

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」報告書

悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの因果関係について

平成20年10月

# 「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」

## 参集者名簿 (五〇音順)

氏名	所属・役職・専門
あかし まこと 明石 真言	放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター 被ばく医療部長  放射線臨床
くさま ともこ 草間 朋子	大分県立看護科学大学 理事長  放射線健康管理学
きかい くにお ◎ 酒井 邦夫 ◎	新潟労災病院 院長  放射線医学
べっしょ まさみ 別所 正美	埼玉医科大学 血液内科教授  臨床血液学

◎ : 座長

## 悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの因果関係について

### I 疫学調査の概要

放射線被ばくと悪性リンパ腫との因果関係については、これまで種々の疫学調査が実施されているところである。そこで、最新の医学的知見について、文献を系統的に検索し、検索された文献を基にして悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの因果関係を判断することとした。

文献は、主として米国国立衛生研究所(the National Institutes of Health (NIH))の一部門である国立医学図書館(the National Library of Medicine (NLM))にある文献検索システム(National Center for Biotechnology Information (NCBI))を用い、キーワードとして放射線(radiation)、リンパ腫(lymphoma)、疫学(epidemiology)を用いて検索した。

放射線被ばくに伴う悪性リンパ腫に関する疫学調査は、

- ① 職業被ばくを対象にした疫学調査
  - ② 広島・長崎の原爆被爆者を対象にした疫学調査
  - ③ 放射線診療を受けた患者を対象にした疫学調査
  - ④ 原子力施設、核実験等の周辺住民を対象にした疫学調査
- に大別される。

上記の疫学調査の結果の概要を以下に示す。なお、悪性リンパ腫に関する文献と各文献の概要を表1に示す。

#### 1 悪性リンパ腫(Malignant Lymphoma)の疫学

##### (1) 悪性リンパ腫の疾病分類

異なる国や地域から、異なる時点で集計された死亡や疾病のデータに対して体系的な記録、分析、比較などを行うために、疾病の分類に当たっては、国際疾病分類: ICD(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)が用いられている。疾病分類(ICD)は、医学の進歩等により、時代とともに大きな変遷をしている。したがって、悪性リンパ腫の分類についても、疫学調査が実施された時期(報告書の公表された時期等)によって疾病分類が異なっているので、この点に注意する必要がある。

現在は、WHOが1990年に勧告したICD-10が用いられている。リンパ組織から発生する悪性腫瘍のICD-10分類を表2に示す。

WHOは、1990年にICD-10が勧告された後、新しい疾患概念、急速な臨床医学的知見の蓄積や、医学用語の変化、分類表の一層の明確化等に対応するために、1997年以降、ICD-10に改善を加えたものを適用することを勧告している。

悪性リンパ腫の病型分類は、現在、WHOにより2001年に提案された新WHO分類(WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues、WHO

Classification of Tumours, Volume 3 (IARC WHO Classification of Tumours, No 3) 2001年 Jaffe, E.S.; Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W 編集、IARC Press、Lyon CEDEX, France.) が用いられている(表3)。これは、1994年に提唱された REAL (revised European-American classification of lymphoid neoplasms) 分類を改訂したものであり、古典的な病理組織学的所見に基づいた病型分類に加えて、近年著しく進歩を遂げた免疫学的手法、染色体検査、遺伝子解析技術等が取り入れられている。

日本では、2006年1月から、WHOより勧告された内容に基づき2003年までの情報を集積し改善を加えた ICD-10 (2003年版) 準拠が適用されている。

なお、ICDの改正は、ほぼ10年間隔で行われてきているが、ICD-11の勧告は、2015年に行われる予定である。

## (2) 悪性リンパ腫の罹患率等

### ア 悪性リンパ腫の罹患率及び死亡率

悪性リンパ腫の日本及びアメリカの罹患率(morbidity)及び死亡率(mortality)を下表に示す。

悪性リンパ腫の罹患率及び死亡率

	罹患率*			死亡率*		
	合計	男性	女性	合計	男性	女性
日本 2001**						
悪性リンパ腫				6.4	7.6	5.2
アメリカ (13 地域) 1998-2002						
悪性リンパ腫	21.8	26.3	18.2	8.6	10.8	7
ホジキンリンパ腫	2.7	3	2.4	0.5	0.6	0.4
非ホジキンリンパ腫	19.1	23.2	15.8	8.1	10.2	6.6

\*:100,000人当たり

\*\* : 国民衛生の動向 2003年

\*\*\*: D.Rodriguez-Abreu et al.: Epidemiology of hematological malignancies.

Annals of Oncology 18 Supplement 1, 13-18, 2007

下表に日本における悪性リンパ腫の年齢別の死亡率を示す。

悪性リンパ腫の年齢別死亡率 (人口10万人対)

年齢	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	
死亡率	男性	0.5	0.4	0.7	0.8	1.5	2.7	4.9	6.6	10.0	17.2	28.2	41.4
	女性	0.3	0.3	0.3	0.5	0.9	1.3	2.7	3.8	5.4	8.8	13.0	22.6

厚生省の指標 2006年

男女ともに、年齢の増加に伴い悪性リンパ腫による死亡率は増加し、特に男女ともに 50 歳以降急増する(特に非ホジキンリンパ腫)。悪性リンパ腫の死亡率は、いずれの年齢層においても、女性に比べ男性が高い。

#### イ ホジキンリンパ腫

欧米諸国でのホジキンリンパ腫の罹患率は人口 10 万人当たり 3 人程度であり、非ホジキンリンパ腫の罹患率に比べて低い。

日本でのホジキンリンパ腫の罹患率は、悪性リンパ腫の 5%程度で、大部分が非ホジキンリンパ腫である。

ホジキンリンパ腫の年齢別の罹患率では、25～30 歳及び 55 歳以上の 2 つのピークがあるとされている。

#### ウ 非ホジキンリンパ腫

1970 年代から 1990 年代にかけて世界的に非ホジキンリンパ腫の発生率が急増してきた。過去 25 年間の他のがんの発生率の増加は 25%以下であるのに対して、非ホジキンリンパ腫の増加は 80%以上である。65 歳以上の年齢層では 3 倍に増加した。この増加の原因として診断技術の向上やエイズ患者の増加などがあげられている。

非ホジキンリンパ腫の発生率は男性で若干高い。

非ホジキンリンパ腫の組織型では、日本人の場合 B 細胞性リンパ腫が、70%を占めるといわれている。HTLV-1 のキャリアの多い九州地区を除くと 75%が B 細胞性リンパ腫である。中でも、びまん性大 B 細胞リンパ腫の頻度が最も高く、非ホジキンリンパ腫の約 30～45%を占めるといわれる。

### (3) 悪性リンパ腫の発生要因について

#### ア ホジキンリンパ腫の発生要因

主なリスク要因として、家族歴と、EBV(Epstein-Barr Virus)の感染があげられる。EBV の感染者のホジキンリンパ腫のリスクは 4 倍以上高いとされている。

わが国のホジキンリンパ腫全体における EBV 検出率は 50%であるといわれている。

有機溶剤、除草剤、木材粉じんなどの種々の職業因子がホジキンリンパ腫のリスクを増加させる可能性が検討されているが、現在までのところ疫学的なエビデンスは限られており、議論の余地がある。

#### イ 非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫の最近の急激な増加を説明することは難しいが、以下のようリスク要因があげられている。

#### (ア) 免疫不全等

先天性の免疫不全及び後天性の免疫不全が関係している。

若年者の Ataxia-telangiectasia や、Wiskott-Aldrich syndrome を持つ患者、X-linked lymphoproliferative disorder や severe combined immunodeficiency の患者の非ホジキンリンパ腫の発生率が高いとされている。

免疫不全を引き起こす薬剤の治療を受けた患者の非ホジキンリンパ腫のリスクも高い。

EBV 感染による免疫コントロールの喪失が非ホジキンリンパ腫（特にバーキットリンパ腫、鼻 NK/T 細胞リンパ腫など）の発生に関連する可能性が示唆されている。

自己免疫疾患（rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome, systemic lupus erythematosus, celiac sprue）を持った患者の胃の非ホジキンリンパ腫の発生のリスクの増加が報告されている。

#### (イ) 細菌感染

日本では、胃に原発する悪性リンパ腫（多くは MALT リンパ腫）が多く、*Helicobacter pylori* の感染による慢性炎症が原因と考えられており、非ホジキンリンパ腫の発生との間に関連があることが指摘されている。

*Chlamydia psittaci* と ocular adnexa のリンパ腫との関連が指摘されている。

#### (ロ) ウィルス感染

日本に多い成人 T 細胞白血病/リンパ腫の発症には、HTLV-I ウィルスの感染が関連している。HHV-6 感染と原発性滲出液リンパ腫との関連性も指摘されている。C 型肝炎ウイルスもリンパ腫の発症に関与しているといわれている。

#### (ハ) 農薬及びその他の化学物質のばく露

除草剤、害虫駆除剤、肥料を職業的に扱っている作業者と非ホジキンリンパ腫の発生との関係が疫学的に明らかにされている。

また、有機溶剤を扱っている職業人のリスクの増加も指摘されている。

有機塩素系殺虫剤、ポリ塩化ビフェニールなどが非ホジキンリンパ腫を増加させることも疫学的に検討されている。

#### (ニ) ダイエットや生活習慣

動物性のタンパク質や脂肪の摂取が非ホジキンリンパ腫のリスクと関連しているとされている。

アルコール摂取や喫煙に関しては一致した疫学調査結果は得られていない。

#### (ホ) 遺伝子異常

マントル細胞リンパ腫では、CD5, CD19, CD20 が陽性で、t (11;14) (q13;q32) の染色体異常が認められ、*CYCLIN D1* 遺伝子の過剰発現ががん化に関連していると考えられている。

B 細胞由来の濾胞性リンパ腫では、表面マーカー上、約 75% の症例で CD5 陰性 CD10 陽性で、約 90% の症例で t (14;18) (q32;q21) の染色体異常が検出される。また、*BCL2* 遺伝子の再構成、*BCL2* 蛋白の過剰発現も認められ、これらががん化に関与していると考えられている。

アフリカに多く認められるバーキットリンパ腫では、約 80% の症例で染色体異常 t (8;14) (q24;q32) が認められ、がん遺伝子 *MYC* の過剰発現ががん化に関連していると考えられている。

## 2 放射線被ばくと悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫の誘発との関係

### (1) 職業被ばく

#### ア 原子力施設及び放射線施設における作業者を対象にした疫学調査

アメリカ、イギリス、日本などで原子力施設の作業者を対象にして放射線とがんの因果関係を明らかにするための疫学調査が継続して実施されている。さらに、個々の施設ごとの疫学調査では、悪性リンパ腫をはじめとしたがんの発生数が少なく、統計的な検出力が低いので、検出力を高めるために複数の施設の調査結果をまとめて解析したものも報告されている。

#### (ア) 米国の原子力施設等を対象にした疫学調査

- ① 米国の放射線科医と他科の医師(放射線科医に比べて被ばく線量が低い)の死因に関する 1920-1969 年の 50 年間の調査報告(Matanoski GM ら, 1975)<sup>1)</sup>

非ホジキンリンパ腫と他のリンパ腫を分けたデータが少なく、また線量に関しても記載がない。リンパ腫による放射線科医の死亡率は 1920-1929 年(全年齢)に比べると 1930-1939 年(74 歳まで)には 3.2 倍になっていた。また 1930-1939 年と 1940-1949 年(64 歳まで)でのリンパ腫による死亡率は、1920-1929 年に比べて 10 倍であった。他方他科の医師では、有意差はなかった。放射線科医においては、リンパ肉腫・細網肉腫、ホジキン病、白血病・その類縁疾患を除くリンパ系もしくは造血組織の悪性新生物による死亡率は、米国白人(1960 年)に比較して 1930-1939 年(74 歳まで)、1940-1949 年(64 歳まで)とも  $p < 0.05$  で有意に高かった。非ホジキンリンパ腫としてのデータはない。

- ② 1926 年から 1980 年の間に登録された米国の放射線技師 71,894 人(731,306 人年、77.9%は女性)を対象とした造血器がん発生に関する疫学調査(Linet MS ら, 2005)<sup>2)</sup>

慢性リンパ性を除く白血病の RR (相対リスク、以下同じ)は、1950 年以前に 5 年間以上勤務した技師(RR=6.6、95%CI(信頼区間、以下同じ) 1.0~41.9)及び X 線検査のために 50 回以上患者を支持したことのある技師(RR=2.6、95%CI 1.3~5.4)で有意に高い。多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫では有意の増加は認められない。

- ③ 米国ウラン鉱山の労働者のがんによる死亡率調査報告(Archer VE ら, 1973)<sup>3)</sup>

1950 年、1951 年、1953 年に 6 つのウラン鉱山で働いた 715 人の労働者の健康診断が行われた。1950 年から 1967 年の間に 104 人が死亡した。このうち白血病を除くリンパ系及び造血組織の悪性腫瘍による死亡は SMR (標準化死亡比、以下同じ)  $p < 0.05$  で有意に高かった。非ホジキンリンパ腫としてのデータはない。

- ④ 米国南カリフォルニアの原子力労働者の外部被ばく線量とがん死亡率との関係の報告(Ritz B ら, 1999)<sup>4)</sup>

対象は 4,563 人で、1950-1993 年に 875 人が死亡し 258 人が悪性腫瘍だっ

た。全体のがんによる死亡率は、対照白人に比べて低かったが、白血病による死亡率は高かった。非ホジキンリンパ腫のみの結果はないが、200 mSv を超える労働者では白血病を含む造血リンパ組織がんでの死亡率は有意に高かった ( $p=0.003$ )。非ホジキンリンパ腫としてのデータはない。

- ⑤ 米国の 15 か所の原子力発電所で、低線量被ばくした労働者死因調査報告 (Howe GR ら, 2004)<sup>5)</sup>

1979 年から 1997 年までの 18 年間にわたり、15 の原子力発電所で働く労働者 (53,698 人) を調べた。非ホジキンリンパ腫の ERR (過剰相対リスク、以下同じ) は、61.3 (95% CI: -2.15, 313) であり、統計学的な有意な増加は認められなかった ( $p=0.076$ )。また trends test for categorical analysis の両側検定で  $p=0.22$  であった。慢性リンパ性白血病を除く白血病の ERR/Sv は、5.67 (95% CI: -2.56, 30.4) で、 $p=0.28$  で有意な増加は認められなかった。

- ⑥ 米国ポーツマス海軍原子力艦造船所におけるがん死亡率の調査報告 (Rinsky RA ら, 1981)<sup>6)</sup>

1952-1977 年までに雇用され、放射線に被ばくした労働者 7,615 人 (被ばく線量 0.00001-0.91414 Sv)、15,585 人の非放射線労働者、検出線量以下の 1,345 人の労働者を比較した。白血病を含むすべてのリンパ造血組織由来のがんに差はなかった。線量-反応関係も認められなかった。

- ⑦ アイダホ国立工学環境研究所に 1949 年から 1991 年までに勤務経験のある 63,561 人を対象とした死亡率コホート調査結果報告 (National Institute for Occupational Safety and Health, 2005)<sup>7)</sup>

ほとんどのがんは放射線との関係は認められなかった。電離放射線被ばくとの関連性の証拠を多少示したがんの例として白血病 (慢性リンパ性を除く)、非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍などがあるが、統計的に有意ではなかった。特定のがんによる死亡率は増加し、非ホジキンリンパ腫はコホート全体で死亡率の増加を示した (SMR=1.26, 95%CI:1.05-1.50)。非ホジキンリンパ腫の 10mSv 当たりの ERR は 0.0199 であった。

- ⑧ National Institute for Occupational Safety and Health, 2005 の疫学研究が完結した結果報告 (Schubauer-Berigan MK ら, 2005)<sup>8)</sup>

非ホジキンリンパ腫による死亡率は、一般人口に比較し増加した (SMR=1.26, 95%CI:1.05, 1.50)。死亡率は、1mSv 未満しか受けていない作業従事者に比較して、100mSv 以上の集積線量を有している作業従事者において高かった。10mSv 当たりの ERR は、非ホジキンリンパ腫に関して 0.020 (95%CI の上限: 0.100)、慢性リンパ性を除く白血病の 10mSv 当たりの ERR は 0.054 (95%CI: -0.0037, 0.34)、及び多発性骨髄腫の 10mSv 当たりの ERR は 0.064 (95%CI: -0.02, 0.35) であった。

- (イ) オーストラリアの作業者を対象にした疫学調査

オーストラリアの 694 人の職業被ばく (放射線、紫外線、通信用電波、低周波) における、非ホジキンリンパ腫の発生を、population-based case control



studyにより検討した報告(Karipidis KK ら, 2007)<sup>9)</sup>

調査対象は2000年1月1日から2001年8月31日の間に初めて診断された非ホジキンリンパ腫症例は694例であった。オーストラリア国内の2つの地域から年齢、性、居住地域をマッチさせた住民694例を対照群として比較した。放射線と低周波被ばくでは、非ホジキンリンパ腫と有意な相関(OR、p for trend)が認められなかった。紫外線とは弱い相関が観察された。

(ウ) 日本の原子力発電施設がある自治体の住民を対象とした疫学調査

① 日本で原子力施設を持つ自治体20と持たない自治体80を選び住民のがん死亡率を比較検討した報告(Yoshimoto Y ら, 2004)<sup>10)</sup>

分析期間は1972-1997年であり、悪性リンパ腫で2,728人が死亡、原子力施設のある自治体は490人、そうでない自治体は2,238人だった。総数、性別、死亡時の年齢による比較でも差はなかった。全悪性リンパ腫や非ホジキンリンパ腫(原子力施設のある470人、そうでない自治体2,114人)に関してもERRに差はなかった。

② またYoshimoto Y ら, 2004の研究には、非常に多くの症例があり地理的にもマッチしていることから、その妥当性を支持する論説(Laurier D, 2004)<sup>11)</sup>がある。

(エ) 英国の核燃料公社(BNFL)のスプリングフィールド事業所における労働者調査

1946年から1995年の間に、英国の核燃料公社(BNFL)のスプリングフィールド事業所で、かつて雇用された労働者のコホート調査(McGeoghegan D ら, 2000)<sup>12)</sup>で、ウラン工場における労働者のがん罹患率と死亡率を調査した。主な作業はウラン燃料組立て及び六フッ化ウラン生産であった。対象は19,454人の現在・元社員(うち13,960人は放射線労働者)である。フォローアップ期間の平均値は24.6年だった。1995年の終わりまでには4,832人が死亡したが、このうち3,476人が放射線労働者で1,356人は非放射線労働者であった。全死亡のSMRは、放射線労働者及び非放射線労働者に対してそれぞれ84と98だった。全がんについては、SMRはそれぞれ86と96だった。ホジキン病の罹患率・死亡率と累積外部被ばく線量は有意であった。非ホジキンリンパ腫については、罹患率とは強い相関関係があったが( $p < 0.0002$ )、死亡率についてはなかった。

(オ) 多国にまたがる労働者の調査

① 15か国の原子力施設労働者における低線量の放射線によるがんリスクを検証した調査報告(Cardis E ら, 2007)<sup>13)</sup>

外部被ばく線量をモニターした407,391人の原子力施設労働者、5.2百万人年を追跡した。全死亡と線量に統計学的に有意差がある。全死亡(18,993人)のERRは0.42/Sv, 90% CI 0.07, 0.79であった。これは主にがん死亡(5,233人)の線量による増加が関与(ERR/Sv 0.97, 90% CI 0.28, 1.77)している。31種類のがんでは、肺がんで有意な増加が認められた(ERR/Sv 1.86, 90% CI 0.49, 3.63; 1,457死亡)。多発性骨髄腫はborderline significant ( $p=0.06$ , ERR/Sv 6.15, 90% CI  $< 0$ , 20.6; 83死亡)であった。非ホジキンリ