

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」報告書

多発性骨髄腫と放射線被ばくとの因果関係について

平成16年1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
さかい 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

## 多発性骨髄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

放射線被ばくと多発性骨髄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多発性骨髄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)、多発性骨髄腫(multiple myeloma)、疫学(epidemiology)を用いて検索した。

放射線被ばくに伴う多発性骨髄腫に関する疫学調査は、

- ① 広島・長崎の原爆被爆者を対象にした疫学調査
  - ② 原子力施設の作業者を対象にした疫学調査
  - ③ 核実験に参加した作業員(ベテラン)を対象にした疫学調査
  - ④ 放射線診療を受けた患者を対象にした疫学調査
  - ⑤ 原子力施設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、多発性骨髄腫に関する文献と各文献の概要を表1に示す。

#### 1. 広島・長崎の原爆被爆者を対象にした疫学調査

広島・長崎の原爆被爆者(LSS コホート、広島：73,313人、長崎：24,231人)を対象にした1950年から1976年までの追跡調査(Ichimuraら,1982)<sup>1)</sup>の結果では、29例(内7例はNIC ATB(not in either city at time of bombings))の多発性骨髄腫による死亡が確認されている。被ばく線量(T65D)が1-49rad群のO/E(observed/expected)は10/11.2に対して、50rad以上群のO/Eは5/1.8で、RR(relative risk)はそれぞれ1.0、3.2で有意な線量反応関係(線量の増加とともに、死亡率が増加する傾向)が認められ(0.05<p<0.1)、直線性を仮定した場合の過剰リスクは、0.48/10<sup>6</sup>PY(人年)/radであるとしている。被ばく時年齢が高くなるにしたがって、多発性骨髄腫の死亡例が増加し、特に、被ばく時年齢が40-59歳の被ばく群が高い。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%と60歳以上の占める割合が高いとしている。

さらに追跡期間を1982年まで延長した追跡調査(D. L. Prestonら,1987)<sup>2)</sup>の結果では、47例(内12例はNIC ATB)の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、線量反応関係(線量はT65D)は統計的に有意(p=0.02)で、過剰リスクは0.06/10<sup>6</sup>PY(人年)/Gy(90% CI: 0.01-0.16)であり、寄与リスクは15.9%(90% CI: 0.7-38.3)であるとしている。

広島・長崎の原爆被爆者の線量は、上記の報告では1965年に策定されたT65Dが用いられていたが、1986年に改訂され、これ以降の報告ではDS86が用いられるようになった。

広島・長崎の約120,000人の原爆被爆者(DS86による線量評価が行われている被爆者:75,991人)について1950年から1985年までの追跡調査(Y. Shimizuら,1990、Y. Shimizuら,1991)<sup>3)4)</sup>の結果では、多発性骨髄腫(死亡例:36例)に関して、統計的に有意な線量反応関係( $p=0.002$ )があり、遮蔽カーマでRR(at 1Gy)は2.86(90% CI: 1.55-5.41)であり、寄与リスクは32.5%(90% CI: 11.3-59.5%、0.01Gy以上)、臓器吸収線量でRR(at 1Gy)は3.29(90% CI: 1.67-6.31)であり、寄与リスクは31.8%(90% CI: 11.0-57.6%、0.01Gy以上)であると報告されている。

1950年から1987年までの追跡調査(D. L. Prestonら,1994)<sup>5)</sup>の結果では、従来のコホート120,321人から26,625人(NIC ATB及び健康情報が入手できない者)を除いた93,696人(2,778,000PY(人年))のうち、被ばく線量が4Gy以下の86,293人を対象にして分析している。59例(0-4Gy)の多発性骨髄腫による死亡が確認されているが、有意な線量反応関係は認められていない( $p=0.12$ )。4Gy以上の多発性骨髄腫(1例)の事例を追加して分析した場合も有意な線量反応関係は認められていない( $p=0.10$ )。また、多発性骨髄腫のEAR(Excess Absolute Risk)は、性( $p=0.4$ )、被ばく時年齢( $p=0.4$ )に着目した分析結果でも差が認められていない。

D. L. Prestonら(1994)の分析結果が、以前のM. Ichimaruらの分析結果(多発性骨髄腫と線量の間には有意な関係が認められる)と異なる点は、以前の分析には、診断が疑わしい事例が含まれていた(特に高い線量群)こと、死亡診断書のsecond primariesが含まれていたこと、線量評価の不確実性が高い高線量被ばくの事例も含めて解析されていたことなどが大きく関係している。

## 2 原子力施設の作業者を対象にした疫学調査

アメリカ、イギリス、カナダ、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、多発性骨髄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(combined study)したのもも報告されている。

### (1) アメリカ原子力施設等の作業者を対象にした疫学調査

アメリカのHanford施設は1944年から稼働した施設であり、この施設の作業者を対象にした疫学調査の結果が、経時的に報告されている。

① 15,992人の白人作業者を対象に1945年から1979年までの追跡調査(H. D. Tolleyら,1983)<sup>6)</sup>の結果では、7例の多発性骨髄腫が確認されており、被ばく線量と死亡率との傾向分析の結果、有意な線量反応関係が認められたとしている( $p<0.01$ )。

② 1945年から1981年までの追跡調査(E. S. Gilbertら,1989)<sup>7)</sup>の結果では、全死

亡数 7,249 例、悪性新生物による死亡数 1,603 例が確認されており、それぞれの SMR (standardized mortality ratio) は、0.79、0.85 であり、healthy worker effects が認められており、多発性骨髄腫に係る SMR は 0.87 であった。多発性骨髄腫による死亡例 16 例について被ばく線量に着目して傾向分析 (trend test statistics) を行った結果は、潜伏期間を 10 年 (1955 年から 1981 年の死亡例を解析) と仮定すると trend statistics は 4.40 ( $p=0.002$ )、潜伏期間を 2 年 (1947 年から 1981 年までの死亡例を解析) と仮定すると 3.50 でそれぞれ統計的に有意な傾向が認められた。RR (0-19.9mSv に対する比として表す) は、50mSv-150mSv で 8.52、150mSv 以上では 14.2 となり統計的に有意である。しかし、それぞれの症例数は、2 人と 1 人である。10mSv 当たりの ERR (excess relative risk) は 55% であり、広島・長崎の 51% (D. L. Preston ら, 1987) に比べて高い。

③ 1945 年から 1986 年までの追跡調査 (E. S. Gilbert ら, 1993)<sup>9)</sup> の結果では、全死亡数 9,452、悪性新生物による死亡数 2,195 で、それぞれの SMR は、0.82、0.86 であり、healthy worker effects が認められている。32 例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、SMR は 0.91 である。被ばく線量と多発性骨髄腫の死亡との傾向分析の結果は、潜伏期間を 10 年と仮定すると trend statistics は 1.54 ( $p=0.10$ ) で統計的に有意ではないが、潜伏期間を 2 年と仮定すると 2.23 ( $p=0.03$ ) で統計的に有意である。さらに、1987 年から 1989 年までに多発性骨髄腫で死亡した 2 例を加えると、この 2 例が高い集積線量 (100mSv 以上) であったために、傾向分析の結果は、潜伏期間を 10 年と仮定すると 2.50 ( $p=0.03$ )、潜伏期間を 2 年と仮定すると 2.95 ( $p=0.007$ ) であり、両者ともに統計的に有意である。

④ アメリカの 4 つの原子力施設 (Hanford、Los Alamos、ORNL 及び Savannah River site) の作業員 (115,143 人) を対象にした追跡調査 (S. Wing ら, 2000)<sup>9)</sup> の結果では、98 例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、同一集団から性、年齢などをマッチングさせた対照群 (多発性骨髄腫でない者) 391 例を選択し分析した結果、10mSv 当たりの多発性骨髄腫の増加率は、潜伏期間を 5 年と仮定すると 1.13% (標準誤差: 1.65%)、潜伏期間を 10 年と仮定すると 0.66% (標準誤差: 1.83%)、潜伏期間を 15 年と仮定すると 0.03% (標準誤差: 2.33%) で、それぞれゼロに近く集積線量と多発性骨髄腫の間には有意な関係は認められなかった。しかし、高年齢での被ばく線量と多発性骨髄腫による死亡の間には有意な関係が認められる。45 歳以上の集積線量に着目したオッズ比は、10mSv 未満で 1.0、10-50mSv で 0.77、50-100mSv で 3.55、100mSv 以上で 5.15 であり、集積線量と多発性骨髄腫の間には有意な関係が認められる。ただし、50-100mSv は 3 例、100mSv 以上は 7 例であり、全てが Hanford の作業員である。

45 歳以上の被ばく線量 10mSv 当たりの多発性骨髄腫の増加率は 6.90% (標準誤差: 2.90%) である。

⑤ アメリカの Hanford、ORNL、Rocky Flats の 3 施設の作業員 (23,704 人、6,332

人、5,897人)を対象にした追跡調査(E. S. Gilbert ら, 1989)<sup>10)</sup>の結果では、多発性骨髄腫のSMRはそれぞれ0.90(95% CI: 0.5-1.5)、0.41(95% CI: 0.0-2.3)、0.00(95% CI: 0.0-2.2)であった。3施設の疫学調査をまとめて解析した結果、被ばく線量(各施設における作業員の被ばく線量の平均は、それぞれ、32.3mSv、20.9mSv、40.8mSv)と多発性骨髄腫による死亡との trend test statistics の結果は、4.32で、統計的に有意な関係が認められた。これは、Hanford 作業員の12例、特に50mSv以上の作業員群に発生した3例が大きく寄与している。

(2) イギリスのセラフィールド(BNFL)の作業員を対象にした疫学調査

セラフィールドの原子力施設は1947年から稼働した施設である。この施設で働く作業員を対象にした疫学調査結果が経時的に報告されている。

① 14,327人の作業員を対象に1983年までの追跡調査(P. G. Smith ら, 1986)<sup>11)</sup>の結果では、7例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、放射線作業員の多発性骨髄腫に関するSMRは165(7/4.23)で統計的に有意ではない。internal analysis すなわち、外部被ばくの集積線量と多発性骨髄腫の線量反応関係について検討した結果、潜伏期間を15年と仮定すると trend score が2.66で統計的に有意である(p=0.0115)。ただし、潜伏期間を0年、2年と仮定するとそれぞれ0.89、1.05で統計的に有意な関係は認められない。症例数が7例で少ないこと、うち2例の集積線量は、565.1mSv、865.7mSvであることに注意する必要がある。

② 14,282人の作業員を対象に1988年までの追跡調査(A. J. Douglas ら, 1994)<sup>12)</sup>の結果では、7例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、SMRは、104で統計的に有意な増加は認められない。集積線量と多発性骨髄腫による死亡との関係は、潜伏期間を10年と仮定するとp=0.058で、線量反応関係は統計的に有意ではない。1971年から1986年の癌登録による分析結果では、3例の多発性骨髄腫の発生があり、このSRR(standardized registration ratio)は、53である。

③ 14,319人の作業員を対象に1992年までの追跡調査(R. Z. Omar ら, 1999)<sup>13)</sup>の結果では、8例の多発性骨髄腫による死亡事例があり、SMRは87でイングランド・ウェールズ(コントロール)の死亡率と有意な差は認められない。外部被ばくの集積線量と死亡との関係は、潜伏期間を20年と仮定するとp=0.02で有意な線量反応関係が認められる。外部被ばく線量50-99mSvのO/Eは3/1.2で、400mSv以上のO/Eは2/1.0である。プルトニウムを取り扱っていた作業員の多発性骨髄腫のSRRは94でイングランド・ウェールズ(コントロール)の発生率と有意な差は認められない。

④ イギリスの原子力施設の作業員をまとめた解析も報告されている。

1992年の第1回目の分析(G. M. Kendall ら, 1992)<sup>14)</sup>では、95,217人の作業員(平均線量: 33.6mSv)を解析した結果、external analysis では、多発性骨髄腫のSMRは71(17人、潜伏期間0年)、65(12人、潜伏期間10年)で、healthy worker effect が認められる。internal analysis では、score statistic が、1.63でp=0.06で統計的に有意である。ERR/Svは6.9(-0.03-46)である。

1999年の第2回目の分析(C. R. Muirheadら, 1999)<sup>15)</sup>では、124,743人の作業員(平均線量: 30.5mSv)を解析した結果、external analysisでは、多発性骨髄腫のSMRは74(95% CI: 53-101、40人、潜伏期間0年)、76(95% CI: 53-106、35人、潜伏期間: 10年)で、healthy worker effectが認められる。internal analysisでは、多発性骨髄腫の傾向分析の結果は、1.67(score statistic)で、 $p=0.059$ で、弱い線量反応関係が認められ、1Sv当たりのERRは、4.11(90% CI: 0.032-14.8)であり、第1回の分析結果とほぼ同様の結果である。

(3) 3か国の原子力発電施設等の作業員を対象とした疫学調査

統計的な検出力を高めるために、アメリカ(Hanford、ORNL、Rocky Flats nuclear weapon plant)、イギリス(BNF、Atomic Energy Authority、Atomic Weapons Establishment)、カナダ(AECL)の3か国の7か所の原子力施設で働く作業員95,673人(平均集積線量は40.2mSv)を対象にした疫学調査をまとめて分析した結果(E. Cardisら, 1995)<sup>16)</sup>が報告されている。この結果では、2,124,526PY(人年)、15,825例の死亡、3,976例のがん死亡がカバーされている。全死因及び全がん死亡と放射線との間には明らかな関係は認められていない。31種類のがん別に解析した結果では、多発性骨髄腫(44例)のみが、集積線量と死亡との間に有意な関係(trend statistics 1.87、 $p=0.037$ )が認められた。また、多発性骨髄腫の1Sv当たりのERRを求めると、4.2(90% CI: 0.3-14.4)となり、白血病(2.18、90% CI: 0.1-5.7)、白血病を除く全がん(-0.07、90% CI: -0.4-0.3)のそれに比べて高い値である。

(4) 日本の原子力発電施設等の作業員を対象とした疫学調査

日本の原子力施設の作業員を対象にした疫学調査が1990年から開始された。

176,000人の作業員を対象に1986年から1997年間で平均7.9年の追跡調査(T. Iwasakiら, 2003)<sup>17)</sup>が行われ、5,527例の死亡が確認されており、全がんのSMRは、0.94(2,185例、95% CI: 0.90-0.98)で、多発性骨髄腫のSMRは、1.12(20例、95% CI: 0.69-1.74、 $p=0.685$ )であった。120,000人の作業員に対して前向き調査が実施されており、1991-1997年の全がんのSMRは、0.98(1,215例、95% CI: 0.92-1.04、 $p=0.465$ )で、多発性骨髄腫のSMRは、0.79(8例、95% CI: 0.34-1.57、 $p=0.662$ )であった。多発性骨髄腫に対する傾向分析の結果、潜伏期間を考慮しない場合は、 $p=0.047$ (O/E: <10mSv;1.00、10-20mSv;0.00、20-50mSv;0.00、50-100mSv;3.63、100mSv<;4.22)で線量と多発性骨髄腫の発生との間には統計的に有意な関係が認められる。しかし、潜伏期間を10年と仮定すると $p=0.070$ (O/E: <10mSv;1.10、10-20mSv;0.00、20-50mSv;0.00、50-100mSv;0.00、100mSv<;15.8)で統計的に有意な関係は認められない。いずれにしても、多発性骨髄腫の事例は8例で、6例が集積線量10mSv以下で、50-100mSv、100mSv以上でそれぞれ1例である。

(5) その他の作業員

医療従事者、ウラン鉱山鉱夫を対象にした疫学調査(J. X. Wangら, 1988、L. Tomazekら, 1993)<sup>18)19)</sup>が実施されている。中国の放射線医、放射線技師27,011人の中から多発性骨髄腫は発生していない。ボヘミアのウラン鉱山鉱夫4,320人を対象にした疫