

学調査の結果では、3例の多発性骨髄腫による死亡例があり、集積線量(WLM(Working Level Month))と死亡率との間に統計的に有意な傾向($p=0.03$)を認めているが、症例が少なく330WLM以上の2例がこの傾向に大きく寄与している。O/Eは、1.08(95% CI:0.02-3.13)で $p>0.10$ で有意ではない。

3 核実験の開発に従事した作業員(ベテラン)を対象にした疫学調査

(1) イギリスの大気圏核実験に参加した作業員(約20,000人以上)を対象にした疫学調査の結果では以下のような結論が出されている。

1982年末までの追跡調査(V. Beralら, 1988)²⁰⁾の結果では、多発性骨髄腫の死亡は9例(うち線量評価されている作業員は2例)で、SMRは87で統計的に有意な増加は認められていない。internal analysisの結果でも、線量反応関係には統計的に有意な結果は認められていない(2例はともに10mSv以下)。

1984年までの追跡調査(S. C. Darby, 1988)²¹⁾の結果では、22,347人の核実験参加者の中から6例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、統計的には有意ではない($p=0.83$)が、SMRは111である。一方、22,326人の対照群からは多発性骨髄腫が発生していない(SMR=0, $p=0.006$)。RR(無限大)は、統計的に有意($p=0.009$)である。

1990年まで及び1998年までの追跡調査(S. C. Darbyら, 1993, C. R. Muirheadら, 2003)²²⁾²³⁾の結果でも、核実験に参加した作業員のSMRは93に対して、対照群のSMRは92で、RRは1.14(90% CI: 0.74-1.74)で有意な増加は認められていない。また1991年から1998年までの7年間の結果でも、RRは0.79(90% CI: 0.45-1.38)で、多発性骨髄腫の有意な増加は認められていない。

(2) ニュージーランドで行われた大気圏の核実験に従事した作業員(528人)を対象にした疫学調査(N. Pearce, 1990)²⁴⁾では、1957年から1987年までの追跡期間中に多発性骨髄腫の事例は発生していない。

4 放射線診療を受けた患者を対象にした疫学調査

(1) 1986年から1989年間に多発性骨髄腫と診断された30歳から79歳までの540人に対してインタビューにより放射線診断に関する情報を入手した報告(J. L. Hatcherら, 2001)²⁵⁾では、性、年齢、人種、居住地をマッチングさせた対照群として1,998人にインタビューを行った。

エックス線診断の回数別(-5, 5-10, 10-20, 20-)のOR(odds ratio)は、それぞれ1.0、0.9、1.0、0.9でエックス線診断と多発性骨髄腫との関係は認められなかった。患者の被ばく線量により放射線診断を3つのカテゴリーに分けてORを求めたが全て1.0以下であった。

(2) 婦人科領域の良性疾患患者12,955人(放射線治療(平均の赤色骨髄線量: 119cGy)を受けた9,770人と放射線治療以外の手術、ホルモン療法等を受けた3,185人)を対象にした平均25年間の追跡調査(P. D. Inskip, 1993)²⁶⁾の結果では、多発性骨髄腫に係るSMRは放射線治療群では1.1(O/E=14/12.44)、放射線治療以外の群では

- 1.8 (O/E=7/3.98)で、RRは0.6(90% CI: 0.3-1.4)であり、放射線治療の寄与は認められなかった。ちなみに、白血病のRRは2.5(1.4-5.2)であった。
- (3) 子宮不正出血に対して放射線治療を受けた患者 2,067 人の追跡調査(S. C. Darby ら, 1994)²⁷⁾の結果では、多発性骨髄腫による死亡は9例で、SMRは2.59(1.19-4.92)で統計的に有意(p<0.05)であることが報告されている。骨髄線量は1.3Gy(1.0-1.6Gy)である。
- (4) 強直性脊椎炎患者
放射線治療を受けた患者を対象にした追跡調査(S. C. Darby, 1987)²⁸⁾の結果では、最初の治療からの年数が経過するにしたがって、多発性骨髄腫のリスクが増加することが報告されている。
- (5) 子宮頸がん患者
子宮頸がんに対して放射線治療とそれ以外の治療を受けた患者を対象にした調査(J. D. Boice ら, 1985)²⁹⁾が行われており、8か国のデータをまとめて解析した結果では、治療後10年未満では統計的に有意な増加は認められないが、15年以上経過した後に放射線治療患者における多発性骨髄腫のリスクが統計的に有意に増加することが報告されている。
- (6) トロトラスト投与患者
デンマークで脳血管造影のためにトロトラストを投与された患者の追跡調査(M. Andersson ら, 1992)³⁰⁾の結果では、多発性骨髄腫(999人から4例)のSIR(standardized incidence ratio)は4.6(95% CI: 1.2-12)で、発生率は統計的に有意であるとされている。

5 原子力施設周辺の住民を対象にした疫学調査

イギリスのセラフィールド、フランスのラアグ、ウラン鉱山の周辺の住民を対象にした疫学調査(D. Forman ら, 1987, M. Dousset, 1989, J. D. Boice Jr ら, 2003)³¹⁾³²⁾³³⁾が実施されているが、多発性骨髄腫の統計的に有意な死亡、発生の増加は認められていない。

スペインの原子力発電所(7か所)及び核燃料施設(5か所)の周辺の住民を対象にした調査(G. Lopez-Abente ら, 1999)³⁴⁾の結果、1原子力発電所周辺住民(30km以内)の多発性骨髄腫の死亡率が50-100kmの住民に比べて高い(0-15kmのRR=5.653, 0-30kmのRR=4.354)ことが認められ、原子力施設の距離別のRR(50-100kmとの比較で求められた)は距離が遠くなるにしたがって有意に減少する(p=0.0164)ことが認められている。

II. 疫学調査のまとめ

疫学調査手法としては、コホート調査、ケースコントロール調査が使われており、対象者数、追跡期間等は各調査研究によって異なり、観察指標(SMR、RR、オッズ比など)、統計的な検出力も異なる。

各疫学調査の結果は一致しておらず、放射線被ばくとの関係を認めているものと、有

意な関係が認められないものがある。これは、多発性骨髄腫が、稀ながんであり、比較的大きな集団を長期間にわたって追跡している調査研究でさえも、死亡数、発生数が少ないことが関係している。

同じコホート調査(広島・長崎の原爆被爆者、ベテランの疫学調査など)でも、結果が報告された時期によって結論が違っている。

多くの疫学調査では、external analysis(例えば、国全体の死亡率や発生率と比較する)の結果からは、統計的に有意な死亡率(又は発生率)の増加は認められていないが、internal analysisの結果では、有意な線量反応関係を認めているものが多く、高線量群に発生した少数の症例がこの傾向を生み出している場合が多い。

放射線被ばくと、多発性骨髄腫の因果関係を明らかにするためには、線量反応関係を確認できなければならない。

多くの疫学調査の中で、対象者の線量が比較的正確に評価されているものは、広島・長崎の原爆被爆者、核実験に参加した作業員及び原子力施設の作業員を対象にした疫学調査である。

広島・長崎の原爆被爆者の最新の疫学調査(1987年までの追跡)では、統計的に有意な線量反応関係を認めていない。イギリスの核実験に参加した作業員を対象にした疫学調査でも、多発性骨髄腫と放射線被ばくの間には有意な関係を認めていない。しかし、原子力施設の作業員を対象にした疫学調査では、アメリカ、イギリス、日本の調査ともに、線量との傾向分析の結果(internal analysis)では、症例数は多くはないが、線量の増加に伴い多発性骨髄腫の死亡が統計的に有意に増加し、有意な線量反応関係を認めている。統計的な検出力を高めるために、複数の調査をまとめて解析した結果でも、同一の傾向を認めている。

線量反応関係について記載されている疫学調査(それぞれの疫学調査の中で最新のもの)の結果を表2に示す。統計的に有意な線量反応関係を認めている疫学調査の結果では、潜伏期間を10年とした場合、被ばく線量が50mSv以上の群において、O/Eが1.00を超えている報告が多い。

III. 結論

現在までに報告されている疫学調査の結果から、多発性骨髄腫と放射線被ばくの間には以下の関係があると考えることが妥当である。

- ① 原子力施設の作業員を対象にした疫学調査では、internal analysisにおいて、有意な線量反応関係が認められており、50mSv以上の被ばく群での死亡がこの関係に特に寄与している。
- ② 40-45歳以上の年齢における放射線被ばくが多発性骨髄腫の発生により大きく寄与している。
- ③ 多発性骨髄腫の発症年齢は被ばく時年齢が高齢になるにしたがって高くなる。

表1 多発性骨髄腫に関する疫学調査の概要

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
広島・長崎原爆被爆者(LSS)を対象にした疫学調査					
M. Ichimaru ら	1982	広島・長崎	cohort	91,231人 (1950-1976年)	多発性骨髄腫 29例(うち7例はNIC ATB) O/E : control;14/16.0, 1-49rad;10/11.2, 50rad<;5/1.8 RR: control;1.0, 1-49rad;1.0, 50rad<;3.4 多発性骨髄腫と線量との間には有意な関係がある(0.05<p<0.1) 29例中21例が被ばく時年齢40歳以上、多発性骨髄腫の発症年齢は60-69歳が48.3%,70歳以上が27.6% 直線性を仮定した場合のリスク:0.48/10 ⁶ PY/rad
D. L. Presto nら	1987	広島・長崎	cohort	91,231人 (1950-1982年)	多発性骨髄腫 47例(うち12例はNIC ATB) 多発性骨髄腫の死亡は線量(T65D)との間に有意な関係がある(p=0.02) RR:1.51(90% CI:1.02-2.52) リスク:0.06/10 ⁴ PY/Gy
Y. Shimizu ら	1990	広島・長崎	cohort	76,991人 (2,185,335PY) (1950-1985年)	線量(DS86):臓器吸収線量 多発性骨髄腫 36例 RR(at1Gy)=3.29(90% CI:1.67-6.31) 多発性骨髄腫の死亡の有意な増加が認められる 寄与リスク:31.8%(90% CI:11.0-57.6%)
Y. Shimizu ら	1991	広島・長崎	cohort	75,991人 (2,185,335PY) (1950-1985年)	線量(DS86):遮蔽カーマ 多発性骨髄腫 36例 RR(at1Gy)=2.86(90% CI:1.55-5.41) 多発性骨髄腫の死亡の増加が認められる 線量反応関係 p=0.002 寄与リスク:32.5%(90% CI:11.3-59.5%)
D. L. Presto nら	1994	広島・長崎	cohort	93,696人 (2,778,000PY) (1950-1987年)	多発性骨髄腫:73例(ただし、DS86では59例) 多発性骨髄腫については有意な線量反応関係は認められない。 <0.01Gy O/E=29/30.43 0.01-4Gy O/E=30/28.57

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
原子力施設等の作業者を対象にした疫学調査					
Tolleyら	1983	Hanford	cohort	15,992人 (273,702PY) (~1977年)	多発性骨髄腫: 7例 有意な線量反応関係が認められる ($p < 0.01$) O/E: 1-2rem; 4/5.2, 2-5rem; 0/0.7, 5-15rem; 0/0.6, 15rem<; 3/0.5
E. S. Girbertら	1989	Hanford	cohort	M: 31,500人 F: 12,600人 (1945-1981年)	trend test: 2.48(潜伏期間10年)、3.41(潜伏期間2年) ERR=55%/10mSv 被ばく線量と統計的に有意な関係が認められる
E. S. Girbertら	1993	Hanford	cohort	M: 25,998人 F: 10,441人 (633,511PY) (1945-1986年)	SMR=0.91(32例) trend test: 1944-1986(24例) 1945-1989(26例) 1.54(潜伏期間10年 $p=0.10$) 2.50($p=0.023$) 2.23(潜伏期間2年 $p=0.030$) 2.95($p=0.007$)
S. Wingら	2000	Combined アメリカ (Hanford, Los Alamos, ORNL, SRS 施設)	case/control	98人/391人	percent increase/10mSv は、1.13(潜伏期間5年)、0.66(潜伏期間10年)、0.03(潜伏期間15年)とゼロに近く、生涯線量との関係は認められない。 45歳以上の被ばくの percent increase/10mSv は、6.90(潜伏期間5年)、6.65(潜伏期間10年)、7.82(潜伏期間15年)、高齢者の被ばくと多発性骨髄腫の間には有意な関係が認められる。 Odds ratio(45歳以上の集積線量): 1.0(<10mSv)、0.77(10-50mSv)、3.55(50-100mSv)、5.15(>100mSv)
E. S. Girbertら	1989	Combined アメリカ (Hanford, ORNL, Rocky Flats)	cohort	35,933人 (705,295PY)	SMR=0.90(Hanford)、0.41(ORNL)、0.00(Rocky Flats) trend test statistics=4.32 (多発性骨髄腫12例: 全てHanford 作業者) 多発性骨髄腫のみが放射線被ばくとの間に有意な線量反応関係が認められる。
P. G. Smithら	1986	BNF	cohort	14,327人 (~1983年)	O/E=7/4.23 SMR=165(統計的に有意ではない) internal analysis (症例が少ない) trend 2.66($p=0.0115$) 潜伏期間15年のみが有意(565.1mSv、865.7mSvの2例が寄与)

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
A. J. Douglasら	1994	BNF	cohort	14,282人 死亡:~1988年 発生:~1986年	SMR=104 SRR=53(3例) 外部被ばく線量と死亡率の関係 statistic 1.71(p=0.058) 潜伏期間 10年
R. Z. Omarら	1999	BNF	cohort	14,319人 死亡:~1992年 発生:~1986年	SMR=87(8例) 外部被ばく線量と死亡率の関係 statistic 2.53(p=0.017) 潜伏期間 20年 Puによる内部被ばくとは関係が認められない。
G. M. Kendallら	1992	イギリス	combined	95,271人	(平均線量: 33.6mSv) SMR=65(12例: 潜伏期間 10年) internal analysis score statistics 1.63(p=0.06) ERR/Sv=6.9(90% CI: -0.029-45.79)
C. R. Muirheadら	1999	イギリス (NRRW)	combined	124,743人	(平均線量: 30.5mSv) SMR=76(95% CI: 53-106)35例、潜伏期間 10年 internal analysis score statistics 1.67(p=0.059) ERR=4.11/Sv(90% CI: 0.031-14.8)
E. Cardisら	1995	combined (3か国)	cohort	95,673人 (2,124,526PY)	多発性骨髄腫 44例 被ばく線量と有意な関係が認められる trend 1.87(p=0.037)、ERR/Sv=4.2(90% CI: 0.3-14.47)
T. Iwasakiら	2003	日本	cohort	120,000人 (1991-1997年)	多発性骨髄腫 8例 SMR=0.79(p=0.662) 多発性骨髄腫による死亡と集積線量の関係 潜伏期間(-) <10mSv(1.00), 10-20(0.00), 20-50(0.00), 50-100(3.63), 100<4.22 傾向分析 p=0.047 潜伏期間(10年):傾向分析 p=0.07
J. X. Wangら	1988	中国	cohort retrospective survey	27,011人/ 25,782人 (1950-1980年)	多発性骨髄腫: 発生なし X線診断に従事していた作業者を対象 全がん RR=1.5
L. Tomasekら	1993	ボヘミア ウラン鉱夫	cohort	4,320人	O/E=3/2.76=1.08(95% CI: 0.02-3.13)(p>0.10) 集積線量(WLM)との間に有意な関係(p=0.03)が認められるが3例で関係は弱い。

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
核実験に参加した人々を対象にした疫学調査					
V. Beral ら	1988	UK Veterans	cohort (~1982年)	veteran 22,552人	(平均線量: 7.8mSv) SMR=87(9/10.3) モニタリング作業者 SMR=56(2/3.55) RR=0.97 線量反応関係 χ^2 分析: 0.23(3例, 10mSv以下: 統計的に有意ではない)
S. C. Darby ら	1988	UK Veterans	cohort (~1984年)	veteran 22,347人 control 22,326人	veteran: SMR(6例)=111(p=0.83) RR>1.0 (p=0.009) control: SMR(0例)=0(p=0.006) 発生率(10例)のRRも増加(p=0.0007; control 0例)
S. C. Darby ら	1993	UK Veterans	cohort (~1990年)	veteran 21,358人 control 22,333人	veteran: SMR=0.72(8例) control: SMR=0.51(6例) RR=1.51(90% CI: 0.55-4.26) 統計的に有意ではない。
C. R. Muirhe ad ら	2003	UK Veterans	cohort (~1998年)	veteran 21,357人 control 22,333人	SMR=96(veteran), 73(control) RR=1.32(mortality) RR=1.14(incidence) 統計的に有意ではない
N. Pearce ら	1990	New Zealand	cohort	veteran 528人 control 1,504人	多発性骨髄腫: 発生なし RR=0.00(95% CI: 0.00-3.09)
放射線診断・治療患者を対象にした疫学調査					
J. L. Hatche r ら	2001	放射線診断	case/contr ol	540人	診断回数群別に検討 OR<1.0(negative impact) 非ホジキン、ホジキン病で放射線治療を受けた患者 被ばくに関する情報はインタビューで入手
P. D. Inskip ら	1993	放射線治療	cohort	9,770人	多発性骨髄腫 14例 放射線治療群 SMR=1.1 放射線治療群以外 SMR=1.8
S. C. Darby ら	1994	放射線治療	cohort	2,067人(9例) (1940-1960年)	SMR=2.59(1.19-4.92) (p<0.05, 5年の潜伏期間) 子宮不正出血のためのX線治療 赤色骨髄の平均線量=1.3Gy