

200606012A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

原爆放射線の健康影響の評価に関する研究

平成 18 年度 研究報告書

主任研究者 甲斐 倫明

平成 19 年 (2007) 年 3 月

## 原爆被爆者の健康影響に関する研究

主任研究者 甲斐 倫明 大分県立看護科学大学人間科学講座環境保健学研究室教授

本研究では、DS02 線量評価システムおよび最新の知見を反映して、がん疾患をもった原爆被ばく生存者の放射線の寄与を原因確率として推定する。原爆被爆者の疫学調査解析に利用されてきた線量評価 DS86 が DS02 に改定された結果に基づいた評価を行うために、放射線影響研究所が実施している 1950 年から 1998 年までのがん発症率の疫学調査報告（Radiation Res, 2007）を利用し、最新の原爆被爆生存者の疫学データを基づいて PC の再評価を行った。

### A. 研究目的

原爆被爆者の健康影響評価を最新の情報に基づいて行う。とくに、がん疾患が発症したときに、その放射線起因性判断のよりどころとなる原因確率を集団の寄与リスクから推定する。PC（原因確率）は、個人に罹患した疾病とそれをもたらした原因との関係を定量的に評価するための尺度である。リスクが、将来の発生確率を予測することを基礎にしているのに対して、PC は、結果があって、その結果を引き起こした原因の占める割合（etiologic fraction）を意味する概念である(1)。

寄与リスク AR は過剰相対リスク  $r$ 、過剰絶対リスク  $\lambda_r$ 、自然発がん率  $\lambda_0$  を用いて、次の式で表される。

$$AR = \frac{r}{1+r} \quad AR = \frac{\lambda_r}{\lambda_r + \lambda_0}$$

この式で得られる集団での寄与リスクを特定の個人の原因確率とみなすためには、集団は均一な個人から構成されていると見なすことができるか、あるいは集団の代表的な数値を個人に適用できると考えることが条件となる。本研究では、集団の寄与リスクを PC と見なして評価した(1)。

過剰相対リスクあるいは過剰絶対リスクは被ばく線量の関数である。そのため、これらのリス

クの基礎になっている原爆被爆者の疫学調査解析に利用されてきた線量評価 DS86 が DS02 に改定された(2)。また、原爆被ばく者の追跡調査期間が延長したことで、過剰相対リスクや過剰絶対リスクの解析の対象となるデータ数が増加した(表 1)。そのため、各がんの詳細なモデル解析が可能になったことで、被ばく時年齢だけでなく、到達年齢の影響を含めたモデル解析が行われるようになった。本研究では、従来の過剰相対リスクあるいは過剰絶対リスクの解析に代わって新しい解析結果を利用することで、最新の情報に基づいて PC を評価した。

### B. 研究方法

#### (1) データ

放射線影響研究所が実施している 1958 年から 1998 年までのがん発症率の疫学調査報告(3)を利用する。この報告では絶対リスクモデルと相対リスクモデルで解析を行っているが、本研究では相対リスクモデルの解析結果を利用した。対象とした固形がんは、線量反応関係に統計的に有意性が示されている大腸がん、胃ガン、肝がん、肺がん、甲状腺がん、乳がん、膀胱がん、皮膚がん（非メラノーマ）、食道がん、卵巣がん、脳・神経系腫瘍、その他のがん（上記以外を含めた非増加のがんを除いたがん）である(表 2)。

白血病については、この報告には含まれていな

い。そこで、2004年に発表された死亡率を解析した論文(4)を参考にした。しかし、この論文でも寄与リスク評価するには情報が不十分であるので、2006年に発刊されたBEIR-VII(5)の解析結果を利用した。BEIR-VIIでは2004年のPreston論文で解析しているデータ(DS02を利用)を対象としている。

## (2)解析方法

発がんリスクは、被ばく時年齢  $e$ 、被ばく線量  $d$ 、性別  $s$ 、出生年  $b$  およびがんの発症年齢  $t$  に影響を受けるために、これらの変数を考慮した解析が行われる。がんの発症年齢  $t$  におけるがんの罹患率(以下、死亡率も同じ式)を  $\lambda(s,e,t,d,b)$ 、同じ年齢のベースライン(自然発症)のがん罹患率を  $\lambda_0(s,t,b)$  とするとき、次の2つのリスクモデル(過剰相対リスクモデル、過剰絶対リスクモデル)が使用される。

$$\lambda(s,e,t,d,b) = \lambda_0(s,t,b)[1 + ERR(d,e,s,t)]$$

$$\lambda(s,e,t,d,b) = \lambda_0(s,t,b) + EAR(d,e,s,t)$$

$ERR(d,e,s,t)$ あるいは $EAR(d,e,s,t)$ は、それぞれ、過剰相対リスク、過剰絶対リスクを表す。過剰相対リスクあるいは過剰絶対リスクは、白血病以外のがんについては、次の式で記述されるモデルが利用される。

$$ERR(e,t) \text{ or } EAR(e,t) = \omega_s \exp(\gamma \cdot e) \cdot t^k \cdot \alpha d$$

上記のモデルを用いて放射線影響研究所が行った過剰相対リスクの解析結果(3)が報告されたので、本研究はPCの計算にこの結果を利用した。白血病については、文献(3)では対象となっていないので、米国のBIER-VIIが行った過剰相対リスクの解析結果(5)を用いてPCを計算した。

### (倫理面への配慮)

この研究では、既存の研究のレビューに基づいており、倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

PCは、性別、被ばく時年齢、発症年齢(白血

病は死亡率年齢)および線量の関数として評価できる計算プログラムを作成し、計算した。計算した各臓器別の結果は下記の通りである。

### (1)大腸がん(図1)

PCの被ばく時年齢による違いはほとんどない。女性のERRは男性の半分であるが、ERRの男女差は有意ではないと評価されており(3)、PCの性差は小さい。PCは、到達年齢と共に減少傾向を示すが、ERRが到達年齢によって統計的には有意ではないことに注意する必要がある。

### (2)膀胱がん(図2)

男性のERRは、女性の3分の1であり、肺がんに次いで性差が大きいと評価されている(3)、女性では1Gyで被ばく時年齢に関係なく60%を超える。到達年齢による違いは小さいが、到達年齢と共にPCが減少しないがんである。

### (3)乳がん(図3)

1958-1987年では、症例数が529件に対して、1958-1998年では1073件と増加している(表1)。最新の情報を用いたERRは、到達年齢を考慮しないと被ばく時年齢による違いが統計的に有意になるが、到達年齢を考慮すると被ばく時年齢の効果は有意でない評価されている(3)。この結果、PCは被ばく時年齢の影響は小さく、到達年齢による違いが大きい。35歳以下の到達年齢で発症する若年齢がんをERRが不連続なモデルで解析したモデルによると(図3のEarly-onset model)、PCは1Gyの場合90%を超え、general model(図3)に比べて、若年齢被ばくに伴い早期に発症する乳がんのPCが高い。

### (3)肝臓がん(図4)

ERRは、被ばく時年齢が10歳未満では被ばくによる有意な増加がないと評価されている(3)。10歳以後は被ばくによる増加が有意であるが、男女差も、被ばく時年齢による差もないとされている(3)。その結果、PCは、見かけ上、到達年齢の違いは大きい有意ではない。被ばく時年齢によるPCの違いは小さい。

### (4)肺がん(図5)

がんの中で最も男女差が大きく、女性のERR(30歳に被ばくして70歳のとき)が0.28であ

るのに対して、男性は 1.33 である(3)。ERR は被ばく時年齢が増加すると上がる唯一の固形がんであるが、この効果は有意でないことから(3)、PC は被ばく時年齢と共に増加する傾向もこのことを考慮する必要がある。到達年齢による違いは有意である。

#### (5) 胃がん (図 6)

ERR は、女性は男性よりも有意に高い(3)。被ばく時年齢による違いは有意ではないが、到達年齢と共に有意に減少する(3)。男性の ERR については、1958-1987 年の発症率解析(6)は、全年齢で 0.18、0-9 歳で -0.26、10-19 歳で 0.42、20-39 歳で 0.25、40 歳以上で 0.10 であるのに対して、1950-1990 年の死亡率解析(7)は、被ばく時年齢 30 歳で 0.15(90%信頼区間：0.00-0.36)となっている。これに対して、1958-1998 年の発症率解析(3)では、0.21 (90%信頼区間：0.10-0.34) となっている。1958-1987 年の発症率解析と近い値になった。PC は、被ばく時年齢の違いは小さいが到達年齢および性による違いがある。

#### (6) 甲状腺がん (図 7)

1958-1987 年の発症率解析では、症例数が 225 件に対して、1958-1998 年では 471 件と増加している(表 1)。ERR は女性が 30%高いが有意ではなく、性差は認められていない(3)。ERR の到達年齢効果は、ボーダーで有意であり(3)、到達年齢と共に PC は減少する。被ばく時年齢が低い程、ERR が高くなり、その結果 PC が高くなるが、到達年齢効果を考慮すると、ERR の到達年齢による差は統計的には有意ではないと評価されている(3)。

#### (7) 皮膚がん (非メラノーマ) (図 8)

ERR の線量反応関係は単調ではなく、1Gy で折れ曲がるモデルが単調モデルよりもよく適合すると評価されている(3)。被ばく時年齢と共に減少するのは統計的に有意であり(3)、その結果、PC の被ばく時年齢による違いは大きい。図 8 は、1Gy に対する PC の評価であり、到達年齢による違いは小さい。

#### (8) 口腔がん・咽頭がん

ERR は 0.39 (90%信頼区間：0.11-0.76) で有意な増加が観察されている(3)。症例数が少ない

(277 件) ために、性差、被ばく時年齢効果、到達年齢効果は評価されていない(3)。したがって、男女共に、PC(1Gy)は 28% (90%信頼区間：10%-43%)である。

#### (9) 食道がん

ERR は 0.52 (90%信頼区間：0.15-1.01) で有意な増加が観察されている(3)。性差、被ばく時年齢効果、到達年齢効果は有意ではない(3)。したがって、PC(1Gy)は 34% (90%信頼区間：13%-50%)である。

#### (10) 卵巣がん

ERR は 0.61 (90%信頼区間：0.00-1.5) とボーダーで有意な増加が観察されている(3)。症例数が少ない (245 件) ために、性差、被ばく時年齢効果、到達年齢効果は評価されていない(3)。したがって、PC(1Gy)は 38% (90%信頼区間：0%-60%)である。

#### (11) 脳・神経系腫瘍

ERR は 0.62 (90%信頼区間：0.21-1.17) と有意な増加が観察されている(3)。性差 (男性が女性よりも高い)、被ばく時年齢効果(被ばく時年齢と共に減少)、到達年齢効果は有意であると評価されているが、症例数が少ない (281 件、過剰数 19 件) ために、モデルによる性差、被ばく時年齢効果、到達年齢効果を考慮した ERR は評価されていない(3)。したがって、すべての平均として、PC(1Gy)は 38% (90%信頼区間：17%-54%)とした。

#### (13) その他の固形がん (図 9)

30 歳被ばくで 70 歳の年齢時の ERR は、男性で 0.75 (90%信頼区間：0.31; 1.33)、女性で 1.08 (90% 信頼区間：0.56 ; 1.80) ある(3)。性差、被ばく時年齢効果、到達年齢効果は有意ではないと評価されており(3)、被ばく時年齢などによる PC の違いは大きくない。

#### (14) 白血病 (図 10)

白血病は、固形がんに比べて到達年齢による ERR の変化が明確であり、その結果、PC は到達年齢と共に顕著に減少する。

## D. 考察

PC の評価を最新の情報に基づくことで、より

信頼できる情報を提供できた。従来の過剰相対リスクの解析では、原爆データ解析が到達年齢を考慮した解析が行われていなかったため、到達年齢によるPCの違いが顕著に現れた。しかし、この傾向はすべてのがんで統計的に有意ではないことも注意する必要がある。PCの推定に利用しているERRの推定値はモデルによって大きく影響する。したがって、モデル間のPCの平均値の比較だけでは適切ではない。統計的な比較をもつて行う必要がある。

食道がんを例にとると、1Gy被ばく時のPCは性、被ばく時年齢および到達年齢に関係なく、34%であるが、この評価値の統計的な90%信頼区間は13%-50%である。このように、本研究で評価したPCは統計的な不確かさが伴う。近年、米国では(8)、ここで示す放射線発がんリスク(ERR)の統計的な分布以外にPC評価の対象となる線量の不確かさなどを含めて全体の推定値の不確かさを統計的な分布で捉えて評価することが行われている。

本研究で計算したPCの到達年齢や被ばく時年齢による有意な違いは、PCを統計的な分布で捉えることで適切に考慮することが可能になると考えられる。

## E. 結論

固形がんについては発症率、白血病については死亡率に関する最新の疫学調査結果をもとに、原因確率を算定した。

## F. 文献

- (1) NIH, Report of the National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to develop radioepidemiological tables. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1985, NIH Publication No.85-2748, 355pp.
- (2) Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Grant EJ, Kerr GD, Preston DL; Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. Radiat Res 166,219-54,2006.
- (3) Preston DL, Ron E, Tokunaga S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K; Solid

cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-98. Radiat Res.168,1-64,2007.

- (4) Preston DL; Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. Radiat Res. 162,377-389,2004

- (5) NAS/NRC; Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington,D.C.,2006.

- (6) Thompson DE et al.; Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. Radiat Res 137,S17-S67,1994.

- (7) Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K; Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. Radiat Res 146,1-27,1996.

- (8) Land C et al. Report of the NCI-CDC working group to revise the 1985 NIH radioepidemiological tables; National Cancer Institute: Bethesda, Maryland; September 2003.

表1 1994年と2007年の発症率解析における  
 主ながんの症例数の比較

	Cancer cases	
	1958-1987	1958-1998
Stomach	2,658	4,730
Lung	872	1,759
Colon	457	1,516
Liver	585	1,494
Breast	529	1,073
Thyroid	225	471
Bladder	210	469
Esophagus	185	352
Skin (non-melanoma)	168	330
Ovary	133	245

1994年の発症率解析は論文(6)

2007年の発症率解析は論文(3)

表2 1Gyに対する70歳時の男女平均過剰相対リスク

	10	30	50
全がん	0.67 (0.52; 0.85)	0.47 (0.40; 0.54)	0.32 (0.24; 0.42)
口腔がん		0.39 (0.11; 0.76)	
食道がん		0.52 (0.15; 1.0)	
胃がん	0.44 (0.20; 0.83)	0.34 (0.22; 0.47)	0.25 (0.12; 0.44)
大腸がん	0.52 (0.21; 1.2)	0.54 (0.30; 0.81)	0.55 (0.15; 1.2)
直腸がん		0.19 (-0.04; 0.47)	
肝臓がん	0.28 (0.06; 0.78)	0.30 (0.11; 0.55)	0.32 (0.07; 0.85)
胆嚢がん		-0.05 (<-0.3; 0.3)	
膵臓がん		0.26 (<-0.07; 0.68)	
肺がん	0.56 (0.26; 1.1)	0.81 (0.56; 1.1)	1.15 (0.69; 1.8)
皮膚がん (非メラノーマ)	2.28 (0.04; 7.8)	0.17 (0.003; 0.55)	0.01 (0.00; 0.08)
乳がん	0.86 (0.47; 1.5)	0.87 (0.55; 1.3)	0.87 (0.44; 1.5)
子宮がん		0.10 (-0.09; 0.33)	
卵巣がん		0.61 (0.00; 1.5)	
前立腺がん		0.11 (<-0.10; 0.54)	
腎細胞がん		0.13 (-0.25; 0.75)	
膀胱がん	1.32 (0.28; 4.1)	1.23 (0.59; 2.1)	1.15 (0.34; 2.5)
脳腫瘍		0.62 (0.21; 1.2)	
甲状腺がん	1.21 (0.43; 2.9)	0.57 (0.24; 1.1)	0.27 (0.05; 0.77)
その他のがん	1.65 (0.69; 3.5)	0.91 (0.50; 1.4)	0.51 (0.14; 1.1)

( ) 内は90%信頼区間

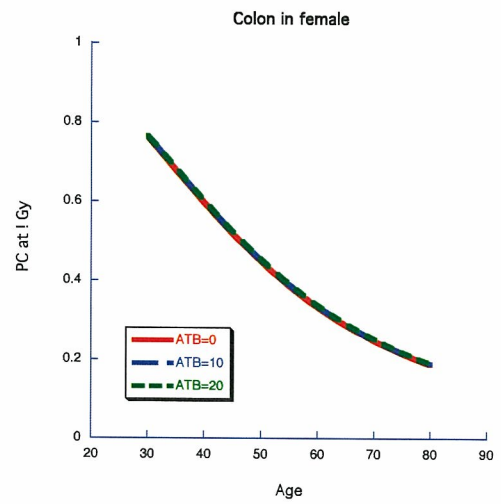
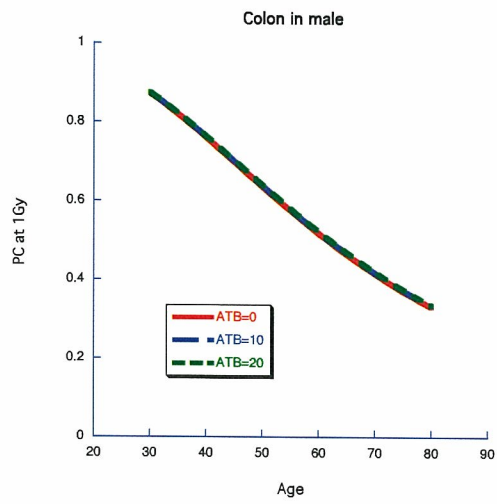


図1 大腸がんのPC (1Gy)

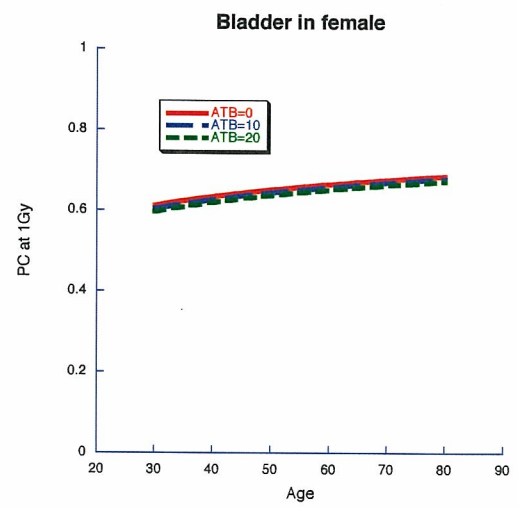
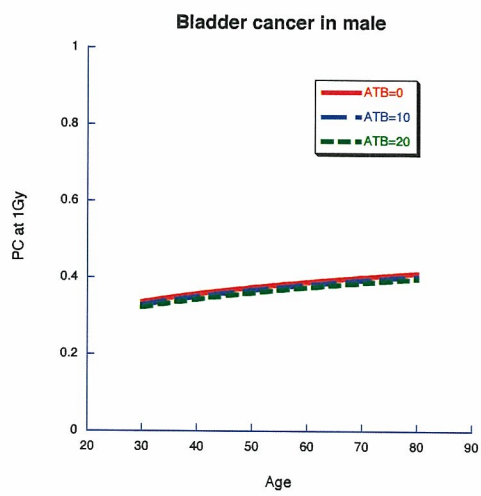


図2 膀胱がんのPC (1Gy)



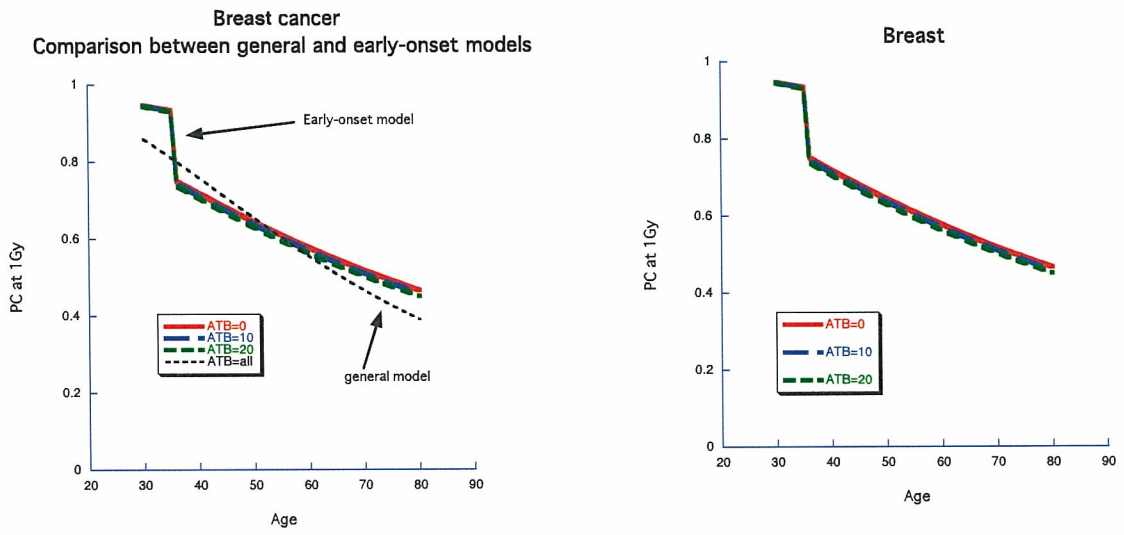


図3 乳がんの PC (1Gy)

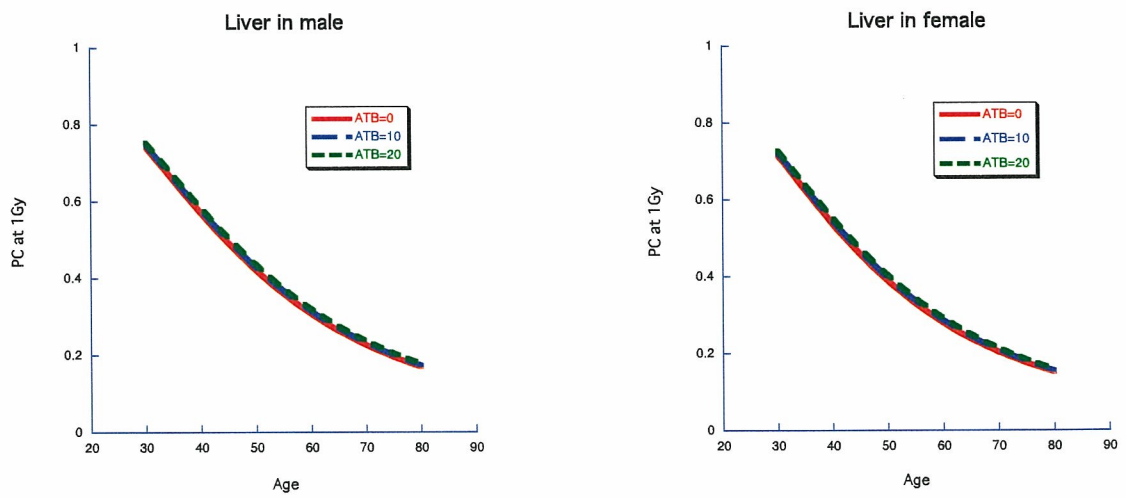


図4 肝臓がんの PC (1Gy)

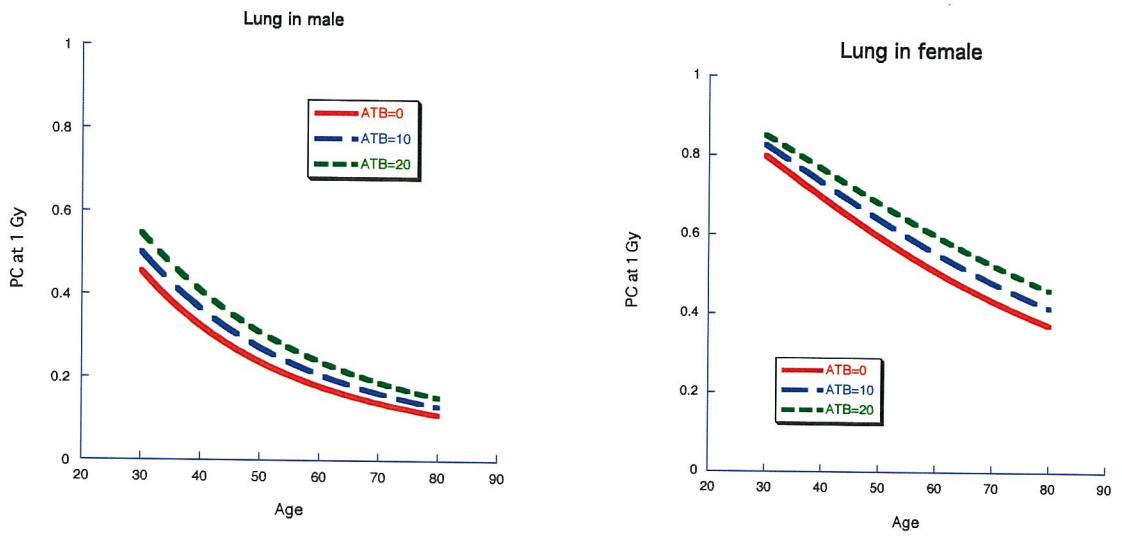


図5 肺がんの PC (1Gy)

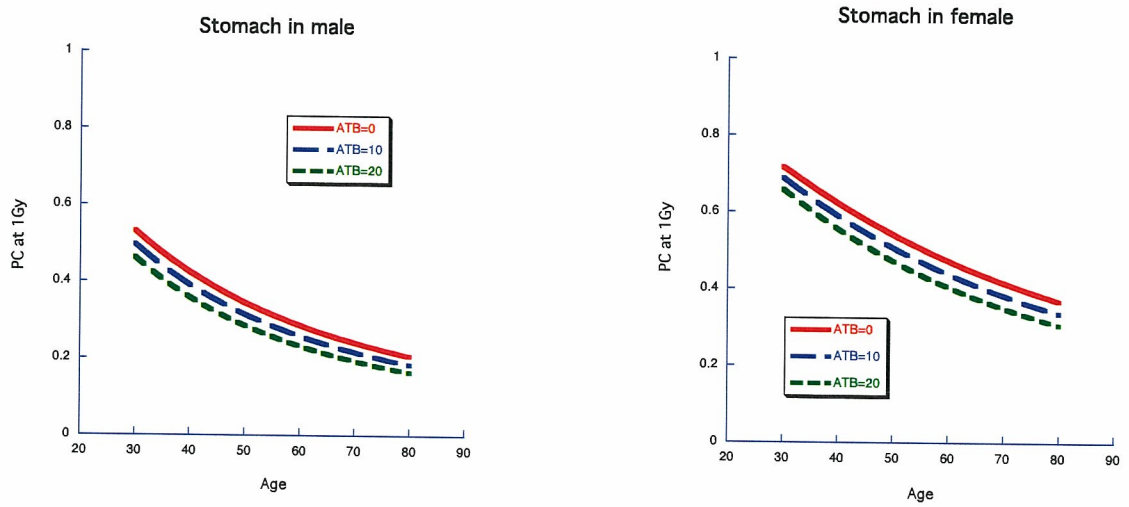


図6 胃がんの PC (1Gy)

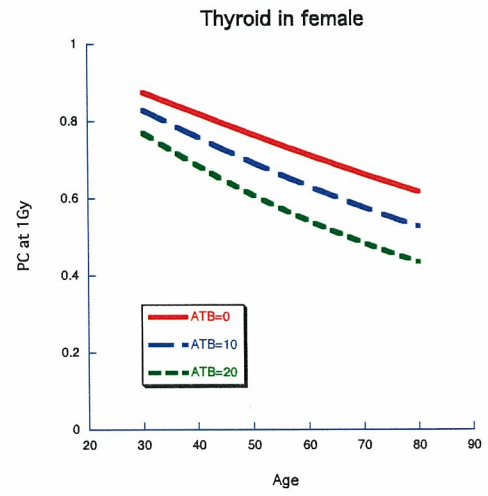
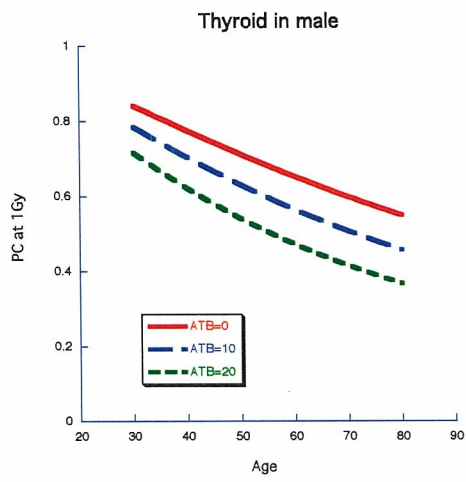


図7 甲状腺がんのPC (1Gy)

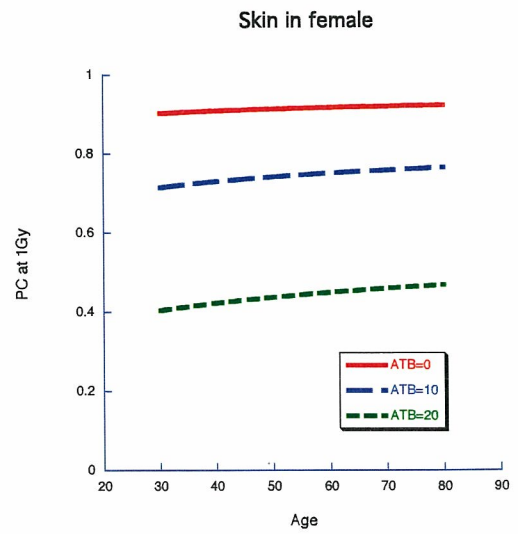
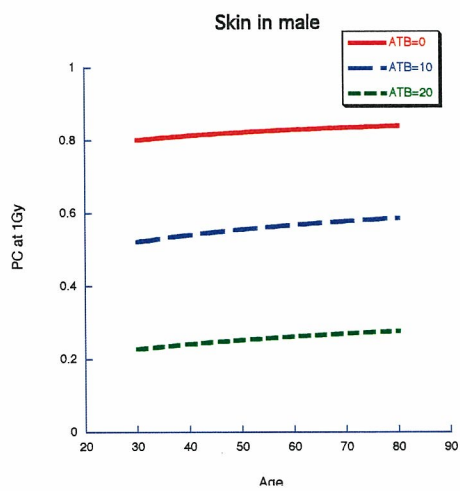


図8 皮膚がん (非メラノーマ) のPC (1Gy)

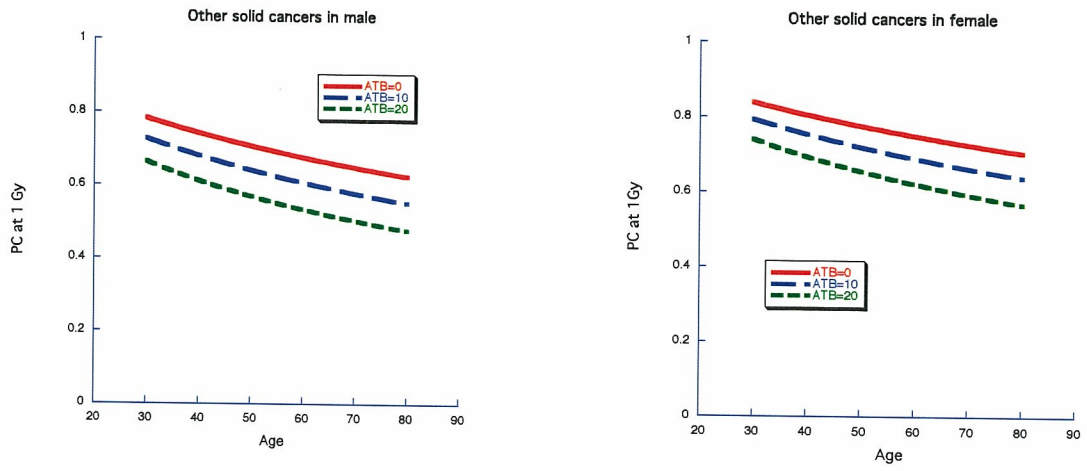


図9 その他の固形がんのPC (1Gy)

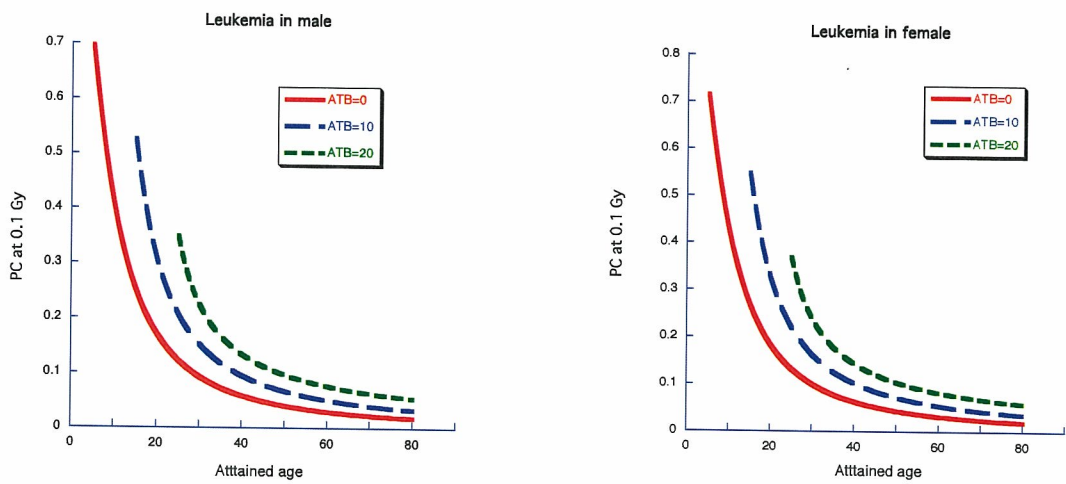


図10 白血病のPC (0.1Gy)