

総説

放射線防護に用いられる直線しきい値なし (LNT) モデル：NCRP最新知見

ジョン・D. ボイス二世*

John D. Boice Jr

(翻訳) 佐々木康人^{※1} 柴田 義貞^{※2} 酒井 一夫^{※3}

Sasaki Yasuhito

Shibata Yoshisada

Sakai Kazuo

【著者説明】 本論文は2016年10月16日にハワイ州コナで開催された放射線研究学会第62回年次大会のシンポジウムでの講演に基づいています。シンポジウムとこの「放射線生物学国際誌」特別号共々(故)ビル・モーガン博士の栄誉を追悼しています。この記述はシンポジウム発表に一部変更を加えたものであり、科学的に健全な内容と結論を持つ総説論文(レビュー)を意図して書かれていると同時に、ビル・モーガン博士の栄誉を称えるというシンポジウムの精神を保持しています。

【訳者説明】 疫学者でNCRP議長であるジョン・ボイス博士による本論文(The linear nonthreshold (LNT) model as used in radiation protection: an NCRP update, International Journal of Radiation Biology 2017, 93(10), 1079-1092)は、近年の代表的疫学調査研究の結果を論評した上で、米国放射線防護・測定審議会(NCRP)の最新知見として「放射線防護に用いられるLNTモデル」についての考え方を示しています。LNTについて様々な立場で議論のある中、極めて貴重な論文であると考え、広く読んでいただくことを期待して翻訳しました。

抄録

目的：直線しきい値なし(LNT)モデルは放射線防護に40年に亘り使われていると共に熱心な議論的でもあった。それは放射線生物学の支持を得ながら、主としてヒトの疫学に論拠を置いている。科学的支持を与えているのは、NCRP報告書136号(「電離放射線の直線しきい値なしモデルの評価」)、UNSCEAR2000年報告、ICRP刊行物99(2004年)、米国科学アカデミーの電離放射線生物影響(Biological Effects of Ionizing Radiation: BEIR) VII報告(NRC2006)等である。NCRP科学委員会1-25は、しきい値を含めて、線量-反応関係及び放射線防護への適合性に焦点を当てながら、最近の疫

学研究を論評している。

方法と材料：BEIR VII報告以後の最近の研究を批判的に論評した。含まれるのは、原爆被爆者、マヤーク作業員、原子力退役軍人、テチャ川流域の住人、米国放射線技術者、百万人調査、国際的作業員(INWORKS)、チェルノブイリ清掃作業員、CT検査を受けた子ども達、結核透視患者である。方法論上の限界、線量の不確実性、統計学的方法(並びにモデル化の仮定)を系統的に評価した。

結果：この研究論評は継続し2017年NCRP解説として刊行する予定である。今日までに論評した研究の多くは直線的線量反応関係を支持するが、2, 3の例外もある。過去には科学的同意過程を経て、実際的で慎重な手引きが提供された。そのため実用的な判断が予想される。評価は進行中で広範なNCRP論評作業は始動したばかりなので、結論とか勧告は固まっていない。

結論：科学の進歩は、放射線防護への完全ではなくとも最適の手掛かりとなる最新の根拠を常に評価することを求めている。LNTモデルに代わるものが

※米国放射線防護・測定審議会(National Council on Radiation Protection and Measurements: NCRP) メリーランド州ベセスダ、バンダービルト大学医学部疫学部門 テネシー州ナッシュビル

連絡先: John D. Boice, Jr., ScD, NCRP, 7910 Woodmont Avenue, Suite 400, Bethesda, MD20814, U.S.A. Tel. (301) 657-6652; E-mail: john.boice@ncrponline.org

やがて現れるかもしれない。それは例えば、（急性ではなく）慢性の被ばく状況に焦点を当てた、生物学に基づく発がんモデルを最良の疫学と結びつける手段である。現状では、放射線防護の実際的な目的のためにはLNT仮説がほかのどれよりも上位に置かれる。しかし、新しい疫学と放射線生物学がこの結論を変えるかもしれない。関心を持ち続けよう。

索引用語：放射線疫学，直線しきい値なしモデル，放射線防護，がん，白血病，線量反応

序論

直線しきい値なし (Linear Non-Threshold: LNT)

直線しきい値なし (LNT) モデルは放射線防護のために使用する (Boice, 2015a, 2015b)。LNTはリスク評価には使用しないし、そうすることは適切でない。リスク評価のために考案されたモデルは他にある。放射線防護では、内部被ばく、部分被ばく、全身被ばくを考慮し、統括してある測定値にまとめる必要がある。それが実効線量である。実効線量は順守の指標とする放射線防護の単位である—規制担当者が作業従事者と公衆のために標準を定めたり、計画や異なる被ばくシナリオを比べる等そのほかの状況で標準設定する際に用いる。LNTモデルは今でも放射線防護の目的で利用できる最良のモデルなのか、それともより優れた代替りのモデルがあるか否かが目下の課題である。

多くの新しい疫学研究は、限界があるにしても、直線の線量反応関係を支持する。そうは言っても支持しないものもある。過去40年間に、NCRPやICRPの委員達の多くは、放射線防護の目的で、不完全でも最良のモデルを選ぶことに取り組んできた。著者はその多くの意思決定に参加してきた。

顕著な統計学的制約のために疫学（ヒトの研究）が回答を提供できない低線量域では、放射線防護のために1つの線量反応関係を選択することの困難さを図1が示している。質の高い研究で直線が適合するものが沢山ある一方、適合しないものもある。しかし、放射線防護のためにある選択をしなければならず、最終的には判断によって決まる。

選択の対象となる幾つものモデルがあるが、LNTより優れたモデルがあるだろうか。著者の好きな格言の1つはジョージ・ボックスの「すべてのモデル

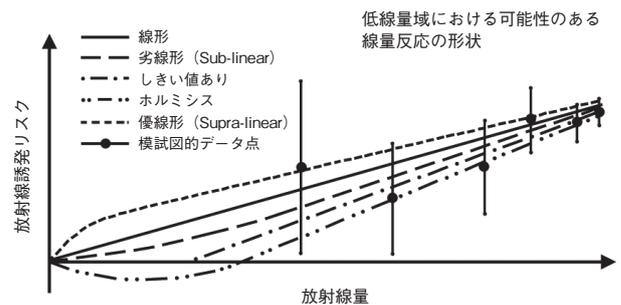


図1 低線量放射線の確率的影響の過剰リスクを表示する可能性のある線量—反応曲線 (Richard Wakeford の図から作成)

は間違っているが、役に立つモデルがいくつかある」 (Box 1979, Box and Draper 1987) というものである。LNTモデルは少なくとも現時点では放射線防護のために有用である。例えば、経済的、社会的問題を考慮して、「可能な限り低く」というALARA (as low as reasonably achievable) の原則を含む安全文化が存在する、作業員の被ばくは年を経て劇的に下がった、その他多くの有用性がある。

公衆と作業員を守る放射線基準は疫学、すなわちヒトの研究に基づいている。他の分野の基準にこれは当てはまらない。例えば、化学物質では利用できるヒトでの研究はほとんど無い。そのため動物実験、生物学的モデル、そして判断が重要となる。放射線の基準は原爆被爆者と他の被ばく集団の100年以上に及ぶ研究に根ざしている。

LNTの科学的根拠

どのようにLNTモデルは選択されたのか。科学的根拠は何か (Boice 2010; NCRP2001; ICRP2005)。アメリカ合衆国は、科学はBEIR報告に準拠し (NRC2006)、勧告作成ではNCRP (1993) に準拠する。国際的には、科学はUNSCEAR (2008) 報告に依拠し、ICRP (2007) が勧告を作成する。ICRP (2005) とNCRP (2001) はまたLNTモデルを支持するに当たり科学の舞台を徹底的に探索した。この4グループ間ではLNTモデルが現在のところ最良であるという強い共通認識がある。規制当局者は勧告と科学知見を見て公衆と放射線作業員を守る基準を作成する。

LNT仮説を支持する一連の勧告があるが、すべて10年を超す歴史がある。ICRPの最新の勧告は刊行物103 (ICRP2007) で2007年、NCRPの最新の勧告は20年余り前 (NCRP1993) である。NCRPは現在NCRP報告116を改訂している。米国政府に

表1 LNTに関連する研究リスト

線形及び非線形線量反応の一致、不一致の評価対象となる放射線被ばく者集団研究。研究方法、線量計測及び統計処理の質が直線しきい値なし(LNT)を支持するか支持しないかということの証拠を評価する上で適切か否かの評価。すなわち、方法は堅牢であるか否か、あるいは導かれ得る結論の強さを減ずるものであるか否かが評価された。

- ・日本の原爆被爆者とF1子孫の研究
- ・チェルノブイリ作業者と環境の研究
- ・コンピュータ断層撮影
- ・国際原子力労働者調査 (INWORKS)
- ・放射線作業者の15か国研究
- ・マヤーク労働者の調査
- ・百万人調査
- ・その他の労働者研究
- ・核兵器実験の参加者
- ・テチャ川コホート
- ・米国放射線技術者
- ・高自然放射線バックグラウンド
- ・放射線降下物研究
- ・台湾において放射性⁶⁰Coが混入した鉄筋を使用して建築された建物の住人

向けた刷新勧告 (Boice 2015b) の付託を受けた新しい委員会 (CC-1) がこの改訂作業を担当している。CC-1 は放射線防護の目的で LNT モデルの継続使用 (又は不使用) の勧告に当たり科学委員会 (SC) 1-25 の結論を考慮するであろう。

低線量リスク管理についての現行判断

100 mGy 未満のリスクは不確実性が極めて高いのであるが、LNT モデルは科学的に妥当かつ実際的であると考えられている。線量・線量率効果係数 (dose and dose rate effectiveness factor: DDREF) 及びその他の複雑な問題についての判断とを組み合わせた LNT モデルの採用は放射線防護の実際的目的に慎重な基盤を提供してきている。これは何を意味するか。それは疫学が回答を提供できない線量、すなわち 100 mGy 未満の線量を管理するための 1 つの方策なのである。現在評価中の新しい疫学が放射線防護のための代替かつ実際的なモデルを指摘するかもしれないし、しないかもしれない。いずれにしても、将来の対策では、生物学と機構研究を疫学と統合することで、疫学単独で為し得ることの先を目指すべきである (Preston2003, 2005; NCRP2015; Ruhmら 2017)。

表2 疫学研究における項目一覧

個々の疫学研究を概観し、放射線防護のための直線しきい値なし (LNT) モデルを支持するかどうかを検討する中で取上げられた項目一覧

- ・疫学研究 (研究タイトル)
- ・概要
- ・研究の種類
- ・対象集団
- ・対象者人数
- ・被ばく時年齢
- ・男女分布
- ・参加率
- ・放射線の種類
- ・線量評価法
- ・線量
- ・線量率
- ・統計的方法
- ・疫学解析手法
- ・評価指標
- ・観察時年齢
- ・追跡期間
- ・交絡要因の評価
- ・特定/評価されている不確かさ
- ・結果の記述
- ・強み
- ・弱点を改善する余地
- ・LNT モデルに関する解釈
- ・放射線防護への適用
- ・追加の注釈/コメント
- ・主要な文献 (当該研究と関連レビューの両者)

最近の疫学を評価する NCRP 科学委員会 (SC) 1-25

BEAR VII 報告 (NRC 2006) と UNSCEAR 報告 (2008) 以降に沢山の論文が発表されている。これらの研究成果を NCRP 委員会 (Boice 2015b <http://ncrponline.org/program-1-25-recent-epidemiologic-studies-and-recent-epidemiologic-studies-and-implications-for-the-linear-nonthreshold-model/>) とその他 (Shore ら 2017) が評価している。この委員会報告は 2017 年に刊行されるはずである (Boice 2017a)。

方法と材料

評価の対象とした疫学研究

表1に、科学委員会 SC 1-25 が評価している新規発表研究がリストされている。これらには、原爆被爆者の研究、チェルノブイリ、放射性降下物、放射線作業に関する研究、及び環境放射線に関する研究が含まれている。これらの選択された研究はどれも、線量反応関係を示し、慎重に検討するにふさわしい、質の高いものである。評価は包括的であり、線量評価、統計的方法論、疫学的方法論、及び全体

的な疫学的品質を注意深く検討している (UNSCEAR 2008 における良好な疫学研究の基準を参照)。表 2 は、各疫学研究の評価の際に SC 1-25 が用いた項目を示す。

選択した疫学研究と論点

以下の概要は、放射線防護に使用するための LNT モデルを支持する証拠を提供する過去の有益な研究—胸部 X 線透視検査を受けた結核患者、甲状腺に高線量あるいは低線量の放射線を受けた子ども、及び診断目的のために甲状腺の ¹³¹I シンチレーションスキャンを行った患者—から始まる。次いで、SC 1-25 で評価されている多くの研究について簡単に説明する。図及び表は、近年の研究の中で報告された線量反応関係を示す。

複数回の X 線透視検査を受けた結核患者における乳癌に関する研究

線量反応関係の線形性を支持する最初の疫学研究の 1 つは 1970 年代に行われ、結核治療として実施された人工気胸術後の経過観察中に多数の胸部 X 線透視検査を受けた若年女性の乳癌リスクを評価したものである (Boice and Monson 1977)。

多くの患者が 5 年以上に亘って 100~200 回の胸部透視検査を受けた。この治療では、胸腔に空気を注入することによって肺を押しつぶす。処置後空気が抜けると、患者は療養所に戻り、より多くの空気を注入しなければならなかった (ただし、療養所に残る患者もいたが、マサチューセッツ州の大半の患者は療養所を離れて家族と一緒に過ごした)。医師は、胸腔透視検査によって胸腔にどれほどの空気を入れるかを決定した。透視検査は平均して 15~20 秒間続き、患者は平均約 100 回の透視検査を受けた。患者は皮膚障害を発症し、若い女性の患者は後に乳癌を発症した。1970 年代に行われた放射線誘発乳癌に関する研究の分析には、マサチューセッツ州とノバ・スコシア州の結核患者、原爆被爆者、ニューヨークで分娩後急性乳腺炎の治療を受けた女性が含まれていた (Boice ら 1979)。これらの報告書は、多くの人々の放射線防護に関する理解にパラダイムシフトをもたらした。世界中の異なる研究者によるこれらの個別の研究は、線量反応データ (図 2) の線形性と一致しており、年齢特異的放射線リスク推

定値 (絶対スケール) も同様であった。これには、長年にわたる分割照射データ (結核研究) と急性被ばくデータ (原爆被爆者及び乳腺炎患者) が含まれていた。すなわち、比較の絶対的なスケールでは、乳房への累積線量が同じであれば、線量が何年に亘って分割して与えられても、短時間で与えられても、同様の放射線リスクをもたらしたのだ。

その後のプール解析には、より多くのそしてより長期に亘る予後調査が含まれる (Preston ら 2002)。プール解析は、線量、年齢及び潜伏期間等の重要な変数について再パラメータ化された元のデータを評価する。スウェーデンの乳癌データ (2 件)、結核透視検査 (2 件)、原爆被爆者研究、胸腺肥大の治療及び血管腫の治療のために照射された小児、及び乳腺炎治療を受けた女性の 8 つのコホート研究が評価された。このプール解析においても、直線が最もよく適合した。

しかし、例外も存在する。乳房の場合、リスクは主に比較的若い女性に見られ、高齢女性には見られない。およそ 45 歳以上の女性、又は更年期の女性では、放射線誘発性のがんリスクの増加が見られない。更に、以下に述べるように、結核患者と脊柱側弯症患者における分割照射による肺癌データは被ばくの影響を示していない。

カナダの結核患者の肺癌研究は、Geoffrey Howe (Howe 1995) によって実施され、Lydia Zablotzka によって継続されている。表 3 は、3 Gy を超える肺への大量の照射後であっても肺癌のリスクが無いことを示している。一方、原爆被爆者データの場合、正の線量反応があり統計的に有意である。透視データの場合、線量反応は無い。すなわち平坦である。これらのデータは、放射線誘発乳癌のリスクが高いことを示す同じ研究の結果である (Howe and McLaughlin 1996)。異なる組織は分割された放射線に対する応答性が異なるようである。マサチュー

表 3 カナダ結核患者肺癌

カナダ結核患者及び原爆被爆者における肺癌 (Howe 1995)

	肺の被ばく線量 (mGy) 別相対リスク					
	<10	10 -	500 -	1,000 -	2,000 -	3,000 -
複数回透視	1.0	0.87	0.82	0.94	1.09	1.04
原爆被爆者	1.0	1.26	1.45	1.93	2.65	0.60 (0.27, 0.99)
	ERR/Gy (95% CI)					
	肺の被ばく線量 (mGy) 別肺癌発症数					
	<10	10 -	500 -	1,000 -	2,000 -	3,000 -
複数回透視	723	180	92	114	41	28
原爆被爆者	148	290	38	30	10	3

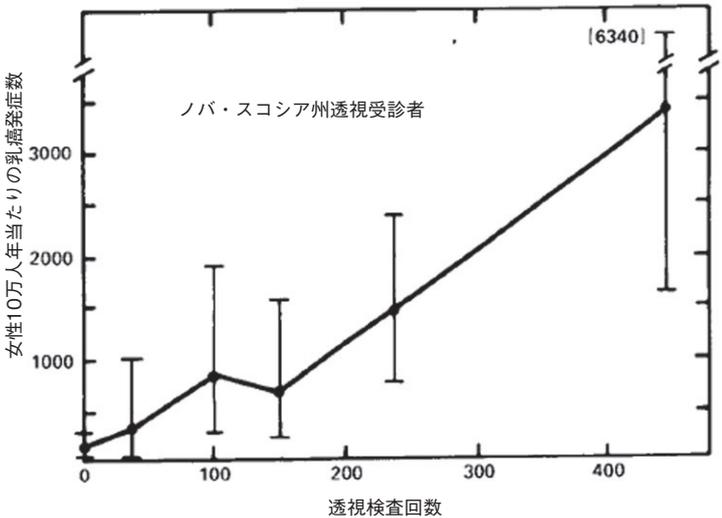
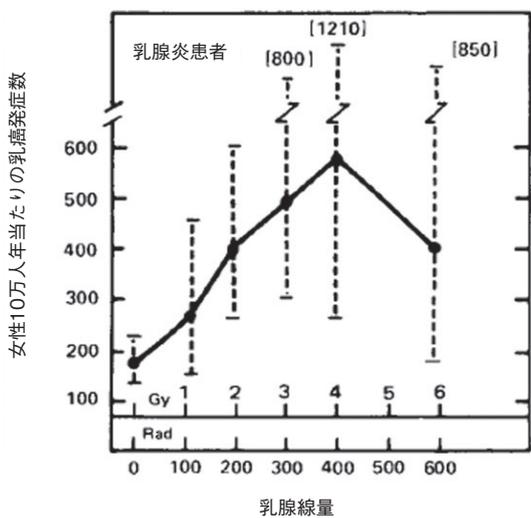
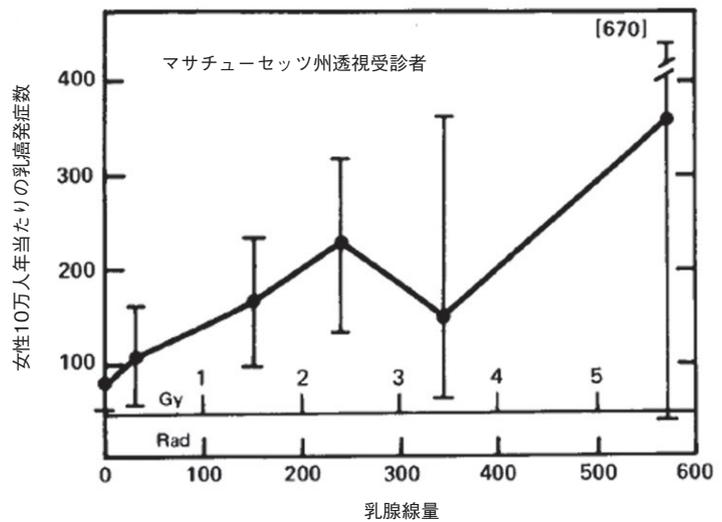
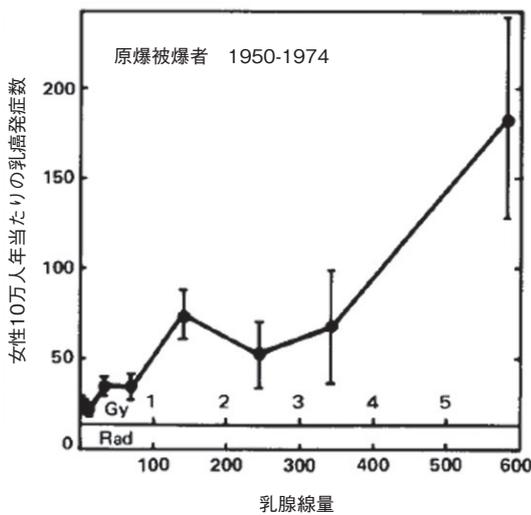


図2 4被ばく者集団における乳癌発症に関する線量反応曲線（いずれも、直線関係と矛盾しない）(Boiceら1979; Journal of the National Cancer Instituteより許諾)

セッツの研究でも同様の所見，すなわち肺への高い累積線量にもかかわらず肺癌については線量反応が見られないことが示されている (Davisら1989)。思春期の脊柱側弯症の経過観察のために脊椎 X 線写真を撮った若い女子でも同様のパターンが見られ，乳癌のリスク増加と正の線量反応が見られたが，肺癌の増加は見られず，線量反応の傾きは負であった (Ronckersら2010)。

小児期の照射とその後の甲状腺癌

低線量の発がん作用に関するもう1つの例は，イスラエル国が誕生した1948年頃に実施された頭部白癩症の放射線治療によるものである (Ronら1989)。北アフリカ，特にモロッコ出身の子どもは

白癩の治療で頭皮に約2.5 Gyを受けた。甲状腺への散乱線量は，不確かさが無いわけではないが，約100 mGyと推定された。

Elaine Ronらは1995年に甲状腺癌研究のプール解析を行った (Ronら1995)。ここでも，直線がデータに適合し，5歳未満の子供はリスクが非常に大きかった。また，被ばく時の年齢の強い影響が見られる (図3)。15歳以降の被ばくでは，リスクははるかに低い。他の研究では，成人被ばく後のリスクは一貫して観察されない。

小児が外部放射線に被ばくした後の甲状腺癌については最近，12の研究のプール解析で更新されている (Veigaら2016)。結果は，以前のRonらの結果 (1995) と類似しているが，がん治療で被ばくし

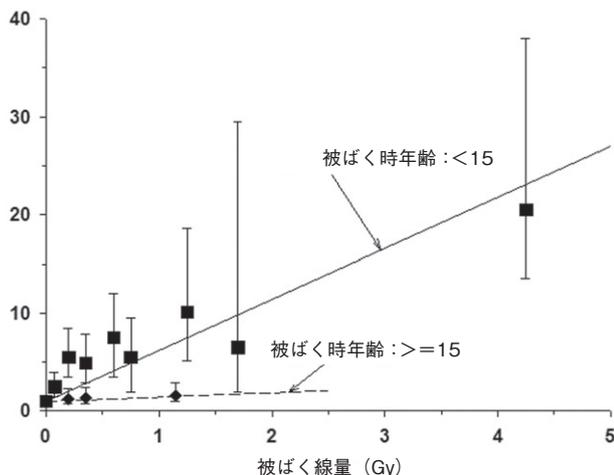


図3 相異なる7被ばく者集団から求めた甲状腺癌発症の線量反応曲線（被ばく時年齢15歳未満と15歳以上）及び95%信頼限界（原データはRonらが1995年にRadiation Research誌に発表）

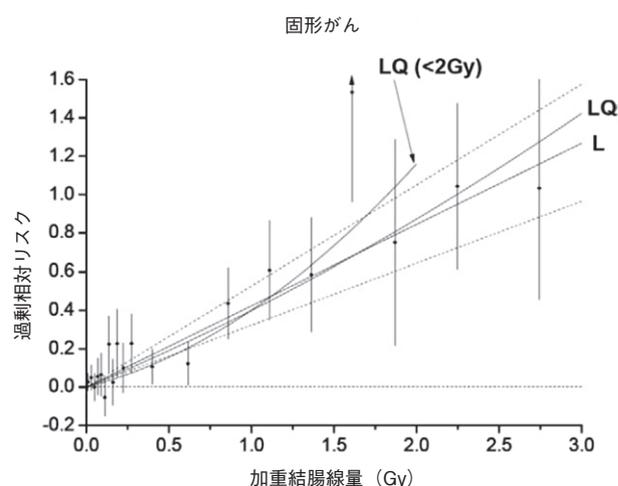


図4 原爆被爆者における固形がん死亡の線量反応曲線と95%信頼限界

Lは原点を通る直線の当てはめを、LQは原点を通る二次曲線（線形二次）の当てはめを、LQ (<2Gy)は線量域0-2 Gyでの線形二次曲線の当てはめを、それぞれ示している。図はRadiation Research (Ozasaら2012; 正誤表は2013)に発表されたものであり、再掲の許可を得た。

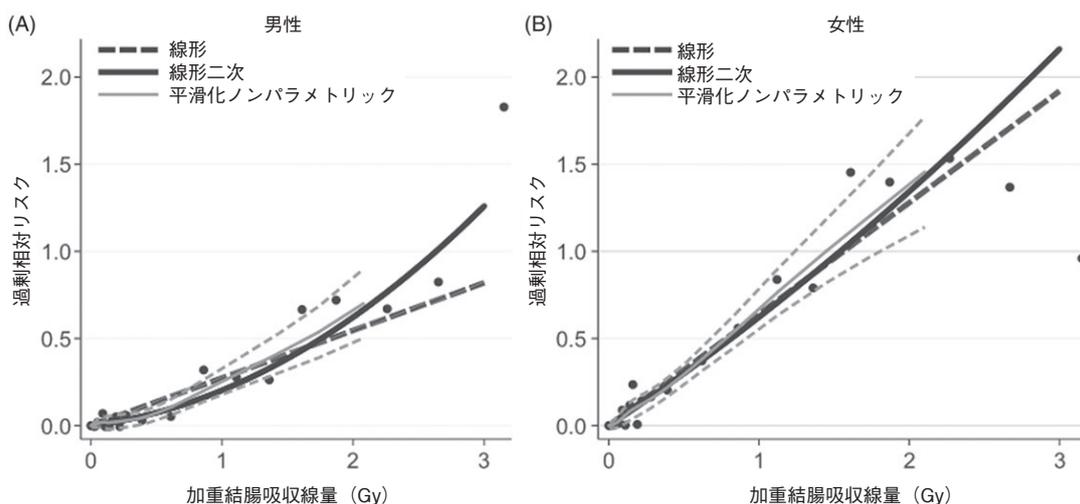


図5 男性及び女性の原爆被爆者における固形がん発症の過剰相対リスクに当てはめた線量反応曲線

黒点は22個の線量区分における過剰相対リスクの推定値を示し、平滑化ノンパラメトリック推定値（灰色の実線）を黒点ごとの95%信頼区間（灰色の破線）と共に示している。過剰相対リスクは30歳で被爆した対象者が70歳に到達した際の値として与えられている（Grantら2017）。図はRadiation Research（Grantら2017）に掲載されたものであり、再掲の許可を得た。

た小児のずっと高い線量での研究が含まれている。両者を合わせた分析では、最も高い線量でかえってがんのリスクは低下した。おそらく、急性被ばく後の細胞死と関連すると思われるが、高線量の結果を除いた分析が行われていないのは残念である。

例え散乱線の線量が推定されているとしても、低い線量のリスクを評価するために、高線量の治療に関する線量反応を用いる際には注意を払わなければならない。高線量反応及びモデル化の特異性によって、低線量の推定値が不当に影響されてはならない。

原爆被爆者

図4は、放射線防護対策に関する勧告に影響を与え続けてきた（ICRP 2007, Ozasaら2012）。これは原爆被爆者における固形がんによる死亡に関する線量反応である。異なる線量の範囲では、適合度が異なり、低線量域では線形よりも曲線による当てはめが少し優れているように見えるが、その違いはわずかである。

最近、がんの発症に関する新たなデータが発表された（Grantら2017）。図5は、男性と女性の原爆

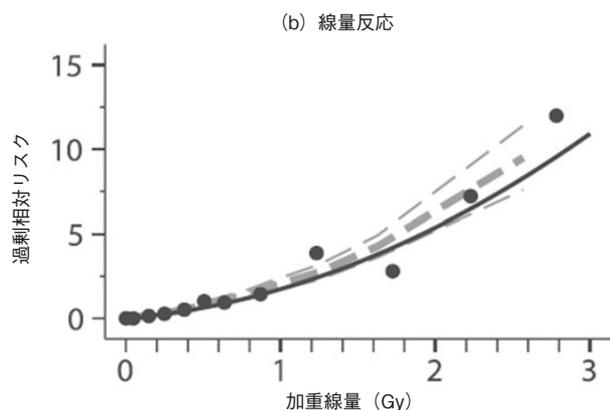


図6 原爆被爆者における、慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病を除く白血病の発症に関する線量反応曲線

線量反応は、30歳で被爆した人（1915年生まれ）が70歳に到達したときのリスクに基準化したリスクを用いて過剰相対リスクモデルに基づいている。黒の実線は当てはめた二次曲線を示している（線量反応は非線形）。黒点は、ノンパラメトリック線量反応モデルに基づいており、中太の灰色の破線は線量区分ごとのノンパラメトリック推定値を平滑化したものを示す。上下の灰色の破線は平滑化曲線に1標準誤差をプラスして、あるいはマイナスして得られた曲線である。この図は *Radiation Research* (Hsu ら 2013) に発表されたものであり、再掲の許可を得た。

被爆者の固形がんの発症頻度に関する過剰相対リスク（excess relative risk: ERR）の線量反応曲線をそれぞれ示している。死亡率所見（Ozasa ら 2012）と幾分類似しているが、線量反応のより大きな湾曲、及び男性と女性の違いが見られる。湾曲と性差の理由は完全には明らかではない。詳細な評価では、がん全体の曲線に寄与するがん部位、被ばく時の年齢（子供は成人に含まれる）、ベースライン人口を推定するための転出パターン、定期的なスクリーニングと医学的評価を提供する成人健康調査（AHS）の影響、都市／農村の違い、社会経済的地位、及び男性の選択バイアス（例えば、軍務に従事することによる健康関連の選択）が含まれる。中性子の生物学的効果比（relative biological effectiveness: RBE）の大きさには未だ相反する見解がある（Walsh 2013; Cullings ら 2014; Sasaki ら 2016）。

アルバート・アインシュタイン（Albert Einstein）の言葉を引用すれば…より多くを知れば知るほど、どれだけ知らないのかが分かる。

図6は、原爆被爆者調査における、慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病を除く白血病に関する最新のデータの線量反応を示す（Hsu ら 2013）データは線形二次関係と整合しているが、低線量領域では直線が適切に適合するかもしれない。放射線影響に関する知識の「強固さ」は、この論文と以下に述

べる新しい疫学調査のデータに見ることができる。質が妥当なほとんどすべての研究は、相対リスクが1.0を超えるデータポイントと、正の量反応を示している。非常に低い線量における放射線影響の証拠がほとんど見出されない研究の場合でも、存在する場合は、小さなリスクを排除することができないような信頼限界がある。しかし、ほとんどすべての研究が「すべて」を意味するわけではなく、注目すべき例外も存在する。

低線量の健康影響に関する百万人調査

百万人調査（Million Person Study: MPS）は、米国の労働者及び退役軍人に、線量が長期に亘って徐々に与えられた時の放射線の影響を定量化するための調査である。25年前に開始され、原子力発電所の労働者（15万人）、産業放射線技師（13万3千人）、エネルギー省（Department of Energy: DOE）労働者（36万人）、原子力退役軍人（atomic veterans）（15万千人）、1950年代初めからの医療従事者（約25万人）（放射線科医、放射線技師、核医学医、腫瘍医、循環器医）が対象者である。いくつかの予備的な刊行物が出版されてきている（Boice ら 2011, 2014; Till ら 2014; Bouville ら 2015; Stram ら 2015; Caldwell ら 2016; Beck ら 2017; Boice 2017b）。更に2018年には、原子力発電所の労働者、産業放射線技師、マリネクロット社（Mallinckrodt）の労働者に関する有用な研究が発表される。

原子力発電所作業員に対して低線量域では、信頼区間は広いが、線量反応パターンが見られる。パターンは統計的に意味があり、直線も二次曲線も同じようにデータに適合する。様々なコホートを合わせると、低線量域における白血病の最良の当てはめを決定するのに十分な検出力がある。同様に、特定の固形腫瘍が評価されている。

もともと百万人調査（MPS）は、米国原子力規制委員会（U.S. Nuclear Regulatory Commission: NRC）、米国航空宇宙局（National Aeronautics and Space Administration: NASA）、及び米国環境保護庁（U.S. Environmental Protection Agency: EPA）からの実質的支援を得て、米国エネルギー省低線量放射線研究プログラム（U.S. Department of Energy Low-Dose Radiation Research Program）によって資金提供された。現在、NRC、NASA、及び米国疾病管理予防セ

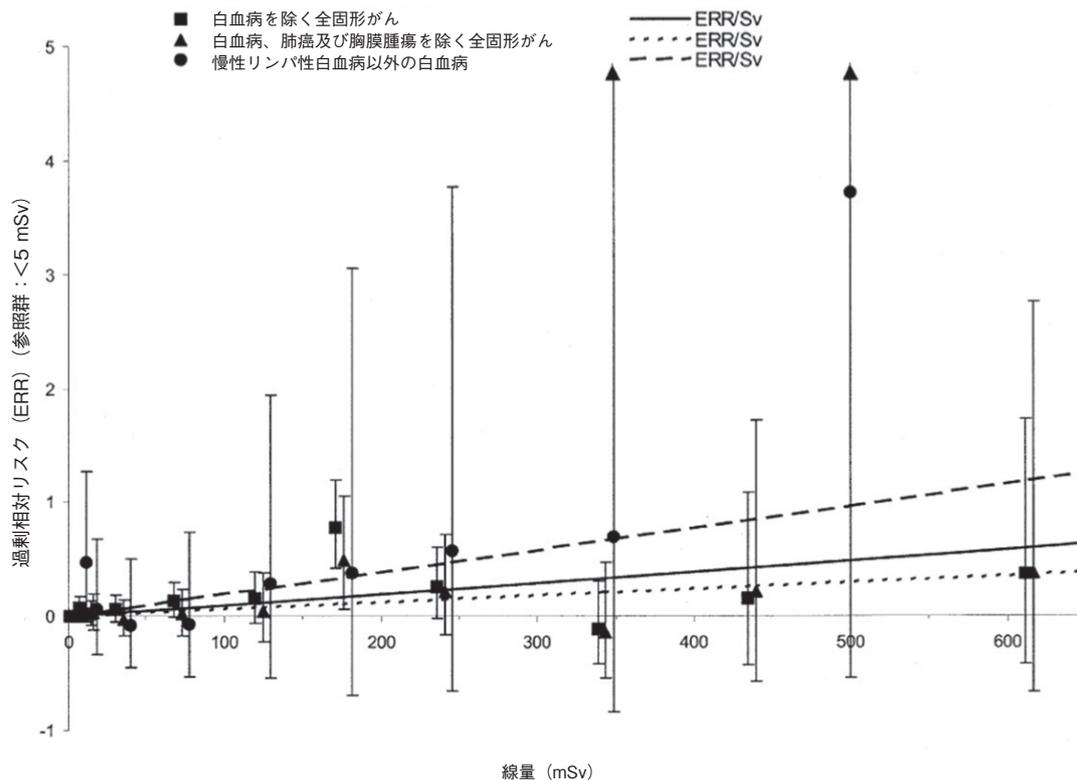


図7 国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer; IARC) が実施した 15 か国調査に基づく白血病を除く全固形がんによる死亡, 白血病, 肺癌及び胸膜腫瘍を除く全固形がんによる死亡, 及び慢性リンパ性白血病を除く白血病による死亡の過剰相対リスク (Cardis ら 2007)

90%信頼区間が示されている。参照群は被ばく線量 5 mSv 未満。図は *Radiation Research* に掲載されており (Cardis ら 2007), 再掲の許可を得た。

ンター (Centers for Disease Control and Prevention ; CDC) は、遅いペースではあるが、百万人調査 (MPS) を継続するための資金を提供している。十分な資金が得られれば、その研究は 4 年間で完了することができる。現在のペースでは、約 20 年を要する。研究者の参加可能性を考えると、20 年は実際には実現可能ではなく、十分な資金がなければ、研究は縮小され、「五十万人研究」(1/2 MPS) に変化する可能性がある。

15 か国調査

15 か国調査 (Cardis ら 2007) は、1 か国 (カナダ) からの線量測定のみらかな偏り、喫煙に対する調整が無いこと、及び方法論的アプローチに関して論争が無いわけではない (Boice ら 2010; NCRP 2012; Zablotska ら 2013b)。固形がんを合わせて評価するすべての研究と同様に、例えば、直腸癌を乳癌に加えて放射線誘発がんのメカニズムについて推論を行うこと等は、生物学的意味をほとんど持たない。し

かし、これは一般に行われている。個々のがんは個別に取り上げ、年齢及び性別で評価し、必要であれば、結果を慎重に組み合わせるべきである。いずれにせよ、図 7 は、低線量での固形がん及び白血病リスクの大きな不確実性を示している。信頼区間は非常に広い。しかし、データポイントは、一般に対照群に比べて上にある。

英国の放射線労働者登録

図 8 は、固形がんの線量反応であるが、90%信頼区間は広い。これは、登録情報に基づいているが、堅実な信頼できる研究である。英国において放射線作業員全国登録の枠内で実施されている (Muirhead ら 2009)。相当数の個別部位 (臓器) の中には、直腸、子宮、精巣、胸膜、成人甲状腺のがん等、放射線被ばく後に見られることのほとんど無い (UNSCEAR 2008) ものがある。低線量領域に示されているように、応答があるかどうか、あったとしてどれほどのリスクであるかは不明である。このような低線量域

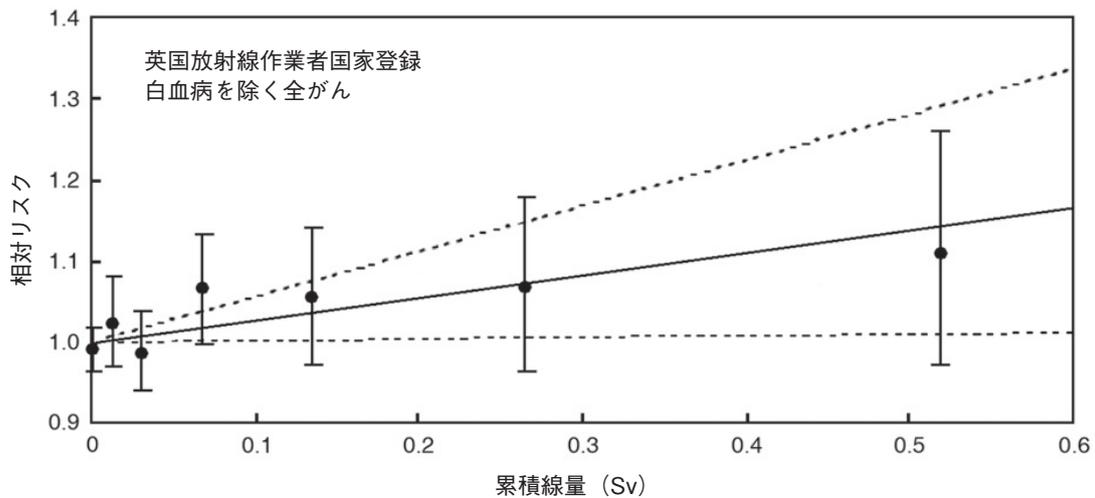


図8 英国の放射線作業員国家登録（UK National Registry of Radiation Workers）に基づく白血病以外の全悪性新生物の相対リスクにおける線量反応（と90%信頼区間）（Muirheadら2009）

作図はMuirheadら（2009）にある情報に基づいて行った。

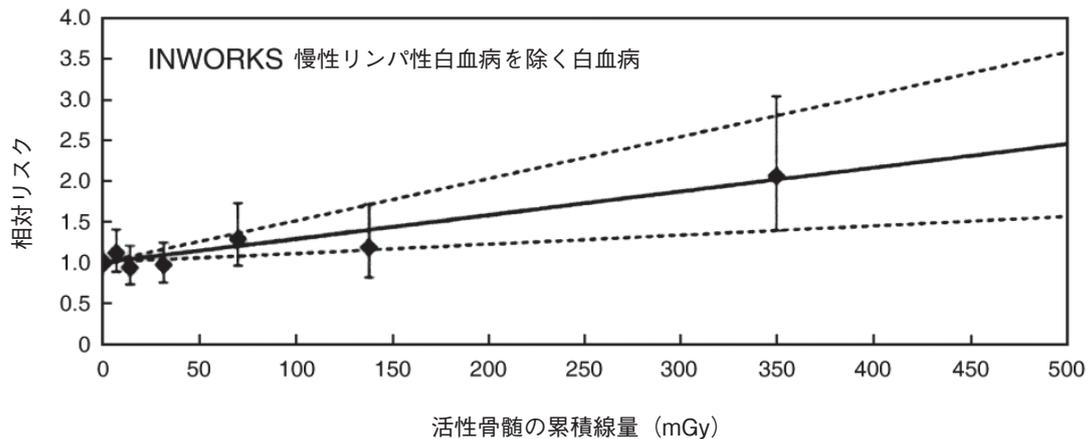


図9 フランス、アメリカ、イギリスの作業員に関するINWORKS研究内での慢性リンパ性白血病（CLL）を除く白血病による死亡の相対リスクにおける線量反応関係

◆はx軸上の被ばくレベルでの推定相対リスクを表す。両端にヒゲのある垂直線は推定相対リスクの90%信頼限界を示す。実線の直線は当てはめた線形の線量反応モデルを示し、点線の直線は尤度に基づく90%信頼区間に当てはめた直線を示す（Hamraら2016；Leuraudら2015）。作図はHamraら（2016）にある情報に基づいて行った。

で何が起きているのかは不明であり、より大きい複数の研究を組み合わせ、可能であれば、疫学と生物学を統合してより良いリスク推定の必要性を示唆している。質の高い研究からは、統計的検出力の高いものはないとはいえ、低線量域で正の線量反応と一致する証拠が多数あるように思われる。一般に、以下に説明するように、新しい疫学研究では、低線量領域でバックグラウンドレベルより下にあるデータ点を示すものはほとんど無い。

INWORKS 国際原子力労働者調査

国際原子力労働者調査（International Nuclear

Workers Study: INWORKS）は3か国（イギリス、フランス、アメリカ）の原子力労働者450,000人を調査対象とした研究である（Hamraら2016；Laurierら2017）。図9は白血病の線量反応関係を示している。低線量域では不確実性があり、線形反応が報告されているが曲線も恐らく同様に当てはまるであろう（Leuraudら2015，Hamraら2016）。この白血病データは、そのリスクが被ばく後遅く発生した慢性骨髄性白血病に集中しているが、これは急性骨髄性白血病が支配的で早期に発生しているほとんどすべての他の研究と矛盾しているという点で奇妙である。INWORKS研究の労働者の固形がんリスクに対する

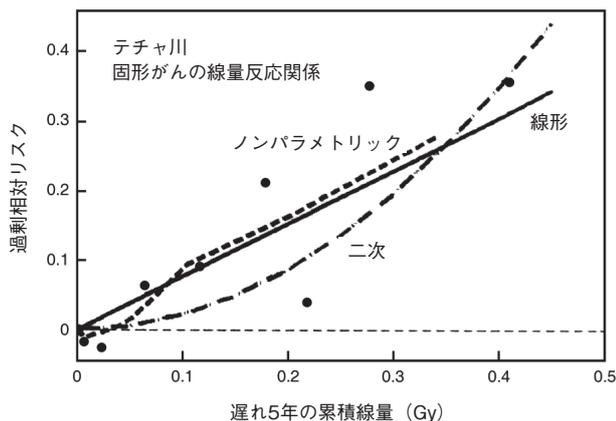


図10 マヤーク核施設のテチャ川下流域住民に発生した固形がんに対する線量反応関係。黒点は過剰相対リスクの推定値を表し、曲線は線形モデル、二次モデル、及びノンパラメトリック・モデルの当てはめを表している (Davis ら 2015)

実線の直線は当てはめた線形の線量反応、1点鎖線の曲線は当てはめた二次の線量反応を示している。黒点は線量区分域における過剰相対リスクを示し、太い破線はこれらの点に対するノンパラメトリック平滑化による当てはめを示す。図は Davis ら 2015 (*Radiation Research*) の情報を基に作った。

線量反応データも公表されているが、それらは線形関係と矛盾していない (Richardson ら 2015)。これらの併合データの説明には部位別リスクに関するより多くのデータが必要となる (Daniels ら 2017)。

テチャ川

テチャ川研究はロシアのマヤーク核施設の下流域に住んでいて、テチャ川に放出された高レベル廃棄物による環境放射能に被ばくした住民が調査対象となっている (Krestinina ら 2013, Schonfeld ら 2013, Davis ら 2015)。線量反応関係 (図10) が最近発表された (Davis ら 2015) が、以下の理由でその解釈が難しい。第1に、有意に増加している腫瘍の中に、子宮頸癌、食道癌が混ざっているが、それらは普通、放射線の影響として見られるものではない。第2に、被ばく時年齢の影響が異なっている、つまり若年被ばくが低リスクとなっている。第3に、線量は、追跡の完全さや悪性腫瘍の確認もそうであるが、非常に不確かである。最後に、医療放射線スクリーニングの影響が不明である。

マヤーク労働者

マヤーク核施設労働者におけるがんリスクの上昇については多数の報告があり、多くは多量のプルトニウム摂取に関係している。興味深いことに、ラジ

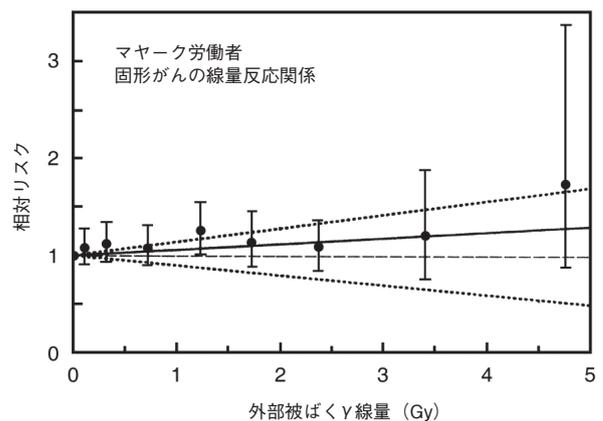


図11 マヤーク労働者における固形がん発生の線量反応関係。線形の傾向線、相対リスクの推定値周り及び回帰直線周りの95%信頼区間を示す

放射性物質による内部被ばくに対して調整している (Hunter ら 2013)。図は Hunter ら (2013) の情報を基に作った。

ウム・ダイアル・ペインターの研究と同様、骨癌の過剰リスクが見られているが、プルトニウム摂取に伴う白血病のリスクはほとんど無い。これは恐らく、プルトニウムの骨に沈着するという化学的性質と、 α 粒子の放射が白血病発生のリスク下にある細胞が存在する骨髄を貫通するのに十分なエネルギーを有していないということに関係しているであろう。外部被ばくに関しては固形がんに対する線量反応関係は存在するが (図11)、低線量における影響の直接的証拠は不明である (Hunter ら 2013)。それでもなお、線量の増加と共にリスクが増加することの証拠はある。マヤーク労働者及びテチャ川住民を原爆被爆者と比較した新しい論文が最近発表されていて極めて有用な情報に富むという意味で科学は進展を続けている (Preston ら 2017)。マヤーク研究及びテチャ川研究は、長期に亘るプルトニウムへの慢性被ばくのがんリスクの証拠を提供する点で重要であるが、追跡不能者の割合が大きい (約 24%) こと、線量推定に異論のあること、及び増加すると報告された腫瘍に疑義があるという点で、量的推定値には不確かさが残っている。

チェルノブイリ清掃作業

チェルノブイリ清掃作業に於ける固形がんリスクを図12に示す。線量と共にリスクの増加する傾向が見られるがデータの不確かさは大きい (Kashcheev ら 2015)。約 67,000 人の清掃作業員が研究対象である。平均線量は 132 mGy と推定され

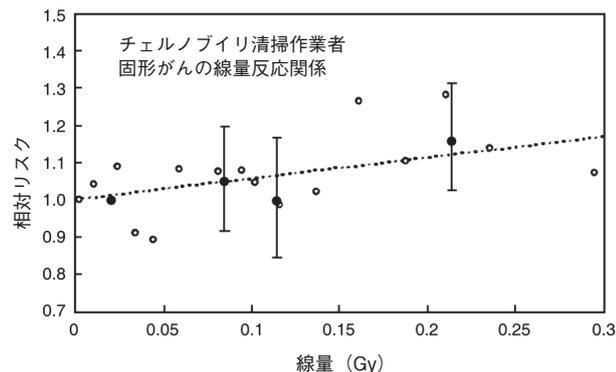


図12 チェルノブイリ清掃作業員における全固形がん発生の相対リスクの線量反応関係と95%信頼区間

薄い灰色の点は16個の線量区分における相対リスクの推定値を表している(点線は当てはめた直線)(Kashecheevら2015)。図はKashecheevら(2015)の情報を基に作った。

ているが、これらの「公式」線量の品質は疑わしく、推定値改良のための包括的試みを行った後でも、確認できていない(Kryuchkovら2009)。線量に関する事柄には、「公式」フィルムバッジデータの妥当性、指向性があり変動の大きな放射線場におけるバッジ表示の臓器線量への換算、及び記憶の不確かさ等がある。別の懸念は、最大の被ばくを受けた人たちの医学的検査が多いことによるバイアスの可能性である(Jargin 2015; Boice and Holm 1997も参照されたい)。すべての部位別リスクを示していないことに加え、すべてのがんが放射線起因性であるとは限らないにも関わらず、すべての固形がんを併合している点が懸念されることである。肺癌リスクは上昇しているが有意な上昇ではないと述べられているが、喫煙状況による交絡の可能性については言及されていない。最後に、規模は小さいが質の高いバルト3国の清掃作業員に関する研究は、放射線関連のがんの増加について一貫した証拠は示していない(Rahuら2013)ことを指摘しておく。

チェルノブイリ清掃作業員110,000人から成るウクライナの全コホートの中で、症例対照の方法を用いて、白血病罹患が調べられている(Zablotskaら2013a)。慢性リンパ性血病(CLL)ではない白血病患者52人における1Gy当たりの過剰相対リスクは2.21(95%信頼区間は0.05, 7.6)であったが、慢性リンパ性血病患者65人においては、それは2.58(95%信頼区間は0.02, 8.4)であった。このCLLの増加は偏りのあることを示唆している、すなわちCLLは放射線により誘発されない悪性腫瘍と考え

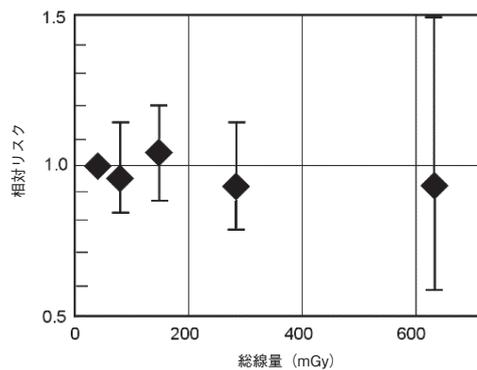


図13 ケララ州(インド)の高自然放射線地域の住民における白血病を除く全がん発生の累積被ばく線量別相対リスクの線量反応関係(及び95%信頼区間)(Nairら2009, Boiceら2010)

図はRadiation Research(Boiceら2010)に公表されており、再掲の許可を得た。

られているのである(UNSCEAR 2008)。方法論がよく、線量の質が高く、死亡及び罹患の確認が比較的完全で偏りの無い多数の研究がCLLと被ばく線量との間に関連の無いことを報告している。例えば、米国労働者の調査(Danielsら2013)、英国労働者の調査(Muirheadら2009)、国際労働者の調査(Vrijheidら2008, Leuraudら2015)、及び子宮頸癌患者の国際研究(Boiceら1987)、そして、チェルノブイリ清掃作業員の併合調査(Kesminieneら2008)、テチャ川調査(Krestininaら2013)、その他(UNSCEAR 2008)である。

ケララ州自然放射線調査

ケララ州の高自然放射線地域の住民における固形がんについての線量反応関係の評価が公表されている(Nairら2009, Boiceら2010)。この自然放射線に関する研究は以下の点で類を見ない。すなわち、がんの確認が国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)認証がん登録の中で行われ、多数の住民が線量計を装着し、累積線量が推定され、調査期間中における地域からの転出が過度ではなかった。がんは少なかったが線量反応関係はかなり平坦である(図13)。これは線形反応に対する例外の1つである。この調査には多くの強みがあるが、線量の正確さ、転出に対する調整、及び悪性腫瘍の確認について疑問がある。

環境汚染に関するチェルノブイリ甲状腺癌の研究

チェルノブイリ事故による放射性降下物に小児期

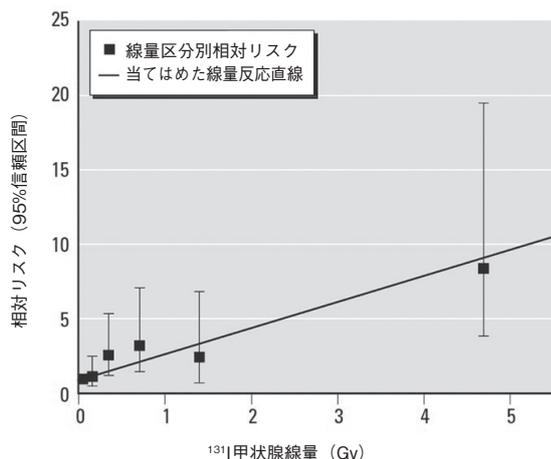


図 14 チェルノブイリ周辺に住んでいて汚染乳摂取により 21 歳以下で被ばくした人々に発生した甲状腺癌の線量反応関係

95% 信頼区間と線形当てはめを示す (Brenner ら 2011)。図は *Environmental Health Perspective* から再掲したが、パブリックドメインにある。

に被ばくした人々の甲状腺癌に関する最良の研究の 1 つはウクライナ-米国共同研究である (Brenner ら 2011)。Gilbert W. Beebe 及び Geoffrey R. Howe はその立ち上げに貢献しており、ウクライナと米国の共同研究者は質の高い追跡と評価を継続している。それはどちらかと言えば、放射性ヨウ素摂取と甲状腺癌リスクの間の線形関係を確信させる証拠を示している。直線はデータによく当てはまっている (図 14)。リスク係数は急性の医学的状況の場合よりも 3 倍ほど小さいが、他の医学研究と矛盾していない。しかし、チェルノブイリ周辺に住む成人の甲状腺癌増加についてはほとんど証拠が無い。他の研究は、スクリーニング効果による偏り、被ばく後何年も経ってからの面接、地域レベルでの線量推定値、及びその他の限界に悩まされている。ウクライナ-米国共同研究は、事故直後に取られた測定値、定期的スクリーニング、偏りの調整、系統的な線量による評価を組み込んでいる。¹³¹I よりも短寿命放射性ヨウ素の線量及びリスクへの寄与は、¹³¹I よりも崩壊速度が速く高エネルギーの β 線を放出して甲状腺により一様な線量分布をもたらすが、完全に明らかになっているわけではない。

診断用 ¹³¹I スキャンとスウェーデンの研究

スカンジナビアは住民の健康登録が利用可能なため疫学研究を実施する上での宝庫である (Kaiser

表 4 スウェーデン甲状腺癌

シンチレーション・スキャンのために放射性 ¹³¹I を投与されたスウェーデンの患者における甲状腺癌罹患に関する研究 (Hall ら 1996), Dickman ら 2003)。平均線量は高かったが (1 Gy), 平均年齢もまた高かった。影響が見られないことは、成人の甲状腺が小児の甲状腺に比べて発がんに関してずっと感受性が低いことと関係していると思われる。

被ばく者数	24,010
スキャン実施年	1952 - 1969
甲状腺被ばく線量	0.94 Gy
甲状腺癌観察数	36
甲状腺癌期待数	39.5
相対リスク (95% 信頼区間)	0.9 (0.6 - 1.3)

2001)。健康登録とリンクしている住民個人番号があり、施設内審査委員会 (Institutional Review Board; IRB) は理性的で、公衆の防護及び健康増進のための健康に関する研究の価値をよく受け入れてくれる。Lars-Erik Holm, Per Hall 及び Paul Dickman が行った研究では、甲状腺に平均 1 Gy 被ばくした ¹³¹I シンチレーション・スキャンを受けた 35,000 人を対象としている (Hall ら 1996; Dickman ら 2003)。¹³¹I スキャンを行ったそれぞれの病院を訪問し、個々の患者について次のような情報を採録している。すなわち、検査実施の理由、患者の甲状腺の大きさ、投与された ¹³¹I の量、その他の人口学的及び診断上の要因である。住民名簿を国家がん登録と突合させている。1 Gy の甲状腺被ばくは甲状腺癌の観察可能な増加をもたらすものと予想されたが何も見られなかった (表 4)。研究開始時には患者は 35,000 人いたが、11,000 人は腫瘍の疑いで紹介されたため除外された。これらの人たちが除外されていなければ、研究結果は有意となっていたであろう。余談であるが、甲状腺の画像を撮るために放射性ヨウ素を用いてスクリーニングされた集団のこの研究は、腫瘍の疑いが ¹³¹I シンチレーション・スキャンの原因となったのではなく、その逆でもない、すなわち、放射性物質の投与がその後の甲状腺癌の原因でもないとすれば、逆向きの因果関係 (あるいは症状による交絡) の例になっている (Boice 2015c)。そのような研究は、今日まで行われている CT 研究のいくつかの解釈に懸念を生じさせる。すなわち、影響は報告されているが CT 検査を行った理由が不明である (UNSCEAR 2013, NCRP 2012)。CT 検査実施の理由を説明しているその後の研究では関連は見られていない。

診断用 ¹³¹I の研究では、大量の甲状腺線量と方法

論的強みにも関わらず影響が見られなかったが、それは検査した子どもが少なかったためと考えられる。対象者は、前述したとおり、主として成人であり、照射後甲状腺癌を発症するリスクはあるとしても極めて小さい。線量率と線量分布に基づく以前の説明は正しいとは考えにくい。以前の説明は次のことを仮定している。すなわち、低線量率の遷延被ばく（¹³¹Iの半減期は8日）は急性被ばくに比して影響が小さいこと、¹³¹Iの甲状腺への沈着は、低エネルギーのβ線がリスク下にある細胞に到達するほど強くはないことである。これは、低線量でのリスクを管理するためのモデル決定において判断が必要なことのもう1つの例である。影響は、組織、年齢及び性、その他の要因、そして多分線量率によって異なる。放射線防護のための統合的な実際的なシステムは最良の科学に基づくべきであるが、また、実用的、実行可能で作業者と一般公衆に対する様々な被ばく状況に対して適用できなければならない。

信頼限界は情報に富む

極めて低い線量におけるリスクの有意な推定値を提供することは、不可能でなければ、疫学者にとってやりがいのあることである（UNSCEAR 2008）。背景の雑音（がんは普通の病気である）は、そのような低線量で検出すべきとても小さな信号に比べて非常に大きい。しかし、これらの低線量の点の周りの信頼限界は、リスクの上限を計算する際に小さなリスクは除外できるという意味において、本当の価値がある。

要約（表5）

明らかに、1つのサイズが万人に合うことはない。1つの線量反応モデルがすべての状況に適応することは不可能である。被ばく時年齢、追跡期間、分割曝露か遷延曝露か、照射された組織、そして性別によって、発がんの応答が異なる。線形反応を示すがんもあれば、線形—2次反応を示すがん、無反応ながんがある。しかし、放射線防護のためには、公衆と放射線従事者を防護する統合的、実際的で慎重かつ効果的なシステムを提供するための判断が求められており、検出可能な影響の量的で説得力のある証拠を疫学が提供できる範囲以下の低線量放射線リスクを管理することでなされる。現在は既知の例外が

表5 まとめの表

線形しきい値なし（LNT）モデルのまとめと NCRP の最新情報

- ・すべてのモデルは間違っている。しかし、いくつかは放射線防護の目的には有用であるということは認識されている。
- ・LNT モデルはリスク評価のためではなく、防護と順守のためである。
- ・LNT モデルは低線量域では科学的に確認できそうもない仮定である。
- ・疫学データの大半が放射線防護目的のための LNT 仮定を支持している。
- ・しかしながら、他の量—反応関係を排除することはできず、注目に値する LNT 関係の例外がある。
- ・それでもなお、国内及び国際委員会による現在の判断は、放射線防護の目的には、ヒトの研究からの科学的証拠に基づいている LNT モデルよりも実用的で慎重な別の量—反応関係はないということである。
- ・絶え間ない科学の進展には、事前の証拠と出現する証拠を絶え間なく再評価して、必ずしも完璧である必要はないが、放射線防護の最適な方法を提供して行く必要がある。
- ・NCRP 科学委員会 1-25 は最近の疫学研究をレビューしているところであり、2017 年には放射線防護の目的のための LNT モデルの使用に変更を加えるべきかどうか結論が出されるであろう。

あるにも関わらず LNT モデルが利用されている。

すべてのモデルは誤っているが、いくつかは放射線防護に有用である。LNT は仮定である。低線量域でそれが正当であることを科学的に確認できそうにもないし、疫学によっても不可能である。疫学データの大半は放射線防護における線量反応モデルのための直線仮定を支持している。しかし、他の線量反応関係を排除することはできない。直線関係を示さない相当数の研究がある。そのように認められている注目に値する例外がある。それでもなお、放射線防護の統合的、実際的で慎重なシステムを提供するための判断が必要である。これは法令順守側にとっても規制側にとっても有用な低線量リスクへの外挿（及び管理）のためのモデル—社会における放射線の有用な利用を過度に抑えず、受けられる便益のために過度に支払うことの無いシステム—を提供するという複雑な問題である。現在の判断は、放射線防護のためには LNT 仮説よりも実用的あるいは慎重な別の線量反応関係は無いということである。放射線防護のためのこの仮定が、例えば、集団線量をごく僅かの線量しか受けていない膨大な数の人々に適

用して、将来のがん死数を数千万人と予測する場合等のように、誤用されてきているということも認識されている（NCRP 1995, ICRP 2007）。リスク評価のためには個人の臓器線量を入手し、年齢、性、時間別の最良の放射線リスク推定値を適用する必要がある。マイクロ・シーベルト（ μSv ）のような些細な線量に膨大な人口数を乗じて将来の過剰がん死数を予測してはならない。LNTモデル（あるいは放射線防護のために開発されたどのようなモデル）はリスク評価のためのものではなく、放射線防護のためのものである。もっとも、科学界はかなり弾力的で、国際及び国内委員会は放射線防護に対するLNTモデルの適切さ、及び別のモデル—多分よい疫学とよい放射線生物学との組み合わせで（Preston 2003, 2015; NCRP 2015; Ruhm ら 2017）—が見つかるかどうかということの評価しているところである。科学委員会 1-25（SC 1-25）が本年遅く最終報告書を公表しNCRPの厳しい審査を終えるまで関心を持ち続けよう（Boice 2015b, 2017a）。

補遺

本論文は2016年10月16日ハワイ州コナ市で開催された、放射線研究学会第62回年次大会での第4回NCRP-RSSシンポジウムで発表した。このシンポジウムは2015年11月13日に突然逝去したビル・モーガン博士の栄誉を称えて開催された（Limoliら 2015）。筆者の冒頭の言葉を以下に記す。

ビル・モーガン。大勢の方々が、友人であり同僚であるビル・モーガンの偉業を称えるこのシンポジウムに参加しておられるのは素晴らしいことです。ゲイル夫人が先ほど述べたように、RSSとCRH合同、ICRP協賛のシンポジウムはビルを称えるのに極めてふさわしいと思います。ここでは疫学と生物学を合わせ見て、低線量域でのリスクの理解を強化しようとしています。この話題こそビルの心に近く親しみ深いものです。

ビルは私達の多くにとって個人的な友人でした。彼はあなた自身が重要人物と一緒にいるのが楽しい人であると感じさせる特技を持っていました。私がビル知ってから何十年にもなります。私達は一緒に旅しました。2015年10月には、ICRPの会議とシンポジウムが開催される韓国ソウルへ向かう旅の飛行機で隣同士に座っていました。ここに示す



図15 Bill Morgan 博士の国際的友人達。2015年10月韓国ソウルで撮影

上段左から右の順に、Ohtsura Niwa（日本）、Bill Morgan, Hans Menzel（スイス）、Mrs. Jai-Kee Lee, Jai-Kee Lee（韓国）、Yasu Sasaki（日本）。下段左から右の順に、Mrs. Naoko Sasaki, Christian Streffer（ドイツ）、Mrs. Elizabeth Menzel（写真はジョン・ボイス提供）。

のはビルが何人かの国際的な同僚達と写っている写真です（図15）。写真は彼の余りに早すぎる死のほんの3週間前に撮られました。私は彼と一緒に何度も旅行しました。私が写真を撮るのを彼は喜びました。それをニュージーランドにいる両親に送るためでした。彼は、両親は自分が何をしているかよくは理解しないと思うが、自分の写真は見せたいとよく言いました。後で知ったのですが、両親は写真を印刷して額縁に入れて飾るのでした。ビルは国際的な指導者でした。彼はICRP第1委員会の委員長でした。NCRP PAC1の指導者でもありました。彼はMELODI（Salomaら2017）のような欧州の多くのグループと協働しました。彼は専門的能力と知識を駆使して放射線防護の分野で公衆や作業者を支援しました。彼は放射線研究学会の指導者でした。私が出席したNCRP, ICRP, UNSCEARの会議全てで彼の死が報じられ追悼されました。

利益相反の宣言：著者は利益相反の無いことを宣言する。この論文の内容と記述は著者のみに責任がある。

研究費：この研究は米国原子力規制委員会研究費（NRC-HQ-0044-G-0011）、米国疾病予防管理センター研究費（5UF1EH000989）、米国航空宇宙局研究費（NNX15AU88G）、米国エネルギー省研究費（DESC0008944、NCRPに対して授与されたもので、米国原子力規制委員会、米国環境保護庁、米国航空宇宙局の省庁間支援金を含んでいる）の支援を受けた。

【著者について】

ジョン・ボイス博士はNCRPの会長で、バンダービルト大学医学部教授である。氏は放射線影響の国際的権威者であり、ICRP主委員会委員、UNSCEAR米国代表団員として活躍している。

文献

- Beck HL., *et al.*, Red bone marrow and male breast doses for a cohort of atomic veterans. *Radiat Res.* **187**, 221-228 (2017)
- Boice JD Jr., Uncertainties in studies of low statistical power. *J Radiol Prot.* **30**, 115-120 (2010)
- Boice JD Jr., LNT 101. *Health Phys News.* XLIII,25-26 (2015a)
- Boice JD Jr., Human health studies and radiation protection. *Health Phys News.* XLIII,19-20 (2015b)
- Boice JD Jr., Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies. *Ann ICRP.* **44** (1 Suppl), 236-248 (2015c)
- Boice JD Jr., Framers of the future of radiation protection. *Health Phys News.* XLV,23-25 (2017a)
- Boice JD Jr., Space: The final frontier-Research Relevant to Mars. *Health Phys.* **112**, 392-397 (2017b)
- Boice JD Jr., *et al.*, Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst.* **79**, 1295-1311 (1987)
- Boice JD Jr., *et al.*, Updated mortality analysis of radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-2008. *Radiat Res.* **176**, 244-258 (2011)
- Boice JD Jr., *et al.*, Mortality among mound workers exposed to polonium-210 and other sources of radiation, 1944-1979. *Radiat Res.* **181**,208-228 (2014)
- Boice JD., *et al.*, Low dose rate epidemiology of high background radiation areas. *Radiat Res.* **173**, 849-854 (2010)
- Boice JD Jr., *et al.*, Risk of breast cancer following low-dose radiation exposure. *Radiology.* **131**, 589-597 (1979)
- Boice JD Jr., Radiation risk estimates for leukemia and thyroid cancer among Russian emergency workers at Chernobyl. *Radiat Environ Biophys.* **36**, 213-214 (1997)
- Boice JD Jr., *et al.*, Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst.* **59**, 823-832 (1997)
- Bouville A., *et al.*, Dose reconstruction for the million worker study: status and guidelines. *Health Phys.* **108**, 206-220 (2015)
- Box GEP., Robustness in the strategy of scientific model building. In: Launer RL, Wilkinson GN. editors. *Robustness in statistics.* New York: Academic Press, 201-236 (1979)
- Box GEP., *et al.*, *Empirical model-building and response surfaces.* New York: John Wiley and Sons (1987)
- Brenner AV., *et al.*, I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* **119**, 933-939 (2011)
- Caldwell GG., *et al.*, Mortality among military participants at the 1957 PLUMBBOB nuclear weapons test series and from leukemia among participants at the SMOKY test. *J Radiol Prot.* **36**, 474-489 (2016)
- Cardis E., *et al.*, The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res.* **167**, 396-416 (2007)
- Cullings HM., *et al.*, Accounting for neutron exposure in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res.* **182**, 587-598 (2014)
- Daniels RD., *et al.*, Examining temporal effects on cancer risk in the international nuclear workers study. *Int J Cancer.* **140**, 1260-1269 (2017)
- Davis FG., *et al.*, Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res.* **49**, 6130-6136 (1989)
- Davis FG., *et al.*, Solid cancer incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007. *Radiat Res.* **184**, 56-1965 (2015)
- Daniels RD., *et al.*, Risk of leukaemia mortality from exposure to ionising radiation in US nuclear workers: a pooled case-control study. *Occup Environ Med.* **70**,41-48 (2013)
- Dickman PW., *et al.*, Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer.* **106**, 580-587 (2003)
- Grant EJ., *et al.*, Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res.* **187**, 513-537 (2017)
- Hall P., *et al.*, Thyroid nodularity after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res.* **146**, 673-682 (1996)
- Hamra GB., *et al.*, Cohort profile: the International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Int J Epidemiol.* **45**,693-699 (2016)
- Howe GR., Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res.* **142**, 295-304 (1995)
- Howe GR., *et al.*, Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res.* **145**, 694-707 (1996)
- Hsu WL., *et al.*, The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* **179**, 361-382 (2013)
- Hunter N., *et al.*, Solid cancer incidence other than lung,



- liver and bone in Mayak workers: 1948-2004. *Br J Cancer*. **109**,1989-1996 (2013)
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk, Publication No.99. *Ann ICRP*. **35**, 1-141 (2005)
 - International Commission on Radiological Protection (ICRP), The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Publication 103. Annex A. Biological and epidemiological information on health risks attributable to ionising radiation. *Ann ICRP*. **37**,137-246 (2007)
 - Jargin SV., Solid cancer increase among Chernobyl liquidators: alternative explanation. *Radiat Environ Biophys*. **54**,373-375 (2015)
 - Kaiser J., Swedish bioscience. Working Sweden's population gold mine. *Science*. **293**, 2375 (2001)
 - Kashcheev VV., *et al.*, Incidence and mortality of solid cancer among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1992-2009. *Radiat Environ Biophys*. **54**, 13-23 (2015)
 - Kesminiene A., *et al.*, Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res*. **170**, 721-735 (2008)
 - Krestinina LY., *et al.*, Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953-2007. *Br J Cancer*. **109**, 2886-2893 (2013)
 - Kryuchkov V., *et al.*, Radrue method for reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. *Health Phys*. **97**, 275-298 (2009)
 - Laurier D., *et al.*, The International nuclear workers study (Inworks): a collaborative epidemiological study to improve knowledge about health effects of protracted low-dose exposure. *Radiat Prot Dosimetry*. **173**, 21-25 (2017)
 - Leuraud K., *et al.*, Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*. **2**, e276-e281 (2015)
 - Limoli C., *et al.*, William F. Morgan (1952-2015). *Radiat Res*. **185**, 106-108 (2016)
 - Muirhead CR., *et al.*, Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation workers. *Br J Cancer*. **100**,2006-2012 (2009)
 - Nair R., *et al.*, Background radiation and cancer incidence in Kerala, India--Karunagappally cohort study. *Health Phys*. **96**, 55-66 (2009)
 - National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), *Limitation of exposure to ionizing radiation*. Bethesda, MD: NCRP; Report No.116 (1993)
 - National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), *Principles and application of collective dose in radiation protection*. Bethesda, MD: NCRP; Report No. 121 (1995)
 - National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), *Evaluation of the linear-nonthreshold dose-response model for ionizing radiation*. Bethesda, MD: NCRP; Report No.136 (2001)
 - National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), *Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation*. Bethesda, MD: NCRP; Report No.171 (2012)
 - National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), *Health effects of low doses of radiation: perspectives on integrating radiation biology and epidemiology*. Bethesda, MD: NCRP; Commentary No. 24 (2015)
 - National Research Council (NRC), *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation*. BEIR VII-Phase 2. Washington, DC, National Academy Press (2006)
 - Ozasa K., *et al.*, Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*. **177**, 229-243 (2012) Erratum in: *Radiat Res.*: **179** (4), e40-e41 (2013)
 - Preston DL., *et al.*, Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res*. **158**, 220-235. Erratum in: *Radiat Res*. **158** (5), 666 (2002)
 - Preston DL., *et al.*, Estimates of radiation effects on cancer risks in the Mayak worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies. *Radiat Prot Dosimetry*. **173**, 26-31 (2017)
 - Preston RJ., 26th Lauriston S. Taylor lecture: developing mechanistic data for incorporation into cancer and genetic risk assessments: old problems and new approaches. *Health Phys*. **85**, 4-12 (2003)
 - Preston RJ. Integrating basic radiobiological science and epidemiological studies: why and how. *Health Phys*. **108**, 125-130 (2015)
 - Rahu K., *et al.*, Site-specific cancer risk in the Baltic cohort of Chernobyl cleanup workers, 1986-2007. *Eur J Cancer*. **49**, 2926-2933 (2013)
 - Richardson DB., *et al.*, Risk of cancer from occupational exposure to ionizing radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. **351**, h6634 (2015)
 - Ron E., *et al.*, Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res*. **120**, 516-531 (1989)
 - Ron E., *et al.*, Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radeat Res*. **141**, 259-277 (1995)
 - Ronckers CM., *et al.*, Cancer mortality among women frequently exposed to radiographic examinations for spinal disorders. *Radiat Res*. **174**, 83-90 (2010)
 - Rühm W., *et al.*, Biologically-based mechanistic models of radiation-related carcinogenesis applied to epidemiological data. *Int J Radiat Biol*. doi:10.1080/09553002.2017.1310405 (2017)

·Salomaa S., *et al.*, Multidisciplinary European low dose initiative: an update of the MELODI program. *Int J Radiat Biol.* doi:10.1080/09553002.2017.1281463. (2017)

·Sasaki MS., *et al.*, Neutron biological effectiveness in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors: a critical review. *J Radiat Res.* **57**, 583-595 (2016)

·Schonfeld SJ., *et al.*, Solid cancer mortality in the Techa River cohort (1950-2007). *Radiat Res.* **179**, 183-189 (2013)

·Stram DO., *et al.*, Shared dosimetry error in epidemiological dose-response analyses. *PLoS One.*;10 (3) :e0119418. Erratum in:*PLoS One.* **10** (5): e012641 (2015)

·Shore R., *et al.*, Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor. *Int J Radiat Biol.* doi:10:1080/09553002.2017.1319090 (2017)

·Till JE., *et al.*, Military participants at U.S. Atmospheric nuclear weapon testing dose and uncertainty. *Radiat Res.* **181**, 471-484 (2014)

·United Nations Scientific Committee on Atomic Radiation (UNSCEAR), Sources and effects of atomic radiation. Annex A: epidemiological studies of radiation and cancer. In: Effects of ionizing radiation. *UNSCEAR 2006 Report, vol. I.* New York:United Nations Publications; 13-22 (2008)

·United Nations Scientific Committee on Atomic Radiation (UNSCEAR), Scientific annex B: effects of radiation exposure of children. In:*Sources, effects and risk of ionizing radiation, vol.II.* New York: United Nations Publications (2013)

·Veiga LHS., *et al.*, Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an updated pooled analysis of 12

studies. *Radiat Res.* **185**, 473-484 (2016)

·Vrijheid M., *et al.*, Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-county study of nuclear industry workers. *Radiat Res.***170**, 661-665 (2008)

·Walsh L., Neutron relative biological effectiveness for solid cancer incidence in the Japanese A-bomb survivors – an analysis considering the degree of independent effects from γ -ray and neutron absorbed doses with hierarchical partitioning. *Radiat Environ Biophys.* **52**, 29-36 (2013)

·Walsh L., *et al.*, Risk from CT scans-what do recent studies tell us? *J Radiol Prot.* 34:E1-5 (2014)

·Zablotska LB., *et al.*, Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. *Environ Health Perspect.* **121**, 59-65 (2013a)

·Zablotska LB., *et al.*, A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956-1994) based on revised exposure and cohort data. *Br J Cancer.* **110**:214-223 (2013b)

論文受領 2017年1月6日

改訂 2017年5月1日

受理 2017年5月5日

翻訳許可 2017年11月16日

- (※1 湘南鎌倉総合病院附属臨床研究センター
放射線治療研究センター
※2 長崎大学原爆後障害医療研究所
※3 東京医療保健大学東が丘・立川看護学部)