

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

原子力施設労働者国際 研究プログラム (INWORKS)

— 低線量の電離放射線被ばくによるがん死亡
リスクについての知識の向上 —

K.ルーロー、DB.リチャードソン、E.カルディス、RD.ダニエルズ、M.ジリーズ、JA.オヘーガン、GB.ハムラ、R.ヘイロック、M.モワツソニエ、M.シュバウワー・ベリガン、I.ティエリ・シェフ、A.ケスミニエン
(最終ページに所属記載)

CRSP 2016

2016年10月8日

INWORKSは国際がん研究機関(IARC)倫理委員会より承認済み

免責事項：この研究の所見・結論は著者のものであり、必ずしも国立労働安全衛生研究所(NIOSH)の見解を示すものではない

金銭的利益相反：なし

➤ 謝辞

一部資金提供：国際がん研究機関(IARC)、英国公衆衛生庁(PHE)、国立労働安全衛生研究所(NIOSH)、アメリカ合衆国エネルギー省、放射線防護・原子力安全研究所(IRSN)、アレヴァ(AREVA)、フランス電力(EDF)、アメリカ疾病管理予防センター(CDC)、日本国厚生労働省

英国公衆衛生庁は、放射線業務事業者登録(NRRW)に参加した全ての機関と人々の協力、及びNRRWステアリンググループの継続的な支援に感謝します。

INWORKS 背景

- 電離放射線(IR)被ばくリスクに関する原子力施設労働者と公衆の防護基準は主に、1945年の広島・長崎原爆の日本人生存者の疫学研究に基づいている
- これらの研究により、電離放射線による白血病、及び固形がんの過剰が明らかになった
- しかし、生存者コホートの被ばくパターン（急な高線量被ばく）は原子力施設労働者・住民が通常うける被ばく（長期にわたる低線量被ばく）と違う
- 長期にわたる低線量の電離放射線被ばくに関する健康リスクの評価はいまだ正確さを欠く

INWORKS 背景

2000年代に、15カ国の原子力施設労働者のデータが国際的な研究のために集められた (*Cardis et al., BMJ, 2005*)

- この研究で、電離放射線量による固形がんの過剰が明らかになった
- フォローアップ期間が短かったため、研究の信憑性が低かった

2011年、「原子力施設労働者国際研究プログラム」(INWORKS) が新たに始まった

- 多数の対象者
- 長期間にわたるフォローアップ (観察)

INWORKS アプローチ

- 原子力施設労働者のコホート研究
- INWORKS コンソーシアム
 - 調整：IARC
 - コホート提供：IRSN (フランス), PHE (イギリス), NIOSH (アメリカ)
 - 専門知識：UNC (アメリカ), CREAL (スペイン)
- 2011年にプロトコル承認
- データ（及び分析）はIARCにて保管
- 全パートナー機関が分析に貢献

INWORKS 目的

長期にわたる低線量の電離放射線被ばくによるがん・がん以外の疾患の致死リスクを数量化する

- ? 原子力施設労働者の積算外部線量と固形がん・白血病の致死率の線量リスク関係はどのようなものか?
- ? 原子力施設労働者の線量リスク関係は、原爆生存者のフォローアップから得られた関係と類似しているか?
- ? 現在の放射線防護システムに関して、結果はどのようなことを示すか?

INWORKSの一般的手法

方法

3カ国における原子力施設労働者コホートの致死率の分析を収集

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE



全国コホート

n = 59 003



Public Health
England



放射線業務従事者登録

n = 147 866

National Institute for
Occupational Safety and Health



複合コホート

n = 101 428

最低1年勤務し電離放射線の外部被ばく（個人線量計）をモニターされた労働者

- 原子力・新エネルギー庁 (CEA)
- アレヴァNC (AREVANC)
- フランス電力(EDF)

- 英国原子力公社
- 英国核燃料会社
- ブリティッシュ・エナジー、マグノックス株式会社
- 核兵器機関
- 国防省

- ハンフォード・サイト
- アイダホ国立研究所
- オークリッジ国立研究
- ポーツマス海軍造船所
- サバンナリバー・サイト



International Agency for Research on Cancer
Centre International de Recherche sur le Cancer

労働者 308,297人

方法

致死率フォローアップ

- 2001年（イギリス）、2004年（フランス）、2005年（アメリカ）まで
- 国家登録簿から生存状況と死因の情報を取得

線量測定

- 3つのコホート全てに同じ線量測定方法を使用
- 記録されたガンマ線量は、推定個人線量 $H_p(10)$ に変換
- 推定臓器線量（結腸、肺、赤色骨髄、女性胸部）
- 特徴のある不正確性（線量測定のタイプ、モニタリング期間など）
- 中性子・内部被ばくした労働者のフラグ付け

方法

統計分析

- 主な交絡因子(年齢、性別、国など) の回帰モデルコントロール

積算線量による致死率の推定

$$RR(dose) = 1 + \beta \times dose$$

β は過剰相対リスク(ERR)の推定値

電離放射線被ばくから死亡までの誘発・潜伏期間のため、積算線量にタイムラグを設けた： 2年または10年

感度解析

- 線量反応の形、限られた線量範囲、国別影響など

結果

結果 – INWORKSコホートの特徴、1943-2005

労働者数	308 297	
男性労働者	87%	
出生年	1873-1983	
平均勤務年数 (SD)	15	(11)
最終観察時の平均年齢 (SD)	58	(15)
平均フォローアップ年数 (SD)	27	(12)
合計人年(百万)	8.2	
生存状況		
生存	236 913	(76.9%)
死亡	66 632	(21.6%)
	固形がん	17 957
	白血病 (慢性リンパ性白血病以外)	531
	循環器系疾患	27 848
移住・行方不明のためフォローアップ不可	4 752	(1.5%)

結果 – INWORKSコホートの特徴、1943-2005

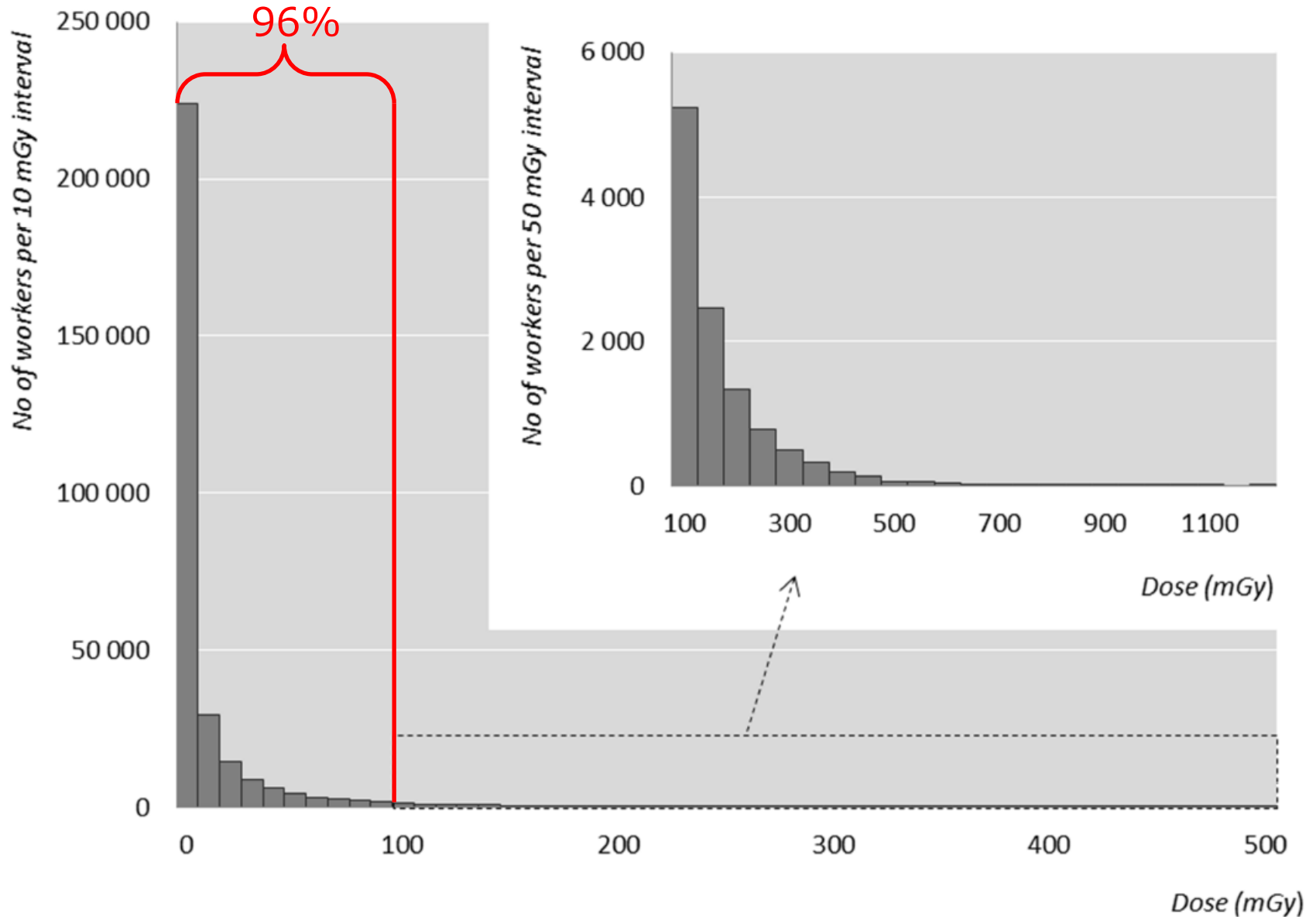
コホート参加者の個人線量の分布

	$H_p(10)$ 線量 (mSv)	結腸線量 (mGy)	RBM線量 (mGy)
年間線量			
平均	1.73	1.20	1.09
積算線量			
平均 (範囲)	25.2 (0.0, 1 932.5)	17.4 (0.0, 1 331.7)	15.9 (0.0, 1 217.5)
中央値 (IQR)	3.4 (0.4, 18.4)	2.3 (0.3, 12.8)	2.1 (0.3, 11.7)

0と記録された線量も含む。RBM = 赤色骨髄、IQR =四分位範囲 (25パーセンタイル値、75パーセンタイル値)

結果 – INWORKSコホートの特徴、1943-2005

労働者の積算RBM線量の分布



リンパ腫・造血器腫瘍に関する結果

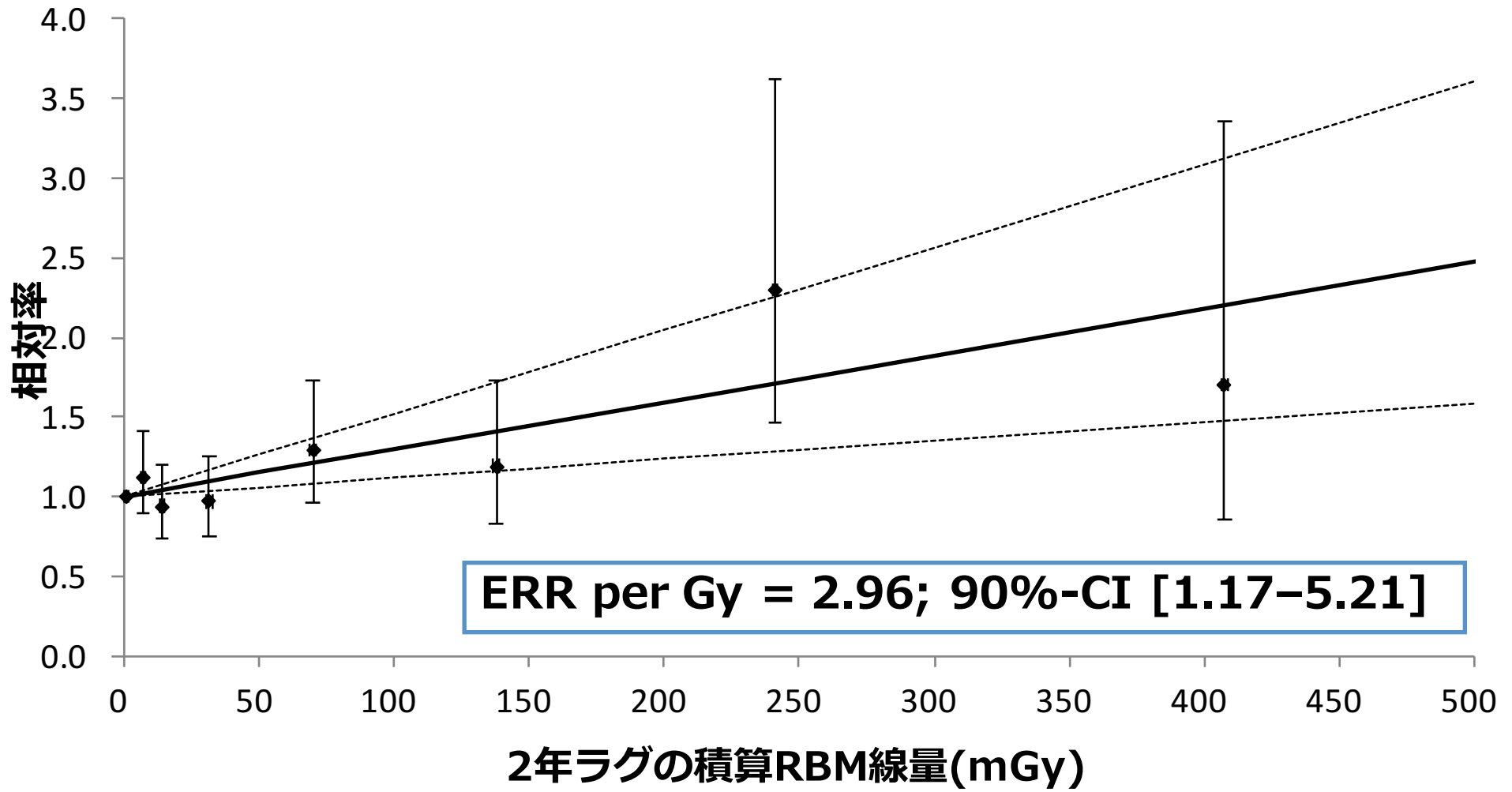
結果 – リンパ腫・造血器腫瘍

積算RBM線量GyあたりのERR

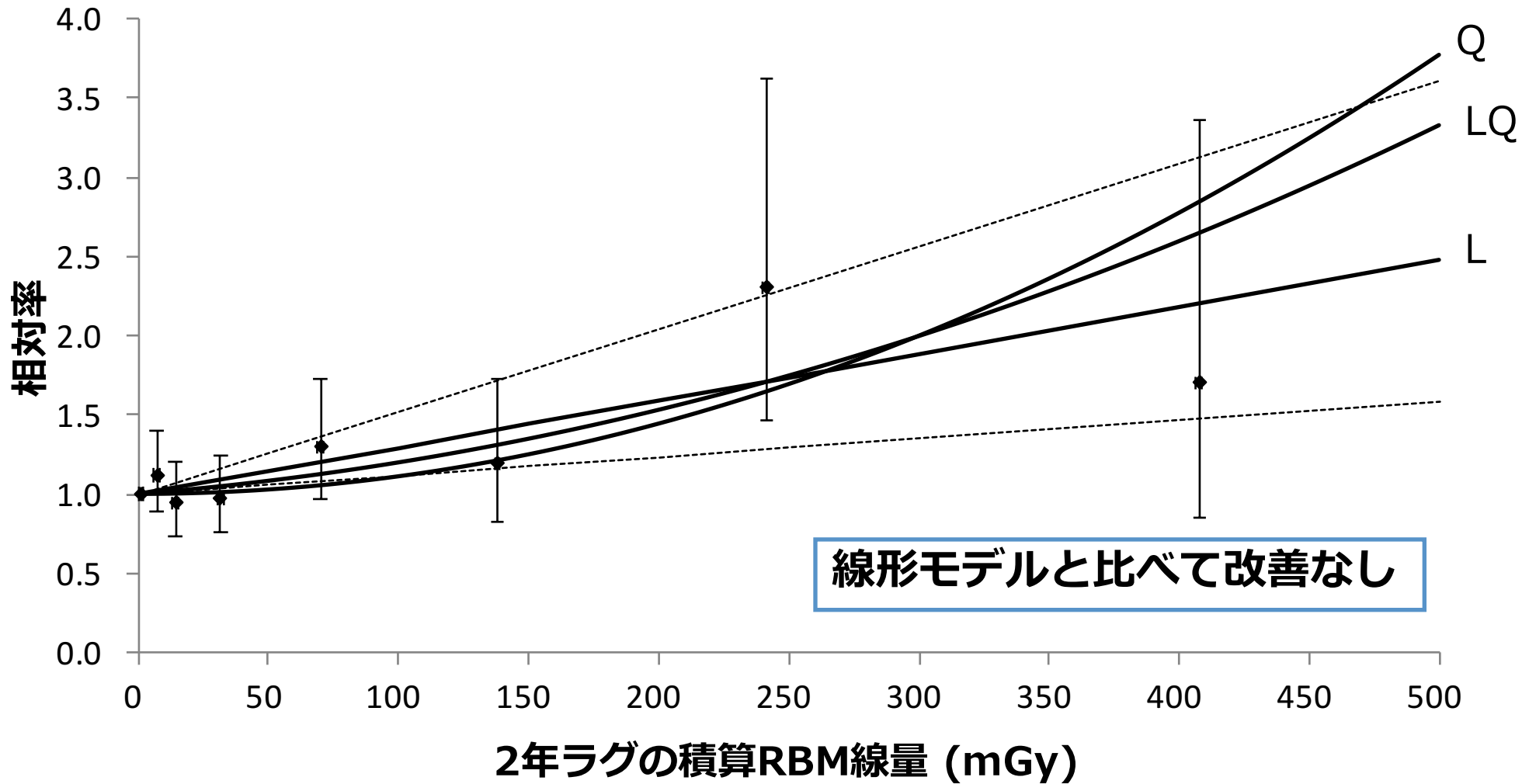
死因	死亡件数	GyあたりのERR	(90%-CI)
CLL*以外の白血病	531	2.96	(1.17–5.21)
慢性骨髄性白血病*	100	10.45	(4.48–19.65)
急性骨髄性白血病*	254	1.29	(-0.82–4.28)
急性リンパ芽球性白血病*	30	5.80	(ne–31.57)
CLL*	138	-1.06	(ne–1.81)
多発性骨髄腫**	293	0.84	(-0.96–3.33)
非ホジキンリンパ腫**	710	0.47	(-0.76–2.03)
ホジキンリンパ腫**	104	2.94	(ne–11.49)

CLL=慢性リンパ性白血病、 ne=評価なし * 2年ラグ前提 ** 10年ラグ前提

結果 – CLL以外の白血病リスクとRBM線量

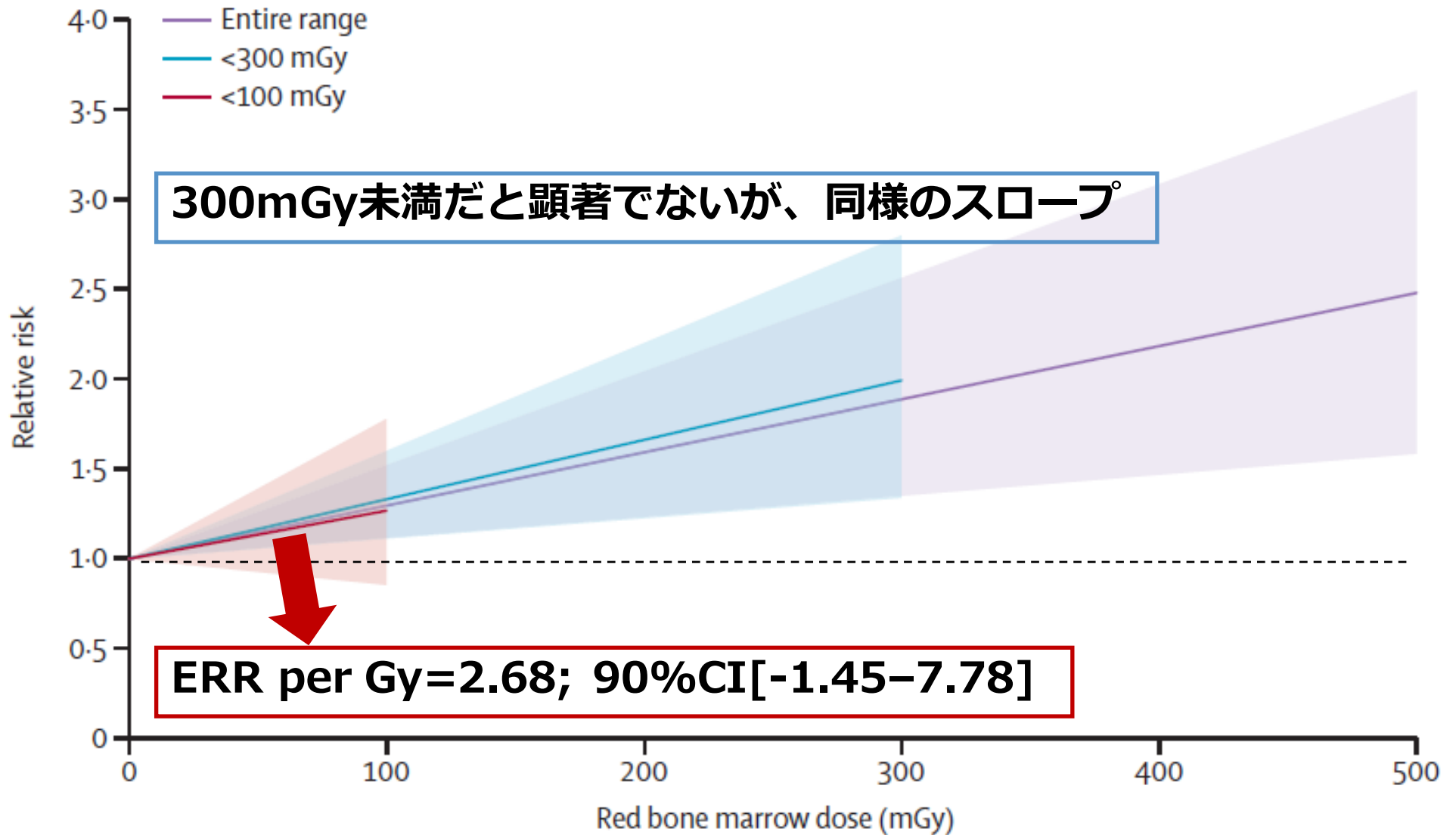


結果 – CLL以外の白血病リスクとRBM線量



線形モデルと比べて改善なし

結果 – 制限されたRBM線量範囲での白血病リスク



結果 – CLL以外の白血病リスクに関する感度解析

- 線量反応は、非線形（二次式）モデルを加えても特に改善されなかった
- 国による不均質性は小さかった
- 異なるラグ前提でも結果は特に変わらなかった
- 中性子被ばくした労働者を除外してもERRは変わらなかった
 - ERR per Gy=4.19; 90%-CI [1.42–7.80]
- 内部汚染について調整をした場合もERRは変わらなかった
 - ERR per Gy=3.39; 90%-CI [1.39–5.93]

結果 – 白血病リスク、過剰死亡の解釈

ERRはGy毎で示される

- 同じように、非CLL白血病の推定ERRは10mGy毎で示すことができ、これは労働者の平均値を示すのにより適している
- ERR per 10 mGy=0.03; 90%-CI [0.01-0.05]
- 10 mGyの被ばくにより、がんのベースラインリスクは1.03倍になる

線形ERRモデルの場合、非CLL白血病の推定過剰死亡数

- 531死亡中、31過剰死亡

研究対象人口中、電離放射線被ばくによる白血病による死の追加的可能性

- \approx 10,000人中1人死亡

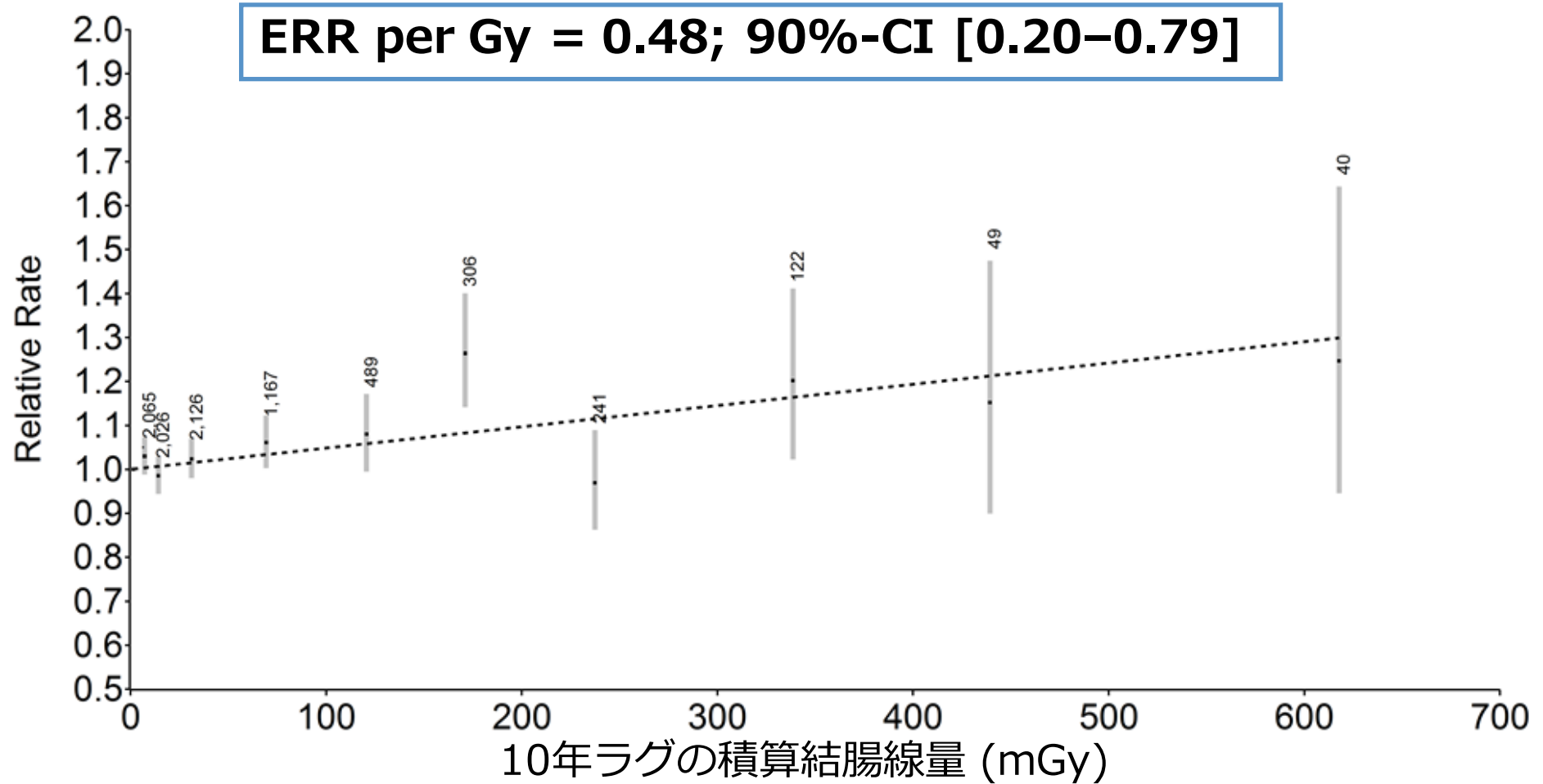
白血病以外のがんのリスク

結果 – がんのリスクと結腸線量

10年ラグ前提におけるがんによる死亡とGyあたりのERR

死亡理由	死亡件数	GyあたりのERR (90%-CI)
全てのがん	19 748	0.51 (0.23–0.82)
白血病以外の全てのがん	19 064	0.48 (0.20–0.79)
固形がん	17 957	0.47 (0.18–0.79)
肺がん以外の固形がん	12 155	0.46 (0.11–0.85)

結果 – 白血病以外のがんのリスクと結腸線量



結果 – 白血病以外のがんのリスク、過剰死亡

10年ラグの 積算結腸線量(mGy)	平均線量	人年 (1000)	観察	過剰
< 5	0.6	6089	10 433	5.4
5-<10	7.2	595	2 065	7.1
10-<20	14.3	545	2 026	14.3
20-<50	31.7	533	2 126	32.2
50-<100	70.1	257	1 167	37.9
100-<150	121.7	95	489	27.0
150-<200	172.1	46	306	20.3
200-<300	240.6	39	241	29.2
300-<400	341.4	14	122	16.9
400-<500	442.3	5	49	9.1
500-	630.8	4	40	9.8
合計	--	8 222	19 064	209.2

寄与する粗率 $209.2 / 308\,297 \approx 10,000$ 人中7人

結果 – 制限された結腸線量範囲における白血病以外のがんのリスク

10年ラグ積算線量範囲(mGy)	GyあたりのERR	90%-CI
線量範囲全体	0.48	0.20–0.79
0–200	1.04	0.55–1,56
0–150	0.69	0.10–1,30
0–100	0.81	0.01–1,64

結果 – 白血病以外のがんに関する感度解析

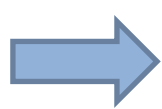
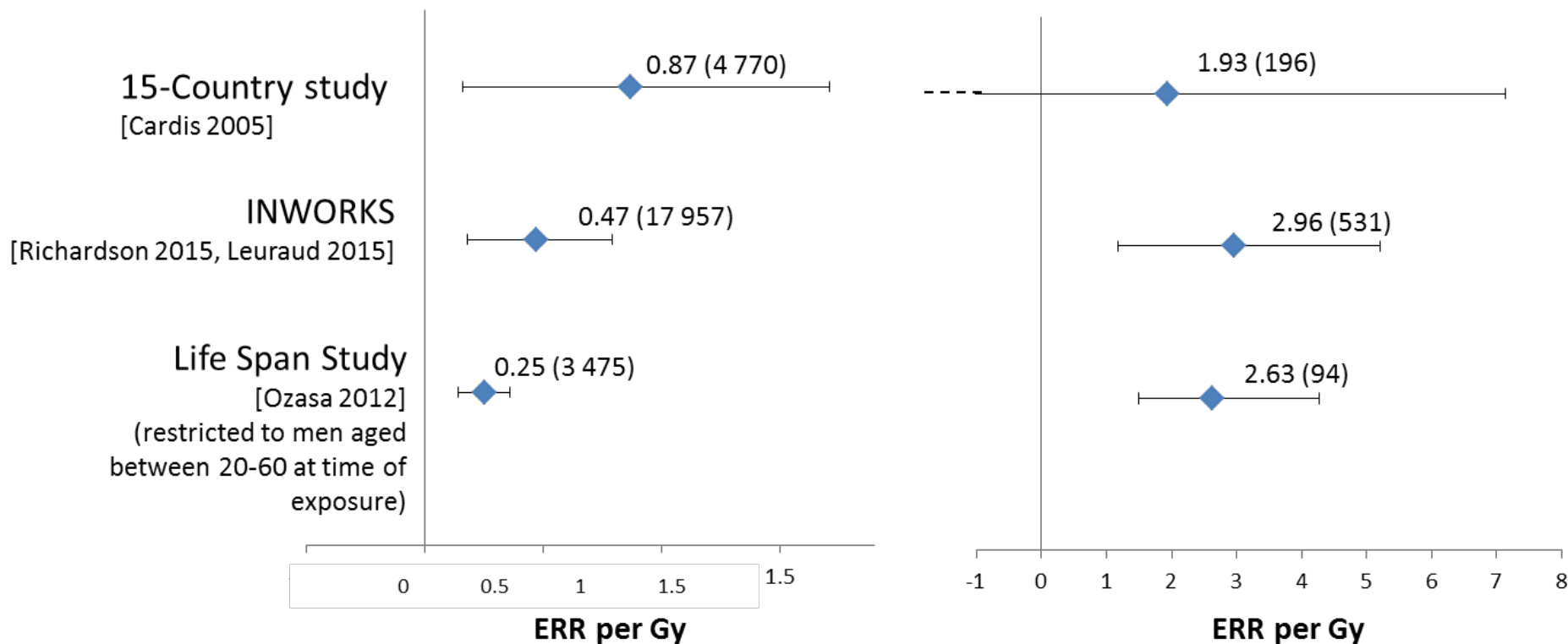
- 線量反応は、非線形（二次式）モデルを加えても特に改善されなかった
- 国ごとの不均質性の証拠なし
- 異なるラグ前提でも結果は特に変わらなかった
- 中性子被ばく労働者以外：ERR per Gy=0.55; 90%-CI [0.17–0.95]
- 内部汚染について調整：ERR per Gy=0.46; 90%-CI [0.17–0.78]

他の研究との比較

線量リスク関係の一貫性

Solid cancers

Non-CLL leukemia



INWORKSで得られたGyあたりの推定ERRは、寿命調査(LSS)で得られた数値に近かった

議論・結論

INWORKSの強みと限界

限界

- 生存率の高いがんについて、致死率研究は理想的でない
- フラッグの不的確性（中性子、汚染）
- 線量の不明確性（リポーティングの制限、測定ミス）
- 非職業的被ばくに関する情報がない
- 他のリスク要因（ベンゼン、喫煙など）に関する情報がない
- フォローアップ終了時の年齢がまだ限られている（平均58歳）

強み

- 正確性の高い職業的線量
- 主にガンマ線（確かな臓器線量）
- 大規模コホート、長期フォローアップ：信憑性↑（820万人年 vs. 寿命調査(LSS) 3.3）
- 3カ国で標準化されたプロトコル
- 緻密な統計分析（認知された方法論、様々なパートナー、様々なモデリング手法の使用、感度分析）

結論

- INWORKSは、長期にわたる低線量の外部放射線被ばくに関する線量リスク関係を示すことが可能
 - 顕著な線量反応ががん（固形がん、白血病）に関して観察された
 - 一時的因子の影響に関する分析（被ばく時の年齢、被ばくからの時間）：ジャーナルに原稿投稿
 - がん以外の疾患の分析：ジャーナルに原稿投稿
- 数十mGy以下の場合、線量リスク関係は顕著でなくなるが、リスク係数は特に変化がない
- 導き出された寄与リスクは小さい

結論

- INWORKSのリスク係数は、原爆生存者の研究から得られたものと類似している
- これらの結果は、現在の放射線防護システムの主な前提の一つに適合している
 - 急な高線量被ばく、長期にわたる低線量被ばくで得られた関係性の外挿法的推定
- これらの結果は、長期にわたり低線量の電離放射線を被ばくしている公衆の放射線防護の合理性を示している
- これらの結果は、放射線生物学研究と相補するものである

出版物

- G.B. Hamra et al. Cohort Profile: The International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Int. J. Epidemiol.* 2015 Jul 6. pii: dyv122. doi: 10.1093/ije/dyv122.
- I. Thierry-Chef et al. Dose estimation for a study of nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States of America: methods for the International Nuclear Workers Study (INWORKS). *Radiat. Res.* 2015; 183(6):632-42 .
- K. Leuraud et al. Ionizing Radiation and Leukaemia and Lymphoma: Findings from an international cohort study of radiation-monitored workers (INWORKS). *The Lancet Haematol.* 2015 July; 2: e276-e281.
- D.B. Richardson et al. Solid cancer risk among Nuclear Workers in France, the United Kingdom, and the United States: The INWORKS Project. *BMJ* 2015; 351: h5359.

INWORKS 共同研究者



D. ローリエ
K. ルーロー



Public Health
England

M. ジリーズ
R. ヘイロック
J.A. オヘーガン



R.D. ダニエルズ
M. シュバウアー・ベリ
ガン

International Agency for Research on Cancer



A. ケスミニエン
M. モワツソニエ
I. ティエリ・シェフ
G. ハムラ



D.B. リチャード
ソン



centre for research
in environmental
epidemiology

E. カルディス