

解 説

英国の放射線業務従事者（NRRW）を対象とした 最新の疫学調査の概要

工藤 伸一^{*1, #}, 西出 朱美^{*1}, 吉本 恵子^{*1}, 古田 裕繁^{*1}, 三 枝 新^{*1}

(2018 年 9 月 19 日受付)

(2018 年 12 月 5 日採択)

Outline of the Latest Analysis of Radiation Epidemiological Study among UK National Registry for Radiation Workers (NRRW)

Shin'ichi KUDO^{*1, #}, Akemi NISHIDE^{*1}, Keiko YOSHIMOTO^{*1}, Hiroshige FURUTA^{*1} and Shin SAIGUSA^{*1}

In August 2018, the latest analysis of the UK National Registry for Radiation Workers (NRRW 3rd update) has been published. The NRRW studies have been published almost every ten years since the first analysis (1992). The series of NRRW aimed to analyse cancer risk from low dose occupational radiation exposure. This latest analysis is the study using third analysis data and an additional ten years of follow-up information, but did not include additionally dosimetry information. As the set of ten years lag period, only the risks of cancer were analysed, but excluding leukaemia risks owing to its lag period as two years. The same statistical methods were used in the series of NRRW study. This review provides an outline and summary of the key points of NRRW 3rd update. We denote introduction in chapter 1, summary in chapter 2, comparison with previous studies and other studies in chapter 3, discussion about results in chapter 4, meaning and limitation in chapter 5 and conclusion in chapter 6.

KEY WORDS: low dose radiation, radiation risk, cancer, cohort study, epidemiological study.

I は じ め に

2018 年 8 月、英国の放射線業務従事者を対象とした疫学研究「National Registry for Radiation Workers (NRRW)」の最新論文 Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers¹⁾ (以下、本論文) が British Journal of Cancer 誌より発表された。NRRW 研究とは、現英国公衆衛生庁放射線影響局により実施されている英国国家登録された放射線業務従事者を対象としたコホート研究であり、放射線業務による被ばくの影響を健康への影響を検討するために 1976 年より実施されている研究である。解析対象者数は 17 万人、総観

察人年は 370 万人年と単一国では最大規模の疫学研究となっている。

この研究の第 1 回解析²⁾は 1992 年、第 2 回解析³⁾は 1999 年、第 3 回解析⁴⁾は 2009 年に発表されている。本論文では追跡期間が前回より 10 年延長されたが、線量の累積期間は延長されていない。このため潜伏期 10 年を仮定するがんを対象とし、潜伏期 2 年を仮定する白血病等は、解析対象から除外されている。解析の結果、白血病を除く全がん (Excess Relative Risk per Sievert (以下 ERR/Sv) = 0.28 (90%CI: 0.10, 0.48))¹⁾、その他の疾患において線量とともに有意に増加するリスク推定値が示された。これらの結果に基づいて著者らは、前回解析と比べて狭い信頼区間を実現し、得られたリスク推定値は原爆被爆者を対象とした原爆被爆者寿命調査 (Life Span Study: 以下 LSS)^{5, 6)} 論文と一致していると結論づけている。

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

Institute of Radiation Epidemiology, Radiation Effects Association;
1-9-16 Maruishi Dai-ni Building 5F, Kajicho, Chiyoda-ku, Tokyo
101-0044, Japan.

[#] Corresponding author; E-mail: s_kudo@rea.or.jp

¹⁾ 以下、特に記載がなければ 90% 信頼区間を指す。

本稿では、本論文の概要といくつかのポイントとなる点について概括する。

II 論文の概要

本論文の目的は、職業被ばくによる低線量・低線量率放射線によるがんリスク（死亡、罹患）を検討することである。研究デザインはコホート研究であり、解析対象者のうち、半分強を国防省、核兵器・原子力潜水艦等の軍事関連施設の従事者が占め、2割を使用済み燃料再処理、燃料加工など燃料サイクル事業施設の従事者が占める。生死の状況、死亡者の死因については、全国規模で実施されている National Health Service Central Registers で確認された。線量データは記録線量が使用されており、臓器線量への変換等はなされていない。記録線量はガンマ線、X線、そして少ないがベータ線、中性子線量の合算値となっている。内部被ばくの線量は使用されていないが、内部被ばくを受けた可能性のある従事者が特定された。線量の累積については10年の潜伏期を仮定している。

解析対象者は167,003人、1955年1月1日から2011年12月31日における総観察人年は3,684,391人年、平均累積被ばく線量は25.3 mSv となっている。全死亡、全がん、また、いくつかの部位において、線量とともに有意に増加する過剰相対リスク（ERR/Sv）を示した。これらの結果に基づいて著者らは「本論文は前回解析で得られたがん死亡と職業被ばくとの関連を更に補強するものとなった。追跡期間の延長により、前回より狭い信頼区間を実現でき、得られたリスク推定値はLSSの調査結果と一致している」と結論づけている。

III 前回までの研究、及び他の研究との比較

1. 手法、集団特性等

Table 1 にコホートの組成、解析手法、集団特性を示す。「IV 解析結果についての考察 4. 潜伏期変更解析」で後述するが、NRRW では潜伏期の仮定により解析対象者数、観察人年が異なる方法を採用している。表中では観察死亡数、総観察人年は前回（NRRW 3rd）、今回（NRRW 3rd update）とも潜伏期10年の値を記載し、比較が可能となっているが、解析対象者数、平均線量については前は潜伏期0年、今回は10年の値となっているため、比較の際には注意を要する。

コメント

コホートは軍事関連従事者が全体の半分強、燃料加工・再処理従事者が2割強、電力従事者が1割となっており、8割を原子力発電施設従事者が占める日本とは組成が異なる。

2. 死亡解析、罹患解析結果

Tables 2, 3 に、前回及び今回の死亡解析結果及び罹患解析結果の抜粋を示した。太字は線量とともに有意に増加するERR/Svと90%信頼区間（CI）を示している。なお、今回の解析では白血病、非がんを対象としていないため、表に含めなかった。

前回及び今回の解析の結果において有意に高いERR/Svを示した疾患は、死因別では、全死亡、全新生物、全がん、白血病を除く全がん、白血病・肺・胸膜を除く

Table 1 The comparison of methodology and cohort member characteristics between NRRW 3rd and NRRW 3rd update.

	NRRW 3rd ^a (2009)	NRRW 3rd update ^b (2018)
Cohort	Army (AWE, MOD, UKAEA, Rolls Royce Submarines) <i>n</i> = 107,415 (63%) Electronic (British Energy Generation and Magnox Electric) <i>n</i> = 16,550 (9%) Nuclear fuel cycle (British Nuclear Fuels Ltd) <i>n</i> = 40,284 (23%) Others	Followed to NRRW 3rd
Radiation dose category	0–, 10–, 20–, 50–, 100–, 200–, 400 + mSv	Followed to NRRW 3rd
Adjusted variables	Attained year, Sex, Calendar period, Industrial classification, First employer	Followed to NRRW 3rd
Lag (year)	2 years for leukaemia, 10 years for others	10 years leukaemia was not analyzed.
Population	<i>n</i> = 174,541 ^a (lag 0 years)	<i>n</i> = 167,003 ^b (lag 10 years)
Total death	<i>n</i> = 23,326 ^b	<i>n</i> = 34,819 ^b
Total person-year	2,430,000 person-years ^b	3,684,391 person-years ^b
Mean external dose	24.9 mSv ^a	25.3 mSv ^b

^a Under 0 year lag assumption.

^b Under 10 year lag assumption.

Abbreviation

AWE: Atomic Weapon Energy

MOD: Ministry Of Defence

UKAEA: United Kingdom Atomic Energy Authority

Table 2 ERR/Sv and 90% CI of mortality by causes of death.

Cause of death	NRRW 3rd ⁴⁾ (2009)		NRRW 3rd update ¹⁾ (2018)	
	Number of deaths	ERR/Sv ^a (90%CI)	Number of deaths	ERR/Sv ^a (90%CI)
All causes	23,326	0.145 (0.00, 0.3)	34,819	0.173 (0.05, 0.30)
All neoplasms	7,812	0.268 (0.01, 0.55)	11,770	0.243 (0.03, 0.48)
All malignant neoplasms	7,684	0.279 (0.02, 0.56)	11,641	0.27 (0.05, 0.51)
All solid cancers			10,779	0.238 (0.01, 0.48)
All malignant neoplasms ex leukaemia	7,455	0.275 (0.02, 0.56)	11,329	0.285 (0.06, 0.53)
All malignant neoplasms ex lung, pleura and leukaemia	5,118	0.323 (0.02, 0.67)	8,114	0.366 (0.11, 0.65)
Stomach	518	0.336 (−0.51, 1.58)	659	0.274 (−0.47, 1.34)
Rectum	303	1.687 (0.19, 4.12)	472	1.716 (0.42, 3.61)
Liver	89	0.80 (−1.19, 8.28)	195	1.61 (−0.04, 6.18)
Larynx	67	4.071 (0.57, 12.02)	93	2.588 (0.11, 7.63)
Trachea, bronchus and lung	2,230	0.106 (−0.35, 0.67)	3,058	0.028 (−0.38, 0.51)
Pleura	107	1.311 (−0.87, 5.69)	157	1.057 (−0.96, 5.21)
Uterus	19	17.805 (<−1.93, 72.27)	30	7.002 (<−1.93, 31.5)
Ovary	18	<−1.929 (<−1.93, 89.13)	41	10.571 (<−1.93, 69.9)
Bladder	301	0.40 (−0.64, 2.07)	447	1.489 (0.28, 3.19)
Lymphatic or haematopoietic incl leukaemia	612	0.655 (−0.28, 1.97)	874	0.693 (−0.10, 1.74)
Non-Hodgkin lymphoma	237	0.777 (−0.50, 2.88)	353	1.307 (−0.05, 3.31)
Multiple myeloma	113	1.195 (−0.88, 5.96)	175	1.496 (−0.21, 4.8)

^a Significant ERR/Sv and 90%CI are shown in bold font

Table 3 ERR/Sv and 90% CI of incidence by cancer site.

Cancer site	NRRW 3rd ⁴⁾ (2009)		NRRW 3rd update ¹⁾ (2018)	
	Number of cases	ERR/Sv ^a (90%CI)	Number of cases	ERR/Sv ^a (90%CI)
All neoplasms ^b	11,996	0.302 (0.08, 0.54)	21,842	0.332 (0.15, 0.52)
All malignant neoplasms ^b	11,165	0.281 (0.06, 0.53)	19,816	0.271 (0.09, 0.47)
All solid cancers ^b			18,214	0.221 (0.03, 0.42)
All malignant neoplasms ex leukaemia ^b	10,855	0.266 (0.04, 0.51)	19,296	0.283 (0.10, 0.48)
All malignant neoplasms ex lung, pleura and leukaemia ^b	8,443	0.305 (0.05, 0.58)	15,637	0.278 (0.07, 0.5)
Stomach	618	0.305 (−0.44, 1.37)	846	0.2 (−0.42, 1.05)
Rectum	586	1.307 (0.21, 2.85)	1,115	1.084 (0.23, 2.2)
Liver	86	−0.09 (<−1.93, 6.58)	206	0.2 (−1.50, 3.43)
Larynx	165	0.839 (−0.46, 3.05)	253	0.128 (−0.81, 1.66)
Trachea, bronchus and lung	2,222	0.051 (−0.41, 0.62)	3,263	0.13 (−0.28, 0.61)
Pleura	190	1.354 (−0.71, 5.51)	396	2.4 (0.48, 5.22)
Non-melanoma skin cancer	326	1.497 (0.23, 3.4)	5,460	0.797 (0.40, 1.24)
Uterus	58	10.523 (0.27, 39.4)	104	5.366 (<−1.94, 26.2)
Ovary	15	<−1.934 (<−1.93, 61.13)	61	8.265 (1.12, 34.85)
Bladder	748	0.646 (−0.15, 1.72)	1,158	0.914 (0.16, 1.88)
Lymphatic or haematopoietic incl leukaemia	831	1.344 (0.34, 2.67)	1,614	0.919 (0.22, 1.78)
Non-Hodgkin lymphoma	305	1.284 (−0.18, 3.53)	707	1.261 (0.24, 2.63)
Multiple myeloma	149	3.597 (0.77, 8.94)	277	2.806 (0.76, 6.13)

^a Significant ERR/Sv and 90%CI are shown in bold font

^b Exclude non-melanoma skin cancer

全がん、直腸がん、喉頭がんであり、罹患部位別では、全新生物、全がん、白血病を除く全がん、白血病・肺・胸膜を除く全がん、直腸がん、非黒色腫皮膚がん、白血病を含むリンパ造血系がん、多発性骨髄腫であった。また、今回初めて解析対象となった固形がんも死因別、罹患部位別ともに有意に高い ERR/Sv を示した。

前回は有意でないが今回は有意に高い ERR/Sv を示した疾患は死因別では、膀胱がん、罹患部位別では、胸膜がん、卵巣がん、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫であった。

前回は有意に高い ERR/Sv を示したが、今回は有意でない疾患は、罹患部位別の子宮がんであった。全皮膚がんについては、前回罹患部位別で有意に高い ERR/Sv を

示したが、今回は解析対象外であった。

3. これまでの解析結果、及び他の研究との比較

固形がんでは死亡 (ERR/Sv = 0.24 (0.01, 0.48)), 罹患 (ERR/Sv = 0.22 (0.03, 0.42)) と も, LSS⁶⁾ (死亡 ERR/Gy = 0.29 (0.17, 0.43), 罹患 ERR/Gy = 0.30 (0.16, 0.46)) とよく一致し, 固形がんから肺がんと胸膜がんを除いた場合も同様の傾向を示した。本論文の 85% の対象者を含む INWORKS⁷⁾ では白血病を除く固形がんは 37% 高い ERR/Gy = 0.33 (0.12, 0.56) を示しているが, 信頼区間の重なりは大きい。Mayak⁸⁾ (死亡 ERR/Gy = 0.12 (95%CI: 0.03, 0.21), 罹患 ERR/Gy = 0.06 (-0.001, 0.13)) では本論文の結果より小さな ERR/Sv を示している。

コメント

本論文で取り上げられた LSS, INWORKS 以外の研究, NRRW の第 1 回解析²⁾, 第 2 回解析³⁾, 第 3 回解析⁴⁾, 日本 (J-EPISODE: Japanese EPidemiological Study On low Dose Effect)⁹⁾, 15 か国解析¹⁰⁾, 米国 (軍事関連従事者を主体としたプール解析)¹¹⁾, 米国 (原子力発電施設主体)¹²⁾, フランス^{13, 14)}, カナダ¹⁵⁾ との比較結果を以下に述べる (Table 4)。

1) NRRW 第 1 回, 第 2 回解析

白血病を除く全がんにおいて, 観察死亡数が第 1 回から約 8 倍に増加し, 狭い信頼区間を実現している。第 1 回では有意ではなく今回有意な結果となったことは信頼

区間が狭くなったことも一因であるが, 点推定値自体も調査の継続に伴い上昇している。この傾向は, 胃がん, 肝がんでも見られるが, 肺がんではそのような傾向は見られない。

2) 日本

日本のデータは喫煙情報を有する 71,733 人を対象として喫煙調整した結果を示している。白血病を除く全がんの ERR/Sv の点推定値はほぼ等しいが信頼区間の幅の違いにより, 有意性は異なっている (日本: 0.29 (-0.81, 1.57), NRRW 3rd update: 0.285 (0.06, 0.53))。また日本, NRRW 3rd update とともに肝がんの ERR/Sv は他の死因と比べて幾分高い値を示している。この原因として累積線量と肝炎ウイルスの関連の可能性が考えられ, 日本ではこの検討のために肝炎ウイルス感染歴を質問項目に含めた生活習慣等アンケート調査を実施しているところである。

3) 15 か国解析

いずれの死因も 15 か国解析の ERR/Sv は NRRW 3rd update より高い値を示しており, これは公表後に不備があったと発表されたカナダのデータが寄与している可能性がある^{16, 17)}。しかしカナダを除外した場合も, 白血病を除く全がんの ERR/Sv は 0.58 (-0.22, 1.55) と依然高い点推定値を示している¹⁸⁾。

4) 米国 (Pooled)

白血病を除く全がんの観察死亡数は 10,877 人と

Table 4 The comparison of ERR/Sv with other studies.

No.	Study	All cancers excluding leukaemia		Stomach cancer		Liver cancer		Lung cancer	
		Observed deaths	ERR/Sv (90%CI)	Observed deaths	ERR/Sv (90%CI)	Observed deaths	ERR/Sv (90%CI)	Observed deaths	ERR/Sv (90%CI)
1	NRRW 1st ²⁾	1,435	-0.467 (-0.12, 1.20)* ¹⁾	139	-0.126 (-1.20, 2.13)	20	-0.196 (<-1.96, 12.83)* ²⁾	491	0.124 (-0.80, 1.52)* ³⁾
2	NRRW 2nd ³⁾	3,020	0.086 (-0.28, 0.52)	255	-0.032 (-0.95, 1.49)	43	0.60 (<-1.95, 9.67)* ²⁾	959	-0.11 (-0.72, 0.72)* ³⁾
3	NRRW 3rd ⁴⁾	7,455	0.275 (0.02, 0.56)	518	0.336 (-0.51, 1.58)	89	0.80 (-1.19, 8.28)	2,230	0.106 (-0.35, 0.67)
		<i>10,885</i>	<i>0.266 (0.04, 0.51)</i>	<i>618</i>	<i>0.305 (-0.44, 1.37)</i>	<i>86</i>	<i>-0.09 (<-1.93, 6.58)</i>	<i>2,222</i>	<i>0.051 (-0.41, 0.62)</i>
4	NRRW 3rd update ¹⁾	11,329	0.285 (0.06, 0.53)	659	0.274 (-0.47, 1.34)	195	1.61 (-0.04, 6.18)	3,058	0.028 (-0.38, 0.51)
		<i>19,296</i>	<i>0.283 (0.10, 0.48)</i>	<i>846</i>	<i>0.2 (-0.42, 1.05)</i>	<i>206</i>	<i>0.2 (-1.50, 3.43)</i>	<i>3,263</i>	<i>0.13 (-0.28, 0.61)</i>
5	J-EPISODE ⁹⁾	1,326	0.29 (-0.81, 1.57)	218	-0.20 (-2.94, 2.55)	138	3.89 (-0.46, 10.34)	319	0.94 (-1.24, 3.90)
6	15-country ¹⁰⁾	5,024	0.97 (0.27, 1.80)	347	0.49 (<0, 3.92)	62	6.47 (<0, 27.0)	1,457	1.86 (0.49, 3.63)
7	US (Pooled) ¹¹⁾	10,877	0.14 (-0.17, 0.48)					3,514	0.069 (-0.43, 0.66)
8	US (NPP) ¹²⁾	368	0.506 (-0.21, 4.64)* ⁴⁾	16	19.50 (-2.23, 141)			125	0.246 (<-2.51, 8.44)
9	France ^{13, 14)}	2,312	0.34 (-0.56, 1.38)* ⁴⁾	98	4.02 (<0, 13.74)	80	1.71 (<0, 8.47)	585	1.20 (-0.63, 3.55)
10	Canada ¹⁵⁾	468	1.20 (-0.73, 4.33)					174	3.13 (-0.45, 10.4)

Italic denotes the results of incidence.

*¹⁾: All cancers.

*²⁾: Liver and gallbladder.

*³⁾: Trachea, bronchus, lung, pleura.

*⁴⁾: Solid cancers.

NRRW 3rd update の 11,329 人に迫る規模となっており、肺がんでは 3,514 人と NRRW 3rd update の 3,058 人を上回っている。ERR/Sv は白血病を除く全がんが 0.14 (−0.17, 0.48) と NRRW 3rd update 0.285 (0.06, 0.53) の半分、肺がんでは 0.069 (−0.43, 0.66) と NRRW 3rd update 0.028 (−0.38, 0.51) の倍であるが、いずれも有意ではない。

5) 米国 (NPP), フランス, カナダ

これらの研究における ERR/Sv は NRRW 3rd update より高い値を示しているが、胃がん、肺がんでは観察死亡数が少ないため、信頼区間は広がっている。

本論文の結果は、他の研究と比較して観察死亡数、罹患数が多いため信頼区間は狭い。ただし研究間ではコホートの組成 (例えば主たる雇用先が発電施設か、軍需関連か等) や、調整変数等の解析条件が異なることには留意する必要がある。

IV 解析結果についての考察

以下の記述は特に記載がなければ死亡解析の結果に基づく。

1. 喫煙による交絡

喫煙による交絡について検討するために、白血病を除く全がんから、さらに肺がん、胸膜がんを除外した解析を行っている。その結果、ERR/Sv が 0.28 (0.06, 0.53) から 0.37 (0.11, 0.65) と上がることで、および COPD (慢性閉塞性肺疾患: 原因の 90% 以上が喫煙) の ERR/Sv が −0.62 (−0.96, −0.18) と負であることから、累積線量と喫煙との交絡 (累積線量が高い従事者ほど喫煙率が高いこと) はありそうになく、むしろ負の相関がある可能性を示唆している。しかしながら前回解析では、喫煙関連の非がん (著者注: おそらく循環器系疾患のこと) において累積線量と死亡率との有意な正の関連が見られたことから、喫煙による交絡についてのシンプルな解釈は困難であるかもしれない、と述べている。

コメント

日本の調査¹⁹⁾では、喫煙情報を有しない者を含む 204,103 人を対象として白血病を除く全がんから肺がんを除外した場合、ERR/Sv が 1.20 (0.43, 1.96) から 0.66 (−0.18, 1.50) へと減少した。また、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: 以下 IARC) による 15 か国解析¹⁰⁾では、白血病を除く全がんから

肺、胸膜がんを除外した場合、ERR/Sv が 0.97 (0.27, 1.80) から 0.59 (−0.16, 1.51) へと減少し、いずれも累積線量と喫煙との交絡が疑われる結果となっている。INWORKS⁷⁾においても、固形がんから喫煙関連がんを除外した場合に ERR/Gy が 0.47 から 0.37 と減少することは、喫煙による交絡の可能性が幾分あることを示唆している^{20, 21)}。

このように喫煙による交絡の状況はコホートごとに異なる。また、NRRW の前回解析と今回解析においても喫煙による交絡の状況が異なることが示唆されたことは、同一コホートにおいても観察期間の延長により、線量、喫煙状況が変化し、その結果として交絡の状況が変化する可能性があると言える。

2. 健康労働者生存効果

高線量被ばく者の寄与を調べるため、累積線量を 400 mSv 未満、200 mSv 未満、100 mSv 未満に限定した解析を行っている。白血病を除く全がんの ERR/Sv は、線量群を限定しても有意なままであったが、白血病・肺・胸膜を除く全がんでは全線量を用いた場合のみに有意で、400, 200, 100 mSv 未満に限定した場合には有意性は消失した。解析対象とする線量をより低い範囲に限定するごとに ERR/Sv が増加することは、高線量群の相対リスクが低いことを意味し、これは健康労働者生存効果 (Healthy Worker Survivor Effect: HWSE) の可能性があるためと述べている。

コメント

HWSE は、従事を継続する者は離職する者に比べて健康になる傾向、言い換えれば健康な者が従事を継続できる集団として選択されるプロセスを言う。Arrighi²²⁾は、「曝露が死亡率に影響を与えないという仮定の下では、長期従事者は短期従事者より曝露量が多くなるが、HWSE により長期従事者の死亡率は短期従事者より低くなる」と述べている。HWSE は日本のデータ²³⁾においても、従事年数の増加と共に死亡相対リスクが減少する傾向として見られている (Fig. 1)。INWORKS の白血病論文²⁴⁾においても、解析対象とする線量をより低い範囲に限定する方法が用いられているが、信頼区間は広がるものの、点推定値はほとんど変わらないという結果となっている。前述した日本のデータでは非がんに比べてがんは、より弱い HWSE を示している。INWORKS の結果は白血病では HWSE が存在しないことを示唆している可能性が考えられる。

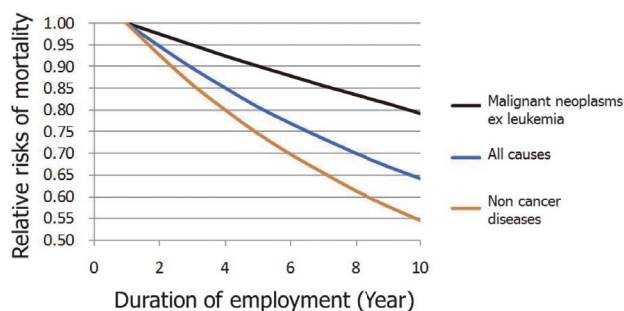


Fig. 1 Relative risks of mortality by duration of employment with Japanese cohort.

3. 内部被ばくの検討

内部被ばくの検討のために2つの方法が行われている。1つは内部被ばくモニター（以下では単に「内部被ばく」という）の有無による層別調整、もう1つは内部被ばくのある者（解析対象者全体の25%、がん死亡者では31%）を除外する方法である。前者の方法では、死因解析において、白血病を除く全がんは有意ではなくなったが、白血病・肺・胸膜を除く全がんは有意なままであった。後者の方法では、白血病を除く全がんのERR/Svは0.28 (0.06, 0.53) から0.66 (0.20, 1.18)へと倍増した（罹患解析では60%増）。白血病・肺・胸膜を除く全がんは0.74 (0.22, 1.33)と有意なままであった。この方法では、直腸がんや膀胱がんは有意性が消失したが、胃がんでは0.27 (-0.47, 1.34) から2.65 (0.60, 5.82)と10倍になった。

内部被ばくのある従事者は外部被ばく線量も高い傾向があり、100 mSv以上を被ばくしたがん死亡者のうちの67%を占める。また、100 mSv未満に限定した解析にお

いて、内部被ばくのある従事者とない従事者のサブグループ解析の結果、ERR/Svは双方とも1.2であった（筆者注：おそらく白血病を除く全がんの結果）。全線量域の解析において、100 mSv未満に限定した場合に比べてERR/Svが減少することは前述のHWSEによると思われるが、その効果は高線量群をより多く含む内部被ばくのある従事者の方が強い。

コメント

INWORKSの非がん論文²⁵⁾では、循環器系疾患、虚血性心疾患、脳血管疾患のいずれも内部被ばくのある群が、ない群に比べて高いERR/Svを示した。これについてINWORKSの著者らは考察で以下のように述べている。「内部被ばく状況のデータは、内部被ばくの有無のみであり、従事期間のどの時点で内部被ばくが発生したのかはわからない。このため内部被ばくがある者は、従事の最初から最後まで内部被ばくがあったと仮定した。しかし内部被ばくが従事開始から発生することは考えにくいと、観察人年の初めの部分は内部被ばくがないにもかかわらず、内部被ばくがある群の観察人年として累積される。観察初期は低線量であるから、この結果、内部被ばくがある群における低線量域では人年の水増しによる死亡率（＝観察死亡数／観察人年）の減少が発生する。一方、内部被ばくがない群ではこれと逆のことが起こる。本調査で見られた内部被ばくのある群が、ない群より高いERRを示した原因はこれによる」。Fig. 2はこの状況の模式図である。内部被ばくのある群の低線量域では死亡率の分母である人年が増え、死亡率が下がる。高線量では人年が増える度合いは低線量域より少ないた

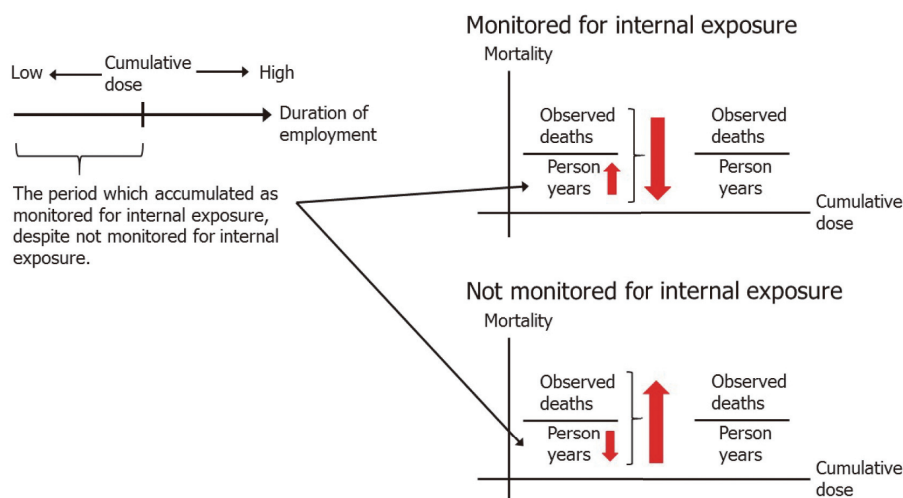


Fig. 2 Treatment of internal exposure period and predicted results in NRRW.

め死亡率はほとんど変わらない。この結果、ERRの傾きを大きくさせる。

NRRWにおける内部被ばく状況のデータも、内部被ばくの有無のみであるため、本論文においても内部被ばく状況が誤分類された結果、人年が誤分類されたことについて言及されている。しかし内部被ばくのある者を除外した結果、ERR/Svが増加することは、「内部被ばくありの群におけるERR/Sv<内部被ばくなしの群におけるERR/Sv」を意味し、これはINWORKS非がん論文²⁵⁾で示された「内部被ばくありの群におけるERR/Sv>内部被ばくなしの群におけるERR/Sv」とは逆の結果となっている。内部被ばくのある者を除外した解析結果はINWORKSのがん論文⁷⁾にも記載されている。白血病を除く全がんのERR/Gyの点推定値は0.48であり、内部被ばくのない者のERR/Gyは0.72であるため、こちらも「内部被ばくありの群におけるERR/Gy<内部被ばくなしの群におけるERR/Gy」という結果となっている。これらの結果を勘案すると、INWORKS非がん論文において言及された人年の誤分類の効果はそれほど大きなものではなく、内部被ばくのある者を除外した解析結果は、その集団内における内部被ばくのある者の線量と死亡率に左右される可能性が考えられる。

4. 潜伏期変更解析

潜伏期について10年の他に15年、20年を仮定した解析が行われている。白血病を除く全がんのERR/Svは以下のとおりである。

10年	0.28 (0.06, 0.53)
15年	0.27 (0.03, 0.53)
20年	0.35 (0.08, 0.65)

コメント

IARCによる15か国非がん論文²⁶⁾、INWORKS非がん論文²⁵⁾、フランスの放射線疫学論文¹³⁾、日本の放射線疫学調査報告書²⁷⁾では潜伏期が長くなるほどERRが単調

に増加する傾向が示されているが（Table 5）、本論文では10年から15年の部分が増加とはなっていない。この原因はNRRW以外の解析では潜伏期間の人年を0 mSvとして含めるが、NRRW解析では除外することに起因している可能性がある（Fig. 3）。前者では総観察死亡数は潜伏期の有無にかかわらず不変であり、累積線量が少なくなるため線量群ごとのERRは低線量側に移動し、この結果ERR/Svの傾きが大きくなる（Fig. 4）。累積線量の減少により線量カテゴリーを移動するケースもあるが、全体への寄与は少ない。後者では潜伏期を考慮すると総観察死亡数が減少し、ERRの傾きは死亡数の減少度合いと累積線量の減少度合いによって決定される。潜伏期間における人年を除外すべきかどうかについての共通見解はないと筆者は理解しているが、前者の方法を採用している研究が多いようである。これは潜伏期の考慮にかかわらず観察死亡数が一定であることのわかりやすさが一因である可能性が考えられる。

5. 従事年数による調整

従事年数を0-9、10-29、30年以上に区分して調整変数に加えた場合、ほとんどの死因において調整前と同様の結果が得られた。白血病を除く全がんのERR/Svは以下のとおりである。

従事年数調整前	0.28 (0.06, 0.53)
従事年数調整後	0.37 (0.09, 0.88)

コメント

一般に累積線量と従事年数とは正の相関（線量の高い従事者ほど長い従事年数を有する、別の言い方をすれば長い従事年数の結果として高い累積線量を有する）があると考えられる。白血病を除く全がんのERR/Svの点推定値が従事年数の調整で30%増加したことは累積線量（≡従事年数）と死亡率との負の相関、すなわち高線量群におけるHWSEの存在を示唆している（Fig. 5）。15か国解析¹⁰⁾、日本の解析⁹⁾では従事年数の調整はERR/

Table 5 ERR/Sv and CI for various lag assumption.

Lag (year)	15-country study ²⁶⁾	INWORKS ²⁵⁾	France ¹³⁾	J-EPISODE ²⁷⁾
	Circulatory diseases	Circulatory diseases	Solid cancers	All cancers ex leukaemia
0		-0.04 (-0.85, 0.89)	0.80 (0.15, 1.46)	
2	-0.14 (-0.53, 0.32)	0.09 (-0.03, 0.22)	0.05 (-0.78, 1.00)	
5	-0.02 (-0.46, 0.48)	0.13 (0.004, 0.27)	0.14 (-0.71, 1.12)	1.10 (0.40, 1.80)
10	0.09 (-0.43, 0.70)	0.22 (0.08, 0.37)	0.34 (-0.56, 1.38)	1.20 (0.43, 1.96)
15	0.48 (-0.23, 1.31)	0.29 (0.13, 0.46)	0.36 (-0.63, 1.50)	1.27 (0.39, 2.15)
20	0.30 (0.12, 0.49)			1.58 (0.45, 2.72)

95%CI for 15-country study, 90%CI for other studies.

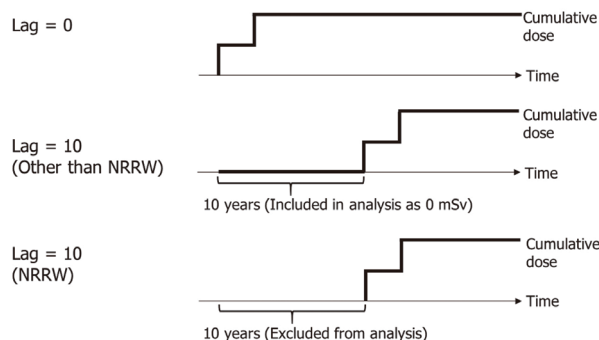


Fig. 3 The comparison in methodology of person-year calculation and radiation dose accumulation between NRRW and other studies.

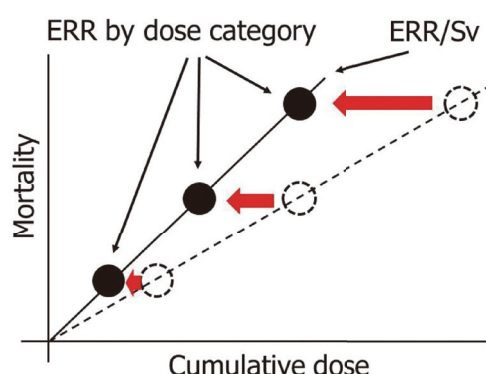


Fig. 4 ERR/Sv increases by lag assumption. Circles denotes ERRs by dose category. ERRs by dose category move left due to decreasing cumulative dose by lag assumption.

Sv を大きく増加させた。白血病を除く全がんの ERR/Sv と 90%CI を **Table 6** に示す。

6. 罹患解析

罹患を指標とした疾患別の ERR/Sv は **Table 3** に示したとおりである。罹患についても死亡と同様の解析が行われている。

内部被ばくでの調整は、死亡解析と異なり罹患解析ではほとんど影響がみられなかった。ただし大腸は 0.42 (−0.13, 1.12) から 0.71 (0.06, 1.55) と有意に高い ERR/Sv を示し、逆に非ホジキンリンパ腫は 1.26 (0.24, 2.63) から有意ではなくなった。

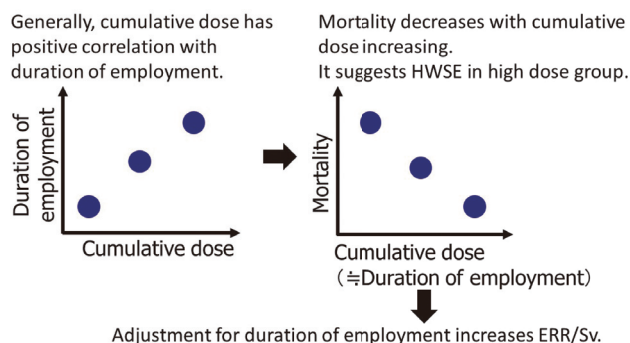


Fig. 5 Adjustment for duration of employment increases ERR/Sv by HWSE in high dose group.

内部被ばくのある従事者を除外した場合、白血病を除く全がんの ERR/Sv は 0.28 (0.10, 0.48) から 0.62 (0.25, 1.02) と ERR/Sv は増加した。部位別では直腸のみが除外後も有意に高い ERR/Sv を示した。

従事年数の調整は白血病を除く全がんの ERR/Sv を 0.28 (0.10, 0.48) から 0.34 に増加させたが、白血病・肺・胸膜を除く全がんでは影響がみられなかった。白血病を含むリンパ造血系では ERR/Sv が 0.92 (0.22, 1.78) から減少し有意ではなくなった。

コメント

非黒色腫皮膚がんは前回の 326 例から 5,460 例と大幅に増加した。前回解析までは、初めて発生したがんが非黒色腫皮膚がんの場合は、他の部位のがんが記録されていない場合、及び部位不明や二次がんで死亡した場合のみに非黒色腫皮膚がんとして分類されていた。今回の update では初めて発生したがんが非黒色腫皮膚がんの場合は全て非黒色腫皮膚がんとして分類された。症例数の大幅な増加はこのことに起因すると思われる。ERR/Sv は前回の 1.497 (0.23, 3.4) から 0.797 (0.40, 1.24) と点推定値は約半分となったが、信頼区間が狭くなったため前回同様、今回も線量とともに有意に増加するリスク推定値が示された。

7. 部位別解析

部位別解析の詳細な結果は、**Tables 2, 3** に示した。

Table 6 ERR/Sv and 90% CI before and after adjustment for duration of employment in study of 15-country and Japan.

Study	15-country study ¹⁰⁾	J-EPISODE ⁹⁾
Before adjustment for duration of employment	0.31 (−0.23, 0.93)	0.29 (−0.81, 1.57)
After adjustment for duration of employment	0.97 (0.27, 1.80)	0.83 (−0.42, 2.32)

性別解析では女性の直腸（死亡）、卵巣（罹患）で有意に高い ERR/Sv が得られたが、女性の死亡、罹患の多くは最低線量カテゴリーに属し、観察死亡数も十分ではない。内部被ばくのある者を除外した解析では、直腸（罹患）のみが全体を対象とした場合の 1.084 (0.23, 2.2) より大きな 1.70 (0.16, 3.94) という ERR/Sv が示された。

V 研究の意義と限界

線量記録の不確かさが最大の研究の限界と述べている。特に放射線業務が開始されてから初期に用いられたフィルムバッジの検出限界値が高いこと、また、最初の 20～30 年における中性子被ばくの記録が不十分であることが示されている。

次いで内部被ばくの定量的な記録が無く、フラグのみであることが述べられている。初期から従事を開始し、累積線量が 100 mSv を超えるような従事者は、この誤差が大きいかも知れないことが示唆されている。しかしこのような不確かさにもかかわらず、100 mSv 未満に限定した解析において有意に高い ERR/Sv が得られたことを述べている。

最後に喫煙、高血圧、BMI 等の交絡に関する情報がないことを、研究の限界として述べている。

コメント

本研究の意義は、集団特性が比較的均一と思われる単一国のコホートをを用いて、370 万人年という単一国では最大規模の観察人年に基づき、死亡解析のみならず罹患解析の結果も示したことである。

著者らは線量記録の不確かさが最大の研究の限界と述べているが、これは古い時代の線量記録を用いた調査に共通した問題である。WAKEFORD は「初期の放射線業務では光子線量のみならず中性子線量、放射性核種の吸入等についても記録されていない可能性があり、そのような状況で光子線量のみを用いて解析した場合にはリスクが過大に推定される。（低線量放射線による有意に高いリスクがあるとの）INWORKS の結果の解釈に当たってはその点を念頭に置く必要がある。」と述べている²⁸⁾。また、FROME らは初期の欠損線量について最低検出限界値等を仮定する等の補正を行わない場合、補正を行った場合よりリスク推定値が 50% 増となることを示している²⁹⁾。本論文では 1950 年代の線量データが使用されており、著者らも述べているように線量記録の不確かさを含んでいることについては留意する必要がある。

内部被ばくの量的な記録が無く、フラグのみであるこ

とは、この NRRW コホートを含む INWORKS でも同様の問題がある。

喫煙、高血圧、BMI 等の交絡に関する情報がないことは多くの放射線疫学調査に共通の問題である。特に健康状態に大きな影響を与える喫煙を調整した放射線業務従事者を対象とした死亡調査は、日本の他には Mayak を数えるのみである³⁰⁾。

VI 結 論

本論文は前回解析で得られたがん死亡と職業被ばくとの関連を更に補強するものとなった。追跡期間の延長により、前回より狭い信頼区間を実現でき、得られたリスク推定値は LSS の調査結果と一致している、と著者らは結論づけている。

コメント

膨大な観察人年により ERR/Sv の信頼区間は狭く、いくつかの死因において線量と共に有意に増加するリスク推定値が得られている。これらについて著者らは、前回解析で得られたがん死亡と職業被ばくとの関連を更に補強するものとなったと述べているが、結果の解釈に当たってはいくつかの留意すべき点がある。

「V 研究の意義と限界」で述べたように、著者らは本研究には線量記録の不確かさがあることを述べている。これは INWORKS 等、古い時代の線量記録を使用した研究に共通の問題である。さらに、内部被ばくの情報にフラグのみであること、交絡に関する情報がないこと等の限界もある。

著者らは得られたリスク推定値は LSS の調査結果と一致しているとも述べているが、被ばく線量や線量率、また、解析対象コホートの年齢構成、ベースラインリスク等の特性や解析モデルが異なる研究間で結果を比較する際には注意が必要である。

以上述べたように本論文にはいくつかの留意すべき点があり、本論文の結果のみをもって低線量放射線による健康影響が見られたと結論づけることはできない。

利益相反の開示

開示すべき利益相反はない。

参 考 文 献

- 1) R. G. E. HAYLOCK, M. GILLIES, N. HUNTER, W. ZHANG and M. PHILLIPSON; Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of

- the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br. J. Cancer*, **119**, 631–637 (2018).
- 2) G. M. KENDALL, C. R. MUIRHEAD, B. H. MACGIBBON, J. A. O'HAGAN, A. J. CONQUEST, et al.; Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the national registry for radiation workers, *BMJ*, **304**, 220–225 (1992).
 - 3) C. R. MUIRHEAD, A. A. GOODILL, R. G. HAYLOCK, J. VOKES, M. P. LITTLE, et al.; Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the national registry for radiation workers. *J. Radiol. Prot.*, **19**, 3–26 (1999).
 - 4) C. R. MUIRHEAD, J. A. O'HAGAN, R. G. HAYLOCK, M. A. PHILLIPSON, T. WILLCOCK, et al.; Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers. *Br. J. Cancer*, **100**, 206–212 (2009).
 - 5) D. L. PRESTON, E. RON, S. TOKUOKA, S. FUNAMOTO, N. NISHI, et al.; Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.*, **168**, 1–64 (2007).
 - 6) K. OZASA, Y. SHIMIZU, A. SUYAMA, F. KASAGI, M. SODA, et al.; Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.*, **177**, 229–243 (2012).
 - 7) D. B. RICHARDSON, E. CARDIS, R. D. DANIELS, M. GILLIES, J. A. O'HAGAN, et al.; Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation : retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS), *BMJ*, H5359 (2015).
 - 8) M. SOKOLNIKOV, D. PRESTON, E. GILBERT, S. SCHONFELD and N. KOSHURNIKOVA; Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008. *PLoS One*, **10**, e0117784 (2015).
 - 9) S. KUDO, J. ISHIDA, K. YOSHIMOTO, S. MIZUNO, S. OHSHIMA, H. FURUTA and F. KASAGI; Direct adjustment for confounding by smoking reduces radiation-related cancer risk estimates of mortality among male nuclear workers in Japan, 1999–2010., *J. Radiol. Prot.*, **38**, 357–371 (2018).
 - 10) E. CARDIS, M. VRIJHEID, M. BLETNER, E. GILBERT, M. HAKAMA, et al.; The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks, *Radiat. Res.*, **167**, 396–416 (2007).
 - 11) M. K. SCHUBAUER-BERIGAN, R. D. DANIELS, S. J. BERTKE, C. Y. TSENG and D. B. RICHARDSON; Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation, *Radiat. Res.*, **183**, 620–631 (2015).
 - 12) G. R. HOWE, L. B. ZABLOTSKA, J. J. FIX, J. EGEL and J. BUCHANAN; Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation, *Radiat. Res.*, **162**, 517–526 (2004).
 - 13) C. METZ-FLAMANT, O. LAURENT, E. SAMSON, S. CAËR-LURHO, A. ACKER, D. HUBERT, D. B. RICHARDSON and D. LAURIER; Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers, *Occup. Environ. Med.*, **70**, 630–638 (2013).
 - 14) C. METZ-FLAMANT, E. SAMSON, S. CAËR-LURHO, A. ACKER and D. LAURIER; Solid cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company, *Radiat. Res.*, **176**, 115–127 (2011).
 - 15) L. B. ZABLOTSKA, R. S. D. LANE and P. A. THOMPSON; A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data, *Br. J. Cancer*, **110**, 214–223 (2014).
 - 16) J. P. ASHMORE, N. E. GENTNER and R. V. OSBOURNE; Incomplete data on the Canadian cohort may have affected the results of the study by the International Agency for Research on Cancer on the radiogenic cancer risk among nuclear industry workers in 15 countries, *J. Radiol. Prot.*, **30**, 121–129 (2010).
 - 17) Canadian Nuclear Safety Commission; Verifying Canadian nuclear energy worker radiation risk: a reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear energy workers (1957–1994) Summary report INFO-0811 (2011).
 - 18) E. CARDIS, M. VRIJHEID, M. BLETNER, E. GILBERT, M. HAKAMA, et al.; Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries, *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.38499.599861.E0 (2005).
 - 19) S. KUDO, J. ISHIDA, K. YOSHIMOTO, S. MIZUNO, S. OHSHIMA, H. FURUTA and F. KASAGI; Fifth analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1991–2010, *Jpn. J. Health Phys.*, **51**, 12–18 (2016) (in Japanese).
 - 20) M. P. LITTLE; Ionising radiation in the workplace, *BMJ*, **351**, h5405 (2015).

- 21) S. IWAI, T. SEMBA, K. ISHIDA, S. TAKAGI and T. IGARI; Epidemiological studies of radiation workers in nuclear facilities, *J. At. Energy Soc. Jpn.*, **59**, 377–384 (2017).
- 22) H. M. ARRIGHI and I. HERTZ-PICCIOTTO; The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, **5**, 189–196 (1994).
- 23) S. KUDO, J. ISHIDA, K. YOSHIMOTO, S. MIZUNO, S. OHSHIMA and F. KASAGI; Mortality among Nuclear Industry Workers Considering Radiation Dose and Duration of Employment. *48th Annual Meeting of Japan Health Physics Society*, 42, (2015) (in Japanese). Available at: <http://www.rea.or.jp/ire/pdf/20150703announce.pdf>, Accessed 23 October 2018.
- 24) K. LEURAUD, D. B. RICHARDSON, E. CARDIS, R. D. DANIELS, M. GILLIES, J. A. O'HAGAN, et al.; Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS) : an international cohort study, *Lancet Haematol.*, **2**, e276–e281 (2015).
- 25) M. GILLIES, D. B. RICHARDSON, E. CARDIS, R. D. DANIELS, J. A. O'HAGAN, et al.; Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat. Res.*, **188**, 276–290 (2017).
- 26) M. VRIJHEID, E. CARDIS, P. ASHMORE, A. AUVINEN, J. M. BAE, et al.; Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.*, **36**, 1126–1135 (2007).
- 27) REA, Nuclear Regulatory Agency comissioned report: Epidemiology study of effects of low dose radiation on human health. The fifth report 2010–2014, Radiation Effect Assosiation (2015) (in Japanese).
- 28) R. WAKEFORD; The growing importance of radiation worker studies. *Br. J. Cancer*, **119**, 527–529 (2018).
- 29) E. L. FROME, D. L. CRAGLE, J. P. WATKINS, S. WING, C. M. SHY, et al.; A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat. Res.*, **148**, 64–80 (1997).
- 30) S. KUDO, J. ISHIDA, K. YOSHIMOTO, H. FURUTA and F. KASAGI; Differences in the methods used in radiation epidemiological cohort studies among nuclear workers in each country. *Jpn. J. Health Phys.*, **52**, 265–274 (2017) (in Japanese).



工藤 伸一（くどう しんいち）

（公財）放射線影響協会放射線疫学調査センター統計課所属。1991年より放射線業務従事者を対象とした疫学調査の統計解析を担当している。

E-mail: s_kudo@rea.or.jp