

低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的評価手法の再考

H29.3.6rev1 川上 博人
元原子力安全基盤機構
特別研究顧問 NV 研究所

はじめに

低線量域長期被ばくの発がんリスクについては、これまで多くのコホート調査研究の成果が報告されているが、明確な合意形成に至っていない。英国、仏国及び米国で行われた原子力業務従事者の国際的コホート調査研究（International Nuclear Workers Study ; 以下 INWORKS という）^{1,2}や日本の放射線影響協会（以下放影協という）の疫学的調査研究^{3,4}においては、両者を合計すると原子力放射線業務従事者、約 50 万人、約 1100 万人に及ぶ調査結果があるにも関わらず、低線量域長期被ばくの発がんリスクの有無についてすらコンセンサスが得られていない。即ち、INWORKS の研究においては、低線量域でも有意な影響があるとしているが、放影協の研究では、一部の疾患に見られる死亡率と累積線量との関係は、喫煙などの放射線以外の要因による交絡の影響を含む可能性が高く低線量域の放射線が影響を及ぼしているとは結論付けることはできないとしている。

このような異なる結論をもたらす要因について、筆者はこれまで既往のコホート調査研究の手法等を分析して、主たる原因は次のような諸点にあることを明らかにした⁵。

- ・累積線量は年齢と共に増大し年齢と相関関係にあるため、累積線量の影響が年齢の発がんリスクに及ぼす影響から明確に分離されていない。
- ・コホート調査研究に汎用的に用いられている統計解析コード EPICURE の AMFIF⁶は、各々独立した要因による発がんリスクに及ぼす影響を分析するコードであり、累積線量と年齢のように相互に相関関係がある場合には正しい解が得られない。
- ・コホート調査研究における統計的手法は、AMFIT に限らず累積線量の影響を示す関係式（指数近似あるいは線形近似等）における未知のパラメータを、調査データに最も良く一致するように統計的手法に基づき設定するものであり、関係式が変わればそれに応じて異なる結果をもたらすので、関係式の形態の科学的妥当性が最も重要である。
- ・同じ手法を用いてコホート調査研究を継続する限り、ブレークスルー的改善が得られることは期待できないので、新たな関係式の形態を科学的に模索するためにも、既往のコホート調査研究のデータの公開し、関係分野の知見を共有しながら広く検討していくことが最も重要である。

本資料は、「低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的有意性 について一年齢依存性の取扱いの重要性」⁵に関するこれまでの主張の要約を再掲するとともに、原子力放射線業務従事者のコホート調査研究のデータが開示されていないため、広く公開されている広島・長崎の被ばくデータの低線量域のデータを用いて、線量影響評価における年齢依存性の統計処理の重要性を提示するとともに、具体的な統計的評価手法の再考案を例示し、新たな研究の必要性に関する認識を共有することを目的としたものである。

累積線量の発がんリスクに対する影響について正しく認識することが、原子力安全文

化、延いては科学的合理性に基づく原子力安全確保の出発点と思われ、多くの原子力研究者に積極的研究を呼び掛けるものである。また、若い研究者が自分自身で確かめるための参考に、本資料のための検討資料を添付資料にまとめている。結論に影響するような間違いもあるかも知れないが、少しでも参考になれば幸いである。

目次

1. 既往の低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的手法の課題と限界
 1. 1 既往のコホート調査研究の統計的手法の概観
 1. 2 低線量域長期被ばくの発がんリスクの年齢依存の評価手法の重要性
 1. 3 AMFITによるERRの評価手法の限界と再考の必要性
2. コホート調査データのばらつき対処法と年齢依存性の取扱改善法
 2. 1 年齢区分の詳細化と低線量域だけのデータに基づく解析
 2. 2 データのばらつきを補完する移動平均法の採用
 2. 3 年齢依存性の評価手法の現状と改善策
3. 線量影響無し集団と被ばく集団の死亡率の差異の評価手法
 3. 1 評価手法の手順
 3. 2 線量影響無し集団の年齢依存性
 3. 3 線量影響無し集団と被ばく集団の死亡者数差異を用いた評価の事例
 3. 4 AMFITによる死亡者数の差異解析の例
 3. 5 死亡者数の差異の評価手法の課題
4. 今後の課題
 4. 1 コホート調査データの公開
 4. 2 発がんリスクに対する放射線影響の医学的・疫学的研究成果のモデル化

謝辞

添付資料

- web appendix 1 癌死亡率（1958-2014年）年代別分析.xlsx
- web appendix 2 EPICURE Excel 計算モデル.xlsx
- web appendix 3 LSS14 データ年齢移動平均.xlsx
- web appendix 4 LSS14mail 年齢依存性比較.xlsx
- web appendix 5 死亡率年齢依存性の近似式.xlsm
- web appendix 6 LSS14 線量による死亡率予測.xlsx

1. 既往の低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的手法の課題と限界

1. 1 既往のコホート調査研究の統計的手法の概観

低線量域長期被ばくの発がんリスクに係る統計的手法については、国際放射線防護委員会(ICRP)の閾値なしの線形モデル(LNT)の概念を、低線量域まで外挿することが妥当か否かを統計的に判断することを目的に、線形1次近似における過剰相対リスク(ERR)を用いて評価する方法が国際的に用いられている。

既往の代表的なコホート調査研究の低線量長期被ばくの発がんリスクの評価結果を広島・長崎の被ばくデータ⁷と比較して表 1-1 にまとめて示す。

表 1-1 既往にコホート調査研究の ERR に関する比較

	観察死亡数 (上段;全悪性新生物*1、下段;白血病)	過剰相対リスク (ERR) の推定値 (括弧内は信頼区間) (上段;全悪性新生物*1、下段;白血病)	観察期間、(論文発表年度)
①INWORKS (仏国、英国、米国原子力業務従事者)の解析*2	19,064	0.48/Gy (90%CI 0.20 to 0.79)	1944-2005
	531	2.96/Gy (90%CI 1.17 to 5.21)	
②日本の放影協の原子力業務従事者調査(第V期調査)*3	1,421 (喫煙調査対象者)	喫煙調整後 有意差なし (p 値*3=0.327) 0.36/Sv (90%CI-0.79,1.50)	1991-2010
	207	有意差なし (p 値=0.575) -0.27/Sv (90%CI -4.07,3.52)	
③広島・長崎被ばくデータ調査(LSS14)*4	10,929*5	0.47/Gy (95% 0.38,0.56)	1950-2003
	163 (男性)	4.6 (95% 3.0,6.9)	
	155 (女性)	3.9 (95% 2.5,6.1)	
*1:白血病を除く全悪性新生物、*2:参考文献1及び2参照、*3:参考文献3参照、*4:参考文献7参照、*5:全固形がんを対象			

ERRは発がんによる死亡率がポアソン分布に従うことを前提に、死亡率 λ を線量(Z)の1次式で近似して、この近似式の尤度が最大になるように、Zの係数(β)とそれぞれの影響因子(Si)の係数(α_i)を求めるものである。ここで β をERRと呼ぶ。

$$\lambda(\alpha_i, \beta) = \lambda_0(\alpha_i, S_i) \times (1 + \beta Z) \dots \dots \dots (1)$$

ERRは他の影響因子による値を基準にした補正係数であるため、絶対値を示すものでなく線量による過剰リスクを示す値であるが、表 1-1 に示すとおり①INWORKSのERRと③広島・長崎被ばくデータ調査のERRが類似した値を示している。これがINWORKSの報告書¹において、ICRPのLNTの概念をサポートする大きな要因となっており、また、この報告書が、米国原子力規制委員会(NRC)がLNT見直しの必要性について検討した結果、当面の間新たな科学的知見が得られるまで、現行のLNTモデルに基づく規制を継続するのが妥当であるとの結論に至った大きな要因となっている⁸。

このような手法自体について、その妥当性を論じた論文は少ないが、濱岡豊氏は情報

を区分別に集約化し層化処理等を行うことは情報量の消失に繋がるとして、統計的問題を整理しつつ、個別データを重視して広島・長崎被ばく者データの再分析を行ってLNTを選択することは妥当と結論付けている^{9,10}。

ここでは層化処理に伴う情報量喪失を認識しつつも、マクロな傾向把握の観点から発がんリスクの年齢依存性の取扱いの重要性について述べる。

1. 2 低線量域長期被ばくの発がんリスクの年齢依存の評価手法の重要性

年齢が発がんリスクに及ぼす影響については古くから研究されており、その代表例としてDollの論文¹¹が挙げられる。この論文は、英国で1950年と1951年に採取された疫学データに基づき年齢依存性を評価したものだが、死亡割合(100万人当たりの死亡者数)と年齢が、それぞれ対数で線形関係にあるとし、がん種別にその関係を整理している。この乗数は、がん種別に依存するが、男性においては年齢の5.2~6.3乗、女性においては5.0~6.5乗に比例することを示し、6乗則の仮説に基づく分析・評価を進めている。

我が国においては、がん情報サービス¹²において長期に亘りデータが整備されているが、このデータを用いて全固形がんの年齢依存性を暦年別に整理して図1-1及び図1-2に示す。(詳細 web appendix 1 癌死亡率 (1958-2014年) 年代別分析.xlsx 参照)

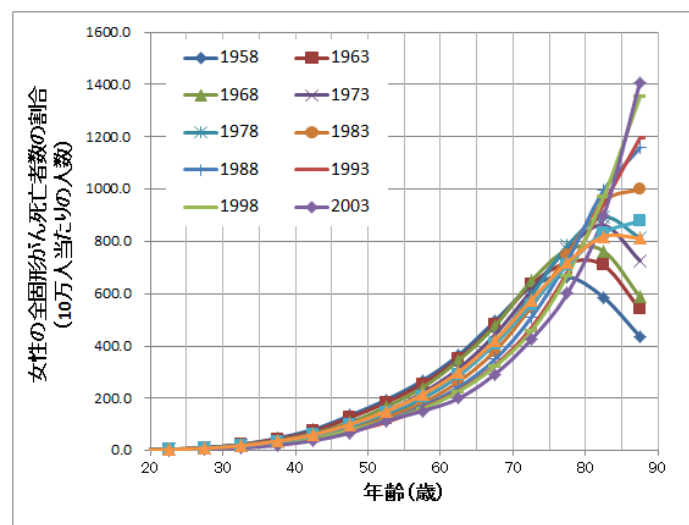
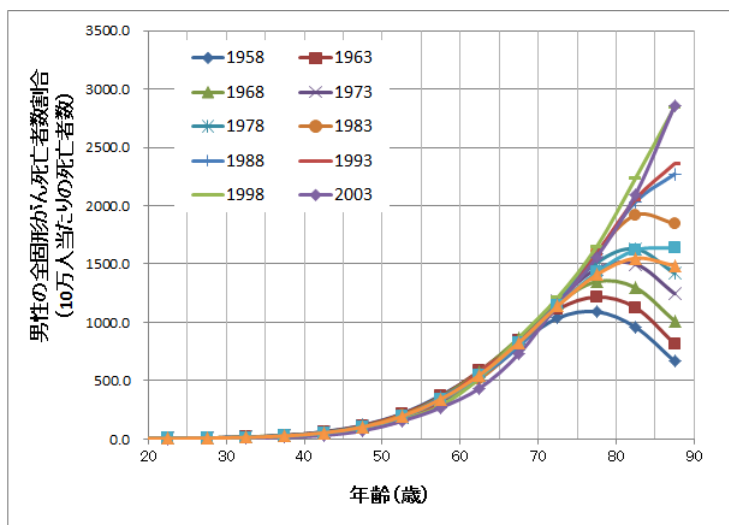


図 1-1 男性のがん死亡者割合の年齢依存性 図 1-2 女性のがん死亡者割合の年齢依存性

本図から、男性と女性では約2倍程度死亡者数割合が異なること、60歳以上になるとがんによる死亡者数割合が増大し、80歳以上の高齢になると死亡者割合はまた低下する傾向にあること、この傾向は暦年とともに変化し、近年になればなるほど高齢者の死亡者数割合は増大する傾向にあることが示されている。

コホート調査研究においては、年齢の影響は原則として5歳間隔でカテゴリー区分(層化)し、それぞれの層毎に影響を調整する層化調整を行う方法が一般的である。因みにINWORKSの調査¹においては若年層及び高齢層をまとめ全体で10分類、平均年齢58歳で、放影協の調査³では全体で17分類、平均年齢55.6歳となっている。

低線量域においても累積線量の影響が有意であると評価している INWORKS の調査においては、結論的に死亡率を $\lambda = \lambda_0 * (1 + 0.48/\text{Gy} * \text{累積線量 } Z (\text{Gy}))$ として評価している。観察されたがんによる死亡者数は 19,064 人、観察人年は 822 万人年で、この時の平均累積線量 20.9mGy であることを用いると、(1) 式より他の要因を含めた λ_0 が逆算され $2.30\text{E-}3/\text{年}$ となる。これらの値を用いると、0.48/Gy の ERR は平均的には、絶対値に換算して $1.1\text{E-}3 / (\text{Gy} \cdot \text{年})$ となる。

一方、がん情報サービスのデータを用いて、調査対象者の平均年齢にほぼ等しい 50-54 歳の区間と 55-59 歳の区間の 5 歳の差異に基づく死亡率の差異は、男性が $1.16\text{E-}3/\text{年} \sim 1.77\text{E-}3/\text{年}$ で、女性が $0.37\text{E-}3/\text{年} \sim 0.73\text{E-}3/\text{年}$ となっている。

この 5 歳の年齢差に基づく死亡率の差異と 0.48/Gy の ERR を用いた死亡率を比較すると、男性の場合には被ばく線量が 1 Gy の場合でも 5 歳の年齢差の影響の方が大きいことになり、ひとつの年齢カテゴリー内よりも小さな差異を分析しようとする試みで、土台無理な試みとなっている。女性の場合には数百 mGy の被ばくの場合に同様のことが言える。

従って、低線量域の長期被ばくが発がんリスクの評価を行うためには、5 歳間隔の層化調整では不十分で、より精緻な年齢依存性の取扱いが必須であることをまず認識する必要である。

1. 3 AMFIT による ERR の評価手法の限界と再考の必要性

コホート調査研究においては、前述したように死亡率算出とその評価式の統計的有意性を判定するため、統計処理解析コード EPICURE の AMFIT が一般的に用いられている。この手法については、INWORKS のコホート調査研究の筆者から別の論文¹³が発表されているが、基本的には下記のような手法である。

線量の影響を関数形 $\varphi(z, \beta)$ で与え、死亡確率関数を(2)式で近似する。 $\varphi(z, \beta) = 1 + \beta z$ として一次式で近似すれば(1)式と同じ ERR の形式となるが、必ずしも一次式に限定せず、多項式あるいは指数でも近似可能である。

$$\lambda(\alpha_i, \beta) = \text{Exp}(\sum_1^n \alpha_i S_i) \times \varphi(z, \beta) \dots\dots\dots (2)$$

但し、z は線量、S_i は n 個の影響因子で、 α_i 、 β はパラメータ

この式を前提に、死亡確率関数としてはポアソン分布に従うものとして、この式から対数尤度関数を求め、サンプルデータをベースに対数尤度が最大になるような未知の統計パラメータ (α_i 、 β) を算出する。

この解法手法で留意すべき点は以下の諸点である。

- ① 対数尤度関数で、影響因子と線量は各々独立であり、それぞれの係数 α_i と β も独立変数と見做し、尤度を最大するパラメータの値を求めるため偏微分する場合に、他は定数項として取り扱う。
- ② 結果として、独立変数 α_i と β の連立方程式を解く形に成り、 β が α_i に相関関係がある場合には、これを加味した解法になっていない。
- ③ α_i は相互に独立で、 $\partial U(\alpha_s) / \partial \alpha_i = 0 (i \neq s)$ と仮定している。

この解法の特徴は、数値計算のメモリ容量が少なく済み、この観点から階層化の層数に制限がないことで、大量のコホート調査データを取り扱うためには適しているが、年齢と累積線量等影響因子に相関関係がある場合には、必ずしも適切な解が得られない。

これを解析的に確認するために答が既知の数値解析上の仮想集団を設定し、Excel を用いて、AMFIT の結果との数値解析比較を行った（詳細は web appendix 2 EPICURE Excel 計算モデル.xlsx 参照）。

設定した仮想集団は、下記のとおりである。

- ① 年齢が 25 歳～69 歳の男性の集団で、その人数の分布は INWORKS と同じ平均年齢 58 歳、標準偏差 15 歳の正規分布に従う集団とし、年齢区分は 5 歳間隔で 9 分類する。
- ② がん死亡率は、日本のがん情報サービスのデータを用いて、100 万人当たりのがん死亡割合の常用対数(Y) を年齢の常用対数(X) の 1 次式で近似して、年齢依存のがん死亡率を設定する。
- ③ 全体の母集団人数と観察年数を仮定して、上記のがん死亡率に合致するように、AMFIT モデルに入力すべき観察死亡者数を逆算して設定する。
- ④ 累積線量については、がん死亡率に対する影響は全くないものとし、25 歳で 50mGy とし、その後毎年 10mGy 被ばくするものとし、これを 6 区分に分類する。

年齢区分の層化調整を行い、線量の指数関数近似を行った場合のがん死亡率 (EAR) を図 1-3 に示す。また、これと対比する形で、線量区分の層化調整を行い、年齢の指数関数近似を行った場合のがん死亡率を図 1-4 に示す。

本例の場合には、がん死亡率は年齢に 100%依存しているが、累積線量は年齢と 100%相関関係があるために、AMFIT の取り扱い上では、がん死亡率は年齢に依存しているのか、線量に依存しているのか区別できないので、指定された式を前提に尤度関数を最大にするパラメータを機械的に設定することになる。図 1-3 と図 1-4 を比較すると、線量で指数近似する場合には、この式をベースに残渣分が年齢で層化調整されることになり、年齢で指数近似する場合には逆になる。これにより近似する式の形態に大きく左右されることが確認できる。

これに対して、前述の同じ仮想集団について、AMFIT で年齢区分の層化調整を行い、線量に対する ERR を求めようとする、上記のように年齢と累積線量が完全な相関関係にある場合には収束解が得られない。

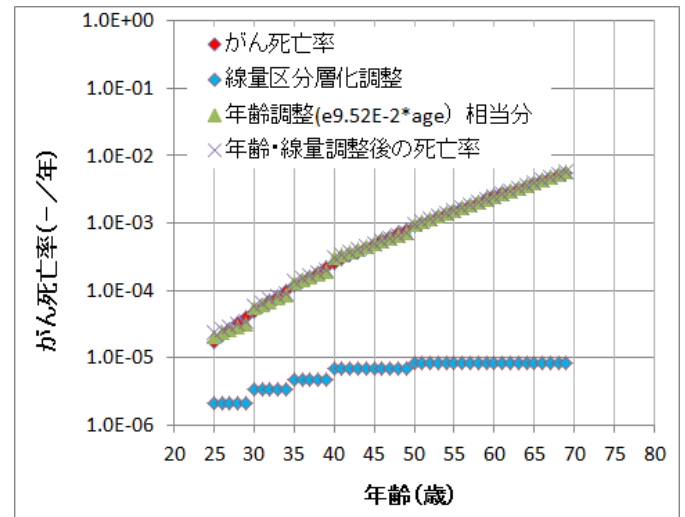
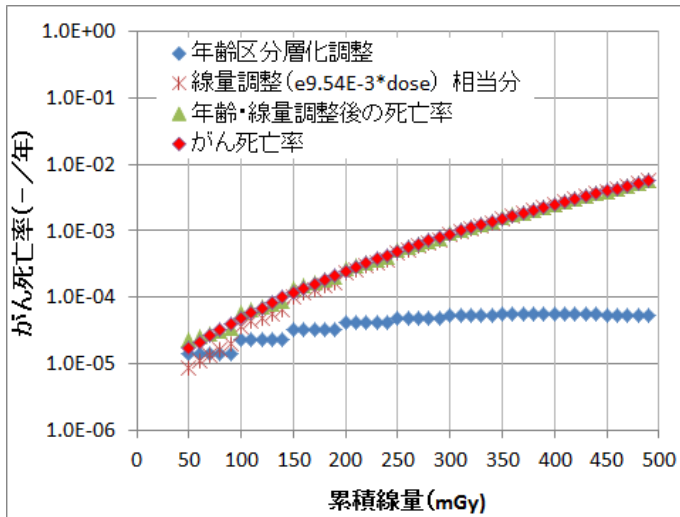


図 1-3 年齢区分層化調整後の線量影響指数近似 図 1-4 線量区分層化調整後の年齢影響指数近似

前述の例は、年齢と累積線量が完全な相関関係にある場合だが、年齢との相関の他に累積線量の独自の影響が混在するケースについて数値解析実験する。

この例は上記の④に代わり、線量区分を下記に変更したものである。

- ⑤ 年齢区分の分類は①と同じであるが、線量区分は 50mGy～300mGy を 5 分類し、各区分で 50mGy ずつ加算・増加するものとし、これに年齢に伴う累積線量を 1mGy / 年加算する。そして、累積線量により EAR として、 $1E-6 / (\text{mGy} \cdot \text{年})$ の影響があるものとする。

この集団に対して、AMFIT により累積線量に対する ERR を算出すると、 $3.7E-3 / \text{mGy}$ の値が得られ、年齢区分に対する層化調整の結果を含めて、全固形がん死亡率の年齢依存性の調整結果は図 1-5 に示す通りとなる。入力した累積線量による EAR は、 $1E-6 / (\text{mGy} \cdot \text{年})$ で、高齢者に対しては 5% 以下の影響しかないが、若年層に対しては 80% 以上の影響をもつレベルである。これに対して、AMFIT の解析においては、年齢の影響と累積線量の影響を明確に分類できず、累積線量による影響を過剰評価していることが図 1-5 の入力と出力の対比により読み取れる。これは、年齢区分内の差異は、累積線量の影響として $(1 + \text{ERR} \times \text{累積線量})$ という形で評価しているため、同一年齢区分内に年齢差があると、この影響は全て累積線量の影響に取り込まれるためである。

この AMFIT による解析結果を検証するために、前述した理論式に基づき、Excel のアドインソフト Solver を用いて ERR (β) を求めた。 β は (2) 式に示すように、 α_i と連立関係にあるので、繰り返し収束計算が必要だが、AMFIT の ERR と同じ $3.70E-3/\text{mGy}$ という値と β が無限大で尤度関数が最大になるという結果が得られた。

上記の点を総括すると、AMFIT において用いられている理論式は、あくまでも年齢や線量等が相互に独立な場合のみ有効で、累積線量のように相関関係がある場合には適切な値を与えないことを認識する必要がある、これを踏まえた上で、新たな評価手法を整備していく必要がある。

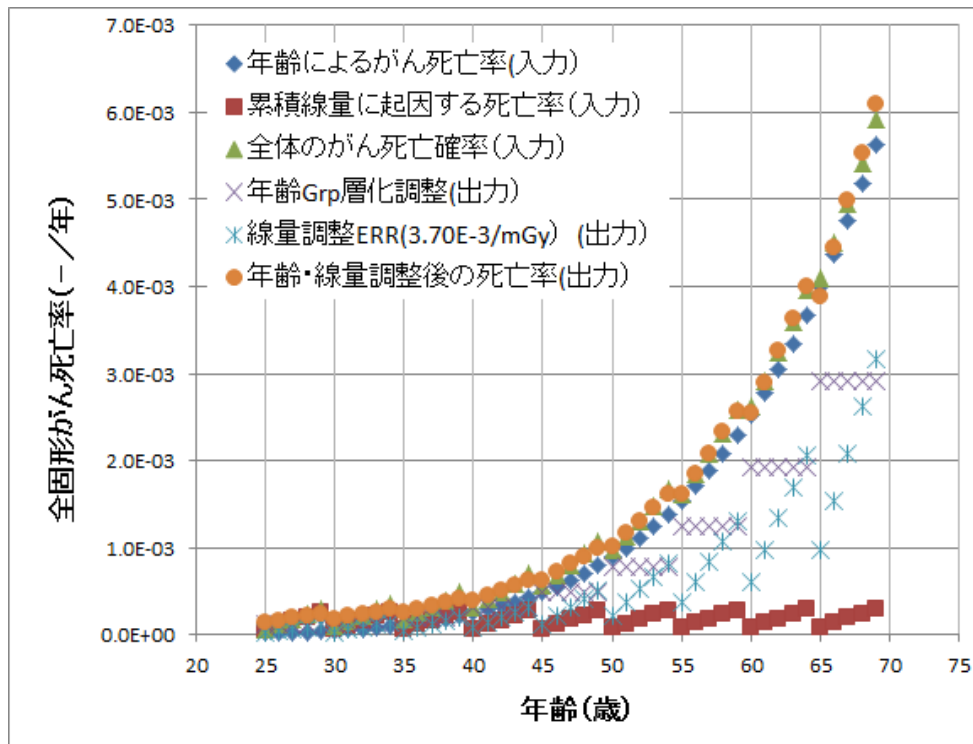


図 1-5 年齢と累積線量に相関関係がある場合の ERR の解析例

2. コホート調査データのばらつき対処法と年齢依存性の取扱改善法

現在公開されているコホート調査データは、広島・長崎の被ばくデータのみである。このデータは瞬時被ばくに基づくものであり、原子力放射線業務従事者のように累積線量の年齢依存性はないと思われる。しかし、年齢の高齢化に伴う年齢依存性の取扱いについては、類似の課題を抱えている。以下においては、この広島・長崎の被ばくデータを用いて、低線量域長期発がんリスクの年齢依存性について、第 1 章で述べた課題の解決策について検討する。

2. 1 年齢区分の詳細化と低線量域だけのデータに基づく解析

公益財団法人放射線影響研究所（以下放影研という）では、種々のがんの影響評価に資するために、ERR 算出について継続的に改善法の検討を行っている。その代表的な改善法⁷を用いて、年齢区分詳細化と線量範囲を低線量域に限定した場合の影響評価結果について表 2-1 に示す。

放影研の改善法の主な内容は、表 2-1 の下欄の近似式に示すように、都市、暦年、到達年齢の区分による層化調整の他に、被ばく時年齢は 30 歳、到達年齢は 70 歳を基準に規格化して、ERR に対する連続的な補正項として取り込み、男女の性別係数を設けて男女共通した考え方で ERR を算出している点である。表 2-1 におけるケース 1 は放影研と同一の解析モデル・条件で解析を行ったものであるが、その他のケースについては、それぞれデータセットのみを各ケースの条件に合致するように変更して解析したものである。

全線量域（ケース 1）においては、性別係数（ σ ）が正の 0.344 で女性の方が ERR の値が約 2 倍大きくなり、被ばく時年齢に対する係数（ τ ）は負の -0.35 で、年齢が 30 歳を基準にして 10 歳若いと 1.42 倍になり、到達年齢に対する指数（ ν ）は -0.86 で 70 歳よりも 10 歳高齢になれば 0.89 倍に減少し、全体として ERR は女性で約 2.5 倍になることを示している。このような解析に基づき、この論文では“被ばく時の年齢が若い人ほど、発がんリスクの影響は大きい”という結論を導出している。

表 2-1 全固形がんに対する ERR 算出の改善法における被ばく線量範囲と年齢区分の及ぼす影響

番号	被ばく線量範囲	線量区分数	年齢区分の区分方法	ERR(-/ Gy) (β) (95%CI) *1	性別係数(σ)	被ばく時年齢係数(τ)	到達年齢に対する指数(ν)
1	0～約 3Gy	22	均等区分	0.423 (0.322～0.525)	0.344	-0.35*2 (-0.52～-0.19)	-0.86 (-1.60～-0.06)
2			高齢詳細区分	0.418 (0.317～0.520)	0.348	-0.35 (-0.53～-0.20)	-0.87 (-1.64～-0.07)
3	0～125mGy	7	均等区分	0.027(p 値> 0.5)	-7.03	-1.33(p 値=0.22)	2.82(p 値> 0.5)
4			高齢詳細区分	0.016(p 値> 0.5)	-13.6	-1.27(p 値=0.22)	2.77(p 値>0.5)
5			高齢詳細区分	0.192(p 値> 0.5)	男性	-1.21(p 値=0.35)	0.714(p 値> 0.5)
6			高齢詳細区分	0.224(p 値> 0.5)	女性	0.279(p 値> 0.5)	-2.565(p 値> 0.5)

死亡要因：全固形がん
年齢区分
均等区分：0～100 歳まで 5 歳間隔と 100 歳以上の 21 区分、
高齢詳細区分：5～60 歳まで 5 歳間隔、90 歳まで 3 歳間隔、100 歳まで 2 歳間隔、100 歳以上の 27 区分
近似式： $\lambda_0(c, s, b, a) \times [1 + \beta_1 z \cdot \exp(\tau e + \nu \ln(a)) \cdot (1 + \sigma s)]$ ； β_1 、 τ 、 ν 、 σ はパラメータ、線量(z)、被ばく時年齢(e)； $e = (\text{age}x - 30) / 10$ ； $\text{age}x =$ 被ばく時年齢、対数規格化到達年齢($\ln(a)$)； $\ln(a) = \ln(\text{到達年齢} / 70)$ 、 $s = 2 * \text{sex} - 3$ （男性； $\text{sex} = 1$ 、女性； $\text{sex} = 2$ ）
層化調整要素：都市(c)、性別(s)、暦年(b)、到達年齢(a)
*1：被ばく時年齢を 30 歳、到達年齢 70 歳とした時の補正項を加味した ERR の値
*2：放影研のこの値は -0.29 (-0.41～-0.17) となっている。（原因不明）

これに対して、高齢者側を更に詳細区分を行ったケースにおいては、オリジナルケースと殆ど有意な差異は見られず、高齢詳細区分による改善は見られない。これは、詳細区分に伴い各年齢区分に属するデータ数が減少しばらつきが増大したためと思われる。

また、これを低線量域だけに適用すると、すべてのケースについてばらつきが顕著になり有意な結果は得られない。しかし、留意すべき点は男性と女性を区別した解析から解るように、被ばく時年齢に対する係数（ τ ）や到達年齢に対する指数（ ν ）は、男女で正負が異なり増減傾向が逆転することを意味しているので、図 1-1 及び図 1-2 から解るように、男性と女性は別々の取り扱う法が適していることを示している。

2. 2 データのばらつきを補完する移動平均法の採用

コホート調査研究は種々の要因に基づく死亡者数を分析して死亡率を求めることが出発点であるが、死亡は極めて稀であるので、母集団が小さければ死亡者数はランダムに近い様相を呈する。従って、年齢を細分化すれば、その年齢区分に属する母集団は小さくなり、死亡者数も不規則な挙動を示す。

図 2-1 に年齢毎の男性の全固形がんによる死亡率について、単年、3 年及び 5 年の加重移動平均（観察人年の重み付けを行った平均）の値を示す。本図に示すように、単年の平均死亡率は極めて大きなばらつきを示すだけでなく、5 年単位の周期的な変動挙動を示している。また、被ばく結腸線量に対する同様の値を図 2-2 に示す。年齢毎の結腸線量についても、何らかの特殊な原因に由来すると思われる 5 年単位の周期的な変動挙動が示されているが、5 年の移動平均を取れば比較的安定した傾向を示している。（詳細 web appendix 3 LSS14 データ年齢移動平均.xlsx 参照）

図 2-1 に示すように、高齢化に伴い年齢は死亡率に極めて大きな影響をもつが、コホート調査の結果に基づき年齢調整を行う場合には、単純に年齢区分を細分化して区分分けするのではなく、全体的傾向を把握できるように出来るだけランダムな要素を排除するデータ整理が必要である。図 2-2 は各年齢の結腸線量の加重平均の全線量区分の線量を示したものであるが、ここでも 5 年周期の特性が顕著に表れている。

広島・長崎のデータに基づく場合には、ばらつきの影響を軽減するため、5 年の移動平均に基づく調整が有効であると思われる。

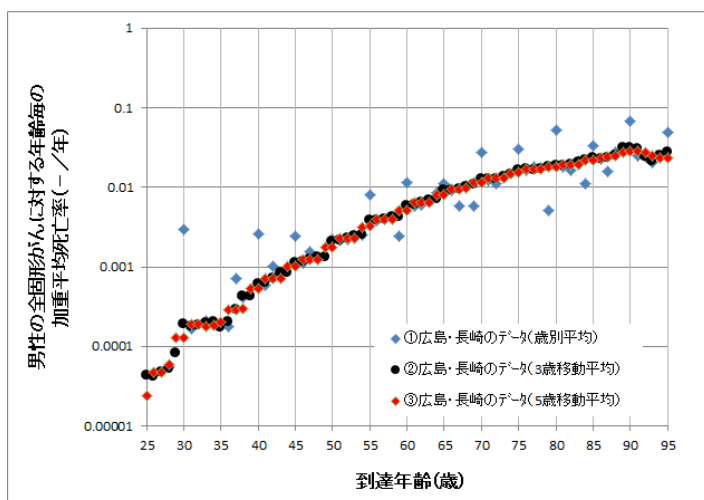


図 2-1 年齢の移動平均による死亡率の変化

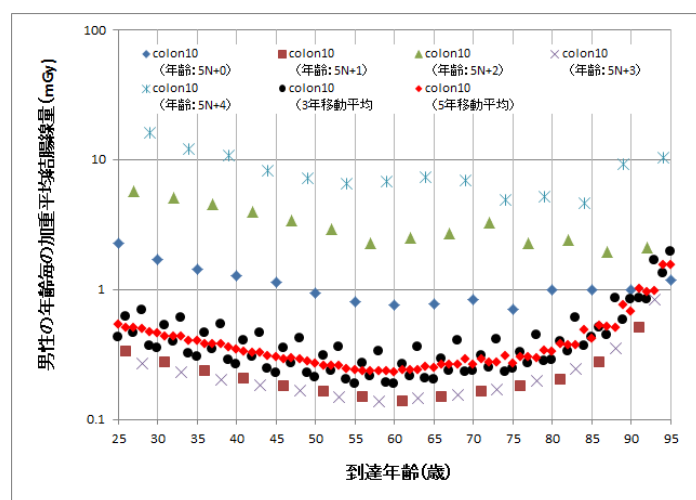


図 2-2 年齢の移動平均による結腸線量の変化

2. 3 年齢依存性の評価手法の現状と改善策

年齢と線量の影響を評価する手法として、これまで下記のような手法が用いられている。

- ① 年齢区分で層化調整して、線量の影響を線形一次近似（ERR）する。
- ② 年齢区分で層化調整して、線量の影響を関数（多項式や指数⁷）近似する。
- ③ 年齢区分で層化調整する他に、線量の ERR に対して年齢による補正を行う。（放影研による表 2-1 に示す方法）
- ④ 年齢区分で層化調整する他に、ある特定の線量にて近似する指数の係数を切り替えるスプライン関数⁷を用いて近似する。（ここでのスプライン関数はある特定の値（ a_0 ）を基準にその値（ a ）の対数 $\ln(a/a_0)$ を求め、 $a < a_0$ の場合には無視する関数で、結果として a_0 の上下で異なる係数を用いることができる。）

これに対して、年齢と線量の関係を逆転して整理する次のような方法もある。

- ⑤ 線量区分で層化調整して、年齢の影響を指数近似する。（1.3 項で述べた事例）
- ⑥ 線量区分で層化調整して、年齢の影響をある特定年齢で切り替えるスプライン指数近似する。

この中の代表的な手法を用いて、広島・長崎データの男性の全固形がんに適用した場合の相互比較を図 2-3 及び図 2-4 に示す。この解析においては、年齢と線量以外の交絡因子は全て無視し、両者の関係のみに着目した。（詳細 web appendix 4 LSS14mail 年齢依存性比較.xlsx 参照）

図 2-3 は広島・長崎のデータの単年及び 5 年移動平均のデータと AMFIT による計算結果を比較したものである。

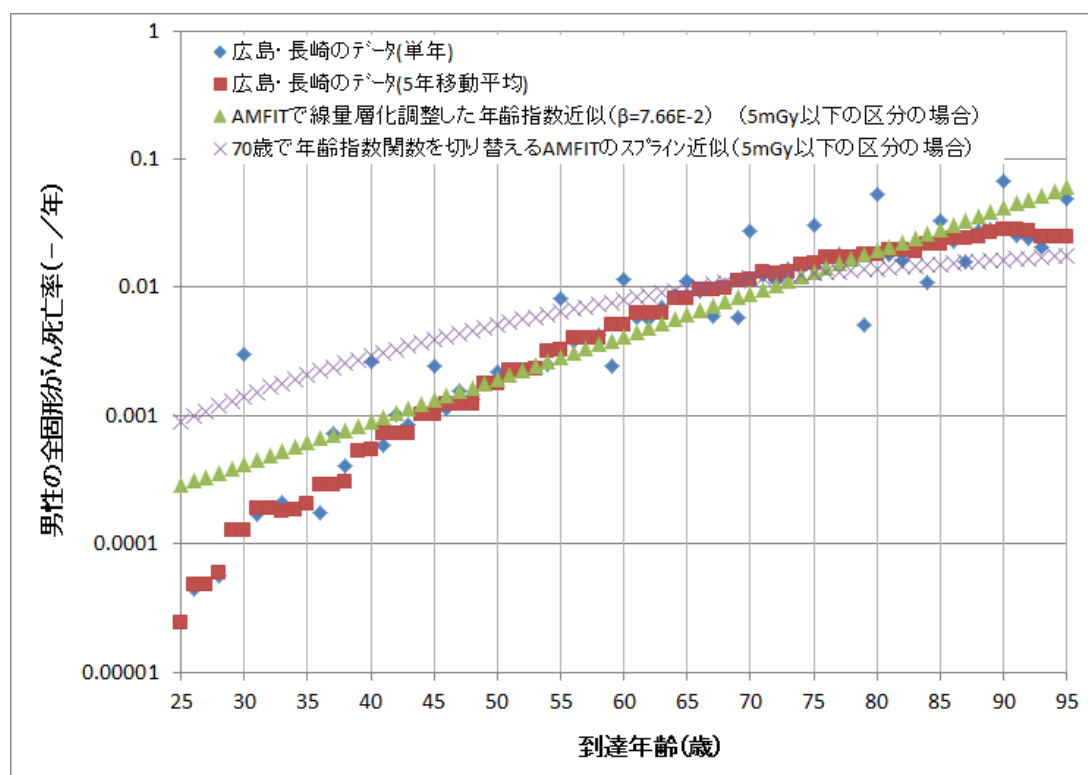


図 2-3 男性の全固形がん死亡率の年齢依存性

全固形がんの 5 歳移動平均は単年の値と比較してばらつきも少なく、90 歳程度までは単調上昇する傾向を示している。AMFIT で線量層化調整後の年齢指数近似曲線と 70 歳で変わるスプライン関数を用いた年齢指数近似曲線を線量区分 1 (5mGy 以下) に適用した場合の曲線を示す。実データの 5 歳移動平均には、線量の影響も含まれているが、これは瞬時の被ばくで年齢による累積効果が無視できると想定すれば、実際の年齢による傾向を示していると思われる。しかし、いずれの近似曲線ともまだまだ乖離があり、本図からも全年齢領域に亘り、高精度で指数近似するのは困難であることが解る。

図 2-4 は、線量を横軸に、この線量による影響評価の結果を比較したものである。線量層化調整の係数は AMFIT の結果を線量区分 1 の係数に規格化して表示してあるが、ERR や線量

指数近似と比較してマクロには殆ど有意な差異がない。これを線量区分 7 (125mGy) 以下を低線量域とし、高線量側と区分して線量指数近似を行うと、低線量域側においては $\exp(-0.00553 \cdot \ln(\text{線量(Gy)} / 0.125))$ 、高線量側では $\exp(0.158 \cdot \ln(\text{線量(Gy)} / 0.125))$ という値が得られ、低線量域側では減少傾向を示している。(但し、低線量域側の p 値は 0.289) しかし、ERR や指数近似で求めた場合 (③~⑤) と比較して、低線量域側では実際のデータに基づく調整係数 (①と②) のばらつきが大きく、個別の手法の妥当性を評価できる状況ではない。

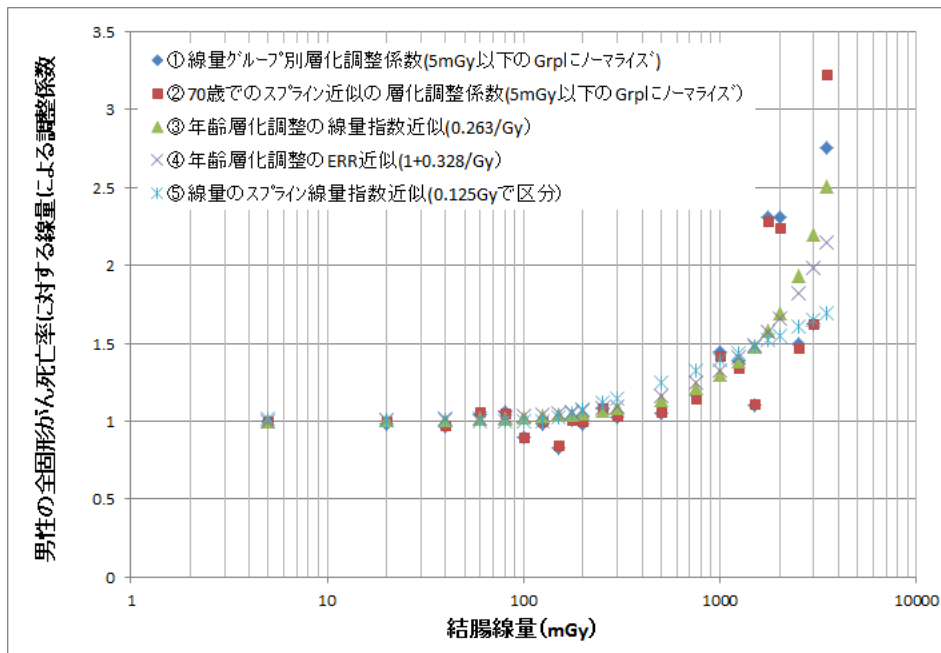


図 2-4 男性の全固形がん死亡率に対する線量調整係数

上記の諸点を勘案すると、データそのものに含まれるばらつきを踏まえた上で対処する方法の開発は必須である。

3. 線量影響無し集団と被ばく集団の死亡者数の差異の評価手法

年齢依存性が同じ線量影響無し集団と被ばく集団が設定できれば、この集団の死亡率の差異を評価することで、直接線量の影響評価可能となる。

放影協の原子力放射線業務従事者の疫学調査においては、被ばく無し集団あるいは被ばくの影響が無視できるレベルの集団も含まれていると思われるので、これとの差異を評価することにより線量の影響評価が可能と推測されるが、これらのデータが公開されていないので、広島・長崎のデータを用いて線量影響無し集団と被ばく集団の死亡率の差異評価手法について以下に検討する。

3. 1 評価手法の手順

広島・長崎のデータを用いて、線量影響無しの集団とその他の被ばく集団の死亡率の差異に着目して線量影響を評価する手順について図 3-1 に示す。

まず、LSS14 のデータセット¹⁴から、評価対象にするデータを抽出しオリジナルデータセットを整備する。この時、男性と女性は別々に評価するものとし個別に整備する。また、データ数が少なく大きなばらつきのある領域は除外して解析用データセットを整備する。(①と②のステップ)

次に、個々の調査ケース(男;約23,000件、女;29,000件)を年齢(25歳~95歳)に応じて統合した各年齢別データパックを作成する。この時平均値を取る必要があるデータについては、観察人年による加重平均を用いる。更に、このデータパックに基づき、全体のばらつきを無くし全体の傾向を把握するために、5歳移動平均データを年齢毎に作成する。(③と④のステップ)



図3-1 線量影響無しの集団とその他の被ばく集団の死亡率の差の評価手順

そして、線量影響無しの集団の代表として線量区分 1 (5mGy 以下) の区分の死亡率と年齢のデータを用いて、死亡率を年齢の多項式で近似する。(⑤のステップ)

この近似式が線量影響無しの場合の死亡率を正確に回帰しているものとし、解析用データセットの個別のケースについて、個別の年齢と観察人年からこのケースの線量影響無しの場合の期待死亡者数を算出し、これと実際の観察死亡者数との差異を求め、これを AMFIT における評価対象に設定する。但し、期待死亡者数の方が多く差異がマイナスになる場合は、ポアソン分布の仮定では有効に統計処理できないので、差異が零以上になるように全体を一律嵩上げして、後でこの分補正する方式を取る。最終的には、新たに設定した 1 歳毎の年齢 (25 歳~95 歳) 区分と死亡者数の差異を用いて分析・評価する。(⑥と⑦のステップ)

3. 2 線量影響無し集団の年齢依存性

この手法の中で、線量影響なしの集団とこの集団の死亡率の年齢近似式は、この近似式を用いてその年齢における線量以外の死亡者数の期待値として、線量影響による死亡者数から除外されるので特に重要である。

図 3-2 に線量区分 1 (5mGy 以下) の区分の男性の全固形がん死亡率の年齢依存の近似式を示す。

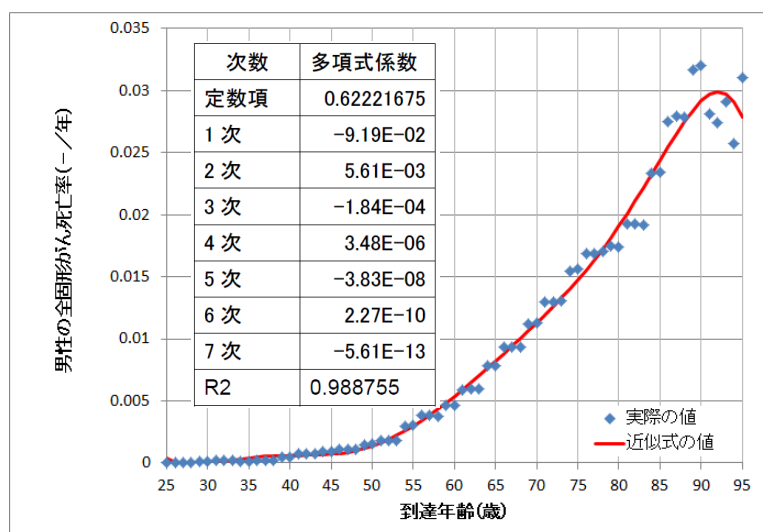


図 3-2 線量影響無し集団の年齢依存の死亡率の近似式

死亡率は高齢者側で高くなるとともに、その増減の傾向も微妙に変化する。この領域における増減を正確に表記するためには、年齢の 7 次程度の多項式近似が有効である。図 3-2 の実際の値は 5 歳移動平均の値であるが、それでも高齢者側ではそれでもばらつきが大きく、誤差要因となる。(詳細 web appendix 5 死亡率年齢依存性の近似式.xlsm 参照)

図 3-3 には、この種々の多項式近似式による死亡率と実際の観察人年から死亡者数の期待値を算出し、年齢別に集計平均して求めた全体の死亡率を示す。この図 3-3 には線量影響無し集団としてがん情報サービスのデータも含まれているが、図 1-1 及び図 1-2

にも示したように、暦年に大きく左右されるので、線量影響無しの集団の代表として選定するのは難しい。

これに対して、広島・長崎のデータは線量と年齢に相関関係が無いとすれば、各年齢における線量の影響は死亡率に対して同じように作用していると思われるが、90歳以上で実際の死亡率から線量区分1の近似式は若干高目にずれが生じているので、この領域では年齢の影響を高めめに評価してしまうことになる。

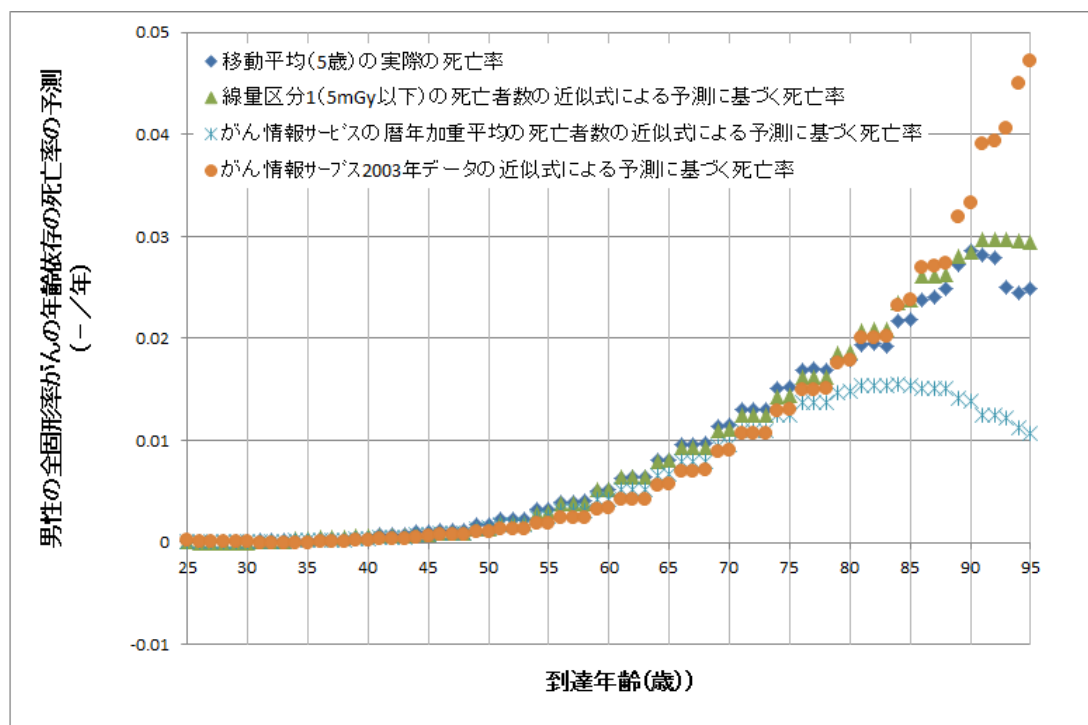


図 3-3 男性の全固形がんの年齢依存の死亡率の予測方法の比較

3. 3 線量影響無し集団と被ばく集団の死亡者数差異を用いた評価の事例

男性と女性の全固形がん及び白血病の死亡率について、線量影響無しの集団の年齢依存性を線量区分1のデータから個別に求め、これを全線量区分に適用して、線量依存の実際に観察された死亡者数と線量影響無しの集団の年齢依存の期待死亡者数の差から死亡率の差異を計算して、これを線量の影響として評価した。(詳細 web appendix 6 LSS14 線量による死亡率予測.xlsx 参照)

まず、男性の全固形がんに対する線量区分毎の実際の死亡率と線量影響無し集団の死亡率から求めた線量影響以外の期待死亡者数を除外した場合の死亡率を図 3-4 に示す。横軸線量はそれぞれの線量区分の範囲の上限の値にプロットしてある。

本図から直截的に、死亡率の線量依存性は両者で同様の傾向を示し、線量影響無し集団の死亡率に相当する分(約 $4.5E-3$ /年) 小さな値を示している。これは単的には、線量の年齢依存性がなく、年齢の影響は各線量区分で同一と見做せることを示唆している。全体的には、200~300mGy 程度から死亡率は増大傾向にあり、線量の影響を明示

しているが、線量依存のばらつきは大きく特異点的な挙動も見受けられ、分析すべき課題は多い。

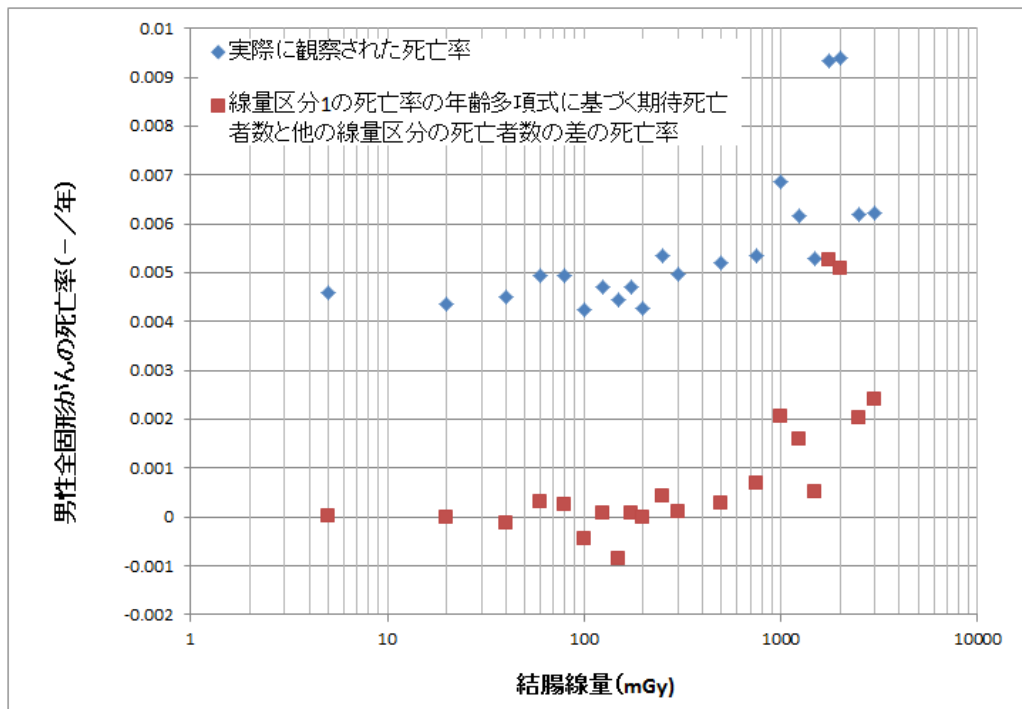


図 3-4 男性全固形がんの線量区分毎の死亡率と線量影響無し集団の死亡率の差異

次に、男女別に全固形がんと白血病について、線量影響無し集団を基準にした線量増大に伴う死亡率の変化を図 3-5 及び図 3-6 に示す。

これらの図から次のような特徴的な点が読み取れる。

- ① 線量増大に伴う死亡率の立ち上がり方がより鮮明となり、低線量域 (125mGy 以下) とそれ以上の領域では挙動が異なることが明確になる。
- ② 白血病の死亡率は全固形がんの死亡率よりも 1 桁以上小さいので、線量影響無し集団からのずれも絶対値はその分小さくなるが、低線量域での挙動は安定しており、線量に伴う増大は見られない。
- ③ 全固形がんの死亡率については、線量区分別のばらつきは大きく、男性では低線量域の線量区分 6 (80~100mGy) 及び線量区分 8 (125~150mGy) で負の値となっている。同様に、女性においては、線量区分 6 (80~100mGy) から線量区分 13 (300~500mGy) において、区分毎の上下振動による増減が見られる。

従って、上記のようなばらつきの要因を個別に詰めて行かなければ、線形近似の妥当性の可否は明確にならない。

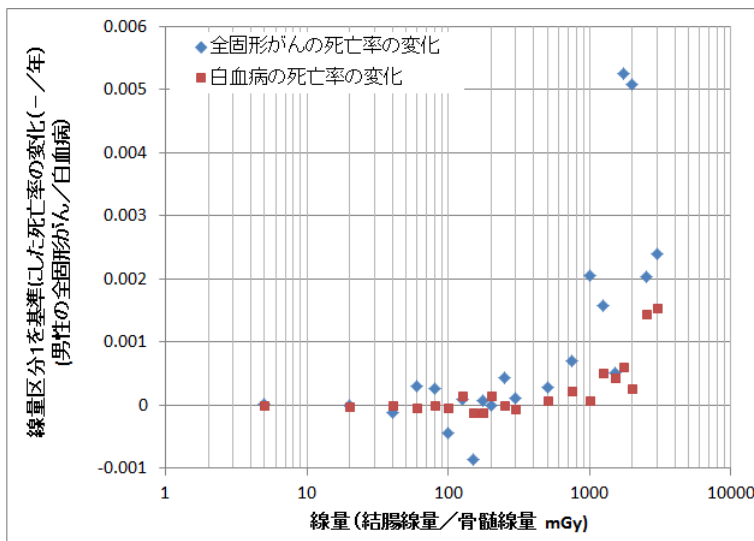


図 3-5 線量影響無し集団を基準にした線量増大に伴う死亡率の変化 (男性)

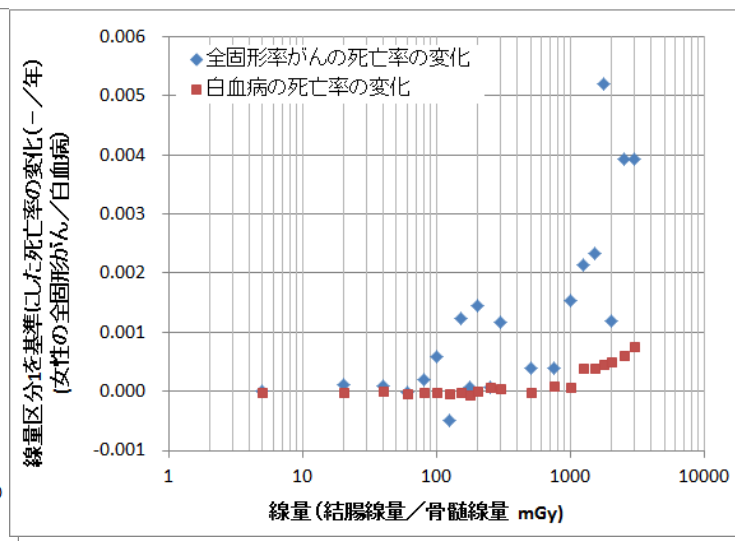


図 3-6 線量影響無し集団を基準にした線量増大に伴う死亡率の変化 (女性)

3. 4 AMFIT による死亡者数の差異解析の例

評価手順で述べたように、実際の観察死亡者数と線量無しの集団の死亡者数期待値の差異を用いて、AMFIT によりばらつき要因等の分析・評価を実施する。年齢の影響は線量無しの集団の死亡率多項式近似の中に全て取り込まれているものと考え、差異に影響を及ぼしていると思われるそれ以外の要因について分析する。

まず、低線量域での LNT の成立性を確認するため、低線量側から徐々に高線量域側に範囲を拡大していった場合の ERR の変化を図 3-7 に示す。

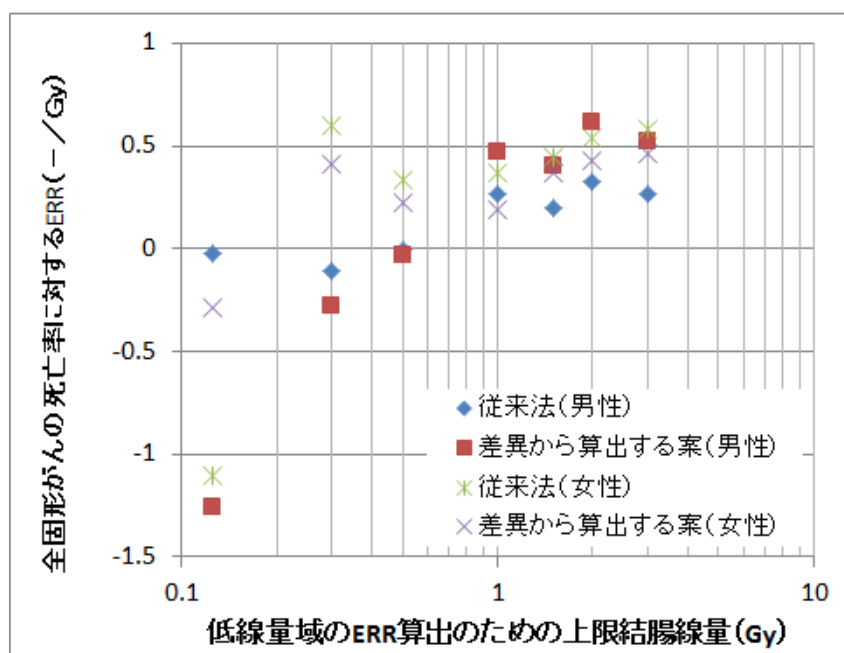


図 3-7 低線量域の ERR の変化と LNT の成立性

ここでの ERR の算出方法は基本的には、表 2-1 に示した放影研の手法を男女個別に適用して、全線量領域で層化調整を行った後、指定範囲の ERR を求めたものである。従来法の場合には年齢区分の層化調整を行い、差異から算出する本案では年齢の層化調整は行わない。本図においては、1Gy 以下を対象範囲にした場合には、ERR に対する p 値は全て >0.5 で、信頼幅も算出できる状況ではないが、男性では負の値を示し LNT が成立しない可能性があることを示している。

次に、線量区分 7 (125mGy) 以下を低線量域、これを超える領域を高線量域とし、実際の観察死亡者数と線量無しの集団の死亡者数期待値の差異を指標に、スプライン指標近似した。また、この時、全固形がんによる死亡率に影響を及ぼす因子の中から、被ばく時年齢の区分と暦年の区分を取り上げて、それぞれ層化調整して差異に対する線量指数を求めた。図 3-8 に男性の全固形がんの死亡率の線量依存性を示す。全体傾向は、実際の線量区分の死亡率データと比較的一致した傾向を示しており、線量の依存性を低線量側と高線量側で分けて整理する考え方の妥当性を示している。しかし、ここで取り上げた 3 因子、到達年齢、被ばく時の年齢、暦年だけでは、実施の観察値からのばらつきを説明するには至らず、高線量域側では累積の結腸線量だけでなく被ばく形態を精緻に分析する必要性を示唆している。

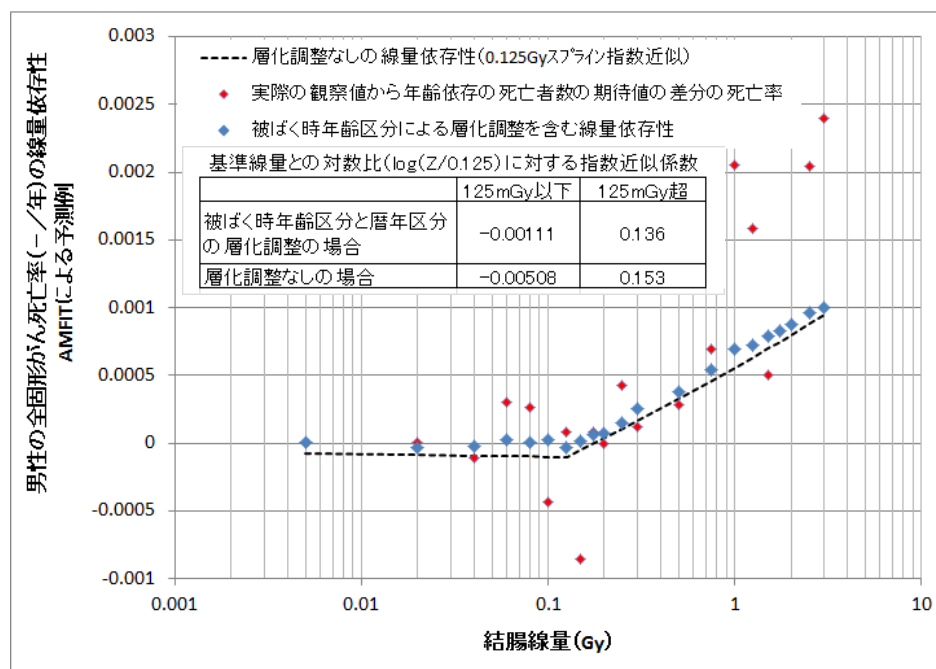


図 3-8 男性の全固形がんの死亡率の線量依存性

3. 5 死亡者数の差異の評価手法の課題

線量影響無し集団と被ばく集団の死亡者数の差異の評価手法においては、線量影響無し集団の死亡率の設定が重要であることは先に述べたとおりであるが、線量影響無し集団の死亡率に基づき、観察人年を掛けて線量以外の要因による死亡者数の期待値として、線量の影響から除外することになる。このため、線量影響無し集団の死亡率が大きいと

他の集団における線量以外の要因による死亡者数が増大することになり、線量の影響による差異は小さくなる。

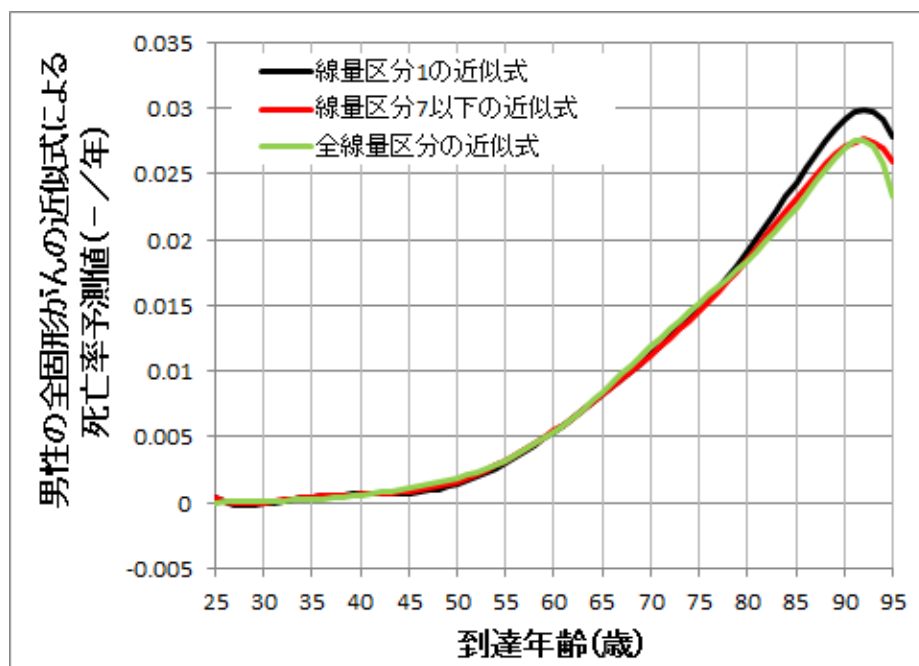


図 3-9 男性の全固形がんの近似式による死亡率の比較

広島・長崎のデータの線量区分 1 (5mGy 以下)、線量区分 7 以下 (125mGy 以下) 及び全線量区分 (3Gy 以下) の年齢依存の近似式を比較して図 3-9 に示す。このデータにおいては、各線量区分の観察対象者の平均年齢は約 52 歳で、加重平均死亡率は $4.57E-3$ /年 (線量区分 1)、 $4.56E-3$ /年 (線量区分 7 以下)、 $4.72E-3$ /年 (全線量区分平均、線量区分 21 は $6.2E-3$ /年) であるが、高齢者側の死亡率は線量区分 1 が最も大きくなっている。現在対象にしている線量区分 1 の母集団は 8,437 人で、全集団は 18,825 人であるので、決して少ない母集団ではないが、上記のとおり有意な差が生じている。

この線量区分 1 の近似式を用いて評価すると、他の線量区分については高齢者側の年齢の影響として大き目の値を期待死亡者数として差し引くことになるので、この年齢域では線量の影響を小さ目に評価する傾向になる。また、図 3-8 に見る低線量域での負の線量依存性は、この誤差に起因している可能性もある。

保守的には、年齢依存の評価式で最も低いレベルの近似式を選択することも考えられるが、論理的には線量無しの集団を基準にする方が一般的には解り易い。いずれにしる、確度の高い年齢依存式の導出が重要である。

4. 今後の課題

4. 1 コホート調査データの公開

原子力放射線業務従事者のコホート調査研究は長年に亘り放影協により実施されてきており、その成果報告書は公開されてきている^{3,4}。しかし、広島・長崎の被ばくデー

タのように、コホート調査研究のベースとなっているデータセットそのものは公開されていない。原子力放射線業務従事者の被ばく線量は長年の放射線業務に基づく累積線量であり、瞬時線量の広島・長崎の被ばくデータとは基本的に異なる。

低線量域長期被ばくの発がんリスクの影響を見極めるためには、両者のデータを比較検討することが必須であり、原子力放射線業務従事者のコホート調査データの公開が強く望まれる。これは、現状のLNTの概念に捕らわれない現実に即した科学的・合理的な関係を見出していくために、そして広く専門家の知見を得ていくために必須のことである。

また、福島第一発電所の事故の被ばく影響評価については、種々の機関で種々の方法でなされているが、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）の2013年報告書¹⁵がそのバックデータも含め公開されている。しかし、現時点では一部の実測値と解析による推測値に基づく被ばく評価までであり、リスク評価は既往の研究に基づいており、今後コホート調査を継続することを強望されている。

福島第一発電所の事故のデータは最近のデータであり、最新の医学進展の下におけるデータで、広島・長崎の被ばくデータで示した暦年の影響が顕著に含まれないデータでもある。

いずれにしろ、広島・長崎の被ばくデータ、福島第一発電所の事故のデータ及び原子力放射線業務従事者のデータを研究者が共有し、低線量域長期発がんリスクの解明を急ぐ必要がある。LNTの概念と低線量域では長期発がんリスクなしの概念はリスクガバナンスの観点から決定的に異なることを認識して、研究を進める必要がある。

4. 2 発がんリスクに対する放射線影響の医学的・疫学的研究成果のモデル化

コホート調査研究は、基本的には想定される線量による発がんリスクの影響を、想定される関係式に含まれる未知のパラメータを統計的に最も妥当な値に設定する研究である。

従って、現有の統計的手法やその限界に左右されることなく、まずは放射線による発がんリスクの科学的な因果関係を明確にして行くことが先決で、そこに含まれる未知のパラメータを最適化する手法は、その式に適した形でその後開発して行けばよい。

この観点で、発がんリスクは累積線量だけでなく、むしろ線量率に支配されること、突然変異の修復力や免疫力に支配されることを解明する研究など、その成果が期待される。そして、これらの研究成果を取り込んで、真の発がんリスクを低減する効果は何か明確にしていく必要がある。

このためには、若い研究者に積極的に取り組んで頂く他はない。

謝辞

本検討は、鈴木篤之東京大学名誉教授のご指導を得ながら、NPO法人知的人材ネットワーク“あいんしゅたいん”での坂東昌子先生や宇野賀津子先生等との勉強会や公益

財団法人放射線影響協会の笠置文善放射線疫学調査センター長らとの意見交換会での議論を参考にまとめたものである。これらの先生方に深く感謝致します。

また、この検討において、広島・長崎のデータに基づく解析事例に用いたデータは広島および長崎の放射線影響研究所(放影研) から入手したもので、放影研に謝辞を表します。放影研は、日本の厚生労働省(厚労省) ならびに米国のエネルギー省(DOE) により資金提供を受けている公益法人であります。この報告書に示した解析例は全て筆者の責任であり、必ずしも放影研またはその資金提供機関の判断を反映したものでないことを付記しておきます。

添付資料

web appendix

<http://nvresearch.webcrow.jp/reports.html>

連絡先

川上 博人

kawakami_hiroto@yahoo.co.jp 又は nv.lab.info@gmail.com

以上

参考文献

- 1 David B Richardson et al. 「Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)」 (BMJ 2015) 及び Web appendix: Supplementary analyses
- 2 Klervi Leuraud et al. 「Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study」 (www.thelancet.com/haematology Vol 2 July 2015)
- 3 放射線影響協会「原子力発電施設等放射線業務従事者等に係る疫学的調査（第V期調査 平成22年度～平成26年度）」 (H27.3)
- 4 放射線影響協会「原子力発電施設等放射線業務従事者等に係る疫学的調査（第IV期調査 平成17年度～平成21年度）」
- 5 川上博人「低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的有意性 について一年齢依存性の取扱いの重要性ー」 (H28.8.17)
- 6 <http://epicurehelp.risksciences.com/index.html#!Documents/userguide.htm>
- 7 Kotaro Ozasa, et al. 「Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases」 (RADIATION RESEARCH 177, 229-243 (2012))
- 8 Nuclear Regulatory Commission (NRC) Advisory Committee on the Medical Uses of Isotopes (ACMUI) 「Final Report on the Hormesis/Linear No-Threshold Petitions」 (October 28, 2015)
- 9 濱岡豊「広島・長崎被爆者データの再分析」 (科学、Sep. 2015 Vol.85 No.9)
- 10 濱岡豊「長期低線量被曝研究からの知見・課題と再分析」 (科学、Oct. 2015 Vol.85 No.10)

^{1 1} P. ARMITAGE AND R. DOLL 「THE AGE DISTRIBUTION OF CANCER AND A MULTI-STAGE THEORY OF CARCINOGENESIS.」 (British Journal of Cancer, VOL. VIII MARCH, 1954 NO. 1)

^{1 2} http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

^{1 3} David B Richardson et al. 「Background stratified Poisson regression analysis of cohort data」 (Radiat Environ Biophys, Dec. 2011)

^{1 4} <http://www.rerf.jp/library/dl/lss14.html>

^{1 5} http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2013_1.html