

目 次

(1) はじめに.....	95
(2) 放射線影響情報文献（2010 年、2011 年）のレビュー	95
[I] がん.....	96
1. 放射線作業者	96
1.1 概要（概評）	96
1.2 これまでの重要な研究	98
1.3 最近の主な研究.....	125
2. 医療従事者の被ばく	132
2.1 概要（概評）	132
2.2 これまでの重要な研究	132
2.3 最近の主な研究.....	138
3. 放射線治療・診断	139
3.1 概要（概評）	139
3.2 これまでの重要な研究	140
3.3 最近の主な研究.....	156
4. 原子力施設周辺住民の被ばく	160
4.1 概要（概評）	160
4.2 これまでの重要な研究	160
4.3 最近の主な研究.....	172
5. 核実験による住民の被ばく	175
5.1 概要（概評）	175
5.2 これまでの重要な研究	175
5.3 最近の主な研究.....	178
6. ラドン、ウラン.....	180
6.1 概要（概評）	180
6.2 これまでの重要な研究	183
6.3 最近の主な研究.....	196
7. 高バックグラウンド放射線地域住民の被ばく	202
7.1 概要（概評）	202
7.2 これまでの重要な研究	202
7.3 最近の主な研究.....	205

[II]	非がん	207
1.	白内障	207
1.1	概要（概評）	207
1.2	最近の重要な研究	207
1.3	最近の主な研究	208
2.	心疾患	211
2.1	概要（概評）	211
2.2	これまでの重要な研究	211
2.3	最近の主な研究	214
3.	その他	217
3.1	これまでの重要な研究	217
3.2	最近の主な研究	217
[III]	胎児被ばくによる影響	219
1.	概要（概評）	219
2.	これまでの重要な研究	220
3.	最近の主な研究	221
[IV]	生物学的指標	224
1.	概要（概評）	224
2.	これまでの重要な研究	225
3.	最近の主な研究	227
[V]	チェルノブイリ事故	232
1.	概要（概評）	232
2.	これまでの重要な研究	233
3.	最近の主な研究	235
[VI]	原爆被爆者	244
1.	概要（概評）	244
2.	これまでの重要な研究	244
3.	最近の主な研究	249
[VII]	その他	256
1.	最近の主な研究	256

[Ⅷ] 文献リスト	258
-----------------	-----

（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 1 巻の本文および附属書 A「放射線とがんの疫学研究」と附属書 B「放射線被ばく後の心血管疾患および非がん疾患の疫学評価」、第 2 巻の附属書 C「電離放射線被ばくによる非標的効果と遅発性効果」、附属書 D「電離放射線の免疫系への影響」、附属書 E「居住と職場における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 1 巻は本文および附属書 A「医療放射線による被ばく」、附属書 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。第 2 巻は附属書 C「事故における放射線被ばく」、附属書 D「チェルノブイリ事故からの放射線被ばくによる健康影響」、附属書 E「ヒト以外の生物相への電子放射線の影響」から成っている。さらに 2010 年には、これまでの報告書とは異なり、公用六カ国語（英語、フランス語、スペイン語、ロシア語、中国語、アラビア語）で低線量放射線の健康影響について概説しているが、文献は引用されていない。

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、2010 年および 2011 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を抽出し、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) 及び関連用語により、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（2010 年、2011 年）のレビュー

本調査では 2010 年 7 月から 2011 年 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 750 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。

【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、低線量放射線の慢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原子燃料公社 (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、South of Scotland Electricity Board (の後継会社 Scottish Nuclear Ltd.)、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。

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 カ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。なお、その後も追跡の延長と共に対象者の増加により 20 万人を超える集団について 2002 年まで観察した結果が、文部科学省へ報告されている（注 5）。

最新の調査結果（注 6）は、さらに調査を継続し観察期間を 1986~2007 年とした追跡結果である。このうち、信頼性が高いとされる前向きに追跡した 1991~2007 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 133 例、全がん（白血病を除く）による死亡 5,576 例が観察された。

この前向きの追跡調査では、白血病と新生物について、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 0.841 であったが、全がん（白血病を除く）は 0.024 となり統計学的に有意であった。また、食道がん、肝臓がん、肺がん、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫も線量－反応関係は有意であった。しかし、最終的な評価としては「白血病を除く全悪性新生物の死亡率と累積線量との有意な関連は、生活習慣等の交絡による影響の可能性を否定できない」などの理由により、「低線量域の放射線が悪性新生物の死亡率に影響を及ぼしてい

る明確な証拠は認められなかったと言える」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おり、その結果を Murata ら（注 7）が発表している。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.[RECID: 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 : 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等に係る疫学的調査」（第Ⅳ期 平成 17 年度～平成 21 年度）、財団法人 放射線影響協会、平成 22 年 3 月。

注 7 : 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、中国で原子力作業員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員の死亡率、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。放射線作業員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, 片側検定 $P = 0.049$ 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 年までの作業員(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員を除く)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 $-1.1/\text{Sv}$ (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、膵がん (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 1987~1989 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) でがんとなつたものも含めた。ラグタイムを 10 年としたとき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) ($0.26/\text{Gy}$) 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。また、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/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で有意な関連を観察したが、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釈が必要である。

オークリッジ国立研究所（ORNL）

オークリッジ国立研究所（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。

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（0.05 mSv）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 と名称が変わり、ここでは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、この他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= 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)。なお、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 の作業者は 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%/10mSv, 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%/10mSv, 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)

ロスアラモス国立研究所 (LANL)は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、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影響を健康影響を検討するため、1943~1977 年に作業について 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。両群を比較した率比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)

ローレンスリバモア国立研究所 (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、作業員約 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 値 < 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 ; OR=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 での作業員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 の作業員で 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 歳の男女のリスト及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 作業者の半分以上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での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作業員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。

ロケットダイナ（Rocketdyne）

南カリフォルニアのロケットダイナ（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ナ/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年にロケットダイナ（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）、及び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%はロケットダイナ以外の事業所で受けた被ばく線量であった。また、ロケットダイナ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ウラン、プルトニウム、トリウムなどの摂取量、及び開発した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。

サバンナリバー（Savannah River, SRS）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 年のラグタイム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)。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) での作業者の 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 (注 0.01~914.14 mSv 平均値 27.79 mSv, 中央値 5.45 mSv)。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と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 FB 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 (注 10~49.99 mSv) 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ついても検討されているが、明確な結果は得られていない (Rinsky RA 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 1.08/10 mSv (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関連しており、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、作業に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

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

--慢性骨髄性白血病と急性白血病に関する検討

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: 17390730)。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。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、条件付ロジスティック回帰モデルで求められた性とベンゼン曝露を調整した後の慢性リンパ性白血病を除く白血病の過剰相対リスク(ERR)は 10 mSv 当たり 1.44% (95%信頼区間: < -1.03%, 7.59%) であったが、過剰リスクは 1922 年以降に生まれた作業者に限定されていた。白血病の型が不明確な症例を除いた後も高くなった (ERR/10mSv=2.6%; 95 %信頼区間: -1.03%, 10.3%)。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。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。線量当たりの過剰相対リスク (ERR/10mSv)は施設間で有意に異なっており (P=0.017)、ハンフォードで 0.542% (95%信頼区間: -2.11, 8.80)、ORNL で 5.67% (95%信頼区間: < -2.69, 0.417)、LANL/Zia で-1.04% (95%信頼区間は推定できず)、SRS で 30.6% (95%信頼区間: 4.77, >130.)、PNS で 42.8 (95%信頼区間: 2.92, >45.3) 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。

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

--慢性リンパ性白血病に関する検討

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、慢性リンパ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リンパ性白血病死亡例 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、慢性リンパ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)、ロッキーフラッツ施設の 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。

(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 人の男性作業員を 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, 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での作業員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:<0, 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、作業員が作業中に常時、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(Gilbert EM, 2001, PMID:11207147)。

カナダの全国線量登録に登録された放射線作業員の解析結果が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。原子力作業員は12,564人で、死亡は185例であった。原子力作業員に限定されたリスク解析の結果は示されていない。作業員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)が全がんでは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。原子力作業員は21,945人で、がん罹患者は564例であった。原子力作業員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人の原子力作業員を調査して全死亡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

英国核燃料公社 (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 AJ 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)。

英国核燃料公社 (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英国核燃料公社 (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 施設

McMeoghegan らは英国核燃料公社 (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)。放射線作業者は 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、放射線作業者コホートで 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)

英国原子力公社 (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) のうち 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) 及び 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 年の作業者 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者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

英国原子力公社(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 らは英国核兵器施設 (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、ポロニウム及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 らは英国三施設 (UKAEA、Sellafield 施設および 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者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、英国放射線防護庁 (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) などでの作業者 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 人の作業者 (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者が対象となった。

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または 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 IARC15 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

スペイン原子力省で働いていた作業者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 年の作業者コホート約 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、次いで膀胱 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 E et al., 1995)

国際がん研究機関 (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, PMID:7724726)。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 施設の作業員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 カ国の原子力作業員の疫学調査結果のプール解析 (以下、IARC 15 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/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/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。なお、Vrijheid らは、慢性リンパ球性白血病 (CLL) に関する解析を行い、0 mSv 群と比べた 100 mSv 群の相対リスクが、ラグタイム 2 年で 0.91 (95% 信頼区間 : 0.50, 1.39)、ラグタイム 10 年で 0.84 (95% 信頼区間 : 0.39, 1.48) で、過剰リスクは観察されなかったと報告した (Vrijheid et al., PMID:18959468)。

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。

放射線作業員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 ら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、ERR/Sv=0.32 を得た。これと比較すると IARC 15 カ国解析から得られた 0.97/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、このように高いリスク推定値が得られた理由として疑われている点を含め、本研究に関して指摘されている問題点をまとめる。

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況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いないため、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いわゆる **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と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、IARC 15 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)。IARC 15 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。

カナダの作業員で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/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のように、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あ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、カナダの作業員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 (IARC 15 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) を与えると言われている。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。

Ashmore の 2007 年の報告書によれば (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) AECL での線量測定方法、データの妥当性検証、保管、カナダ線量国家登録 (NDR) への移管を詳しく検討する中で、1970 年以前の AECL の線量データのうち線量ゼロの記録に関して、カナダ線量国家登録 (NDR) への移管に問題があったことが明らかとなった。カナダ原子力委員会は、Zablotska らの 2004 年の論文 (Zablotska et al, 2004, PMID:15161357) と IARC 15 カ国研究 (Cardis et al., 2005, PMID:15987704; Cardis et al., 2007 PMID:17388693) で用いられている方法論の比較を行うとともに、線量記録の再検討と、カナダのコホートの死亡率の再解析を行った。特に AECL 作業者の死亡率に注意が払われた。この結果は、Zablotska がまとめた「カナダ原子力従事者集団のがん死亡率に関する再解析、最終報告」として公表されている (2011)。報告書の主要な知見は、以下のとおりである。

- ・ 約 43,000 人の原子力産業従事者 (ハイドロ・ケベック、ニュー・ブラウンズウィック電力、オンタリオ・ハイドロ、1966 年以降に初めてモニターされた AECL での作業者) には、固形がん、白血病その他のがん死亡のリスクの増加はなかった。
- ・ 1965(1956~1964)年以前に最初にモニターされた 3,000 人弱の男性の小グループだけが、一貫して放射線被ばくと関連して固形がん死亡リスクを増加させた。このグループは、カナダのオリジナル研究および IARC 15 カ国研究に重大なインパクトを与えた。1956 年の AECL での火災で、それまでに受けた線量の紙での記録が燃やされてしまい、その結果、作業者の一部の線量評価が不正確になっている可能性がある。したがって、この初期の作業者について、NDR が管理する線量記録の完全性と正確さをさらに検討すべきである。
- ・ AECL 内に残っている AECL 作業者の勤務状況に関する記録 (作業記録) と NDR にある作業記録との不一致を理解し、両者の食い違いを解消することが必要である。
- ・ AECL 作業者の業務仕分けをコンピュータ化して作業者の社会経済的地位を区別できるようにし、これを今後の放射線関連のがんリスク評価に使えるようにすべきである。
- ・ カナダのコホートの追跡を継続し、がん死亡とがん罹患の傾向のを行えば、AECL 作業者に観察されるリスクの性質をより詳細かつ正確に理解できるようになり、より信頼性の高い安定した低線量電離放射線被ばくによるリスクの推定値を得ることができるようになるであろう。

2) 内部被ばく (原子力作業者)

(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、

1943~1977 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)。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が比較的高く 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 1952 年から 1992 年まで 5 年ごとに健康調査を行うとともに、死亡追跡調査を行った (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、及び骨腫瘍であった。

Rocky Flats プルトニウム核兵器施設での調査

Wilkinson らは Rocky Flats 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 (74 Bq) 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。血液細胞やリンパ性のがん (傾向性の P 値=0.001) 及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事業所) 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)、及び 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ウラン、プルトニウム、トリウムなどの摂取量、及び開発した 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。

サバンナリバー (Savannah River)

Richardson と Wing は米国南カロライナ州サバンナリバー施設で 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 0.04 (90%信頼区間 : -0.00, 0.12) であった。慢性白血病を除くと推定値は 0.08 (90%信頼区間 : 0.02, 0.20) 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者が症例群では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者は、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者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、被ばく群で肝がんリスクが高かった。

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 (lymphopoietic 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 23 年度に検討した論文)

(金子正人委員)

Daniels RD, Schubauer-Berigan MK. A meta-analysis of leukaemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation. (低線量ガンマ線への繰り返し被ばくによる白血病リスクのメタ解析) *Occup Environ Med.*, 2010, 68 (6): 457-464 [PMID:20935290]

40 万人以上の作業者が毎年、被ばくを受けており、放射線誘発白血病のリスクを受けているはずである。著者らは、低線量の繰り返し被ばくと白血病との関係についてメタ解析を行った。

2009 年までの報告から 23 件の研究を選んで、情報のオーバーラップを減らすためスクリーニングを行った。研究間の変異を要約するランダム効果モデルを使用し、100 mSv での過剰相対リスクを求めた。その結果、10 の研究から 100 mSv での過剰相対リスクを 0.19 (95 %信頼区間:0.07, 0.32) を得た。低線量ガンマ線への繰り返し被ばくは、白血病と有意に関係している。著者らの推定値は、原爆被ばく者の寿命調査 (LSS) の大人と良く一致しており、信頼

性を増した。

【コメント】

調べられた 23 の文献の中で、約 1/3 が統計的に有意とされる中で、症例数が 6 例の台湾 ^{60}Co 汚染建物居住者（平均被ばく量 47,7 mGy）と症例数 66 例のロシア Mayak 原子力作業員（平均被ばく量 810 mGy）が、感度解析で 100 mSv での過剰相対リスク 0.19(95%信頼区間：0.07, 0.32)という比較的良好な結果を示したという。しかしながら、原爆被ばく者の寿命調査では、白血病と線量の関係は、一次、二次の相対リスクであり、100 mSv あたりではリスクは上昇していない。

Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, Laurier D. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. (フランス電力会社の 1961 年から 2003 年の電離放射線被ばくと死亡率の関係) *Int Arch Occup Environ Health*, 2010, 83 (8): 935-944. [PMID:20148259]

[目的]原子力産業従事者の疫学研究は、慢性被ばくと健康リスクを関係付ける 2003 年までのフランス電力会社の低線量と死亡率を結びつけた。

[方法]：1961~1994 年の間、最低 1 年間働き、モニターされた常勤職員 22,393 名について、片側検定で 100 mSv での相対リスクをポアソン回帰で求めた。主解析は、年齢、性、暦年、教育で層別した。

[結果]死亡者は、874 名、66 人の作業員はフォローできず、追跡終了時の年齢中央値は 48 歳であった。死因は、線量と有意には増加していなかった。心臓血管系の死因 ($P=0.01$) 以外は、有意ではなかったが、心臓血管系の観察値は、たったの 22 例であった。

[結論]この集団で放射線のがんリスクへの影響はなかった。比較的若く、信頼幅が広い。前回解析よりは狭まったが、心臓血管系の死亡は、電離放射線とは数が少なく、偶然の可能性はある。この結果は、同様のコホートで解析して安定化する必要がある。

【コメント】

この論文は、IARC 15 カ国解析に入っており、がんリスクはない。心臓血管系の死亡を見ても例数は少ない。フランス電力会社の常用職員は、まだ若い集団で、平均集積線量 21.5 mSv も、IARC 15 カ国研究で 19.4 mSv、英国の国家放射線従事者登録の 24.9 mSv (Muirhead CR et al., 2009, PMID:19127272) と同等で、将来が期待されるとしているが、交絡因子の調整に難がある。

Final Report

Zablotska LB. Detailed Re-analysis of Cancer Mortality in the Cohort of Canadian Nuclear Workers with Particular Emphasis on Mortality among Employees of the Atomic Energy of Canada Limited (AECL) following Occupational Exposures. (カナダ原子力公社 (AECL) 従業員の職業被ばくに係る死亡率に特別な重点をおいたカナダ原子力従事者集団のがん死亡率に

関する再解析) May 4.2010 [RSP-0266] [READID: 2210523]

カナダ原子力委員会は、Zablotska らの 2004 年の研究と IARC 15 カ国研究で用いられている方法論の比較をするようにとの要請があった。AECL での線量を詳しく評価する中で、1971 年以前に AECL からカナダ線量国家登録 (NDR) に線量登録をする際にゼロ線量の伝達に重大なギャップがあった。この再解析レポートからの主要な知見は、以下のとおりである。

- 1965 年以降に初めてモニターされた約 43,000 人の原子力産業従事者 (ハイドロ・ケベック、ニュー・ブラウンズウィック電力、オンタリオ・ハイドロ、AECL) には、固形がん、白血病その他のがん死亡のリスクは無かった。
- 1965(1956~1964)年以前に最初にモニターされた 3,000 人弱の男性の小グループが、固形がん死亡リスクを与えたグループである。このグループは、カナダのオリジナル研究および IARC 15 カ国研究に重大なインパクトを与えた。1956 年の AECL での火災で、それまでに受けた線量の紙での記録を燃やしてしまい、何人かの不正確な線量評価となっている可能性がある。したがって、この初期の作業者について、NDR の線量の記録の完璧さと正確さをさらに追求すべきである。
- AECL の内部被ばく記録と NDR との不一致を理解し、調和させることが必要である。
- AECL 作業者の業務仕分けをコンピュータ化し、社会経済的ステイタスを今後の放射線関連のがんリスク評価に使えるようにすべきである。
- カナダのコホートの追跡とがん罹患との比較は、AECL 作業者に観察されるリスクの性質にもっと光を当て、電離放射線の低線量被ばくのより安定したリスク評価を生むようにすべきである。

Jin YW, Jeong M, Moon K, Jo MH, Kang SK. Ionizing Radiation-induced Diseases in Korea. (韓国における電離放射線関連疾病) *J Korean Med Sci.*, 2010, (25): Suppl S70-76. [PMID: 21258594]

62,553 人の放射線従事者の約 67%は、1.2 mSv 以下の被ばくでしかない。韓国では 5 件の非破壊検査事故記録がある。職業被ばく疾患補償が急増すると予想される。科学的、客観的な解決法、たとえば原因確率と被ばく健康診断とのスクリーニング線量の開発が重要である。

[序文]1961 年に原子力研究所で、最初の放射線事故が起こった。1961~1969 年まで 32 件の事故が起こった。コバルト-60 ガンマ線源照射施設で、1.9 Sv を全身に受ける例があった。韓国原子力安全院によれば、1984~2005 年に 27 例の職業被ばく事例があった。1989 年には、Yonggwang 原発周辺で無能症が発生したため、発電所員と周辺住民に疫学調査が始められた。訴訟で因果関係がないとされたが、放射線についての不安は社会問題のままである。教育科学省 (MEST)、食品医薬品局 (KFDA) 及び雇用労働省(MDEL)が、個別に放射線作業者を管理しているので、現状と将来の変化を理解する必要がある。

[方法]英文検索サイト。

[結果]2006 年に 62,554 人の職業放射線従事者：53%医療、21.3%原子力発電、17.5 %工業。

放射線事故で 8 例（医療は除く）。15 人(男子)が非破壊検査で放射線火傷を負う。2009 年までに、61 例の放射線事例、原発で最初に認定された急性骨髄性白血病は 2000 年の溶接工(18.5 mSv)であった。2015 年で認められるがんの可能性は白血病が最大で、90 %、95 %、99 % の有意レベルで 0.406, 0.472, 0.622 である。

[討論]韓国での線量限度は 5 年間 100 mSv、年間 50 mSv。韓国では 5 件の放射線被ばく例があり、12 名の男子が放射線火傷を受けた。1999 年に韓国で初めて原因確率 (PoC)を用いた。1992 年に始めた原子力従事者の疫学調査は、これまでの線量では、がん発生率も死亡率も増加を示していない。韓国の 65 歳男子のがん死亡率は 2008 年で、27.7 %で、この傾向が将来も続くと予想され、職業疾病の補償が急増すると思われる。したがって、PoC とスクリーニング線量を用いた科学的、客観的に判断するシステムを確立することが、社会的コストを下げ、職業関連の疾病をうまく判断することになる。

【コメント】

労災補償の問題に深く関わった論文であり、現在は、血管系のがんのみを対象にしているようだが、その他のがんの場合に、原因確率 (PoC)の信頼性等さまざまな問題が生ずると思われる。

MacGeoghegan C, Whaley S, Binks K, Thompson K, McElvenny DM. Mortality and cancer registration experience of the Sellafield workers known to have been involved in the 1957 Windscale accident: 50 year follow-up. (1957 年の Windscale 事故に遭遇した Sellafield 作業者の死亡率とがん登録の経験: 50 年の経緯) *J Radiol Prot.*, 2010, 30 (3): 407-431. [PMID: 20798473]

1957 年の Sellafield Windscale 火災またはその浄化に参加した 470 名の男性作業者の死亡率およびがん統計である。2007 年までの 50 年の追跡である。

循環器系の疾患は、標準化死亡比 ; SRM=120 (95%信頼区間 : 103, 138, 195 人死亡)で、虚血性心疾患の SMR=133 (95%信頼区間 : 112, 157, 141 人死亡)を伴いイングランドとウェールズの人口と比べて有意な過剰であったが、北西イングランドでは SMR=105 (95%信頼区間 : 90, 120)及び SMR=115 (95%信頼区間 : 97, 136)で統計的に有意ではなかった。今回の死亡率およびがん死亡率の解析では、1957 年の火災で健康に与えた影響を示せなかった。比較的小人数で、小さな悪影響を検出するには、統計的検出力がないため、Windscale 火災後 50 年たっても有意な健康影響は無いとの安心感を与えられる。

【コメント】

1957 年の火災事故後、時間を 5 区分に区切って、各死因について、標準化死亡比 (SMR) で詳細に解析しているが、470 人の火災作業者と 2,926 人の火災に従事しなかった作業者との比較では、50 年たっても火災作業時の線量が、その後に受けた線量と比べても小さすぎるといえる。

Canadian Nuclear Safety Commission; Verifying Canadian Nuclear Energy Worker Radiation Risk; A Reanalysis of Cancer Mortality in Canadian Nuclear Energy Workers (1957-1994) (カナダ原子力従事者の放射線リスクの確認：カナダ原子力従事者 (1957~1994 年) のがん死亡率の再解析) *Summary Report INFO-0811*, 2011 June. [REAIID: 2211010]

国際がん研究機関 (IARC)は、2005 年に原子力従事者 (NEWs)の死亡率に関する 15 カ国研究を発表した。この研究では、世界的結果のうちカナダのデータが主役で、全がん死亡率（白血病を除く）のリスクが、放射線被ばくとの関連で有意な上昇を示した。カナダ原子力安全委員会は、期待されない結果を理解するため、データのカナダ部分の再解析を命じた。研究は今や完了しており、このドキュメントで要約した。

再解析の要点

- ・ 1965 年以降に初めて雇われたハイδρο・ケベック、ニュー・ブランズウィック電力、オンタリオ・ハイδρο、原子力公社に雇われた約 42,200 人の NEWs は、放射線被ばくに関して固形がん死亡のリスク上昇はなかった。
- ・ 1965 (1956~1964)年より以前にカナダ原子力公社に雇われた NEWs のグループのみが、固形がん死亡の放射線関連リスク増を示した。リスク評価値は有意で、ゼロ線量の作業者と比べて 9 倍であった。この原子力公社の NEWs のグループがカナダ及び IARC 15 カ国研究で深い影響を与えた。
- ・ この初期の原子力公社 NEWs が、不完全な線量情報（すなわち、かれらの線量が過小評価された）を与えた。
- ・ この初期の原子力公社 NEWs を更に調査することが、線量国家登録(NDR)の線量記録の正確さ、完全さにとって必要である。

結論と今後の方策

- ・ カナダ原子力安全委員会は、カナダ原子力公社の歴史的線量データ(1956~1964 年)に自信がない。原子力公社の初期の NEWs の固形がんの明らかな上昇は更に追及する必要がある。
- ・ カナダ原子力安全委員会、カナダ保健省、カナダ原子力公社は、現在の未解決な問題を解くため、原子力公社の初期の線量データを更に査定する。カナダ保健省は、データファイルの品質が確認されるまで、カナダのコホートを疫学的研究に使わないことを了承した。

Metz-Flamant C, Canu IG, Laurier D. Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers: a review (原子力作業における悪性胸膜中皮腫リスク：レビュー) *J Radiol Prot.*, 2011, Mar; 31(1): 9-23. [PMID: 21346295]

電離放射線への被ばくが、悪性胸膜中皮腫 (MPM)のリスク要因ではないかと思われ、原発がんの放射線治療を行った患者を調査すれば、放射線が 2 次的 MPM に寄与すると示唆された。(死亡データ、罹患データ両方の文献があるが、ほとんどは死亡データの文献のレビューである。)そこで、低線量、低線量率被ばくの原子力従事者について MPM リスクを調べた。放射線および潜在的な交絡因子について原子力従事者の発表された文献のうち MPM のリスクを調

べたが、19 文献あった。これらの研究のほとんどから（17 文献のうち 15 件）、胸膜がんのリスク上昇が報告された。8 事業所の放射線作業者の MPM リスクは、非放射線作業者に比べて高かった。しかし、12 件の研究のうち、たった 1 件のみ有意な線量-MPM 相関関係を示した ($P=0.01$)。アスベストが多くの研究で重要な交絡因子であった。結論として、原子力作業者の調査では、電離放射線と MPM の関連は認められなかったが、MPM と低線量、低線量率被ばくを考えると、アスベストにより一層の考慮が必要である。

【コメント】

職業被ばくの放射線疫学では、肺がん注目しがちであった。しかし、アスベストによる悪性胸膜中皮腫の平均潜伏期が 30~40 年とすると、1970 年代にアスベストが使用禁止となった欧米の原子力従事者については、悪性胸膜中皮腫のリスクがないか引き続き注意する必要がある。

Samson E, Telle-Lamberton M, Caër-Lorho S, Bard D, Giraud JM, Metz-Flamant C, Neron MO, Quesne B, Acker A, Tirmarche M, Hill C. Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers. (フランス原子力従事者の 2 つの異なる集団におけるがん死亡率) *Int Arch Occup Environ Health*, 2011, Aug; 84(6): 627-634. [PMID: 21479948]

フランス原子力従事者の 2 つの集団、一方は外部被ばくだけ、他方は内部被ばくあるいは中性子に潜在的に被ばくしている集団について死亡率を調査した。外部被ばくは個人線量計で測定し、内部被ばくまたは中性子による潜在的な被ばくは、定量的な測定または作業場所や作業のタイプによって専門家によって評価された。それぞれの集団の死亡率は、国の統計から標準化死亡比 (SMR) を計算して比較した。線量-効果関係は、傾向性検定および log-linear ポアソン検定で解析した。

【結果】外部被ばくのみ、14,796 人、内部被ばくもしくは中性子に潜在的に被ばくした 14,408 人であった。1968~1994 年では、死亡者はそれぞれ 645 人、1,197 人であった。平均外部ガンマ線量は、3.7 mSv 及び 12.9 mSv であった。同様の健康労働者効果が観察された ($SMR=0.59$)。内部被ばくまたは中性子被ばくの集団で、悪性黒色腫で $SMR=2.41$ (90%信頼区間: 1.39, 3.90) が、観察された。外部被ばくのみ集団では、白血病 (CLL 除く) で有意な線量-効果関係が観察され、その他の集団では、タバコあるいは酒の消費に関連したがん、その他の疾病が観察された。

【結論】2 つの集団では、結果が異なった。最初の外部被ばくのみ集団での白血病の増加は、追跡調査によって確認する必要があるだろう。その他の集団では、アルファ放射体の吸入、タバコあるいはアルコールの消費との交絡があるかもしれない。

【コメント】

外部被ばくのみ、内部被ばくか中性子に潜在的に被ばくした者の数が、ほぼ同数で解析を行っているが、内部被ばくは、ほとんど作業場所から可能性ありとしている。外部被ばくのみは、被ばく期間も短く、集積線量も小さく、死亡数も少なくなっている。これで内部被ばくまたは中性子被ばくの集団で、悪性黒色腫が多い (12 人死亡、標準化死亡比; $SMR=2.41$)

とか、外部被ばくのみで、白血病の増加（11 人死亡、標準化死亡比；SMR=1.03）を追跡調査で確認する必要があるとしている。実際には、外部被ばくも内部被ばく、中性子被ばくも合算して解析をすれば、それぞれ死亡数も増え、その時点での妥当な解析ができる。なお、タバコや酒については、実際に調査集団について、調査を行わなくてはならない。

Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company. (フランス原子力委員会および原子燃料株式会社における慢性外部被ばくによる固形がん死亡率) *Radiat Res.*, 2011, 176 (1): 115-127. [PMID: 21476856]

フランス原子力委員会（CEA）と AREVA 原子力サイクル（AREVANC）のコホートは、現在、フランスで最も情報が多く、固形がん死亡リスクを与える。1968~2004 年の間、36,769 人の CEA-AREVANC の作業者のうち、2,035 例の固形がんがあった。1950~2004 年の集積外部被ばくは、12.1mSv であった。

一般集団と比較して、全がんも全固形がんの死亡率も低かった。中皮腫による顕著な過剰死が、集積外部被ばくと関係なく観察されたが、おそらく過去のアスベストによるものであろう。黒色腫の過剰死が、これも線量とは関係なく観察された。蓄積外部線量が全固形がん死亡率と関係がないとしても、全固形がんに対する過剰相対リスク(ERR)の中央値、0.46/Sv は、広島・長崎の男子生存者 50 歳あるいはそれ以上で 30 歳かそれ以降で被爆した 0.26/Sv という計算値よりも高かった。われわれの結果を社会・経済状態（SES）で層別すると、職業別研究におけるこの特徴の重要性を証明できるし、少なくとも、階層別のライフスタイルの区別を考慮することができる。これらの結果は、原子力従事者のさらなる国際的研究の大いなる前進を示し、慢性的低線量のリスクに関する知識を改善し、放射線防護の有用なリスク評価をもたらすだろう。

【コメント】

フランス原子力公社と AREVA 原子力サイクルの従業員を合わせた貴重な解析である。15 カ国研究と異なり、内部被ばくのおそれのある者を除外しなかったことが規定されている。SES で層別をしているが、熟練作業者と非熟練作業者とで、層別することによって喫煙関連がんの解析が改善されている。中皮腫と黒色腫の標準化死亡比（SMR）が有意に高くなっているが、被ばく線量との関係はないとしている。

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。Yoshinaga 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 GM 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、主に急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病と慢性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。全がん及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及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及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一塩基多型(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。

米国放射線技師のコホート研究においては、質問票を用いた調査によって生活習慣や既往歴等について情報が収集され、解析に取り入れられている。Meinhold らは、90,713 人(女性が 69,506 人、男性が 21,207 人)の米国放射線技師における甲状腺がんリスクを放射線以外の因子との関連から解析した(Meinhold et al., 2010, PMID:19951937)。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)確認された。女性の甲状腺がんリスクは、良性甲状腺異常(ハザード比 ; HR=2.35、95%信頼区間 : 1.73, 3.20)、良性乳房疾患(ハザード比 ; HR=1.56、95 %信頼区間 : 1.08, 2.26)、喘息(ハザード比 ; HR=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 ; HR=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。肥満と良性甲状腺異常が甲状腺がんリスクを増加させるという知見はその他の研究と同様であった。本研究のように放射線以外の因子とがんリスクとの関連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。

(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)。相対リスクは、白血病 2.2、皮膚がん 4.1、女性乳がん 1.3、肺がん 1.2、肝がん 1.2、膀胱がん 1.8、食道がん 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、そのうち、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 例を有意に上回った。部位別がんの解析では、大腸がん (観察死亡数が 20 例) 及び脳腫瘍 (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) 及び 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、全がん及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) 及び標準化罹患比 (SIR) が計算された。がん及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認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者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 23 年度に検討した論文)

(吉永信治委員)

Linnet MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon SL, Berrington de González A. Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers(医療放射線作業における職業被ばくとがんリスクの歴史的レビュー) *Radiat Res.*, 2010, 174 (6): 793-808. [PMID: 21128805]

医療放射線作業を対象とした疫学研究により、1950 年以前に雇用された作業員における白血病、皮膚がん、女性乳がんの過剰リスクが見出されてきたが、その後はがんリスクの増加に関する一貫した証拠が得られていない。職業被ばくに関連した線量反応のデータは限られている。また、最近のがんリスク及び生涯のがんリスクのデータは放射線科医と放射線技師では限られ、透視下手技を実施する医師や技師では欠けている。調査データでは放射線科医と放射線技師における職業線量は時代とともに減少していることが明らかにされている。心臓専門医と他の医師に関する研究では、インターベンション手技 1 回あたりの実効線量が 1 桁以上異なることが示されている。医療放射線作業員については、職業被ばくからの年間平均臓器線量とその経時的傾向に関する限られた情報を拡大することと、これらの作業員における生涯がんリスクを見積もることに対して差し迫った必要がある。インターベンション手技を実施する医師と技師については、職業被ばく線量に関するさらに多くの情報を収集すべきであり、がん及びその他の重篤な疾患のリスクに関する長期追跡調査を開始すべきである。そのような研究は、放射線医学手技の標準的な手順を最適化すること、医療放射線作業員に対する現在の放射線防護手段が十分であるかどうかを決定すること、がん検診の要望についてのガイダンスを提供すること、及び放射線の慢性被ばくに関連したがんリスクについての貴重な洞察を生み出すことに役立つであろう。

【コメント】

本論文は、放射線科医や放射線技師などの医療放射線作業員における職業被ばくとがんリスクに係わる文献をレビューした論文である。このレビューで示されているように、医師や技師が受けた職業被ばく線量は時代とともに減少しているものの、インターベンション手技に係わる医師や技師を含む最近の医療放射線作業員については必ずしも線量が低いわけではなく、今後の調査研究により、職業被ばくやがんリスクについて評価することが重要である。

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すること、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) と大きく合わない値だった。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）、甲状腺がんの過剰相対リスク(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 人年/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/Gy (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／今泉美彩委員／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。

Dores らは、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。

van den Belt-Dusebout らは、1965~1995 年にオランダで精巣がん (睾丸がん)、あるいはホジキンリンパ腫で治療された 5,142 人の生存者の追跡を行い、治療、喫煙、胃腸疾患、家族歴に関する詳細な情報が 42 例の胃がん症例と性、年齢、がんの診断年をマッチングした 126 例の対照例でコホート内、症例-対照研究を行った (van den Belt-Dusebout AW, et al., 2009, PMID:19931732)。胃がんリスクは平均胃線量が高くなるにつれて増加し (傾向性の P 値 < 0.001)、1Gy あたりの過剰相対リスク(ERR)は 0.84、(95%信頼区間 : 0.12, 15.6)であった。胃がんリスクは、精巣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、20 Gyを越える平均胃線量の相対リスク (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。

(2) 胃潰瘍の放射線治療

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., 1988, PMID:3186929)。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。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放射線リスクが低下する。バックグラウ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)、膀胱がんを増加させたが、膀胱がんでは線量-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)。同種 (allogeneic) 移植が 97.2%、同系 (syngeneic) 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、口腔 (buccal cavity)、肝臓、脳・中枢神経、甲状腺、骨、結合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 値 = 0.001)。部分照射では固形がんの相対リスクは 16.1/Gy 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 (< 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/Gy

(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 人年/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%信頼区間: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ヵ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ヵ月、乳腺原基(breast anlage)の吸収線量は0.39 Gy(<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巣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人年/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、

結腸がんの過剰に関しては、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がんに関連することから、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がんは増加していない。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) の放射線の治療

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 > 0.5 Gy) 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)

(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 I-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 I-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 I-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

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。

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 (Sawka AM et al., 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 (Brown AP et al., 2008, PMID:18029468, Rubino C et al., 2003, PMID:14583762) 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。I-131 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。

(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 (RBE: Relative Biological Effectiveness) 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) 出生前の医療被ばく

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)。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。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。

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)。

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、及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

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 才の精巣がん 202 例と対照 206 例に面接調査を行い、妊娠中の X 線被ばくが息子の精巣がんリスクを 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:9199107)。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子供の父親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 らの研究では母親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子供の父親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られていた (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親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親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親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。受精前の父親の被ばく線量が上位 95 パーセント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 and Stiller 論文では、骨髄性白血病、リンパ性白血病ともに母親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 and 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、これらの解析では前提となる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 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)。

(2) 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 R 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。

(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) 脊柱湾曲症の患者

異常な脊柱湾曲の患者は、湾曲の程度を定量化し疾患の進行を観察するために、頻回に診断検査を受ける。最も一般的な脊椎疾患は青年期の特発性側弯症であることから、これらの患者は 20 歳以前より放射線に被ばくしている。Ronckers らは米国の 14 の整形外科病院で、1912~1965 年に 20 歳以前に脊柱側弯症および他の脊椎疾患（脊柱後弯症、前弯症、後側弯症）と診断され、頻回に診断用 X 線検査で被ばくした 5,573 人の女性コホートを調査した (2010, PMID:20681802)。診断用放射線被ばくは、137,000 件以上の検査の放射線使用ファイルから推定された。乳房、肺、甲状腺、卵巣、骨髄に対する推定平均放射線量は、それぞれ 10.9, 4.1, 7.4, 2.7, 1.0 cGy であった。死亡追跡調査は公に利用できる地域、州、国のデータベースを使って行われ、2004 年 12 月 31 日まで生死状況と住所が追跡された。死亡の原因は、死亡診断書から、あるいは全国死亡インデックス (NDI) とリンクすることにより得られた。47 年間の追跡期間（中央値）に 1,527 人の女性（355 人はがん死亡）が死亡した。乳がんによる死亡は有意に上昇していた（標準化死亡比；SMR = 1.68; 95%信頼区間: 1.38, 2.02）。乳がん死亡の過剰相対リスク (ERR) は乳がん診断 10 年前の乳房に対する累積放射線量とともに有意に増加した (ERR/Gy = 3.9; 95%信頼区間: 1.0, 9.3)。他のがんの増加は観察されなかった。

(5) 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、線量は比較的低いが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。

3.3 最近の主な研究

(平成 23 年度に検討した論文)

(今泉美彩委員／大石和佳委員)

Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas (診断のための医療放射線被ばくと神経膠腫のリスク) *Radiat Res.*, 2011, 175(6): 790-796. [PMID:21466382]

van Walraven C, Fergusson D, Earle C, Baxter N, Alibhai S, MacDonald B, Forster AJ, Cagiannos I. Association of diagnostic radiation exposure and second abdominal-pelvic malignancies after testicular cancer (精巣がん後の診断のための放射線被ばくと二次性腹部・骨盤内悪性疾患) *J Clin Oncol.*, 2011, 29(21): 2883-2888. [PMID:21690479]

CT 検査など診断のための医療被ばくと悪性腫瘍の発生リスクの関連については結論が得られていない。以下に CT 検査と悪性腫瘍の発生を検討した 2 報を紹介する。

米国の Duke 大学メディカルセンターと Evanston 病院において、2003~2007 年に診断された 205 名の神経膠腫症例と 333 名の対照者（症例の友人）を対象に、CT 検査による放射線被ばくと成人神経膠腫との関連性について症例対照研究が行われた [PMID:21466382]。その結果、頭頸部 CT 検査の回数と成人神経膠腫に有意な関連はなかったが、3 回以上の頭頸部 CT 検査により成人神経膠腫のリスク増加が示唆され（オッズ比；OR=1.97, 95%信頼区間 0.92, 4.23）、がんの家族歴がある場合（オッズ比；OR=3.74, 95%信頼区間 1.24, 11.28）は家族歴のない場合（オッズ比；OR=0.81, 95%信頼区間 0.23, 2.92）に比べ 3 倍以上であった。

またカナダでは低悪性度の精巣がんの既往のある男性患者において、再発をモニターするために行われる腹部から骨盤部の CT 検査と腹部・骨盤部悪性疾患の関連について前向き研究が行われた [PMID:21690479]。オンタリオ州のがん登録情報より同定した 1991 から 2004 年にかけて発生した精巣がん患者のうち、他のがん、放射線治療、後腹膜リンパ節切除の既往患者と、5 年未満の観察期間の症例を除外した 2,569 名の男性患者（平均年齢 34.7 歳）を 11.2 年間（中央値）フォローした。初めの 5 年間で 10 回（中央値、四分位範囲（データの中央部 50 % の範囲を示す）interquartile range IQR: 4~18）腹部骨盤の CT 検査を受けていて、実効線量で 110 mSv（中央値、IQR 44~190）被ばくしていた。その後 14 名が腹部・骨盤部悪性疾患の診断を受けており（5/10000 人年）、結腸直腸と腎の悪性腫瘍が多かった。しかし CT による放射線被ばくと二次性がんのリスクは関連がなかった（ハザード比/ 10 mSv, 0.99, 95%信頼区間 0.95, 1.04）。

【コメント】

上記 2 報では、CT 検査による被ばくによる明らかながんのリスク上昇は認められなかった。低線量被ばくの影響を検討する場合は、一報目のように家族歴や、その他、食事、飲酒、喫煙、薬剤などの生活歴等、放射線被ばく以外の様々な因子を考慮した検討がより重要になると考えられる。

Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis (家族性あるいは遺伝素因を有する女性における低線量被ばくと乳がんのリスク：メタ解析) *Eur Radiol.*, 2011, 20(11): 2457-2456. [PMID:20582702]

乳がんは、欧米の女性の最も重要な死因の1つであり、生涯で約10人に1人が乳がん罹患し、1親等の親戚に1~2人の乳がん既往があれば、約6人に1人が乳がん罹患することが報告されている。また、乳がんの家族性集積の約20%は、乳がん感受性遺伝子 BRCA1 と BRCA2 の変異の結果であるとされている。

乳がんの家族性あるいは遺伝性の集積を有する女性は、25歳以降30歳までに集団スクリーニングプログラム（隔年のマンモグラフィー）に加えて、年1回のマンモグラフィーとMRIによるスクリーニングを開始することが推奨されている。一方、マンモグラフィースクリーニングによる放射線量は比較的低い（3 mSv）、低線量の放射線であっても若年齢で長期間被ばくした場合、乳がんのリスクが増加することが懸念されている。マンモグラフィースクリーニングで見込まれる恩恵は、放射線誘発腫瘍のリスクが原因で減少するかもしれない。そこで、どの程度の低線量放射線被ばくがハイリスク女性の乳がんリスクに影響するかという問題を解決するために、システマティックな調査が行われた。

システマティックな調査は、乳がん、マンモグラフィースクリーニング、放射線とハイリスク女性を扱っている論文に対して行われた。乳がんリスクに対する低線量放射線の影響は、プールしたオッズ比によって示された。

127論文の中で、7論文がメタ解析のために選択された。プールしたオッズ比（OR）は、低線量放射線被ばくによってハイリスク女性の乳がんリスクが増加することを示した（オッズ比；OR=1.3, 95%信頼区間：0.9, 1.8）。20歳前の被ばく（オッズ比；OR=2.0, 95%信頼区間：1.3, 3.1）、あるいは平均5回以上の被ばく（オッズ比；OR=1.8, 95%信頼区間：1.1, 3.0）は、有意により高い放射線誘発乳がんリスクと関連していた。

低線量放射線は、ハイリスク女性において乳がんリスクを増加させる。ハイリスク女性に低線量放射線を用いる場合には、被ばくの繰り返しを減らすこと、若い年齢での被ばくの回避、放射線を使用しないスクリーニング法を使用することに留意し、慎重に取り組むことが必要である。

【コメント】

わが国でも乳がんの発生は増加しており、罹患率は女性の1位である。40歳以降では、マンモグラフィー、比較的若年ではさらに超音波検査による検診が勧められているが、乳がんの家族歴や乳がん感受性遺伝子を考慮に入れたハイリスク女性対象の特別なスクリーニングは行われていない。しかし本研究は、ハイリスク女性に対し厳重にスクリーニングを行うことがかえって乳がんリスクを増加させる可能性を示唆している。Landらは原爆被爆者の寿命調査コホートにおいて、被曝線量とその他のリスク因子（初めての満期産の年齢、分娩回数、累積授乳期間）が乳がんリスクに対して相乗作用を有することを報告している（Land et al. 1994, PMID: 8167264）。若年での被曝をできるだけ回避するとともに、被曝線量と関連するその他のリスク

因子を考慮に入れた乳がんのスクリーニング法について検討する必要があると思われる。

Ronckers CM, Land CE, Miller JS, Stovall M, Lonstein JE, Doody MM. Cancer Mortality among Women Frequently Exposed to Radiographic Examinations for Spinal Disorders (脊椎疾患に対する放射線検査で頻回に被ばくした女性におけるがん死亡率) *Radiat Res.*, 2010, 174(1): 83-90. [PMID:20681802]

異常な脊柱湾曲の患者は、湾曲の程度を定量化し疾患の進行を観察するために、頻回に診断検査を受ける。最も一般的な脊椎疾患は青年期の特発性側弯症であることから、これらの患者は 20 歳以前より放射線に被ばくしている。

1912~1965 年に 20 歳以前に脊柱側弯症および他の脊椎疾患（脊柱後弯症、前弯症、後側弯症）と診断され、頻回に診断用 X 線検査で被ばくした 5,573 人の女性コホートでがん死亡率が調査された。患者は米国の 14 の整形外科病院で同定され、公に利用できる地域、州、国のデータベースを使って、2004 年 12 月 31 日まで生死状況（バイタル状況）と住所が追跡された。死亡の原因は、死亡診断書から、あるいは全国死亡インデックス（NDI）とリンクすることにより得られた。米国女性の死亡率と到達年齢を時間スケールとしたコックス回帰モデルによる内部比較に基づき、標準化死亡比（SMR: 観察された死亡数/期待死亡数）が推定された。

診断用放射線被ばくは、137,000 件以上の検査の放射線使用ファイルから推定された。乳房、肺、甲状腺、卵巣、骨髄に対する推定平均放射線量は、それぞれ 10.9、4.1、7.4、2.7、1.0 cGy であった。47 年間の追跡期間（中央値）の後、1,527 人の女性（355 人はがん死亡）が死亡した。がん死亡は、期待数より 8 %高かった（95%信頼区間: 0.97, 1.20）。乳がんによる死亡は、有意に上昇していたが（標準化死亡比；SMR = 1.68; 95%信頼区間: 1.38, 2.02）、他のがんからの死亡率は予測を下回った（特に、肺がんの標準化死亡比；SMR = 0.77、子宮頸がんの標準化死亡比；SMR = 0.31、肝臓がんの標準化死亡比；SMR = 0.17）。乳がん死亡の過剰相対リスク（ERR）は乳がん診断 10 年前の乳房に対する累積放射線量とともに有意に増加した（ERR/Gy = 3.9; 95%信頼区間：1.0, 9.3）。

【コメント】

近年では脊柱側弯症に対する X 検査によるモニターの頻度や線量も変わり、診断用放射線による乳房への被曝線量はかなり減少しているようである。しかし、本研究の結果は、放射線被曝が、若年者の甲状腺だけでなく乳房に対しても感受性が高く、発がんを促進することを示唆するものである。また、Preston らが原爆被爆者の寿命調査コホートにおいて推定した被爆時年齢 30 歳における 70 歳の時の乳がん死亡の ERR/Gy は 0.79（90%信頼区間：0.29, 1.5）であることから（Preston et al. 2003, PMID:12968934）、本研究で示された若年被曝による乳がん死亡の過剰相対リスクは非常に高いことがわかる。若年者において頻回な診断用放射線の使用は避け、できるだけ累積放射線量を下げることが必要であることを示す重要な論文である。

Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, Robison LL, Hudson MM. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivors Study (ホジキンリンパ腫の長期生存者における罹患率と死亡率 : 小児がん生存者研究からの報告) *Blood*, 2011, 117(6): 1806-1816, 2011 [PMID:21037086]

現在、小児期にホジキンリンパ腫で治療された患者の 5 年生存率は 90%を超える。米国には約 31,500 人の小児ホジキンリンパ腫の生存者が住んでおり、この数は年々増加している。ホジキンリンパ腫の長期生存者は、一般に治療に関連した疾病；すなわち甲状腺、肺、性腺、脳血管、心血管の機能障害などの疾病に罹患する。しかし、ホジキンリンパ腫後の死亡リスクにおける特定のがん治療、合併症状、宿主因子の寄与などは明らかでない。

小児がん生存者研究において 1970~1986 年にホジキンリンパ腫と診断された 2,742 人の生存者の多施設後向きコホート研究を行い、主要な疾病率、全体および原因別死亡率と死亡リスクが評価された。主要な死因および累積罹患率と主要な疾患の標準化罹患比が算出された。全体および原因別死亡に対するリスクのハザード比 (HR) と 95%信頼区間を評価するためにコックス回帰モデルが用いられた。

10,000 人年当たり、相当な過剰絶対リスクが確認された：すなわち、全体で 95.5；ホジキンリンパ腫による死亡 38.3、二次がんによる死亡 23.9（白血病：23.9、固形がん：17.2）、心血管疾患による死亡 13.1（虚血性心疾患：7.6）であった。総死亡リスクは、30 Gy 以上の放射線量で、照射野が上部横隔膜の場合ハザード比；HR=3.8 (95%信頼区間: 1.1, 12.6)、上部+下部横隔膜の場合ハザード比；HR=7.8 (95%信頼区間: 2.4, 25.1) であった。また、総死亡の予測因子は、アントラサイクリン（中等度の累積投与量）とアルキル化剤への曝露でそれぞれハザード比；HR=2.6 (95%信頼区間: 1.6, 4.3) とハザード比；HR=1.7 (95%信頼区間: 1.2, 2.5)、乳がんを除く二次がんでハザード比；HR=2.6 (95%信頼区間: 1.4, 5.1)、重症の心血管症状でハザード比；HR=4.4 (95%信頼区間: 2.7, 7.3) であった。また、世帯収入、教育、放射線量、化学療法などが小児のホジキンリンパ腫の 5 年生存者における二次がん死亡に関係しており、特に 30 Gy 以上の放射線量では HR=7.4 (95%信頼区間: 1.8, 30.3) であった。また、小児ホジキンリンパ腫生存者の二次がんと心血管疾患による過剰死亡は性別によって異なり、20 年以上持続する。

【コメント】

本研究では、30 Gy 未満は人数が比較的に少ないためか、まとめて総死亡および二次がんとの関連を評価しており結果の解釈には注意が必要であると思われる。しかし、死亡に寄与する様々な予測因子を同定している点で意義深い研究である。小児ホジキンリンパ腫生存者について、上記で示されるような総死亡および二次がん死亡に関する予測因子を考慮に入れて長期にわたり疾病罹患のサーベイランスを行うことは、早期診断・治療そして予後の改善において重要であると思われる。

4. 原子力施設周辺住民の被ばく

4.1 概要（概評）

原子力施設周辺で小児がんの増加が疑われてきた。最も有名な研究の一つが Sellafield 施設に隣接する Seascale 村における住民の調査である。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)。これらの結果に基づき、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。その後、この仮説に関して多数の研究が行われたが、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。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)。しかし、これまでに得られた population mixing 仮説に関する疫学的証拠は状況証拠に留まっている。

ドイツで行われた KiKK-研究でも原子力施設周辺で小児がんの増加が指摘された。(例えば、Kaatsch P et al., 2007, REAID: 2207235; Commission on Radiological Protection (SSK), 2008, REAID: 2208341)。この研究は 2003 年に開始され、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。過剰リスクは主に白血病によるものであった。なお、この研究の症例は 1980~2003 年に診断された患者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。

この他にも、世界各国で原子力施設周辺での小児がんリスクが検討されているが、これまでのところ、明確な結論は得られていない。

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) 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)。放射線作業者の子供では白血病・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、男性原子力作業者の子供 39,557 人と女性原子力作業者の子供 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) 高かった。

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 作業者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 Kinlen 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、Kinlen 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 及び 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 及び Shetland での小児白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 作業者の子供 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 以内に 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 以内に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 ($P = 0.059$)。

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 中東部ではもともと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 25 km 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、パークフィールド、ドーンレイ、Sellafield 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、パークフィールド、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 及び 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 の 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、5 km 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。5 km 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違わ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)、と報告している。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 20 km 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 35 km 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、全がんに関する解析結果 (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。

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はほぼ同じであった。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（男性の標準化死亡比；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。

(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得て解析したが、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 ヲ所) 及び核燃料施設 (5 ヲ所) 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、及び 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、及び人口データは 1975 年、1980 年、及び 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。

Yoshimoto 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、1972~1997 年の間に発生した白血病、及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ったが、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。これらの知見からは、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)。

4.3 最近の主な研究

(平成 23 年度に検討した論文)

(岩崎民子委員)

Spycher BD, Feller M, Zwahlen M, Roosli M, von der Weid NX, Hengartner H, Egger M, Kuehni CE. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. (スイスにおける小児がんと原子力発電: 国勢調査に基づいたコホート研究) *Int J Epidemiol.*, 2011, 40(5): 1247-1260.[PMID:21750009]

原子力施設と小児がんに関するこれまでの各国における研究については異なる結果が得られている。スイスにおける原子力周辺住民の白血病あるいは小児がんについての関連性の有無について、コホート研究を行った。1990 年と 2000 年のスイスの国勢調査およびスイスの小児がん登録から求めたがん症例を用いて、1985~2009 年までのスイスで生まれた 0~15 歳の子供のリスクにある人-年を計算した。出生時の住居の地番をコードし、ポアソン回帰モデルを用いて、原子力施設から 5 km 以内、5~10 km、10~15 km 及び 15 km 以遠で生まれた子供のがんの罹患率比 (IRR) と 95%信頼区間 (CI) を求め、リスクを比較した。調査したがんの種類は、白血病、リンパ腫、中枢神経系、網膜芽腫、腎、肝、骨、軟部組織、生殖器官等の腫瘍を含む。追跡は 21,117,524 人年で、その間がんと診断された子供は 2,925 名で、953 名 (32.6%) が白血病であった。0~4 歳児が 8 人、0~15 歳児が 12 人白血病と診断され、またがんと診断された子供の 18 人と 31 人がそれぞれ 5 km 以内で生まれていた。15 km 以遠で生まれた子供と比較して、0~4 歳および 0~15 歳における白血病の IRR (95%信頼区間) は、それぞれ 1.20 (0.60, 2.41) 及び 1.05 (0.60, 1.86) であった。がんについては、IRR はそれぞれ 0.97 (0.61, 1.54) 及び 0.89 (0.63, 1.27) であった。距離と線量-反応関係の証拠は見られなかった ($P > 0.30$)。結果は診断と出生における住居、また種々な交絡因子 (バックグラウンド放射線、電磁波、発がん物質、肥料、社会経済因子) の可能性についても調整したが、結果には変わりが無かった。

結論として、これらの全国的コホート研究では、原子力施設周辺の住居と白血病リスク或いは小児がんとの関連性についての証拠は見られなかったといえる。

【コメント】

1980 年代から今日まで、原子力発電施設周辺における小児がん発生率・死亡率についての研究は多々なされてきた。最近注目を浴びているのが、ドイツにおける KiKK 研究 (原子力発電所周辺における小児がんの疫学的研究等) で、原子力施設から 5 km 圏内では 5 歳未満児の白血病リスクが有意に高いということが示された。そこで、英国やフランス等でも、KiKK 研究に相当するような施設と距離との関係を取り扱った調査研究が行われたが、KiKK 研究結果を

支持するような結果は得られなかった。本論文でも、KiKK 研究と比較するべく、スイスにおける原子力発電施設からの距離と小児白血病および小児がんについて調査を行なったのであるが、特にサイトからの距離とリスクの間に関係は見られず、英国やフランスで得られた結果と一致するものであった。

COMARE The European Radiobiological Archives: online access to data from radiobiological experiments is available now Codes of practice on ELF EMFs COMARE 14 Report: Further consideration of the incidence of childhood leukaemia around nuclear power plants in Great Britain. (英国における原子力発電所周辺の小児がんの罹患率に関する更なる検討) *J Radiol Prot.*, 2011, 31 (2) 269-271. [PMID:21628781]

1985 年に設立された COMARE (環境放射線の医学的側面に関する委員会) は、今日までラドンやラドン崩壊物などの自然放射性核種或いは主要な原子力施設から放出される人工放射線への被ばくに関し既に 13 報もの報告書を発表してきた。本第 14 報報告書は、ドイツでの原子力発電所周辺の小児白血病発生に関する最近の発表 (KiKK: 原子力発電所周辺における小児がんの疫学的研究、等) に関して、「KiKK 検討サブグループ」が設置され、その内容の検討結果が COMARE に報告書として提出された。本報告書はそれらの情報を収録したものである。

本報告書では、英国はもとより、フランス、フィンランド等の国で、様々な方法で行われた多くの研究から得られた結果について検討し、原子力発電所 (NPP) 周辺で小児白血病のリスクが上昇しているかどうかを調べた。また、英国については、新しく地理的データ分析を提示した。さらに、がん登録の状況、原子炉の種類、それによる放射性核種とその放出により一般人が受ける線量など、研究結果に影響を及ぼしたかもしれない追加的要因についても検討した。疫学的研究にはそれぞれ長所・短所があり、これは研究設計の詳細や適用する範囲に大きく左右される。特に小児白血病は稀な疾病で、サンプル数が少なく、ドイツの KiKK 症例対照研究では 23 年間に NPP から 5km 圏内の 5 歳未満児では 37 名であり、本報告書でも 35 年間に 20 名であった。

英国でのこれまでの地理的研究では、NPP から 25 km 圏内で、小児がん或いは小児白血病および非ホジキンリンパ腫 (NHL) のリスクに有意な上昇は見られなかった。英国のデータについて、1969~2004 年間に NPP から半径 5 km 内に住む 0~4 歳の子供の白血病と NHL 罹患率に限定して、更なる分析を行ったが、リスクに有意な増加は無かった。フランスやフィンランドなど他の国々の研究でも、NPP 周辺で小児白血病或いは小児がんの発生に一般的な増加は報告されていない。

本報告書に示した英国の新たな地理的研究でも、5 歳未満の子供に NPP への近接性と白血病リスクの間の関連を示す統計学的に有意なデータは得られなかった。従って、研究の限界はあるにしても、英国の地理的分析からは、NPP への近接性に伴う小児がんのリスク推定値がゼロであるか、或いはゼロではないにしても、きわめて小さいことが示されたと結論できる。

KiKK 症例-対照研究は、1980~2003 年間の NPP から 5 km 圏内に住んだ 5 歳未満の子供については、白血病のリスク上昇を示す証拠が存在したが、5 km 圏外の子供についてはそのよ

うな証拠は無かったと結論づけている。データの独自の分析でもこの結論は確認されている。ドイツのより早い時期(1980~1990 年、1991~1995 年の期間)の調査で特定された症例が KiKK 研究の結果に大きな影響を及ぼしており、より最近のデータ(1996~2003 年)ではリスク増加の証拠は弱くなっている。

【コメント】

ドイツ以外の各国の研究結果は、ドイツの KiKK 研究結果とは一致していない。KiKK 研究結果のみが異なる結果を得ているのはどうしてか疑問である。それについてはデータの取り方、解析方法が本当に妥当であるかどうか詳しい検討が必要とされ、最近ドイツの放射線防護委員会は、KiKK 研究は交絡因子の検討が不十分であるとし、疫学、遺伝学、免疫学、分子生物学、放射線医学などが連携して学際的研究を総合的に再調査する必要性のあることを提案しているが、当然のことと思われる。

5. 核実験による住民の被ばく

5.1 概要（概評）

大気圏核実験による住民の健康被害に関する研究が多数行われている。1990 年代初めに Darby らは 1950 年代と 1960 年代前半に行われた大気圏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可能性を示唆する結果を報告した (Darby SC et al., 1992, PMID:8274923; Darby et al., 1993, 1586779)。また、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結果、周辺住民のがんが増えたとの報告がある。そのうちの 하나가、Jonson による報告でユタ州南西部のモルモン教徒が核実験による放射線被ばくを受け、白血病、甲状腺がん、乳がんなどが増加したと報告した (Johnson CJ. 1984, PMID: 6690781)。

しかし、米国国立がん研究所の Land らが行った、より綿密で系統的な研究では放射線被ばくとの関連を示す証拠は得られなかった (Land CE et al. 1984 Science, PMID: 6691139)。

マーシャル群島住民では 1954 年の核実験 (Bravo test) の際、Rongelap 島などの住民が放射線被ばくを受け、甲状腺の悪性・良性腫瘍が増えたことが知られている。この他に、セミパラチンスク核実験場からのフォールアウトに曝露された住民などの研究が行われているが、放射線被ばくによるがんリスクの増加に関する明確な証拠は得られていない。

5.2 これまでの重要な研究

(1) ヨーロッパでの研究

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 (Darby SC and Doll R., 1987, PMID:3103820)。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。

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（デンマーク、スウェーデン、ノルウェー、フィンランド、アイスランド）で小児白血病が増加した可能性を検討した (Darby SC et al., 1992, PMID:8274923; Darby et al., 1993, PMID: 1586779)。各国のがん登録のデータから、性、診断年齢、診断された暦年などを得た。曝露レベルは、英国で得られた暦年ごとの精巣の曝露線量と一歳の小児の赤色骨髄の曝露線量データを用いて、1951~1979 年を一年ごとに、low dose, medium dose, high dose の三群に分けた。一歳の小児の赤色骨髄線量を用いた場合、low dose ($<75 \mu\text{Sv/y}$)、medium dose ($75\sim200 \mu\text{Sv/y}$)、high dose ($200+ \mu\text{Sv/y}$) と分類され、また、精巣の線量を用いた場合、low dose ($<18 \mu\text{Sv/y}$)、medium dose ($18\sim50 \mu\text{Sv/y}$)、high dose ($50+ \mu\text{Sv/y}$) と分類された。high dose 群が胎児期に受けた累積線量は赤色骨髄線量、精巣線量ともに、平均で $140 \mu\text{Sv}$ と推定された。high dose 群は出生後さらに $1500 \mu\text{Sv}$ の線量に被ばくしたと推定された。被ばく線量と小児白血病の罹患率に関連は見られなかった。しかし、high dose 群では medium dose 群に比べて 0~14 歳の

白血病が 1.07 倍（95%信頼区間：1.00, 1.14）高く、0~4 歳の白血病が 1.11 倍（95%信頼区間：1.00, 1.24）高かった。

(2) ネバダで行われた大気圏核実験

1951-62 年に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核種により、周辺住民で悪性腫瘍が増加した可能性が幾つかの研究で検討された。Johnson は、1951~1962 年にネバダで行われた大気圏核実験で大気中に放出された放射性核種とその後 1962~1979 年に行われた地下核実験で漏れ出た放射性核種による住民の放射線被ばくを疑い、ユタ州南西部のモルモン教徒 4,125 人のがん罹患率を調べた (Johnson CJ. 1984, PMID: 6690781)。白血病は 288 例同定されたが、これはユタ州のモルモン教徒で 1967~1975 年に観察されたがん罹患率から計算される期待罹患率より 109 例多かった。白血病の罹患は初期に最も顕著に増加しており、1958~1966 年の白血病人患数は 19 例で、この期間の期待患者数は 3.6 であった。甲状腺がんや乳がんの過剰も観察された。しかし、この研究では、曝露群とされるユタ州南西部のモルモン教徒のがん罹患の同定が地域がん登録によるものでなく、このプロジェクトの為に雇われた調査員、訓練を受けたボランティアによって行われ、患者の同定は、世帯主や教会などへの問い合わせなどを通じて行われた。この追跡調査の妥当性に関しては十分な検討は行われていない。その後、米国国立がん研究所の Land らが、より綿密で系統的な研究を行った。彼らの研究では、the National Center for Health Statistics から得られた 1950~1978 年の死亡データと、1951~1958 年の大気圏核実験によるフォールアウトへの曝露のデータが解析された。しかし、Johnson の報告が示したような放射線被ばくと小児がんリスクとの関連を示す証拠は得られなかった (Land CE et al., 1984, PMID: 6691139)。

ネバダでの核実験で環境中に放出された 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、Gilbert らは 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、及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 et al., 2010-PMID: 20426666)。

(3) 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 S et al., 2005, PMID:16187743)。食物および環境中の放射性核種のレベル及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 (Cs137 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 20 mSv 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)、及び肺がん (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。

(4) マーシャル群島住民

1946~1958 に Bikini と Eniwetok 環礁で行われた核実験で、マーシャル群島の住民が被ばくした。Simon らの研究では、マーシャル群島で検出可能なフォールアウトを生じたのは 66 回の核実験のうち 20 回であった (Simon SL et al., 2010, PMID: 20622547)。南部の環礁に住んでいた成人は核実験が行われた年月の間に平均して 5~12mSv の被ばくを受けた。中緯度地域の当初に居住していた成人は同時期に 22~59mSv の被ばくを受け、Utrik 島や Rongelap 島などの北部の環礁に住んでいた成人は 1,000 mSv の被ばくを受けた。甲状腺の内部被ばくを除けば、外部被ばくが被ばくの主な原因であった。北部の環礁に住んでいた住民の内部被ばく (赤色骨髄と胃壁) は 20~500mGy と推定されたが、それ以外の地域の内部被ばくは 1~7mGy と推定された。結腸の内部被ばくはこの 10 倍程度と推定されている。甲状腺の被ばく線量はさらに高く、Utrik 島の成人では 760 mGy、Rongelap 島では 7,600 mGy と推定されている。甲状腺の最も高い線量を受けたのは、1954 年 3 月 1 日の Castle Bravo 実験のときに、Rongelap 島に住んでいた小児で、推定線量は成人の 3 倍程度である。長寿命の核種による放射線被ばくは低いレベルにとどまった。

Rongelap 島での健康調査は主に Brookhaven 国立研究所の研究者らによって行われた。Rongelap 島での甲状腺結節の最初の症例は 1963 年に確認された (Conard RA et al., 1966, PMID: 5933728)。1965 年 3 月から 1966 年 3 月間に Rongelap 島で調査が行われ、1954 年以前に生まれていた曝露群 71 例 (23 例が 19 歳以下) と非曝露群 191 (108 例が 19 歳以下) が診察を受けた。このうち、18 例に甲状腺の異常がみつき、そのうち 16 例は甲状腺の結節で、2 例は甲状腺機能低下症 (甲状腺結節なし) であった (Conard RA et al., 1964, PMID: 5298138)。

Conard らの 1970 年の論文によると Rongelap 島で被ばくした住民 67 人のうち 21 人に甲状腺の異常がみつき、そのうち 3 例が悪性腫瘍、16 例が良性の腺腫様結節、2 例が甲状腺機能低下を伴う甲状腺の萎縮であった (Conard RA et al., 1970, PMID: 5469070)。

Hamilton らは 1954 年の BRAVO 実験で被ばくした住民と、対照として南部の環礁に住む住民、合計 7,266 人の調査を行った。被ばくしていないと考えられていた 12 の環礁の住民では甲状腺結節の有病率は 0.9~10.6 %であった。これらの地域では爆心からの距離が近いほど甲状腺結節の有病率が増加していた。(Hamilton TE et al., 1987, PMID: 3612986)

Brookhaven 国立研究所の Howard らによると、非腫瘍性の腺腫様結節が高線量群で多く、腫瘍性結節は低線量群が多かった (Howard JE et al., 1997, PMID: 9199229)。

1994 年に The Marshall Islands Medical Program (MIMP)は、超音波を用いた甲状腺の検査を行った。164 人の住民が検査を受けた。Rongelap 島住民、Utiriki 島住民、対照地域住民で、甲状腺結節の出現頻度や平均個数に有意な違いは認められなかった。

5.3 最近の主な研究

(平成 23 年度に検討した論文)

(岩崎民子委員)

de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, Rachedi F, Boissin J-L, Sebbag J, Shan L, Bost-Bezeaud F, Petitdidier P, Paoaafaite J, Teuri J, Iltis J, Bouville A, Cardis E, Hill C, Doyon F. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. (フランス領ポリネシアにおける核実験後の甲状腺がん) *British J Cancer*, 2010, 103: 1115-1121. [PMID:20808313]

フランスはポリネシアで 1966~1974 年にかけて 41 回の大気圏核実験を行ったが、これまで健康影響についての調査は公表してこなかった。そこで 1981~2003 年間に甲状腺がんと診断された放射線被ばくを受けたフランスポリネシアの 229 名と、一般集団からがんではないと診断された 373 名のフランスポリネシア対照集団について比較研究を行った。放射線被ばく線量は、核実験後の線量測定、各々の実験時における年齢、住民および食物情報を用いて推定した。15 歳未満の平均甲状腺線量は約 1.8 mGy で、10 mGy 以上の線量を受けたのは症例群で 5 %、対照群で 3 %であった。低線量にもかかわらず、また人種群、教育レベル、体表面積、甲状腺がんの家族歴、及び女性の妊娠回数の補正後でも、15 歳未満で受けた甲状腺線量の増加と共に甲状腺がんのリスクは増加した。すなわち、各線量群におけるオッズ比 (OR) は 1~9.9 mGy で 1.0、10~19.9 mGy で 3.3、20~39 mGy で 5.7 であり、傾向性検定の P 値は 0.04 であった。これは非侵襲性分化型甲状腺微小がんを除外した後でも見られた。甲状腺被ばく線量の単位当たりのリスク増加は、その後 4 回以上妊娠を経験した女性群のほうが他の女性群よりも高かった。すなわち、OR は 1~9.9 mGy で 1.5、10 mGy 以上で 11.2 であり、線量と妊娠回数は P=0.03 で有意な関係が見られた。

これらの被ばくに関する情報開示は、リスク推定の信頼性を大きく改善するこのになるう。

【コメント】

本研究では、甲状腺のオッズ比 (OR) リスク値が 11 という他の研究で得られたリスク値よりもかなり高い値を示していることが注目されるが、その症例数は対照・症例数とも数例で求めた値であり、95%信頼区間も 1~110 以上という信頼区間が非常に幅広い。従ってここで得られたリスク値については、線量評価も含めまだ検討の余地があろう。また、興味ある解釈と

して、15 歳未満で甲状腺被ばくした女性の妊娠回数 4 回以上（被ばく線量 10mGy 以上）のグループで得られた高い値(オッズ比；OR=11)については、妊娠期に上昇するホルモンの反復妊娠と悪性甲状腺細胞増殖との間に何らかの関係があるのではないかと述べているが、推察の域を出ていない。

ともかく、この地域でのこのような調査については、これまで情報の開示が無かったことから今後の継続調査に期待したい。

6. ラドン、ウラン

6.1 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アルファ線放出核種であるポロニウム-218 及びポロニウム-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 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がん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。Cohen BL, 2004, [PMID:14744056]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がん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、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 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%信頼区間)	
		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がんである。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、対象者（症例と対照）を、3 軒以上の家屋に住んでおらず、ラドン測定の行われた家屋に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より小さく、絶対リスク（曝露者のリスク－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、対象者（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、非喫煙者で 22 %/100 Bq/m³、喫煙者で 13 %/ 100 Bq/m³ と相乗作用を支持しない結果となっている。鉾田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）。北米では、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、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るので、実際にどうなるかを確認するに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。

6.2 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 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 (OR) =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、腺がんが最も大きなオッズ比が観察された。性差はなかったが、60歳台以下の方が、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、ケースについたスクリュウキャップによりラドン娘核種やトロン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ロン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): 633-654. [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。

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/100 Bq/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 1,974 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%信頼区間: 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 %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 %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/100 Bq/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): 1042-1048. [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のデータが得られたが、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ので、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/100 Bq/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. (女性の肺がんとう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 (Persahagen 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, Damber 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): 159-164. [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Rönnskarsverken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、Rönnskarsverken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。肺癌症例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癌患者である。対照は全国死亡登録から症例と、性、生年、死亡年、対応する症例が肺癌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癌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。肺癌症例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癌の増加があったが、Darbyらのプール解析ではpercent risk increase per 100 Bq/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癌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癌リスク：フィンランドのネスティド・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癌患者である。

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30cm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 100 Bq/m³が3でラドン曝露により統計学的に有意な肺癌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で

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 100 Bq/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, Holecek 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 100 Bq/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、1,933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 年のうち、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 100 Bq/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 らのプール解析では percent risk increase per 100 Bq/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 100 Bq/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。

6.3 最近の主な研究

（平成 23 年度に検討した論文）

（吉田 聡委員）

Bergdahl IA, Jonsson H, Eriksson K, Damberg L, Järnholm B. Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon

(スウェーデンの鉄鉱夫におけるラドン曝露下での石英とディーゼル排気への曝露と肺がん)
***Occup Environ Med.*, 2010, 67 (8): 513-518. [PMID:20519746]**

地下鉄鉱夫に関する研究はラドン曝露に係るリスクの上昇を示しているが、共存する他の物質への曝露の影響も受けている可能性がある。1923~1998年に雇用された8,321人の鉄鉱夫についてのコホート研究が実施され、1958~2000年にかけて肺がんが追跡された。ラドン、結晶性シリカ、ディーゼル排気への曝露歴が評価された。ラドンへの曝露が大きく、ラドン、石英、ディーゼル排気に同時に曝露しているようなその他の鉱山に関しても再解析した。

鉄鉱夫の肺がんリスクには増加が見られた(227,000人年 の112例に基づく標準化罹患比; SIR= 1.48 (95%信頼区間: 1.22, 1.78))。リスクの増加はラドンもしくはディーゼル排気への曝露では説明できないが、結晶性シリカへの曝露と関連していた: 0, 0-2, 2-5 及び >5 mg 年/m³ のそれぞれの条件に対して標準化罹患比; SIR=0.96 (0.53, 1.62), 1.45 (1.10, 1.87), 1.99 (1.31, 2.90) 及び 1.77 (0.92, 3.10)。その他の鉱山のデータの再解析の結果、石英はラドンと肺がんの関係を解析する際の交絡因子となり得る事がわかった。最も高いラドン曝露グループにおいて、相対リスク(RR)の点推定は、石英の同時曝露に合わせた場合 5.65 から 3.90 に下がった。

発がん物質として知られている結晶性シリカは、おそらく鉄鉱夫の肺がんリスクに影響を与えている。今回の結果は、地下の鉄鉱夫のラドンと肺がんの線量-効果関係の解釈に主として影響を及ぼす。ラドンと石英に対する曝露はしばしば相関しているため、石英への曝露は重要な交絡因子である。

Mousavi SM, Pourfeizi A, Dastgiri S. <Review> Childhood cancer in iran (イランにおける小児がん (総説)) ***J Pediatr Hematol Oncol.*, 2010, 32 (5): 376-382. [PMID:20588194]**

この研究ではイランの小児がんについての発生、生存およびリスク係数を明らかにする事である。1974年11月から2008年10月にかけて発表された論文を異なるサーチエンジンを用いて収集し、レビューした。イランにおける小児がんの発生率は、全ての地域を含めて考えた場合、100万人あたり、男子で48~112、女子で51~144であった。0~14歳の小児の最も一般的ながんは白血病(発生率: 100万人あたり8~62)、リンパ腫(3~23)、中枢神経腫瘍(3~22)であった。小児がんの死亡率は、2004年において、100万人あたり、男子で42、女子で49であった。小児白血病に対して正の関連性が見られたのは、ABO血液型、家族のがん履歴、妊娠中の薬の使用、父親の職業、放射線被ばくの履歴、両親の喫煙習慣である。小児がんの発生率と高い死亡率に対する地理的条件の違いの影響を明らかにする事が今後重要である。

Tripathi RM, Sahoo SK, Jha VN, Kumar R, Shukla AK, Puranik VD, Kushwaha HS. Radiation Dose to Members of Public Residing around Uranium Mining Complex, Jaduguda, Jharkhand, India (インド、ジャールカンド州、ジャドゥゴダのウラン鉱業団地周辺に居住する一般人の放射線被ばく) ***Radiat Prot Dosimetry*, 2011, 147(4): 565-572, Nov.**

[PMID:21186219]

インド、ジャールカンド州、ジャドゥゴダ地方におけるウラン鉱業は過去 50 年間続いて来た。鉱山、鉱石処理施設、及び尾鉱からの放射能の放出は、鉱業団地周辺住民の自然放射線被ばくを増加させる可能性がある。従って、ウラン鉱業団地周辺の放射能の状態を調査し、住民に対する被ばく線量を評価する事が必須である。この研究により、鉱業団地周辺の村の住民に対する全ての経路を考慮した平均被ばく線量は年間 2.5 mSv であり、そのおよそ 50 % がラドン及び子孫核種の吸入によるものであった。大地放射線および宇宙線による外部被ばくは年間 1.1 mSv であり、全被ばく線量の 40 % であった。また、飲食物の摂取による被ばくは総被ばく線量の 3 % にすぎなかった。

Bi L, Li WB, Tschiersch J, Li JL. <Review> Age and sex dependent inhalation doses to members of the public from indoor thoron progeny (屋内のトリオン子孫核種による吸入被ばくに対する年齢と性別の影響 (総説)) *J Radiol Prot.*, 2010, 30(4): 639-658. [PMID:21149944]

ヨーロッパ、北アメリカ、アジアで見られる屋内トリオンレベルの増加は、トリオン及びその壊変生成物への曝露が、ある環境では無視できない事を示している。トリオンとその子孫核種の寄与は、ラドンとトリオンによる全被ばくの重要な要素である。ここでは、線量測定アプローチにより、異なる年齢と性別の一般住民について、異なる生活形態における Rn-220 子孫核種による被ばく線量を評価した。典型的な屋内環境における線量換算係数は、幼児の $107 \text{ nSv (Bq h m}^{-3})^{-1}}$ から成人の $81.7 \text{ nSv (Bq h m}^{-3})^{-1}}$ までの範囲であった。この研究の結果により、同じ環境であれば小さい子供は成人に比べて 25 % 多い被ばくを受ける事、運動中は睡眠時に比べて 100 % 多い被ばくを受ける事が明確になった。この研究の結果は、ラドンとトリオンの濃度が高い地域に居住する一般公衆について、トリオンによる被ばくリスクを評価するために重要である。

Chen J, Dessau JC, Frenette E, Moir D, Cornett RJ. Preliminary assessment of thoron exposure in Canada (カナダにおけるトリオン被ばくの予備的評価) *Radiat Prot Dosimetry*, 2010, 141(4): 322-327. [PMID:20966201]

ラドンは喫煙に次ぐ肺がんの原因である事が知られている。Rn-222 (ラドンガス) と Rn-220 (トリオンガス) はもっとも一般的なラドンの同位体である。この研究では、最近実施された、3つのコミュニティにおけるラドン／トリオンサーベイの結果をもとに、カナダにおけるトリオン被ばくを評価した。ほとんどの家屋でトリオンが検出され、トリオンの子孫核種は調査した全ての家屋で見いだされた。トリオン濃度の変動はラドンに比べてより大きかった。Rn-222 濃度と Rn-220 濃度の間に明らかな相関は見られなかった。260 家屋の調査結果から、屋内ラドンによる被ばくの約 7 % がトリオンによるものであった。屋内計測および大地ガンマ線のサーベイ結果は、Rn-222 と Rn-220 の間の相関を示しておらず、広く利用可能である屋内ラドンの情報から

トロンの濃度を予測する事はできない。カナダにおけるトロン被ばくとカナダ人に対するトロン
ンのリスクを、多くの地理的地域においてより正確に評価するためには、トロン子孫核種の計
測をより多く実施する必要がある。

Mohner M, Gellissen J, Marsh JW, Gregoratto D. Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners (ドイツのウラン鉱夫における電離放射線の職業被ばくおよび診断被ばくと白血病リスク) *Health Phys.*, 2010, 99(3): 314-321. [PMID:20699692]

肺がんはウラン鉱夫におけるラドン被ばくの良く知られた影響である。しかし、鉱夫の放射線被ばくによる白血病の誘発についてはほとんど分かっていない。さらに、鉱夫は通常、職業的な健康診断を受診して胸部 X 線検査を受ける。そこで、本研究の目的は、診断目的の X 線被ばくを考慮しつつ、鉱夫の白血病リスクを再評価する事である。使用したデータは、既に解析が行われた個人が特定されている症例・対照研究からのものであり、東ドイツにおける元ウラン鉱夫のもので、377 の症例と 980 の対照を含む。加えて、大部分の被験者については X 線診断の記録が医療記録から抽出された。最後に、赤色骨髄に対する吸収線量が職病被ばくと診断被ばくの両方を加味して計算された。条件付ロジスティック回帰モデル (conditional logistic regression models) を利用する事により、二つの被ばく源からの複合曝露量が 200 mGy を超える線量範囲では、中程度であるが統計的には有意ではないリスクの上昇が見られた (オッズ比 =1.33, 90%信頼区間 : 0.82, 2.14) 。最近 20 年間の被ばくを除外すると、最大の被ばく線量範囲 (>105 mGy) でのリスクが最大であった (オッズ比 ; OR=1.77, 90%信頼区間 : 1.06, 2.95) 。診断被ばくを除外しても同じ結果が得られた。最大の被ばく線量範囲 (被ばくからリスク発現までの時間を 20 年と仮定した (lagged by 20y) 時の吸収線量) において、リスクは 2 倍以上となった (オッズ比 ; OR=2.64, 90%信頼区間 : 1.60, 4.35) 。

【コメント】

ラドンによって白血病のリスクが増加するという明確な知見はこれまで得られていない。この研究においても、両者の相関関係は非常に弱く、リスクの増加が見られるのは最大の被ばく線量の範囲のみである。今後より多くの研究がなされる事が望まれる。

Thompson RE. Epidemiological Evidence for Possible Radiation Hormesis from Radon Exposure: A Case-Control Study Conducted in Worcester, MA (ラドン曝露による放射線ホルミシスの可能性についての疫学的証拠: マサチューセッツ州ウスターにおけるケース-コントロール研究) *Dose Response*, 2011, 9 (1): 59-75. [PMID:21431078]

マサチューセッツ州ウスターにおいて実施された肺がんと屋内ラドン曝露の症例・対照研究によるデータが紹介されている。肺がんリスクは条件付ロジスティック回帰モデル (conditional logistic regression models) を利用して評価し、それは、人口統計学、喫煙、及び職業被ばくとも

変動による影響を受ける。lowess 補正 (lowess smoothing) を用いた試験的な解析の結果、曝露と肺がんの対数確立との間の非線形の関係が明らかになって来た。この非線形性をモデル化するためにラドンの曝露は線形のスプライン曲線 (linear spline terms) で記述した。データに対する線形スプライン曲線モデルのベストフィットは、ラドン濃度 70 Bq/m^3 における肺がんの対数確立の正から負へのシフトを予測した。観測された最小のラドン濃度である参照曝露量 4.4 Bq/m^3 と比較した場合、 $\leq 157 \text{ Bq/m}^3$ において曝露の増加によって統計的に有意な肺がんリスクの減少が見られた。調整オッズ比 (adjusted odds ratio) 0.42 , 95% 信頼区間: $0.180, 1.00$, $p = 0.049$ 。この結果は、ラドン曝露を三次スプライン曲線によって解析したこれまでの研究結果 (Thompson, RE et al. 2008, PMID: 18301096) と一致する。さらに、このモデルによって調整オッズ比 (OR) が予測され、それは、ベースラインをこえる参照曝露に比べて、ラドン濃度が 545 Bq/m^3 までは数学的に 1.0 より小さかった。

Alam L, Mohamed CA. Natural radionuclide of Po-210 in the edible seafood affected by coal-fired power plant industry in Kapar coastal area of Malaysia (マレーシア カパール (Kapar) の沿岸地域の石炭火力発電所による影響を受けた食用海産物中の自然放射性核種 Po-210) *Environ Health*, 2011, 10: 43.[PMID:21595985]

Po-210 は海産生物を含む多くの環境物質に蓄積し、海産食品を通じた自然放射線による被ばくに寄与している。海洋環境中の濃度は石炭火力発電所の稼働によって影響を受け得るが、研究例は少ない。そこでこの研究では、石炭火力発電所に非常に近いマレーシアのカパールの沿岸地域で採取された海産生物中の Po-210 濃度を明らかにし、海産食品消費者への寄与を評価する事を目的とした。海産食品の可食筋肉部分と水試料中の Po-210 は、化学分離後にアルファスペクトロメトリーによって分析した。

水の溶存成分における Po-210 の放射能は $0.51 \pm 0.21 \sim 0.71 \pm 0.24 \text{ mBq/l}$ の範囲であり、粒子状成分では $50.34 \pm 11.40 \sim 72.07 \pm 21.20 \text{ Bq/kg}$ であった。生物試料中の Po-210 濃度は、魚 (*Arius maculatus*) で $4.4 \pm 0.12 \sim 6.4 \pm 0.95 \text{ Bq/kg}$ (乾重量)、エビ (*Penaeus merguensis*) で $45.7 \pm 0.86 \sim 54.4 \pm 1.58 \text{ Bq/kg}$ (乾重量)、貝 (*Anadara granosa*) で $104.3 \pm 3.44 \sim 293.8 \pm 10.04 \text{ Bq/kg}$ (乾重量) であった。

魚と軟体動物に対する移行係数は IAEA の推奨値よりも高かった。海産食品の消費に伴う Po-210 の摂取量とそれに伴う被ばく線量を評価したところ、それぞれ 2083.85 mBq/人日 および $249.30 \mu\text{Sv/年}$ であった。これらの値は他の国で報告されているものより比較的高い。さらに、人体中での Po-210 の挙動を評価した結果、相当量が内蔵に分配される事が明らかとなった。がんに関する生涯死亡率と罹患率は、それぞれ 24.8×10^{-4} と 34×10^{-4} であり、これは ICRP の推奨限度よりも大きかった。これらの結果は海産食品の安全な摂取量を評価し、かつ、環境の健全性を監視するために有用である。しかし、見積もられた被ばく線量と発がんリスクが安全基準を越えているため、リスクを低減するための現実的な方法を見つける事が急務である。

Kapdan E, Altinsoy N, Karahan G, Taskin H. Determination of the health hazards due to background radiation sources in the city of Adapazari, Northwestern Turkey (トルコ北西部アダパザル (Adapazari) 市街におけるバックグラウンド放射線による健康被害) *Isotopes Environ Health Stud.*, 2011, 47 (1) : 93-100. [PMID:21390991]

人体は内部と外部の両方から電離放射線で被ばくし、その主な起源は大気中における高エネルギー宇宙線粒子と地殻中の放射性核種である。この研究の主な目的は、重要な工業都市の一つであるトルコ北西部のアダパザル (Adapazari) において環境放射線による健康被害を評価する事である。このため、自然放射線である、大地由来放射線、宇宙線、及び吸入被ばくを評価した。大地由来放射線による年間の外部被ばく線量は屋外大気中で 0.08 mSv、屋内大気中で 0.35 mSv であった。宇宙線による年間の被ばく線量は電離光子成分により 0.08 mSv、中性子成分によって 0.05 mSv であった。吸入による年間の被ばく線量はラドンにより 1.42 mSv、トロンによって 0.19 mSv であった。既定の経口被ばく線量を含めた、自然放射線による合計の年間平均実効線量は 2.35 mSv であった。アダパザル住民に対する自然放射線による生涯がんリスクは平均年齢 70 歳に対して 0.9×10^{-2} となった。この結果を世界平均と比較して考察した。

Kendall G, Little MP, Wakeford R. Numbers and proportions of leukemias in young people and adults induced by radiation of natural origin (自然放射線を原因とする若年および青年における白血病の数と割合) *Leuk Res.*, 2011, 35(8): 1039-1043. [PMID:21334745]

自然放射線は一般人の放射線被ばくに大きく寄与している。しきい値無し直線仮説によると、リスクは線量に比例してしきい値無しに減少する。ここでは、最近の赤色骨髄の線量評価値を用いて、英国における自然放射線を原因とする白血病の数と割合を評価した。慢性リンパ性白血病を含めた 80 歳までの白血病ケースの約 5 % がバックグラウンド放射線起因していると評価された。25 歳までの若い年齢層では、寄与割合 (attributable fraction) は約 15 % となり、これは過去の評価よりも実質的に小さかった。

7. 高バックグラウンド放射線地域住民の被ばく

7.1 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。

事故などにより放射線レベルが高くなった地域も高バックグラウンド地域と呼べるかもしれない。そのような地域における住民の調査として、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。

7.2 これまでの重要な研究

（秋葉澄伯委員）

(1) 中国陽江地域の高自然放射線地域における研究

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/y) 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。

(2) インドケララ州カルナガパリの高自然放射線地域における研究

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 (ケララ大学の附属施設でもある) 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 $-0.13/\text{Gy}$ (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ヤ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。

(3) 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テチャ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 年代に慢性の被ばく（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 Cs であった。1950~1952 年にはテチャ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テチャコホートは 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＋バシキール人(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一桁高い (Ostroumova E et al., 2008, 19002173)。この結果は放射線被ばくに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。

(4) 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コックス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うがんで、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。

7.3 最近の主な研究

（平成 23 年度に検討した論文）

（岩崎民子委員）

Eidemuller M, Ostroumova E, Krestinina L, Epiphanova S, Akleyev A, Jacob P.
Comparison of mortality and incidence solid cancer after radaition exposure in the Techa River cohort. （テチャ川畔のコホートにおける被ばく後の固形がん死亡率と罹患率の比較）
Radiat Environ Biophys., 49 (3) : 477-490, 2010. [PMID:20461395]

ロシアの南ウラル地域におけるテチャ川畔での放射線被ばくによる固形がん死亡および罹患リスクの解析について述べる。テチャ川周辺住民はマヤク生産工場からの放射性物質の放出に

より 1950 年代に慢性被ばくした。2003 年 12 月までの最近の追跡調査は、チェリアビンスクとクルガン郡の死亡データ及びチェリアビンスク郡の罹患データを用い、テチャ河畔で被ばくした人を対象にして行なわれた。解析は生物学的基礎に基づく二段階クローン拡張(two-stage clonal expansion; TSCE)モデルと、通常の過剰相対リスク (ERR)モデルの方法によった。TSCE モデルは 1 個の健康な細胞が 1 個のがん細胞に変わるのに必要な鍵となる過程を主な二つの段階で記述するモデルである。死亡と罹患のコホートに対する過剰相対リスクは、それぞれ 1 Gy 当たり 0.85 (95%信頼区間: 0.36, 1.38) 及び 0.91 (95%信頼区間: 0.35, 1.52) であった。死亡および罹患コホートの双方に対する放射線リスクの最善の記述は、TSCE モデルで可能であった。到達年齢に伴う過剰リスクの増加が観察されたが、被ばく時年齢に伴うリスクは有意な差異が認められなかった。死亡と罹患コホートの直接比較は、ハザードについて異なるバックグラウンド率を補正すると、両者のコホートで過剰相対リスク推定値は非常によく一致した。

[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 1983~2004 年の 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コックス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 23 年度に検討した論文）

（鎌石和男委員）

Vano E, Kleiman NJ, Duran A, Rehani MM, Echeverri D, Cabrera M. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. (インターベンショナル循環器医師の放射線による白内障リスク) *Radiat Res.*, 2010, 174(4): 490-495. [PMID:20726724]

コロンビアとウルグアイの心臓カテーテル循環器医師 116 名（線量中央値 6.0 Sv）と対照者 93 名は 2008 年及び 2009 年に IAEA の技術支援を受けた眼科医により眼科検査を受けた。複数の検者によって検査を受け、食い違いがある場合、経験者の所見を優先した。水晶体混濁は Merriam Focht 分類法を用い、個人の線量は労働時間とレントゲン室の機械の線量から推定した。具体的に循環器医師の一回の操作の線量の実測値 0.05 cSv を、看護師と技師は 0.015 cSv を係数として用いた。72%及び 44%は防護用眼鏡を使用していなかった。紫外線、糖尿病、喫煙、ステロイド使用など他の危険因子を調整し解析した。皮質混濁は考慮しなかった。循環器医師の線量中央値は 6.0 Sv、後囊下混濁の相対リスク 3.2 ($p < 0.005$)、看護師と技師は線量中央値 1.5 Sv、相対リスク 1.7 ($p = 0.13$) であった。閾値は従来より低かった（数値は示されていない）。

【コメント】

南米の心臓カテーテル循環器医師の白内障発生の論文であるが、今後の防護規制強化のための重要な論文。心臓カテーテルスタッフの被ばく線量を推測したこと（循環器医師の 6.0 Sv、看護師と技師 1.5 Sv）、少量頻回被ばくでも一回照射と同等の白内障を生じることが証明したことは評価できる。問題点として閾値の解析がないこと（定量解析は行なわれていない）、危険因子の解析がないこと（南米は紫外線が強いはずである）、皮質混濁の解析がないこと（Merriam Focht 分類法の限界）などがある。下記のとおりフランス、フィンランド、（ドイツ）各国ではさらに精度の高い調査が始まっておりこの数年で新しい事実が判明すると考えられる。特に少量頻回被ばくと一回照射との関係を定量的に示すこと（例えば各国の水晶体保存画像を原爆被爆者の画像と直接比較）は重要な課題である。

Jacob S, Michel M, Spaulding C, Boveda S, Bar O, Bre'zin AP, Streho M, Maccia C, Scanff P, Laurier D, Bernier MO. Occupational cataracts and lens opacities in interventional cardiology (O'CLOC study): are X-Rays involved? Radiation-induced cataracts and lens opacities. (インターベンショナル循環器医師の職業的白血病とレンズ内混濁 (O'CLOC 研究) は X 線が影響しているのか? 放射線誘発白血病とレンズ内混濁) *BMC Public Health*, 2010, 8;10:537. [PMID:20825640]

Mrena S, Kivela" T, Kurttio P, Auvinen A. Lens opacities among physicians occupationally exposed to ionizing radiation--a pilot study in Finland. (放射線科医の電離放射線被ばくによるレンズ内混濁ーフィンランドのパイロットスタディ) *Scand J Work Environ Health*, 2011, 37(3): 237-243. [PMID:21340441]

フランスの O'CLOC study (Occupational Cataracts and Lens Opacities in interventional Cardiology)。循環器医師 300 名を心臓カテーテル医師と性と年齢をマッチさせた非心臓カテーテル医師に分け調査を行う予定。[PMID:20825640]

フィンランド放射線科医を中心とする医師 1312 名のうち 120 名を抽出、59 名 (49%) が同意。45-70 歳、累積線量 10mSv 以上被ばく、15 年以上勤務の条件。LOCSII (The Lens Opacities Classification System, Version II) で検査。いずれの白内障においても過剰オッズ比は 0.13 (95%信頼区間: -0.02, 0.28) per 10 mSv. [PMID: 21340441]

【コメント】

フランスとフィンランドの放射線科医師を対象とした白内障疫学調査であり、いずれも本格的な調査はこれから始まる。今後注目されるプロジェクト。

Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar BA, Payne D, Gospodarowicz MK, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Simpson R, Tsang RW. Localized Orbital Mucosa-associated Lymphoma Tissue Lymphoma Managed with Primary Radiation Therapy: Efficacy and Toxicity. (初回の放射線治療に伴う眼窩に局在した原発性眼 MALT 悪性リンパ腫: 効果と毒性) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, [Epub ahead of print], 2011 Jun 1. [PMID:21640514]

Finger PT, Chin KJ, Yu GP, Patel NS. Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. (パラジウム放射線治療後の白内障に関するリスク要因) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2011, 80(3): 800-806. [PMID:20615627]

線量と白内障発生を定量的に解析。原発性眼 MALT 悪性リンパ腫 89 例 (平均 56 歳) の放射線治療 (25~30 Gy)。59 例 (66%) は結膜、20 例 (23%) は涙腺、10 例 (11%) は結合組織。5.9 年フォロー。白内障はシールドで防御可能であった。[PMID:21640514]

ぶどう膜黒色腫 384 名に対するパラジウム放射線治療において条件の整った 282 名

(74 %) の白内障調査。76 名 (24 %) が 39.8 月に放射線白内障を発生。コックス解析で線量、前囊部位、腫瘍の大きさ、手術時年齢が有意な因子であった。[PMID:20615627]

【コメント】

放射線治療の伴う白内障の発生に対する論文。防護用具によって低減。対照がなく白内障発生予防効果についての統計解析はない。

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 0.17/Sv、脳卒中 0.12/Sv 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（O’ Donnell. M.J. 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、及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】原爆被爆者で記載する。

(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 40~50 Gy 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、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 3,899 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 (1,0367 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。1.5 Gy 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、1.5 Gy 以上の被ばくで相対ハザード比は非被ばく群に比べて 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 1~20 Gy (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、及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ムチックレビュー(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、及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 23 年度に検討した論文)

(吉本泰彦委員)

Boerma M, Hauer-Jensen M. Potential targets for intervention in radiation-induced heart disease (放射線誘発心臓疾患における介入のために考えられる標的) *Curr Drug Targets*, 2010, 11(11): 1405-1412 [PMID: 20583977]

胸郭および胸壁の腫瘍の放射線治療は、心臓の全体又は一部が照射野に含まれていた場合、一つの後影響そして重篤な副作用である、放射線誘発心疾患 (RIHD) に至ることがある。RIHD は照射後数年で臨床的に現れ、そして発症には加速性アテローム硬化症、心膜性および心筋性の線維症、伝導性異常、及び心臓弁への障害が含まれる。RIHD の病因の多くは不明であり、有効な治療がない。したがって、進行中の前臨床研究は RIHD の分子学的および細胞学的機序を解明することを目的とする。ここでは、最近の前臨床研究の総括を行い、そしてこれらの研究の結果に基づいて、RIHD における介入のために考えられる標的について議論する。

【コメント】

残念ながら放射線量についての記述がない。前臨床研究で焦点が当てられてきた実験 RIHD における内皮傷害、TGF β (トランスフォーミング成長因子 β)、レニン・アンジオテンシン系、マスト細胞、心臓感覚神経系、及び ET-1 (エンドセリン 1) の役割について放射線特異的というよりむしろ一般的なレビューがなされている。

Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer (非小細胞性肺がんを有する高齢の患者の大規模コホートにおける化学療法および放射線治療に関連した心毒性) *Ann Oncol.*, 2010, 21(9): 1825-1833. [PMID: 20211871]

【背景】 研究の目的は非小細胞性肺がん（NSCLC）の患者における化学療法および放射線治療後に心疾患へ進展するリスクを調査することであった。

【方法】 SEER-Medicare（高齢者医療保険）リンクデータベース（1991~2002 年）からステージ I-IV NSCLC の診断時に心疾患がなかった 65 歳以上の 34,209 人の患者で研究は構成された。

【結果】 虚血性心疾患、伝導性異常、心臓機能不全、及び心不全へ進展するリスクと化学療法/放射線の使用との間に有意な相関があった。心臓機能不全に関する絶対リスクが化学療法単独および放射線単独の治療適用に伴って増加し、化学療法放射線併用ではさらに増加した。男性、黒人、高齢の患者、複数の疾患と進行性疾患を有した人々ではリスクが高かった。左側の肺および両側の肺へ放射線単独治療と、化学療法、放射線治療が併用された虚血性心疾患に関するリスクは増加した。放射線が左側肺へ治療適用されたとき心臓機能不全に関するリスクは増加した。

【結論】 NSCLC の患者で放射線治療と化学療法の使用と心臓毒性へ進展するリスクは、特に心臓機能不全に関し、有意な関連があった。心臓毒性、虚血性心疾患と心臓機能不全に関連する治療のリスクは、左側肺腫瘍を有する人々で最も高かった。

【コメント】

残念ながら、化学療法の投薬量や放射線線量についての記述がない。65 歳以上の高齢者医療保険対象者で比較的最近（1991~2002 年）NSCLC と診断された肺がん患者で少なくとも治療後 30 日以後の心疾患リスクを（明瞭に記述してないが）2005 年まで追跡して外科的治療のみに比べて化学療法、放射線療法、両者併用に関して評価した。特に、心臓機能不全のリスク増加はすべての診断年に亘って見られた。小児がん生存者の長期追跡の結果と対比すべき研究。より現代の治療法は心臓毒性が減少するように改善されていると信じられている。

Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caer-Lorho S, Acker A, Laurier D. Mortality from circulatory system disease and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946-1999（フランスのウラン鉱夫コホート研究における循環器系疾患と低レベルラドン被ばくによる死亡率、1946-1999 年） *Scand J Work Environ Health*, 2010, 36(5): 373-383. [PMID 20101380]

【目的】 電離放射線と関連する循環器系疾患（CSD）のリスクを調査した数少ない研究は一貫性のない結果を報告してきた。ラドンは、肺の発がん物質として知られているが、電離放射線を放出する。この研究の目的はウラン鉱夫のフランスのコホートで CSD の死亡率を調査することであった。

【方法】 コホートには 1946~1990 年の間で 1 年以上の間ウラン鉱夫として雇用された男性が含

まれた。国家登録から生死状況および死因を入手して各年に関してラドン被ばくを再構築した。被ばくとリスクの関係は、5年の潜伏期間を考慮した直線過剰相対リスク（ERR）モデルで推定した。

【結果】 5,086人の鉱夫で構成されたコホートは、平均30.1年間追跡した。CSDを起因とする319例の死亡を含む、全体で1411人の死亡が観察された。この総死因に関しては過剰なリスクは見出されなかった。脳血管疾患（CeVD）による死亡と累積ラドン被ばくとの間に有意な正の傾向性が観察された。同時に有意な100WLM当たりの過剰相対リスク（ERR）が見られた（1,00WLM当たり過剰相対リスク；ERR=0.49, 95%信頼区間：0.07, 1.23）。被ばくとリスクの関係の修飾因子として激しい肉体労働が考えられた。

【結論】 ウラン鉱夫コホートにおいて、この結果はCeVD死亡率と累積ラドン被ばくとの間の関連を初めて示唆した。データが欠落しているために、心臓血管リスク因子による考えられる交絡を評価するには限界があり、これらの知見の解釈には注意をもってすべきである。

【コメント】

1999年まで死亡追跡を拡大し、肺がん（159例）と低線量ラドン被ばく（平均36.6WLM）との関連を確認したとするフランスのウラン鉱夫コホート研究[Tarrier et al., 1993, PMID:18096654]と同じデータ。CSD319例の内、累積ラドン被ばくとの関連が見られたCeVDは80例であった。ラドン被ばくによる肺以外の臓器への線量は肺のものよりかなり低いと思われる[Marsh et al., 2008, PMID:18456899]。

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)。循環器疾患以外にも、消化器系疾患、呼吸器系疾患、感染症、及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 23 年度に検討した論文)

(放射線影響協会 荻生俊昭)

Ron E, Brenner A. Non-malignant Thyroid Diseases after a Wide Range of Radiation Exposures (様々な線量の放射線被ばくによる良性の甲状腺疾患) *Radiat Res.*, 2010, 174(6) 877-888. [PMID: 21128812]

放射線被ばくにより甲状腺がんのリスクは高くなるが、良性の甲状腺疾患については不明である。本稿では高～低線量放射線による甲状腺の器質的疾患（濾胞腺腫）、機能的疾患（無症候性甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症）及び自己免疫性甲状腺炎の発生について、主な疫学調査の結果をまとめ、最近の知見をレビューしたものである。

- ・濾胞腺腫については頭頸部外部照射 4 調査、I-131 内部被ばく 2 調査がレビューされた。平均甲状腺線量は 0.06~1.4 Gy、1 Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR_{Gy}) は、4 調査で 2~8 で、線量－反応関係は少なくとも 5 Gy までは直線が合うようである。1 調査では、6 Gy 以上でリスクの低下が示唆された。しかし、性、年齢あるいは経過時間によるリスクへの影響を評価できるような調査はほとんどない。
- ・甲状腺結節に関しては、外部被ばく 4 調査、内部被ばく 4 調査がレビューされた。高線量ではリスクは増加し、女性および被ばく後 10 年以上の生存者は高リスクと思われた。低～中線量では、1 調査を除き、 ERR_{Gy} は 0.74~64 で、線量－反応関係があった。南太平洋の核実験で被ばくした住民の調査では、結節の増加はあるようだが、データが安定せず解析が難しい。結節の診断基準の不統一がいろいろな調査結果の比較を難しくしている。
- ・甲状腺機能亢進症に関しては、治療線量 15 Gy 以上でリスクの増加が示唆されたが、線量－反応の大きさや様相はまだ明らかではない。原爆生存者の調査では、グレーブス病（バセドウ病）発症のリスクの増加が示唆されたが有意ではなかった。環境中の I-131 については 2 調査のみで、1 調査では影響が見られず、他の 1 調査では女性にのみ相関が示唆されたが有意ではなかった。外部被ばく・I-131 内部被ばく共に、中～低線量被ばくによる甲状腺機能亢進症発生のリスクに関するデータは少ない。
- ・甲状腺機能低下症は、頭頸部に高線量放射線治療を受けた患者や I-131 治療による内部被ばく患者でみられる。多くは 5 年以内に発症するが 20 年以上経ってから発症する例もある。中～低

線量放射線の外部または内部被ばくでも相関は見られるがデータの一貫性がなく、影響は明らかではない。被ばくからの時間を除き、修飾要因（性、被ばく時年齢、等）の影響についてはあまりわかっていない。放射線リスクのより正確な様相は、はっきりしていない。

- ・放射線関連の甲状腺炎には急性甲状腺炎と慢性自己免疫性甲状腺炎（橋本甲状腺炎）があり、それに関連する免疫異常がある。急性甲状腺炎は高線量被ばくの数ヶ月後から発生するが、線量依存性は不明である。慢性自己免疫性甲状腺炎・関連する免疫異常に関し、5 調査のうち1 調査だけに線量と抗体陽性甲状腺機能低下症の相関がみられたが、低線量については未解決である。機能的甲状腺疾患に関連する異常な自己免疫反応は一時的なもので臨床的な疾患に至らないという可能性が示唆されている。
- ・良性腺腫や機能的甲状腺疾患については国や地域の登録がないのでデータが限られ、調査結果は確実ではない。検査方法や診断基準が統一されていないこと等による潜在的なバイアスもある。

【コメント】

本稿は、多くの調査結果をレビューしたものである。甲状腺は放射線高感受性という面から重要ではあるが、これまでは「がん」が注目され、良性疾患についてはほとんど知られていない。本レビューでは、限定的ではあるが検出力のある調査結果を集めている。高線量放射線（10 Gy～数十Gy）により濾胞腺腫、良性結節、甲状腺機能低下症、急性甲状腺炎等が発生することは示されたが、低～中線量放射線による影響についてはまだまだ不明で調査の継続が必要である。しかし、調査ごとに異なる検査方法や診断基準の統一、登録制度など解決すべき課題も多く、問題提起をしたレビューであると言えよう。

【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、及び胎児への影響は ICRP Publ. 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、及び奇形の放射線リスクは非常に小さいか期待されない（ICRP Publ. 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 Publ. 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 Publ. 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 Publ. 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*, 57: 409-414, 1984. [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*, 2 (8612): 665-669, Sep 17;1998.[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.*, 147(3):385-395, Mar;1997.[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、及び対照群 (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、及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.*, 100(6):428-436, Mar 19; 2008. [PMID: 18334707]

Preston らは広島・長崎の胎内原爆被爆者 2,452 人と 6 歳未満で被ばくした原爆被爆者 15,388

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(原爆による胎内被ばく者の心臓血管疾患のリスク): *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。

3. 最近の主な研究

(平成 23 年度に検討した論文)

(岩崎民子委員)

Hyer SL, Pratt B, Newbold K, Hamer CL. Outcome of pregnancy after exposure to radioiodine in utero. (放射性ヨウ素による子宮内被ばく後の妊娠への影響) *Endocr. Pract.*, 2011, 17: 1-10. [PMID: 21247851]

妊娠中の放射性ヨウ素 (I-131) による治療は、絶対的に禁忌されるべきである。このレビューでは、胎児被ばくのリスクと最近のガイドラインの点から防御戦略について論議する。まず、放射性ヨウ素、I-131、毒性、余病と妊娠のキーワードにより、MEDLINE 検索を行い、関連する研究を選び、レビューを行った。胎児が子宮内膜に着床する前の主たる関心事は、100mGy のしきい値以上に胚が被ばくした際の流産と死産である。妊娠のごく初期における放射性ヨウ素への被ばくは、生存胚の奇形或いは甲状腺機能異常をもたらすとは思えない。同様な放射線しきい値でのその後の妊娠の被ばく、例えば甲状腺形成期 (妊娠 10 週以後) 及び器官形成期 (妊娠 2 週以後) は、胎児の甲状腺機能喪失、出産異常、その後の生活における成長遅延、IQ

の低下を招くかもしれない。着床前の放射性ヨウ素への胚の被ばくは、線量に依存して流産や胚の死亡リスクを増加させるであろう。生存した胚は奇形あるいは甲状腺異常を多分逃れることの出来た胚だろう。妊娠 10 週以降における甲状腺発生の中の被ばくは、胎児の甲状腺機能低下を招き、甲状腺機能喪失を生じるであろう。器官形成期の間に被ばくすると出産の異常が起こり、小児期以降成長遅延や知恵遅れのリスクが増加する。

これらの確定的影響に加えて、如何なる線量での放射線もがんリスク（確率的影響）を増加させ、また子宮内被ばく後長年にわたり甲状腺がんのリスクを増加させる。子宮内で I-131 に被ばくしたチェルノブイリ事故生存者からのデータでは、甲状腺がんや恐らく他のがんの生涯リスク増加の証拠がある。従って、子供を持つ年齢の女性の放射性ヨウ素による臨床的治療は、放射性ヨウ素への胎児被ばくのリスクを承知しておく必要があり、妊娠の間の不注意な被ばくを避けるべくどのような手段をもとるべきである。妊娠における被ばくを防ぐための最近のガイドラインは明確ではなく、10 日規則を考慮する必要がある。

【コメント】

ICRP は女性の下腹部の検査は、月経開始後妊娠の可能性がない 10 日以内に検査を行うべきであるという「10 日規則」を 1962 年の勧告に取り入れたが、1983 年にこの規則は撤回された。一般に、ICRP の線量限度を守っていれば、とくに「10 日規則」を守らなくとも胎児への影響は無いと考えられたのがその理由である。しかしながら、この規則は無くなったとはいえ、患者が心配するのであれば、特に急ぐ必要の無い検査であれば、それを避けた日に検査を行うことも選択肢の一つではあろう。

（吉本泰彦委員）

**Williams PM, Fletcher S. Health effects of prenatal radiation exposure (出生前放射線被ばく
の健康影響) *Am Fam Physician*, 2010, 82(5): 488-493 [PMID 20822083]**

妊娠が判明する以前の医療行為、職場での被ばく、診断用又は治療用の介入に起因する非電離および電離放射線への被ばくのリスクに妊娠女性は晒されている。非電離放射線はマイクロ波、超音波、ラジオ波、電磁波を含む。電離放射線は粒子線および電磁放射線（例、ガンマ線、X 線）を含む。電離放射線への胎児期の被ばくは催奇形性、発がん性、又は、突然変異原性である。影響は被ばくのレベルと胎児の発育段階に直接関連している。器官形成（受胎後 2 から 7 週）の間と初期の胎児期（受胎後 8 から 15 週）で胎児は放射線の感受性が最も高い。非がん健康影響は 0.05 Gy (5 rad) 未満の電離放射線への被ばく後ではどの週齢の段階でも探知できない。自然流産、成長の阻害、精神遅滞はより高レベルの被ばくでおこるかもしれない。がんのリスクは線量に無頓着に増加する。電離放射線への被ばくが起きた時には、全胎児放射線線量を推定すべきでありそして母親は自分の妊娠の管理について十分理解した上で判断できるように潜在的リスクについて助言されるべきである。

【コメント】

米国の家庭医を対象として出生前放射線被ばくの健康影響を米国疾病予防管理センター（CDC）の放射線と妊娠に関する臨床医のための fact sheet を基本に概説したものである。潜

在的がん健康影響については胚発生期（～2 週齢）、器官形成期（2～7 週齢）、胎児期（8～15、16～25、26～38 週齢）別に、解説した。放射線のがんリスクについては小児がんリスクの推定値を紹介している；小児がんの自然誘発リスク 0.3 %に対して 0.5 Gy で 6 %を超えるとしている。他方、診断用 X 線胎内被ばくでは小児がんのリスクはシステマチックレビュー [Schulze-Rath R et al., 2008, PMID:18528700] で認められなかったことも紹介している。生涯がんリスクは不明であるが、固形がんに関しては原爆胎内被爆者の結果 [Preston DL et al., 2008, PMID:18334707] を紹介している。

Shaw P, Duncan A, Vouyouka A, Ozsvath K. Radiation exposure and pregnancy（放射線被ばくと妊娠） *J Vasc Surg.*, 2011, 53(1 Suppl): 28S-34S [PMID: 20869193]

【序論】 原爆被ばくだけでなく診断用および治療用放射線のヒトへの被ばくと動物の研究から、胎児における放射線影響の基本情報が得られている。様々な資料の下で、これらの事象を取り巻くその他の環境および今日における被ばくとのそれらの関係に加えて議論は放射線線量に及んでいる。

【方法】 胎児における電離放射線の影響、出生前の期間、親の被ばく、妊娠している臨床医および妊娠患者が放射線への彼らの被ばくという観点から議論される。

【結果】 胎児は妊娠の 8～15 週の間が放射線影響へ最も感受性が高い。照射台から一步離れまた可動式遮蔽を用いると放射線線源と操作者の間の距離を其々倍にすることで被ばくを 1/4 まで減少する。

【結論:] 透視処置を含む血管系レジデンス研修の間の妊娠に関する提案されたガイドラインは妊娠レジデントの自覚をもたらし、最大の被ばくを明瞭にし、そしてその役割をより良く叙述することに役立つ。

【コメント】

欧米の論文にしては論旨が簡潔でなく同じ内容が繰り返し述べられている。妊娠前の親の被ばくは、さらに検討を要する仮説はいくつかあるものの、出生障害に関して子供を大きなリスクにさらす証拠はないとしている。放射線操作者が妊娠した場合、通常の線量計に加えて鉛入りエプロン下の腹部線量計を装着し胎児が妊娠期間で 500 mrem(5 mSv)を超えないようにモニタリングする。放射線線量は累積なので、被ばくを減じるためのあらゆる努力が妊娠作業員に行われるべきである。医療関係の妊娠作業員の管理は施設や州で異なっており、放射線管理方針によっては妊娠を申告した個人はインターベンションラジオロジー、心臓カテーテル法検査室、胃腸病学内視鏡検査での作業又は外科での C-arm 操作が禁止されるかもしれない。血管内治療の例として X 線透視を用いる子宮動脈塞栓術 (UAE) を紹介している。子宮筋腫の治療のために UAE が適用される場合、もはや術後の妊娠も不可能ではない。

【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 8/100 CEs (cell equivalents) /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 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 CEs/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)/100 CEs で、線量当たりの二動原体の頻度増加は $1.40 \pm 0.48/100$ 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 4.06/1,000 cells (SE=0.61) で、線量当たりの二動原体の頻度増加は $2.99 \pm 0.568/100$ 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 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、1~1.5/100 CEs/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 (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) 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 23 年度に検討した論文)

(岩崎利泰委員)

Veremeyeva G., Akushevich I., Pochukhailova T., E. Blinova E., Varfolomeyeva T., Ploshchanskaya O., Khudyakova O., Vozilova A., Kozionova O., Akleyev A., : Long-term cellular effects in humans chronically exposed to ionizing radiation (電離放射線で慢性被ばくした人における長期細胞影響) : *Health Phys.*, 2010, 99 (3): 337-346. [PMID:20699695]

本論文は、Mayak 核施設の放射性物質に由来する慢性被ばくを受けた Techa 川沿いの村の住民の造血障害と回復について調査し、低線量慢性被ばくによる晩発影響を評価したものである。

1949 年からの被ばくを対象とした。Techa River Dosimetry System (TRDS) 2000 を用いて評価した赤色骨髓線量について、被ばくコホートの平均の累積線量と線量率の推移を本文中グラフで示している。それによると被ばくコホートの平均累積線量は 0.62 Gy (1949~2008 年) で、初期 3~4 年間の年間平均線量率は約 0.1 Gy 前後、以後低下して現在ではバックグラウンドレベルとなっている。

非汚染村住民の 338 名および外部被ばく（主にガンマ線）と Sr-90 内部被ばくを受けた 692 名から血液サンプルを採取し、末梢血リンパ球の染色体異常、突然変異やその他の放射線損傷修復の細胞学的・分子生物学的指標について調べた。被ばく群のうち(a)171 名は線量率が最も高かった初期において、明らかな白血球減少症と認定されたか、慢性放射線症候群（CRS）と診断を受けた個人、(b)521 名はそれ以外であった。

上記(a)群のリンパ球については、小核形成、二動原体染色体、体細胞突然変異（CD3-CD4+ 細胞）、及び TP53 遺伝子の突然変異の頻度の増加が認められた。さらに、白血球減少症を示さなかった被ばくした個人と比べて、Cu/Zn-SOD 濃度の低下、一酸化窒素（NO）濃度の有意な上昇、末梢血リンパ球でのアポトーシス頻度の増加が認められた。上記(b)群では、突然変異頻度は非被ばく群同様「バックグラウンドレベル」であったが、Chk-2 濃度による細胞周期遅延を示す細胞の数の増加が示された。

これらのデータについて、著者らは、「0.01~1.96 Gy の範囲の慢性被ばくで、全ての人で晩発影響が全体的に増加するというよりも、放射線感受性が高い一部の集団で重篤な晩発性造血障害が起こるとする考え方と合致する」とした。

著者らは、「CRS を示した被ばく者で、被ばくから時間が経過した後も抗酸化ストレス機構が活性化しており、明らかに同じような線量を受けて CRS を示さなかった被ばく者よりも重大な放射線損傷を受けたことに対応している」と述べている。

最後に、CRS を示した集団で染色体異常や体細胞変異が持続していることについて、被ばく後長期間抗酸化ストレス機構が応答することで疲弊し、遺伝的な不安定性に繋がっていることを示しているとの考えを示した。

Roch-Lefevre S., Pouzoulet F., Giraudet A. L., Voisin P., Vaurijoux A., Gruel G., Gregoire E., Buard V., Delbos M., Bourhis J., Roy L. : Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy (分割放射線治療で処置されたがん患者における多様な放射線量の細胞遺伝学的解析) : *Br J Radiol.*, 2010, 83 (993) : 759-766. [PMID:20739344]

この論文は、局所分割照射による放射線治療における、染色体異常誘発の *in vivo* での線量応答関係を評価する目的で行われたものである。腫瘍の局在部位（下咽頭、口腔底）が同じ患者 8 人について細胞遺伝学的解析を行った。腫瘍局在を同じにしたのは、放射線治療の患者間の変動を防ぎ、照射野のサイズと線量率の役割を検討するためである。治療前、治療中（2~2.5 Gy 照射後および 12~12.5 Gy 照射後）及び治療後 4~6 カ月に血液試料を採取し、二動原体染色体（dic）、環状染色体（r）及び染色体断片の収率を測定した。

最初の 2 Gy 照射後の dic+r の測定結果から生物学的線量推定を行ったところ、全身線量としての推定を行った結果は 0.35 ± 0.2 Gy で、全身等価線量の計算値（ 0.07 ± 0.04 Gy）よりも高かった。これはリンパ球の密度が高い部位に照射した場合には過大評価する傾向にあることを示している。これに対して、局所被ばくの線量推定に用いられる Qdr (Quotient of Dicentrics and Rings) 法での局所線量推定値は 2.2 ± 0.3 Gy で、がんの部位に投与された線量（ 2.1 ± 0.1 Gy）とよく一致していた。また、染色体異常の収率には照射野のサイズと線量率が重要であることを確認した。特に線量率との関係については、即時性が高い高線量率の照射では、体内を循環しているリンパ球中で、放射線損傷を受けない割合が増えるためであると思われるとした。

Vinnikov V.A., Ainsbury E.A., Maznyk N.A., Lloyd D.C., Rothkamm K. : <Review> Limitations associated with analysis of cytogenetic data for biological dosimetry (生物学的線量評価のための細胞遺伝学的解析の限界) : *Radiat Res.*, 2010, 174 (4): 403-414. [PMID: 20726714]

このレビューは、二動原体法、転座（FISH）法、PCC（Premature Chromosome Con-densation）リング法、小核法といった細胞遺伝学的な生物学的線量測定法における、既存の標準的な統計学的方法の問題点について、約 600 の文献を対象として検討したものである。

論点のうち、生物学的線量測定が行われた放射線被ばくの状態として、被ばくの認識の遅れ/血液試料採取の遅れ、慢性/分割被ばく、不均等被ばく、非常に高線量の場合、極低線量の場合、高 LET 放射線被ばく、内部被ばく、大規模災害といった状況での問題を取り上げた。またその他の線量推定に関連する不確実性を増加させる要因として、研究室間/計測者間の変動、異なる手法から得られる結果の比較に関する問題、線量応答曲線等を取り上げた。

全般的な課題として、細胞遺伝学的な異常細胞数の少なさや、細胞あたりの異常の分布のばらつきに起因する統計学的な問題を指摘した。主な原因を、古典的な統計学的手法（頻度論）の確定的なアプローチにあるとして、ベイズ法の枠組みによる確率論的なアプローチによる解決の方向性を示唆した。

Vral A., Fenech M., Thierens H. : The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure (in vivo で電離放射線被ばく時の生物学的線量評価法として小核アッセイ) : *Mutagenesis*, 2011, 26 (1): 11-17. [PMID: 21164177]

細胞分裂ブロック小核アッセイ法（CBMN 法）による生物学的線量評価が、放射線防護の領域で golden standard とされる二動原体染色体の計数に変わる手段として使用できるかについてのレビューである。

放射線によって誘導される小核（MN）の数は、線量や線質と強く相関していることが多くの研究によって示されており、近年では職業・医療・事故被ばくにおける個人の *in vivo* での線量推定における有効性が確認されているとした。二動原体アッセイと比べた大きな利点は安価・容易・迅速な解析が可能である点で、一方主な欠点はバックグラウンドの小核頻度のばらつきのため、X 線では 0.2~0.3Gy 以上でないと検出できないことにあった。バックグラウンドのばらつきについては、年齢依存性および性差についても定量的に把握されている。

ただ、近年この感度および放射線に対する特異性の点でも改善が見込まれるとしている。一つは、自然発生的な MN はセントロメア（動原体）を含む割合が高く、またセントロメアを含む MN の線量依存性が小さいことから、セントロメアアッセイを組み合わせることで低線量域の感度の改善が見込まれることである。既報中でも、2000 細胞の計数の結果における 95%信頼区間での検出限界として 0.1 Gy が得られており、0.05 Gy に下げられる見通しがあるとされている。もう一つは、細胞分裂ブロックにより生じた二核（BN）細胞の二核を繋ぐ核質架橋（NPB）を計数することで小核（MN）を計数するよりもバックグラウンドを下げ、かつ性差の影響をなくして、より放射線特異的な影響を観察できる可能性を指摘している。これに自動化を組み合わせる手法は、現在まだ開発途上であるが、大規模なスクリーニング用途も含めて有望であるとしている。

CBMN 法の限界としては、一つは遡及的な推定が行いづらいことがある。不安定型染色体異常である二動原体と同様に、MN は高線量被ばく後の約 1 年で頻度が半減することが知られて

いる。そのため、古い、もしくは長期にわたる被ばくの場合（後向き生物線量推定）には不適切であり、その場合は FISH 法による安定型転座を選択すべきである。

もう一つは、局所被ばくの場合は、損傷を受けたリンパ球が健全な血球細胞で希釈されてしまうため、線量を過小評価することである。二動原体法では、比較的高線量で短期間にごく局所的な被ばくをうけた場合には、異常の分布から非照射の身体の割合を推定する方法があるが、CBMN 法についてはそのベースラインの分布のばらつきから難しい。

本レビューでは最後に将来的な研究課題についても提案を行っている。

Sumption N., Ainsbury L., Goodhead D., Hiramata T., Akashi M., Monobe M., Ando K., Anderson R. : High Frequency of Simple and Complex Chromosome Aberrations Detected in the Tokai-mura Survivor four and Five Years after the 1999 Criticality Accident (1999 年東海村臨界事故 4~5 年後の生存者の高頻度な単純および複合染色体異常) : *J Radiat Res (Tokyo)* 2011, 52 (3) 300-308. [PMID:21515945]

1999 年の東海村臨界事故で、高線量（中性子 0.81Gy 及びγ線 1.3Gy）を被ばくした作業員の方の、事故後約 4 年後および 5 年後の末梢血リンパ球について、24 色核型分析（M-FISH）を行って、染色体異常の頻度と複雑さを検討した論文である。

観察した細胞中に、半数弱と依然高い頻度で染色体型の染色体異常が観察された。このうち、単純なタイプの染色体異常では単純な相互転座が大部分を占めた。一方複雑なタイプの染色体異常については、4 年目と 5 年目の間で有意ではないが減少傾向があり、不安定型については有意に減少が観察された。しかし依然高い頻度で不安定型染色体異常が観察され、*in vivo* で重い損傷を受けた細胞が長く維持されている可能性が示唆された。

その他、クローン性は観察されなかったが、1 番染色体が安定型の転座に高頻度で関係していることが観察された。

被ばく後、長期間経過した後の生物学的線量推定を考える上で、示唆するところがある論文であると思われる。

Iwasaki T, Takashima Y, Suzuki T, Yoshida MA, Hayata I. The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low-dose gamma rays (低線量ガンマ線によって誘発されるヒトリンパ球の染色体異常を指標とした線量反応). *Radiat Res.*, 2011, 175: 208-213. [PMID: 21268714]

末梢血リンパ球の不安定型染色体異常頻度は、放射線に対して特異的かつ極めて鋭敏な指標であるが、50 mGy 未満の極低線量域では、その測定に莫大な数の細胞を計数するため、多数の研究室が関与した共同実験として行われてきた。その結果、極低線量域では研究室間の変動などによる誤差の影響を強く受けることとなり、線量-応答関係が明確に示されていなかった。本論文は、近年性能が向上した支援装置の活用により、単独の研究室で全数クロ

スチェックを行って、10 mGy オーダーの線量応答関係を調べたものである。

健康な 20 代の末梢血リンパ球に 0, 10, 20, 40 mGy の Co-60 ガンマ線を照射し、各点につき 5000 細胞以上の測定を行って、二動原体および環状染色体異常頻度を解析した。その結果、過去の類似研究で不明瞭であった線量－応答関係について、20 mGy から有意となる 0 mGy から直線的に上昇する線量－応答関係が得られたとするものである。

著者らはこの結果を、不安定型染色体異常を指標とした生物学的線量推定が、低線量・低線量率においても妥当であることを示唆するものとしている。

[V] チェルノブイリ事故

1. 概要（概評）

（秋葉澄伯委員／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、及びロシア連邦）やヨーロッパの各地が汚染された。このため周辺 30 km 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。

チェルノブイリ原発事故により、ウクライナ、白ロシア、ロシアの周辺住民は、主に Cs-137（半減期 30 年）による外部被ばくと、Cs-137 や I-131（半減期 8 日）による内部被ばくを受けた。

事故後 20 年を節目として作成された報告書（Chernobyl Forum）に示された結果を表 2 に簡単にまとめた。なお、この報告書はその意味で 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 共和国が共同でまとめたもので、20 年目のシンポジウムで発表され、承認されたものである。

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	>100 mSv
3. 強制疎開者（1986）	11.6 万人	>33 mSv
4. 厳重管理区域内居住者（1986～2005）	27 万人	>50 mSv
5. 低汚染地域の居住者（1986～2005）	500 万人	10～20 mSv
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 5,000 人以上	1%未満

Cardis と Hatch が、彼らの総説で述べているように、チェルノブイリ事故までは、放射性ヨウ素の内部被ばくが甲状腺がんを起こすリスクは確認されておらず、あってもかなり低いものと考えられていた。これは主に検査・治療によって甲状腺の内部被ばくを受けた成人の調査に基づくものであった（Cardis and Hatch 2011, PMID:21396807）。チェルノブイリ周辺地域で被ばくした住民の調査によると、15 歳未満で被ばくした住民で甲状腺がんの罹患率が 1990 年から 10 年余りにわたって有意に増加した。最近では、15 歳以上で被ばくした集団でも甲状腺がんリスクの増加が疑われている（Cardis and Hatch 2011, PMID:21396807）。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., 2001, 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。

小児甲状腺がんの増加は、1992 年にベラルーシでの調査で初めて報告され(Baverstock 1992, PMID:1522880)、その後、ウクライナも同様に増加が観察されたことが報告された (Kazakov 1992, PMID:1522879)。しかし、同じ程度の被ばくが有ったと推定されるロシア共和国の Fallout 地域では増加は認められなかった(Stsjazhko 1995, PMID:7711589)。その後、ウクライナとベラルーシで行われた甲状腺腫瘍のスクリーニング結果を用いて、甲状腺被ばく線量と甲状腺がん有病率が検討され、両者に有意な関連が認められることが確認された (Tronko et al., 2006, PMID:16392956; Zablotska et al., 2011, PMID: 21102590, 21406336)。罹患率を求めるには、最初のスクリーニングで甲状腺がんがなかった人を対象にして、その後のスクリーニングで見つかった甲状腺がんを罹患症例とした解析が必要であるが、このような検討を行ったのは、2011 年の Brenner 論文 (ウクライナ) だけである。この研究で用いられた甲状腺線量は、甲状腺の放射能、面接調査で得られた食事摂取に関する情報、モンテカルロ法を用いた環境輸送モデルを組み合わせ推定された個人線量である。Brenner らの報告によれば、甲状腺がん罹患率と被ばく線量の線量－反応関係はほぼ直線的で、18 歳未満で被ばくした住民の線量当たりの過剰相対リスクは 1.91/Sv (95%信頼区間: 0.43,6.34)である (Brenner AV, et al., 2011, PMID:21406336)。これは、Ron らが行ったプール解析で得られた 15 歳未満で外部被ばくを受けた場合の線量当たりの甲状腺がんリスク 7.7(95%信頼区間: 2.1,28.7)より低い値である (この違いは統計学的には有意ではない)。なお、このプール解析には原爆被爆者での調査結果も含まれている。リスクの修飾因子は明確でないが、ベラルーシとロシアで行われた症例－対照研究(Cardis E, et al., 2005, PMID:15900042)はヨウ素欠乏があると甲状腺がんリスク増加は大きくなる可能性を指摘している。

白血病も含めその他の悪性疾患の増加は確認されていない。精神的な障害(subclinical)が最大の健康影響であり、至急対策が必要と結論された。

2. これまでの重要な研究

Shibata, Y., Yamashita, S. et al. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet*, 2001, 358: 1965-1966. [PMID:11747925]

チェルノブイリ原発事故は 1986 年 4 月に起きた。チェルノブイリから 150 km 圏内に住んでいる小児において甲状腺がんの頻度が明らかに増加した原因に関し事故前後に生まれた小児を対象に検討した。1987～1989 年に生まれた 9,472 人の小児では甲状腺がんは一人もいなかった。一方 1986 年 4 月 27 日から 1986 年 12 月 31 日までに生まれた 2409 人の小児では 1 人、1983 年 1 月 1 日から 1986 年 4 月 26 日に生まれた 9,720 人の小児では 31 人の甲状腺がんが確認された。チェルノブイリ事故によって生じた短半減期の放射性降下物がチェルノブイリの近くに住む小児において甲状腺がんを発生させた可能性がある。

Cardis, E., Kesminiene, A. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to I-131 in childhood. *J Natl Cancer Inst.*, 2005, 97: 724-732. [PMID:15900042]

[背景] 1986年4月のチェルノブイリ原子力発電所事故後、汚染地域で、小児甲状腺がんの罹患率が大きく増加した。甲状腺に対する放射線被ばくの大部分は、放射性ヨウ素で、特に I-131 であった。小児において放射性ヨウ素被ばく後の甲状腺がんのリスクを評価するために、ベラルーシとロシア連邦で住民を基準とした症例－対照研究を行い、このリスクを修飾する可能性がある環境と人間側の因子を調べた。方法: 1998年に276名の甲状腺がん患者と、1,300のマッチさせたコントロールを調べた。全例が事故時15歳より若かった。個人個人の線量は、それぞれの対象が、事故時、事故後数日、数週間、数年間どのあたりに住み、栄養状況はどうであったかを考慮して計算した。また事故時の安定ヨウ素の状況も調べた。データは、いくつかの異なるモデルを使って、条件付ロジスティックモデルで解析した。すべての統計学的検定は両側検定で行った。

[結果] 小児期に受けた甲状腺被ばく線量と、甲状腺がんリスクに強い線量依存の関係がみられた($P<.001$)。線量1 Gyあたりの甲状腺がんのオッズ比はリスクモデルでは、5.5 (95%信頼区間: 3.1, 9.5) から8.4 (95%信頼区間: 4.1, 17.3) に変化した。直線的線量依存関係が1.5~2 Gyまでみられた。放射線関連の甲状腺がんリスクは、ヨウ素欠乏地域では、他のどこよりも3倍高かった(相対リスク; $RR=3.2$, 95%信頼区間: 1.9, 5.5)。ヨウ化カリを投与すると、この放射線関連の甲状腺がんのリスクを1/3倍になった。(相対リスク; $RR=0.34$, 95%信頼区間: 0.1, 0.9, ヨウ化カリ消費対非消費)

[結論] 小児期でのI-131の被ばくは、甲状腺がんリスクを増加させることと関連する。ヨウ素不足とヨウ素補充はこのリスクを修飾するようである。これらの結果は住民の健康影響に重要である。ヨウ素の不足した人々に対し、安定ヨウ素を補充することは、小児期に放射線事故や医療での診断、治療時に放射性ヨウ素を被ばくした際に放射性ヨウ素関連の甲状腺がんのリスクを減少させることにつながる。

Tronko, M. D., Howe, G. R. et al . A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. J Natl Cancer Inst., 2006, 98: 897-903. [PMID:16818853]

ウクライナからも汚染の強かった地区の居住者で、事故時18歳以下の32,385人を対象とした結果が報告されている。1998~2000年の間に13,127人をスクリーニングし、45人の甲状腺がんを確認している。甲状腺がんは甲状腺線量と正の直線的相関をみとめており、過剰相対リスクは1 Gyあたり5.25である。年齢とともにこのリスクは減少している。

Noshchenko AG, Bondar OY, Drozdova VD. Radiation-induced leukemia among children aged 0-5 years at the time of the Chernobyl accident. Int J Cancer, 2010, 127(2): 412-426. [PMID:19688829]

ウクライナの小児に白血病罹患のリスクが観察されたという疫学研究が報告された。概要は次のようである。対象者はウクライナの最大汚染地区(Rivno、Zhytomyr、Chernihiv、Cherkasy)に事故以来居住し、診断が確定された患児246名(男児141、女児105)である。対照者は性、年齢、居住地区のタイプ(農村部、都市部、その中間部)をマッチさせ無作為に

抽出された対照児 492 名である。観察期間は 1987~1997 年の 10 年間で、事故から診断時までの累積被ばく線量は 0~313.3 mGy であった。線量を 0~2.9 mGy、3~9.9 mGy、10~313.6 mGy の 3 段階に分け、最低線量区分 (0~2.9 mGy) を 1 としたオッズ比 (OR) と 95%信頼区間を算出している。その結果、全体の傾向として、急性型が大部分で、中でも急性リンパ芽球性白血病 (ALL) が多かった。OR をみると、全白血病は被ばく線量の上昇に従って上昇し、最大線量区分 (10.0~313.6 mGy) では 2.4 (95%信頼区間: 1.4, 4.0) ($p<0.05$) と有意に高かった。病型別では、急性白血病 (AL)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML) のいずれも最大線量区分 (10.0~313.6mGy) で有意に上昇した。性別では、男児は全白血病、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) が最大線量区分 (10.0~313.6 mGy) で有意に高く、女児は有意ではないが骨髄性白血病が最大線量区分 (10.0~313.6 mGy) で高値を示した。全白血病のリスク上昇は男児の急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の上昇 OR が寄与していた。診断期間別では、事故後の早い時期 (1987-1992 年) がその後の期間 (1993-1997 年) よりも高かった。

Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, Kyyronen P, Malakhova IV, Gulak L, Cardis E. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*, 2006, 119 (3): 651-658[PMID: 16506213]

ベラルーシ、ウクライナの汚染地区住民の乳がん罹患率の地域相関 (エコロジカル) 研究が行われている。チェルノブイリ事故後、どの地域においても乳がん罹患率は、診断、登録の精度の向上により上昇した。1997~2001 年における乳がん罹患率は重度汚染地区の方が軽度汚染地区より約 2 倍高いことを報告しており、著者らはこのリスクの上昇を少数例であるが診断精度の向上のみでは説明できないとしている。

3. 最近の主な研究

(平成 23 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、及び、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

Leppanen A-P., Muikku M., Jaakkola T., et al. : Effective half-lives of Cs-134 and Cs-137 in reindeer meat and in reindeer herders in Finland after the Chernobyl accident and the ensuing effective radiation doses to humans (チェルノブイリ事故後のフィンランドにおけるトナカイ肉とトナカイ飼育業者体内の Cs-134 と Cs-137 の実効半減期ならびにその結果としての人の実効線量) : *Health Phys.*, 2011, 100 (5) 468-481. [PMID: 21451316]

フィンランドのラップランド地域におけるトナカイの肉とトナカイ飼育業者体内の放射性 Cs に関するモニタリングは 1960 年代にはじまり現在まで続いている。当初はフィンランドの北部での調査であったが、チェルノブイリ事故以来それによるフォールアウト密度の大きかった南部 (Halla) 地区も対象とし、本論文ではチェルノブイリ事故に主眼を置いて紹介している。

調査対象地域はチェルノブイリ事故により 1 平米あたり数 kBq から拾数 kBq の Cs-137 の沈着があり、トナカイ肉の Cs-137 は kg 当たり数百から数千 Bq が検出された。この数値は、大気圏内核実験が行われた 1960 年代に平均値 2,760 Bq が観測されており、それと同程度であったと言えよう。トナカイ肉の Cs-137 の実効半減期は 3 年から 5 年であり、Cs-134 のそれは 1.3 年から 1.5 年であった。なお、後記の人体内 Cs-137 も含めてここでの実効半減期は、放射能減衰の半減期と汚染した食品の継続的摂取の下で見られる生態学的半減期を合わせたものであり、生物学的半減期ではない。

体外計測によるトナカイ飼育業者体内 Cs-137 量は 1986 年から 1988 年の平均値で北部で男性 10,000 Bq 強、女性約 6,000 Bq のレベルであった。1986 年でチェルノブイリ事故以前の測定値があり、それは男性約 4,500 Bq、女性約 2,800 Bq であった。人体内放射性 Cs の実効半減期は地域による相違があり、北部では男性 5.5 年、女性 4.4 年であるが、南部では 1~2 年であった。トナカイ肉と人体ともに Cs-134/Cs-137 の比は南部の方が北部より速やかに低下した。

体外計測に基づく体内の放射性 Cs によるトナカイ飼育業者の年間の実効線量は、1988 年の平均値で男性 0.38 mSv、女性 0.34 mSv であり、1986 年の事故前では男性 0.14 mSv、女性 0.10 mSv であった。なお、トナカイ肉の濃度測定値およびアンケート等による肉の摂取量調査の結果から計算した放射性 Cs の体内量は、体外計測による実測値に比べ約 2 倍高い評価になることが分かった。

【コメント】

ラップランドの住民という特殊な集団であるが、主たる食品であるトナカイ肉と人体での測定値に基づいて放射性 Cs の食物連鎖に関して詳細な検討をしている。

Drozdovitch V, Khrouch V, Meceika E, et al., Reconstruction of radiation doses in a case-control study of thyroid cancer following the Chernobyl accident. (チェルノブイリ事故後の甲状腺がんに関する症例－対照研究における線量再構築) *Health Phys.*, 2010, 99(1): 1-16 [PMID: 20539120]

チェルノブイリ事故による降下物に小児期あるいは青年期に被ばくしたベラルーシとロシアの汚染地域住民を対象に、甲状腺がんに関する症例－対照疫学調査を行った。事故が発生した1986年の5月から6月にかけて多数の直接甲状腺測定が行われたが、それらは疫学対象のすべてを含むものではないことから、直接測定の結果を利用してモデルを構築し、個人線量の推定を行った。

住民個人の甲状腺線量は以下の4被ばく経路に分けて計算した、すなわち ①I-131の経口摂取ならびに吸入摂取、②短寿命放射性ヨウ素と放射性テルルの摂取、③地表に沈着した放射性核種からの外部被ばく、④Cs-134とCs-137の経口摂取である。線量計算モデルは、放射性Csの沈着密度を基本としながら牛乳中濃度および葉菜中濃度などの情報を活用できるように構築し、直接測定の結果を含む一連の相互比較を行うことによってモデルの妥当性の検証を行った。

個人甲状腺線量の中央値はベラルーシで0.37 Gy、ロシアで0.034 Gyであった。個人甲状腺線量の最大値はベラルーシで10.2 Gy、ロシアで5.34 Gyであった。被ばく経路別の線量寄与はベラルーシとロシアで若干お違いがあるが、共にI-131の経口摂取が最大であり、吸入摂取も寄与している。短寿命核種による内部被ばくは全体の0.5%、外部被ばくの寄与は約1%、放射性Csの経口摂取の寄与は0.5%である。なお、再構築モデルによる個人線量の不確かさは幾何標準偏差で1.7から4.0であり、その中央値は2.2であった。

【コメント】

事故後の公衆被ばくに関連する疫学調査では実際に受けた線量の推定が最大の問題点である。できるだけの実測値を用いて放射性物質の環境挙動を科学的にモデル化し、よって線量の再構築を行う必要がある。チェルノブイリ事故では、決して十分ではないが種々の実測が行われており、それらを用いての線量再構築が近年になって行われている。

Osko J., Colnik N., Pliszezynki T., : Cases of post-accident contamination with iodine I-131, registered in the Institute of Atomic Energy POLATOM in Swierk, Poland : (ポーランド原子力研究所に登録された事故による汚染例) *Radiat Protect Dosimetry*, 2011, 144(1-4) 560-563. [PMID: 21115446]

ポーランド原子力研究所 POLATOM の放射線防護測定研究所(LPD)は Swierk 核センターと Rozan の放射性廃棄物貯蔵所の職員を対象に職業被ばくの内部被ばくモニタリングを行っているが、時に公衆のモニタリングも行っている。本論文はそこに登録された事故被ばく4例の紹介である。

事例1：I-131の一回吸入。作業者による非密封のI-131ガスの事故的吸入があり、吸入後4

時間から 41 日まで甲状腺モニターによる実測が行われている。吸入のタイプは F であると推定された。吸入量は 585 kBq であり、それによる実効線量は 6.15 mSv であった。

事例 2：I-131 の 2 回吸入。事例 1 と同じ事故で或る作業者が 636 kBq と 293 kBq を 2 回にわたり吸入した。実効線量は合わせて 9.76 mSv であった。測定による放射性ヨウ素の甲状腺残留は事例 1, 2 とともに ICRP の体内動態モデルとよく合っていた。

事例 3：チェルノブイリ事故後の測定。1986 年 4 月 29 日以降同年 6 月 25 日まで職業人ならびに一般公衆 461 人に関し延べ 469 回の測定を行った。測定結果から実効線量は 0.1 から 0.3 mSv であると推定された。被験者の一部は安定ヨウ素の服用をしていたが、それによる放射性ヨウ素沈着のブロック効果は明らかで、安定ヨウ素摂取者の実効線量は 0.03 から 0.06 mSv であった。当時はソ連からの正式な情報が無い中で、ポーランドの一部では公式ではない形で安定ヨウ素の配布と服用が行われた。

事例 4：病院での放射線事故。病院の研究所で I-131 錠剤の破損が生じ、放射線防護に疎い作業者が除染作業中に事故的に放射性ヨウ素を摂取した。測定は事故後 58 日に始まり、全身計測、甲状腺測定、尿分析により約 10 MBq の摂取があったと推定されたが、時間が経っていたため推定の精度は低い。全身計測では 14 MBq、甲状腺の測定では 7.9 MBq、尿分析では 13MBq とモニタリング法によって違いがあることが分かった。

【コメント】

症例報告ではあるが、人体での観察は貴重なものである。

(2) 甲状腺疾患

(今泉美彩委員)

Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, Zablotska LB, Tereschenko VP, McConnell RJ, Zamotaeva GA, O'Kane P, Bouville AC, Chaykovskaya LV, Greenebaum E, Paster IP, Shpak VM, Ron E. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. (チェルノブイリ事故に関連したウクライナにおける甲状腺がん発生の I-131 線量反応) *Environ Health Perspect.*, 2011, 119(7): 933-939.[PMID:21406336]

これまでのチェルノブイリ事故後の甲状腺がん研究は、地域の被ばく線量を用いたエコロジカル研究であったり、症例－対照研究、または横断的な有病率研究であったが、本研究では個人の I-131 甲状腺被ばく線量と甲状腺がんの発生率の線量－反応関係について縦断的な検討が行われた。対象は、事故時年齢 18 歳未満のウクライナの汚染地域の住民で、1998~2007 年に 2~4 回の甲状腺スクリーニング検査を受けた 112,514 人からなるコホートである。I-131 甲状腺被ばく線量は事故後 2 ヶ月以内に測定された個人の radioactivity などに基づいて推定された。2~4 回目の健診、73,004 人年の間に甲状腺がん 65 例が診断された。線量－反応関係は線形で、過剰相対リスク (ERR/Gy) は 1.91 (95% 信頼区間 : 0.43, 6.34) で、過剰絶対リスク (EAR per 10⁴ 人年/Gy) は 2.21 (95% 信頼区間 : 0.04, 5.78) であった。ERR/Gy は州によって有意に異なっていたが、被ばく後の期間、ヨウ素予防内服、ヨウ素摂取状況、性、年齢、腫瘍径とは関連はなかった。I-131 による甲状腺がんのリスクは被ばく 20 年後も続いており、観察期間中低下傾向はなかった。本研究に

におけるERR/Gyは、第1サイクル（2年に一回定期的に甲状腺検査を行う予定のコホート研究で、第1回目の甲状腺検査のこと）の有病率研究におけるERR/Gy=5.25よりは低かったが、有意な上昇であった。

【コメント】

本研究は、チェルノブイリ事故後の甲状腺がん発生率について、個人の甲状腺被ばく線量に基づき検討した初めての前向き研究であり、被ばくの影響をより正確に評価した研究と考えられる。これまでの横断的検討やエコロジカル研究に比べて放射線によるリスク値は減少したが、有意な上昇を認めた結果は重要である。

Hatch M, Furukawa K, Brenner A, Olinjyk V, Ron E, Zablotska L, Terekhova G, McConnell R, Markov V, Shpak V, Ostroumova E, Bouville A, Tronko M. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chernobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study. (チェルノブイリ原発事故による放射線ヨウ素被ばく後の小児から青年期における甲状腺機能亢進症有病率:ウクライナ-アメリカコホート研究の線量-反応結果) *Radiat Res.*, 2010, 174(6):763-772. [PMID:21128800]

チェルノブイリ事故 12~14 年後にウクライナで甲状腺検査を受けた 11,853 名の I-131 被ばく線量と甲状腺機能亢進症の有病率の関連が検討された。線量は事故後すぐに測定された radioactivity を基に推定され (I-131 平均線量 0.6 Gy、中央値 0.2 Gy)、76 例が甲状腺機能亢進症 (顕性 11 例, 潜在性 65 例) と診断された。解析の結果、被ばく線量と甲状腺機能亢進症の有病率に統計学的に有意な線量-反応関係は認めず、男女別の解析でも有意な結果は得られなかった。

【コメント】

チェルノブイリ事故後の甲状腺機能亢進症について検討したこれまでで最も大規模な有病率研究である。I-131被ばくと甲状腺機能亢進症について有意な関連がなく、これまでのチェルノブイリ以外の放射線被ばくに関する疫学研究とも同様の結果である。元々甲状腺機能亢進症は頻度の少ない疾患であるため (本研究では11症例)、本研究では臨床上治療の対象にはならないことの多い潜在性甲状腺機能亢進症 (本研究では65症例) もケースとして含まれているのが特徴である。解析対象者の除外基準や甲状腺機能亢進症の診断基準については、他の研究と比較する際注意を要する。

つまり、除外基準については、この研究は有病率の研究であるが、現在甲状腺疾患を持っていると申告した人を解析対象者から除外している。甲状腺機能亢進症を持っている人、治療中の人を除外している可能性があることが、他の研究との比較の留意点である。

診断基準については、通常、甲状腺機能亢進症はFT4高値+TSH低値で診断するが、この研究では、この基準では症例が11人と少なすぎた。そのため、TSH低値だけを診断基準にし、通常は治療が必要ではないようなsubclinical hyperthyroidism (潜在性甲状腺機能亢進症) を甲状腺機能亢進症として解析している点を考慮すべきである。

Hess J, Thomas G, Braselmann H, Bauer V, Bogdanova T, Wienberg J, Zitzelsberger H, Unger K. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation. (甲状腺乳頭がんの若年患者における染色体バンド 7q11 の増加は低線量被ばくに関連がある) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011, 108(23): 9595-9600. [PMID:21606360]

チェルノブイリ組織登録に保存されている甲状腺乳頭がん組織を用いて、放射線被ばくに関連しているゲノム変化の同定が試みられた。25 歳未満で甲状腺乳頭がんの手術を受け、診断時年齢と居住地を一致させた被ばく者と非被ばく者を含むメインコホート (N=52) と validation コホート (n=28) (メインコホートの結果を確認するために、別のコホートでも同じことを行った。) を対象に、摘出甲状腺がん組織のアレイ CGH (array comparative genomic hybridization) を行った。その結果メインコホートでは、第 7 染色体におけるバンド (7q11.22-11.23) のコピー数の増加を、被ばく群では 33 例中 13 例 (39 %) に認めたが、非被ばく群 19 例には全く認めなかった。validation コホートでも、被ばく群 16 例中 6 例 (38 %) に認めたが、非被ばく群には 12 例には全く認めずメインコホートと同様の結果であった。7q11.22-11.23 領域上の腫瘍関連候補遺伝子のうち CLIP2 の mRNA が非被ばく群に比し被ばく群で有意に過剰発現していた (P=0.039)。以上本研究では、若年発症の甲状腺乳頭がんにおいて、7q11 のコピー数の増加や CLIP2 gene の過剰発現が放射線特異的な分子マーカーとして同定された。ただし被ばく群の一部のみに 7q11.22-11.23 の増加が認められたので、別の発がん機序も存在すると考えられる。

【コメント】

若年発症の甲状腺乳頭がんにおける 7q11 のコピー数の増加が、放射線特異的マーカーとして注目された論文である。現時点では放射線特異的マーカーの候補としての可能性を示しただけであり、今後更なる追加検討が必要である。問題点として第一に、本論文では非被ばく群に 7q11 のコピー数多型は見られなかったものの、放射線誘発でない濾胞性甲状腺がんが増幅が見られた例などもあり (Roque L, et al., 2003 PMID:12557229 等)、非被ばく群で見出されないことをより広い集団を対象として確認する必要がある。第二に、現時点では線量依存性が検討されていない。真に放射線特異的マーカーであるならば線量依存的な増加を示すと考えられ、その検討が不可欠である。

(4) その他の影響

4b. 遺伝的影響

(吉永信治委員)

Dancause KN, Yevtushok L, Lapchenko S, Shumlyansky I, Shevchenko G, Wertelecki W, Garruto RM. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia region of Ukraine: implications for birth defects. (ウクライナの Rivne-Polissia 地域における慢性放射線被ばく：先天異常との関わり) *American Journal of Human Biology*, 2010, 22(5): 667-674. [PMID:20737614]

[目的]低線量放射線への慢性被ばくの健康影響については論争が続いている。チェルノブイリ事故後の監視により低線量放射線への慢性被ばくは一般集団におけるがん死亡と結びついていないことが示唆された。しかしながら、汚染地区における先天異常が非汚染地区と比べて上昇していることにより、胎内被ばくが発達に影響を与えることや慢性被ばくによる健康影響のリスクが過小評価されていることが示唆される。

[方法]チェルノブイリ事故により汚染されたウクライナの Rivne-Polissia 地域における現在の被ばく経路を探るために、同地域の 344 人の女性に対して食事、嗜好品、行動に係わる調査を実施した。

[結果]この地域でのアルコール摂取量は低く、それだけでは観察された高い率の先天異常が説明されない。特にキノコや野イチゴなどの野生の食品、及び特にミルク関係の地方で製造された食品は主要な放射線被ばく経路であった。さらに、女性は畑で草やジャガイモのツルを燃やしている間や料理や暖房で木を燃やしている間の吸入を通じて放射線に被ばくした。

[結論]:チェルノブイリ事故から 24 年後でも、女性は現行の勧告を上回るレベルの低線量放射線に慢性的に被ばくし続けている。このことは、放射能の汚染が高レベルのウクライナの地域において先天異常の率が他の地域よりも高いことに（特にアルコール摂取および微量栄養素不足との相乗作用により）寄与しているかもしれない。

【コメント】

本研究ではウクライナでの先天異常増加の原因としてチェルノブイリ事故による慢性放射線被ばくを疑い、汚染地域の住民の食事や嗜好品などが調査された。しかしながら、先天異常と放射線被ばくの関連が直接解析されてはいなく、汚染地域での食品を通じた放射能の摂取量が推定されたに過ぎない。1 日の平均的な Cs-137 摂取量が約 270 Bq と推定されたが、これは ICRP の換算係数を用いれば 1 年間の摂取による預託実効線量が 1.3 mSv ($=270 \times 1.3 \times 10^{-8} \times 365$) に相当する。このような低線量が先天異常の増加に寄与したとは考えにくい。症例－対照研究などの手法によりさらに検討することが重要であろう。

- ① Sheikh Sajjadih MR, Kuznetsova LV, Bojenko VB. Affects of ionizing radiation on T-cell population lymphocyte: a risk factor of irritable bowel syndrome. (電離放射線の T 細胞分画リンパ球への影響：過敏性腸症候群のリスク要因) *Toxicol Ind Health*, Jul; 2010, 26(6): 323-330. [PMID:20348276]
- ② Sheikh Sajjadih MR, Kuznetsova LV, Bojenko VB. Low internal radiation alters innate immune status in children with clinical symptom of irritable bowel syndrome. (低レベル内部被ばくは過敏性腸症候群の臨床症状を有する子供の生来の免疫状態を変える) *Toxicol Ind Health*, 2010, Sep; 26(8): 525-531 [PMID:20538707]
- ③ Sheikh Sajjadih MR, Kuznetsova LV, Bojenko VB. Effect of cesium radioisotope on humoral immune status in Ukrainian children with clinical symptoms of irritable bowel syndrome related to Chernobyl disaster. (チェルノブイリ災害に関連した過敏性腸症候群の臨床症状を有するウクライナの子供における液性免疫状態への Cs 放射性同位元素の影響) *Toxicol Ind Health*, 2011, Feb; 27(1):51-56 [PMID:20826551]

チェルノブイリ災害の後に過敏性腸症候群が観察されたウクライナの子供たちで、免疫状態の変化を調べた論文が、2010~2011 年に同じ著者により 3 報続けて発表された。

調査対象者は汚染地域に住む農村の 4~18 歳の過敏性腸症候群の患者 75 人(第 I 群 4~9 歳: 21 人、第 II 群 10~13 歳: 28 人、第 III 群 14~18 歳: 26 人)、対照群はキエフ市に住む 5~15 歳の健康な人 20 人である。体外計測法による体内 Cs-137 は、それぞれ 1.86 ± 0.51 、 1.85 ± 0.57 、 2.01 ± 0.56 、 $1.11 \pm 0.01 \times 10^6$ Bq であった。論文①では CD3+細胞(T 細胞)のサブセット構成、論文②では CD16+細胞(NK 細胞、単球、マクロファージ)の割合と機能、論文③では CD22+細胞(B 細胞)の割合と血清免疫グロブリン濃度を調べている。結果：①調査群では対照群に比べて CD4+細胞の割合は低下、CD8+細胞の割合は増加、CD4/CD8 比は低下した。②第 II 群と第 III 群では CD16+細胞は増加、免疫複合体の濃度は増加、食細胞活性と食細胞指数は減少した。③CD22+細胞の割合は増加、血清免疫グロブリンレベルは減少した。これら 3 報で、過敏性腸症候群の子供では T 細胞系、NK・単球・マクロファージ系、B 細胞系の何れにも変化があったという結果が示された。

【コメント】

著者らは、チェルノブイリ原発事故からの低レベル Cs-137 の内部被ばくが免疫状態を変え、過敏性腸症候群を誘発したとしている。免疫機能の変化は過敏性腸症候群の原因の一つであり、過敏性腸症候群よりは免疫機能の変化という点に注目すべきである。しかし、3 調査群(汚染地区の子供)と対照群(都市部の子供)の各群の人数が少なく、また平均体内放射能に大差は無いため、低レベル Cs-137 の内部被ばくによる影響と断定するには疑問がある。心理的ストレスが免疫機能を低下させることは良く知られており、被ばく体験という心理的ストレスの影響、あるいは生活環境の違いによる環境要因の影響等を十分に考察する必要がある。綿密な計画で疫

学調査を行い、着実なデータに基づいて解析することによって始めて、チェルノブイリ事故の影響の包括的理解に寄与することになるであろう。

（５）心理的影響

（鎌石和男委員/岩崎民子委員）

Heiervang KS, Mednick S, Sundet K, Rund BR. The Chernobyl accident and cognitive functioning: A study of Norwegian adolescents exposed in utero. (チェルノブイリ事故と生殖機能：胎内被ばくをしたノルウェーの青年に関する研究) *Dev Neuropsychol.*, 2010, 35(6): 643-655, 2010 [PMID: 21038158]

チェルノブイリ事故放射性物質降下によるノルウェーの汚染地区 Oppland と Nord-Trøndelag 在住胎内被ばく者 84 名と Akershus と Oslo 在住の年齢、本人および母親の教育歴が同じ対照 94 名についての 2005~2006 年認知能を調べた。汚染地区の線量は 0.935 mSv、対照地区は 0.0011 mSv。調査は心理学者および学生が対面で、認知能 7 項目（迅速作業能、注意力、作業記憶力、言語学習能、視覚学習能、管理能力、情報処理能）について盲目的に行なった。解析の結果、汚染地区の言語作業記憶力、言語記憶力、言語管理能力が有意に低下していた。これらは妊娠時期に有意な差は認められなかった。

言語関連障害は脳左半球の障害を意味する。特に前頭葉左半球は言語管理能力に関連する領域でこの障害を意味する。放射線の影響が脳左半球の言語障害に認められ非言語障害には認められないことはこれまでの報告と一貫している。言語作業記憶力、言語記憶力の障害は海馬の障害を意味する。実験動物でも放射線の海馬障害が報告されている。皮質視覚野が障害されないことも一貫している。

言語は高次の認知機能であり、文化の影響を受ける。この地域差が関与しているかもしれないが、対照群は田舎を選択したので文化の影響は小さい。不安やストレスの心理的影響については考慮されていないが、妊娠中絶は多くないという情報があるので心理的影響も小さい。

【コメント】

胎内被ばく者（新生児を含む）84 名と対照 94 名と少人数であること、汚染地域の放射線濃度が低すぎることで、など言語関連認知機能障害が放射線によると結論付けるのは説得力を欠く。他の因子、文化の地域差、心理的影響が関与している可能性を否定する十分な証明が必要である。実際、同様の結果に対し、文化の地域差、心理的影響が関与していると主張する論文も他にある。著者はこれらの因子の影響は小さいと主張しているが、その根拠は乏しい。

被ばく線量は個人線量ではなく、環境線量で示されているが、1 mSv 以下の線量でこのような神経心理学的影響が出るとは考えづらい。通常環境放射線でもこれぐらいの差のある被ばく環境に住んでいる人々は多いからである。おそらく、直接の被ばくの影響ではなく、被ばくしたという心理的精神的影響が後々まで脳に影響をもたらしたことも考えられる。

〔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

(秋葉澄伯委員／放射線影響協会 笠置文善)

(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 人年 Sv) 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 人年 Sv)、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, PMID:6572749、Pierce DA et al., 2003, 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, 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, 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, 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, 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%信頼区間: -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%信頼区間: <-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, 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, PMID: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) 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 /Sv (95%信頼区間：1.19, 1.73)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、及び脳卒中）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 23 年度に検討した論文)

(水野正一委員)

Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori T, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K, Tomonaga M. Risk of Myelodysplastic Syndromes (MDS) in People Exposed to Ionizing Radiation : A Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. (放射線による MDS 発症のリスク：長崎原爆被爆者コホート研究) *J Clin Oncol.*, 2010, 29(4): 428-434. [PMID:21149671]

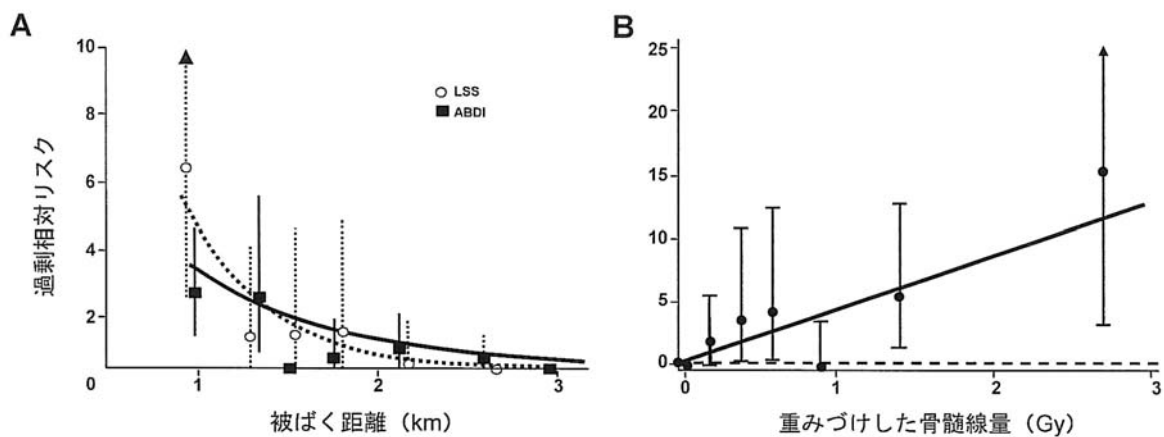
MDS 発症と放射線被ばくとの関連を、長崎原爆被爆者コホート 1. ABDI: 長崎大学 原爆後障害医療研究施設 (Nagasaki Atomic-Bomb Disease Institute) コホート、N=64,026, については、距離との関連で、また、コホート 2. 放射線影響研究所(RERF) LSS N=22,245, については、線量推計値との関連において コックス及びポアソン回帰モデルを用いて解析した。MDS 症例は 長崎県がん登録から 1985~2004 年の発症を特定した。

[結果] ABDI コホート においては MDS 151 症例, LSS コホート においては、47 症例が特定され、距離 (ABDI) との関係では 1 km 遠くなるに従って ERR は 1.2 減少し (95%信頼区間: 0.4, 3.0; $P < 0.001$), (図 A), 線量との関係では 有意な線量-反応関係 $ERR/1Gy = 4.3$, (95% 信頼区間: 1.6, 9.5; $P < 0.001$), (図 B) が得られた。MDS 発症リスクは、性、到達年令、出生年を補正後、若年時被爆者では有意な増加が認められた。

【結論】MDS 発症は、被爆後 40~60 年経過した今日においても、有意な線量-反応関係が認められる。臨床家は MDS 発症との関連を注意深く長い目で見守り、少しでも早期の発見を心がける必要がある。

【コメント】

MDS 発症には、造血組織中の 幹細胞の遺伝子に 何らかの遺伝子変化がおき、その後更なる遺伝子変化が重なって 多段階発生モデル(multistep pathogenesis model) MDS クローン の増加が認められるようになること、さらにその中から白血病への急性転化があることが知られている。放射線被ばくと白血病発症との因果関係は古くから検討されてきたが、被爆後 40~60 年と長い年月が経ったあとの MDS 発症と被爆放射線量との検討はそうでもなかった。



今回の結果は、今までの中で症例数が一番大きな研究結果であること、また、著者らは、MDS は 1980 年の半ば以降に増加傾向が認められるようになったこともあって、多段階発生モデル (Multistep-pathogenesis model) では、最近の増加傾向を説明するにはなんとなく無理がある ことを感じ以下の一文を述べている。

「原爆被爆生存者に観察される、遅れて（後年になって）発症してくる固形がんや MDS においては、放射線被ばくがもたらす染色体と遺伝子（遺伝的）不安定性が、一定の役割を演じて いるのかもしれない。」

Li CI, Nishi N, McDougall JA, Semmens EO, Sugiyama H, Soda M, Sakata R, Hayashi M, Kasagi F, Suyama A, Mabuchi K, Davis S, Kodama K, Kopecky KJ. Relationship between Radiation Exposure and Risk of Second Primary Cancers among Atomic Bomb Survivors. (原爆被爆者における放射線被ばくと二次原発がんリスクの関係) *Cancer Res.*, 2010, 70(18); 7187-7198. [PMID:20843820]

放射線被ばくと発がんは、多くの部位と関連することが知られているが、多重がんに関してはほとんど検討がなされていない。今回、77,752 人の 被爆生存者のうち、2002 年までに 14,048 人の 一次原発がん (first primary cancer) を同定し、このうち 1,088 人において二次がんが診断され、以下の結果を得た。

- ・一次および二次原発固形がん(first and second primary solid tumors)

ERR/Gy = 0.65; 95%信頼区間 : 0.57, 0.74

ERR/Gy = 0.56; 95%信頼区間 : 0.33, 0.80

- ・一次および二次原発白血病(first and second primary leukemias)

ERR/Gy = 2.65; 95%信頼区間 : 1.78, 3.78

ERR/Gy = 3.65; 95%信頼区間 : 0.96, 10.70

一度がん罹患した人たちは、次のがん罹患する危険性（二次がんの発生率）が高かったが、線量-反応 ERR/1Gy に違いは認められなかった(P 値=0.70)。

放射線感受性の二次がんとしては、肺、結腸、女性乳房、甲状腺、膀胱にがんが認められた。今回の解析から、放射線被ばくは、一度がん罹患した人たちの二次がんにおいても同様な線量-反応関係が認められたので、放射線感受性の高いがんにおいては、特に注意深い健診スクリーニングが重要である。

【コメント】

一次原発、二次原発 (first primary, second primary) と同じ部位は避けて集計がなされている。一次 MDS、二次白血病もきつと同じ意味で 避けて集計がなされていると思われるが、確実性を期すなら著者らに尋ねた方がよい。がんは一般的によく見られる病気ではあるが、多くの遺伝子が関係し、ひとつひとつ異質性の大きな事が認識されるようになった。一度がん罹患した人たちは、そのひとの遺伝子環境から宿主要因としてバックグラウンドリスクが高リスク状態にあることが想定される。この論文は放射線被ばくによるがんリスクが（将来は）個別化されて考える必要性の一面を投げかけている。

Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer Risks After Radiation Exposure in Middle Age.
(中年期以降の放射線被ばくによる発がんリスク) *JNCI*, 2010, 102(21):1628-1636.
[PMID:20975037]

[背景]疫学研究から幼少児時の放射線被ばくでは発がんリスクが大きい、原爆被爆生存者の ERR は成人期以降、被ばく時年齢とともに単調な減少を示しているわけではない (図 1)。

[方法]イニシエーションとプロモーションを組み込んだ放射線発がん生物モデルを開発し、日本の原爆被爆生存者の結果を量的に解析した。

[結果]若年期における被ばくはイニシエーション過程に大きく関与し、成人期以降における被ばくは既に存在する前臨床期の前がん細胞集団に対するプロモーションに影響を与えると考えられ、がんの部位によって違いがみられた。プロモーションに対するイニシエーションの発がん寄与割合は、乳がん (イニシエーション) では肺がん (プロモーション) に比べ 10 倍高い。

[結論]放射線被ばくの発がんリスクは被ばく時年齢とともに単調に減少するとされるが必ずし

もそうではなく、中年期以降では今まで考えられていたより 2 倍はリスクが高いかもしれない。今回の結果は職業的放射線作業および放射線画像診断からの被ばくを考えるうえで重要である。

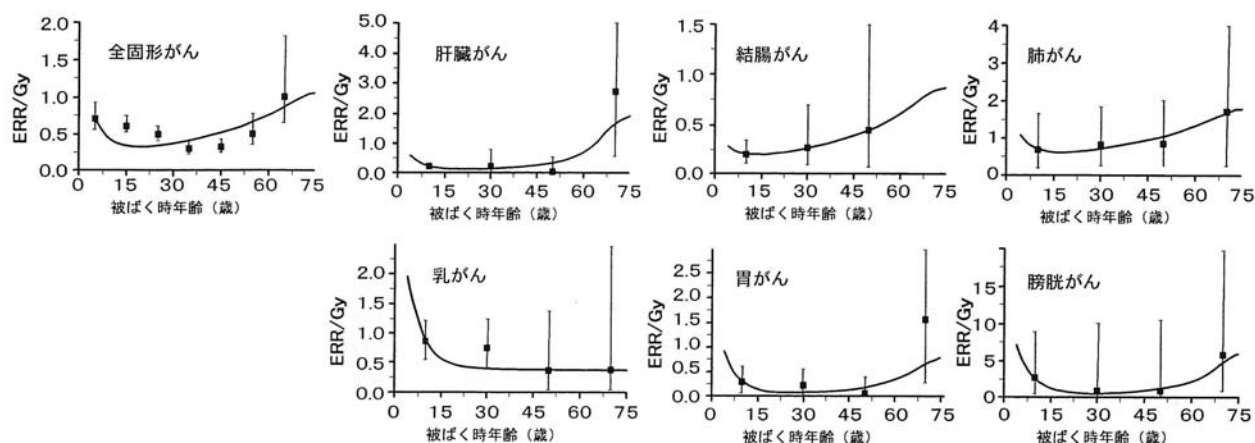
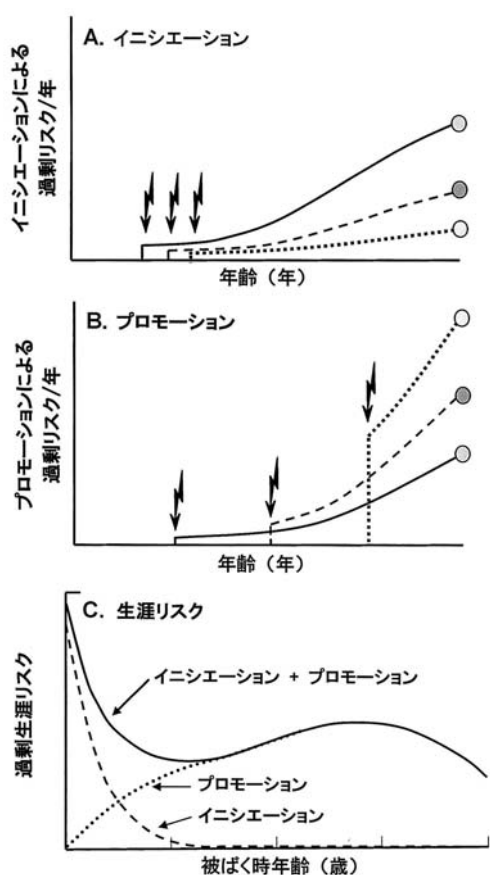


図 1. 原爆被爆生存者のがん罹患に関する 1Gy 当たりの ERR



【コメント】

発がん過程は幹細胞に遺伝子変化が蓄積する多段階と考えられる。最初の遺伝子変化イニシエーションの後プロモーションが加わり数が増減し、プログレッションの状態になると臨床的にがんと診断される。若年時は、機能が分化する前の幹細胞の数の多いこととイニシエーションを受けてから発がんまでの時間が十分に長いことからリスクが高い。 中年期(50歳)以降 2 人に 1 人はがんに罹る時代であり、既に前臨床的 前がん細胞 (pre-malignant cells) の集団が形成されていれば、放射線がプロモーションにも関与すると考える(幹細胞を取り巻くニッチが不安定状態になれば幹細胞の細胞分裂が誘発加速される)。1945 年原爆被爆当時 50 歳以上の集団が少なかったこともあって、低線量放射線のプロモーションへの関与は疫学データからは断定的ではない。今回結果は、長寿社会において蓄積されるデータを、今後注意深く検討する必要性をなげかけている。

(放射線影響協会 笠置文善)

Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, et al., Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. (肝細胞がんリスクにおける肝炎ウイルス感染と放射線の影響) *Hepatology*, 2010, 53: 1237-1245.[PMID:21480328]

B型肝炎ウイルス(HBV)及びC型肝炎ウイルス(HCV)感染を考慮して肝細胞がんの放射線リスクを観察した研究である。成人健康調査における原爆被爆者を対象にした1970～2002年の観察期間で、359人の肝細胞がん(HCC)発生を把握し、肝炎ウイルス感染と放射線被ばくのHCCリスクをnested症例-対照研究デザインで検討した。このとき、肝炎ウイルス感染の確認には、HCC発生前の保存血清を利用した。アルコール摂取、BMI、喫煙を調整した相対リスクをみると、被ばく1GyでのHCCの放射線リスクは1.67(95%信頼区間:1.22, 2.35)、HBV感染の相対リスク(RR)は、63(20, 241)、HCV感染のRRは、83(36, 231)であった。これら放射線、HBV、HCVを同時に考慮しても、それぞれのRRに変化はなかった。non-Bかつnon-CのHCCのRRは放射線1Gyで、アルコール摂取、BMI、喫煙を調整しない場合、1.90(1.02, 3.92)であり、調整した場合は、2.74(1.26, 7.04)であった。これらの結果は、放射線被ばく、HBV及びHCV感染は、互いに独立にHCCリスクに関与していること、non-Bかつnon-CのHCCに対しても放射線被ばくは有意なリスクであることを示している。

【コメント】

原爆被爆者において、肝炎ウイルスの有無を考慮して放射線リスクを論じた報告は少ない。Sharpらの剖検例を用いた研究(Sharp et al. 2003, Int J Cancer PMID:12478671)では、肝硬変を伴わないHCCに対して放射線とHCV感染とは超相乗的リスクがあると報告しているが、今回の検討では、放射線リスクは、HCVやHBV感染とは独立したリスクであると述べている。更に、ウイルスの関与しないnon-HCVかつnon-HBVのHCCに対しても放射線被ばくはリスクとなっていると示したことは、最近日本においても、non-HCVかつnon-HBVのHCCが増加傾向にある中で、大きな意味をもつ論文と思われる。

Furukawa K, Preston DL, Lonn S, et al., Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. (原爆被爆者の肺がん罹患における喫煙と放射線の影響) *Radiat Res.*, 2010, 174: 72-82. [PMID:20681801]

寿命調査対象者(LSS)の105,404人のうち、1958～1999年の期間で1,803人の肺がん発生が観察され、喫煙と放射線被ばくとの複合(joint)効果を検討した。非喫煙者と比較すると、何れの被ばく線量においても、肺がんリスクは喫煙本数、喫煙期間とともに高くなり、禁煙期間とともに低くなる。喫煙と放射線との一般的交互作用モデルは、加法的交互モデルあるいは相乗的交互モデルよりもデータに適合した。複合効果は、中程度の喫煙者では超相乗作用モデルであり、喫煙本数が10本/日になるにつれて過剰リスクは増加する、しかし、一箱以上の高度喫煙者では加法的あるいは劣加法的となり放射線に関する過剰リスクは殆どない。肺がん

対する性平均過剰相対リスク／Gy (30 歳で被ばくした後 70 歳時) は、非喫煙者では 0.59 (95% 信頼区間：0.31, 1.00) と推定される。女性：男性は 3.1 である。肺がんの約 1/3 は喫煙に関連し、放射線の関与は約 7% である。この LSS においては、肺がんに対する喫煙と放射線との複合効果は、喫煙量に依存し、単純な加法的あるいは相乗的モデルよりも一般化交互作用モデルが適合している。

【コメント】

放射線被ばくと喫煙の複合効果 (joint effect) は発がん機序を考察する上でも興味ある課題である。原爆被爆者を対象として過去いくつかの研究がなされてきた。概して、相乗モデルは否定され劣相乗モデルであり相加モデルとも矛盾しないという知見であったが、今回の結果は、相加モデルも相乗モデルも否定し一般化相乗モデルの適合を示し、このモデルの下では、一箱/日以内の中程度喫煙者では放射線とは超相乗交互作用であり高度喫煙者では加法的あるいは劣加法的交互作用となる。複合効果と発がんを考える上で有用な観察結果を与えるのではないだろうか。しかしながら、放射線と喫煙とによる過剰相対リスクでみると、0-Gy かつ非喫煙と比較して、1 Gy 被ばくで中程度の喫煙の方が 20~30 本/日で 1 Gy 被ばくの喫煙者のリスクよりも高いとは、現象面としてはなかなか受け入れがたく、他のコホート調査での再現性をモデルへの過剰な依存性を含めて検討されるべきであろう。

Ozasa K, Shimizu Y, Sakata R, et al., Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors. (原爆被爆者のがんとならぬがんのリスクについて) *Radiat Prot Dosimetry*, 2011, 146: 272-275. [PMID:21502293]

原爆放射線の被ばくによる健康影響は、120,321 人の寿命調査 (LSS) 集団を対象として観察されてきた。追跡調査は、戸籍で追跡される死亡調査や地域がん登録で追跡されるがん罹患調査に基づいている。観察された知見として、被ばく早期の白血病の顕著なリスクの増加、被爆後数十年後からの悪性腫瘍のリスクの増加、最近では非がん疾患のリスクの増加も観察されている。

【コメント】

2000 年代に入って発表された LSS を対象とした死亡率調査やがん罹患調査の結果について総説した論文である。細かい議論は抜きに LSS 調査から得られている結果の早分かりに適した内容となっている。

Samartzis D, Nishi N, Hayashi M, et al., Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: New insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. (放射線被ばくと骨肉腫の罹患：広島、長崎原爆被爆者における新しい識見) *J Bone Joint Surg.*, 2011, 93: 1008-1015. [PMID:21454744]

寿命調査 (LSS) 集団を対象とするがん登録データを利用して骨肉腫のリスクを検討した。

1958~2001 年の追跡で LSS 80,181 人に 19 例の骨肉腫の罹患があった。線形-しきい値の線量反応が観察され、しきい値は 0.85 Gy (95%信頼区間: 0.12, 1.85 Gy)、そのレベルを超える線量域での過剰相対リスクは 7.5/Gy (1.34~23.14Gy) であった。この知見から、報告されている線量よりもかなり低い線量の被ばくによっても骨肉腫のリスクがあることが示唆される。

【コメント】

LSS における肉腫の放射線リスクが 1958~1998 年のがん罹患を扱った最新の調査で扱われているが、そこでは **Sarcoma** 全体としての有意性を指摘している。今回の調査では、少ない罹患症例数に基づくものの骨肉腫に絞って放射線リスクを検討し、しきい値は 0.85 Gy であり、今まで言われているよりも低い線量域におけるリスクの有意性を検出した。骨肉腫の放射線リスクは治療や職業被ばくの高い線量との関連で報告されているが、より低い線量域におけるリスクを指摘したことは注視すべきであろう。しかし、確かな結果を得るには、更に追跡調査を継続し罹患数を重ねていく必要があろう。

McDugall JA, Sakata R, Sugiyama H, et al., Timing of menarche and first birth in relation to risk of breast cancer in A-bomb survivors. (原爆被爆者における女性の初潮と第 1 子出産までの期間に関する乳がんリスク) *Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2010, 19: 46-1754. [PMID:20570914]

初潮と第 1 子出産との期間の長さは、乳がんリスクと正相関するといわれている。そこで、初潮と第 1 子出産の期間内の時期に被ばくした女性は、そうでない女性よりも乳がんリスクは高い線量反応をもつかどうかを検討した。郵便調査および面接調査を通して女性の初潮および第 1 子に関する情報を得て、被ばく時が初潮前、初潮から第 1 子出産までの間、第 1 子出産後の 3 群に分けられた。対象とした 30,113 人のうち、1958~2002 年の期間内で 641 人のがん罹患を観察した。過剰相対リスクは、3 群間で有意に異なり、初潮から第 1 子出産までの間で被ばくした女性で高かった。しかし、3 群間にあるバックグラウンドの違いを調整すると、過剰相対リスクの 3 群間差はなくなった。このことは、被ばく時の生殖機能の状態に関らず乳がんへの放射線リスクは異ならないことを示唆している。

【コメント】

初潮と第 1 子出産との期間の長さは乳がんリスクと正相関するといわれている。この期間はがん感受性が高く、“**Window of high susceptibility**”ともいわれている。この感受性の高い時期に放射線への曝露を受ければ、そうでない時期の曝露よりも高い放射線リスクが観測されるということが著者らの作業仮説であった。被ばく時年齢 20 歳未満の女性に **early-onset** の過剰リスクが高いといわれていたことの理由を提供すると考えられたが、バックグラウンドを生殖因子の 3 群の違いで調整すると 3 群間でみられた有意性は消失したことから、この論文は、線量反応への被ばく時年齢効果はバックグラウンドの調整に依存することを示したものと考えられる。乳がんリスクへの被ばく時年齢効果は観測されないのかも知れない。

【Ⅶ】 その他

1. 最近の主な研究

(放射線影響協会 稲葉次郎)

Boice JD Jr. LAURISTON S. TAYLOR LECTURE: Radiation Epidemiology—The Golden Age and Future Challenges (テイラー講演「放射線疫学—その黄金期と将来の挑戦」) *Health Phys.*, 2001, 100(1): 59-76. [PMID:21399414]

2011年度のローリストン・テイラー講演は米国の疫学者ジョーン・ボイス・ジュニアによってなされた。本文献はその時の講演を土台にして取りまとめたものである。

疫学とは人の疾病の分布と原因を研究する学問であるとした上で、電離放射線を被ばくした人集団に関する研究が始まって約100年が経過したが、これは放射線疫学の黄金期とも言えるものであるとした。すなわち、この間、特にその後半には、多くの研究が行われ、現在の放射線防護の基礎になっていることから分るように貴重で興味深い成果を挙げた、と総括している。

具体的にはこれまで関係してきた多くの疫学研究、特に医療被ばく者を対象とした研究、ラドン被ばくあるいは原子力施設の近くに居住する公衆を対象とした研究、さらには原子力施設労働者を対象とした研究等から主として相対リスクを導出し、種々の検討を行っている。

最終的に、これまでの放射線疫学の成果を以下の10点のようにまとめている。

1. 一回の被ばくが生涯のがんリスクを増大させる
2. 多数回の小線量被ばくががんリスクを増大させる
3. 幼若者は成人より高感受性である
4. しかし、胎児が幼児より高感受性であることはない
5. 人では遺伝性影響は見られない
6. 女性は男性より高感受性である
7. リスクは組織あるいは臓器によって異なる
8. 被ばく後に確かな増大が見られないがんもある
9. 高線量は細胞致死を引き起こし、リスクは低下する
10. さらに学ぶべき余地がたくさん残っている。

今後に残されている問題としては以下を挙げている。

1. 低線量の蓄積あるいは低線量率の影響
2. 放射性核種の摂取後のリスク
3. 胎児の低線量被ばくに関する洞察。

これらを明らかにするに有力な疫学対象として以下を挙げている。

1. 職業被ばく、特に米国 DOE 作業員と電力事業作業員
2. 米国での核実験参加元兵士
3. 放射線治療後のがん患者
4. 胎児期被ばく者、妊娠がん患者
5. 高バックグラウンド放射線地区住民、(チベット、ケララ、中国など)

【コメント】

放射線防護に大きく貢献した研究者から毎年一人に授与されるテイラー賞の受賞者が行う講

演であり、2011 年の受賞者は米国の疫学者 Boice 氏であった。講演の内容には特に新しいものはないが、長期にわたってのそして広範にわたる対象に向き合っの疫学研究の経験について触れているので興味深いレビューになっている。10 点にまとめたこれまでの成果と 3 点にまとめた今後の課題も分かりやすい。今後の課題として胎児期被ばくを挙げているが、幼若期・小児期被ばくの疫学調査もぜひとも進めていただきたい。

[Ⅷ] 文献リスト

- Abdel Ghany HA. Enhancement of radon exposure in smoking areas. *Environ Geochem Health* **29**(3): 249-255; 2007. [17342428]
- Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J and Duncan R. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology* **74**(4): 866-871; 2009. [19628258]
- Acquavella JF, Tietjen GL, Wilkinson GS, Key CR and Voelz GL. Malignant melanoma incidence at the Los Alamos National Laboratory. *Lancet* **1**(8277): 883-884; 1982. [6122103]
- Acquavella JF, Wilkinson GS, Tietjen GL, Key CR, Stebbings JH and Voelz GL. A melanoma case-control study at the Los Alamos National Laboratory. *Health Phys* **45**(3): 587-592; 1983. [6885467]
- Adams MJ, Dozier A, Shore RE, Lipshultz SE, Schwartz RG, Constone LS, Pearson TA, Stovall M, Winters P and 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**(1): 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 and 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**(7): 2729-2736; 2008. [18430771]
- Akiba S, Tokonami S, Bochicchio F, McLaughlin J, Tommasino L and Harley N. Thoron: its metrology, health effects and implications for radon epidemiology: a summary of roundtable discussions. *Radiat Prot Dosimetry* **141**(4): 477-481; 2010. [20846969]
- Akleyev AV, Dimov GP and Varfolomeyeva TA. Late effects in hemopoiesis and bone tissue among people with incorporated osteotropic isotope ⁹⁰Sr. *Health Phys* **98**(6): 819-824; 2010. [20445388]

- Alam L and Mohamed CA. Natural radionuclide of Po(2)(1) in the edible seafood affected by coal-fired power plant industry in Kapar coastal area of Malaysia. *Environ Health* **10**: 43; 2011. [21595985]
- Alavanja MC, Brownson RC, Lubin JH, Berger E, Chang J and Boice JD, Jr. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* **86**(24): 1829-1837; 1994. [7990157]
- Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA and Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am J Public Health* **89**(7): 1042-1048; 1999. [10394313]
- Alexanin SS, Slozina NM, Neronova EG and Makarova NV. Chromosomal aberrations and sickness rates in Chernobyl clean-up workers in the years following the accident. *Health Phys* **98**(2): 258-260; 2010. [20065691]
- Almgren S, Barregard L and Isaksson M. Measurements and comparisons of gamma radiation doses in a high and a low (137)Cs deposition area in Sweden. *J Environ Radioact* **99**(11): 1750-1755; 2008. [18703259]
- Amabile JC, Leuraud K, Vacquier B, Caer-Lorho S, Acker A and Laurier D. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys* **97**(6): 613-621; 2009. [19901596]
- Andersson M, Carstensen B and Storm HH. Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. *Radiat Res* **142**(3): 305-320; 1995. [7761581]
- Andersson M, Carstensen B and Visfeldt J. Leukemia and other related hematological disorders among Danish patients exposed to Thorotrast. *Radiat Res* **134**(2): 224-233; 1993. [8488256]
- Andersson M, Engholm G, Ennow K, Jessen KA and Storm HH. Cancer risk among staff at two radiotherapy departments in Denmark. *Br J Radiol* **64**(761): 455-460; 1991. [2036572]
- Andersson M and Storm HH. Cancer incidence among Danish Thorotrast-exposed patients. *J Natl Cancer Inst* **84**(17): 1318-1325; 1992. [1495101]

- Aoyama T, Futamura A and Kato Hea. Mortality study of Japanese radiological technologists. *J. Jpn. Assoc. Radiol. Tech* 91-96 1987. [REAIID2187017]
- Archer VE, Wagoner JK and Lundin FE, Jr. Cancer mortality among uranium mill workers. *J Occup Med* **15**(1): 11-14; 1973. [4684721]
- Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA and 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**(7): 516-526; 2007. [17404354]
- Ashmore JP, Gentner NE and 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**(2): 121-129; 2010. [20530869]
- Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM, Jiang H, Semenciw R and Band PR. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* **148**(6): 564-574; 1998. [9753011]
- Atkinson WD, Law DV and Bromley KJ. A decline in mortality from prostate cancer in the UK Atomic Energy Authority workforce. *J Radiol Prot* **27**(4): 437-445; 2007. [18268374]
- Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ and Inskip HM. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environ Med* **61**(7): 577-585; 2004. [15208373]
- Atkinson WD, Marshall M and Wade BO. Prostatic cancer and radionuclides. Cancer risk has no effect on mortality. *Bmj* **308**(6923): 268-269; 1994. [8111268]
- Austin DF and Reynolds P. Investigation of an excess of melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Epidemiol* **145**(6): 524-531; 1997. [9063342]
- Austin DF, Reynolds PJ, Snyder MA, Biggs MW and Stubbs HA. Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. *Lancet* **2**(8249): 712-716; 1981. [6116857]

- Auvinen A, Makelainen I, Hakama M, Castren O, Pukkala E, Reisbacka H and Rytomaa T. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst* **88**(14): 966-972; 1996. [8667427]
- Baker PJ and Hoel DG. Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities. *Eur J Cancer Care (Engl)* **16**(4): 355-363; 2007. [17587361]
- Ballard TJ, Lagorio S, De Santis M, De Angelis G, Santaquilani M, Caldora M and Verdecchia A. A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965-96. *Int J Occup Environ Health* **8**(2): 87-96; 2002. [12019685]
- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Coldman AJ, Gallagher RP and Moody J. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* **143**(2): 137-143; 1996. [8546114]
- Band PR, Spinelli JJ, Ng VT, Moody J and Gallagher RP. Mortality and cancer incidence in a cohort of commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med* **61**(4): 299-302; 1990. [2339962]
- Baron JA. Cancer mortality in small areas around nuclear facilities in England and Wales. *Br J Cancer* **50**(6): 815-824; 1984. [6498079]
- Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A and Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* **156**(6): 548-555; 2002. [12226002]
- Barton CJ, Roman E, Ryder HM and Watson A. Childhood leukaemia in West Berkshire. *Lancet* **2**(8466): 1248-1249; 1985. [2866327]
- Bauer S, Gusev BI, Pivina LM, Apsalikov KN and 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**(4 Pt 1): 409-419; 2005. [16187743]
- Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C and Williams D. Thyroid cancer after

- Chernobyl. *Nature* **359**(6390): 21-22; 1992. [1522880]
- Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, Vergnenegre A, Ducloy F and Laurier D. Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiology* **15**(6): 709-716; 2004. [15475720]
- Beehler GP, Baker JA, Falkner K, Chegerova T, Pryshchepava A, Chegerov V, Zevon M, Bromet E, Havenaar J, Valdismarsdottir H and Moysich KB. A multilevel analysis of long-term psychological distress among Belarusians affected by the Chernobyl disaster. *Public Health* **122**(11): 1239-1249; 2008. [18619634]
- Belyi D, Kovalenko A, Bazyka D and Bebesko V. Non-cancer effects in acute radiation syndrome survivors in Ukraine. *Health Phys* **98**(6): 876-884; 2010. [20445398]
- Beral V, Fraser P, Carpenter L, Booth M, Brown A and Rose G. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. *Bmj* **297**(6651): 757-770; 1988. [3142540]
- Beral V, Inskip H, Fraser P, Booth M, Coleman D and Rose G. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-1979. *Br Med J (Clin Res Ed)* **291**(6493): 440-447; 1985. [3926232]
- Bergdahl IA, Jonsson H, Eriksson K, Damber L and Jarvholm B. Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon. *Occup Environ Med* **67**(8): 513-518; 2010. [20519746]
- Berrington A, Darby SC, Weiss HA and Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J Radiol* **74**(882): 507-519; 2001. [11459730]
- Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K and Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* **101**(3): 205-209; 2009. [19176458]
- Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M and Ron E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER

- cancer registries. *Br J Cancer* **102**(1): 220-226; 2010. [19935795]
- Berrington de Gonzalez A and Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* **363**(9406): 345-351; 2004. [15070562]
- Berrington de Gonzalez A, Kim KP and 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**(3): 153-158; 2008. [18927099]
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD and Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* **353**(17): 1784-1792; 2005. [16251534]
- Bertell R, Ehrle LH and Schmitz-Feuerhake I. Pediatric CT research elevates public health concerns: low-dose radiation issues are highly politicized. *Int J Health Serv* **37**(3): 419-439; 2007. [17844927]
- Best PJ, Skelding KA, Mehran R, Chieffo A, Kunadian V, Madan M, Mikhail GW, Mauri F, Takahashi S, Honye J, Hernandez-Antolin R and Weiner BH. SCAI consensus document on occupational radiation exposure to the pregnant cardiologist and technical personnel. *Heart Lung Circ* **20**(2): 83-90; 2011. [21241961]
- Bhatti P, Doody MM, Alexander BH, Yuenger J, Simon SL, Weinstock RM, Rosenstein M, Stovall M, Abend M, Preston DL, Pharoah P, Struewing JP and Sigurdson AJ. Breast cancer risk polymorphisms and interaction with ionizing radiation among U.S. radiologic technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**(8): 2007-2011; 2008. [18708391]
- 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 and Sigurdson AJ. Retrospective biodosimetry among United States radiologic technologists. *Radiat Res* **167**(6): 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 and Sigurdson AJ. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int J Cancer* **122**(1): 177-182; 2008. [17764108]
- Bi L, Li WB, Tschiersch J and Li JL. Age and sex dependent inhalation doses to members of the public from indoor thoron progeny. *J Radiol Prot* **30**(4): 639-658; 2010. [21149944]
- Bigsby RM, Valluri S, Lopez J, Mendonca MS, Caperell-Grant A, DesRosiers C and Dynlacht JR. Ovarian hormone modulation of radiation-induced cataractogenesis: dose-response studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**(7): 3304-3310; 2009. [19255148]
- Bingham D, Harrison JD and 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**(2): 235-248; 1997. [9269317]
- Bithell JF, Dutton SJ, Draper GJ and Neary NM. Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *Bmj* **309**(6953): 501-505; 1994. [8086902]
- Bithell JF and Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* **31**(3): 271-287; 1975. [1156514]
- Bithell JF and Stiller CA. A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying. *Stat Med* **7**(8): 857-864; 1988. [3413365]
- Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM, Smastuen MC, Fossa SD and Saeter G. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* **47**(8): 1475-1482; 2008. [18607853]
- Black C, de Verteuil R, Walker S, Ayres J, Boland A, Bagust A and Waugh N. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* **62**(2): 131-138; 2007. [17287305]

Black RJ, Sharp L, Finlayson AR and Harkness EF. Cancer incidence in a population potentially exposed to radium-226 at Dalgety Bay, Scotland. *Br J Cancer* **69**(1): 140-143; 1994. [8286196]

Black RJ, Urquhart JD, Kendrick SW, Bunch KJ, Warner J and Jones DA. Incidence of leukaemia and other cancers in birth and schools cohorts in the Dounreay area. *Bmj* **304**(6839): 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 and Tzonou A. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int J Cancer* **106**(6): 946-952; 2003. [12918075]

Blettner M, Zeeb H, Langner I, Hammer GP and Schafft T. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. *Am J Epidemiol* **156**(6): 556-565; 2002. [12226003]

Bohicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M and Axelson O. Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. *Int J Cancer* **114**(6): 983-991; 2005. [15645434]

Boerma M and Hauer-Jensen M. Potential targets for intervention in radiation-induced heart disease. *Curr Drug Targets* **11**(11): 1405-1412; 2010. [20583977]

Boffetta P, Stellman SD and Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* **43**(4): 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 and Bonassi S. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe. *Am J Epidemiol* **165**(1): 36-43; 2007. [17071846]

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. *Clin Genet* **78**(4):

364-372; 2010. [20569256]

Boice JD. Uncertainties in studies of low statistical power. *J Radiol Prot* **30**(2): 115-120; 2010. [20548136]

Boice JD, Jr. Lauriston S. Taylor lecture: radiation epidemiology--the golden age and future challenges. *Health Phys* **100**(1): 59-76; 2011. [21399414]

Boice JD, Jr., Cohen SS, Mumma MT, Chadda B and Blot WJ. Mortality among residents of Uravan, Colorado who lived near a uranium mill, 1936-84. *J Radiol Prot* **27**(3): 299-319; 2007. [17768330]

Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Dupree Ellis E, Eckerman KF, Leggett RW, Boecker BB, Brill AB and Henderson BE. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999. *Radiat Res* **166**(1 Pt 1): 98-115; 2006. [16808626]

Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, Curtis RE, Flannery JT and et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* **74**(5): 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 and et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* **116**(1): 3-55; 1988. [3186929]

Boice JD and Hutchison GB. Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer: ten-year follow-up of an international study. *J Natl Cancer Inst* **65**(1): 115-129; 1980. [6993742]

Boice JD, Jr. and Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* **59**(4): 227-233; 1999. [10331524]

Boice JD, Jr., Morin MM, Glass AG, Friedman GD, Stovall M, Hoover RN and Fraumeni JF, Jr. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Jama* **265**(10): 1290-1294; 1991. [2053936]

Boice JD, Jr., Mumma M, Schweitzer S and Blot WJ. Cancer mortality in a Texas

- county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. J Radiol Prot **23**(3): 247-262; 2003. [14582717]
- Boice JD, Jr., Mumma MT and Blot WJ. Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950-2000. Health Phys **90**(5): 431-445; 2006. [16607175]
- Boice JD, Jr., Mumma MT and 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**(6): 711-726; 2007. [17523851]
- Boice JD, Jr., Mumma MT, Blot WJ and Heath CW, Jr. Childhood cancer mortality in relation to the St Lucie nuclear power station. J Radiol Prot **25**(3): 229-240; 2005. [16286687]
- Boice JD, Jr., Rosenstein M and Trout ED. Estimation of breast doses and breast cancer risk associated with repeated fluoroscopic chest examinations of women with tuberculosis. Radiat Res **73**(2): 373-390; 1978. [635114]
- Boivin JF, Hutchison GB, Evans FB, Abou-Daoud KT and Junod B. Leukemia after radiotherapy for first primary cancers of various anatomic sites. Am J Epidemiol **123**(6): 993-1003; 1986. [3706285]
- Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH and Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer **69**(5): 1241-1247; 1992. [1739922]
- Boivin JF, Hutchison GB, Lyden M, Godbold J, Chorosh J and Schottenfeld D. Second primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst **72**(2): 233-241; 1984. [6420598]
- Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, Zanke B, Tan CT, Fuller LM, Mauch P and et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst **87**(10): 732-741; 1995. [7563150]
- Bolling T and Willich N. Long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer: the problem of retrospective estimated radiation doses. J

Clin Oncol **28**(25): e436; author reply e437-438; 2010. [20566992]

Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, Stromberg U, Vermeulen R, Znaor A, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Gundy S, Hansteen IL, Knudsen LE, Lazutka J, Rossner P, Sram RJ and 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**(6): 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, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H and Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* **28**(3): 625-631; 2007. [16973674]

Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, Zablotska LB, Tereschenko VP, McConnell RJ, Zamotaeva GA, O'Kane P, Bouville AC, Chaykovskaya LV, Greenebaum E, Paster IP, Shpak VM and Ron E. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chornobyl accident. *Environ Health Perspect* **119**(7): 933-939; 2011. [21406336]

Brenner D, Elliston C, Hall E and Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* **176**(2): 289-296; 2001. [11159059]

Bridges BA. COMARE 10th Report "The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain. COMARE 10th Report 2005. [READID2206050]

Brill AB, Stabin M, Bouville A and Ron E. Normal organ radiation dosimetry and associated uncertainties in nuclear medicine, with emphasis on iodine-131. *Radiat Res* **166**(1 Pt 2): 128-140; 2006. [16808602]

Brooks AL, Eberlein PE, Couch LA and 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**(5): 458-469; 2009. [19820455]

- Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC and Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **93**(2): 504-515; 2008. [18029468]
- Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, Schairer C, Hall P, Storm H, Pukkala E, Langmark F, Kaijser M, Andersson M, Joensuu H, Fossa SD and Travis LB. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* **106**(3): 439-451; 2007. [17277968]
- Brown LM, Pottern LM and Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* **46**(9): 4812-4816; 1986. [3731127]
- Bunch KJ, Muirhead CR, Draper GJ, Hunter N, Kendall GM, O'Hagan JA, Phillipson MA, Vincent TJ and Zhang W. Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study. *Br J Cancer* **100**(1): 213-218; 2009. [19127273]
- Burma S, Chen BP, Murphy M, Kurimasa A and Chen DJ. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J Biol Chem* **276**(45): 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**(4): 286; author reply 286-287; 2008. [18349158]
- Cadwell KK, Whitehouse CA, Tarone RE and 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**(1): 101-106; 2008. [18309199]
- Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J and 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**(2): 117-132; 1995. [7724726]
- Cardis E and Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **23**(4): 251-260; 2011. [21396807]

Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksioutov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E, Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S and Williams D. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* **97**(10): 724-732; 2005. [15900042]

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 and Veress K. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Bmj* **331**(7508): 77; 2005. [15987704]

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 and 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**(4): 396-416; 2007. [17388693]

Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V and Smith P. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res* **138**(2): 224-238; 1994. [8183992]

Carr ZA, Kleinerman RA, Stovall M, Weinstock RM, Griem ML and Land CE. Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer. *Radiat Res*

157(6): 668-677; 2002. [12005546]

Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML and Mabuchi K. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61**(3): 842-850; 2005. [15708264]

Cartwright RA, Dovey GJ, Kane EV and Gilman EA. The onset of the excess of childhood cancer in Seascale, Cumbria. *J Public Health Med* **23**(4): 314-322; 2001. [11873895]

Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, Robison LL and Hudson MM. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* **117**(6): 1806-1816; 2011. [21037086]

Charles MW. Radon exposure of the skin: I. Biological effects. *J Radiol Prot* **27**(3): 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**(3): 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 and Travis LB. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* **99**(21): 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 and Engels EA. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* **27**(6): 967-973; 2009. [19114696]

Checkoway H, Mathew RM, Shy CM, Watson JE, Jr., Tankersley WG, Wolf SH, Smith JC and Fry SA. Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory. *Br J Ind Med* **42**(8): 525-533; 1985. [4016003]

Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ and Cragle DL. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant.

- Am J Epidemiol **127**(2): 255-266; 1988. [3337081]
- Chen J. Radon measurement in Canada with electret ion chambers. Health Phys **93**(2): 161-164; 2007. [17622821]
- Chen J, Dessau JC, Frenette E, Moir D and Cornett RJ. Preliminary assessment of thoron exposure in Canada. Radiat Prot Dosimetry **141**(4): 322-327; 2010. [20966201]
- Chen J, Schroth E, MacKinlay E, Fife I, Sorimachi A and Tokonami S. Simultaneous ²²²Rn and ²²⁰Rn measurements in Winnipeg, Canada. Radiat Prot Dosimetry **134**(2): 75-78; 2009. [19386773]
- Chen J, Walker B, Sorimachi A, Takahashi H and Tokonami S. An investigation on radon and thoron response of alpha-track detectors used in the Winnipeg case-control study. Radiat Prot Dosimetry **138**(1): 83-86; 2010. [19778938]
- Chen J, Zhang W, Sandles DG, Timmins R and Verdecchia K. ²¹⁰Pb concentration in household dust: a potential indicator of long-term indoor radon exposure. Radiat Environ Biophys **48**(4): 427-432; 2009. [19756686]
- Cherrie JW, Van Tongeren M and Semple S. Exposure to occupational carcinogens in great britain. Ann Occup Hyg **51**(8): 653-664; 2007. [17974550]
- Chodick G, Bekiroglu N, Hauptmann M, Alexander BH, Freedman DM, Doody MM, Cheung LC, Simon SL, Weinstock RM, Bouville A and 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**(6): 620-631; 2008. [18664497]
- Chodick G, Ronckers CM, Shalev V and Ron E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. Isr Med Assoc J **9**(8): 584-587; 2007. [17877063]
- Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch SC and Otake M. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in adult health study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat Res **96**(3): 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 and 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**(6): 698-710; 2008. [19138037]

Chylack LT, Jr., Peterson LE, Feiveson AH, Wear ML, Manuel FK, Tung WH, Hardy DS, Marak LJ and 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**(1): 10-20; 2009. [19580503]

Ciraj-Bjelac O, Rehani MM, Sim KH, Liew HB, Vano E and Kleiman NJ. Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? *Catheter Cardiovasc Interv* **76**(6): 826-834; 2010. [20549683]

Clapp RW, Cobb S, Chan and Walker B, Jr. Leukaemia near Massachusetts nuclear power plant. *Lancet* **2**(8571): 1324-1325; 1987. [2890916]

COMARE. COMARE 14th Report: Further consideration of the incidence of childhood leukaemia around nuclear power plants in Great Britain. *J Radiol Prot* **31**(2): 269-271 2011. [REAI2211017]

Conard RA, Dobyns BM and Sutow WW. Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *Jama* **214**(2): 316-324; 1970. [5469070]

Conard RA, Meyer LM, Sutow WW, Robertson JS, Rall JE, Robbins J, Jesseph JE, Deisher JB, Hicking A, Lanwi I, Gusmano EA and Eicher M. Medical survey of the people of Rongelap and Utirik Islands eleven and twelve years after exposure to fallout radiation (March 1965 and March 1966). Tech Rep Brookhaven Natl Lab: 1-163; 1964. [5298138]

Conard RA, Rall JE and Sutow WW. Thyroid nodules as a late sequela of radioactive fallout, In a Marshall Island population exposed in 1954. *N Engl J Med* **274**(25): 1391-1399; 1966. [5933728]

Cook-Mozaffari P, Darby S and Doll R. Cancer near potential sites of nuclear installations. *Lancet* **2**(8672): 1145-1147; 1989. [2572858]

- Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R, Forman D, Hermon C, Pike MC and 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**(3): 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 and Vineis P. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology* **12**(1): 78-87; 2001. [11138825]
- Court Brown WM and Doll R. Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Br Med J* **2**(5090): 181-187; 1958. [13560819]
- Court Brown WM, Doll R and Hill RB. Incidence of leukaemia after exposure to diagnostic radiation in utero. *Br Med J* **2**(5212): 1539-1545; 1960. [13695977]
- Cowell JK, Morris JA and Tawn EJ. Analysis of the RB1 gene in children with retinoblastoma having residential connections to West Cumbria, England. *J Radiol Prot* **25**(1): 89-92; 2005. [15798281]
- Craft AW and Birch JM. Childhood cancer in Cumbria. *Lancet* **2**(8362): 1299; 1983. [6139631]
- Craft AW, Parker L, Openshaw S, Charlton M, Newell J, Birch JM and Blair V. Cancer in young people in the north of England, 1968-85: analysis by census wards. *J Epidemiol Community Health* **47**(2): 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. and Boice JD, Jr. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **336**(13): 897-904; 1997. [9070469]
- Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. *N Engl J Med* **304**(4): 204-210; 1981. [7442744]
- Cuzick J and De Stavola B. Multiple myeloma--a case-control study. *Br J Cancer* **57**(5): 516-520; 1988. [3395559]

- da Motta LC, Horta Jda S and Tavares MH. Prospective epidemiological study of thorotrast-exposed patients in Portugal. *Environ Res* **18**(1): 152-172; 1979. [499134]
- Dalager NA, Kang HK and Mahan CM. Cancer mortality among the highest exposed US atmospheric nuclear test participants. *J Occup Environ Med* **42**(8): 798-805; 2000. [10953817]
- Damber L, Larsson LG, Johansson L and 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**(6): 713-719; 1995. [7576736]
- Dancause KN, Yevtushok L, Lapchenko S, Shumlyansky I, Shevchenko G, Wertelecki W and Garruto RM. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia region of Ukraine: implications for birth defects. *Am J Hum Biol* **22**(5): 667-674; 2010. [20737614]
- Daniels RD and 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**(3): 275-289; 2005. [15769802]
- Daniels RD and Schubauer-Berigan MK. A meta-analysis of leukaemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation. *Occup Environ Med* **68**(6): 457-464; 2011. [20935290]
- Darby S. Residential radon, smoking and lung cancer. *Radiat Res* **163**(6): 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 and Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Bmj* **330**(7485): 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 and 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 and Doll R. Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *Br J Cancer* **78**(3): 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 and Shore RE. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76**(3): 656-665; 2010. [20159360]
- Darby SC and Doll R. Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* **294**(6572): 603-607; 1987. [3103820]
- Darby SC, Doll R, Gill SK and Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* **55**(2): 179-190; 1987. [3814487]
- Darby SC, Kendall GM, Fell TP, Doll R, Goodill AA, Conquest AJ, Jackson DA and 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**(6918): 1530-1535; 1993. [8274923]
- Darby SC, Kendall GM, Fell TP, O'Hagan JA, Muirhead CR, Ennis JR, Ball AM, Dennis JA and 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**(6618): 332-338; 1988. [3125884]
- Darby SC, McGale P, Taylor CW and 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(8): 557-565; 2005. [16054566]

Darby SC, Nakashima E and 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): 1-21; 1985. [3859683]

Darby SC, Olsen JH, Doll R, Thakrar B, Brown PD, Storm HH, Barlow L, Langmark F, Teppo L and Tulinus H. Trends in childhood leukaemia in the Nordic countries in relation to fallout from atmospheric nuclear weapons testing. *Bmj* **304**(6833): 1005-1009; 1992. [1586779]

Darby SC, Reeves G, Key T, Doll R and Stovall M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* **56**(6): 793-801; 1994. [8119768]

Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, Morrison HI, Tirmarche M, Tomasek L, Radford EP and et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* **87**(5): 378-384; 1995. [7853419]

Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B and Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiat Res* **175**(6): 790-796; 2011. [21466382]

Davis FG, Boice JD, Jr., Hrubec Z and Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* **49**(21): 6130-6136; 1989. [2790825]

Day TK, Zeng G, Hooker AM, Bhat M, Scott BR, Turner DR and Sykes PJ. Extremely low priming doses of X radiation induce an adaptive response for chromosomal inversions in pKZ1 mouse prostate. *Radiat Res* **166**(5): 757-766; 2006. [17067212]

Day TK, Zeng G, Hooker AM, Bhat M, Scott BR, Turner DR and 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**(6): 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 and van Leeuwen FE. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* **27**(26): 4239-4246; 2009. [19667275]
- de Gonzalez AB, Kim KP and Samet JM. Radiation-induced cancer risk from annual computed tomography for patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* **176**(10): 970-973; 2007. [17717201]
- de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, Aldrich J, Coxson HO and Sin DD. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med* **173**(2): 199-203; 2006. [16254271]
- de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, Bost-Bezeaud F, Petitdidier P, Paoaafaite J, Teuri J, Iltis J, Bouville A, Cardis E, Hill C and Doyon F. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *Br J Cancer* **103**(7): 1115-1121; 2010. [20808313]
- DeLongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y and Preston DL. Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992. *Radiat Res* **147**(3): 385-395; 1997. [9052687]
- Diamond EL, Schmerler H and Lilienfeld AM. The relationship of intra-uterine radiation to subsequent mortality and development of leukemia in children. A prospective study. *Am J Epidemiol* **97**(5): 283-313; 1973. [4701674]
- DiCarlo AL, Hatchett RJ, Kaminski JM, Ledney GD, Pellmar TC, Okunieff P and 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**(6): 712-721; 2008. [18494548]
- Dickinson HO, Hodgson JT and 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**(4): 385-403; 2003. [14750687]
- Dickinson HO and Parker L. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children of male Sellafield radiation workers. *Int J Cancer* **99**(3): 437-444; 2002.

[11992415]

Dieckmann H. Haufung von Leukamieerkrankungen in der Elbmarsch. *Gesundh-Wes* **54**: 592-596 1992. [REID2192014]

Docherty Z, Georgiou A, Langman C, Kesterton I, Rose S, Camplejohn R, Ball J, Barwell J, Gilchrist R, Pango L, Berg J and Hodgson S. Is chromosome radiosensitivity and apoptotic response to irradiation correlated with cancer susceptibility? *Int J Radiat Biol* **83**(1): 1-12; 2007. [17357435]

Doll R, Evans HJ and Darby SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* **367**(6465): 678-680; 1994. [8107860]

Doll R and Smith PG. The long-term effects of x irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. *Br J Radiol* **41**(485): 362-368; 1968. [5647999]

Doll R and Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* **70**: 130-139; 1997. [9135438]

Donnelly EH, Smith JM, Farfan EB and Ozcan I. Prenatal radiation exposure: background material for counseling pregnant patients following exposure to radiation. *Disaster Med Public Health Prep* **5**(1): 62-68; 2011. [21402828]

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 and Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* **20**(16): 3484-3494; 2002. [12177110]

Douglas AJ, Omar RZ and Smith PG. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* **70**(6): 1232-1243; 1994. [7981083]

Dousset M. Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys* **56**(6): 875-884; 1989. [2722510]

Doyle P, Maconochie N, Roman E, Davies G, Smith PG and Beral V. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report

from the nuclear industry family study. *Lancet* **356**(9238): 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 and Vincent TJ. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *Bmj* **315**(7117): 1181-1188; 1997. [9393219]

Draper GJ, Stiller CA, Cartwright RA, Craft AW and Vincent TJ. Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-90. *Bmj* **306**(6870): 89-94; 1993. [8435648]

Drozdovitch V, Khrouch V, Maceika E, Zvonova I, Vlasov O, Bratilova A, Gavrilin Y, Goulko G, Hoshi M, Kesminiene A, Shinkarev S, Tenet V, Cardis E and Bouville A. Reconstruction of radiation doses in a case-control study of thyroid cancer following the Chernobyl accident. *Health Phys* **99**(1): 1-16; 2010. [20539120]

Dumon-Jones V, Frappart PO, Tong WM, Sajithlal G, Hulla W, Schmid G, Herceg Z, Digweed M and Wang ZQ. Nbn heterozygosity renders mice susceptible to tumor formation and ionizing radiation-induced tumorigenesis. *Cancer Res* **63**(21): 7263-7269; 2003. [14612522]

Dunster HJ, Howells H and Templeton WL. District surveys following the Windscale incident, October 1957. 1958. *J Radiol Prot* **27**(3): 217-230; 2007. [17768325]

Edwards AA. The use of chromosomal aberrations in human lymphocytes for biological dosimetry. *Radiat Res* **148**(5 Suppl): 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 and Voisin P. Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry* **113**(4): 396-402; 2005. [15928034]

Eidemuller M, Ostroumova E, Krestinina L, Akleyev A and Jacob P. Analysis of solid cancer mortality in the techa river cohort using the two-step clonal expansion model. *Radiat Res* **169**(2): 138-148; 2008. [18220471]

- Eidemuller M, Ostroumova E, Krestinina L, Epiphanova S, Akleyev A and Jacob P. Comparison of mortality and incidence solid cancer risk after radiation exposure in the Techa River Cohort. *Radiat Environ Biophys* **49**(3): 477-490; 2010. [20461395]
- Einstein AJ, Henzlova MJ and Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *Jama* **298**(3): 317-323; 2007. [17635892]
- Emirhan ME and Ozben CS. Assessment of radiological risk factors in the Zonguldak coal mines, Turkey. *J Radiol Prot* **29**(4): 527-534; 2009. [19923646]
- Enstrom JE. Cancer mortality patterns around the San Onofre nuclear power plant, 1960-1978. *Am J Public Health* **73**(1): 83-92; 1983. [6848003]
- Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. *Eur J Cancer* **29A**(2): 259-263; 1993. [8422292]
- Ewings PD, Bowie C, Phillips MJ and Johnson SA. Incidence of leukaemia in young people in the vicinity of Hinkley Point nuclear power station, 1959-86. *Bmj* **299**(6694): 289-293; 1989. [2504406]
- Faber M. Twenty-eight years of continuous follow-up of patients injected with thorotrast for cerebral angiography. *Environ Res* **18**(1): 37-43; 1979. [499142]
- Faheem M, Mati N and Matiullah. Seasonal variation in indoor radon concentrations in dwellings in six districts of the Punjab province, Pakistan. *J Radiol Prot* **27**(4): 493-500; 2007. [18268380]
- Fairlie I. Childhood cancers near German nuclear power stations: hypothesis to explain the cancer increases. *Med Confl Surviv* **25**(3): 206-220; 2009. [19813417]
- Fairlie I. Childhood cancers near German nuclear power stations: the ongoing debate. *Med Confl Surviv* **25**(3): 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**(2): 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 and Wilcox HB. An overview of the North American residential radon and lung cancer case-control studies. *J Toxicol Environ Health A* **69**(7): 599-631; 2006. [16608829]

Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EF, Neuberger JS and Lynch CF. The Iowa radon lung cancer study--phase I: Residential radon gas exposure and lung cancer. *Sci Total Environ* **272**(1-3): 67-72; 2001. [11379939]

Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, Platz CE, Robinson RA, Woolson RF and Lynch CF. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* **151**(11): 1091-1102; 2000. [10873134]

Finger PT, Chin KJ, Yu GP and Patel NS. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **80**(3): 800-806; 2011. [20615627]

Fletcher AE. Free radicals, antioxidants and eye diseases: evidence from epidemiological studies on cataract and age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* **44**(3): 191-198; 2010. [20829643]

Flodin U, Fredriksson M and Persson B. Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood, and creosote: a case-referent study. *Am J Ind Med* **12**(5): 519-529; 1987. [2446496]

Ford DD, Paterson JC and Treuting WL. Fetal exposure to diagnostic x rays, and leukemia and other malignant diseases in childhood. *J Natl Cancer Inst* **22**(6): 1093-1104; 1959. [13665336]

Forman D, Cook-Mozaffari P, Darby S, Davey G, Stratton I, Doll R and Pike M. Cancer near nuclear installations. *Nature* **329**(6139): 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 and Travis LB. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* **99**(7): 533-544; 2007. [17405998]

Fraser P, Carpenter L, Maconochie N, Higgins C, Booth M and Beral V. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-86. *Br J Cancer* **67**(3): 615-624; 1993. [8439513]

Freedman DM, Sigurdson A, Rao RS, Hauptmann M, Alexander B, Mohan A, Morin Doody M and Linet MS. Risk of melanoma among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* **103**(4): 556-562; 2003. [12478675]

Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol* **15**(3): 424-426; 1986. [3771083]

Frome EL, Cragle DL and McLain RW. Poisson regression analysis of the mortality among a cohort of World War II nuclear industry workers. *Radiat Res* **123**(2): 138-152; 1990. [2389000]

Frome EL, Cragle DL, Watkins JP, Wing S, Shy CM, Tankersley WG and West CM. A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat Res* **148**(1): 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 and Mabuchi K. Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiat Res* **174**(1): 72-82; 2010. [20681801]

Gardner MJ, Hall AJ, Downes S and 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**(6602): 819-822; 1987. [3119057]

Gardner MJ, Hall AJ, Downes S and Terrell JD. Follow up study of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria (birth cohort). *Br Med J (Clin Res Ed)* **295**(6602): 822-827; 1987. [2823952]

Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S and Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near

- Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Bmj* **300**(6722): 423-429; 1990. [2107892]
- Gardner MJ and Winter PD. Mortality in Cumberland during 1959-78 with reference to cancer in young people around Windscale. *Lancet* **1**(8370): 216-217; 1984. [6141349]
- Gilbert ES. Mortality of workers at the Oak Ridge National Laboratory. *Health Phys* **62**(3): 260-264; 1992. [1735649]
- Gilbert ES. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. *Am J Epidemiol* **153**(4): 319-322; discussion 323-314; 2001. [11207147]
- Gilbert ES, Cragle DL and 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**(3): 408-421; 1993. [8278584]
- Gilbert ES, Fry SA, Wiggs LD, Voelz GL, Cragle DL and 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**(1): 19-35; 1989. [2798781]
- 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. *Radiat Res* **173**(5): 659-664; 2010. [20426666]
- Gilbert ES and Marks S. An analysis of the mortality of workers in a nuclear facility. *Radiat Res* **79**(1): 122-148; 1979. [472121]
- Gilbert ES, Omohundro E, Buchanan JA and Holter NA. Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1986. *Health Phys* **64**(6): 577-590; 1993. [8491612]
- Gilbert ES, Petersen GR and Buchanan JA. Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1981. *Health Phys* **56**(1): 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 and Travis LB. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res*

159(2): 161-173; 2003. [12537521]

Gilbert ES, Thierry-Chef I, Cardis E, Fix JJ and Marshall M. External dose estimation for nuclear worker studies. *Radiat Res* **166**(1 Pt 2): 168-173; 2006. [16808605]

Gilbert M, Thimus D, Malaise J, France FR, Camberlin C, Mertens I, de Burbure CY, Mourad M, Squifflet JP and 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**(3): 318-322; 2008. [18710106]

Giles D, Hewitt D, Stewart A and Webb J. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* **271**(6940): 447; 1956. [13358242]

Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar BA, Payne D, Gospodarowicz MK, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Simpson R and Tsang RW. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81**(4): e659-666; 2011. [21640514]

Goel R, Olshan AF, Ross JA, Breslow NE and 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**(6): 957-963; 2009. [19199107]

Gong G, Whittemore AS, West D and Moore DH, 2nd. Cutaneous melanoma at Lawrence Livermore National Laboratory: comparison with rates in two San Francisco bay area counties. *Cancer Causes Control* **3**(3): 191-197; 1992. [1610965]

Graham S, Levin ML, Lilienfeld AM, Schuman LM, Gibson R, Dowd JE and 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 and Colton T. An investigation of bias in a study of nuclear shipyard workers. *Am J Epidemiol* **121**(2): 301-308; 1985. [4014121]

Gribbin MA, Weeks JL and 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**(3): 375-380; 1993. [8451390]
- Griem ML, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., Stovall M, Shefner D and Lubin JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst* **86**(11): 842-849; 1994. [8182765]
- Grignard E, Gueguen Y, Grison S, Dublineau I, Gourmelon P and Souidi M. Testicular steroidogenesis is not altered by 137 cesium Chernobyl fallout, following in utero or post-natal chronic exposure. *C R Biol* **333**(5): 416-423; 2010. [20451883]
- Guey LT, Bromet EJ, Gluzman SF, Zakhozha V and Paniotto V. Determinants of participation in a longitudinal two-stage study of the health consequences of the Chernobyl 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 and de Vathaire F. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* **23**(1): 197-204; 2005. [15625374]
- Gundestrup M and Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* **354**(9195): 2029-2031; 1999. [10636367]
- Haaf HG, Kaatsch P, Keller B and Michaelis J. Jahresbericht 1990 des Kinderkrebsregisters Mainz. IMSD-Technischer Bericht [REAIID2191023]
- Haldorsen T, Reitan JB and Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline pilots. *Scand J Work Environ Health* **26**(2): 106-111; 2000. [10817375]
- Haldorsen T, Reitan JB and Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* **30**(4): 825-830; 2001. [11511611]
- Hamilton TE, van Belle G and LoGerfo JP. Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *Jama* **258**(5): 629-635; 1987. [3612986]
- Hammar N, Linnarsjo A, Alfredsson L, Dammstrom BG, Johansson M and Eliasch H.

- Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Space Environ Med* **73**(1): 2-7; 2002. [11817615]
- Hammer GP, Fehringer F, Seitz G, Zeeb H, Dulon M, Langner I and Blettner M. Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers. *Radiat Environ Biophys* **47**(1): 95-99; 2008. [17929047]
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Schneider K, Regulla DF, Zeeb H, Spix C and Blettner M. A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. *Radiat Res* **171**(4): 504-512; 2009. [19397451]
- Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R and Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **21**(9): 1825-1833; 2010. [20211871]
- Harley NH and Robbins ES. Radon and leukemia in the Danish study: another source of dose. *Health Phys* **97**(4): 343-347; 2009. [19741363]
- Harrison J, Leggett R, Lloyd D, Phipps A and Scott B. Polonium-210 as a poison. *J Radiol Prot* **27**(1): 17-40; 2007. [17341802]
- Harvey EB, Boice JD, Jr., Honeyman M and Flannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* **312**(9): 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 and 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**(3): 899-906; 2009. [19106267]
- Hatch M, Furukawa K, Brenner A, Olinjyk V, Ron E, Zablotska L, Terekhova G, McConnell R, Markov V, Shpak V, Ostroumova E, Bouville A and Tronko M. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chornobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study. *Radiat Res* **174**(6): 763-772; 2010. [21128800]
- Hatch MC, Beyea J, Nieves JW and Susser M. Cancer near the Three Mile Island nuclear plant: radiation emissions. *Am J Epidemiol* **132**(3): 397-412;

discussion 413-397; 1990. [2389745]

Hatcher JL, Baris D, Olshan AF, Inskip PD, Savitz DA, Swanson GM, Pottern LM, Greenberg RS, Schwartz AG, Schoenberg JB and Brown LM. Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* **12**(8): 755-761; 2001. [11562116]

Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM, Linet MS and Mabuchi K. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am J Epidemiol* **157**(3): 239-248; 2003. [12543624]

Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, Mabuchi K, Ron E, Kodama K and Tokuoka S. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. *Cancer* **116**(7): 1646-1655; 2010. [20120034]

Hayata I, Wang C, Zhang W, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Wei L and Sugahara T. Effect of high-level natural radiation on chromosomes of residents in southern China. *Cytogenet Genome Res* **104**(1-4): 237-239; 2004. [15162045]

Heasman MA, Kemp IW, Urquhart JD and Black R. Childhood leukaemia in northern Scotland. *Lancet* **1**(8475): 266; 1986. [2868270]

Heiervang KS, Mednick S, Sundet K and Rund BR. The Chernobyl accident and cognitive functioning: a study of Norwegian adolescents exposed in utero. *Dev Neuropsychol* **35**(6): 643-655; 2010. [21038158]

Heiervang KS, Mednick S, Sundet K and Rund BR. Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence. *Scand J Psychol* **51**(3): 210-215; 2010. [20338021]

Heikkinen MS and Harley NH. Calculation of the air concentrations of serially decaying nuclides--a new method applied to radon progeny. *Health Phys* **80**(3): 251-254; 2001. [11219537]

Heinavaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurttio P and Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* **21**(4): 587-595; 2010.

[20037792]

Henderson MA, Valluri S, DesRosiers C, Lopez JT, Batuello CN, Caperell-Grant A, Mendonca MS, Powers EM, Bigsby RM and Dynlacht JR. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat Res* **172**(1): 129-133; 2009. [19580515]

Henshaw DL, Eatough JP and Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet* **335**(8696): 1008-1012; 1990. [1970069]

Herrinton LJ, Demers PA, Koepsell TD, Weiss NS, Daling JR, Taylor JW, Lyon JL, Swanson GM and Greenberg RS. Epidemiology of the M-component immunoglobulin types of multiple myeloma. *Cancer Causes Control* **4**(2): 83-92; 1993. [8481497]

Hess J, Thomas G, Braselmann H, Bauer V, Bogdanova T, Wienberg J, Zitzelsberger H and Unger K. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(23): 9595-9600; 2011. [21606360]

Hiatt RA and Fireman B. The possible effect of increased surveillance on the incidence of malignant melanoma. *Prev Med* **15**(6): 652-660; 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**(4459): 877-880; 1980. [7403855]

Hill C and Laplanche A. Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites. *Nature* **347**(6295): 755-757; 1990. [2234049]

Hilson A. Prostatic cancer and radionuclides. Evidence implicates zinc-65. *Bmj* **308**(6923): 268; 1994. [8111266]

Hisada M, Chen BE, Jaffe ES and 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**(3): 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 and Travis LB. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **25**(12): 1489-1497; 2007. [17372278]
- Hoffmann W, Dieckmann H, Dieckmann H and Schmitz-Feuerhake I. A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in northern Germany. *Arch Environ Health* **52**(4): 275-280; 1997. [9210727]
- Hoffmann W, Kranefeld A and 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 and Schmitz-Feuerhake I. How radiation-specific is the dicentric assay? *J Expo Anal Environ Epidemiol.* **9**(2): 113-133; 1999. [REAIID2199113]
- Hoffmann W, Terschueren C and Richardson DB. Childhood leukemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. *Environ Health Perspect* **115**(6): 947-952; 2007. [17589605]
- Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG and et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* **83**(15): 1072-1077; 1991. [1875414]
- Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Ericsson UB, Cederquist ES, Lidberg ME, Lindberg RS, Wicklund HV and et al. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of 131I. *J Natl Cancer Inst* **81**(4): 302-306; 1989. [2913329]
- Hooker AM, Bhat M, Day TK, Lane JM, Swinburne SJ, Morley AA and Sykes PJ. The linear no-threshold model does not hold for low-dose ionizing radiation. *Radiat Res* **162**(4): 447-452; 2004. [15447037]
- Hopton PA, McKinney PA, Cartwright RA, Mann JR, Birch JM, Hartley AL, Waterhouse JA, Johnston HE, Draper GJ and Stiller CA. X-rays in pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet* **2**(8458): 773; 1985. [2864498]
- Howard JE, Vaswani A and Heotis P. Thyroid disease among the Rongelap and Utirik

- population--an update. *Health Phys* **73**(1): 190-198; 1997. [9199229]
- 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 and Travis LB. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Ann Epidemiol* **18**(5): 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 and Travis LB. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376,825 women. *Breast Cancer Res Treat* **105**(3): 359-368; 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**(3): 295-304; 1995. [7761580]
- Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ, Egel J and 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**(5): 517-526; 2004. [15624306]
- Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc* **4**(4): 316-320; 2007. [17652493]
- Huizink AC, Bartels M, Rose RJ, Pulkkinen L, Eriksson CJ and Kaprio J. Chernobyl exposure as stressor during pregnancy and hormone levels in adolescent offspring. *J Epidemiol Community Health* **62**(4): e5; 2008. [18365332]
- Hyer SL, Pratt B, Newbold K and Hamer CL. Outcome of Pregnancy After Exposure to Radioiodine In Utero. *Endocr Pract*: 1-10; 2011. [21247851]
- Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M and 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**(2): 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 and

- Eguchi K. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero. *J Clin Endocrinol Metab* **93**(5): 1641-1648; 2008. [18319305]
- Inskip H, Beral V, Fraser P, Booth M, Coleman D and 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**(3): 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 and et al. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* **135**(1): 108-124; 1993. [8327655]
- Irgens A, Irgens LM, Reitan JB, Haldorsen T and Tveten U. Pregnancy outcome among offspring of airline pilots and cabin attendants. *Scand J Work Environ Health* **29**(2): 94-99; 2003. [12718494]
- Irvine D and Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. *Aviat Space Environ Med* **70**(6): 548-555; 1999. [10373044]
- Ishikawa T, Tokonami S and Nemeth C. Calculation of dose conversion factors for thoron decay products. *J Radiol Prot* **27**(4): 447-456; 2007. [18268375]
- Ivanov VK, Chekin SY, Kashcheev VV, Maksoutov MA and Tumanov KA. Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia. *Radiat Environ Biophys* **47**(4): 463-467; 2008. [18551301]
- Ivanov VK, Chekin SY, Parshin VS, Vlasov OK, Maksoutov MA, Tsyb AF, Andreev VA, Hoshi M, Yamashita S and 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**(1): 16-22; 2005. [15596986]
- Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori T, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K and Tomonaga M. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* **29**(4): 428-434; 2011. [21149671]

- 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 and Matsudaira H. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res* **159**(2): 228-238; 2003. [12537528]
- Iwasaki T, Nishizawa K and Murata M. Leukaemia and lymphoma mortality in the vicinity of nuclear power stations in Japan, 1973-1987. *J. Radiol. Prot.* **15**: 271-288 1995. [REAIID2195024]
- Iwasaki T, Takashima Y, Suzuki T, Yoshida MA and Hayata I. The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low-dose gamma rays. *Radiat Res* **175**(2): 208-213; 2011. [21268714]
- Jablon S, Hrubec Z and Boice JD, Jr. Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *Jama* **265**(11): 1403-1408; 1991. [1999880]
- Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Chepurniy M, Demidchik Y, Gavrillin Y, Kenigsberg J, Meckbach R, Schotola C, Shinkarev S, Tronko MD, Ulanovsky A, Vavilov S and Walsh L. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res* **165**(1): 1-8; 2006. [16392956]
- Jacob S, Michel M, Spaulding C, Boveda S, Bar O, Brezin AP, Streho M, Maccia C, Scanff P, Laurier D and Bernier MO. Occupational cataracts and lens opacities in interventional cardiology (O'CLOC study): are X-Rays involved? Radiation-induced cataracts and lens opacities. *BMC Public Health* **10**: 537; 2010. [20825640]
- Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM and de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* **20**(11): 2547-2556; 2010. [20582702]
- Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl Disaster and LNT. *Dose Response* **8**(2): 148-171; 2010. [20585443]
- Jin YW, Jeong M, Moon K, Jo MH and Kang SK. Ionizing radiation-induced diseases in Korea. *J Korean Med Sci* **25**(Suppl): S70-76; 2010. [21258594]

- Johnson CJ. Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from the Nevada Test Site. *Jama* **251**(2): 230-236; 1984. [6690781]
- Johnson KJ, Alexander BH, Doody MM, Sigurdson AJ, Linet MS, Spector LG, Hoffbeck W, Simon SL, Weinstock RM and Ross JA. Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists. *Br J Cancer* **99**(3): 545-550; 2008. [18665174]
- Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R and Michaelis J. An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* **9**(5): 529-533; 1998. [9934718]
- Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Miesner A, Hoisl M, Schuz J and Michaelis J. German case control study on childhood leukaemia--basic considerations, methodology and summary of the results. *Klin Padiatr* **210**(4): 185-191; 1998. [9743951]
- Kaatsch P, Spix C, Schmiedel S, Schulze-Rath R, Mergenthaler A and Blettner M. Epidemiological Study on Childhood Cancer in the Vicinity of Nuclear Power Plants (KiKK-Study). *UFOPLAN/Vorhaben StSch* **4334**; 2007. [REAI2207235]
- Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S and Blettner M. Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int J Cancer* **122**(4): 721-726; 2008. [18067131]
- Kaji M, Tango T, Asukata I, Tajima N, Yamamoto K, Yamamoto Y and Hokari M. Mortality experience of cockpit crewmembers from Japan Airlines. *Aviat Space Environ Med* **64**(8): 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 and et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* **322**(1): 7-13; 1990. [2403650]
- Kapdan E, Altinsoy N, Karahan G and Taskin H. Determination of the health hazards due to background radiation sources in the city of Adapazari, Northwestern Turkey. *Isotopes Environ Health Stud* **47**(1): 93-100; 2011. [21390991]
- Kaplan HS. An evaluation of the somatic and genetic hazards of the medical uses of

radiation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med **80**(4): 696-706; 1958. [13583304]

Kazakov VS, Demidchik EP and Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. Nature **359**(6390): 21; 1992. [1522879]

Kendall G, Little MP and Wakeford R. Numbers and proportions of leukemias in young people and adults induced by radiation of natural origin. Leuk Res **35**(8): 1039-1043; 2011. [21334745]

Kendall GM, Muirhead CR, Darby SC, Doll R, Arnold L and O'Hagan JA. Epidemiological studies of UK test veterans: I. General description. J Radiol Prot **24**(3): 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 and et al. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. Bmj **304**(6821): 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 and Cardis E. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat Res **170**(6): 721-735; 2008. [19138033]

Khan S, Evans AA, Rorke-Adams L, Orjuela MA, Shiminski-Maher T and 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**(7): 1017-1023; 2010. [20217209]

Kinlen L. Childhood leukaemia and ordnance factories in west Cumbria during the Second World War. Br J Cancer **95**(1): 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**(6894): 1718-1721; 1993. [8343627]

- Kinlen LJ. Childhood leukaemia and non-Hodgkins lymphoma in young people living close to nuclear reprocessing sites. *Biomed Pharmacother* **47**(10): 429-434; 1993. [8061241]
- Kinlen LJ and Balkwill A. Infective cause of childhood leukaemia and wartime population mixing in Orkney and Shetland, UK. *Lancet* **357**(9259): 858; 2001. [11265959]
- Kirillov V, Kuchuro J, Tolstik S and Leonova T. An example of problems in dose reconstruction from doses formed by electromagnetic irradiation by different energy sources. *Health Phys* **98**(2): 378-382; 2010. [20065708]
- Kjeldsberg H. [Radiotherapy of leukemia in children.]. *Tidsskr Nor Laegeforen* **77**(23): 1052-1053; 1957. [13529911]
- Kneale GW and 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**(1): 124-126; 1995. [7997508]
- Koana T, Okada MO, Ogura K, Tsujimura H and Sakai K. Reduction of background mutations by low-dose X irradiation of *Drosophila* spermatocytes at a low dose rate. *Radiat Res* **167**(2): 217-221; 2007. [17390729]
- Kopecky KJ, Davis S, Hamilton TE, Saporito MS and 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**(1): 15-32; 2004. [15194919]
- Kravets AP and Pavlenko YA. Reconstruction and forecast of doses due to ingestion of ¹³⁷Cs and ⁹⁰Sr after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **47**(2): 213-223; 2008. [18273632]
- Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G and Wichmann HE. Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. *Am J Epidemiol* **153**(1): 42-52; 2001. [11159146]
- Krestinina L, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ron E and Akleyev A. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the

contaminated Techa River, 1953-2005. *Radiat Environ Biophys* **49**(2): 195-201; 2010. [20012750]

Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, Epifanova S, Degteva M, Preston D and Akleyev A. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol* **36**(5): 1038-1046; 2007. [17768163]

Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F and 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**(2): 177-185; 2010. [19855993]

Kreuzer M, Heinrich J, Wolke G, Schaffrath Rosario A, Gerken M, Wellmann J, Keller G, Kreienbrock L and Wichmann HE. Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. *Epidemiology* **14**(5): 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 and Wilcox HB. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* **16**(2): 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 and Wilcox HB. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* **69**(7): 533-597; 2006. [16608828]

Krieger N, Hiatt RA, Sagebiel RW, Clark WH, Jr. and Mihm MC, Jr. Inter-observer variability among pathologists' evaluation of malignant melanoma: effects upon an analytic study. *J Clin Epidemiol* **47**(8): 897-902; 1994. [7730893]

Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H and Ritz B. Nested case-control study of occupational physical activity and prostate cancer among workers using a job exposure matrix. *Cancer Causes Control* **19**(1): 107-114; 2008. [18064535]

Kubale TL, Daniels RD, Yiin JH, Couch J, Schubauer-Berigan MK, Kinnes GM, Silver

- SR, Nowlin SJ and Chen PH. A nested case-control study of leukemia mortality and ionizing radiation at the Portsmouth Naval Shipyard. *Radiat Res* **164**(6): 810-819; 2005. [16296888]
- Lagarde F, Axelsson G, Damber L, Mellander H, Nyberg F and Pershagen G. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology* **12**(4): 396-404; 2001. [11416777]
- Lambert JY and Cornell RG. A study of vital rates near a nuclear reactor. *Arch Environ Health* **35**(4): 235-239; 1980. [7425679]
- Land CE. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* **209**(4462): 1197-1203; 1980. [7403879]
- Land CE, Hayakawa N, Machado SG, Yamada Y, Pike MC, Akiba S and Tokunaga M. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. I. Main effects. *Cancer Causes Control* **5**(2): 157-165; 1994. [8167263]
- Land CE, Shimosato Y, Saccomanno G, Tokuoka S, Auerbach O, Tateishi R, Greenberg SD, Nambu S, Carter D, Akiba S and 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**(2): 234-243; 1993. [8387679]
- Landgren O, Pfeiffer RM, Stewart L, Gridley G, Møller H, Hemminki K, Goldin LR and Travis LB. Risk of second malignant neoplasms among lymphoma patients with a family history of cancer. *Int J Cancer* **120**(5): 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 and Linnarsjö A. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* **42**(4): 247-256; 2004. [14648170]
- Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y and Laurier D. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality

- at the French electricity company, period 1961-2003. *Int Arch Occup Environ Health* **83**(8): 935-944; 2010. [20148259]
- Leonard BE. Examination of underground miner data for radon progeny size reduction as cause of high radon "inverse" dose rate effect. *Health Phys* **93**(2): 133-150; 2007. [17622818]
- Leonard BE and 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**(11): 885-899; 2008. [19016137]
- Leppanen AP, Muikku M, Jaakkola T, Lehto J, Rahola T, Rissanen K and Tillander M. Effective half-lives of ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs in reindeer meat and in reindeer herders in Finland after the Chernobyl accident and the ensuing effective radiation doses to humans. *Health Phys* **100**(5): 468-481; 2011. [21451316]
- Letourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM and Du J. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol* **140**(4): 310-322; 1994. [8059766]
- Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B and Laurier D. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. *Health Phys* **92**(4): 371-378; 2007. [17351502]
- Lewis EB. Leukemia, Multiple Myeloma, And Aplastic Anemia In American Radiologists. *Science* **142**: 1492-1494; 1963. [14077037]
- Li CI, Nishi N, McDougall JA, Semmens EO, Sugiyama H, Soda M, Sakata R, Hayashi M, Kasagi F, Suyama A, Mabuchi K, Davis S, Kodama K and Kopecky KJ. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Res* **70**(18): 7187-7198; 2010. [20843820]
- Lin CM, Chang WP, Doyle P, Wang JD, Lee LT, Lee CL and Chen PC. Prolonged time to pregnancy in residents exposed to ionising radiation in cobalt-60-contaminated buildings. *Occup Environ Med* **67**(3): 187-195; 2010. [19773284]

- Lindberg S, Karlsson P, Arvidsson B, Holmberg E, Lunberg LM and Wallgren A. Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol* **34**(6): 735-740; 1995. [7576739]
- Linnet MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon SL and Berrington de Gonzalez A. Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. *Radiat Res* **174**(6): 793-808; 2010. [21128805]
- Linnarsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M and Eliasch H. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup Environ Med* **60**(11): 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**(3): 253-262; 2009. [19471953]
- Little MP. Exposure to radiation and higher risk of circulatory disease. *Bmj* **340**: b4326; 2010. [20075149]
- Little MP, Charles MW and Wakeford R. A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys* **68**(3): 299-310; 1995. [7860300]
- Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S and 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**(2): 139-153; 2010. [19862545]
- Lobrich M, Rief N, Kuhne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rube C and Uder M. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(25): 8984-8989; 2005. [15956203]
- Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SY, Antipchuk YY and Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **20**(3): 274-291; 2008. [18806231]

- Logue JN, Barrick MK and Jessup GL, Jr. Mortality of radiologists and pathologists in the Radiation Registry of Physicians. *J Occup Med* **28**(2): 91-99; 1986. [3950788]
- Loomis DP and Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. *Am J Ind Med* **29**(2): 131-141; 1996. [8821356]
- Lopez-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Ruiz M and 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**(10): 925-934; 1999. [10548323]
- Lubin JH. Studies of radon and lung cancer in North America and China. *Radiat Prot Dosimetry* **104**(4): 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 and et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* **87**(11): 817-827; 1995. [7791231]
- Lubin JH, Wang ZY, Boice JD, Jr., Xu ZY, Blot WJ, De Wang L and Kleinerman RA. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int J Cancer* **109**(1): 132-137; 2004. [14735479]
- Lundell M, Hakulinen T and Holm LE. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* **140**(3): 334-339; 1994. [7972685]
- Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T and Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* **145**(2): 225-230; 1996. [8606933]
- Macmahon B and Newill VA. Birth characteristics of children dying of malignant neoplasms. *J Natl Cancer Inst* **28**: 231-244; 1962. [14468028]
- Mancuso TF, Stewart A and Kneale G. Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes. *Health Phys* **33**: 369-385; 1977. [591314]
- Marks S and Gilbert ES. Cancer mortality in Hanford workers. IAEA-SM-224/509: 369-386 1978. [REAID1003271]

- Marsh JW, Bessa Y, Birchall A, Blanchardon E, Hofmann W, Nosske D and Tomasek L. Dosimetric models used in the Alpha-Risk project to quantify exposure of uranium miners to radon gas and its progeny. *Radiat Prot Dosimetry* **130**(1): 101-106; 2008. [18456899]
- Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Diamond EL and Elliott EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: deaths from all causes and from cancer. *Am J Epidemiol* **101**(3): 188-198; 1975. [1115058]
- Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Diamond EL and Elliott EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *Am J Epidemiol* **101**(3): 199-210; 1975. [1115059]
- Matanoski GM, Startwell P, Elliott E, Tonascia J and Sternberg A. Cancer risks in radiologists and radiation workers in "Epidemiology and Biological Significance" edited by Boice JD and Frameni Jr JF, Paven Press, New York, 1984. *Epidemiology and Biological Significance*: 83-96 1984. [REAIID2184011]
- McDougall JA, Sakata R, Sugiyama H, Grant E, Davis S, Nishi N, Soda M, Shimizu Y, Tatsukawa Y, Kasagi F, Suyama A, Ross P, Kopecky KJ and Li CI. Timing of menarche and first birth in relation to risk of breast cancer in A-bomb survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **19**(7): 1746-1754; 2010. [20570914]
- McGeoghegan D and Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. *J Radiol Prot* **20**(2): 111-137; 2000. [10877261]
- McGeoghegan D and 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**(3): 221-250; 2001. [11594650]
- McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S and Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *Int J Epidemiol* **37**(3): 506-518; 2008. [18319298]
- McGeoghegan D, Gillies M, Riddell AE and Binks K. Mortality and cancer morbidity experience of female workers at the British Nuclear Fuels Sellafield plant, 1946-1998. *Am J Ind Med* **44**(6): 653-663; 2003. [14635242]

- McGeoghegan D, Whaley S, Binks K, Gillies M, Thompson K and McElvenny DM. Mortality and cancer registration experience of the Sellafield workers known to have been involved in the 1957 Windscale accident: 50 year follow-up. *J Radiol Prot* **30**(3): 407-431; 2010. [20798473]
- McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JM, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Hartley AL, Hopton PA, Birch JM, Waterhouse JA and 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**(3): 279-287; 1987. [3646026]
- McLaughlin JK, Malker HS, Linet MS, Ericsson J, Stone BJ, Weiner J, Blot WJ and Fraumeni JF, Jr. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health* **43**(1): 7-10; 1988. [3355246]
- McLaughlin JR, Clarke EA, Nishri ED and Anderson TW. Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes Control* **4**(1): 51-58; 1993. [8431531]
- McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, Clarke EA and Ashmore JP. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *Bmj* **307**(6910): 959-966; 1993. [8241906]
- Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL and 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**(15): 1381-1388; 2009. [19667301]
- Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schuz J and Michaelis J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **8**(9): 793-799; 1999. [10498398]
- Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS and Berrington de Gonzalez A. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study. *Am J Epidemiol* **171**(2): 242-252; 2010. [19951937]

- Memon A, Godward S, Williams D, Siddique I and Al-Saleh K. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study. *Acta Oncol* **49**(4): 447-453; 2010. [20397774]
- Mery CM, George S, Bertagnolli MM and Raut CP. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer* **115**(18): 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 and Travis LB. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* **18**(12): 2435-2443; 2000. [10856104]
- Metz-Flamant C, Guseva Canu I and Laurier D. Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers: a review. *J Radiol Prot* **31**(1): 9-23; 2011. [21346295]
- Metz-Flamant C, Samson E, Caer-Lorho S, Acker A and Laurier D. Solid cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company. *Radiat Res* **176**(1): 115-127; 2011. [21476856]
- Michaelis J, Keller B, Haaf G and Kaatsch P. Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* **3**(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 and Karner H. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control* **8**(2): 167-174; 1997. [9134240]
- Milanov L, Dimitrov D and Danon S. Cancer incidence in Republic of Bulgaria aircrew, 1964-1994. *Aviat Space Environ Med* **70**(7): 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 and Vineis P. Occupational, environmental, and life-style factors associated with the risk of hematolymphopoietic malignancies in women. *Am J Ind Med* **36**(1):

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 and Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* **80**(5): 339-345; 2004. [15223766]

Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM, Ron E, Matanoski GM, Lubin JH, Alexander BH, Boice JD, Jr., Doody MM and Linet MS. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* **103**(2): 259-267; 2003. [12455042]

Mohner M, Gellissen J, Marsh JW and Gregoratto D. Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Phys* **99**(3): 314-321; 2010. [20699692]

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**(1): 152-168; 1990. [2202420]

Monson RR and MacMahon B. Prenatal X-ray exposure and cancer in children. *Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance.* : 97-105 1984. [REAI2184012]

Moore DH, 2nd, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D and Mendelsohn ML. Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Ind Med* **32**(4): 377-391; 1997. [9258392]

Morgenstern H and Ritz B. Effects of radiation and chemical exposures on cancer mortality among Rocketdyne workers: a review of three cohort studies. *Occup Med* **16**(2): 219-237; 2001. [11319049]

Mousavi SM, Pourfeizi A and Dastgiri S. Childhood cancer in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol* **32**(5): 376-382; 2010. [20588194]

Mrena S, Kivela T, Kurttio P and Auvinen A. Lens opacities among physicians

- occupationally exposed to ionizing radiation--a pilot study in Finland. *Scand J Work Environ Health* **37**(3): 237-243; 2011. [21340441]
- Mudie NY, Gusev BI, Pivina LM, Schoemaker MJ, Rijinkova ON, Apsalikov KN and Swerdlow AJ. Sex ratio in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan. *Radiat Res* **168**(5): 600-607; 2007. [17973557]
- Mudie NY, Swerdlow AJ, Gusev BI, Schoemaker MJ, Pivina LM, Chsherbakova S, Mansarina A, Bauer S, Jakovlev Y and Apsalikov KN. Twinning in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan. *Radiat Res* **173**(6): 829-836; 2010. [20518662]
- Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG, O'Hagan JA, Goodill AA, Berridge GL, English MA, Hunter N and 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**(3): 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 and Berridge GL. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J Radiol Prot* **19**(1): 3-26; 1999. [10321692]
- Muirhead CR, Kendall GM, Darby SC, Doll R, Haylock RG, O'Hagan JA, Berridge GL, Phillipson MA and Hunter N. Epidemiological studies of UK test veterans: II. Mortality and cancer incidence. *J Radiol Prot* **24**(3): 219-241; 2004. [15511015]
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL and Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* **100**(1): 206-212; 2009. [19127272]
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Donaldson SS, Green DM, Sklar CA, Robison LL and 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 and 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**(4): 310-319; 2002. [12395871]
- Murray R, Heckel P and 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 and Muir K. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer* **98**(11): 1852-1856; 2008. [18506189]
- Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangadharan P, Koga T, Morishima H, Nakamura S and Sugahara T. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* **96**(1): 55-66; 2009. [19066487]
- Najarian T and Colton T. Mortality from leukaemia and cancer in shipyard nuclear workers. *Lancet* **1**(8072): 1018-1020; 1978. [76937]
- Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, Nakashima E, Niwa O, Toyoshima M and 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**(6): 693-702; 2007. [17523844]
- Nakashima E, Akahoshi M, Neriishi K and Fujiwara S. Systolic blood pressure and systolic hypertension in adolescence of atomic bomb survivors exposed in utero. *Radiat Res* **168**(5): 593-599; 2007. [17973553]
- Nakashima E, Neriishi K and Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys* **90**(2): 154-160; 2006. [16404173]
- Natarajan N and Bross ID. Preconception radiation and leukemia. *J Med* **4**(5): 276-281; 1973. [4520972]

- Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD, Jr. and Ekblom A. Intrauterine exposure to diagnostic X rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Radiat Res* **156**(6): 718-723; 2001. [11741495]
- Nefzger MD, Miller RJ and Fujino T. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963-1964. *Am J Epidemiol* **89**(2): 129-138; 1969. [5765953]
- Nekolla EA, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Eder E and Spiess H. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224. *Radiat Res* **152**(6 Suppl): S3-7; 1999. [10564925]
- Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, Kitaoka T and Shore RE. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res* **168**(4): 404-408; 2007. [17903036]
- Nicholas JS, Butler GC, Lackland DT, Tessier GS, Mohr LC, Jr. and Hoel DG. Health among commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med* **72**(9): 821-826; 2001. [11565817]
- Nicholas JS, Lackland DT, Dosemeci M, Mohr LC, Jr., Dunbar JB, Grosche B and Hoel DG. Mortality among US commercial pilots and navigators. *J Occup Environ Med* **40**(11): 980-985; 1998. [9830605]
- Noshchenko AG, Bondar OY and Drozdova VD. Radiation-induced leukemia among children aged 0-5 years at the time of the Chernobyl accident. *Int J Cancer* **127**(2): 412-426; 2010. [19688829]
- Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caer-Lorho S, Acker A and Laurier D. Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946-1999. *Scand J Work Environ Health* **36**(5): 373-383; 2010. [20101380]
- Nussbaum RH. Childhood leukemia and cancers near German nuclear reactors: significance, context, and ramifications of recent studies. *Int J Occup Environ Health* **15**(3): 318-323; 2009. [19650588]
- Obolenskaya MY, Teplyuk NM, Divi RL, Poirier MC, Filimonova NB, Zadrozna M and

- 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**(2): 80-86; 2010. [20380873]
- Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Tsuge M and Chayama K. Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **53**(4): 1237-1245; 2011. [21480328]
- 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, Zurnadzhy LY, Tronko M and 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**(6): W293-298; 2008. [19020218]
- Omar RZ, Barber JA and Smith PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* **79**(7-8): 1288-1301; 1999. [10098774]
- Organo C, Ellard A, Fenton D, Synnott H, O'Colmain M, Prenter S, O'Reilly S and Colgan PA. High radon concentrations in a house near Castleisland, County Kerry (Ireland)--identification, remediation and post-remediation. *J Radiol Prot* **24**(2): 107-120; 2004. [15296255]
- Organo C and 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**(3): 275-285; 2007. [17768328]
- Osko J, Golnik N and Pliszczyński T. Cases of post-accident contamination with iodine 131I, registered in the Institute of Atomic Energy POLATOM in Swierk, Poland. *Radiat Prot Dosimetry* **144**(1-4): 560-563; 2011. [21115446]
- Ostroumova E, Gagniere B, Laurier D, Gudkova N, Krestinina L, Verger P, Hubert P, Bard D, Akleyev A, Tirmarche M and Kossenko M. Risk analysis of leukaemia incidence among people living along the Techa River: a nested case-control study. *J Radiol Prot* **26**(1): 17-32; 2006. [16522942]

- Ostroumova E, Preston DL, Ron E, Krestinina L, Davis FG, Kossenko M and Akleyev A. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956-2004. *Br J Cancer* **99**(11): 1940-1945; 2008. [19002173]
- Otake M and Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment. *Br J Radiol* **57**(677): 409-414; 1984. [6539140]
- Otake M and Schull WJ. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res* **121**(1): 3-13; 1990. [2300666]
- Ozasa K, Shimizu Y, Sakata R, Sugiyama H, Grant EJ, Soda M, Kasagi F and Suyama A. Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors. *Radiat Prot Dosimetry* **146**(1-3): 272-275; 2011. [21502293]
- Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Kuchinskaya E, Agate L, Shavrova E, Astachova L, Chiovato L and Pinchera A. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* **352**(9130): 763-766; 1998. [9737280]
- Paridou A, Velonakis E, Langner I, Zeeb H, Blettner M and Tzonou A. Mortality among pilots and cabin crew in Greece, 1960-1997. *Int J Epidemiol* **32**(2): 244-247; 2003. [12714544]
- Parker L, Craft AW, Smith J, Dickinson H, Wakeford R, Binks K, McElvenny D, Scott L and Slovak A. Geographical distribution of preconceptional radiation doses to fathers employed at the Sellafield nuclear installation, West Cumbria. *Bmj* **307**(6910): 966-971; 1993. [8241907]
- Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M and Craft AW. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* **354**(9188): 1407-1414; 1999. [10543666]
- Pawel D, Preston D, Pierce D and Cologne J. Improved estimates of cancer site-specific risks for A-bomb survivors. *Radiat Res* **169**(1): 87-98; 2008. [18159958]
- Pearce N, Prior I, Methven D, Culling C, Marshall S, Auld J, de Boer G and Bethwaite

- P. Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *Bmj* **300**(6733): 1161-1166; 1990. [2346802]
- Pearce N, Winkelmann R, Kennedy J, Lewis S, Purdie G, Slater T, Prior I and Fraser J. Further follow-up of New Zealand participants in United Kingdom atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *Cancer Causes Control* **8**(2): 139-145; 1997. [9134237]
- Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damberg L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M and et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* **330**(3): 159-164; 1994. [8264737]
- Pershagen G, Liang ZH, Hrubec Z, Svensson C and Boice JD, Jr. Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. *Health Phys* **63**(2): 179-186; 1992. [1399616]
- Pierce DA, Sharp GB and Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* **159**(4): 511-520; 2003. [12643796]
- Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M and Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* **146**(1): 1-27; 1996. [8677290]
- Pobel D and Viel JF. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *Bmj* **314**(7074): 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**(1): 77-82; 1978. [628024]
- Polednak AP, Stehney AF and 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**(3): 179-195; 1978. [629255]
- Polhemus DW and Koch R. Leukemia and medical radiation. *Pediatrics* **23**(3): 453-461; 1959. [13633361]

- Premi S, Srivastava J, Chandy SP and Ali S. Unique signatures of natural background radiation on human Y chromosomes from Kerala, India. PLoS One **4**(2): e4541; 2009. [19242544]
- Prentice RL, Yoshimoto Y and Mason MW. Relationship of cigarette smoking and radiation exposure to cancer mortality in Hiroshima and Nagasaki. J Natl Cancer Inst **70**(4): 611-622; 1983. [6572749]
- Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K, Kasagi F and Shore RE. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. J Natl Cancer Inst **100**(6): 428-436; 2008. [18334707]
- Preston DL, Kato H, Kopecky K and Fujita S. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-1982. Radiat Res **111**(1): 151-178; 1987. [3446217]
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T and et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. Radiat Res **137**(2 Suppl): S68-97; 1994. [8127953]
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG and Boice JD, Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. Radiat Res **158**(2): 220-235; 2002. [12105993]
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K and Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res **168**(1): 1-64; 2007. [17722996]
- Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S and Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. J Natl Cancer Inst **94**(20): 1555-1563; 2002. [12381708]
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A and Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res **160**(4): 381-407; 2003. [12968934]

- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyronen P, Linnertsjo A, Rafnsson V, Storm H and Tveten U. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *Bmj* **325**(7364): 567; 2002. [12228131]
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyronen P, Linnertsjo A, Rafnsson V, Storm H and Tveten U. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med* **74**(7): 699-706; 2003. [12862322]
- Pukkala E, Auvinen A and Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Bmj* **311**(7006): 649-652; 1995. [7549630]
- Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, Kyyronen P, Malakhova IV, Gulak L and Cardis E. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* **119**(3): 651-658; 2006. [16506213]
- Raabe OG. Concerning the health effects of internally deposited radionuclides. *Health Phys* **98**(3): 515-536; 2010. [20147792]
- Rabitsch H and 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**(12): 1846-1852; 2008. [18950906]
- Rafnsson V, Hrafnkelsson J and Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* **57**(3): 175-179; 2000. [10810099]
- Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H, Sigurgeirsson B and Olafsson JH. Risk factors for cutaneous malignant melanoma among aircrews and a random sample of the population. *Occup Environ Med* **60**(11): 815-820; 2003. [14573711]
- Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H and Hrafnkelsson J. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup Environ Med* **60**(11): 807-809; 2003. [14573709]
- Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG and Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* **12**(2): 95-101; 2001. [11246849]

Rahu M, Rahu K, Auvinen A, Tekkel M, Stengrevics A, Hakulinen T, Boice JD, Jr. and Inskip PD. Cancer risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998. *Int J Cancer* **119**(1): 162-168; 2006. [16432838]

Rahu M, Tekkel M, Veidebaum T, Pukkala E, Hakulinen T, Auvinen A, Rytomaa T, Inskip PD and Boice JD, Jr. The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* **147**(5): 653-657; 1997. [9146711]

Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, Simon SL, Weinstock RM, Linet MS, Rosenstein M, Stovall M, Alexander BH, Preston DL and Sigurdson AJ. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists. *Int J Cancer* **123**(11): 2713-2716; 2008. [18767034]

Reyes M, Wilkinson GS, Tietjen G, Voelz GL, Acquavella JF and Bistline R. Brain tumors at a nuclear facility. *J Occup Med* **26**(10): 721-724; 1984. [6491777]

Reynolds P and Austin DF. Cancer incidence among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory, 1969-1980. *West J Med* **142**(2): 214-218; 1985. [4013251]

Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE and Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control* **13**(4): 317-324; 2002. [12074501]

Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K and Kasagi F. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. *Radiat Res* **172**(3): 368-382; 2009. [19708786]

Richardson DB. Occupational exposures and lung cancer: adjustment for unmeasured confounding by smoking. *Epidemiology* **21**(2): 181-186; 2010. [20081541]

Richardson DB and 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**(3): 428-436; 1999. [10405844]

- Richardson DB and Wing S. Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages. *Environ Health Perspect* **107**(8): 649-656; 1999. [10417363]
- Richardson DB and Wing S. Leukemia mortality among workers at the Savannah River Site. *Am J Epidemiol* **166**(9): 1015-1022; 2007. [17660455]
- Riesenfeld EP, Marcy TW, Reinier K, Mongeon JA, Trumbo CW, Wemple BE and Kaminsky DA. Radon awareness and mitigation in Vermont: a public health survey. *Health Phys* **92**(5): 425-431; 2007. [17429300]
- Rinsky RA, Melius JM, Hornung RW, Zumwalde RD, Waxweiler RJ, Landrigan PJ, Bierbaum PJ and Murray WE, Jr. Case-control study of lung cancer in civilian employees at the Portsmouth Naval Shipyard, Kittery, Maine. *Am J Epidemiol* **127**(1): 55-64; 1988. [3337077]
- Rinsky RA, Zumwalde RD, Waxweiler RJ, Murray WE, Jr., Bierbaum PJ, Landrigan PJ, Terpilak M and Cox C. Cancer mortality at a Naval Nuclear Shipyard. *Lancet* **1**(8214): 231-235; 1981. [6109897]
- Ritz B, Morgenstern H, Crawford-Brown D and Young B. The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. *Environ Health Perspect* **108**(8): 743-751; 2000. [10964795]
- Ritz B, Morgenstern H, Froines J and 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**(1): 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 and Deeg HJ. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **113**(5): 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**: S32-37; 2009. [19083220]

- Robison 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. *Health Phys* **98**(1): 1-11; 2010. [19959945]
- Roch-Lefevre S, Pouzoulet F, Giraudet AL, Voisin P, Vaurijoux A, Gruel G, Gregoire E, Buard V, Delbos M, Bourhis J and Roy L. Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* **83**(993): 759-766; 2010. [20739344]
- Rodgers BE and Holmes KM. Radio-adaptive response to environmental exposures at chernobyl. *Dose Response* **6**(2): 209-221; 2008. [18648577]
- Rodriguez Artalejo F, Castano Lara S, de Andres Manzano B, Garcia Ferruelo M, Iglesias Martin L and Calero JR. Occupational exposure to ionising radiation and mortality among workers of the former Spanish Nuclear Energy Board. *Occup Environ Med* **54**(3): 202-208; 1997. [9155782]
- Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z, Ahlbom A, Pedersen NL and Boice JD. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *Int J Cancer* **46**(3): 362-365; 1990. [2394502]
- Rogakou EP, Boon C, Redon C and Bonner WM. Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks in vivo. *J Cell Biol* **146**(5): 905-916; 1999. [10477747]
- Roman E, Beral V, Carpenter L, Watson A, Barton C, Ryder H and 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**(6572): 597-602; 1987. [3103819]
- Roman E, Watson A, Beral V, Buckle S, Bull D, Baker K, Ryder H and 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**(6878): 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 and Howe G. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: I. Study methods. *Radiat Res* **170**(6): 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 and Zablotska LB. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat Res* **170**(6): 711-720; 2008. [19138038]
- Ron E and Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat Res* **174**(6): 877-888; 2010. [21128812]
- 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 and Boice JD, Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *Jama* **280**(4): 347-355; 1998. [9686552]
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA and Boice JD, Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* **141**(3): 259-277; 1995. [7871153]
- Ron E, Preston DL, Kishikawa M, Kobuke T, Iseki M, Tokuoka S, Tokunaga M and Mabuchi K. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes Control* **9**(4): 393-401; 1998. [9794171]
- Ronckers CM, Doody MM, Lonstein JE, Stovall M and Land CE. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**(3): 605-613; 2008. [18349278]
- Ronckers CM, Land CE, Miller JS, Stovall M, Lonstein JE and Doody MM. Cancer mortality among women frequently exposed to radiographic examinations for spinal disorders. *Radiat Res* **174**(1): 83-90; 2010. [20681802]
- Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P and Davies G. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority.

Bmj **307**(6916): 1391-1397; 1993. [8274891]

Roque L, Rodrigues R, Pinto A, Moura-Nunes V and Soares J. Chromosome imbalances in thyroid follicular neoplasms: a comparison between follicular adenomas and carcinomas. Genes Chromosomes Cancer **36**(3): 292-302; 2003. [12557229]

Rosina J, Kvasnak E, Suta D, Kosthun T and Drabova D. Czech Republic 20 years after Chernobyl accident. Radiat Prot Dosimetry **130**(4): 452-458; 2008. [18375464]

Rothkamm K and 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**(9): 5057-5062; 2003. [12679524]

Ruano-Ravina A, Perez-Becerra R, Fraga M, Kelsey KT and 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**(1): 109-114; 2008. [17897960]

Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C and Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer **89**(9): 1638-1644; 2003. [14583762]

Rumyantseva GM and Stepanov AL. Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). Neurosci Behav Physiol **38**(1): 55-61; 2008. [18097761]

Ruosteenoja E, Makelainen I, Rytomaa T, Hakulinen T and Hakama M. Radon and lung cancer in Finland. Health Phys **71**(2): 185-189; 1996. [8690601]

Sadamori N, Mine M and 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 and Hori M. Skin cancer among atom bomb survivors. Lancet **1**(8649): 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 and Gallagher RP. Mortality among British Columbia pilots. *Aviat Space Environ Med* **62**(4): 351-352; 1991. [2031640]
- Salonen T. Prenatal and perinatal factors in childhood cancer. *Ann Clin Res* **8**(1): 27-42; 1976. [937991]
- Salonen T and Saxen L. Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* **15**(6): 941-946; 1975. [1150348]
- Samartzis D, Nishi N, Hayashi M, Cologne J, Cullings HM, Kodama K, Miles EF, Funamoto S, Suyama A, Soda M and Kasagi F. Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: new insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Bone Joint Surg Am* **93**(11): 1008-1015; 2011. [21454744]
- Samet JM. Radiation and cancer risk: a continuing challenge for epidemiologists. *Environ Health* **10 Suppl 1**: S4; 2011. [21489214]
- Samson E, Telle-Lamberton M, Caer-Lorho S, Bard D, Giraud JM, Metz-Flamant C, Neron MO, Quesne B, Acker A, Tirmarche M and Hill C. Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers. *Int Arch Occup Environ Health* **84**(6): 627-634; 2011. [21479948]
- Sanders BS. Low-level radiation and cancer deaths. *Health Phys* **34**(6): 521-538; 1978. [730505]
- Sandler DP, Weinberg CR, Shore DL, Archer VE, Stone MB, Lyon JL, Rothney-Kozlak L, Shepherd M and Stolwijk JA. Indoor radon and lung cancer risk in connecticut and utah. *J Toxicol Environ Health A* **69**(7): 633-654; 2006. [16608830]
- Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S and Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* **19**(5): 451-457; 2009. [19281429]
- Schmid K, Kuwert T and Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int* **107**(11):

181-186; 2010. [20386676]

Schmitz-Feuerhake I, Schroder H, Dannheim B, Grell-Buchtmann I, Heimers A, Hoffmann W, Nahrman A and Tomalik P. Leukaemia near water nuclear reactor. *Lancet* **342**(8885): 1484; 1993. [7902495]

Schneider JS, Moore DH, 2nd and Sagebiel RW. Early diagnosis of cutaneous malignant melanoma at Lawrence Livermore National Laboratory. *Arch Dermatol* **126**(6): 767-769; 1990. [2346320]

Schnelzer M, Hammer GP, Kreuzer M, Tschense A and 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**(1): 20-28; 2010. [19959947]

Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB, Nicholls GP, Gil-del-Real MT, Stemhagen A and Mason TJ. Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women. *Cancer Res* **50**(20): 6520-6524; 1990. [2208111]

Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, Markey AM, Couch JR, Ahrenholz SH, Burphy JS, Anderson JL and 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**(5): 799-808; 2007. [17922878]

Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, Markey AM, Couch JR, Ahrenholz SH, Burphy JS, Anderson JL and 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**(2): 222-232; 2007. [17390730]

Schwartzbaum JA, Setzer RW and Kupper LL. Exposure to ionizing radiation and risk of cutaneous malignant melanoma. Search for error and bias. *Ann Epidemiol* **4**(6): 487-496; 1994. [7804505]

Segovia N, Gaso MI and Armienta MA. Environmental radon studies in Mexico. *Environ Geochem Health* **29**(2): 143-153; 2007. [17288007]

Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Vasilitsova OA, Kozlovsky A, Omiya M, Yamashita S and 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**(1): 36-42; 2010. [20418332]
- Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S and Mabuchi K. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *Int J Cancer* **103**(4): 531-537; 2003. [12478671]
- Sharp L, Black RJ, Harkness EF and 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**(12): 823-831; 1996. [8994402]
- Sharp L, McKinney PA and Black RJ. Incidence of childhood brain and other non-haematopoietic neoplasms near nuclear sites in Scotland, 1975-94. *Occup Environ Med* **56**(5): 308-314; 1999. [10472304]
- Shaw P, Duncan A, Vouyouka A and Ozsvath K. Radiation exposure and pregnancy. *J Vasc Surg* **53**(1 Suppl): 28S-34S; 2011. [20869193]
- Sheikh Sajjadih MR, Kuznetsova LV and Bojenko VB. Affects of ionizing radiation on T-cell population lymphocyte: a risk factor of irritable bowel syndrome. *Toxicol Ind Health* **26**(6): 323-330; 2010. [20348276]
- Sheikh Sajjadih MR, Kuznetsova LV and Bojenko VB. Low internal radiation alters innate immune status in children with clinical symptom of irritable bowel syndrome. *Toxicol Ind Health* **26**(8): 525-531; 2010. [20538707]
- Sheikh Sajjadih MR, Kuznetsova LV and Bojenko VB. Effect of cesium radioisotope on humoral immune status in Ukrainian children with clinical symptoms of irritable bowel syndrome related to Chernobyl disaster. *Toxicol Ind Health* **27**(1): 51-56; 2011. [20826551]
- Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD and Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* **358**(9297): 1965-1966; 2001. [11747925]
- Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV and Koshurnikova

- NA. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* **159**(6): 787-798; 2003. [12751962]
- Shimizu Y, Kato H and 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**(2): 120-141; 1990. [2305030]
- Shimizu Y, Kato H and 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 and 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, Gavrillin YI, Khrouch VT, Bouville A, Hoshi M, Meckbach R, Minenko VF, Ulanovsky AV and Luckyanov N. Credibility of Chernobyl thyroid doses exceeding 10 Gy based on in-vivo measurements of ¹³¹I in Belarus. *Health Phys* **94**(2): 180-187; 2008. [18188052]
- Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* **36**(5): 549-554; 2001. [11340610]
- Shore RE, Moseson M, Harley N and Pasternack BS. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys* **85**(4): 404-408; 2003. [13678280]
- Shore RE, Neriishi K and Nakashima E. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing. *Radiat Res* **174**(6): 889-894; 2010. [21128813]
- Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W and Fraumeni JF, Jr. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* **62**(3): 635-644; 1988. [3164642]
- Shu XO, Jin F, Linet MS, Zheng W, Clemens J, Mills J and Gao YT. Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* **70**(3): 531-536; 1994. [8080742]

- Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, Trigg ME and Robison LL. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **11**(2): 177-185; 2002. [11867505]
- Shuryak I, Sachs RK and Brenner DJ. Cancer risks after radiation exposure in middle age. *J Natl Cancer Inst* **102**(21): 1628-1636; 2010. [20975037]
- 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 and 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**(10): 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 and Linet MS. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer* **97**(12): 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 and Tucker JD. International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat Res* **652**(2): 112-121; 2008. [18337160]
- Silver SR, Daniels RD, Taulbee TD, Zaebst DD, Kinnes GM, Couch JR, Kubale TL, Yiin JH, Schubauer-Berigan MK and Chen PH. Differences in mortality by radiation monitoring status in an expanded cohort of Portsmouth Naval Shipyard workers. *J Occup Environ Med* **46**(7): 677-690; 2004. [15247807]
- Simon SL, Bouville A, Land CE and Beck HL. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. *Health Phys* **99**(2): 105-123; 2010. [20622547]
- 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 and Linet M. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* **166**(1 Pt 2): 174-192; 2006. [16808606]
- Smith PG and Doll R. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br J Radiol* **54**(639): 187-194; 1981. [7470779]
- Smith PG and Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br Med J (Clin Res Ed)* **293**(6551): 845-854; 1986. [3094683]
- Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR and Letourneau EG. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* **153**(4): 309-318; 2001. [11207146]
- Sorahan T, Haylock RG, Muirhead CR, Bunch KJ, Kinlen LJ, Little MP, Draper GJ, Kendall GM, Lancashire RJ and 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**(7): 1215-1220; 2003. [14520449]
- Spiess H and Gerspach A. Soft-tissue effects following ²²⁴Ra injections into humans. *Health Phys* **35**(1): 61-81; 1978. [721486]
- Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R and Blettner M. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur J Cancer* **44**(2): 275-284; 2008. [18082395]
- Spix C, Schulze-Rath R, Kaatsch P and Blettner M. Case-control study on risk factors for leukaemia and brain tumours in children under 5 years in Germany. *Klin Padiatr* **221**(6): 362-368; 2009. [19890788]
- Spycher BD, Feller M, Zwahlen M, Roosli M, von der Weid NX, Hengartner H, Egger M and Kuehni CE. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* **40**(5): 1247-1260; 2011. [21750009]
- 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 and 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**(1): 66-68; 2007. [17018580]

Stebbing JH, Lucas HF and Stehney AF. Mortality from cancers of major sites in female radium dial workers. *Am J Ind Med* **5**(6): 435-459; 1984. [6731445]

Stepanova E, Karmaus W, Naboka M, Vdovenko V, Mousseau T, Shestopalov VM, Vena J, Svendsen E, Underhill D and 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 and Oestreicher U. Enhanced yield of chromosome aberrations after CT examinations in paediatric patients. *Int J Radiat Biol* **83**(5): 281-287; 2007. [17457753]

Stern FB, Waxweiler RA, Beaumont JJ, Lee ST, Rinsky RA, Zumwalde RD, Halperin WE, Bierbaum PJ, Landrigan PJ and Murray WE, Jr. A case-control study of leukemia at a naval nuclear shipyard. *Am J Epidemiol* **123**(6): 980-992; 1986. [3458360]

Steward JA, White C and 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**(1): 33-43; 2008. [18309193]

Stewart A, Webb J and Hewitt D. A survey of childhood malignancies. *Br Med J* **1**(5086): 1495-1508; 1958. [13546604]

Stram DO, Spoto R, Preston D, Abrahamson S, Honda T and Awa AA. Stable chromosome aberrations among A-bomb survivors: an update. *Radiat Res* **136**(1): 29-36; 1993. [8210335]

Stsjazhko VA, Tsyb AF, Tronko ND, Souchkevitch G and Baverstock KF. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *Bmj* **310**(6982): 801; 1995. [7711589]

- Sumption N, Ainsbury L, Goodhead D, Hirama T, Akashi M, Monobe M, Ando K and Anderson R. High frequency of simple and complex chromosome aberrations detected in the Tokai-mura survivor four and five years after the 1999 criticality accident. *J Radiat Res (Tokyo)* **52**(3): 300-308; 2011. [21515945]
- Sundal AV, Jensen CL, Anestad K and Strand T. Anomalously high radon concentrations in dwellings located on permeable glacial sediments. *J Radiol Prot* **27**(3): 287-298; 2007. [17768329]
- Svendsen ER, Kolpakov IE, Stepanova YI, Vdovenko VY, Naboka MV, Mousseau TA, Mohr LC, Hoel DG and Karmaus WJ. ¹³⁷Cesium exposure and spirometry measures in Ukrainian children affected by the Chernobyl nuclear incident. *Environ Health Perspect* **118**(5): 720-725; 2010. [20100677]
- Svensson C, Pershagen G and Klominek J. Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure. *Cancer Res* **49**(7): 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 and Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet* **19**(12): 2516-2523; 2010. [20350937]
- Talbott EO, Youk AO, McHugh KP, Shire JD, Zhang A, Murphy BP and Engberg RA. Mortality among the residents of the Three Mile Island accident area: 1979-1992. *Environ Health Perspect* **108**(6): 545-552; 2000. [10856029]
- Talbott EO, Youk AO, McHugh-Pemu KP and Zborowski JV. Long-term follow-up of the residents of the Three Mile Island accident area: 1979-1998. *Environ Health Perspect* **111**(3): 341-348; 2003. [12611664]
- Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, Funamoto S, Hida A, Akahoshi M, Sakata R, Ross NP, Kasagi F, Fujiwara S and Shore RE. Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978-2003. *Radiat Res* **170**(3): 269-274; 2008. [18763869]
- Tawn EJ, Whitehouse CA and Tarone RE. FISH chromosome aberration analysis on

retired radiation workers from the Sellafield nuclear facility. *Radiat Res* **162**(3): 249-256; 2004. [15378837]

Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC and Hawkins MM. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* **125**(10): 2400-2405; 2009. [19610069]

Telle-Lamberton M, Bergot D, Gagneau M, Samson E, Giraud JM, Neron MO and Hubert P. Cancer mortality among French Atomic Energy Commission workers. *Am J Ind Med* **45**(1): 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 and Hill C. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med* **64**(10): 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, Grieciene B, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Lee MC, Moser M, Pernicka F and 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**(4): 380-395; 2007. [17388692]

Thomas GA, Bethel JA, Galpine A, Mathieson W, Krznaric M and Unger K. Integrating research on thyroid cancer after Chernobyl--the Chernobyl Tissue Bank. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **23**(4): 276-281; 2011. [21345659]

Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S and et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* **137**(2 Suppl): S17-67; 1994. [8127952]

Thompson RE. Epidemiological Evidence for Possible Radiation Hormesis from Radon Exposure: A Case-Control Study Conducted in Worcester, MA. *Dose Response* **9**(1): 59-75; 2011. [21431078]

Thompson RE, Nelson DF, Popkin JH and Popkin Z. Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester county,

- Massachusetts. Health Phys **94**(3): 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 and Yamada Y. Radon and thoron exposures for cave residents in Shanxi and Shaanxi provinces. Radiat Res **162**(4): 390-396; 2004. [15447044]
- Tolley HD, Marks S, Buchanan JA and Gilbert ES. A further update of the analysis of mortality of workers in a nuclear facility. Radiat Res **95**(1): 211-213; 1983. [6878631]
- Tomasek L, Darby SC, Swerdlow AJ, Placek V and Kunz E. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. Lancet **341**(8850): 919-923; 1993. [8096265]
- Tomasek L, Muller T, Kunz E, Heribanova A, Matzner J, Placek V, Burian I and Holecek J. Study of lung cancer and residential radon in the Czech Republic. Cent Eur J Public Health **9**(3): 150-153; 2001. [11505739]
- Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N and 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**(2): 125-137; 2008. [18220460]
- Tondel M, Hjalmarsson P, Hardell L, Carlsson G and Axelson O. Increase of regional total cancer incidence in north Sweden due to the Chernobyl accident? J Epidemiol Community Health **58**(12): 1011-1016; 2004. [15547062]
- Tondel M, Lindgren P, Garvin P and Persson B. Parish classification or dwelling coordinate for exposure assessment in environmental epidemiology - a comparative study using Geographical Information System. Sci Total Environ **405**(1-3): 324-329; 2008. [18725165]
- Tonomura A, Kishi K and 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 and Fraumeni JF, Jr. Second cancers

following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* **67**(7): 2002-2009; 1991. [2004317]

Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Jr., Platz CE, Hankey BF and Fraumeni JF, Jr. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* **56**(7): 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. and Boice JD, Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* **89**(19): 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. and Gilbert E. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama* **290**(4): 465-475; 2003. [12876089]

Travis LB, Weeks J, Curtis RE, Chaffey JT, Stovall M, Banks PM and Boice JD, Jr. Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **14**(2): 565-571; 1996. [8636772]

Tripathi RM, Sahoo SK, Jha VN, Kumar R, Shukla AK, Puranik VD and Kushwaha HS. Radiation dose to members of public residing around uranium mining complex, Jaduguda, Jharkhand, India. *Radiat Prot Dosimetry* **147**(4): 565-572; 2011. [21186219]

Tronko MD, Brenner AV, Olijnyk VA, Robbins J, Epstein OV, McConnell RJ, Bogdanova TI, Fink DJ, Likhtarev IA, Lubin JH, Markov VV, Bouville AC, Terekhova GM, Zablotska LB, Shpak VM, Brill AB, Tereshchenko VP, Masnyk IJ, Ron E, Hatch M and 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**(11): 4344-4351; 2006. [16912122]

Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, Likhtarev IA, Fink DJ, Markov VV, Greenebaum E, Olijnyk VA, Masnyk IJ, Shpak VM, McConnell RJ, Tereshchenko VP, Robbins J, Zvinchuk OV, Zablotska LB,

- Hatch M, Luckyanov NK, Ron E, Thomas TL, Voilleque PG and Beebe GW. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst* **98**(13): 897-903; 2006. [16818853]
- Tsapaki V, Tsalafoutas IA, Poga V, Louizi A, Kottou S and Koulentianos E. Investigation of breast dose in five screening mammography centres in Greece. *J Radiol Prot* **28**(3): 337-346; 2008. [18714130]
- Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, Guibout C, Quiniou E, Pacquement H, Dhermain F, Shamsaldin A, Oberlin O and 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**(3): 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 and de Vathaire F. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* **28**(8): 1308-1315; 2010. [20142603]
- Tuttle RM, Lukes Y, Onstad L, Lushnikov E, Abrosimov A, Troshin V, Tsyb A, Davis S, Kopecky KJ and 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**(8): 839-846; 2008. [18690796]
- Urquhart JD, Black RJ, Muirhead MJ, Sharp L, Maxwell M, Eden OB and Jones DA. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *Bmj* **302**(6778): 687-692; 1991. [2021742]
- Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, Quesne B, Acker A and Laurier D. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med* **65**(9): 597-604; 2008. [18096654]
- Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A and Laurier D. Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the

- exposure-risk relationship. *Radiat Environ Biophys* **48**(1): 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 and 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**(5): 1420-1429; 2009. [19931732]
- van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Luhrs H, Spiethoff A, Wegener K and Wesch H. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* **152**(6 Suppl): S64-71; 1999. [10564940]
- van Kaick G, Lorenz D, Muth H and Kaul A. Malignancies in German thorotrast patients and estimated tissue dose. *Health Phys* **35**(1): 127-136; 1978. [721481]
- van Walraven C, Fergusson D, Earle C, Baxter N, Alibhai S, MacDonald B, Forster AJ and Cagiannos I. Association of diagnostic radiation exposure and second abdominal-pelvic malignancies after testicular cancer. *J Clin Oncol* **29**(21): 2883-2888; 2011. [21690479]
- Vano E, Kleiman NJ, Duran A, Rehani MM, Echeverri D and Cabrera M. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat Res* **174**(4): 490-495; 2010. [20726724]
- Veremeyeva G, Akushevich I, Pochukhailova T, Blinova E, Varfolomeyeva T, Ploshchanskaya O, Khudyakova O, Vozilova A, Kozionova O and Akleyev A. Long-term cellular effects in humans chronically exposed to ionizing radiation. *Health Phys* **99**(3): 337-346; 2010. [20699695]
- Viel JF and Richardson ST. Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Bmj* **300**(6724): 580-581; 1990. [2108754]
- Villeneuve PJ, Morrison HI and Lane R. Radon and lung cancer risk: an extension of the mortality follow-up of the Newfoundland fluorspar cohort. *Health Phys* **92**(2): 157-169; 2007. [17220717]
- Vinnikov VA, Ainsbury EA, Maznyk NA, Lloyd DC and Rothkamm K. Limitations

- associated with analysis of cytogenetic data for biological dosimetry. *Radiat Res* **174**(4): 403-414; 2010. [20726714]
- Voelz GL, Lawrence JN and Johnson ER. Fifty years of plutonium exposure to the Manhattan Project plutonium workers: an update. *Health Phys* **73**(4): 611-619; 1997. [9314220]
- Vral A, Fenech M and Thierens H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure. *Mutagenesis* **26**(1): 11-17; 2011. [21164177]
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malaker H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M and 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**(5): 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, Malaker H, Moser M, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M and 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**(4): 361-379; 2007. [17388694]
- Wakeford R. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* **132**(2): 166-174; 2008. [18922822]
- Wakeford R, Darby SC and Murphy MF. Temporal trends in childhood leukaemia incidence following exposure to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons testing. *Radiat Environ Biophys* **49**(2): 213-227; 2010. [20309707]
- Wakeford R and Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* **79**(5): 293-309; 2003. [12943238]

- Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B and Kreuzer M. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Radiat Res* **173**(1): 79-90; 2010. [20041762]
- Wang JX, Boice JD, Jr., Li BX, Zhang JY and Fraumeni JF, Jr. Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *J Natl Cancer Inst* **80**(5): 344-350; 1988. [3357200]
- Wang JX, Inskip PD, Boice JD, Jr., Li BX, Zhang JY and Fraumeni JF, Jr. Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* **45**(5): 889-895; 1990. [2335392]
- Wang JX, Zhang LA, Li BX, Zhao YC, Wang ZQ, Zhang JY and Aoyama T. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys* **82**(4): 455-466; 2002. [11906134]
- Wang SI, Lee LT, Zou ML, Fan CW and Yaung CL. Pregnancy outcome of women in the vicinity of nuclear power plants in Taiwan. *Radiat Environ Biophys* **49**(1): 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 and et al. Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. *J Natl Cancer Inst* **82**(6): 478-485; 1990. [2313719]
- Watanabe KK, Kang HK and Dalager NA. Cancer mortality risk among military participants of a 1958 atmospheric nuclear weapons test. *Am J Public Health* **85**(4): 523-527; 1995. [7702116]
- Weiss HA, Darby SC and Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* **59**(3): 327-338; 1994. [7927937]
- Wertelecki W. Malformations in a chornobyl-impacted region. *Pediatrics* **125**(4): e836-843; 2010. [20308207]
- Whorton MD, Moore DN, Seward JP, Noonan KA and Mendelsohn ML. Cancer incidence rates among Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) employees: 1974-1997. *Am J Ind Med* **45**(1): 24-33; 2004. [14691966]

- Wick RR, Nekolla EA, Gossner W and Kellerer AM. Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with ²²⁴Ra. *Radiat Res* **152**(6 Suppl): S8-S11; 1999. [10564926]
- Wiggs LD, Cox-DeVore CA, Wilkinson GS and Reyes M. Mortality among workers exposed to external ionizing radiation at a nuclear facility in Ohio. *J Occup Med* **33**(5): 632-637; 1991. [1870016]
- Wiggs LD, Johnson ER, Cox-DeVore CA and 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**(6): 577-588; 1994. [7960779]
- Wilkinson GS, Tietjen GL, Wiggs LD, Galke WA, Acquavella JF, Reyes M, Voelz GL and Waxweiler RJ. Mortality among plutonium and other radiation workers at a plutonium weapons facility. *Am J Epidemiol* **125**(2): 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 and Thomas GA. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid* **18**(8): 847-852; 2008. [18651805]
- Williams PM and Fletcher S. Health effects of prenatal radiation exposure. *Am Fam Physician* **82**(5): 488-493; 2010. [20822083]
- Williams RR, Stegens NL and Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* **59**(4): 1147-1185; 1977. [903993]
- Wing S, Richardson D, Armstrong D and 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**(1): 52-57; 1997. [9074881]
- Wing S, Richardson D, Wolf S, Mihlan G, Crawford-Brown D and Wood J. A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. *Ann Epidemiol* **10**(3): 144-153; 2000. [10813507]
- Wing S and Richardson DB. Age at exposure to ionising radiation and cancer

- mortality among Hanford workers: follow up through 1994. *Occup Environ Med* **62**(7): 465-472; 2005. [15961623]
- Wing S, Shy CM, Wood JL, Wolf S, Cragle DL and Frome EL. Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of radiation effects in follow-up through 1984. *Jama* **265**(11): 1397-1402; 1991. [1999879]
- Wing S, Shy CM, Wood JL, Wolf S, Cragle DL, Tankersley W and Frome EL. Job factors, radiation and cancer mortality at Oak Ridge National Laboratory: follow-up through 1984. *Am J Ind Med* **23**(2): 265-279; 1993. [8427255]
- Woda C, Jacob P, Ulanovsky A, Fiedler I, Mokrov Y and Rovny S. Evaluation of external exposures of the population of Ozyorsk, Russia, with luminescence measurements of bricks. *Radiat Environ Biophys* **48**(4): 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 and Herzog TJ. Pelvic radiotherapy and the risk of secondary leukemia and multiple myeloma. *Cancer* **116**(10): 2486-2492; 2010. [20209618]
- Yamada M, Kodama K, Fujita S, Akahoshi M, Yamada S, Hirose R and Hori M. Prevalence of skin neoplasms among the atomic bomb survivors. *Radiat Res* **146**(2): 223-226; 1996. [8693072]
- Yiin JH, Schubauer-Berigan MK, Silver SR, Daniels RD, Kinnes GM, Zaebst DD, Couch JR, Kubale TL and 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**(6): 603-613; 2005. [15913392]
- Yiin JH, Silver SR, Daniels RD, Zaebst DD, Seel EA and Kubale TL. A nested case-control study of lung cancer risk and ionizing radiation exposure at the portsmouth naval shipyard. *Radiat Res* **168**(3): 341-348; 2007. [17705634]
- Yoshimoto Y, Kato H and Schull WJ. Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950-84. *Lancet* **2**(8612): 665-669; 1988. [2901525]

- Yoshimoto Y, Yoshinaga S, Yamamoto K, Fijimoto K, Nishizawa K and 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**(4): 343-368; 2004. [15682904]
- Yoshinaga S, Aoyama T, Yoshimoto Y and Sugahara T. Cancer mortality among radiological technologists in Japan: updated analysis of follow-up data from 1969 to 1993. *J Epidemiol* **9**(2): 61-72; 1999. [10337078]
- Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, Linet MS, Ron E and Mabuchi K. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer* **115**(5): 828-834; 2005. [15704092]
- Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM and Ron E. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology* **233**(2): 313-321; 2004. [15375227]
- Zablotska LB, Ashmore JP and Howe GR. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* **161**(6): 633-641; 2004. [15161357]
- Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, Hatch M, Polyanskaya ON, Brenner AV, Lubin J, Romanov GN, McConnell RJ, O'Kane P, Evseenko VV, Drozdovitch VV, Luckyanov N, Minenko VF, Bouville A and Masyakin VB. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer* **104**(1): 181-187; 2011. [21102590]
- Zeeb H, Blettner M, Hammer GP and Langner I. Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960-1997. *Epidemiology* **13**(6): 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 and 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**(1): 35-46; 2003. [12835285]

Zeng G, Day TK, Hooker AM, Blyth BJ, Bhat M, Tilley WD and Sykes PJ. Non-linear chromosomal inversion response in prostate after low dose X-radiation exposure. *Mutat Res* **602**(1-2): 65-73; 2006. [16982072]

Zengi A, Karadeniz M, Erdogan M, Ozgen AG, Saygili F, Yilmaz C and 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**(2): 325-330; 2008. [18362452]

Zhang W, Wang C, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Yuan Y, Wei L, Sugahara T and 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**(3): 441-446; 2004. [15613790]

Zhavoronkova LA, Kholodova NB, Belostocky AP and Koulikov MA. Reduced electroencephalographic coherence asymmetry in the Chernobyl accident survivors. *Span J Psychol* **11**(2): 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 and 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**(1): 8-15; 2010. [19783331]