

厚生労働科学研究費補助金（地域健康危機管理研究事業）
「屋内ラドンによる健康影響評価および対策に関する研究」

分担研究報告書

EPA 屋内ラドンの肺癌リスクモデルの内製化に関する研究

分担研究者 緒方 裕光 国立保健医療科学院

分担研究者 笠置 文善 放射線影響研究所

研究要旨

目的：ラドンの吸入被ばくによる肺癌リスクの増加は、すでに多くの調査研究により指摘されている。このラドンに関して適切な公衆衛生対策を実行するためには、ラドン曝露量やリスクに関して精度の高い測定または推定を行う必要がある。米国科学アカデミーは、鉱山労働者のコホート研究に基づいてラドン吸入により発生する肺癌に関するリスク推定モデル（BEIR-VI モデル）を公表している。その後、米国環境保護庁（EPA）がこのモデルに改良を加え、より精度の高いモデル（EPA モデル）を提示した。一方、我が国では、放射線医学総合研究所などを中心として全国的な屋内ラドン濃度調査が実施されているものの、家屋の実情や喫煙状況などを考慮した本格的なリスク推定は行われていない。そこで、本研究では、屋内ラドン吸入による肺癌リスクの推定を目的として、日本の現状に適したリスクモデルの構築（内製化）を検討した。本報告では、とくに EPA のリスクモデルの我が国への適用可能性について予備的に検討した結果を報告する。

方法：EPA モデルの我が国への適用に際して、屋内ラドン濃度以外の要因に関して必要な情報を収集し、いくつかの仮定のもとに我が国の肺癌死亡率（喫煙者・非喫煙者別、性別）のうち、ラドンに起因するリスクの割合を推定した。

結果：日本における屋内ラドン曝露量に関する情報が得られれば、その他の既存情報（性別・年齢別肺癌死亡率、性別・年齢別喫煙率、喫煙者の相対リスク）を用いて、EPA のリスクモデルにより年齢別・性別肺癌死亡率のうち屋内ラドンによる死亡率を推定できることがわかった。

考察：WLM あたりの生涯リスクの推定、そのうちのラドン吸入に起因する割合（原因分画、EF）の推定、リスク推定の不確実性評価、リスクモデルのパラメータの妥当性、などについて、今後はさらに検討していく必要がある。

A. 研究目的

ラドンの吸入被ばくによる肺癌リスクの増加は、すでに多くの調査研究により指摘されている。このラドンに関して適切な公衆衛生対策を実行するためには、ラドン曝露量やリスクに関して精度の高い測定または推定を行う必要がある。米国科学アカデミー (National Academy of Science) は、鉱山労働者のコホート研究に基づいてラドン吸入により発生する肺癌に関するリスク推定モデルを開発し、1999年 BEIR-VI^{註1)} のレポートに公表している²⁾。その後、米国環境保護庁 (US Environmental Protection Agency, EPA) がこのモデルに改良を加え、より精度の高いモデルを提示した²⁾。

一方、我が国では、放射線医学総合研究所などを中心として全国的な屋内ラドン濃度調査が実施されているものの^{3~6)}、家屋の実情や喫煙状況などを考慮した本格的なリスク推定は行われていない。そこで、本研究では、屋内ラドン吸入による肺癌リスクの推定を目的として、日本の現状に適したリスクモデルの構築 (内製化) を試みている。その一端として、EPA のリスクモデルの我が国への適用可能性について予備的に検討した結果を報告する。

B. 研究方法

1) BEIR-VI および EPA のレポートに公表されているリスクモデルについて、その具体的な適用方法を検討した。

2) EPA モデルの我が国への適用に際して、屋内ラドン濃度以外の要因に関して必要な情報 (性別・年齢別肺癌死亡率、性別・

年齢別喫煙率、喫煙者の相対リスク) を収集した。

3) 一定の屋内ラドン濃度を仮定したうえで、上記各情報を用いて、我が国の肺癌死亡率 (喫煙者・非喫煙者別、性別) のうち、ラドンに起因するリスクの割合を推定 (試算) した。

(倫理面への配慮)

本研究は、すべて公表されたデータを用いるため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

1. リスクモデルの概要

1999年米国科学アカデミーは、ラドンによる肺癌リスクに関して、鉱山労働者の11のコホート集団 (総計 68,000 人の鉱山労働者のうち肺癌発生者数 2,700 人) のデータに基づいて、2つのリスクモデルを BEIR-VI で提示した。2つのモデルは、いずれも総曝露量と年齢をパラメータとして含むが、それ以外に曝露濃度あるいは曝露期間をパラメータとして含むモデルであり、それぞれ濃度モデル (concentration model)、期間モデル (duration model) と称されている。これらの研究における調査対象者は、120万人・年の母集団から抽出された標本集団として想定されている。このモデルによる分析の結果、65歳以上で曝露後15年以上経過した集団の肺癌リスクの低減が認められたことが報告されている。また、曝露量率の低下 (あるいは曝露期間の増加、に伴い、WLM (working level month) あたりの過剰相対リスク (excess relative risk, ERR) は増加傾向を示したこ

とも報告されている。さらに、肺癌リスクと喫煙との関係については、WLMあたりのERRは、非喫煙者^{註2)}の方が喫煙者に比べて高いことが示されている。ただし、絶対リスクで見た場合には、喫煙者の方が肺癌リスクはきわめて高い。

なお、BEIR-VIのリスクモデルでは、過剰相対リスク(ERR)は次式により推定される。

$$ERR = \beta(w_{5-14} + \theta_{15-24}w_{15-24} + \theta_{25+}w_{25+})\phi_{age}y_z$$

ここで、 β はリスク係数、 w_{5-14} 、 w_{15-24} 、 w_{25+} は曝露からの経過年数、 θ_{15-24} 、 θ_{25+} は重み係数、 ϕ_{age} は到達年齢、 y_z は曝露濃度(WL)または曝露期間(年)を示す。また、同モデルでは、居住環境におけるWLMあたりのリスクと鉱山労働環境におけるWLMあたりのリスクとの比をK-factorとして表現しており、実際の計算ではK=1としている。さらに、1985~1989年の米国の死亡状況を考慮して、非喫煙者の β を一般の2倍、喫煙者の β を一般の0.9倍としている。その他、1年あたりのラドン平均曝露量を0.181WLM/y、非喫煙者に対する喫煙者の肺がん死亡率は、男性では14倍、女性では12倍、喫煙者率は、男性58%、女性42%、などの数値を用いている。図1に実際に米国のデータを用いて同モデルにより算出したラドン吸入による年齢別ERRのグラフを示す。

一方、EPAは上記のBEIR VIのモデルに加えて主に以下の点に改良を加えた。すなわち、このモデルを用いることにより、WLMあたりの生涯リスク、肺癌の生涯リスクのうちラドンに起因する割合を示す原因分画(etiological fraction, EF)、ラドンに起因する肺癌による寿命損失(years of

life lost, YLL)、ラドンに起因する1年間の肺がん死亡数、などの推定が可能である。また、実際的に利用可能なラドン曝露状況に関するデータを考慮して濃度モデルが採用されている。さらに、喫煙との相互作用に関しては、年齢階級別の喫煙者の割合、喫煙パターンなどをよるリスクの違いをより正確に推定することができる。

EPAのモデルはハザード関数などの生存時間関数を用いて表現されている。例えば、年齢 x 歳における喫煙者の割合を $p(x)$ とおけば、 x 歳の非喫煙者(NS)の肺癌死亡率 $h_{NS}(x)$ 、喫煙者(ES)の肺癌死亡率 $h_{ES}(x)$ は、それぞれ以下の式によって求められる。

$$h_{NS}(x) = h_{pop}(x)[1 - p(x) + p(x) \cdot RR]^{-1}$$

$$h_{ES}(x) = RR \cdot h_{NS}(x)$$

ただし、 $h_{pop}(x)$ は一般の肺癌死亡率、 RR は非喫煙者に対する喫煙者の肺癌に関する相対リスクを示す。

2. 我が国におけるラドンによる肺癌リスク推定(試算)

本報告では、モデルの検証の最初の段階として、EPAモデルを用いてわが国における喫煙に関する情報を利用して、男女別、喫煙者・非喫煙者別に肺癌発生率を求めた。利用した情報は、1)性別・年齢別の肺がん死亡率、2)性別・年齢別喫煙率、3)喫煙者の相対リスク、である。このとき、年平均ラドン曝露量は米国の2分の1と仮定した。これらの情報については、厚生労働省の公開情報⁷⁾より収集した。なお、喫煙者の相対リスクについては、いくつかのコホート研究のメタアナリシスの結果、男性約4.4、女性約2.8とされており、本報告ではこれ

らの値を採用した。図 2、3 に、日本における喫煙・非喫煙者別、性別、年齢別に一般の肺がん死亡率およびラドンによる肺癌死亡率の試算結果を示す。また、図 4、5 にラドン濃度を変えた場合（濃度が半分の場合）のラドンによる肺癌死亡率を示す。このようにラドン濃度の分布や分散に応じて肺癌死亡率の変動を推定することが可能である。

D. 考察

EPA のリスクモデルの妥当性、あるいは我が国への適用可能性を厳密に検証するためには、モデルで用いられているパラメータ推定値についてその科学的根拠を十分に議論する必要があるが、現時点ではこのモデルがある程度のリスク推定に有効であることが重要であると考えられる。今回の試算では、計算上いくつかの仮定（ラドン濃度など）を置いたうえで、我が国で利用可能な情報を用いて EPA のリスクモデルにより喫煙・非喫煙者別、性別、年齢別に屋内ラドン吸入に起因する肺癌死亡率を推定した。この試算から、日本の情報を用いてラドン吸入による肺癌リスクの推定が可能であることがわかった。

このモデルを用いてより合理的に我が国の屋内ラドンによる肺癌リスクを推定するためには、以下の点が今後の課題となるであろう。

1) 本報告の試算に用いたモデルは EPA モデルの一部であり、EPA モデルには WLM あたりのリスク推定、生涯リスク推定、原因分画算出、不確実性の評価などを含んでいる。これらの指標の算出のためには、数学的な検討も含めてモデルのより詳細な点についての議論を要す

る。

- 2) EPA のモデルに予め仮定されているいくつかのパラメータに関しては、米国と日本の実情の違いによってその値が異なる可能性もある。したがって、これらの値が推定されたプロセスを十分に吟味し、その妥当性を検討する必要がある。
- 3) リスクモデルそのものが持つ不確実性とは別に、屋内ラドン濃度測定の不確実性も考慮しなければならない。すなわち、日本の屋内ラドン濃度の分布、誤差、分散などの違いが最終的なリスク推定値にどのような影響を与えるかを検討する必要がある。

E. 結論

日本における屋内ラドン曝露量に関する情報が得られれば、その他の既存情報（性別・年齢別肺がん死亡率、性別・年齢別喫煙率、喫煙者の相対リスク）を用いて、EPA のリスクモデルにより年齢別・性別肺がん死亡率のうち屋内ラドンによる死亡率を推定可能であることがわかった。

今後は、WLM あたりの生涯リスクの推定、そのうちのラドン吸入に起因する割合（原因分画、EF）の推定、リスク推定の不確実性評価、リスクモデルのパラメータの妥当性、などについてさらに検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

総説

児玉和紀、笠置文善、西 信雄、広島・

長崎放射線影響研究所コホート研究.

(Cohort study at Radiation Effects Research Foundation in Hiroshima and Nagasaki.) Cardiac Practice 18: 151-156, 2007.

学会発表

笠置

1. Circulatory disease mortality in atomic bomb survivors, 1950-2003.

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. 13th International Congress of Radiation Research 2007/07/08-2007/07/12 San Francisco, California, USA

2. Relationship between radiation exposure and age at menopause

Sakata R, Shimizu Y, Nishi N, Sugiyama H, Kasagi F, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Soda M, Suyama A, Kodama K. 13th International Congress of Radiation Research 2007/07/08-2007/07/12 San Francisco, California, USA

3. Health effects of induced radiation from the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Kasagi F, Cullings HM, Sakata R, Sugiyama H, Nishi N, Shimizu Y, Kodama K, Ross NP. 2007 ASA Joint Statistical Meetings 2007/07/29-2007/08/02 Salt Lake City, Utah, USA

4. Multiple primary cancers in the Life Span Study cohort Nishi N, Sugiyama H, Soda M, Kasagi F, Kodama K. 29th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries 2007/09/18-2007/09/20 Ljubljana, Slovenia

緒方

1) Ogata H, Morlier JP, Monchaux G. Statistical model for the evaluation of dose rate effects in experimental survival data. 41th Annual Meeting of The Japanese Health Physics Society; 2007 Jun.; Tokyo. Abstracts p.138.

2) 緒方裕光. 放射線リスク評価における線量率効果. 日本保健物理学会第41回研究発表会基調講演; 2007.6; 東京. 抄録集 p.57.

3) 古川智春、緒方裕光、馬替純二、ガンマ線の連続照射による遅延性増殖阻害とアポトーシス耐性の誘導. 日本放射線影響学会; 2007.11; 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

参考文献

- 1) National Academy of Science (NAS). Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. National Academy Press, Washington, DC, 1999.
- 2) Environmental Protection Agency (EPA). EPA Assessment of Risks from Radon in Homes. EPA402-R-03-003,

Environmental Protection Agency,
Washington,DC, 2003.

- 3) Fujimoto K. Mapping of Nationwide Indoor Radon Survey in Japan. NIRS-M-171, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, 2004.
- 4) Sanada T, Fujimoto K, Miyano K, Doi M, Tokonami S, Uesugi M, Takata Y. Measurement of nationwide indoor Rn concentration in Japan. J Environ Radioact 1999;45:129-137.
- 5) ラドン濃度測定・評価委員会ラドン濃度全国調査最終報告書平成4年度～平成8年度屋内ラドン濃度全国調査 NIRS-R-32. 放射線医学総合研究所、千葉, 1997.
- 6) Iyogi T, Uede S, Hisamatsu S, Kondo K, Haruta H, Katagiri H, Kurabayashi M, Nakamura Y, Tsuji N. Radon concentration in dwellings in Aomori Prefecture, Japan. J Radioanalytic Nucl Chem 2002;254:175-9.

- 7) 厚生労働省ホームページ統計調査結果 URL : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/index.html>

注 1) 米国科学アカデミーの委員会の1つである「電離性放射線の生物影響に関する委員会 (Committees on the Biological Effects of Ionizing Radiation)」は、BEIR委員会と呼ばれ、同委員会による報告書はその公表順に BEIR-I, BEIR-II, …と番号がつけられている。

注 2) BEIR VI では、過去に合計 100 本以上のタバコを吸った経験のない者を非喫煙者と定義している。

図1 ラドン曝露率=0.181WLM/yおよび0.0905WLM/yの場合における年齢別ERR

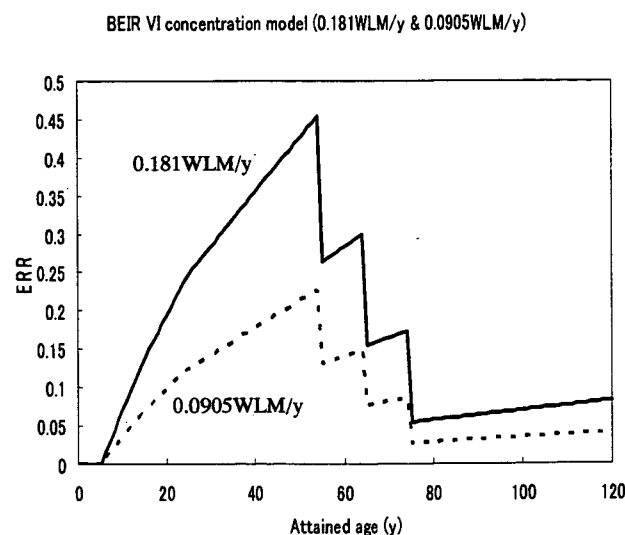


図2 日本における喫煙者(ES)の肺がん死亡率

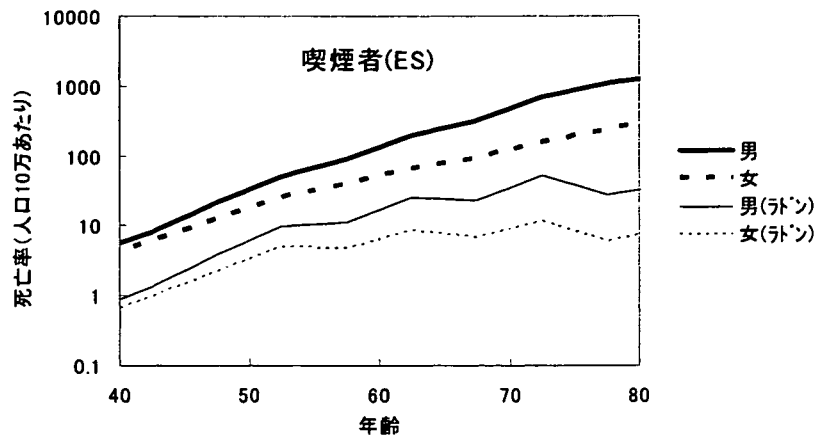


図3 日本における非喫煙者(NS)の肺がん死亡率

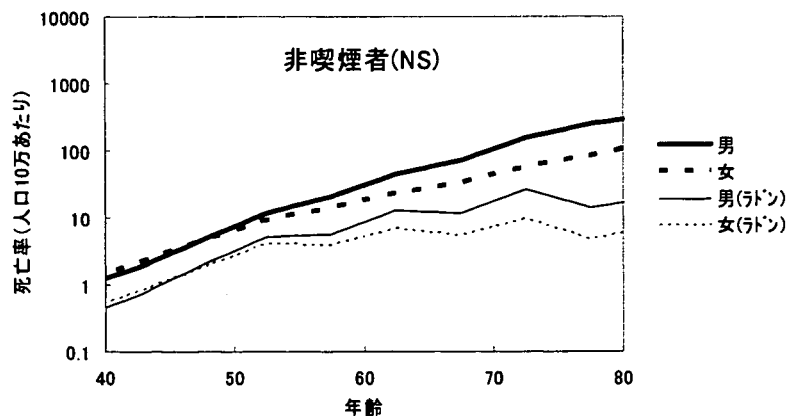


図4 日本における喫煙者(ES)の肺がん
死亡率(ラドン濃度による違い)

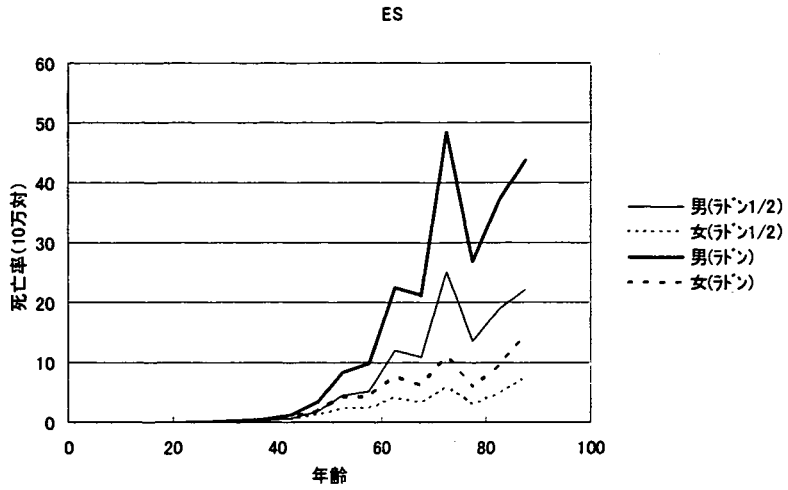
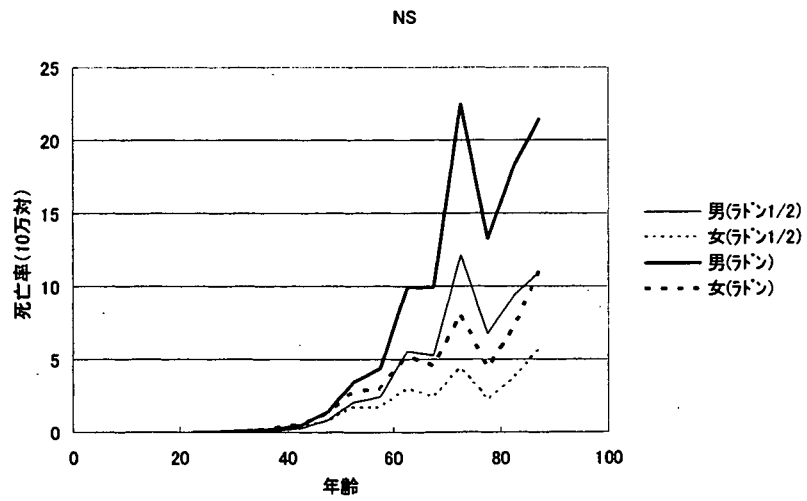


図5 日本における非喫煙者(NS)の肺がん
死亡率(ラドン濃度による違い)



書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Chayama K	Validation of the use of freeze-dried sera for the diagnosis of hepatitis B and C virus infections in a longitudinal study cohort.	Mohan RM	Research Advances in Microbiology	Global Research Network	Keraka, India	2007	Vol. 7: 1-9

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki G, Cullings H, Fujiwara S, Hattori N, Matsuura S, Hakoda M, Akahoshi M, Kodama K, Tahara E	Low-positive antibody titer against <i>Helico-bacter pylori</i> cytotoxin- associated gene A (CagA) may predict future gastric cancer better than simple sero-positivity against <i>Helicobacter pylori</i> CagA or against <i>Helicobacter pylori</i> .	<i>Cancer Epidemiology Bio-markers & Prevention,</i>	16(6)	1224-8	2007
Iwaoka,K., Tokonami,S., Yonehara,H., Ishikawa,T., Doi,M., Kobayashi, Y.,Yatabe,Y, Takahashi,H., Yamada, Y	Continuous measurements of bronchial exposure induced by radon decay products during inharation	Review of Scientific Instruments,	78(9)	093301	2007
米原 英典、石森有、秋葉 澄伯、飯田 孝夫、飯本武志、甲斐 倫明、下 道國、床次 眞司、山田 裕司、吉永 信治、米澤 理加	屋内ラドンリスクに関する疫学研究とその評価	保健物理	42 (3)	201- 21 3	2007
Kimura, S. Shibato, J. Agrawal, G.. K. Kim Y. K. Nahm, B. H. Jwa, N. S. H. Iwahashi, H. and Rakwal R	Microarray analysis of rice leaf response to radioactivity from contaminated Chernobyl soil	<i>Rice Genetics Newsletter</i>	online published		2007
Rakwal, R. Kimura, S. et.al	Growth retardation and cell death in rice plants irradiated with carbon ion beams is preceded by very early dose-/time-dependent	Molecules and Cells	25(3) will be published in JUNE 30		2008

	gene expression changes				
H. Sugiyama, H. Terada, M. Takahashi, I. Iijima, K. Isomura	Contents and daily intakes of gamma-ray emitting nuclides, ⁹⁰ Sr, and ²³⁸ U using market-basket studies in Japan.	<i>J. Health Sci.</i>	53	107-118	2007
坂下恵治, 松岡哲也, 山口一郎, 諸澄邦彦, 長谷川隆幸, 横田順一朗.	救急処置室におけるX線設備に関する検討	日本臨床救急医学会雑誌	10(2)	278	2007
Nerrishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima H, Kitaoka T, Shore RE	Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: Radiation dose response and threshold	Radiat Res	168	404-408	2007