

# 口腔・咽頭のがんと放射線被ばくに関する医学的知見について

## I. 口腔・咽頭のがんに関する文献レビュー結果

### 1. 原爆被ばく者を対象とした疫学調査

文献 No.765

Preston. D. L., Ron. E, Tokuoka S., Funamoto. S, Nishi. N, Soda, M, Mabuchi. K, Kodama. K

Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors  
RADIATION RESEARCH 168, 1-64 (2007 年)

広島、長崎の原爆被ばく者のうち、1958 年時点で生存しており、それ以前にがん罹患がなく、DSO2 に基づいて個人線量が推定されている中で 1958 年から 1998 年までに診断された第一原発がん 17,448 例の解析を実施したコホート研究。

男性 1,040,278 人年、女性 1,724,452 人年の計 2,764,730 人年（105,427 人）について、1958 年から 1998 年 12 月末までを追跡期間とした。追跡率は 99%。

解析にあたっては、ERR と EAR モデルを用い、各モデルの変化、そして両モデル間の差違の変化を BEIR VII モデルで解析。

解析結果は以下のとおり。

1) 寿命調査集団では、結腸線量が 0.005 Gy 以上の調査対象者から発生したがん症例のうち、約 850 例（約 11%）が原爆被ばくと関連していると推定された。2) 線量反応曲線 0-2Gy の範囲は線形であった。3) 口腔がんで放射線関連リスクが有意に増加した。

また、新たに判明したこととして、低線量では、被ばく線量区分を 0 から 0.15 Gy まで上げたところから統計的に有意な線量反応が認められた。検討したすべての組織型群について発がんリスクの増加が示唆された。

### 2. 放射線作業者を対象とした疫学調査

文献 No.761

Tirmarche, M., A. Raphalen, F. Allin et al.

Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations

Br. J. Cancer 67 (5) : 1090-1097 (1993)

フランス原子力庁が管理してきたウラン鉱山の工夫について、1946-1972 年に作業を開始して、2 年以上の作業経験がある 1,785 人の作業者のコホート研究。

肺がんと喉頭がんの SMR で統計的に有意な増加が認められた（肺がん SMR=2.13 (95%CI:1.55-2.85) (P<0.001)、喉頭がん SMR=2.35 (95%CI:1.37-3.76) (P=0.001)。）

<有意でないと報告があった研究>

文献 No.760

Laurier, D., M. Tirnarche, N. Mitton et al.

An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death

Eur. J. Epidemiol. 19 (2) : 139-146 (2004)

フランス原子力庁が管理してきたウラン鉱山の工夫について、1946-1972 年に作業を開始して、2 年以上の作業経験がある 1,785 人の作業者のコホート研究。

咽頭がんの SMR の有意な増加は解析では確認できなかった。

文献 No.329

McGeoghegan D, Binks K

The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95

J Radiol Prot 20:111-137;2000

英国の核燃料公社 Springfield の施設においてウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産に従事したもの 479,146 人年を対象とするコホート研究。被ばく年齢の情報はないが、女性が 12%、男性が 88% であった。

追跡期間は平均 24.6 年。生年月日、作業参加日の不詳によって、0.7% が除外された。個人平均蓄積線量は 20.5mSv。最高値は 769.3mSv、中央値 8.3mSv であった。慢性リンパ性白血病を除く白血病で、1:5 matching の nested case-control を行った場合、2 年潜伏期間の平均累積線量は、症例群：27.0mSv、対照群：18.2mSv であった。対象のうち 95% の労働者が 79.7mSv 以下の累積線量であった。傾向分析に使用した線量については、線量 0 から 400+ の間で 10 段階に区分し、潜伏期間（0-20 年の間で 5 段階）ごとの線量範囲を使用。

SMR と RR は両側検定、傾向分析は片側検定によって解析。ERR 係数の傾向分析には線量 10 段階、潜伏 2, 10, 15, 20 年の死亡に人年の重みづけをして算出した。

1995 年末までに放射線作業者から 3,476 例、非放射線作業者から 1,356 例が死亡。

部位別の解析では、口腔・咽頭がん、喉頭がんで潜伏期間を 20 年とした場合、累積外部被ばく線量との有意な関連は見出せなかった。

3. 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査

<有意でないと報告があった研究>

文献 No.679

Ron, E., M. M. Doody, D. V. Becker et al.

Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism

J. Am. Med. Assoc. 280 (4) : 347-355 (1998)

米国の 25 の診療所及び英国の 1 診療所において甲状腺機能亢進症に対する治療としてヨウ素 131 による治療を受けた患者 35,593 人 (738,831 人年) を対象とした後ろ向きコホート研究。エンドポイントはがん死亡で、ばく露評価については、ヨウ素 131 の投与量の測定のみで、被ばく量については測定していない。

放射性ヨウ素と口腔がん死亡 (SMR1.12) または咽頭がん死亡 (SMR0.41) との関連は見られなかった。

#### 4. 高自然放射線地域や核実験場周辺の住民等を対象とした疫学調査

対象論文なし

#### 5. その他（その他の作業従事者）

対象論文なし

## II. 文献レビュー結果のまとめ

### 1. 被ばく線量（ばく露評価）に関するまとめ

被ばく線量と死亡率の増加について言及があると報告された文献は、文献番号 760, 329,761,679 であった。このうち有意な増加があったと報告されている文献は 761 であった。

被ばく線量と罹患率の増加について言及があると報告された文献は、文献番号 765, 329 であった。このうち有意な増加があったと報告されている文献は 765 であった。

### 2. 最小被ばく線量に関するまとめ

統計的に有意な増加を報告している文献において、最小被ばく線量に関して報告している文献は無かった。

### 3. 潜伏期間に関するまとめ

潜伏期間に関して検討している文献は、文献番号 329 であった。

書誌情報	作業 No.	765	著者	Preston. D. L., Ron. E, Tokuoka S., Funamoto. S, Nishi. N, Soda, M, Mabuchi. K, Kodama. K
	PMID(PubMedID)		タイトル	Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors
	研究方法	コホート研究(*1958年時点で生存しており、それ以前にがん罹患がなく、DSO2に基づいて個人線量が推定されている人数。その中で1958年から1998年までに診断された第一原発がん17,448例の解析)	雑誌名. 年;巻:頁	RADIATION RESEARCH 168, 1-64 (2007年)
対象	国	日本(広島、長崎)	選択バイアス (問題点を記載)	記載なし
	施設名	情報なし		
	従事作業	原爆(広島、長崎)		
	人数	2,764,730人年(105,427人)		
	(被ばく)年齢	情報なし		
	性別	男性 1,040,278人年、女性 1,724,452人年		
	比較群	原爆被ばく者のうち、1958年から1998年の間に第一がん(悪性黒色腫以外の皮膚がんを含む)が観察されていない者		
	追跡	追跡期間 1958年から1998年12月末まで 追跡率 99%		
	ばく露指標	作業名 原爆(広島、長崎)による固体がんの罹患率(生存者) 外部ばく露 情報なし 内部ばく露		
ばく露レベル	ばく露期間	情報なし	ばく露評価の精度 (問題点を記載)	追跡対象となる人年は、登録対象地区からの転出・転入があるために調節した。DSO2による臓器個人線量推定値は $\gamma$ 線量と中性子線量の10倍の和として計算した。
	ばく露年数	情報なし		
	平均濃度	情報なし		
	濃度範囲	解析では、器官線量(Gy)として<0.005から $\geq$ 4を4段階に分類(表2)、結腸線量(Gy)として<0.005から $\geq$ 4を7段階に分類(表4)		
	線種・核種	情報なし		
健康影響	影響の種類	固体がん(口腔がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、肺がん、黒色腫以外の皮膚がん、結腸がん、直腸がん、乳がん、卵巣がん、膀胱がん、神経系がん、甲状腺がん)の発症	影響評価の精度	記載なし
	情報源	広島・長崎がん登録、放射線影響研究所(広島・長崎、寿命調査)、米国国立癌研究所	観察バイアス	記載なし
	収集の方法	上記研究所及び Hirosoft International による報告書	(問題点を記載)	
交絡因子の収集	喫煙	情報なし	交絡バイアス (問題点を記載)	記載なし
	その他	被ばく年齢、被ばくからの期間、性差、		
解析	使用モデル	ERRとEARモデル。各モデルの変化、そして両モデル間の差違の変化。BEIR VII モデル。		
	交絡調整方法			

アウトカム指標 および アウトカム	1)寿命調査集団では、結腸線量が0.005 Gy以上の調査対象者から発生したがん症例のうち、約850例(約11%)が原爆被ばくと関連していると推定される。2)線量反応曲線0-2Gyの範囲は線形である。3)被ばく時年齢が30歳の場合、70歳になった時点で1 Gy被ばく当たり男性で約35%、女性で約58%固体がん罹患率が増加すると推定された。4)固体がんの過剰相対リスク(ERR)は被ばく時年齢が10歳増加する毎に約17%減少。このリスクは調査期間全体で増加する傾向。5)口腔がん、胃がん、結腸がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、乳がん、卵巣がん、膀胱がん、神経がん、甲状腺がんで放射線関連リスクが有意に増加した。直腸がん、胆のうがん、脾臓がん、前立腺がん、腎臓がんには有意なリスクは示唆されなかった。 (新たに判明したこと)1)低線量では、被ばく線量区分を0から0.15 Gyまで上げたところから統計的に有意な線量反応が認められた。2)食道がんのリスクが有意となった。3)20歳未満の被ばくが子宮がんのリスクを増加する可能性がある。4)肉腫を含め、検討したすべての組織型群について発がんリスクの増加が示唆された。
-------------------------	--

書誌情報	作業 No.	760	著者	Laurier, D., M. Tirmarche, N. Mittton et al.
	PMID(PubMedID)	PMID: 15074570	タイトル	An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death
	研究方法	コホート研究	雑誌名. 年;巻;頁	Eur. J. Epidemiol. 19(2): 139–146 (2004)
対象	国	仏国	選択バイアス (問題点を記載)	記載なし
	施設名	フランス原子力庁が管理してきたウラン鉱山の工場		
	従事作業	ウラン鉱山		
	人数	1946–1972 年に作業を開始して、2 年以上の作業経験がある 1,785 人の作業者		
	年齢	追跡終了時の平均年齢(63.1 歳)		
	性別	男性のみ		
	比較群	全仏国民(男性)の死亡率(外部比較)		
追跡	追跡期間	1994 年 12 月 31 日まで 平均追跡期間として 31.6 年 85 歳で追跡終了	ばく露評価の精度 (問題点を記載)	1956 年以前は換気システムの性能の問題などから被ばく量が大きい。また、個人線量データによるばく露量評価は 1956 年以降からとなっている。
	追跡率	1994 年 12 月 31 日時点まで 99% (※第一次解析と変わらない)		
	作業名	ウラン採掘		
ばく露指標	外部ばく露	WLM	ばく露評価の精度 (問題点を記載)	1956 年以前は換気システムの性能の問題などから被ばく量が大きい。また、個人線量データによるばく露量評価は 1956 年以降からとなっている。
	内部ばく露	1946–1955 年の線量は専門家により再評価。1956 年以降はリアルタイムでの個人線量データを利用。		
ばく露レベル	ばく露期間	平均ばく露期間(15.1 年)		
	ばく露年数	—		
	平均濃度	71.3WLM		
	濃度範囲	0.02~960.1WLM		
	線種・核種	プルトニウム $\alpha$ (Pu-239 が大半、一部 Pu-240, Pu-238)、その他の放射線としてアメリシウム-241, Pu-241		
健康影響	影響の種類	がんによる死亡	影響評価の精度	SMR の母集団は、フランスの男性に関する死亡率のデータを利用。
	情報源	1968 年より前の死亡については国家統計局(OSN)の所有する死亡登録を利用。 1990 年より後については国家死亡率データベース(NMD)を利用。 1968 年から 1990 年については OSN と NMD の双方ともに利用。	観察バイアス (問題点を記載)	異なるデータベースを用いた死因同定の結果で解析を比較
	収集の方法	産業医の協力等をもとに死因を同定		
交絡因子の収集	喫煙	情報なし	交絡バイアス (問題点を記載)	年齢、暦年で調整
	その他	年齢、暦年		
解析	使用モデル	SMR(両側検定) ボアソン回帰(内部比較、外部比較双方について実施) ・過剰相リスク(ERR)を推定 ・潜伏期間は 5 年を想定 ・ばく露指標を就労期間とした解析も実施		
	交絡調整方法	年齢、暦年を層化して調整		

アウトカム指標およびアウトカム	肺がんについては異なる死因同定のデータを用いた場合においても、観察期間全てにおいて、SMR の有意な増加が確認された( $P=0.001$ )。 第一回解析で示唆された、咽頭がんの SMR の有意な増加は今回の解析では確認できなかった。 肺がんについては WLM あたりの ERR は以下と推定され累積線量に伴う死亡率の増加を示唆するものとなった。 ・内部比較で 0.0047 (95%CI: -0.0005 ~ 0.0098, $P<0.04$ ) ・外部比較で 0.0059 (95%CI: -0.0001 ~ 0.0118, $P<0.03$ ) 肺がんのリスクと就労期間の間には関連性は認められなかった。 咽頭がんについては統計的に有意な ERR は推定されなかった。 その他のがんについては有意な増加は認められなかった。
-----------------	--

全がんについては有意な増加となったが肺がんを除くと有意ではなくなった。そのため、全がんの増加は肺がんによるものと考えられる。

書誌情報	作業 No.	329	著者	McGeoghegan D,Binks K
	PMID(PubMedID)	10877261	タイトル	The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95
	研究方法	コホート研究	雑誌名, 年;巻:頁	J Radiol Prot 20:111–137;2000
対象	国	英国	選択バイアス (問題点を記載)	一般国民に比較した Springfields の死亡率は有意に低い。”健康な労働者”効果による。
	施設名	核燃料公社(BNFL; British Nuclear Fuels plc) の Springfield 施設		Springfields 内でも放射線作業者は非放射線作業者に比べて死亡率が低い。
	従事作業	ウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産		
	人数	479,146 人年		
	年齢	被ばく年齢の情報なし。		
	性別	女性が 12%、男性が 88% 【表1】		
	比較群	非放射線作業者		
追跡	追跡期間	平均追跡期間として 24.6 年		
	追跡率	0.7%(135/19,589 人) が除外。。理由は、生年月日や参加日の不明による		
ばく露指標	作業名	ウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産	ばく露評価の精度 (問題点を記載)	フィルムバッジの線量は、作業者への発行時期、使用時の技術、当時の作業ガイドライン、およびフィルムバッジからのデータの取り扱いに関する社内基準によって決定するため、年度によって測定が違うおそれあり。
	外部ばく露	作業者のフィルムバッジによる全身線量を使用。		体内蓄積の放射核種は除外されるため、134 名のデータでは外部線量は、0 記録になっている。
	内部ばく露	—		1953 年以前の記録単位が不明確。レントゲン単位で前後記録を 10% 減少で補正。
ばく露レベル	ばく露期間	286.559 person-sieverts		
	ばく露年数	—		
	平均濃度	個人平均蓄積線量 20.5mSv 最高値は 769.3mSv、中央値 8.3mSv。慢性リンパ性白血病を除く白血病で、1:5 matching の nested case-control を行った場合、2 年ラグの平均累積線量は、症例群: 27.0mSv、対照群: 18.2mSv		
	濃度範囲	95% の労働者が、79.7mSv 以下。 傾向分析に使用した線量については、線量 0 から 400+ の間で 10 段階に区分し、ラグタイム(0–20 年の間で 5 段階)ごとの線量範囲【表 5 a】を使用。		
	線種・核種	ウランなどの核燃料物質		
健康影響	影響の種類	がん罹患、死亡	影響評価の精度	SMR の母集団は、England Wales および 1979–92 は Lancashire の人口。SRR の母集団は、1971–91 の England Wales および 1979–95 は Lancashire の人口。死亡率、罹患率の母集団は、非放射線作業者。(地理的および社会経済的な交絡を排除する目的)
	情報源	国家統計局(OSN)の所有するサウスポートの NHS 中央登録（一部 1979–1995 年のマンチェスターがん疫学研究センターより入手）	観察バイアス (問題点を記載)	記載なし
	収集の方法	情報なし		
交絡因子の収集	喫煙	情報なし	交絡バイアス (問題点を記載)	交絡の可能性として作業期間、追跡期間、ばく露の長さもしくは初回雇用年の影響を見たが、一貫した差は見られず。(年齢のみで層化) 傾向分析は、年齢、労働期間、性別、雇用状況を調整。
	その他	年齢、地域、社会経済状況		
解析	使用モデル	SMR と RR は両側検定、傾向分析は片側検定。 ERR 係数の傾向分析には線量 10 段階、潜伏 2, 10, 15, 20 年の死亡に人年の重みづけをして算出。		
	交絡調整方法	地理的および社会経済的な交絡を排除する目的で、死亡率と罹患		

		率の母集団は非放射線作業者。 ←影響評価の精度より再掲		
--	--	--------------------------------	--	--

アウトカム 指標 および アウトカム	1995 年末までに放射線作業者から 3,476 例、非放射線作業者から 1,356 例、死亡。【表 1】 がん死亡と累積外部被ばく線量に関連を認めなかった。 死亡率、罹患率と有意に相関していたのはホジキン病と累積外部線量である。 全がんの SMR は、放射線労働者 86、非放射線労働者 96。【表 2,3】 がん罹患の SRR は、放射線労働者、非放射線労働者ともに 81【表 4】 部位別の解析では、ホジキンリンパ腫死亡がラグタイム 10 年、15 年で累積線量と相関、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。【表 5】 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。ラグタイムを 20 年とした場合、口腔・咽頭がん、喉頭がん、黒色腫、食道がん、胃がん、乳がん、胆のうがん、肝臓がん、結腸がん、直腸がんについては累積被ばく線量との有意な関連性は認められなかつた【表 7】
-----------------------------	--

書誌情報	作業 No.	761	著者	Tirmarche, M., A. Raphalen, F. Allin et al.
	PMID(PubMedID)	PMID: 8494704	タイトル	Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations
	研究方法	コホート研究	雑誌名. 年;巻・頁 (1993)	Br. J. Cancer 67(5): 1090–1097
対象	国	仏国	選択バイアス (問題点を記載)	記載なし
	施設名	フランス原子力庁が管理してきたウラン鉱山の鉱夫		
	従事作業	ウラン鉱山		
	人数	1946–1972 年に作業を開始して、2 年以上の作業経験がある 1,785 人の鉱夫		
	年齢	1985 年 12 月 31 日時点での生存者の平均年齢(57 歳)		
	性別	男性のみ		
	比較群	全仏国民(男性)の死亡率(外部比較)		
追跡	追跡期間	1985 年 12 月 31 日まで 平均追跡期間として 29 年	ばく露評価の精度 (問題点を記載)	1956 年以前は換気システムの性能の問題などから被ばく量が大きい。また、個人線量データによるばく露量評価は 1956 年以降からとなっている。
	追跡率	1985 年 12 月 31 日時点まで 99%		
ばく露指標	作業名	ウラン採掘		
	外部ばく露	WLM		
	内部ばく露	1946–1955 年の線量は専門家により再評価。1956 年以降はリアルタイムでの個人線量データを利用。		
ばく露レベル	ばく露期間	平均ばく露期間(14.5 年)		
	ばく露年数	一		
	平均濃度	70.4WLM		
	濃度範囲	<0 から 300+WLM の 5 段階区分		
健康影響	線種・核種	ラドンとその娘核種による被ばく	影響評価の精度 (問題点を記載)	SMR の母集団は、フランスの男性に関する死亡率のデータを利用。
	影響の種類	がんによる死亡		
	情報源	産業医の協力等をもとに死因を同定		
収集の方法	収集の方法	地域の医療機関等の協力	観察バイアス (問題点を記載)	記載なし
	喫煙	情報なし	交絡バイアス (問題点を記載)	年齢、暦年で調整
交絡因子の収集	その他	年齢、暦年		
	使用モデル	SMR(両側検定), 傾向性検定(ポアソン分布に基づく) ポアソン回帰(SMR(D)= $\alpha + \beta \cdot D$ ) 潜伏期間は 5 年を想定		
解析	交絡調整方法	年齢、暦年を層化して調整		

アウトカム指標 および アウトカム	肺がんと喉頭がんの SMR で統計的に有意な増加が認められた((肺がん SMR=2.13(95%CI:1.55–2.85)(P<0.001)、喉頭がん SMR=2.35(95%CI:1.37–3.76)(P=0.001)。) 傾向性検定の結果、肺がんについては、5 年の潜伏期を想定した場合、被ばく線量と SMR の増加に有意な関係が認められた(P=0.03)。喉頭がんについては有意な関係は認められなかった。 ポアソン回帰による分析では、肺がんについて、SMR の WLM に対する増加が 0.6%(標準誤差:0.4%)となつた。
-------------------------	--

書誌情報	作業 No.	679	著者	Ron, E., M. M. Doody, D. V. Becker et al.
	PMID(PubMedID)	9686552	タイトル	Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism
	研究方法	後ろ向きコホート研究	雑誌名. 年;卷・頁	J. Am. Med. Assoc. 280(4): 347-355 (1998)
対象	国	米国	選択バイアス (問題点を記載)	情報なし
	施設名	米国の診療所 25、英国の診療所 1(表 1 参照)		
	従事作業	甲状腺機能亢進症に対する治療としてヨウ素 131 による治療を受ける		
	人数	35,593 人、738,831 人年		
	年齢	平均 46 歳		
	性別	男性 21%、女性 79%		
	比較群	米国一般集団		
	追跡	追跡期間 平均 21 年(最大 44 年、最小 1 年) 追跡率 80.7%		
	ばく露指標	作業名 ヨウ素 131 による治療	ばく露評価の精度 (問題点を記載)	ヨウ素 131 の投与量の測定のみで、被ばく量については測定していない
		外部ばく露 情報なし		
		内部ばく露 一		
ばく露レベル	ばく露期間	一		
	ばく露年数	平均治療回数で 1.8 回		
	平均濃度	10.4mCi(1 回の治療あたり 6.1mCi)		
	濃度範囲	3~27mCi(5.95 パーセンタイル点)		
	線種・核種	情報なし		
健康影響	影響の種類	がん死亡	影響評価の精度	情報なし
	情報源	National Death Index	観察バイアス (問題点を記載)	エンドポイントとしてがん死亡は余り適切でなく、生存率の高い甲状腺がんや乳がんについては情報量が少ない。
	収集の方法	情報なし		
交絡因子の収集	喫煙	情報なし	交絡バイアス (問題点を記載)	情報なし
	その他	性、治療時年齢、治療からの年数、甲状腺機能亢進の種類、ヨウ素 131 の放射能投与量		
解析	使用モデル	米国の死亡率を期待値とした SMR とボアソン分布を仮定した 95% 信頼区間を算出。		
	交絡調整方法	層化		
アウトカム指標 および アウトカム	2,950 人が追跡終了時までにがんで死亡、これは米国の死亡率から求められる 2857.6 とほぼ同等であったが、肺がん、乳がん、腎がん、甲状腺がんの発生は増加し、子宮がん、前立腺がんは減少した【表 3】。中毒性結節性甲状腺腫の患者は SMR1.16【表 4】、治療後 1 年以上でがん死亡リスクの上昇が見られたのは抗甲状腺薬のみによる治療群において(SMR1.31)【表 5】。放射性ヨウ素と全がん死亡との関連は見られなかった(SMR1.02)が、甲状腺がんのみにおいては強い関連が見られた(SMR3.94)【表 5】。			