

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」報告書

悪性黒色腫と放射線被ばくに関する医学的知見について

令和3年9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

○：座長

氏名	所属・役職・専門
○ あかし まこと 明石 真言	東京医療保健大学 教授 放射線被ばく医療と生化学、血液学
いくた ゆうこ 生田 優子	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 原子力人材育成センター 技術主席 放射線防護学
いのくち こういち 猪口 孝一	日本医科大学 名誉教授 血液内科学
うちやま まゆき 内山 真幸	東京慈恵会医科大学放射線医学講座 教授 放射線科学
くさま ともこ 草間 朋子	東京医療保健大学 名誉教授 放射線防護学
そぶえ ともたか 祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座環境医学 教授 がん疫学

(五十音順)

悪性黒色腫と放射線被ばくに関する医学的知見について

第1 「原子放射線の影響に関する国連科学委員会報告書」における皮膚の悪性黒色腫の記載及び最近の文献のレビュー結果

放射線被ばくによるがんについては、これまで種々の医学文献が存在し、「原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR)」が、これらの医学文献について皮膚の悪性黒色腫を含め部位別に広範なレビューを行い、その結果を2006年報告書に記載している。

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」では、その内容を妥当と判断した。さらに、2006年以降の最近の医学文献のレビューを行った。

1 UNSCEAR2006年報告書における皮膚の悪性黒色腫の要約

低 LET 放射線外部被ばくに関し、米国の放射線技師の研究で、仕事を最初に始めたときに鉛のエプロンを習慣的に使用しなかった放射線技師でリスクは中程度に上昇した (RR=1.4; 95%CI : 0.8- 25) が、様々なその他の解析と同様、個人線量は推定されておらず、また、太陽光曝露と体質因子を調整するための情報が限られているため、電離放射線との関連は説得力のあるものではないことなどを報告している。

要約として、「UNSCEAR2000年報告書と同様、皮膚の黒色腫が電離放射線によって誘発されうるという弱い証拠のみが残っている。そのようなリスクがあるかもしれないことを示唆する研究のほとんどは、放射線の十分な線量評価がなされていないし、また、体質的因子および太陽光の曝露を適切に制御していない」としている。

2 悪性黒色腫に関する最近の文献のレビュー

米国国立医学図書館 (National Library of Medicine) が運営する文献検索システム PubMed を用い、ヒト (humans [MeSH Terms])、放射線 (radiation [MeSH Terms])、悪性黒色腫 (malignant melanoma [MeSH Terms])、放射線 (Radiation [MeSH Terms])、疫学 (Epidemiologic Factors [MeSH Terms], epidemiologic studies [MeSH Terms])、非電離放射線 (radiation, nonionizing [MeSH Terms]) の用語を使用し、以下の条件

(((((humans [MeSH Terms]) AND malignant melanoma [MeSH Terms]) AND radiation [MeSH Terms]) AND epidemiologic studies [MeSH Terms]) AND Epidemiologic Factors [MeSH Terms]) NOT radiation, nonionizing [MeSH Terms]) により、2006年以降の文献を令和2年6月に検索した。

上記検索によって抽出された文献のうち、悪性黒色腫患者の治療に関する文献を除外し、6編の文献を対象としてレビューした (以下、対象とした文献を「個別文献」という。)

放射線被ばくと悪性黒色腫に関する疫学調査は、

- ① 原爆被爆者を対象とした疫学調査
- ② 放射線作業者を対象とした疫学調査
- ③ 航空機乗務員を対象とした疫学調査
- ④ 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査
- ⑤ その他

に大別される。

上記文献の概要を以下に示す。

なお、今回レビューした悪性黒色腫に関する文献一覧を別添 1 に、各文献の概要を別添 2 に示す。

(1) 原爆被爆者を対象とした疫学調査

文献 No. 1 原爆被爆者のがん罹患率の再分析 (Grant ら, 2017 年)

広島・長崎の原爆生存者の寿命調査 (LSS) コホート約 10 万人を対象として固形がん罹患率を再分析した結果は、1958～2009 年の悪性黒色腫の症例数は、男性 10 例、女性 12 例の合計 22 例であった。LSS 研究では、悪性黒色腫及び非黒色腫の皮膚がんは、「その他の固形がん」としてまとめて分類・分析しており、悪性黒色腫単独のリスクについては言及されていない。

(2) 放射線作業者を対象とした疫学調査

文献 No. 2 仏英米の原子力関連作業員 (INWORKS) コホートの部位別固形がん死亡率解析 (Richardson ら, 2018)

仏英米で雇用されていた原子力作業員で構成される INWORKS コホート 308, 297 人について、最尤ポアソン回帰モデルとマルコフ連鎖モンテカルロ法 (ベイズ推定) を用いたプール解析により、外部放射線と死亡率との関連を評価した。追跡調査は 820 万人年である。内部被ばく線量は被ばく線量に加算せず、層別化因子として扱った。

悪性黒色腫は単独では評価せず、黒色腫および非黒色腫を合わせた皮膚がんのリスクとして評価した。皮膚の平均線量は、男性 23.0mGy、女性 4.8mGy で、369 例の皮膚がん症例が確認され、最尤法での過剰相対リスクは 2.53/Gy (90% CI: 0.15-6.01)、ベイズ推定では 0.98/Gy (90% CI: -0.10- 2.07) であった。最小潜伏期間は 10 年として解析している。喫煙・飲酒による調整は行われていない。なお、同コホートにおける全固形がんの過剰相対リスクは 0.47/Gy (90% CI: 0.18-0.79) である。

(3) 航空機乗務員を対象とした疫学調査

文献 No. 3 民間航空機乗務員のがんその他による死亡率解析 : 10 か国コホ

ートのプール解析 (Hammer ら, 2014)

欧米 10 か国 (デンマーク, フィンランド, ドイツ, ギリシャ, アイスランド, イタリア, ノルウェー, スウェーデン, 英国, 米国) の民間航空機乗務員 93,771 人で構成されるコホートのプール解析により, 標準化死亡比 (SMR) を評価した。追跡調査期間は平均 21.7 年, 調査規模は約 200 万人年である。5,508 件の死亡が確認された。参加各国の人口当たりの死亡率は, WHO の死亡率データベースあるいは各国統計局のデータ (フィンランド, ノルウェー, 英国, 米国) を用いた。

運航乗員 (コックピットクルー) の悪性黒色腫による死亡は 40 例であった。死因不明が 135 例あり, これを Rittgen and Becker のアプローチを用いて悪性黒色腫の死亡数に割り振ると, 悪性黒色腫の死亡数は 42.10 例となった。これに対し期待数は 26.75 例で, 標準化死亡比 $SMR=1.57$ (95%CI: 1.06– 2.25) となり, 有意に高いリスクが確認された。

客室乗務員の悪性黒色腫の SMR は, 男性, 女性乗務員でそれぞれ, 1.20 (95%CI: 0.45– 2.59) , 1.17 (95%CI: 0.64– 1.97) と有意に高い値は確認されなかった。

調査対象の放射線被ばく線量は示されておらず, 線量との関係及び被ばく開始から発症までの潜伏期は解析されていない。今回の調査データには含まれてない以前の研究において, 悪性黒色腫の高い罹患率および死亡率が確認されている。北欧の運航乗員の分析結果から, 悪性黒色腫の発生率において正の線量反応関係が確認されたが, この原因は紫外線ばく露によるものであると結論している。悪性黒色腫の主なリスク因子は, 肌の色, 母斑, 紫外線による若年時又は断続的な日焼けである。

なお, ドイツの航空機乗務員の職業被ばく線量と雇用期間の長さは相関が見られた。

文献 No. 4 米国の航空乗務員の原因別死亡率 (Pinkerton ら, 2012)

米国の航空乗務員 11,311 人を対象として, 2007 年までの悪性黒色腫の標準化死亡比 (SMR) を評価した。宇宙放射線の累積被ばく線量と概日リズムの混乱については就業履歴から確認し, 線量に関しては, 3 mSv 未満, 3 mSv 以上 10mSv 未満, 10mSv 以上 20mSv 未満と 10mSv 間隔で, 最大は 50mSv 以上として層別化して解析した。累積被ばく線量の中央値は 12.7mSv, 線量範囲は 0.33-102 mSv であった。

女性の航空乗務員の全死因の SMR は 0.59 (95% CI: 0.54– 0.64) と有意に低く, 他の研究でも認められている健康労働者効果と一致していた。一方で, 男性の航空乗務員の全死因の SMR は 1.09 と高い傾向 (95% CI: 0.99– 1.19) を示した。これは主に HIV 関連の高い死亡率に起因している。全がんの SMR は男性で 0.71 (95% CI: 0.62– 0.81) , 女性で 0.83

(95% CI: 0.67- 1.02) であった。

女性の悪性黒色腫は7例でSMRは0.90 (95% CI: 0.36- 1.85) , 男性は2例でSMRは1.02 (95% CI: 0.12- 3.69) であり, 被ばく線量と悪性黒色腫との関連は確認されなかった。雇用時から被ばくがあったとして解析しているが潜伏期に関する記載はなかった。

文献 No.5 アイスランドの航空乗務員のがんリスク評価 (Rafnsson ら, 2001)

アイスランドの航空乗務員1,690人(男性158人,女性1,532人)のコホートで,1955~1997年のがん登録データや,他の人口動態データを基に,標準化罹患比(SIR)を評価した。被ばく線量は,他の研究論文から引用し,平均年間線量は3 mSvとした。

全がんのSIRは1.2 (95%CI: 1.0- 1.6)で,悪性黒色腫(全て表在性拡大型黒色腫)(確認数は7例で期待症例数2.34)のSIRは3.0 (95%CI: 1.2- 6.7)と高い値が確認された。この過剰症例は,1971年以降に雇用された若い年齢で多く宇宙線被ばくした集団で確認された。紫外線ばく露に起因する悪性黒色腫は体幹部又は手足に生じるとの調査報告があり,本研究でも1例を除いて体幹部又は手足に生じており,日光浴の習慣と悪性黒色腫との関連について明らかにする必要があると結論している。日光浴の習慣に関するデータは入手していない。

(4) 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査

文献 No.6 菌状息肉症患者の全身皮膚照射と二次悪性腫瘍の横断的研究 (Lutsyk ら, 2018)

イスラエルの1979~2010年までの菌状息肉症患者197人のうち,電子線による全身皮膚照射法(TSEI)による治療を受けた151人について,治療後の悪性黒色腫を含むがん(腫瘍)の罹患率をイスラエルのがん登録データと比較した。治療法は,104人が全身照射(治療患者の68.9%,平均照射線量 $30.8 \pm 5.8\text{Gy}$),7人が亜全身照射(同4.6%,平均照射線量 $31.46 \pm 6.18\text{Gy}$),40人が局所照射であった(同26.5%,平均照射線量は $30.51 \pm 5.84\text{Gy}$)。

151人中64人に二次がんが確認され,イスラエルのがん登録と比較した罹患率は,男性では6.7倍,女性では13.1倍であった。二次がんは,悪性黒色腫が8例(治療患者の5.3%)で,治療後に見られた固形がんの中では最多であり,この全症例が全身照射による治療を受けていた。

なお,照射治療を受けた151人のうち,NBUVB法(狭帯域紫外線B光線療法)及びPUVA法(薬剤のソラレン及び長波長紫外線照射の併用療法)を併用した患者は39人(26%)で,そのうち2人(5%)に皮膚がんが確認

されている。同様に、ナイトロジェンマスタードの併用患者は16人(11%)で、そのうち8人に皮膚がんが、NBUVB法、PUVA法、ナイトロジェンマスタード全てを併用した患者は13人で、そのうち1人に皮膚がんが確認されている。

本研究の結論として、菌状息肉症患者では、照射治療の有無とは無関係に、全部位の二次的ながん罹患が確認されているが、特に皮膚がんの罹患率は高く、電子線照射と関連していると示唆される。

第2 悪性黒色腫に関する文献レビュー結果のまとめ

1 被ばく線量に関するまとめ

UNSCEAR2006年報告書においては、原爆被爆者や放射線作業従事者等の報告などが記載してあるが、要約として、「UNSCEAR2000年報告書と同様、皮膚の黒色腫が電離放射線によって誘発されうるという弱い証拠のみが残っている。そのようなリスクがあるかもしれないことを示唆する研究のほとんどは、放射線の十分な線量評価がなされていないし、また、体質的因子および太陽光の曝露を適切に制御していない」としており、皮膚の悪性黒色腫の罹患・死亡が統計学的に有意に増加する最小被ばく線量についての記載はない。

今回検討の対象とした6編の個別文献の中では、悪性黒色腫の罹患・死亡が統計学的に有意に増加する最小被ばく線量について記載された文献はない。

2 潜伏期間に関するまとめ

UNSCEAR2006年報告書には、皮膚の悪性黒色腫の潜伏期間について特段の記載は見られない。

今回検討の対象とした6編の個別文献の中では、悪性黒色腫の最小潜伏期間について記載されたものはない。

第3 全固形がんに関する UNSCEAR 等の知見

悪性黒色腫に限定した文献レビュー結果では、悪性黒色腫の罹患・死亡が統計学的に有意に増加する最小被ばく線量及び悪性黒色腫の最小潜伏期間に関する報告は得られなかったことから、統計学的検出力の高い全固形がんに関する解析に着目してリスクが有意に増加する被ばく線量及び潜伏期間を確認する必要がある。

放射線被ばくと全固形がんの関連については、UNSCEAR や、UNSCEAR 等の種々の知見に基づいて放射線防護に関する勧告を行っている国際放射線防護委員会 (ICRP) が系統的なレビューを行っている。UNSCEAR 及び ICRP は、これらのレビューを踏まえ、数年ごとに報告書を取りまとめており、その報告内容が全固形がんの情報として最も重要である。

一方、国内では、日本の食品安全委員会が行った食品中に含まれる放射性物質に係る食品健康影響評価（2011年10月。以下「食品安全委員会の評価結果」という。）において、疫学調査の系統的なレビューが行われていることから、その結果も参考となると考えられる。

これらを整理すると以下のとおりとなる。

1 全固形がんの最小被ばく線量

UNSCEAR は、2006年に放射線発がんの疫学に関する報告書をまとめるとともに、2010年には低線量放射線の健康影響に関して、それまでの報告書の内容を要約したものを発表している。これによれば、固形がんについて「100から200mGy以上において、統計学的に有意なリスクの上昇が観察される。」と述べている。

ICRP は、2007年勧告で「がんリスクの推定に用いる疫学的研究方法は、およそ100mSvまでの線量範囲でのがんのリスクを直接明らかにする力を持たないという一般的な合意がある。」としている。

一方、2011年の日本の食品安全委員会の評価結果では、多数の疫学調査を検討した上で、「食品安全委員会が検討した範囲においては、放射線による影響が見いだされているのは、通常の一般生活において受ける放射線量を除いた生涯における累積の実効線量として、おおよそ100mSv以上と判断した。」

「100mSv未滿の線量における放射線の健康影響については、疫学研究で健康影響がみられたとの報告はあるが、信頼のおけるデータと判断することは困難であった。種々の要因により、低線量の放射線による健康影響を疫学調査で検証し得ていない可能性を否定することもできず、追加の累積線量として100mSv未滿の健康影響について言及することは現在得られている知見からは困難であった。」とされている。

2 全固形がんの最小潜伏期間

UNSCEAR2006年報告書では、「固形がんについては、治療で照射された多くの集団において被ばく後5年から10年の間に過剰リスクがはっきり現れる。」とされている。

また、ICRPの1990年勧告（Publication 60）では、「ヒトでは放射線被ばくとがんの認知とのあいだの期間は多くの年月にわたって続く。この期間は潜伏期と呼ばれる。潜伏期の中央値は誘発白血病の場合約8年、乳がんと肺がんのような多くの誘発固形がんの場合はその2倍から3倍のようである。最小潜伏期は、被ばく後に特定の放射線誘発がんの発生がわかっているかまたは起こったと信じられる最短の期間である。この最小潜伏期は、急性骨髄性白血病については約2年であり、他のがんについては5から10年のオーダーである。」とされている。

第4 悪性黒色腫のリスク要因

がんは年齢とともにリスクが高まり、主な原因として生活習慣や慢性感染があるが、悪性黒色腫のリスク要因は、遺伝的背景と環境因子の両者が重要である。表在拡大型悪性黒色腫の発生が半数以上を占める白人では、悪性黒色腫の家族歴、スキントイプ、雀卵斑の密度、皮膚・眼・毛髪の色などの遺伝的因子とともに、生涯を通じて（特に小児期）の強い日焼けと、日焼けの頻度・回数が危険因子であることが数編のメタアナリシスから明らかになってきている。^(注1～2)

(注) 参考文献

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.1-121, 1987-2019. Lyon, France.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer: Pancreatic Cancer 2012 Report. Washington, DC: AICR 2012.

第5 結論

今回検討した文献によれば、悪性黒色腫と放射線被ばくに関する現時点の医学的知見について、以下のとおり取りまとめることができる。

1 被ばく線量について

UNSCEAR2006年報告書では、皮膚の悪性黒色腫の罹患・死亡が統計学的に有意に増加する最小被ばく線量についての記載はない。

個別文献では、最小被ばく線量を示す知見は得られなかった。

悪性黒色腫を含む全固形がんを対象としたUNSCEAR等の知見では、被ばく線量が100から200mSv以上において統計学的に有意なリスクの上昇は認められるものの、がんリスクの推定に用いる疫学的研究方法はおよそ、100mSvまでの線量範囲でのがんのリスクを直接明らかにする力を持たないとされている。

2 潜伏期間について

UNSCEAR等の知見では、全固形がんの最小潜伏期間について、5年から10年としている。

悪性黒色腫に関する個別文献では、最小潜伏期間について記載されたものはない。

3 放射線被ばく以外のリスク要因

悪性黒色腫には、放射線被ばく以外に、人種（遺伝的背景）、日焼け（紫外線）がリスク要因として知られている。

悪性黒色腫に関する文献一覧

1. Eric J. Grant, Alina Brenner, Hiromi Sugiyama, Ritsu Sakata, Atsuko Sadakane, Mai Utada, Elizabeth K. Cahoon, Caitlin M. Milder, Midori Soda, Harry M. Cullings, Dale L. Preston, Kiyohiko Mabuchi and Kotaro Ozasa(2017). Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. RADIATION RESEARCH. 2017, 187.
2. David B. Richardson, Elisabeth Cardis, Robert D. Daniels, Michael Gillies, Richard Haylock, Klervi Leuraud, Dominique Laurier, Monika Moissonnier, Mary K. Schubauer-Berigan, Isabelle Thierry-Chef, and Ausrele Kesminiene(2018). Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). Epidemiology. 2018 January ; 29(1): 31–40.
3. Gaël P Hammer, Anssi Auvinen, Bianca L De Stavola, Barbara Grajewski, Maryanne Gundestrup, Tor Haldorsen, Niklas Hammar, Susanna Lagorio, Anette Linnarsjö, Lynne Pinkerton, Eero Pukkala, Vilhjálmur Rafnsson, Isabel dos–Santos–Silva, Hans H Storm, Trond-Eirik Strand, Anastasia Tzonou, Hajo Zeeb, Maria Blettner(2014). Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries. Occup Environ Med 2014;71:313–322.
4. Lynne E. Pinkerton, Martha A. Waters, Misty J. Hein, Zachary Zivkovich, Mary K. Schubauer-Berigan, and Barbara Grajewski(2012). Cause-Specific Mortality Among a Cohort of U.S. Flight Attendants. AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE 2012, 55:25–36.
5. Vilhjálmur Rafnsson, Hrafn Tulinius, Jón Gunnlaugur Jónasson & Jón Hrafnkelsson (2001). Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). Cancer Causes and Control 2001, 12: 95-101.
6. M. Lutsyk, R. Ben-Yosef, R. Bergman, A. Kuten, G. Bar-Sela(2018). Total Skin Electron Irradiation and Sequential Malignancies in Mycosis Fungoides Patients: Longitudinal Study. Clinical Oncology 2018, 30 618-624.

悪性黒色腫に関する疫学調査の概要

別添 2

原爆被爆者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
1	E.Grant ら	2017	原爆被爆者	コホート	LSS (がん罹患者) 105,427人	22例の症例数のみ報告 (リスク値なし)	なし	なし	

放射線作業者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
2	D.Richardson ら	2018	仏英米原子力従事者	コホート (プール)	INWORKS コホート 308,297 人	皮膚がん(最尤推定)の ERR=2.53/Gy (90% CI: 0.15- 6.01) , 皮膚がん(ベイズ推定)の ERR=0.98/Gy (90% CI: -0.10- 2.07)	なし	10 年と仮定	

航空機乗務員を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
3	Hammer ら	2014	欧米10か国民間航空機乗務員	コホート (プール)	93,771人	運航乗員SMR=1.57 (95%CI : 1.06-2.25) 客室乗務員は有意差なし	なし	なし	他の研究で報告の高いリスクは紫外線ばく露によるものと結論
4	Pinkerton ら	2012	米国航空乗務員	コホート	11,311人	女性SMR=0.90 (95% CI: 0.36-1.85) 男性SMR=1.02 (95% CI: 0.12-3.69)	終業履歴で評価した線量の中央値 12.7mSv, 線量範囲は0.33-102 mSv	なし	女性は7例、男性は2例による
5	Rafnsson ら	2001	アイスランド航空乗務員	コホート	1690人	SIR = 3.0 (95%CI: 1.2- 6.7)	平均年間線量3 mSv	なし	7例による

放射線治療患者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
6	M.Lutsyk ら	2018	イスラエルの電子線照射治療を受けた菌状糸肉症患者	コホート	151 人	二次がんは151人中64人に確認 (罹患率は, がん登録と比較し男性 6.7倍, 女性13.1倍) , 悪性黒色腫は8例 (治療患者の 5.3%)	全身照射で平均照射線量30.8 ±5.8 Gy 亜全身照射で平均照射線量31.5 ± 6.2Gy, 局所照射で平均照射線量31.5 ± 5.8Gy	なし	