

「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)¹⁾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、0.48/10⁶PY(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)²⁾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0.06/10⁶PY(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)³⁾⁴⁾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)⁵⁾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)⁶⁾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)⁷⁾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)⁹⁾ 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)⁹⁾ 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)¹⁰⁾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)¹¹⁾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)¹²⁾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)¹³⁾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)¹⁴⁾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)¹⁵⁾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)¹⁶⁾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)¹⁷⁾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)¹⁸⁾¹⁹⁾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

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、フランスのラアールグ、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、線量反応関係が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	ohort	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. Muirhead 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. Hatcher ら	2001	放射線診断	case/control	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

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
S. C. Darby ら	1987	放射線治療	cohort	14,106人	強直性脊椎炎の治療患者 (多発性骨髄腫発症例8例) $O/E=8/4.66=1.72$ (有意ではない) 治療後の年数が経過するにしたがって多発性骨髄腫が増加 5年 > $O/E=0/0.33$ 、5-25年 $4/2.63$ 、25年 < $4/2.03$
J. D. Boice ら	1985	放射線治療子 宮頸がん (8か国)	cohort	82,616人/ 14,173人	放射線治療群 $O/E=33/35=1.0$ 10年以上追跡例 $O/E=22/15=1.4$ 放射線治療以外の治療群 $O/E=1/4.0=0.3$ 10年以上追跡例 $O/E=1/1.8=0.5$ 放射線治療後の経過年数が長くなるにしたがって発生率が高くなる(傾向分析: $p=0.01$)、治療後10年未満 $RR=0.6$ (95% CI: 0.3-1.0)、15年以上 $RR=2.0$ (95% CI: 1.1-3.2) で有意に増加
M. Andersson ら	1992	放射線診断	cohort	999人	多発性骨髄腫: 4例(女性) $SIR=4.6$ (90% CI: 1.2-12) 脳血管造影のためのトトロラスト投与患者
M. Andersson ら ³⁵⁾	1993	放射線診断	cohort	1,003人(2例)	多発性骨髄腫2例 赤色骨髄線量: 1.02、1.75Gy
P. Boffetta ら ³⁶⁾	1989		case-control	282人/770人	放射線治療: $OR=1.4$ (0.8-2.6), 放射線診断 $OR=0.9$ (0.6-1.4) 職業被ばく: $OR=1.4$ (0.5-3.9) 多発性骨髄腫の発生と放射線との関係は negative
S. C. Darby ら ³⁷⁾	1985	放射線治療			(強直性脊椎炎) 平均骨髄線量: 335rad $RR=1.78$ (3例) 両者を combined すると $RR=2.16$ (95% CI: 1.11-4.20, $p<0.05$)
		原爆被爆者			(100rad 以上) 平均骨髄線量: 125rad $RR=1.40$ (4例)
原子力施設等周辺住民を対象にした疫学調査					
D. Forman ら	1987	施設周辺住民			イングランド及びウェールズの核施設周辺施設周辺の住民の多発性骨髄腫の $RR=0.79$ ($p=0.016$), ただし、海岸地域の住民の多発性骨髄腫の $RR=1.11$ ($p=0.04$) である。Winfrit、Sellafield 施設周辺の距離に近いほど多発性骨髄腫の SMR は 増加するが統計的に有意ではない ($p=0.223$, 0.640)

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
M. Dousset	1989	施設周辺住民		7,408人/ 459,460人	(La Hagueのある区域の多発性骨髄腫の死亡率) O/E Male :1/0.58(p=0.44) Female:2/0.54(p=0.11)
J. B. Boice Jr, ら	2003	ウラン鉱山周辺住民		12,455/ 43,546人 (1950-2001年)	多発性骨髄腫 O/E:22/52 RR=1.37(統計的に有意ではない) 全てのがん RR=1.0
G. Lopez-abente ら	1999	Spain 原子力施設周辺住民			7原子力発電所、5核燃料施設 施設周辺の30km以内(122例) control: 施設周辺 50-100km(100例) Zorita 原子力発電所周辺のみ有意 SMR(control:0.308, 0-15km:1.744, 0-30 km:1.343) RR(0-15km:5.653, 0-30km:4.354) 施設からの距離とRRは有意な傾向(p=0.0164) 特に13.4-18.9kmのRR=8.120が影響している
P. Vineis ら ³⁸⁾	1990		case/control	骨髄腫患者400例	有機溶剤、放射線、電磁界への暴露を調査
R. J. Black ら ³⁹⁾	1994	Scotland (Ra-226汚染)			O/E=1.08(2例)有意な増加は認められない。

表2 多発性骨髄腫による死亡の線量反応関係

疫学調査	集積線量 (mSv)						time lag	trend test	subject size等	
	0-	10-	20-	50-	100-	200<				
Hanford (1993)	17/17.0	2/4.9		2/0.9	1/0.6	2/0.6		10年	1.99 (p=0.011)	1945-1989年 32,643人 (26.2mSv)
USA 4 facilities (2000)	Odds比 1.0 (83/341)	0.77 (5/31)		3.55 (3/7)	5.15 (7/12)					多発性骨髄腫：98例 対照群：391例 (45歳以上)
3 countries (1995)	28/26.6	3/5.2	1/4.7	5/2.7	3/2.1	200- 2/1.9	400- 2/0.8	10年	1.87 (p=0.037)	US、UK、Canada 95,673人
日本 原子力施設 (2003)	1.00 (6)	0.00 (0)	0.00 (0)	3.63 (1)	4.22 (1)			0年	p=0.047	1991-1997年 119,484人 (平均追跡 期間4.5年、15.3mSv)
BNF (1999)	0/1.3	0/0.8	2/1.5	3/1.2	1/1.1	200- 0/1.1	400< 2/1.0	10年	1.44	1947-1992年 14,385人 (平均29.0年) 1,352,326mSv (total)
						20年	2.53 (p=0.017)			
UK 原子力施設 (1999)	20/20.14	4/4.85	3/6.66	8/3.46	0/2.39	200- 3/1.70	400< 2/0.79		1.67 (p=0.059)	-1992年 124,743人 (30.5mSv)
Hiroshima (1994)	<0.01 (Gy)	0.01-4 (Gy)							(-)	1950-1987年 86,293人 (4Gy>>)
	29/30.43	30/28.57 (fitness excess = 0.00)								
UK Veterans (1988)	1.14	0	0	0	100<		10年	0.12 (-)	1951-1982年 22,552人 (7.8mSv)	
					0					

(表中：Observed/Expected)

多発性骨髄腫に関する疫学調査の文献一覧

1. M. Ichimaru et al. : Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76. : Relationship to radiation dose absorbed by marrow. JNCI 69, 323-328 (1982)
2. D.L. Preston et al. : Studies of the mortality of A-Bomb Survivors, . 8. Cancer Mortality, 1950-1982. Radiat Res 111, 151-178 (1987)
3. Y. Shimizu et al. : Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985 : Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). Radiat Res 121, 120-141 (1990)
4. Y. Shimizu et al. : Mortality among Atomic Bomb Survivors. J Radiat Res 32 (Suppl) 212-230 (1991)
5. D.L. Preston et al. : Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part 3. leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. Radiat Res 137 (2 Suppl) : S68-S97 (1994)
6. H.D. Tolley et al. : A further update of the analysis of mortality of workers in a nuclear facility. Radiat Res 95, 211-213 (1983)
7. E. S. Gilbert et al. : Mortality of workers at Hanford site : 1945-1981, Health Phys 56, 11-25 (1989)
8. E. S. Gilbert et al. : Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1986. Health Phys 64, 577-590 (1993)
9. S. Wing et al. : A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. Ann Epidemiol 10, 144-153 (2000)
10. E. S. Gilbert et al. : Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plants. Radiat Res 120, 19-35. (1989)
11. P. G. Smith et al. : Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. BMJ 293, 845-854 (1986)

12. A. J. Douglas et al. : Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. Br J Cancer 70, 1232-1243 (1994)
13. R. Z. Omar et al. : Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. Br J Cancer 79, 1288-1301 (1999)
14. G. M. Kendall et al. : Mortality and occupational exposure to radiation : first analysis of the National Registry for Radiation Workers. BMJ 304, 220-225 (1992)
15. C. R. Muirhead et al. : Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. J Radiol Prot 19, 3-26 (1999)
16. E. Cardis et al. : Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Radiat Res 142, 117-132 (1995)
17. T. Iwasaki et al. : Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997 Radiat Res 159, 228-238 (2003)
18. J. X. Wang et al. : Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. JNCI 80, 344-350 (1988)
19. L. Tomasek et al. : Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in west Bohemia. Lancet 341, 919-923 (1993)
20. V. Beral et al. : Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. BMJ 297, 757-770 (1988)
21. S. C. Darby et al. : A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom' s atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. BMJ 296, 332-338 (1988)
22. S. C. Darby et al. : Further follow up of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom' s atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. BMJ 307, 1530-1535 (1993)

23. C.R. Muirhead et al. : Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in the UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 60, 165-172 (2003)
24. N. Pearce et al. : Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ* 300, 1161-1166 (1990)
25. J.L. Hatcher et al. : Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* 12, 755-761 (2001)
26. P.D. Inskip et al. : Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* 135, 108-124 (1993)
27. S.C. Darby et al. : Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 56, 793-801 (1994)
28. S.C. Darby et al. : Long term mortality after a single treatment course with x-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 55, 179-190 (1987)
29. J.D. Boice Jr. et al. : Second cancer following radiation treatment for cervical cancer An international collaboration among cancer registries. *JNCI* 74, 955-975 (1985)
30. M. Andersson et al. : Cancer incidence among Danish Thorotrast-exposed patients. *JNCI* 84, 1318-1325 (1992)
31. D. Forman et al. : Cancer near nuclear installations. *Nature* 329, 499-505 (1987)
32. M. Dousset : Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys* 56, 875-884 (1989)
33. J.D. Boice Jr. et al. : Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. *J Radiol Prot* 23, 247-262 (2003)
34. G. Lopez-Abente et al. : Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8, 925-934 (1999)

35. M. Andersson et al. : Leukemia and other related hematological disorders among Danish patients exposed to Thorotrast. Radiat Res 134, 224-233 (1993)
36. P. Boffetta et al. : A case - control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. Int J Cancer 43, 554-559 (1989)
37. S. C. Darby et al. : A parallel analysis of cancer mortality among atomic bomb survivors and patients with ankylosing spondylitis given X-ray therapy. JNCI 75, 1-21 (1985)
38. P. Vineis et al. : Italian Multicentre Case-Control Study of Hematolymphopoietic Malignancies. Med Lav 81, 506-512 (1990)
39. R. J. Black et al. : Cancer incidence in a population potentially exposed to radium-226 at dalgety Bay, Scotland. Br J Cancer 69, 140-143 (1994)