boice JD, Jr., Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 59: 227-233; 1999.[10331524]

Boice JD, Jr., Morin MM, Glass AG, Friedman GD, Stovall M, Hooverumeni JF, Jr. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Jama* 265: 1290-1294; 1991.[2053936]

Boice JD, Jr., Mumma M, Schweitzer S, Blot WJ. Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. *J Radiol Prot* 23: 247-262; 2003.[14582717]

Boice JD, Jr., Mumma MT, Blot WJ. Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950-2000. *Health Phys* 90: 431-45; 2006.[16607175]

Boice JD, Jr., Mumma MT, Blot WJ. Cancer and noncancer mortality in populations living near uranium and vanadium mining and milling operations in Montrose County, Colorado, 1950-2000. *Radiat Res* 167: 711-726; 2007.[17523851]

Boice JD, Jr., Mumma MT, Blot WJ, Heath CW, Jr. Childhood cancer mortality in relation to the St Lucie nuclear power station. *J Radiol Prot* 25: 229-240; 2005.[16286687]

Boice JD, Jr., Rosenstein M, Trout ED. Estimation of breast doses and breast cancer risk associated with repeated fluoroscopic chest examinations of women with tuberculosis. *Radiat Res* 73: 373-390; 1978.[635114]

Boivin JF, Hutchison GB, Evans FB, Abou-Daoud KT, Junod B. Leukemia after radiotherapy for first primary cancers of various anatomic sites. *Am J Epidemiol* 123: 993-1003; 1986.[3706285]

- Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 69: 1241-1247; 1992.[1739922]
- Boivin JF, Hutchison GB, Lyden M, Godbold J, Chorosh J, Schottenfeld D. Second primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 72: 233-341; 1984.[6420598]
- Boivin JF, Hutchison GB, Zauberg AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, Zanke B, Tan CT, Fuller LM, Mauch P, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87: 732-741; 1995.[7563150]
- Bolling T, Willich N. Long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer: the problem of retrospective estimated radiation doses. *J Clin Oncol* 28: e436; author reply e437-438; 2010.[20566992]
- Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, Stromberg U, Vermeulen R, Znaor A, Cebulski-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Gundy S, Hansteen IL, Knudsen LE, Lazutka J, Rossner P, Sram RJ, Boffetta P. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 29: 1178-1183; 2008.[18356148]
- Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Cebulski-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 28: 625-631; 2007.[16973674]
- 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.[11159059]
- Bridges BA. COMARE 10th Report "The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain. COMARE 10th Report; 2005.[READ2206050]
- Brill AB, Stabin M, Bouville A, Ron E. Normal organ radiation dosimetry and associated uncertainties in nuclear medicine, with emphasis on iodine-131. *Radiat Res* 166: 128-140; 2006.[16808602]
- Brooks AL, Eberlein PE, Couch LA, Boecker BB. The role of dose-rate on risk from internally-deposited radionuclides and the potential need to separate dose-rate effectiveness factor (DREF) from the dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF). *Health Phys* 97: 458-469; 2009.[19820455]

- Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, Schairer C, Hall P, Storm H, Pukkala E, Langmark F, Kaijser M, Andersson M, Joensuu H, Fossa SD, Travis LB. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 106: 439-451; 2007.[17277968]
- Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 46: 4812-4816; 1986.[3731127]
- Bunch KJ, Muirhead CR, Draper GJ, Hunter N, Kendall GM, O'Hagan JA, Phillipson MA, Vincent TJ, Zhang W. Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study. *Br J Cancer* 100: 213-218; 2009.[19127273]
- Burma S, Chen BP, Murphy M, Kurimasa A, Chen DJ. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J Biol Chem* 276: 42462-42467; 2001.[11571274]
- Busby C. Is there a sea coast effect on childhood leukaemia in Dumfries and Galloway, Scotland, 1975-2002? *Occup Environ Med* 65: 286; author reply 286-287; 2008.[18349158]
- Cadwell KK, Whitehouse CA, Tarone RE, Janet Tawn E. Comparison of in vivo translocation frequencies with in vitro G2 radiosensitivity in radiation workers occupationally exposed to external radiation. *J Radiol Prot* 28: 101-116; 2008.[18309199]
- Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 142: 117-132; 1995.[7724726]
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Bernar J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib RR, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malaker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167: 396-416; 2007.[17388693]
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C,

- Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malaker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Bmj* 331: 77; 2005.[15987704]
- Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V, Smith P. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res* 138: 224-238; 1994.[8183992]
- Carr ZA, Kleinerman RA, Stovall M, Weinstock RM, Griem ML, Land CE. Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer. *Radiat Res* 157: 668-677; 2002.[12005546]
- Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, Mabuchi K. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 842-850; 2005.[15708264]
- Cartwright RA, Dovey GJ, Kane EV, Gilman EA. The onset of the excess of childhood cancer in Seascale, Cumbria. *J Public Health Med* 23: 314-322; 2001.[11873895]
- Charles MW. Radon exposure of the skin: I. Biological effects. *J Radiol Prot* 27: 231-252; 2007.[17768326]
- Charles MW. Radon exposure of the skin: II. Estimation of the attributable risk for skin cancer incidence. *J Radiol Prot* 27: 253-274; 2007.[17768327]
- Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Andersson M, Fossa SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerman RA, Travis LB. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 99: 1634-1643; 2007.[17971527]
- Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, Gilbert ES, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Andersson M, Fossa SD, Joensuu H, Travis LB, Engels EA. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 27: 967-973; 2009.[19114696]
- Checkoway H, Mathew RM, Shy CM, Watson JE, Jr., Tankersley WG, Wolf SH, Smith JC, Fry SA. Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory. *Br J Ind Med* 42: 525-533; 1985.[4016003]

- Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ, Cragle DL. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. *Am J Epidemiol* 127: 255-266; 1988.[3337081]
- Chen J. Radon measurement in Canada with electret ion chambers. *Health Phys* 93: 161-164; 2007.[17622821]
- Chen J, Schroth E, MacKinlay E, Fife I, Sorimachi A, Tokonami S. Simultaneous ²²²Rn and ²²⁰Rn measurements in Winnipeg, Canada. *Radiat Prot Dosimetry* 134: 75-78; 2009.[19386773]
- Chen J, Walker B, Sorimachi A, Takahashi H, Tokonami S. An investigation on radon and thoron response of alpha-track detectors used in the Winnipeg case-control study. *Radiat Prot Dosimetry* 138: 83-86; 2010.[19778938]
- Chen J, Zhang W, Sandles DG, Timmins R, Verdecchia K. ²¹⁰Pb concentration in household dust: a potential indicator of long-term indoor radon exposure. *Radiat Environ Biophys* 48: 427-432; 2009.[19756686]
- Cherrie JW, Van Tongeren M, Semple S. Exposure to occupational carcinogens in great britain. *Ann Occup Hyg* 51: 653-664; 2007.[17974550]
- Chodick G, Bekiroglu N, Hauptmann M, Alexander BH, Freedman DM, Doody MM, Cheung LC, Simon SL, Weinstock RM, Bouville A, Sigurdson AJ. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol* 168: 620-631; 2008.[18664497]
- Chodick G, Ronckers CM, 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.[17877063]
- Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch SC, Otake M. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in adult health study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 96: 560-579; 1983.[6657922]
- Chumak VV, Romanenko AY, Voilleque PG, Bakhanova EV, Gudzenko N, Hatch M, Zablotska LB, Golovanov IA, Luckyanov NK, Sholom SV, Kryuchkov VP, Bouville A. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: II. Estimation of bone marrow doses. *Radiat Res* 170: 698-710; 2008.[19138037]
- Chylack LT, Jr., Peterson LE, Feiveson AH, Wear ML, Manuel FK, Tung WH, Hardy DS,

- Marak LJ, Cucinotta FA. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1: Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. *Radiat Res* 172: 10-20; 2009.[19580503]
- Ciraj-Bjelac O, Rehani MM, Sim KH, Liew HB, Vano E, Kleiman NJ. Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? *Catheter Cardiovasc Interv* 76: 826-34; 2010.[20549683]
- Clapp RW, Cobb S, Chan, Walker B, Jr. Leukaemia near Massachusetts nuclear power plant. *Lancet* 2: 1324-1325; 1987.[2890916]
- Cook-Mozaffari P, Darby S, Doll R. Cancer near potential sites of nuclear installations. *Lancet* 2: 1145-1147; 1989.[2572858]
- Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R, Forman D, Hermon C, Pike MC, Vincent T. Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations, 1969-78. *Br J Cancer* 59: 476-485; 1989.[2930718]
- Costantini AS, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, Stagnaro E, Tumino R, Fontana A, Masala G, Vigano C, Vindigni C, Crosignani P, Benvenuti A, Vineis P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology* 12: 78-87; 2001.[11138825]
- Court Brown WM, Doll R. Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Br Med J* 2: 181-187; 1958.[13560819]
- Court Brown WM, Doll R, Hill RB. Incidence of leukaemia after exposure to diagnostic radiation in utero. *Br Med J* 2: 1539-1545; 1960.[13695977]
- Cowell JK, Morris JA, Tawn EJ. Analysis of the RB1 gene in children with retinoblastoma having residential connections to West Cumbria, England. *J Radiol Prot* 25: 89-92; 2005.[15798281]
- Craft AW, Birch JM. Childhood cancer in Cumbria. *Lancet* 2: 1299; 1983.[6139631]
- Craft AW, Parker L, Openshaw S, Charlton M, Newell J, Birch JM, Blair V. Cancer in young people in the north of England, 1968-85: analysis by census wards. *J Epidemiol Community Health* 47: 109-115; 1993.[8326267]
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Jr., Boice JD, Jr. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336: 897-904;

- 1997.[9070469]
- Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. *N Engl J Med* 304: 204-210; 1981.[7442744]
- Cuzick J, De Stavola B. Multiple myeloma--a case-control study. *Br J Cancer* 57: 516-520; 1988.[3395559]
- da Motta LC, Horta Jda S, Tavares MH. Prospective epidemiological study of thorotrast-exposed patients in Portugal. *Environ Res* 18: 152-172; 1979.[499134]
- Dalager NA, Kang HK, Mahan CM. Cancer mortality among the highest exposed US atmospheric nuclear test participants. *J Occup Environ Med* 42: 798-805; 2000.[10953817]
- Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* 34: 713-719; 1995.[7576736]
- Daniels RD, Schubauer-Berigan MK. Bias and uncertainty of penetrating photon dose measured by film dosimeters in an epidemiological study of US nuclear workers. *Radiat Prot Dosimetry* 113: 275-89; 2005.[15769802]
- Darby S. Residential radon, smoking and lung cancer. *Radiat Res* 163: 696; 2005.[16044496]
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Bmj* 330: 223; 2005.[15613366]
- Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Falk R, Farchi S, Figueiras A, Hakama M, Heid I, Hunter N, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 32 Suppl 1: 1-83; 2006.[16538937]
- Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, Miles J, Reeves G, Fearn T,

- Doll R. Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *Br J Cancer* 78: 394-408; 1998.[9703290]
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 656-665; 2010.[20159360]
- Darby SC, Doll R. Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294: 603-607; 1987.[3103820]
- Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 55: 179-190; 1987.[3814487]
- Darby SC, Kendall GM, Fell TP, Doll R, Goodill AA, Conquest AJ, Jackson DA, Haylock RG. Further follow up of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Bmj* 307: 1530-1535; 1993.[8274923]
- Darby SC, Kendall GM, Fell TP, O'Hagan JA, Muirhead CR, Ennis JR, Ball AM, Dennis JA, Doll R. A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296: 332-338; 1988.[3125884]
- Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6: 557-565; 2005.[16054566]
- Darby SC, Nakashima E, Kato H. A parallel analysis of cancer mortality among atomic bomb survivors and patients with ankylosing spondylitis given X-ray therapy. *J Natl Cancer Inst* 75: 1-21; 1985.[3859683]
- Darby SC, Olsen JH, Doll R, Thakrar B, Brown PD, Storm HH, Barlow L, Langmark F, Teppo L, Tulinius H. Trends in childhood leukaemia in the Nordic countries in relation to fallout from atmospheric nuclear weapons testing. *Bmj* 304: 1005-1009; 1992.[1586779]
- Darby SC, Reeves G, Key T, Doll R, Stovall M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 56: 793-801; 1994.[8119768]

- Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, Morrison HI, Tirmarche M, Tomasek L, Radford EP, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 87: 378-384; 1995.[7853419]
- Davis FG, Boice JD, Jr., Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 49: 6130-6136; 1989.[2790825]
- Day TK, Zeng G, Hooker AM, Bhat M, Scott BR, Turner DR, Sykes PJ. Extremely low priming doses of X radiation induce an adaptive response for chromosomal inversions in pKZ1 mouse prostate. *Radiat Res* 166: 757-766; 2006.[17067212]
- Day TK, Zeng G, Hooker AM, Bhat M, Scott BR, Turner DR, Sykes PJ. Adaptive response for chromosomal inversions in pKZ1 mouse prostate induced by low doses of X radiation delivered after a high dose. *Radiat Res* 167: 682-692; 2007.[17523846]
- De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH, Aleman BM, van Leeuwen FE. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 27: 4239-4246; 2009.[19667275]
- de Gonzalez AB, Kim KP, Samet JM. Radiation-induced cancer risk from annual computed tomography for patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 970-973; 2007.[17717201]
- de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, Aldrich J, Coxson HO, Sin DD. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 199-203; 2006.[16254271]
- DeLongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Preston DL. Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992. *Radiat Res* 147: 385-95; 1997.[9052687]
- Diamond EL, Schmerler H, Lilienfeld AM. The relationship of intra-uterine radiation to subsequent mortality and development of leukemia in children. A prospective study. *Am J Epidemiol* 97: 283-313; 1973.[4701674]
- DiCarlo AL, Hatchett RJ, Kaminski JM, Ledney GD, Pellmar TC, Okunieff P, Ramakrishnan N. Medical countermeasures for radiation combined injury: radiation with burn, blast, trauma and/or sepsis. report of an NIAID Workshop, March 26-27, 2007. *Radiat Res*

169: 712-721; 2008.[18494548]

Dickinson HO, Hodgson JT, Parker L. Comparison of Health and Safety Executive and Cumbrian birth cohort studies of risk of leukaemia/non-Hodgkin's lymphoma in relation to paternal preconceptional irradiation. *J Radiol Prot* 23: 385-403; 2003.[14750687]

Dickinson HO, Parker L. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children of male Sellafield radiation workers. *Int J Cancer* 99: 437-444; 2002.[11992415]

Dieckmann H. Haufung von Leukamieerkrankungen in der Elbmarsch. *Gesundh-Wes* 54: 592-596; 1992.[REAID2192014]

Docherty Z, Georgiou A, Langman C, Kesterton I, Rose S, Camplejohn R, Ball J, Barwell J, Gilchrist R, Pangon L, Berg J, Hodgson S. Is chromosome radiosensitivity and apoptotic response to irradiation correlated with cancer susceptibility? *Int J Radiat Biol* 83: 1-12; 2007.[17357435]

Doll R, Evans HJ, Darby SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* 367: 678-680; 1994.[8107860]

Doll R, Smith PG. The long-term effects of x irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. *Br J Radiol* 41: 362-368; 1968.[5647999]

Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70: 130-9; 1997.[9135438]

Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 20: 3484-3494; 2002.[12177110]

Douglas AJ, Omar RZ, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 70: 1232-1243; 1994.[7981083]

Dousset M. Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys* 56: 875-884; 1989.[2722510]

Doyle P, Maconochie N, Roman E, Davies G, Smith PG, Beral V. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 356: 1293-1299; 2000.[11073016]

- Draper GJ, Little MP, Sorahan T, Kinlen LJ, Bunch KJ, Conquest AJ, Kendall GM, Kneale GW, Lancashire RJ, Muirhead CR, O'Connor CM, Vincent TJ. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *Bmj* 315: 1181-1188; 1997.[9393219]
- Draper GJ, Stiller CA, Cartwright RA, Craft AW, Vincent TJ. Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-1990. *Bmj* 306: 89-94; 1993.[8435648]
- Dumon-Jones V, Frappart PO, Tong WM, Sajithlal G, Hulla W, Schmid G, Herceg Z, Digweed M, Wang ZQ. Nbn heterozygosity renders mice susceptible to tumor formation and ionizing radiation-induced tumorigenesis. *Cancer Res* 63: 7263-7269; 2003.[14612522]
- Dunster HJ, Howells H, Templeton WL. District surveys following the Windscale incident, October 1957. 1958. *J Radiol Prot* 27: 217-230; 2007.[17768325]
- Edwards AA. The use of chromosomal aberrations in human lymphocytes for biological dosimetry. *Radiat Res* 148: S39-44; 1997.[9355855]
- Edwards AA, Lindholm C, Darroudi F, Stephan G, Romm H, Barquinero J, Barrios L, Caballin MR, Roy L, Whitehouse CA, Tawn EJ, Moquet J, Lloyd DC, Voisin P. Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry* 113: 396-402; 2005.[15928034]
- Eidemuller M, Ostroumova E, Krestinina L, Akleyev A, Jacob P. Analysis of solid cancer mortality in the techa river cohort using the two-step clonal expansion model. *Radiat Res* 169: 138-148; 2008.[18220471]
- Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *Jama* 298: 317-323; 2007.[17635892]
- Emirhan ME, Ozben CS. Assessment of radiological risk factors in the Zonguldak coal mines, Turkey. *J Radiol Prot* 29: 527-534; 2009.[19923646]
- Enstrom JE. Cancer mortality patterns around the San Onofre nuclear power plant, 1960-1978. *Am J Public Health* 73: 83-92; 1983.[6848003]
- Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. *Eur J Cancer* 29A: 259-263; 1993.[8422292]
- Ewings PD, Bowie C, Phillips MJ, Johnson SA. Incidence of leukaemia in young people in the vicinity of Hinkley Point nuclear power station, 1959-86. *Bmj* 299: 289-293; 1989.[2504406]

- Faber M. Twenty-eight years of continuous follow-up of patients injected with thorotrast for cerebral angiography. *Environ Res* 18: 37-43; 1979.[499142]
- Faheem M, Mati N, Matiullah. Seasonal variation in indoor radon concentrations in dwellings in six districts of the Punjab province, Pakistan. *J Radiol Prot* 27: 493-500; 2007.[18268380]
- Fairlie I. Childhood cancers near German nuclear power stations: hypothesis to explain the cancer increases. *Med Confl Surviv* 25: 206-220; 2009.[19813417]
- Fairlie I. Childhood cancers near German nuclear power stations: the ongoing debate. *Med Confl Surviv* 25: 197-205; 2009.[19813416]
- Fairlie I. Commentary: childhood cancer near nuclear power stations. *Environ Health* 8: 43; 2009.[19775438]
- Field RW. Three Mile Island epidemiologic radiation dose assessment revisited: 25 years after the accident. *Radiat Prot Dosimetry* 113: 214-217; 2005.[15657112]
- Field RW, Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Klotz JB, Letourneau EG, Lynch CF, Lyon JL, Sandler DP, Schoenberg JB, Steck DJ, Stolwijk JA, Weinberg C, Wilcox HB. An overview of the North American residential radon and lung cancer case-control studies. *J Toxicol Environ Health A* 69: 599-5631; 2006.[16608829]
- Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EF, Neuberger JS, Lynch CF. The Iowa radon lung cancer study--phase I: Residential radon gas exposure and lung cancer. *Sci Total Environ* 272: 67-72; 2001.[11379939]
- Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, Platz CE, Robinson RA, Woolson RF, Lynch CF. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 151: 1091-1102; 2000.[10873134]
- Flodin U, Fredriksson M, Persson B. Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood, and creosote: a case-referent study. *Am J Ind Med* 12: 519-529; 1987.[2446496]
- Ford DD, Paterson JC, Treuting WL. Fetal exposure to diagnostic x rays, and leukemia and other malignant diseases in childhood. *J Natl Cancer Inst* 22: 1093-1104; 1959.[13665336]
- Forman D, Cook-Mozaffari P, Darby S, Davey G, Stratton I, Doll R, Pike M. Cancer near nuclear installations. *Nature* 329: 499-505; 1987.[3657974]

- Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Joensuu H, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Cohen R, Pukkala E, Travis LB. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 99: 533-544; 2007.[17405998]
- Fraser P, Carpenter L, Maconochie N, Higgins C, Booth M, Beral V. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-86. *Br J Cancer* 67: 615-24; 1993.[8439513]
- Freedman DM, Sigurdson A, Rao RS, Hauptmann M, Alexander B, Mohan A, Morin Doody M, Linet MS. Risk of melanoma among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 103: 556-562; 2003.[12478675]
- Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol* 15: 424-6; 1986.[3771083]
- Frome EL, Cragle DL, McLain RW. Poisson regression analysis of the mortality among a cohort of World War II nuclear industry workers. *Radiat Res* 123: 138-152; 1990.[2389000]
- Frome EL, Cragle DL, Watkins JP, Wing S, Shy CM, Tankersley WG, West CM. A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat Res* 148: 64-80; 1997.[9216620]
- Furukawa K, Preston DL, Lonn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K. Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 174: 72-82; 2010.[20681801]
- Gardner MJ, Hall AJ, Downes S, Terrell JD. Follow up study of children born elsewhere but attending schools in Seascale, West Cumbria (schools cohort). *Br Med J (Clin Res Ed)* 295: 819-822; 1987.[3119057]
- Gardner MJ, Hall AJ, Downes S, Terrell JD. Follow up study of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria (birth cohort). *Br Med J (Clin Res Ed)* 295: 822-827; 1987.[2823952]
- Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Bmj* 300: 423-9; 1990.[2107892]
- Gardner MJ, Winter PD. Mortality in Cumberland during 1959-78 with reference to cancer in

- young people around Windscale. *Lancet* 1: 216-217; 1984.[6141349]
- Gilbert ES. Mortality of workers at the Oak Ridge National Laboratory. *Health Phys* 62: 260-264; 1992.[1735649]
- Gilbert ES. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. *Am J Epidemiol* 153: 319-322; discussion 323-4; 2001.[11207147]
- Gilbert ES, Cragle DL, Wiggs LD. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat Res* 136: 408-421; 1993.[8278584]
- Gilbert ES, Fry SA, Wiggs LD, Voelz GL, Cragle DL, Petersen GR. Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plant. *Radiat Res* 120: 19-35; 1989.[2798781]
- Gilbert ES, Huang L, Bouville A, Berg CD, Ron E. Thyroid cancer rates and 131I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests: an update. *Radiat Res* 173: 659-664; 2010.[20426666]
- Gilbert ES, Marks S. An analysis of the mortality of workers in a nuclear facility. *Radiat Res* 79: 122-148; 1979.[472121]
- Gilbert ES, Omohundro E, Buchanan JA, Holter NA. Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1986. *Health Phys* 64: 577-90; 1993.[8491612]
- Gilbert ES, Petersen GR, Buchanan JA. Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1981. *Health Phys* 56: 11-25; 1989.[2909496]
- Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, Curtis RE, Holowaty E, Storm H, Pukkala E, van't Veer MB, Fraumeni JF, Boice JD, Jr., Clarke EA, Travis LB. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 159: 161-173; 2003.[12537521]
- Gilbert ES, Thierry-Chef I, Cardis E, Fix JJ, Marshall M. External dose estimation for nuclear worker studies. *Radiat Res* 166: 168-173; 2006.[16808605]
- Gilbert M, Thimus D, Malaise J, France FR, Camberlin C, Mertens I, de Burbure CY, Mourad M, Squifflet JP, Daumerie C. Is there an increased incidence of surgically removed thyroid carcinoma in Belgium ten years after Chernobyl? A study of hospital discharge data. *Acta Chir Belg* 108: 318-322; 2008.[18710106]

- Giles D, Hewitt D, Stewart A, Webb J. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 271: 447; 1956.[13358242]
- Goel R, Olshan AF, Ross JA, Breslow NE, Pollock BH. Maternal exposure to medical radiation and Wilms tumor in the offspring: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes Control* 20: 957-963; 2009.[19199107]
- Gong G, Whittemore AS, West D, Moore DH, 2nd. Cutaneous melanoma at Lawrence Livermore National Laboratory: comparison with rates in two San Francisco bay area counties. *Cancer Causes Control* 3: 191-197; 1992.[1610965]
- Graham S, Levin ML, Lilienfeld AM, Schuman LM, Gibson R, Dowd JE, Hempelmann L. Preconception, intrauterine, and postnatal irradiation as related to leukemia. *Natl Cancer Inst Monogr* 19: 347-371; 1966.[5905674]
- Greenberg ER, Rosner B, Hennekens C, Rinsky R, Colton T. An investigation of bias in a study of nuclear shipyard workers. *Am J Epidemiol* 121: 301-308; 1985.[4014121]
- Gribbin MA, Weeks JL, Howe GR. Cancer mortality (1956-1985) among male employees of Atomic Energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation. *Radiat Res* 133: 375-380; 1993.[8451390]
- Griem ML, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., Stovall M, Shefner D, Lubin JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst* 86: 842-849; 1994.[8182765]
- Grignard E, Gueguen Y, Grison S, Dublineau I, Gourmelon P, Souidi M. Testicular steroidogenesis is not altered by 137 cesium Chernobyl fallout, following in utero or post-natal chronic exposure. *C R Biol* 333: 416-423; 2010.[20451883]
- Guey LT, Bromet EJ, Gluzman SF, Zakhozha V, Paniotto V. Determinants of participation in a longitudinal two-stage study of the health consequences of the Chornobyl nuclear power plant accident. *BMC Med Res Methodol* 8: 27; 2008.[18466621]
- Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, Mathieu MC, Oberlin O, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Daly-Schveitzer N, Chavaudra J, de Vathaire F. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 23: 197-204; 2005.[15625374]
- Gundestrup M, Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 354: 2029-2031; 1999.[10636367]

- Haaf HG, Kaatsch P, Keller B, Michaelis J. Jahresbericht 1990 des Kinderkrebsregisters Mainz. IMSD-Technischer Bericht.[REAIID2191023]
- Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline pilots. *Scand J Work Environ Health* 26: 106-111; 2000.[10817375]
- Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 30: 825-830; 2001.[11511611]
- Hammar N, Linnarsjo A, Alfredsson L, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Space Environ Med* 73: 2-7; 2002.[11817615]
- Hammer GP, Fehringer F, Seitz G, Zeeb H, Dulon M, Langner I, Blettner M. Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys* 47: 95-99; 2008.[17929047]
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Schneider K, Regulla DF, Zeeb H, Spix C, Blettner M. A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. *Radiat Res* 171: 504-512; 2009.[19397451]
- Harley NH, Robbins ES. Radon and leukemia in the Danish study: another source of dose. *Health Phys* 97: 343-347; 2009.[19741363]
- Harrison J, Leggett R, Lloyd D, Phipps A, Scott B. Polonium-210 as a poison. *J Radiol Prot* 27: 17-40; 2007.[17341802]
- Harvey EB, Boice JD, Jr., Honeyman M, Flannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 312: 541-545; 1985.[3969117]
- Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, Derevyanko A, Kuptsova N, Likhtarev I, Bouville A, Tereshchenko V, Kovgan L, Shpak V, Ostroumova E, Greenebaum E, Zablotska L, Ron E, Tronko M. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 899-906; 2009.[19106267]
- Hatch MC, Beyea J, Nieves JW, Susser M. Cancer near the Three Mile Island nuclear plant: radiation emissions. *Am J Epidemiol* 132: 397-412; discussion 413-7; 1990.[2389745]
- Hatcher JL, Baris D, Olshan AF, Inskip PD, Savitz DA, Swanson GM, Pottern LM, Greenberg RS, Schwartz AG, Schoenberg JB, Brown LM. Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* 12: 755-761; 2001.[11562116]

- Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM, Linet MS, Mabuchi K. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am J Epidemiol* 157: 239-428; 2003.[12543624]
- Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K, Tokuoka S. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. *Cancer* 116: 1646-1655; 2010.[20120034]
- Hayata I, Wang C, Zhang W, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Wei L, Sugahara T. Effect of high-level natural radiation on chromosomes of residents in southern China. *Cytogenet Genome Res* 104: 237-239; 2004.[15162045]
- Heasman MA, Kemp IW, Urquhart JD, Black R. Childhood leukaemia in northern Scotland. *Lancet* 1: 266; 1986.[2868270]
- Heiervang KS, Mednick S, Sundet K, Rund BR. Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence. *Scand J Psychol* 51: 210-215; 2010.[20338021]
- Heikkinen MS, Harley NH. Calculation of the air concentrations of serially decaying nuclides--a new method applied to radon progeny. *Health Phys* 80: 251-254; 2001.[11219537]
- Heinavaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurttio P, Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 21: 587-595; 2010.[20037792]
- Henderson MA, Valluri S, DesRosiers C, Lopez JT, Batuello CN, Caperell-Grant A, Mendonca MS, Powers EM, Bigsby RM, Dynlacht JR. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat Res* 172: 129-133; 2009.[19580515]
- Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet* 335: 1008-1012; 1990.[1970069]
- Herrinton LJ, Demers PA, Koepsell TD, Weiss NS, Daling JR, Taylor JW, Lyon JL, Swanson GM, Greenberg RS. Epidemiology of the M-component immunoglobulin types of multiple myeloma. *Cancer Causes Control* 4: 83-92; 1993.[8481497]
- Hiatt RA, Fireman B. The possible effect of increased surveillance on the incidence of malignant melanoma. *Prev Med* 15: 652-60; 1986.[3797396]
- High Background Radiation Research Group C. Health survey in high background radiation

- areas in China: High Background Radiation Research Group, China. *Science* 209: 877-880; 1980.[7403855]
- Hill C, Laplanche A. Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites. *Nature* 347: 755-757; 1990.[2234049]
- Hilson A. Prostatic cancer and radionuclides. Evidence implicates zinc-65. *Bmj* 308: 268; 1994.[8111266]
- Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 99: 215-222; 2007.[17284716]
- Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Joensuu H, Fossa SD, Travis LB. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 25: 1489-1497; 2007.[17372278]
- Hoffmann W, Dieckmann H, Dieckmann H, Schmitz-Feuerhake I. A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in northern Germany. *Arch Environ Health* 52: 275-80; 1997.[9210727]
- Hoffmann W, Kranefeld A, Schmitz-Feuerhake I. Radium-226-contaminated drinking water: hypothesis on an exposure pathway in a population with elevated childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 101 Suppl 3: 113-115; 1993.[8143601]
- Hoffmann W, Schmitz-Feuerhake I. How radiation-specific is the dicentric assay? *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 9: 113-133; 1999.[REAIID2199113]
- Hoffmann W, Terschueren C, Richardson DB. Childhood leukemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. *Environ Health Perspect* 115: 947-952; 2007.[17589605]
- Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83: 1072-1077; 1991.[1875414]
- Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Ericsson UB, Cederquist ES, Lidberg ME, Lindberg RS, Wicklund HV, et al. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of ¹³¹I. *J Natl Cancer Inst* 81: 302-306; 1989.[2913329]
- Hooker AM, Bhat M, Day TK, Lane JM, Swinburne SJ, Morley AA, Sykes PJ. The linear

- no-threshold model does not hold for low-dose ionizing radiation. *Radiat Res* 162: 447-452; 2004.[15447037]
- Hopton PA, McKinney PA, Cartwright RA, Mann JR, Birch JM, Hartley AL, Waterhouse JA, Johnston HE, Draper GJ, Stiller CA. X-rays in pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet* 2: 773; 1985.[2864498]
- Howard R, Gilbert E, Lynch CF, Hall P, Storm H, Holowaty E, Pukkala E, Langmark F, Kaijser M, Andersson M, Joensuu H, Fossa SD, Allan JM, Travis LB. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Ann Epidemiol* 18: 416-421; 2008.[18433667]
- Howard RA, Gilbert ES, Chen BE, Hall P, Storm H, Pukkala E, Langmark F, Kaijser M, Andersson M, Joensuu H, Fossa SD, Travis LB. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376,825 women. *Breast Cancer Res Treat* 105: 359-68; 2007.[17221155]
- Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res* 142: 295-304; 1995.[7761580]
- Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ, Egel J, Buchanan J. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 162: 517-526; 2004.[15624306]
- Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc* 4: 316-320; 2007.[17652493]
- Huizink AC, Bartels M, Rose RJ, Pulkkinen L, Eriksson CJ, Kaprio J. Chernobyl exposure as stressor during pregnancy and hormone levels in adolescent offspring. *J Epidemiol Community Health* 62: e5; 2008.[18365332]
- Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst* 69: 323-328; 1982.[6955540]
- Imaizumi M, Ashizawa K, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Usa T, Tominaga T, Hida A, Sera N, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1641-1648; 2008.[18319305]

- Inskip H, Beral V, Fraser P, Booth M, Coleman D, Brown A. Further assessment of the effects of occupational radiation exposure in the United Kingdom Atomic Energy Authority mortality study. *Br J Ind Med* 44: 149-160; 1987.[3828241]
- Inskip PD, Kleinerman RA, Stovall M, Cookfair DL, Hadjimichael O, Moloney WC, Monson RR, Thompson WD, Wactawski-Wende J, Wagoner JK, et al. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* 135: 108-124; 1993.[8327655]
- Irgens A, Irgens LM, Reitan JB, Haldorsen T, Tveten U. Pregnancy outcome among offspring of airline pilots and cabin attendants. *Scand J Work Environ Health* 29: 94-99; 2003.[12718494]
- Irvine D, Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. *Aviat Space Environ Med* 70: 548-55; 1999.[10373044]
- Ishikawa T, Tokonami S, Nemeth C. Calculation of dose conversion factors for thoron decay products. *J Radiol Prot* 27: 447-456; 2007.[18268375]
- Ivanov VK, Chekin SY, Kashcheev VV, Maksoutov MA, Tumanov KA. Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia. *Radiat Environ Biophys* 47: 463-467; 2008.[18551301]
- Ivanov VK, Chekin SY, Parshin VS, Vlasov OK, Maksoutov MA, Tsyb AF, Andreev VA, Hoshi M, Yamashita S, Shibata Y. Non-cancer thyroid diseases among children in the Kaluga and Bryansk regions of the Russian Federation exposed to radiation following the Chernobyl accident. *Health Phys* 88: 16-22; 2005.[15596986]
- Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, Miyake T, Kudo S, Inoue Y, Narita M, Yoshimura T, Akiba S, Tango T, Yoshimoto Y, Shimizu Y, Sobue T, Kusumi S, Yamagishi C, Matsudaira H. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res* 159: 228-238; 2003.[12537528]
- Iwasaki T, Nishizawa K, Murata M. Leukaemia and lymphoma mortality in the vicinity of nuclear power stations in Japan, 1973-1987. *J. Radiol. Prot.* 15: 271-288; 1995.[REAI2195024]
- Jablon S, Hrubec Z, Boice JD, Jr. Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *Jama* 265: 1403-1408; 1991.[1999880]
- Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl Disaster and LNT. *Dose Response* 8: 148-171;

2010.[20585443]

Johnson KJ, Alexander BH, Doody MM, Sigurdson AJ, Linet MS, Spector LG, Hoffbeck W, Simon SL, Weinstock RM, Ross JA. Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists. *Br J Cancer* 99: 545-550; 2008.[18665174]

Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 9: 529-533; 1998.[9934718]

Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Miesner A, Hoisl M, Schuz J, Michaelis J. German case control study on childhood leukaemia--basic considerations, methodology and summary of the results. *Klin Padiatr* 210: 185-191; 1998.[9743951]

Kaatsch P, Spix C, Schmiedel S, Schulze-Rath R, Mergenthaler A, Blettner M. Epidemiological Study on Childhood Cancer in the Vicinity of Nuclear Power Plants (KiKK-Study). *UFOPLAN/Vorhaben StSch* 4334; 2007.[REAID2207235]

Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M. Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int J Cancer* 122: 721-726; 2008.[18067131]

Kaji M, Tango T, Asukata I, Tajima N, Yamamoto K, Yamamoto Y, Hokari M. Mortality experience of cockpit crewmembers from Japan Airlines. *Aviat Space Environ Med* 64: 748-750; 1993.[8368989]

Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, Bell J, Pedersen D, Band P, Assouline D, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322: 7-13; 1990.[2403650]

Kaplan HS. An evaluation of the somatic and genetic hazards of the medical uses of radiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 80: 696-706; 1958.[13583304]

Kendall GM, Muirhead CR, Darby SC, Doll R, Arnold L, O'Hagan JA. Epidemiological studies of UK test veterans: I. General description. *J Radiol Prot* 24: 199-217; 2004.[15511014]

Kendall GM, Muirhead CR, MacGibbon BH, O'Hagan JA, Conquest AJ, Goodill AA, Butland BK, Fell TP, Jackson DA, Webb MA, et al. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Bmj* 304: 220-225; 1992.[1739796]

Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitis J, Stengrevics A, Tekkel M,

- Anspaugh LR, Bouville A, Chekin S, Chumak VV, Drozdovitch V, Gapanovich V, Golovanov I, Hubert P, Illichev SV, Khait SE, Kryuchkov VP, Maceika E, Maksyoutov M, Mirkhaidarov AK, Polyakov S, Shchukina N, Tenet V, Tserakhovich TI, Tsykalo A, Tukov AR, Cardis E. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res* 170: 721-735; 2008.[19138033]
- Khan S, Evans AA, Rorke-Adams L, Orjuela MA, Shiminski-Maher T, Bunin GR. Head injury, diagnostic X-rays, and risk of medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumor: a Children's Oncology Group study. *Cancer Causes Control* 21: 1017-1023; 2010.[20217209]
- Kinlen L. Childhood leukaemia and ordnance factories in west Cumbria during the Second World War. *Br J Cancer* 95: 102-106; 2006.[16755299]
- Kinlen LJ. Can paternal preconceptional radiation account for the increase of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in Seascale? *Bmj* 306: 1718-1721; 1993.[8343627]
- Kinlen LJ. Childhood leukaemia and non-Hodgkins lymphoma in young people living close to nuclear reprocessing sites. *Biomed Pharmacother* 47: 429-434; 1993.[8061241]
- Kinlen LJ, Balkwill A. Infective cause of childhood leukaemia and wartime population mixing in Orkney and Shetland, UK. *Lancet* 357: 858; 2001.[11265959]
- Kirillov V, Kuchuro J, Tolstik S, Leonova T. An example of problems in dose reconstruction from doses formed by electromagnetic irradiation by different energy sources. *Health Phys* 98: 378-382; 2010.[20065708]
- Kjeldsberg H. [Radiotherapy of leukemia in children.]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 77: 1052-1053; 1957.[13529911]
- Kneale GW, Stewart AM. Comments on "Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant" (*Radiat. res.* 136, 408-421, 1993). *Radiat Res* 141: 124-126; 1995.[7997508]
- Koana T, Okada MO, Ogura K, Tsujimura H, Sakai K. Reduction of background mutations by low-dose X irradiation of *Drosophila* spermatocytes at a low dose rate. *Radiat Res* 167: 217-21; 2007.[17390729]
- Kopecky KJ, Davis S, Hamilton TE, Saporito MS, Onstad LE. Estimation of thyroid radiation doses for the hanford thyroid disease study: results and implications for statistical power of the epidemiological analyses. *Health Phys* 87: 15-32; 2004.[15194919]

- Kravets AP, Pavlenko YA. Reconstruction and forecast of doses due to ingestion of ^{137}Cs and ^{90}Sr after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 47: 213-223; 2008.[18273632]
- Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G, Wichmann HE. Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. *Am J Epidemiol* 153: 42-52; 2001.[11159146]
- Krestinina L, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ron E, Akleyev A. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. *Radiat Environ Biophys* 49: 195-201; 2010.[20012750]
- Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, Epifanova S, Degteva M, Preston D, Akleyev A. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol* 36: 1038-1046; 2007.[17768163]
- Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946-2003. *Radiat Environ Biophys* 49: 177-185; 2010.[19855993]
- Kreuzer M, Heinrich J, Wolke G, Schaffrath Rosario A, Gerken M, Wellmann J, Keller G, Kreienbrock L, Wichmann HE. Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. *Epidemiology* 14: 559-568; 2003.[14501271]
- Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, Klotz JB, Letourneau EG, Lynch CF, Lyon JL, Sandler DP, Schoenberg JB, Steck DJ, Stolwijk JA, Weinberg C, Wilcox HB. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 16: 137-145; 2005.[15703527]
- Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, Klotz JB, Letourneau EG, Lynch CF, Lyon JL, Sandler DP, Schoenberg JB, Steck DJ, Stolwijk JA, Weinberg C, Wilcox HB. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* 69: 533-597; 2006.[16608828]
- Krieger N, Hiatt RA, Sagebiel RW, Clark WH, Jr., Mihm MC, Jr. Inter-observer variability among pathologists' evaluation of malignant melanoma: effects upon an analytic study. *J Clin Epidemiol* 47: 897-902; 1994.[7730893]
- Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H, Ritz B. Nested case-control study of

- occupational physical activity and prostate cancer among workers using a job exposure matrix. *Cancer Causes Control* 19: 107-114; 2008.[18064535]
- Kubale TL, Daniels RD, Yiin JH, Couch J, Schubauer-Berigan MK, Kinnes GM, Silver SR, Nowlin SJ, Chen PH. A nested case-control study of leukemia mortality and ionizing radiation at the Portsmouth Naval Shipyard. *Radiat Res* 164: 810-819; 2005. [16296888]
- Lagarde F, Axelsson G, Damberg L, Mellander H, Nyberg F, Pershagen G. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology* 12: 396-404; 2001.[11416777]
- Lambert JY, Cornell RG. A study of vital rates near a nuclear reactor. *Arch Environ Health* 35: 235-239; 1980.[7425679]
- Land CE. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209: 1197-203; 1980.[7403879]
- Land CE, Hayakawa N, Machado SG, Yamada Y, Pike MC, Akiba S, Tokunaga M. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. I. Main effects. *Cancer Causes Control* 5: 157-165; 1994.[8167263]
- Land CE, Shimosato Y, Saccomanno G, Tokuoka S, Auerbach O, Tateishi R, Greenberg SD, Nambu S, Carter D, Akiba S, et al. Radiation-associated lung cancer: a comparison of the histology of lung cancers in uranium miners and survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 134: 234-243; 1993.[8387679]
- Landgren O, Pfeiffer RM, Stewart L, Gridley G, Møller J, Hemminki K, Goldin LR, Travis LB. Risk of second malignant neoplasms among lymphoma patients with a family history of cancer. *Int J Cancer* 120: 1099-1102; 2007.[17131330]
- Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, Pukkala E, Hammer GP, Zeeb H, Hrafnkelsson J, Rafnsson V, Tulinius H, De Angelis G, Verdecchia A, Haldorsen T, Tveten U, Eliasch H, Hammar N, Linnerfors A. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* 42: 247-256; 2004.[14648170]
- Leonard BE. Examination of underground miner data for radon progeny size reduction as cause of high radon "inverse" dose rate effect. *Health Phys* 93: 133-150; 2007. [17622818]
- Leonard BE, Leonard VF. Mammogram and diagnostic X-rays--evidence of protective

- Bystander, Adaptive Response (AR) radio-protection and AR retention at high dose levels. *Int J Radiat Biol* 84: 885-99; 2008.[19016137]
- Letourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, Du J. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol* 140: 310-22; 1994.[8059766]
- Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B, Laurier D. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. *Health Phys* 92: 371-378; 2007.[17351502]
- Lewis EB. Leukemia, Multiple Myeloma, And Aplastic Anemia In American Radiologists. *Science* 142: 1492-1494; 1963.[14077037]
- Lin CM, Chang WP, Doyle P, Wang JD, Lee LT, Lee CL, Chen PC. Prolonged time to pregnancy in residents exposed to ionising radiation in cobalt-60-contaminated buildings. *Occup Environ Med* 67: 187-95; 2010.[19773284]
- Lindberg S, Karlsson P, Arvidsson B, Holmberg E, Lunberg LM, Wallgren A. Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol* 34: 735-740; 1995.[7576739]
- Linnarsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup Environ Med* 60: 810-814; 2003.[14573710]
- Little MP. Heterogeneity of variation of relative risk by age at exposure in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 48: 253-262; 2009.[19471953]
- Little MP. Exposure to radiation and higher risk of circulatory disease. *Bmj* 340: b4326; 2010.[20075149]
- Little MP, Charles MW, Wakeford R. A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys* 68: 299-310; 1995.[7860300]
- Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S, Elliott P. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat Environ Biophys* 49: 139-153; 2010.[19862545]
- Lobrich M, Rief N, Kuhne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rube C, Uder M. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 8984-8989; 2005.[15956203]

- Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SY, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: 274-291; 2008.[18806231]
- Logue JN, Barrick MK, Jessup GL, Jr. Mortality of radiologists and pathologists in the Radiation Registry of Physicians. *J Occup Med* 28: 91-9; 1986.[3950788]
- Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. *Am J Ind Med* 29: 131-141; 1996.[8821356]
- Lopez-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Ruiz M, Gandarillas A. Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 925-934; 1999.[10548323]
- Lubin JH. Studies of radon and lung cancer in North America and China. *Radiat Prot Dosimetry* 104: 315-319; 2003.[14579887]
- Lubin JH, Boice JD, Jr., Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 87: 817-827; 1995.[7791231]
- Lubin JH, Wang ZY, Boice JD, Jr., Xu ZY, Blot WJ, De Wang L, Kleinerman RA. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int J Cancer* 109: 132-137; 2004.[14735479]
- Lundell M, Hakulinen T, Holm LE. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 140: 334-9; 1994.[7972685]
- Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 145: 225-230; 1996.[8606933]
- Macmahon B, Newill VA. Birth characteristics of children dying of malignant neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 28: 231-244; 1962.[14468028]
- Mancuso TF, Stewart A, Kneale G. Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes. *Health Phys* 33: 369-385; 1977.[591314]
- Marks S, Gilbert ES. Cancer mortality in Hanford workers. *IAEA-SM-224/509*: 369-386; 1978.[REAI1003271]
- Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Diamond EL, Elliott EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: deaths from all causes and from cancer. *Am J Epidemiol* 101: 188-198; 1975.[1115058]

- Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Diamond EL, Elliott EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *Am J Epidemiol* 101: 199-210; 1975.[1115059]
- Matanoski GM, Startwell P, Elliott E, Tonascia J, Sternberg A. Cancer risks in radiologists and radiation workers in "Epidemiology and Biological Significance" edited by Boice JD and Fraumeni Jr JF, Paven Press, New York, 1984. *Epidemiology and Biological Significance*: 83-96; 1984.[REAIID2184011]
- McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. *J Radiol Prot* 20: 111-137; 2000.[10877261]
- McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955-95. *J Radiol Prot* 21: 221-50; 2001.[11594650]
- McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int J Epidemiol* 37: 506-518; 2008.[18319298]
- McGeoghegan D, Gillies M, Riddell AE, Binks K. Mortality and cancer morbidity experience of female workers at the British Nuclear Fuels Sellafield plant, 1946-1998. *Am J Ind Med* 44: 653-663; 2003.[14635242]
- McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JM, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Hartley AL, Hopton PA, Birch JM, Waterhouse JA, et al. The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case control study of aetiological factors in leukaemia and lymphoma. *Arch Dis Child* 62: 279-287; 1987.[3646026]
- McLaughlin JK, Malker HS, Linet MS, Ericsson J, Stone BJ, Weiner J, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health* 43: 7-10; 1988.[3355246]
- McLaughlin JR, Clarke EA, Nishri ED, Anderson TW. Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes Control* 4: 51-58; 1993.[8431531]
- McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, Clarke EA, Ashmore JP. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *Bmj* 307: 959-966; 1993.[8241906]
- Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL,

- Oeffinger KC. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med* 169: 1381-1388; 2009.[19667301]
- Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schuz J, Michaelis J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 793-799; 1999.[10498398]
- Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS, Berrington de Gonzalez A. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study. *Am J Epidemiol* 171: 242-252; 2010.[19951937]
- Memon A, Godward S, Williams D, Siddique I, Al-Saleh K. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study. *Acta Oncol* 49: 447-453; 2010.[20397774]
- Mery CM, George S, Bertagnolli MM, Raut CP. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer* 115: 4055-4063; 2009.[19526590]
- Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, Joensuu T, van Leeuwen FE, van't Veer MB, Curtis RE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Gospodarowicz M, Travis LB. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 18: 2435-2443; 2000.[10856104]
- Michaelis J, Keller B, Haaf G, Kaatsch P. Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 3: 255-263; 1992.[1610972]
- Michaelis J, Schuz J, Meinert R, Menger M, Grigat JP, Kaatsch P, Kaletsch U, Miesner A, Stamm A, Brinkmann K, Karner H. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control* 8: 167-174; 1997.[9134240]
- Milanov L, Dimitrov D, Danon S. Cancer incidence in Republic of Bulgaria aircrew, 1964-1994. *Aviat Space Environ Med* 70: 681-685; 1999.[10417004]
- Miligi L, Seniori Costantini A, Crosignani P, Fontana A, Masala G, Nanni O, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Tumino R, Vigano C, Vindigni C, Vineis P. Occupational, environmental, and life-style factors associated with the risk of hematolymphopoietic malignancies in women. *Am J Ind Med* 36: 60-69; 1999.[10361588]

- Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima HK, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida A, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80: 339-345; 2004.[15223766]
- Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM, Ron E, Matanoski GM, Lubin JH, Alexander BH, Boice JD, Jr., Doody MM, Linet MS. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 103: 259-267; 2003.[12455042]
- Mole RH. Cancer Production By Chronic Exposure To Penetrating Gamma Irradiation. *Natl Cancer Inst Monogr* 14: 271-290; 1964.[14147137]
- Mole RH. Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-ray examinations in Britain. *Br J Cancer* 62: 152-168; 1990.[2202420]
- Monson RR, MacMahon B. Prenatal X-ray exposure and cancer in children. *Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance*: 97-105; 1984. [REAIID2184012]
- Moore DH, 2nd, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D, Mendelsohn ML. Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Ind Med* 32: 377-391; 1997.[9258392]
- Morgenstern H, Ritz B. Effects of radiation and chemical exposures on cancer mortality among Rocketdyne workers: a review of three cohort studies. *Occup Med* 16: 219-237; 2001.[11319049]
- Mudie NY, Gusev BI, Pivina LM, Schoemaker MJ, Rijinkova ON, Apsalikov KN, Swerdlow AJ. Sex ratio in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan. *Radiat Res* 168: 600-607; 2007.[17973557]
- Mudie NY, Swerdlow AJ, Gusev BI, Schoemaker MJ, Pivina LM, Chsherbakova S, Mansarina A, Bauer S, Jakovlev Y, Apsalikov KN. Twinning in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan. *Radiat Res* 173: 829-836; 2010.[20518662]
- Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG, O'Hagan JA, Goodill AA, Berridge GL, English MA, Hunter N, Kendall GM. Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in the UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 60: 165-172; 2003.[12598662]

- Muirhead CR, Goodill AA, Haylock RG, Vokes J, Little MP, Jackson DA, O'Hagan JA, Thomas JM, Kendall GM, Silk TJ, Bingham D, Berridge GL. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J Radiol Prot* 19: 3-26; 1999.[10321692]
- Muirhead CR, Kendall GM, Darby SC, Doll R, Haylock RG, O'Hagan JA, Berridge GL, Phillipson MA, Hunter N. Epidemiological studies of UK test veterans: II. Mortality and cancer incidence. *J Radiol Prot* 24: 219-241; 2004.[15511015]
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 100: 206-212; 2009.[19127272]
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Donaldson SS, Green DM, Sklar CA, Robison LL, Leisenring WM. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Bmj* 339: b4606; 2009.[19996459]
- Murata M, Miyake T, Inoue Y, Ohshima S, Kudo S, Yoshimura T, Akiba S, Tango T, Yoshimoto Y, Shimizu Y, Sobue T, Kusumi S, Iwasaki T, Yamagishi C, Matsudaira H. Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey. *J Epidemiol* 12: 310-319; 2002.[12395871]
- Murray R, Heckel P, Hempelmann LH. Leukemia in children exposed to ionizing radiation. *N Engl J Med* 261: 585-589; 1959.[14425443]
- Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, Pocock R, Dearnaley D, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Gehr-Swain B, Hall A, Wilkinson R, Eeles R, Muir K. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 98: 1852-1856; 2008.[18506189]
- Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangadharan P, Koga T, Morishima H, Nakamura S, Sugahara T. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* 96: 55-66; 2009.[19066487]
- Najararian T, Colton T. Mortality from leukaemia and cancer in shipyard nuclear workers. *Lancet* 1: 1018-1020; 1978.[76937]
- Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Nakashima E, Niwa O, Toyoshima M, Nakamura N. Chromosome aberrations do not persist in the lymphocytes or bone marrow cells of mice irradiated in utero or soon after birth. *Radiat Res* 167: 693-702; 2007.[17523844]

- Nakashima E, Akahoshi M, Neriishi K, Fujiwara S. Systolic blood pressure and systolic hypertension in adolescence of atomic bomb survivors exposed in utero. *Radiat Res* 168: 593-599; 2007.[17973553]
- Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys* 90: 154-60; 2006.[16404173]
- Natarajan N, Bross ID. Preconception radiation and leukemia. *J Med* 4: 276-281; 1973.[4520972]
- Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD, Jr., Ekbom A. Intrauterine exposure to diagnostic X rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Radiat Res* 156: 718-723; 2001.[11741495]
- Nefzger MD, Miller RJ, Fujino T. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963-1964. *Am J Epidemiol* 89: 129-138; 1969.[5765953]
- Nekolla EA, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Eder E, Spiess H. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224. *Radiat Res* 152: S3-7; 1999.[10564925]
- Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, Kitaoka T, Shore RE. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res* 168: 404-408; 2007.[17903036]
- Nicholas JS, Butler GC, Lackland DT, Tessier GS, Mohr LC, Jr., Hoel DG. Health among commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med* 72: 821-826; 2001.[11565817]
- Nicholas JS, Lackland DT, Dosemeci M, Mohr LC, Jr., Dunbar JB, Grosche B, Hoel DG. Mortality among US commercial pilots and navigators. *J Occup Environ Med* 40: 980-5; 1998.[9830605]
- Nussbaum RH. Childhood leukemia and cancers near German nuclear reactors: significance, context, and ramifications of recent studies. *Int J Occup Environ Health* 15: 318-323; 2009.[19650588]
- O'Kane P, Shelkovoy E, McConnell RJ, Shpak V, Parker L, Bogdanova TI, Brenner A, Naida Y, Frangos A, Zablotska L, Robbins J, Greenebaum E, Zurnadzhly LY, Tronko M, Hatch M. Differences in sonographic conspicuity according to papillary thyroid cancer subtype: results of the Ukrainian-American cohort study after the Chernobyl accident. *AJR Am J Roentgenol* 191: W293-8; 2008.[19020218]
- Obolenskaya MY, Teplyuk NM, Divi RL, Poirier MC, Filimonova NB, Zadrozna M1, Pasanen MJ. Human placental glutathione S-transferase activity and polycyclic aromatic

- hydrocarbon DNA adducts as biomarkers for environmental oxidative stress in placentas from pregnant women living in radioactivity- and chemically-polluted regions. *Toxicol Lett* 196: 80-86; 2010.[20380873]
- Omar RZ, Barber JA, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 79: 1288-1301; 1999.[10098774]
- Organo C, Ellard A, Fenton D, Synnott H, O'Colmain M, Prenter S, O'Reilly S, Colgan PA. High radon concentrations in a house near Castleisland, County Kerry (Ireland)--identification, remediation and post-remediation. *J Radiol Prot* 24: 107-120; 2004. [15296255]
- Organo C, Murphy P. The Castleisland Radon Survey-follow-up to the discovery of a house with extremely high radon concentrations in County Kerry (SW Ireland). *J Radiol Prot* 27: 275-285; 2007.[17768328]
- Ostroumova E, Gagniere B, Laurier D, Gudkova N, Krestinina L, Verger P, Hubert P, Bard D, Akleyev A, Tirmarche M, Kossenko M. Risk analysis of leukaemia incidence among people living along the Techa River: a nested case-control study. *J Radiol Prot* 26: 17-32; 2006.[16522942]
- Ostroumova E, Preston DL, Ron E, Krestinina L, Davis FG, Kossenko M, Akleyev A. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956-2004. *Br J Cancer* 99: 1940-1905; 2008.[19002173]
- Otake M, Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. *Br J Radiol* 57: 409-414; 1984.[6539140]
- Otake M, Schull WJ. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res* 121: 3-13; 1990.[2300666]
- Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Kuchinskaya E, Agate L, Shavrova E, Astachova L, Chiovato L, Pinchera A. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 352: 763-766; 1998.[9737280]
- Paridou A, Velonakis E, Langner I, Zeeb H, Blettner M, Tzonou A. Mortality among pilots and cabin crew in Greece, 1960-1997. *Int J Epidemiol* 32: 244-247; 2003.[12714544]
- Parker L, Craft AW, Smith J, Dickinson H, Wakeford R, Binks K, McElvenny D, Scott L,

- Slovak A. Geographical distribution of preconceptional radiation doses to fathers employed at the Sellafield nuclear installation, West Cumbria. *Bmj* 307: 966-971; 1993.[8241907]
- Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M, Craft AW. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 354: 1407-1414; 1999.[10543666]
- Pawel D, Preston D, Pierce D, Cologne J. Improved estimates of cancer site-specific risks for A-bomb survivors. *Radiat Res* 169: 87-98; 2008.[18159958]
- Pearce N, Prior I, Methven D, Culling C, Marshall S, Auld J, de Boer G, Bethwaite P. Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *Bmj* 300: 1161-1166; 1990.[2346802]
- Pearce N, Winkelmann R, Kennedy J, Lewis S, Purdie G, Slater T, Prior I, Fraser J. Further follow-up of New Zealand participants in United Kingdom atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *Cancer Causes Control* 8: 139-45; 1997.[9134237]
- Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 330: 159-164; 1994.[8264737]
- Pershagen G, Liang ZH, Hrubec Z, Svensson C, Boice JD, Jr. Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. *Health Phys* 63: 179-186; 1992.[1399616]
- Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 159: 511-520; 2003.[12643796]
- Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 146: 1-27; 1996.[8677290]
- Pobel D, Viel JF. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *Bmj* 314: 101-106; 1997.[9006467]
- Polednak AP. Bone cancer among female radium dial workers. Latency periods and incidence rates by time after exposure: brief communication. *J Natl Cancer Inst* 60: 77-82; 1978.[628024]
- Polednak AP, Stehney AF, Rowland RE. Mortality among women first employed before 1930 in the U.S. radium dial-painting industry. A group ascertained from employment lists.

- Am J Epidemiol 107: 179-195; 1978.[629255]
- Polhemus DW, Koch R. Leukemia and medical radiation. *Pediatrics* 23: 453-461; 1959.[13633361]
- Premi S, Srivastava J, Chandy SP, Ali S. Unique signatures of natural background radiation on human Y chromosomes from Kerala, India. *PLoS One* 4: e4541; 2009.[19242544]
- Prentice RL, Yoshimoto Y, Mason MW. Relationship of cigarette smoking and radiation exposure to cancer mortality in Hiroshima and Nagasaki. *J Natl Cancer Inst* 70: 611-622; 1983.[6572749]
- Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K, Kasagi F, Shore RE. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 100: 428-436; 2008.[18334707]
- Preston DL, Kato H, Kopecky K, Fujita S. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-1982. *Radiat Res* 111: 151-178; 1987.[3446217]
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 137: S68-97; 1994.[8127953]
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 158: 220-235; 2002.[12105993]
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 168: 1-64; 2007. [17722996]
- Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 94: 1555-1563; 2002.[12381708]
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160: 381-407; 2003.[12968934]
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyronen P, Linnarsjo A, Rafnsson V, Storm H, Tveten U. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study.

- Bmj 325: 567; 2002.[12228131]
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyronen P, Linnarsjo A, Rafnsson V, Storm H, Tveten U. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med* 74: 699-706; 2003.[12862322]
- Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Bmj* 311: 649-52; 1995.[7549630]
- Raabe OG. Concerning the health effects of internally deposited radionuclides. *Health Phys* 98: 515-536; 2010.[20147792]
- Rabitsch H, Pichl E. Lifetime accumulation of (137)Cs and (40)K in the ribs and sternum of an Austrian "mountain pasture" cow. *J Environ Radioact* 99: 1846-1852; 2008.[18950906]
- Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 57: 175-179; 2000.[10810099]
- Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H, Sigurgeirsson B, Olafsson JH. Risk factors for cutaneous malignant melanoma among aircrews and a random sample of the population. *Occup Environ Med* 60: 815-820; 2003.[14573711]
- Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup Environ Med* 60: 807-809; 2003.[14573709]
- Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 12: 95-101; 2001.[11246849]
- Rahu M, Rahu K, Auvinen A, Tekkel M, Stengrevics A, Hakulinen T, Boice JD, Jr., Inskip PD. Cancer risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998. *Int J Cancer* 119: 162-168; 2006.[16432838]
- Rahu M, Tekkel M, Veidebaum T, Pukkala E, Hakulinen T, Auvinen A, Rytomaa T, Inskip PD, Boice JD, Jr. The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* 147: 653-657; 1997.[9146711]
- Reyes M, Wilkinson GS, Tietjen G, Voelz GL, Acquavella JF, Bistline R. Brain tumors at a nuclear facility. *J Occup Med* 26: 721-724; 1984.[6491777]

- Reynolds P, Austin DF. Cancer incidence among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory, 1969-1980. *West J Med* 142: 214-8; 1985.[4013251]
- Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control* 13: 317-324; 2002. [12074501]
- Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. *Radiat Res* 172: 368-382; 2009.[19708786]
- Richardson DB. Occupational exposures and lung cancer: adjustment for unmeasured confounding by smoking. *Epidemiology* 21: 181-186; 2010.[20081541]
- Richardson DB, Wing S. Greater sensitivity to ionizing radiation at older age: follow-up of workers at Oak Ridge National Laboratory through 1990. *Int J Epidemiol* 28: 428-436; 1999. [10405844]
- Richardson DB, Wing S. Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages. *Environ Health Perspect* 107: 649-656; 1999.[10417363]
- Richardson DB, Wing S. Leukemia mortality among workers at the Savannah River Site. *Am J Epidemiol* 166: 1015-1022; 2007.[17660455]
- Riesenfeld EP, Marcy TW, Reinier K, Mongeon JA, Trumbo CW, Wemple BE, Kaminsky DA. Radon awareness and mitigation in Vermont: a public health survey. *Health Phys* 92: 425-431; 2007.[17429300]
- Rinsky RA, Melius JM, Hornung RW, Zumwalde RD, Waxweiler RJ, Landrigan PJ, Bierbaum PJ, Murray WE, Jr. Case-control study of lung cancer in civilian employees at the Portsmouth Naval Shipyard, Kittery, Maine. *Am J Epidemiol* 127: 55-64; 1988.[3337077]
- Rinsky RA, Zumwalde RD, Waxweiler RJ, Murray WE, Jr., Bierbaum PJ, Landrigan PJ, Terpilak M, Cox C. Cancer mortality at a Naval Nuclear Shipyard. *Lancet* 1: 231-235; 1981.[6109897]
- Ritz B, Morgenstern H, Crawford-Brown D, Young B. The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. *Environ Health Perspect* 108: 743-751; 2000.[10964795]

- Ritz B, Morgenstern H, Froines J, Young BB. Effects of exposure to external ionizing radiation on cancer mortality in nuclear workers monitored for radiation at Rocketdyne/Atomics International. *Am J Ind Med* 35: 21-31; 1999.[9884742]
- Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers ME, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg HJ. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113: 1175-1183; 2009.[18971419]
- Robison LL. Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Radiol* 39 Suppl 1: S32-7; 2009.[19083220]
- Robison WL, Hamilton TF. Radiation doses for Marshall Islands Atolls affected by U.S. nuclear testing: all exposure pathways, remedial measures, and environmental loss of (137)Cs. *Health Phys* 98: 1-11; 2010.[19959945]
- Rodgers BE, Holmes KM. Radio-adaptive response to environmental exposures at chernobyl. *Dose Response* 6: 209-221; 2008.[18648577]
- Rodriguez Artalejo F, Castano Lara S, de Andres Manzano B, Garcia Ferruelo M, Iglesias Martin L, Calero JR. Occupational exposure to ionising radiation and mortality among workers of the former Spanish Nuclear Energy Board. *Occup Environ Med* 54: 202-208; 1997.[9155782]
- Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z, Ahlbom A, Pedersen NL, Boice JD. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *Int J Cancer* 46: 362-365; 1990.[2394502]
- Rogakou EP, Boon C, Redon C, Bonner WM. Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks in vivo. *J Cell Biol* 146: 905-916; 1999.[10477747]
- Roman E, Beral V, Carpenter L, Watson A, Barton C, Ryder H, Aston DL. Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire District Health Authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294: 597-602; 1987.[3103819]
- Roman E, Watson A, Beral V, Buckle S, Bull D, Baker K, Ryder H, Barton C. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma among children aged 0-4 years living in west Berkshire and north Hampshire health districts. *Bmj* 306: 615-621; 1993.[8461811]
- Romanenko A, Bebeshko V, Hatch M, Bazyka D, Finch S, Dyagil I, Reiss R, Chumak V,

- Bouville A, Gudzenko N, Zablotska L, Pilinskaya M, Lyubarets T, Bakhanova E, Babkina N, Trotsiuk N, Ledoschuk B, Belayev Y, Dybsky SS, Ron E, Howe G. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: I. Study methods. *Radiat Res* 170: 691-697; 2008.[19138036]
- Romanenko AY, Finch SC, Hatch M, Lubin JH, Bebesko VG, Bazyka DA, Gudzenko N, Dyagil IS, Reiss RF, Bouville A, Chumak VV, Trotsiuk NK, Babkina NG, Belyayev Y, Masnyk I, Ron E, Howe GR, Zablotska LB. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat Res* 170: 711-720; 2008.[19138038]
- Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS, 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice JD, Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *Jama* 280: 347-355; 1998.[9686552]
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141: 259-277; 1995.[7871153]
- Ron E, Preston DL, Kishikawa M, Kobuke T, Iseki M, Tokuoka S, Tokunaga M, Mabuchi K. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control* 9: 393-401; 1998.[9794171]
- Ronckers CM, Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Land CE. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 605-613; 2008.[18349278]
- Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P, Davies G. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. *Bmj* 307: 1391-1397; 1993.[8274891]
- Rosina J, Kvasnak E, Suta D, Kostrehun T, Drabova D. Czech Republic 20 years after Chernobyl accident. *Radiat Prot Dosimetry* 130: 452-458; 2008.[18375464]
- Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 5057-5062; 2003.[12679524]
- Ruano-Ravina A, Perez-Becerra R, Fraga M, Kelsey KT, Barros-Dios JM. Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung

- cancer, with special emphasis on residential radon exposure. *Ann Oncol* 19: 109-114; 2008.[17897960]
- Rumyantseva GM, Stepanov AL. Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). *Neurosci Behav Physiol* 38: 55-61; 2008.[18097761]
- Ruosteenoja E, Makelainen I, Rytomaa T, Hakulinen T, Hakama M. Radon and lung cancer in Finland. *Health Phys* 71: 185-189; 1996.[8690601]
- Sadamori N, Mine M, Honda T. Incidence of skin cancer among Nagasaki atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo)* 32 Suppl 2: 217-225; 1991.[1823358]
- Sadamori N, Mine M, Hori M. Skin cancer among atom bomb survivors. *Lancet* 1: 1267; 1989.[2566809]
- Sakka M. Leukaemia and ionizing radiation in Japan: an epidemiological survey. *J Radiat Res (Tokyo)* 3: 109-119; 1962.[13990963]
- Salisbury DA, Band PR, Threlfall WJ, Gallagher RP. Mortality among British Columbia pilots. *Aviat Space Environ Med* 62: 351-352; 1991.[2031640]
- Salonen T. Prenatal and perinatal factors in childhood cancer. *Ann Clin Res* 8: 27-42; 1976.[937991]
- Salonen T, Saxen L. Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* 15: 941-946; 1975.[1150348]
- Sanders BS. Low-level radiation and cancer deaths. *Health Phys* 34: 521-538; 1978.[730505]
- Sandler DP, Weinberg CR, Shore DL, Archer VE, Stone MB, Lyon JL, Rothney-Kozlak L, Shepherd M, Stolwijk JA. Indoor radon and lung cancer risk in connecticut and utah. *J Toxicol Environ Health A* 69: 633-654; 2006.[16608830]
- Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 19: 451-457; 2009.[19281429]
- Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int* 107: 181-186; 2010. [20386676]
- Schmitz-Feuerhake I, Schroder H, Dannheim B, Grell-Buchtman I, Heimers A, Hoffmann

- W, Nahrman A, Tomalik P. Leukaemia near water nuclear reactor. *Lancet* 342: 1484; 1993.[7902495]
- Schneider JS, Moore DH, 2nd, Sagebiel RW. Early diagnosis of cutaneous malignant melanoma at Lawrence Livermore National Laboratory. *Arch Dermatol* 126: 767-769; 1990.[2346320]
- Schnelzer M, Hammer GP, Kreuzer M, Tschense A, Grosche B. Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study. *Health Phys* 98: 20-8; 2010.[19959947]
- Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB, Nicholls GP, Gil-del-Real MT, Stenhagen A, Mason TJ. Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women. *Cancer Res* 50: 6520-6524; 1990.[2208111]
- Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, Markey AM, Couch JR, Ahrenholz SH, Burphy JS, Anderson JL, Tseng CY. Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol* 139: 799-808; 2007.[17922878]
- Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, Markey AM, Couch JR, Ahrenholz SH, Burphy JS, Anderson JL, Tseng CY. Risk of chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure to ionizing radiation among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard. *Radiat Res* 167: 222-232; 2007.[17390730]
- Schwartzbaum JA, Setzer RW, Kupper LL. Exposure to ionizing radiation and risk of cutaneous malignant melanoma. Search for error and bias. *Ann Epidemiol* 4: 487-496; 1994.[7804505]
- Segovia N, Gaso MI, Armienta MA. Environmental radon studies in Mexico. *Environ Geochem Health* 29: 143-153; 2007.[17288007]
- Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Vasilitsova OA, Kozlovsky A, Omiya M, Yamashita S, Takamura N. Evaluation of (137)Cs body burden in inhabitants of Bryansk Oblast, Russian Federation, where a high incidence of thyroid cancer was observed after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Radiat Prot Dosimetry* 141: 36-42; 2010.[20418332]
- Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S, Mabuchi K. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *Int J Cancer* 103: 531-537; 2003.

[12478671]

Sharp L, Black RJ, Harkness EF, McKinney PA. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93. *Occup Environ Med* 53: 823-31; 1996.[8994402]

Sharp L, McKinney PA, Black RJ. Incidence of childhood brain and other non-haematopoietic neoplasms near nuclear sites in Scotland, 1975-1994. *Occup Environ Med* 56: 308-14; 1999.[10472304]

Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV, Koshurnikova NA. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 159: 787-798; 2003.[12751962]

Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121: 120-141; 1990.[2305030]

Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Mortality among atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo)* 32 Suppl: 212-230; 1991.[1762109]

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *Bmj* 340: b5349; 2010.[20075151]

Shinkarev SM, Voilleque PG, Gavrilin YI, Khrouch VT, Bouville A, Hoshi M, Meckbach R, Minenko VF, Ulanovsky AV, Luckyanov N. Credibility of Chernobyl thyroid doses exceeding 10 Gy based on in-vivo measurements of ¹³¹I in Belarus. *Health Phys* 94: 180-187; 2008.[18188052]

Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 36: 549-554; 2001.[11340610]

Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys* 85: 404-408; 2003.[13678280]

Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W, Fraumeni JF, Jr. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 62: 635-644; 1988.[3164642]

- Shu XO, Jin F, Linet MS, Zheng W, Clemens J, Mills J, Gao YT. Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 70: 531-536; 1994.[8080742]
- Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, Trigg ME, Robison LL. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 177-185; 2002.[11867505]
- Sigurdson AJ, Bhatti P, Doody MM, Hauptmann M, Bowen L, Simon SL, Weinstock RM, Linet MS, Rosenstein M, Stovall M, Alexander BH, Preston DL, Struewing JP, Rajaraman P. Polymorphisms in apoptosis- and proliferation-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among U.S. Radiologic Technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 2000-2007; 2007.[17932347]
- Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS, Freedman DM, Alexander BH, Hauptmann M, Mohan AK, Yoshinaga S, Hill DA, Tarone R, Mabuchi K, Ron E, Linet MS. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer* 97: 3080-3089; 2003.[12784345]
- Sigurdson AJ, Ha M, Hauptmann M, Bhatti P, Sram RJ, Beskid O, Tawn EJ, Whitehouse CA, Lindholm C, Nakano M, Kodama Y, Nakamura N, Vorobtsova I, Oestreicher U, Stephan G, Yong LC, Bauchinger M, Schmid E, Chung HW, Darroudi F, Roy L, Voisin P, Barquinero JF, Livingston G, Blakey D, Hayata I, Zhang W, Wang C, Bennett LM, Littlefield LG, Edwards AA, Kleinerman RA, Tucker JD. International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat Res* 652: 112-121; 2008.[18337160]
- Silver SR, Daniels RD, Taulbee TD, Zaebst DD, Kinnes GM, Couch JR, Kubale TL, Yiin JH, Schubauer-Berigan MK, Chen PH. Differences in mortality by radiation monitoring status in an expanded cohort of Portsmouth Naval Shipyard workers. *J Occup Environ Med* 46: 677-690; 2004.[15247807]
- Simon SL, Weinstock RM, Doody MM, Neton J, Wenzl T, Stewart P, Mohan AK, Yoder RC, Hauptmann M, Freedman DM, Cardarelli J, Feng HA, Bouville A, Linet M. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 166: 174-192; 2006.[16808606]
- Smith PG, Doll R. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br J Radiol* 54: 187-194; 1981.[7470779]
- Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels.

- Br Med J (Clin Res Ed) 293: 845-54; 1986.[3094683]
- Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR, Letourneau EG. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. Am J Epidemiol 153: 309-318; 2001. [11207146]
- Sorahan T, Haylock RG, Muirhead CR, Bunch KJ, Kinlen LJ, Little MP, Draper GJ, Kendall GM, Lancashire RJ, English MA. Cancer in the offspring of radiation workers: an investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information. Br J Cancer 89: 1215-1220; 2003.[14520449]
- Spiess H, Gerspach A. Soft-tissue effects following 224Ra injections into humans. Health Phys 35: 61-81; 1978.[721486]
- Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. Eur J Cancer 44: 275-284; 2008.[18082395]
- Spix C, Schulze-Rath R, Kaatsch P, Blettner M. Case-control study on risk factors for leukaemia and brain tumours in children under 5 years in Germany. Klin Padiatr 221: 362-368; 2009.[19890788]
- SSK tCoRP. Assessment of the Epidemiological Study on Childhood Cancer in the Vicinity of Nuclear Power Plants (KiKK Study). Berichte der Strahlenschutzkommission 57; 2008.[REAIID2208341]
- Stark JM, Black RJ, Brewster DH. Risk of leukaemia among children living near the Solway coast of Dumfries and Galloway Health Board area, Scotland, 1975-2002. Occup Environ Med 64: 66-68; 2007.[17018580]
- Stebbing JH, Lucas HF, Stehney AF. Mortality from cancers of major sites in female radium dial workers. Am J Ind Med 5: 435-459; 1984.[6731445]
- Stepanova E, Karmaus W, Naboka M, Vdovenko V, Mousseau T, Shestopalov VM, Vena J, Svendsen E, Underhill D, Pastides H. Exposure from the Chernobyl accident had adverse effects on erythrocytes, leukocytes, and, platelets in children in the Narodichesky region, Ukraine: a 6-year follow-up study. Environ Health 7: 21; 2008.[18513393]
- Stephan G, Schneider K, Panzer W, Walsh L, Oestreicher U. Enhanced yield of chromosome aberrations after CT examinations in paediatric patients. Int J Radiat Biol 83: 281-7;

2007.[17457753]

Stern FB, Waxweiler RA, Beaumont JJ, Lee ST, Rinsky RA, Zumwalde RD, Halperin WE, Bierbaum PJ, Landrigan PJ, Murray WE, Jr. A case-control study of leukemia at a naval nuclear shipyard. *Am J Epidemiol* 123: 980-992; 1986.[3458360]

Steward JA, White C, Reynolds S. Leukaemia incidence in Welsh children linked with low level radiation--making sense of some erroneous results published in the media. *J Radiol Prot* 28: 33-43; 2008.[18309193]

Stewart A, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies. *Br Med J* 1: 1495-1508; 1958.[13546604]

Stram DO, Sposto R, Preston D, Abrahamson S, Honda T, Awa AA. Stable chromosome aberrations among A-bomb survivors: an update. *Radiat Res* 136: 29-36; 1993.[8210335]

Sundal AV, Jensen CL, Anestad K, Strand T. Anomalously high radon concentrations in dwellings located on permeable glacial sediments. *J Radiol Prot* 27: 287-298; 2007.[17768329]

Svendsen ER, Kolpakov IE, Stepanova YI, Vdovenko VY, Naboka MV, Mousseau TA, Mohr LC, Hoel DG, Karmaus WJ. ¹³⁷Cesium exposure and spirometry measures in Ukrainian children affected by the Chernobyl nuclear incident. *Environ Health Perspect* 118: 720-725; 2010.[20100677]

Svensson C, Pershagen G, Klominek J. Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure. *Cancer Res* 49: 1861-1865; 1989.[2924324]

Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet* 19: 2516-2523; 2010.[20350937]

Talbott EO, Youk AO, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV. Long-term follow-up of the residents of the Three Mile Island accident area: 1979-1998. *Environ Health Perspect* 111: 341-348; 2003.[12611664]

Talbott EO, Youk AO, McHugh KP, Shire JD, Zhang A, Murphy BP, Engberg RA. Mortality among the residents of the Three Mile Island accident area: 1979-1992. *Environ Health Perspect* 108: 545-552; 2000.[10856029]

- Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, Funamoto S, Hida A, Akahoshi M, Sakata R, Ross NP, Kasagi F, Fujiwara S, Shore RE. Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978-2003. *Radiat Res* 170: 269-274; 2008.[18763869]
- Tawn EJ, Whitehouse CA, Tarone RE. FISH chromosome aberration analysis on retired radiation workers from the Sellafield nuclear facility. *Radiat Res* 162: 249-256; 2004.[15378837]
- Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC, Hawkins MM. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 125: 2400-2405; 2009.[19610069]
- Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, Samson E, Giraud JM, Neron MO, Hubert P. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. *Am J Ind Med* 45: 34-44; 2004.[14691967]
- Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S, Bergot D, Bard D, Bermann F, Gelas JM, Giraud JM, Hubert P, Metz-Flamant C, Neron MO, Quesne B, Tirmarche M, Hill C. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med* 64: 694-700; 2007.[17522135]
- Thierry-Chef I, Marshall M, Fix JJ, Bermann F, Gilbert ES, Hacker C, Heinmiller B, Murray W, Pearce MS, Utterback D, Bernar K, Deboodt P, Eklof M, Griciene B, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Lee MC, Moser M, Pernicka F, Cardis E. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: study of errors in dosimetry. *Radiat Res* 167: 380-395; 2007.[17388692]
- Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137: S17-67; 1994.[8127952]
- Thompson RE, Nelson DF, Popkin JH, Popkin Z. Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester county, Massachusetts. *Health Phys* 94: 228-241; 2008.[18301096]
- Tokonami S, Sun Q, Akiba S, Zhuo W, Furukawa M, Ishikawa T, Hou C, Zhang S, Narazaki Y, Ohji B, Yonehara H, Yamada Y. Radon and thoron exposures for cave residents in Shanxi and Shaanxi provinces. *Radiat Res* 162: 390-396; 2004.[15447044]
- Tolley HD, Marks S, Buchanan JA, Gilbert ES. A further update of the analysis of mortality of workers in a nuclear facility. *Radiat Res* 95: 211-3; 1983.[6878631]

- Tomasek L, Darby SC, Swerdlow AJ, Placek V, Kunz E. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. *Lancet* 341: 919-923; 1993.[8096265]
- Tomasek L, Muller T, Kunz E, Heribanova A, Matzner J, Placek V, Burian I, Holecek J. Study of lung cancer and residential radon in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 9: 150-153; 2001.[11505739]
- Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D. Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 169: 125-37; 2008.[18220460]
- Tondel M, Lindgren P, Garvin P, Persson B. Parish classification or dwelling coordinate for exposure assessment in environmental epidemiology - a comparative study using Geographical Information System. *Sci Total Environ* 405: 324-329; 2008.[18725165]
- Tonomura A, Kishi K, Saito F. Types and frequencies of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes of general populations. *Radiation-induced Chromosome Damage in Man* A.R. Liss, New York: 605-616; 1983.[REAIID2183013]
- Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Jr., Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67: 2002-2009; 1991.[2004317]
- Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Jr., Platz CE, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* 56: 1564-1570; 1996.[8603403]
- Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF, Jr., Boice JD, Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1429-1439; 1997.[9326912]
- Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, Van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD, Jr., Gilbert E. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama* 290: 465-475; 2003.[12876089]
- Travis LB, Weeks J, Curtis RE, Chaffey JT, Stovall M, Banks PM, Boice JD, Jr. Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 14: 565-71; 1996.[8636772]

- Tronko MD, Brenner AV, Olijnyk VA, Robbins J, Epstein OV, McConnell RJ, Bogdanova TI, Fink DJ, Likhtarev IA, Lubin JH, Markov VV, Bou5ville AC, Terekhova GM, Zablotska LB, Shpak VM, Brill AB, Tereshchenko VP, Masnyk IJ, Ron E, Hatch M, Howe GR. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4344-4351; 2006.[16912122]
- Tsapaki V, Tsalafoutas IA, Poga V, Louizi A, Kottou S, Koulentianos E. Investigation of breast dose in five screening mammography centres in Greece. *J Radiol Prot* 28: 337-346; 2008.[18714130]
- Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, Guibout C, Quiniou E, Pacquement H, Dhermain F, Shamsaldin A, Oberlin O, de Vathaire F. Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 707-715; 2010.[20200431]
- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guerin S, Pacquement H, Aouba A, Hawkins M, Winter D, Bourhis J, Lefkopoulos D, Diallo I, de Vathaire F. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 28: 1308-1315; 2010.[20142603]
- Tuttle RM, Lukes Y, Onstad L, Lushnikov E, Abrosimov A, Troshin V, Tsyb A, Davis S, Kopecky KJ, Francis G. ret/PTC activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout. *Thyroid* 18: 839-846; 2008. [18690796]
- Urquhart JD, Black RJ, Muirhead MJ, Sharp L, Maxwell M, Eden OB, Jones DA. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *Bmj* 302: 687-692; 1991.[2021742]
- Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A, Laurier D. Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiat Environ Biophys* 48: 1-9; 2009.[18949479]
- van den Belt-Dusebout AW, Aleman BM, Besseling G, de Bruin ML, Hauptmann M, van 't Veer MB, de Wit R, Ribot JG, Noordijk EM, Kerst JM, Gietema JA, van Leeuwen FE. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 1420-9; 2009.[19931732]

- van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Luhrs H, Spiethoff A, Wegener K, Wesch H. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 152: S64-71; 1999.[10564940]
- van Kaick G, Lorenz D, Muth H, Kaul A. Malignancies in German thorotrast patients and estimated tissue dose. *Health Phys* 35: 127-36; 1978.[721481]
- Viel JF, Richardson ST. Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Bmj* 300: 580-1; 1990.[2108754]
- Villeneuve PJ, Morrison HI, Lane R. Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys* 92: 157-169; 2007.[17220717]
- Voelz GL, Lawrence JN, Johnson ER. Fifty years of plutonium exposure to the Manhattan Project plutonium workers: an update. *Health Phys* 73: 611-619; 1997.[9314220]
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malke H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 36: 1126-1135; 2007.[17666424]
- Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Ahn YO, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gulis G, Habib RR, Hosoda Y, Kurtinaitis J, Malke H, Moser M, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 167: 361-379; 2007.[17388694]
- Wakeford R. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 132: 166-174; 2008. [18922822]
- Wakeford R, Darby SC, Murphy MF. Temporal trends in childhood leukaemia incidence following exposure to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons testing. *Radiat Environ Biophys* 49: 213-27; 2010.[20309707]
- Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 79: 293-309; 2003.[12943238]

- Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B, Kreuzer M. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Radiat Res* 173: 79-90; 2010.[20041762]
- Wang JX, Boice JD, Jr., Li BX, Zhang JY, Fraumeni JF, Jr. Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *J Natl Cancer Inst* 80: 344-50; 1988.[3357200]
- Wang JX, Inskip PD, Boice JD, Jr., Li BX, Zhang JY, Fraumeni JF, Jr. Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* 45: 889-895; 1990.[2335392]
- Wang JX, Zhang LA, Li BX, Zhao YC, Wang ZQ, Zhang JY, Aoyama T. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys* 82: 455-66; 2002.[11906134]
- Wang SI, Lee LT, Zou ML, Fan CW, Yaung CL. Pregnancy outcome of women in the vicinity of nuclear power plants in Taiwan. *Radiat Environ Biophys* 49: 57-65; 2010.[19834728]
- Wang ZY, Boice JD, Jr., Wei LX, Beebe GW, Zha YR, Kaplan MM, Tao ZF, Maxon HR, 3rd, Zhang SZ, Schneider AB, et al. Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. *J Natl Cancer Inst* 82: 478-485; 1990.[2313719]
- Watanabe KK, Kang HK, Dalager NA. Cancer mortality risk among military participants of a 1958 atmospheric nuclear weapons test. *Am J Public Health* 85: 523-7; 1995.[7702116]
- Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 59: 327-238; 1994.[7927937]
- Wertelecki W. Malformations in a chornobyl-impacted region. *Pediatrics* 125: e836-843; 2010.[20308207]
- Whorton MD, Moore DN, Seward JP, Noonan KA, Mendelsohn ML. Cancer incidence rates among Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) employees: 1974-1997. *Am J Ind Med* 45: 24-33; 2004.[14691966]
- Wick RR, Nekolla EA, Gossner W, Kellerer AM. Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with 224Ra. *Radiat Res* 152: S8-S11; 1999.[10564926]
- Wiggs LD, Cox-DeVore CA, Wilkinson GS, Reyes M. Mortality among workers exposed to external ionizing radiation at a nuclear facility in Ohio. *J Occup Med* 33: 632-637;

1991.[1870016]

Wiggs LD, Johnson ER, Cox-DeVore CA, Voelz GL. Mortality through 1990 among white male workers at the Los Alamos National Laboratory: considering exposures to plutonium and external ionizing radiation. *Health Phys* 67: 577-588; 1994.[7960779]

Wilkinson GS, Tietjen GL, Wiggs LD, Galke WA, Acquavella JF, Reyes M, Voelz GL, Waxweiler RJ. Mortality among plutonium and other radiation workers at a plutonium weapons facility. *Am J Epidemiol* 125: 231-250; 1987.[3812431]

Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL, Thomas GA. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid* 18: 847-852; 2008.[18651805]

Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* 59: 1147-1185; 1977.[903993]

Wing S, Richardson D, Armstrong D, Crawford-Brown D. A reevaluation of cancer incidence near the Three Mile Island nuclear plant: the collision of evidence and assumptions. *Environ Health Perspect* 105: 52-57; 1997.[9074881]

Wing S, Richardson D, Wolf S, Mihlan G, Crawford-Brown D, Wood J. A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. *Ann Epidemiol* 10: 144-153; 2000. [10813507]

Wing S, Richardson DB. Age at exposure to ionising radiation and cancer mortality among Hanford workers: follow up through 1994. *Occup Environ Med* 62: 465-472; 2005.[15961623]

Wing S, Shy CM, Wood JL, Wolf S, Cragle DL, Frome EL. Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of radiation effects in follow-up through 1984. *Jama* 265: 1397-1402; 1991.[1999879]

Wing S, Shy CM, Wood JL, Wolf S, Cragle DL, Tankersley W, Frome EL. Job factors, radiation and cancer mortality at Oak Ridge National Laboratory: follow-up through 1984. *Am J Ind Med* 23: 265-279; 1993.[8427255]

Woda C, Jacob P, Ulanovsky A, Fiedler I, Mokrov Y, Rovny S. Evaluation of external exposures of the population of Ozyorsk, Russia, with luminescence measurements of bricks. *Radiat Environ Biophys* 48: 405-417; 2009.[19680674]

- Workers(Japan) ESGoN. Epidemiological Study Group of Nuclear Workers.: First analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986–1992. *J Health Phys* 32: 173-184; 1997.[REAIID2197092]
- Wright JD, St Clair CM, Deutsch I, Burke WM, Gorrochurn P, Sun X, Herzog TJ. Pelvic radiotherapy and the risk of secondary leukemia and multiple myeloma. *Cancer* 116: 2486-92; 2010.[20209618]
- Yamada M, Kodama K, Fujita S, Akahoshi M, Yamada S, Hirose R, Hori M. Prevalence of skin neoplasms among the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 146: 223-226; 1996.[8693072]
- Yiin JH, Schubauer-Berigan MK, Silver SR, Daniels RD, Kinnes GM, Zaebst DD, Couch JR, Kubale TL, Chen PH. Risk of lung cancer and leukemia from exposure to ionizing radiation and potential confounders among workers at the Portsmouth Naval Shipyard. *Radiat Res* 163: 603-613; 2005.[15913392]
- Yiin JH, Silver SR, Daniels RD, Zaebst DD, Seel EA, Kubale TL. A nested case-control study of lung cancer risk and ionizing radiation exposure at the portsmouth naval shipyard. *Radiat Res* 168: 341-348; 2007.[17705634]
- Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84. *Lancet* 2: 665-669; 1988.[2901525]
- Yoshimoto Y, Yoshinaga S, Yamamoto K, Fijimoto K, Nishizawa K, Sasaki Y. Research on potential radiation risks in areas with nuclear power plants in Japan: leukaemia and malignant lymphoma mortality between 1972 and 1997 in 100 selected municipalities. *J Radiol Prot* 24: 343-368; 2004.[15682904]
- Yoshinaga S, Aoyama T, Yoshimoto Y, Sugahara T. Cancer mortality among radiological technologists in Japan: updated analysis of follow-up data from 1969 to 1993. *J Epidemiol* 9: 61-72; 1999.[10337078]
- Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, Linet MS, Ron E, Mabuchi K. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer* 115: 828-834; 2005.[15704092]
- Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM, Ron E. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology* 233: 313-321; 2004.[15375227]

- Zablotska LB, Ashmore JP, Howe GR. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 161: 633-641; 2004.[15161357]
- Zeeb H, Blettner M, Hammer GP, Langner I. Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960-1997. *Epidemiology* 13: 693-699; 2002.[12410011]
- Zeeb H, Blettner M, Langner I, Hammer GP, Ballard TJ, Santaquilani M, Gundestrup M, Storm H, Haldorsen T, Tveten U, Hammar N, Linnarsjo A, Velonakis E, Tzonou A, Auvinen A, Pukkala E, Rafnsson V, Hrafnkelsson J. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 158: 35-46; 2003.[12835285]
- Zeng G, Day TK, Hooker AM, Blyth BJ, Bhat M, Tilley WD, Sykes PJ. Non-linear chromosomal inversion response in prostate after low dose X-radiation exposure. *Mutat Res* 602: 65-73; 2006.[16982072]
- Zengi A, Karadeniz M, Erdogan M, Ozgen AG, Saygili F, Yilmaz C, Kabalak T. Does Chernobyl accident have any effect on thyroid cancers in Turkey? A retrospective review of thyroid cancers from 1982 to 2006. *Endocr J* 55: 325-330; 2008.[18362452]
- Zhang W, Wang C, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Yuan Y, Wei L, Sugahara T, Hayata I. Effect of smoking on chromosomes compared with that of radiation in the residents of a high-background radiation area in China. *J Radiat Res (Tokyo)* 45: 441-446; 2004.[15613790]
- Zhavoronkova LA, Kholodova NB, Belostocky AP, Koulikov MA. Reduced electroencephalographic coherence asymmetry in the Chernobyl accident survivors. *Span J Psychol* 11: 363-373; 2008.[18988424]
- Zvonova I, Krajewski P, Berkovsky V, Ammann M, Duffa C, Filistovic V, Homma T, Kanyar B, Nedveckaite T, Simon SL, Vlasov O, Webbe-Wood D. Validation of ¹³¹I ecological transfer models and thyroid dose assessments using Chernobyl fallout data from the Plavsk district, Russia. *J Environ Radioact* 101: 8-15; 2010.[19783331]