

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」報告書

喉頭がんと放射線被ばくに関する医学的知見について

平成27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

○：座長

氏名	所属・役職・専門
あかし まこと 明石 真言	独立行政法人放射線医学総合研究所 理事 放射線被ばく医療と生化学、血液学
くさま ともこ 草間 朋子	東京医療保健大学 副学長 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
ばん のぶひこ 伴 信彦	東京医療保健大学 東が丘看護学部 教授 放射線影響・放射線防護
べっしょ まさみ 別所 正美	埼玉医科大学 学長 血液内科学
よねくら よしはる 米倉 義晴	独立行政法人放射線医学総合研究所 理事長 放射線医学

○

(五十音順)

喉頭がんと放射線被ばくに関する医学的知見について

第1 喉頭がんに関する文献レビュー結果

放射線誘発がんに関する疫学調査のうち、喉頭がんを個別に扱ったものは限られる。また、原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR) は、医学文献を部位別に広範なレビューを行っているが、喉頭がんについては部位別のレビューは行われていない。このため、「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」では、放射線治療後の二次がんの症例報告も含めて、医学文献のレビューを行った。

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、放射線誘発がん (Neoplasms, Radiation-Induced [MeSH])、喉頭腫瘍 (Laryngeal neoplasms [MeSH])、放射線、電離 (Radiation, Ionizing [Mesh])、疫学 (epidemiology)、二次性・続発性 (secondary)、有害効果 (adverse effects)、放射線の影響 (radiation effects) との用語を使用し、以下の条件 (“Laryngeal Neoplasms” [Mesh]) AND ((“Neoplasms, Radiation-Induced / epidemiology” [Mesh] OR “Neoplasms, Radiation-Induced / secondary” [Mesh]))

(“Laryngeal Neoplasms” [Mesh]) AND (“Radiation, Ionizing / adverse effects” [Mesh] OR “Radiation, Ionizing / radiation effects” [Mesh]) (“Laryngeal Neoplasms / epidemiology” [Mesh]) AND “Radiation, Ionizing” [Mesh]

を用いて、平成 26 年 5 月に文献を検索した。

上記検索によって抽出された文献のうち、放射線被ばくと喉頭がんの関連について明確な記述がないもの及び被ばく源としてラドンとその子孫核種のみが考慮されている疫学研究を除いて、レビューの対象とした。

また、上記検索によって抽出された文献に引用等されている文献のうち、有益と考えられるものをレビューの対象とした。

さらに、上記検索では抽出されなかったものの、放射線作業者を対象とした有益な疫学調査である Möhner ら (2008 年) の文献、及び、UNSCEAR2006 年報告書で全固形がんのレビューに使用された喉頭がんについて記載がある文献もレビューの対象に加えた。

放射線被ばくと喉頭がんに関する疫学調査は、

- ① 放射線作業者を対象とした疫学調査
- ② 放射線診療を受けた患者を対象とした調査

に大別される。

上記文献の概要を以下に示す。なお、今回レビューした喉頭がんに関する文

献一覧を別添 1 に、各文献の概要を別添 2 に示す。

1 放射線作業者を対象とした疫学調査

文献 No. 1 ドイツウラン鉱山労働者における電離放射線と喉頭がんのリスク (Möhner ら, 2008)

旧東ドイツのウラン鉱山労働者における喉頭がんの 554 件の症例とがん登録されていない 929 件の対照を比較したものである。外部被ばくと喉頭がんリスクとの間には一貫した傾向が認められない。

文献 No. 2 スプリングフィールドにある燃料公社の施設で従事した労働者の死亡率とがんの罹患率 1946 年-1995 年 (McGeoghegan ら, 2000)

英国のスプリングフィールドにある燃料公社の施設でウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産に従事した 479, 146 人年を対象とした。1995 年末までに、放射線作業者のうち 3, 476 人、非放射線作業者のうち 1, 356 人が死亡した。部位別がんでは、口腔・咽頭、喉頭がんを潜伏期間を 2 年、10 年、15 年及び 20 年とした場合、累積外部被ばく線量との有意な関連は見出せなかった。

2 放射線診療を受けた患者を対象とした調査

文献 No. 3 放射線治療後の喉頭に発症した悪性線維性組織球腫: 非典型的広範転移をきたした 1 例 (Alessandrini ら, 2009)

喉頭の扁平上皮がん (T1aN0M0) に対して放射線治療を受けた男性患者 (治療時 70 歳) に、喉頭の悪性線維性組織球腫が発生。病巣部の線量は、1 か月にわたる治療の合計として 45Gy^(注)、放射線治療から腫瘍発生までの期間は 5 年であった。

(注) 論文中では 45cGy と記載されているが、45Gy の間違いと思われる。

文献 No. 4 T1 の声門がんに対して放射線治療を受けた患者における二次性悪性新生物 (Fujita ら, 1998)

T1 の声門がんに対して放射線治療を受けた患者 158 人を後ろ向きコホートとして調査した結果 (追跡期間中央値: 62.5 か月)、34 人に 36 例の二次がんが見られ、そのうち 8 例が頭頸部腫瘍であった。

上気道・消化管の二次がんについての観察数と期待数の比 (O/E) は 5.53 であった。

文献 No. 5 放射性誘発癌について (山下, 1984)

良性疾患のために放射線治療を受けた患者 25, 618 例中 150 例に誘発がんが発生。うち 17 例が喉頭がん、被ばくより発症までの期間は 10~50

年（平均 27.2 年）であった。

悪性腫瘍のために放射線治療を受けた 104, 158 例中 76 例に誘発がんが発生。うち 7 例が頭頸部腫瘍（喉頭がんを含むか否か明確な記載はない）で、被ばくより発症までの期間は 6～33 年（平均 13.0 年）であった。

文献 No. 6 喉頭がんの病因及び原因 (Koufman ら, 1997)

喉頭がんの病因・原因に関する文献レビュー。放射線被ばくから喉頭がん発症までの期間はかなり長いことを指摘し、最小潜伏期間については、根拠として下記の文献 No. 7 を引用している。

文献 No. 7 喉頭がんに対して放射線治療を受けた患者における呼吸器官の二次がんの調査 (Lund ら, 1982)

T1、T2 の喉頭がんに対して放射線治療を受けた患者 266 人を後ろ向きコホートとして調査した結果、10 人（男性 9 人、女性 1 人）に喉頭・咽頭領域の二次がんが見られた。病巣部の線量は 4511～7623rad^(注)、放射線治療終了から二次がんと診断されるまでの期間は 6～17 年であった。

(注) 45.11Gy～76.23Gy

文献 No. 8 咽頭・喉頭及び甲状腺に生じた放射線によるがんのレビュー (Goolden, 1957)

頸部の放射線治療後に生じた咽頭がん、喉頭がんの症例に関する文献レビュー。喉頭がんの症例として、過去の文献から 5 例を紹介しており、放射線治療開始からがんの診断までの期間は 8～16 年。

文献 No. 9 放射線治療した部位に後発的に生じた咽頭・喉頭がん (Holinger と Rabbett, 1953)

頸部リンパ節結核のために頸部に放射線治療を受け、その後、喉頭・咽頭がんを発症した 3 名の症例報告。そのうち、2 例は咽頭のみ、1 例は咽頭その他喉頭にもがんが認められ、放射線治療からがんの診断までの期間は 30 年であった。

第 2 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

放射線被ばくと喉頭がんについて、喉頭がんの発症・死亡が統計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。

このことから、喉頭がんを含む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を確認することとする。

2 潜伏期間について

放射線治療から喉頭がんの発症までの時期について記載のある個別文献（文献 No. 3、5、7、8、9）があり、このうち放射線治療から喉頭がん発症までの期間は、5年（文献 No. 3）から50年（文献 No. 5）であった。

その他の文献には、放射線被ばくから喉頭がん発症までの潜伏期間に係る記載のある文献はない。

第3 全固形がんに関する UNSCEAR 等の知見

放射線被ばくと全固形がんの関連については、原子放射線の影響に関する国際科学委員会（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、これらの結果を踏まえ、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、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 全固形がんの有意なリスク増加が認められる最小被ばく線量

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、統計的に有意なリスクの上昇が観察される。」と述べている。

100mSv 未満の被ばくによるがんのリスクの増加については、ICRP が、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、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 未満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 未満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 放射線誘発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 喉頭がんのリスクファクター

がんの主な原因には生活習慣や慢性感染があり、年齢とともにリスクが高まるが、喉頭がんには、放射線被ばく以外に、喫煙、飲酒、酸性ミストなどへのばく露がリスクファクターとして知られている^(注)。

(注) 参考文献

- 1 International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.1-110, 1987-2014. Lyon, France.
- 2 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR 2007.
- 3 International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks for Cancer Prevention, Vol. 1-14, 1997-2011. Lyon, France.

第 5 結論

今回検討した文献によれば、喉頭がん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

喉頭がん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。

喉頭がんに関する個別の文献では、喉頭がんの発症が統計的に有意に増加する最小被ばく線量を示す文献はなく、UNSCEAR 等の知見を覆すエビデンスは得られなかった。

2 潜伏期間について

UNSCEAR 等の知見では、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。

喉頭がんに関する個別の文献では、放射線治療から5年以降に喉頭がんが発症している症例が認められているものがある。

3 放射線被ばく以外のリスクファクター

喉頭がんには、放射線被ばく以外に、喫煙、飲酒、酸性ミストなどへのばく露がリスクファクターとして知られている。

喉頭がんに関する文献一覧

1. Möhner M, Lindtner M, Otten H (2008). Ionizing radiation and risk of laryngeal cancer among German uranium miners. *Health Phys* 95: 725-733.
2. McGeoghegan D, Binks K (2000). The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1945-95. *J. Radiol. Prot* 20: 111-137.
3. Alessandrini M, De Padova A, Saccoccio A, Ambrogi V, Napolitano B, Palmieri G, Bruno E (2009). Post-irradiation malignant fibrous histiocytoma of the larynx: A case report with an unusual metastatic spread pattern. *Auris Nasus Larynx* 36: 609-613.
4. Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ, Patel P, Machtay M, Pittard MQ, Mohiuddin M, Regine WF (1998). Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *Laryngoscope* 108: 1853-1855.
5. 山下久雄 (1984). 放射線誘発癌について. *癌の臨床* 30: 1595-1603.
6. Koufman JA, Burke AJ (1997). The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 30(1):1-19.
7. Lund V, Sawyer R, Papavasiliou A (1982). Second respiratory tract carcinomas following radiotherapy to the larynx. *Clin Oncol* 8: 201-206.
8. Goolden AWG (1957). Radiation cancer. A Review with special reference to radiation tumours in the pharynx, larynx, and thyroid. *Br J Radiol* 30: 626-640.
9. Holinger PH, Rabbett WF (1953). Late development of laryngeal and pharyngeal carcinoma in previously irradiated areas. *Laryngoscope* 63: 105-112.

喉頭がんに関する疫学調査の概要

放射線作業者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告	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	Möhnerら	2008	ウラン鉱山労働者	症例対照研究	旧東ドイツのウラン鉱山労働者における喉頭がん554件の症例、がん登録されていない929件	旧東ドイツのウラン鉱山労働者における喉頭がんの554件の症例とがん登録されていない929件の対照を比較したものである。外部被ばくと喉頭がんリスクとの間には一貫した傾向が認められない。	なし	なし	
2	McGeogheganら	2000	放射線作業員	コホート研究	ウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産に従事した者479,146人年	英国のスプリングフィールドにある燃料公社の施設でウラン燃料製造と六フッ化ウランの生産に従事した479,146人年を対象とした。1995年末までに放射線作業員のうち3,476人、非放射線作業員のうち1,356人が死亡した。部位別がんでは、口腔・咽頭、喉頭がんが潜伏期間を2年、10年、15年及び20年とした場合、累積外部被ばく線量との有意な関連は見出せなかった。	なし	なし	

放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告	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	Alessandriniら	2009	放射線治療患者	症例報告	喉頭の扁平上皮癌に対して放射線治療を受けた男性患者	喉頭の扁平上皮がん(T1aN0M0)に対して放射線治療を受けた男性患者(治療時70歳)に、喉頭の悪性線維性組織球腫が発生。病巣部の線量は、1か月にわたる治療の合計として45Gy ^(注) 、放射線治療から腫瘍発生までの期間は5年であった。	なし	放射線治療から腫瘍発生までの期間5年	(注)文献中では、合計線量は45cGyと記載されているが、正しくは45Gyだと思われる。
4	Fujitaら	1998	放射線治療患者	後ろ向きコホート研究	T1の声門がんに対して放射線治療を受けた患者158人(追跡期間中央値: 62.5か月)	T1の声門がんに対して放射線治療を受けた患者158人を後ろ向きコホートとして調査した結果(追跡期間中央値: 62.5か月)、34人に36例の二次がんが見られ、そのうち8例が頭頸部腫瘍であった。上気道・消化管の二次がんについての観察数と期待数の比(O/E)は5.53であった。	なし	なし	
5	山下	1984	放射線治療患者	二次がん症例の集計	良性疾患のために放射線治療を受けた患者25,618例のために放射線治療を受けた104,158例	良性疾患のために放射線治療を受けた患者25,618例中150例に誘発がんが発生。うち17例が喉頭がん、被ばくより発症までの期間は10~50年(平均27.2年)であった。悪性腫瘍のために放射線治療を受けた104,158例中76例に誘発がんが発生。うち7例が頭頸部腫瘍(喉頭がんを含むか否か明確な記載はない)で、被ばくより発症までの期間は6~33年(平均13.0年)であった。	なし	被ばくより発症までの期間10~50年(平均27.2年)。	
6	Koufmanら	1997	喉頭がんの病因・原因に係る考察	文献レビュー		喉頭がんの病因・原因に関する文献レビュー。放射線被ばくから喉頭がん発症までの期間はかなり長いことを指摘し、最小潜伏期間については、根拠として下記の文献No.7を引用している。	なし	なし	
7	Lundら	1982	放射線治療患者	後ろ向きコホート研究	T1、T2の喉頭がんに対して放射線治療を受けた患者266人	T1、T2の喉頭がんに対して放射線治療を受けた患者266人を後ろ向きコホートとして調査した結果、10人(男性9人、女性1人)に喉頭・咽頭領域の二次がんが見られた。病巣部の線量は4511~7623rad ^(注) 、放射線治療終了から二次がんと診断されるまでの期間は6~17年であった。	なし	放射線治療終了から二次がんと診断までの期間6~17年	(注)45.11Gy~76.23Gy
8	Goolden	1957	放射線治療患者	文献レビュー		頸部の放射線治療後に生じた咽頭がん、喉頭がんの症例に関する文献レビュー。喉頭がんの症例として、過去の文献から5例を紹介しており、放射線治療開始からがんの診断までの期間は8~16年。	なし	放射線治療開始からがんの診断までの期間8~16年	

9	HolingerとRabbett	1953	放射線治療患者	症例報告	頸部に放射線治療を受けた患者3人	頸部リンパ節結核のために頸部に放射線治療を受け、その後、喉頭・咽頭がんを発症した3名の症例報告。そのうち、2例は咽頭のみ、1例は咽頭その他喉頭にもがんが認められ、放射線治療からがんの診断までの期間は30年であった。	なし	喉頭のがんが認められた1例について、放射線治療からがんの診断までの期間30年	
---	------------------	------	---------	------	------------------	---	----	--	--