

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一

H28.8.17Rev3 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研究や疫学調査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研究（International Nuclear Workers Study ; INWORKS）¹では、低線量域でも累積線量に有意な影響があるという結論を、そして日本の放射線影響協会(放影協)の疫学的調査研究²においては、喫煙による影響が支配的で、累積線量の影響は有意であるとは判断できないという結論を報告している。

国際放射線防護委員会(ICRP)は、低線量域まで外挿するのを否定する決定的根拠がない以上、保守的にしきい値なしの線形モデル(LNT)を採用することを勧告しているが、低線量域においては発がんリスクの増大は確認されず、放射線治療等にとって百害あって一利なしという論文³や線量には左右されず線量率に依存するという論文⁴等が発表されている。また、米国においても、米国原子力規制委員会(NRC)がLNT見直しの必要性について、科学者の意見申し立てに基づき、これに対する意見公募を行った後、アドバイザーコミッティーで審議して、その結果を最近公表している⁵。この報告書においては、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勧告しているが、その理由のひとつにINWORKSのコホート研究の成果を挙げている。

累積線量の影響について正しく認識することが、原子力安全文化、延いては原子力安全対策の出発点と思われるが、過去半世紀以上に亘るコホート研究においても、明快な結論が得られないというのは、疫学的な困難さもさることながら、発がんリスクの年齢依存性の取扱いに関する統計的な手法自体に起因する問題があるのではないかと思ひ、本調査検討を行ったものである。

このメモは、「低線量域の発がんリスクの統計的有意性について」に関するこれまでの主張^{6,7}をまとめるとともに、EPICUREのAMFITによる試算により、累積線量と年齢の相関関係が既知の仮想集団を使用して、低線量域長期被ばくの発がんリスクの年齢依存性と累積線量依存性を判別するのは困難であることを逆検証したものである。また、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確認し、これらに基づき、これまでのコホート研究の疫学データの統計処理とこれに基づく推論の見直しの必要性を述べたものである。

1. 代表的なコホート研究の統計処理に係る基礎データの比較

これまでのコホート研究については、放影協の過去の疫学的調査研究等^{8,9}にまとめられているが、低線量域長期被ばくの累積線量の影響について、結論を二分している代表的なINWORKSの研究^{1,10}と放影協の最新の調査研究²を取り上げて、統計処理に係る基礎デ

一タの比較を表1にまとめて示す。

表2 結論の異なる2つの論文の統計処理に係る基礎データの比較

実施機関等	INWORKS(英・仏・米国)	日本の放射線影響協会
調査期間と調査方法	1944年～2005年 後ろ向き調査	1991年～2010年 前向き調査
対象者	仏・英・米国の原子力作業従事者。 30.8万人、820万人年。	原子力関係業務従事者の内、男性 20.4万人、289万人年。
観察期間内死亡数	66,632人、内がんによる死亡は 19,748人	20,159人、内がんによる死亡は 8,138人
一人当たりの平均累積線量	20.9mGy(固形がんに対して結腸 線量)	13.8mSv
統計処理解析コード	EPICURE 及び AMFIT 詳細は後述	同左
対象がん	全てのがん、全固形がん リンパ腺がん及び白血病 国際疾病分類に応じて分類	同左
線量	<5、5、10、20、50、100、 150、200、300、400、500 の11分類(mGy)	<5、5、10、20、50、100の 6分類(mSv)
影響因子 年齢	<35, 35-39...70-74(5年間隔) , ≥75の10分類(平均年齢58歳)	20歳～99歳までは年齢5歳階級 及び100歳以上の17分類(平均年 齢55.6歳)
暦年	<1946年、5年間隔、>2001年の 13分類	1991年～2010年を約5年間隔の 4期間に分類
性別	男性、女性	男性のみ
地域	国別3ヶ国に分類	市町村8地域に分類
その他	職種、放射線業務従事期間、中性 子被ばく状況等	—
喫煙等の生活習慣の影響の取り扱い	喫煙の影響を避けるため全ての がんから喫煙の影響を受けると 思われるがんを除いて評価	喫煙の有無を取り入れて評価。 その他 INWORKS と同じ評価も 実施
発がんの最短潜伏期間	白血病では2年、その他の新生物 では10年を仮定。その他パラメ ータサーベイも実施	同左
全部位の固形がんに対する過剰相対リスク(ERR)	有意 (p値=0.004) 0.48/Gy (90%CI 0.20 to 0.79)	有意差なし(p値=0.327) 0.36/Sv (90%CI -0.79,1.50)

両者のデータを合計すると、全調査対象者数は51.2万人、観察人年は1,109万人年に及ぶが、全部位の固形がんに対する過剰相対リスク(ERR)について正反対の結論を出している。これらの中で、結論を左右すると思われる年齢や喫煙等の生活習慣の因子については、これまでも慎重な検討・取り扱いが行われており、特に年齢の影響については、5年間隔で比較的詳細に分類されている他に、INWORKSの研究では誕生暦年や放射線業務従

事期間も考慮して分類する等種々の配慮がなされている。

以下、上記のような統計処理における年齢の影響に絞って検討する。

2. 発がんリスクの年齢依存性の評価例

発がんリスクに対する年齢依存性について詳細に分析評価した既往研究としては、かなり古いものだが 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。そして、突然変異が連続的に 7 回生じた場合に発がんするとし、年齢の 6 乗に比例するとの仮説に基づいて分析・評価を進めている。

この Doll 論文と我が国のがん情報サービスのデータ¹²を比較し、実際の発がんリスクにおける年齢依存性を確認した。日本のデータは、10 万人当たりの死亡数として死亡率が提示されているが、これを Doll 論文と同じ単位に変換し、Doll 論文と同じ対数関係で整理して、両者の年齢べき乗数を比較した結果を表 2 に示す。

日本のデータも Doll の論文と比較的類似の年齢べき乗数に比例することが、この表から読み取れる。

表 2 がんによる死亡割合の年齢べき乗数

			Doll の論文	日本のデータ			
暦年			1950~1951 年	1958 年		2014 年	
がんの種別	性別		年齢べき乗数	年齢べき乗数	決定係数 Rsqr(%)	年齢べき乗数	決定係数 Rsqr(%)
Gr1	食道がん	男	6.26	7.83	91.9	8.33	98.0
	胃がん	男	5.91	5.61	99.8	5.89	97.4
	結腸がん	男	5.18	4.37	97.6	5.87	99.3
	直腸がん	男	5.62	4.97	97.9	6.26	99.5
	膵臓がん	男	5.76	5.60	96.8	7.37	99.3
	胃がん	女	5.27	4.21	99.8	4.26	99.0
	結腸がん	女	4.97	4.64	98.3	5.59	99.4
	直腸がん	女	5.03	4.46	99.6	5.82	94.7
	膵臓がん	女	6.48	4.85	98.0	6.42	98.3
Gr2	肺がん	男	—	6.21	98.9	7.64	99.6
		女	—	5.05	98.1	6.23	99.1
	前立腺がん	男	—	7.79	97.1	9.64	95.7
	乳がん	女	—	3.15	86.4	4.58	90.5
	子宮頸がん	女	—	3.65	86.1	2.11	78.8
全部位	男	—	5.05	99.4	5.82	97.9	
	女	—	4.00	99.8	4.50	99.9	
	男女	—	4.52	99.9	5.21	99.1	

注： 25 歳から 74 歳の範囲

年齢の範囲を拡大すると、若年層あるいは高齢層で対数的な直線関係から逸脱する傾向にあるが、25 歳から 69 歳の範囲ではより直線近似できる傾向にある。この範囲の全部位のがん死亡割合に対する近似式を表 3 に、男子に対する近似式と信頼性の幅を図 1 に示す。

表3 全部位のがんによる死亡割合のべき乗則の試算例

性別	暦年	年齢の範囲	近似式(死亡割合の対数 Y と年齢 X の関係)	決定係数(R-Sq%)
男性	1958	25~69	$Y = -5.42 + 5.10X$	99.3
	2014	25~69	$Y = -6.76 + 5.71X$	97.5
女性	1958	25~69	$Y = -3.69 + 4.06X$	99.8
	2014	25~69	$Y = -4.79 + 4.52X$	99.9

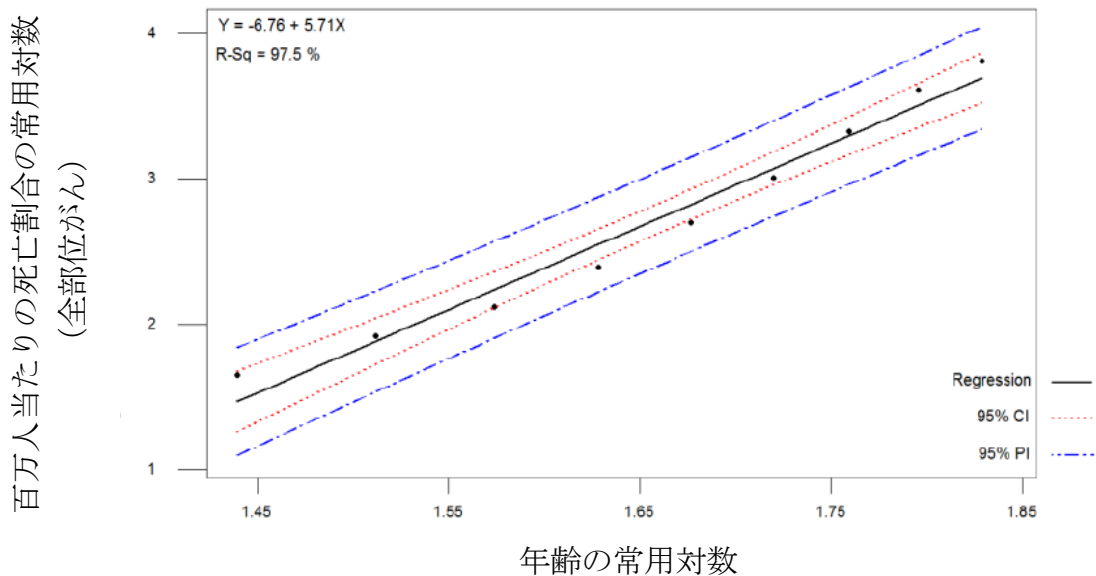


図1 男性の全部位がん死亡率の回帰式 (25歳~69歳、2014年)

全部位がんの2014年の男性に対する年齢べき乗数の近似式は、女性に対する近似式あるいは過去の状況と比較して精度的には最も悪いが、それでも97.5%の決定係数で、対数-対数の1次式で近似可能である。このように、低線量域の累積線量の影響評価に際しては、高齢者においては強い年齢依存性があることを十分認識して検討する必要がある。

3. 低線量域の累積線量の影響評価の統計処理手法の現状

コホート研究においては、疫学調査の結果を入力としてポアソン回帰式を導出し、その有意性を判定する統計処理解析コード EPICURE の AMFIT¹³が一般的に用いられている。

(1) 最尤法の基礎

AMFITで、ポアソン分布に基づく死亡確率を求める手法は、それぞれの影響因子の係数を最尤法(maximum likelihood method)で求める手法である。この最尤法については、統計学の書籍やウェブ等で広く詳述されているような一般的手法であるが、確率密度関数 $f(x_i; \lambda)$ が既知の時に、サンプルデータ x_i に基づき、未知の確率分布のパラメータ λ を推定する方法である。今確率密度関数としてポアソン分布を仮定すると、尤度関数 $L(\lambda; x)$ は(1)式で定義される。

$$\begin{aligned}
 L(x_i; \lambda) &= \prod_1^n f(x_i; \lambda) \\
 &= \prod_1^n \frac{\lambda^{x_i} e^{-\lambda}}{x_i!} \dots \dots \dots (1)
 \end{aligned}$$

サンプルデータに最も合致するように、あるいは尤度が最大になるような λ を求めるために、取扱いが容易な上記の対数尤度関数 $\log L(x_i; \lambda)$ を最大にする λ を求める。 λ と無関係な定数項を無視すると、対数尤度関数は(2)で示される。

$$l(\lambda; x) = \sum_{i=1}^n x_i \log \lambda - n\lambda \quad \dots\dots\dots (2)$$

対数尤度を最大にする λ の値は、対数尤度関数を λ で偏微分した時に、零になることを利用して求める。

AMFITにおいても、基本的には(2)式と同じ対数尤度関数を用いて、これを最大にする係数を定めている。

(2) AMFITにおける階層化の取扱い

INWORKS コホート研究の統計的手法については、コホート研究の筆者から別の論文¹⁴が発表されているが、この論文においては2つの手法が示されている。

1) 第一の手法

線量の影響も含め、死亡確率関数を(3)式で定義する。線量(Z)の影響が小さい場合、即ち βZ が小さい場合には、 $\text{Exp}(\beta Z) \doteq 1 + \beta Z$ と近似的できるので、線形近似と類似した結果を与える。

$$\lambda(\alpha_i, \beta) = \text{Exp}(\sum_1^n \alpha_i S_i) \times \text{Exp}(\beta Z) \quad \dots\dots\dots (3)$$

これにより、影響因子 S_i と線量 Z のグループの対数尤度関数 l_{sz} は(4)式で示される。

$$l_{sz} = c_{sz} \ln(P_{sz} \lambda(\alpha_s, \beta)) - P_{sz} \lambda(\alpha_s, \beta) \quad \dots\dots\dots (4)$$

但し C_{sz} は sz グループの死亡者数、 P_{sz} は観察人年数を示す。

それぞれの影響因子が独立であると仮定すると α_i も独立となり、(4)式を α_i で偏微分すると、他の係数は定数項と見做され、 $\partial l_{sz} / \partial \alpha_i = 0$ と置くことで、 l_{sz} を最大にする α_i が得られる。

ここで、線量についても他と同様に階層化すれば、全体一律に α_i と β が求められる。

2) 第二の手法

第二の手法は、線量の影響を関数形 $\varphi(z, \beta)$ で与え、死亡確率関数を(5)式で近似する。 $\varphi(z, \beta) = 1 + \beta Z$ として一次式で近似すればERRの形式となるが、必ずしも一次式に限定せず、多項式でも近似可能である。

$$\lambda(\alpha_i, \beta) = \text{Exp}(\sum_1^n \alpha_i S_i) \times \varphi(z, \beta) \quad \dots\dots\dots (5)$$

この式より対数尤度関数として(6)式が得られる。

$$l_s(\alpha_s, \beta) = c_s \alpha_s + \sum_{z \in R_s} c_{sz} \ln(P_{sz} \varphi(z, \beta)) - \exp(\alpha_s) \sum_{z \in R_s} P_{sz} \varphi(z, \beta) \quad \dots\dots\dots (6)$$

ここで、 C_s は影響因子 s の C_{sz} の合計値であり、 $z \in R_s$ は線量 Z の階層化の要素を示す。

この式を影響因子 s について加算し、 α_s 及び β で偏微分することで、それぞれのスコア関数(7) 式及び(8) 式が得られ、この値を零と置くことで、 α_s 及び β の値が得られる。

$$U(\alpha_s) = c_s - \exp(\alpha_s) \sum_{z \in R_s} P_{sz} \varphi(z; \beta) \dots\dots\dots (7)$$

$$U(\beta) = \sum_s \left[\sum_{z \in R_s} \left[c_{sz} \frac{\varphi'(z; \beta)}{\varphi(z; \beta)} - \exp(\alpha_s) \sum_{z \in R_s} P_{sz} \varphi'(z; \beta) \right] \right] \dots\dots\dots (8)$$

例えば、(7) 式より、 $\exp(\alpha_s) = C_s / \sum_{z \in R_s} P_{sz} \varphi(z, \beta)$ とし、これを(8)式に代入すると、 β の値が得られる。

この取扱い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 α_s と β は独立変数と見做し、それぞれ偏微分する場合に、他は定数項として取り扱う。
- ② 結果として、独立変数 α_s と β の連立方程式を解く形に成り、 β が α_s と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_s 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、階層化の層数にこの観点からの制限がないことであると述べられているが、年齢と累積線量等相関関係がある場合に、どのような結果を導出するか不明である。このため以下の検討を行う。

4. 累積線量が年齢と相関関係がある場合の AMFIT による解析例

累積線量が年齢と相関関係がある場合に、AMFIT でどのような統計処理が行われ、どのような EAR あるいは ERR を算出するか、試算を試みる。

4.1 解析対象の母集団の設定

ここでは、累積線量のがん死亡確率に及ぼす影響が既知の母集団を想定し、これが AMFIT ではどのように処理されるか検討する。このため、以下の仮想的母集団を想定する。

- 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、年齢グループは 5 歳間隔で 9 分類する。
- ② がん死亡確率は、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 次式で下記のとおり近似する。

性別	暦年	年齢の範囲	近似式(死亡率の対数 Y と年齢 X の関係)	決定係数(R-Sq%)
男性	2014	25～69	$Y = -6.76 + 5.71X$	97.5

- ③ 全体の母集団人数を百万人、平均 20 年間の観察年数を仮定して、上記のがん死亡確率に合致するように、AMFIT モデルに入力すべき死亡観察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 被ばくするものとする。これを 6 グループに分類する。このようにして求めた解析用の仮想集団を表 4 に示す。

表 4 年齢依存性の解析のための仮想集団

年齢 Grp	年齢 (歳)	線量 Grp	累積線量 (mGy)	母集団人数 分布	母集団人数 (合計百万人)	がん死亡確率 (- / 年)	観察年 (平均20年)	死亡観察数
1	25	1	50	2.36E-03	3.09E+03	1.70E-05	6.18E+04	1.05E+00
1	26	1	60	2.73E-03	3.57E+03	2.13E-05	7.14E+04	1.52E+00
1	27	1	70	3.14E-03	4.11E+03	2.64E-05	8.21E+04	2.17E+00
1	28	1	80	3.60E-03	4.70E+03	3.25E-05	9.40E+04	3.06E+00
1	29	1	90	4.10E-03	5.36E+03	3.97E-05	1.07E+05	4.26E+00
2	30	2	100	4.66E-03	6.08E+03	4.82E-05	1.22E+05	5.87E+00
2	31	2	110	5.26E-03	6.87E+03	5.82E-05	1.37E+05	8.00E+00
2	32	2	120	5.92E-03	7.73E+03	6.98E-05	1.55E+05	1.08E+01
2	33	2	130	6.63E-03	8.66E+03	8.32E-05	1.73E+05	1.44E+01
2	34	2	140	7.39E-03	9.66E+03	9.86E-05	1.93E+05	1.91E+01
3	35	3	150	8.21E-03	1.07E+04	1.16E-04	2.14E+05	2.50E+01
3	36	3	160	9.07E-03	1.18E+04	1.37E-04	2.37E+05	3.24E+01
3	37	3	170	9.98E-03	1.30E+04	1.60E-04	2.61E+05	4.17E+01
3	38	3	180	1.09E-02	1.43E+04	1.86E-04	2.86E+05	5.32E+01
3	39	3	190	1.19E-02	1.56E+04	2.16E-04	3.11E+05	6.73E+01
4	40	4	200	1.29E-02	1.69E+04	2.50E-04	3.38E+05	8.44E+01
4	41	4	210	1.40E-02	1.83E+04	2.87E-04	3.66E+05	1.05E+02
4	42	4	220	1.51E-02	1.97E+04	3.30E-04	3.93E+05	1.30E+02
4	43	4	230	1.61E-02	2.11E+04	3.77E-04	4.21E+05	1.59E+02
4	44	4	240	1.72E-02	2.25E+04	4.30E-04	4.49E+05	1.93E+02
5	45	4	250	1.83E-02	2.39E+04	4.89E-04	4.77E+05	2.34E+02
5	46	4	260	1.93E-02	2.52E+04	5.55E-04	5.04E+05	2.80E+02
5	47	4	270	2.03E-02	2.65E+04	6.27E-04	5.31E+05	3.33E+02
5	48	4	280	2.13E-02	2.78E+04	7.08E-04	5.56E+05	3.94E+02
5	49	4	290	2.22E-02	2.90E+04	7.96E-04	5.80E+05	4.62E+02
6	50	5	300	2.31E-02	3.01E+04	8.93E-04	6.03E+05	5.38E+02
6	51	5	310	2.39E-02	3.12E+04	1.00E-03	6.23E+05	6.23E+02
6	52	5	320	2.46E-02	3.21E+04	1.12E-03	6.41E+05	7.17E+02
6	53	5	330	2.52E-02	3.29E+04	1.25E-03	6.57E+05	8.19E+02
6	54	5	340	2.57E-02	3.35E+04	1.39E-03	6.70E+05	9.30E+02
7	55	5	350	2.61E-02	3.40E+04	1.54E-03	6.81E+05	1.05E+03
7	56	5	360	2.64E-02	3.44E+04	1.71E-03	6.89E+05	1.18E+03
7	57	5	370	2.65E-02	3.47E+04	1.89E-03	6.93E+05	1.31E+03
7	58	5	380	2.66E-02	3.47E+04	2.09E-03	6.95E+05	1.45E+03
7	59	5	390	2.65E-02	3.47E+04	2.30E-03	6.93E+05	1.59E+03
8	60	6	400	2.64E-02	3.44E+04	2.53E-03	6.89E+05	1.74E+03
8	61	6	410	2.61E-02	3.40E+04	2.78E-03	6.81E+05	1.90E+03
8	62	6	420	2.57E-02	3.35E+04	3.05E-03	6.70E+05	2.05E+03
8	63	6	430	2.52E-02	3.29E+04	3.35E-03	6.57E+05	2.20E+03
8	64	6	440	2.46E-02	3.21E+04	3.66E-03	6.41E+05	2.35E+03
9	65	6	450	2.39E-02	3.12E+04	4.00E-03	6.23E+05	2.49E+03
9	66	6	460	2.31E-02	3.01E+04	4.37E-03	6.03E+05	2.63E+03
9	67	6	470	2.22E-02	2.90E+04	4.76E-03	5.80E+05	2.76E+03
9	68	6	480	2.13E-02	2.78E+04	5.18E-03	5.56E+05	2.88E+03
9	69	6	490	2.03E-02	2.65E+04	5.63E-03	5.31E+05	2.99E+03

4.2 年齢グループの層化調整後の線量影響の EAR 評価

年齢グループの層化調整を行い、線量の指数関数近似を行った場合の EAR のがん死亡確率を図 2 に示す。また、これと対比する形で、線量グループの層化調整を行い、年齢の指数関数近似を行った場合のがん死亡確率を図 3 に示す。それぞれの層化調整後の指数近似計算の AMFIT のアウトプットの例を表 5 及び表 6 に示す。

本例の特徴は、がん死亡確率は年齢に 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、がん死亡確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ことである。いずれの場合もがん死亡確率は

高い精度で近似され、それぞれのグループに対する調整係数は p 値 < 0.001 で設定されている。AMFIT のモデル上では、年齢グループ調整後の線量依存性は、 $\text{Exp}(9.54\text{E-}3/\text{mGy})$ で近似され、線量グループ調整後の年齢依存性は、 $\text{Exp}(9.52\text{E-}2/\text{age})$ で近似されている。

このようにフィットしたい式の形で、線量依存性と年齢依存性の影響が変わり、指数関数近似が優先され残差が層化調整される形になっている。

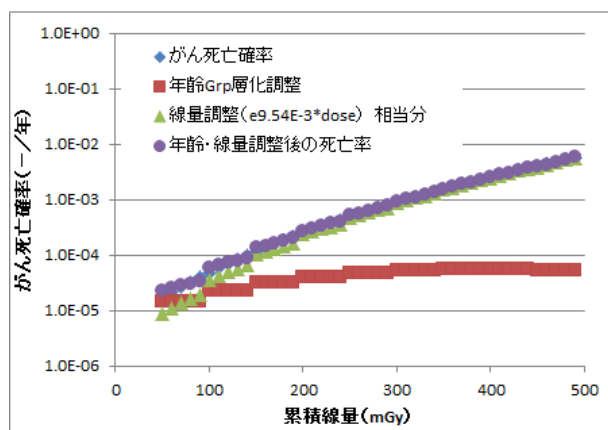


図2 年齢 Grp 層化調整後の線量影響指数近似

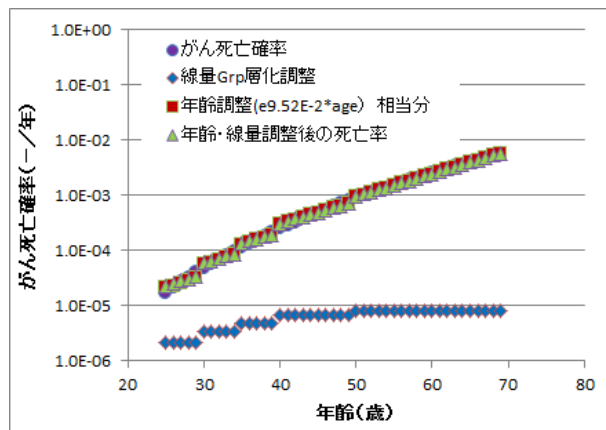


図3 線量 Grp 層化調整後の年齢影響指数近似

表5 年齢 Grp 層化調整の Parameter Summary Table

#	Name	Estimate	Std.Err.	Test Stat.	P value
Log-linear term 0					
		予測値	標準誤差	検定値	P 値
1	AgeCat_1.....	-11.15	0.2893	-38.55	< 0.001
2	AgeCat_2.....	-10.68	0.139	-76.86	< 0.001
3	AgeCat_3.....	-10.34	0.09328	-110.9	< 0.001
4	AgeCat_4.....	-10.10	0.09133	-110.6	< 0.001
5	AgeCat_5.....	-9.944	0.104	-95.6	< 0.001
6	AgeCat_6.....	-9.848	0.1207	-81.61	< 0.001
7	AgeCat_7.....	-9.803	0.1384	-70.81	< 0.001
8	AgeCat_8.....	-9.800	0.1566	-62.59	< 0.001
9	AgeCat_9.....	-9.836	0.1749	-56.25	< 0.001
10	dose.....	0.009543	0.0003707	25.74	< 0.001

表6 線量 Grp 層化調整の Parameter Summary Table

#	Name	Estimate	Std.Err.	Test Stat.	P value
Log-linear term 0					
1	Dosecat_1.....	-13.05	0.2925	-44.62	< 0.001
2	Dosecat_2.....	-12.58	0.1444	-87.1	< 0.001
3	Dosecat_3.....	-12.24	0.09705	-126.1	< 0.001
4	Dosecat_4.....	-11.89	0.08776	-135.4	< 0.001
5	Dosecat_5.....	-11.71	0.1038	-112.8	< 0.001
6	Dosecat_6.....	-11.71	0.1216	-96.31	< 0.001
7	Age.....	0.09520	0.001867	50.95	< 0.001

4.3 年齢グループの層化調整後の線量影響の ERR の評価

前項と同じ表4の仮想集団について、年齢グループ(表4の9つのグループ)の層化調整を行い、線量による ERR を求めた場合のがん死亡率を図4に示す。本図においては、本来 $\text{ERR}=0$ であるべき線量依存性が、かなり大きな割合を占める形で $\text{ERR}=1.76\text{E-}3/\text{mGy}$ と評価され、 p 値は $0.101(>0.05)$ で必ずしも有意性があるとは判定されていないものの、線量依存性があるかの如き結果を与えている。

また、年齢グループを12グループ(50歳以上の年代を4歳、3歳、2歳間隔と段階的に

細分化) にした場合の結果を図5に示す。年齢グループをより細分化しているため、年齢グループの層化調整がより有効に働き、累積線量に対する ERR は $8.10E-4/mGy$ と約半分程度となり、この値に対する p 値も $0.435(>0.05)$ とかなり大きな値で、累積線量の ERR が有意でないことをより明確に示しており、より適切な結果となっている。

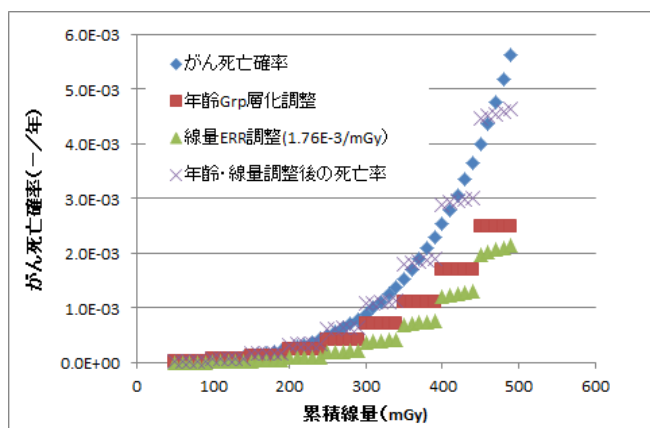


図4 年齢 Grp の層化調整後の線量 ERR

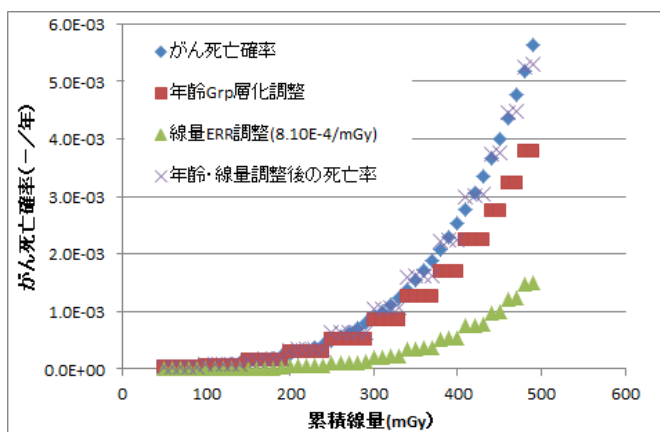


図5 年齢 Grp の層数を詳細化した場合の線量 ERR

AMFIT では、ポアソン回帰式のあてはめの良さを判定する手法として、種々の統計的手法が用意されているが、第3章で述べたように最良の回帰式を選定する手法として、回帰式のパラメータに対する対数尤度を最大にする方法が用いられている。この手法は、パラメータに対する依存性がないとした場合の対数尤度と回帰式の対数尤度との差 (-2 倍) を逸脱度(deviance) と定義して、これを最小化する手法である。図4と図5のケースの逸脱度を比較すると、前者が 587 に対して、後者は 259 と半分以下に低下し、年齢グループの細分化、特に高齢グループの細分化が重要であることを顕著に示している。

しかし、AMFIT においては、標準的なニュートン・ラフソン法に基づく反復計算により、対数尤度を最大にするパラメータを求めているが、上記のような相関関係が強いケースにおいては、所定の方法では収束に至らないというメッセージと途中の計算結果が出力される。これは年齢 Grp 層化調整項と線量 ERR 調整項の配分に任意性があり、ひとつの条件に収束しないためと思われる。表4の仮想集団に対して、3章の(7)式及び(8)式を用いて、Excel にて手計算で ERR に相当する β を求めようとしても、同じように特定の有意な解は得られない。これは数値計算上の問題でもあり、AMFIT の数値解析上の想定範囲外で、解法できないことを示唆しているのかも知れない。

4.4 放影研の ERR 算出の改善法の年齢のみに依存する仮想集団への適用

年齢の調整方法については、それぞれの課題に対して種々の工夫がそれぞれなされているが、放射線影響研究所(以下、放影研)では、年齢の影響を層化調整するだけでなく、ERR の補正係数に連続数として取り入れる ERR 算出の改善法を提案している¹⁵。この改善方法を4.1節の表4の年齢依存性の解析のための仮想集団に適用してみる。

放影研の ERR 算出の改善法は、がん死亡率(λ) を年齢の層化調整の他に、累積線量(z) に対する ERR を、ある特定年齢で正規化した年齢(a) のべき乗数 (パラメータ(ν)) で、更に次式のように補正する方法である。

$$\lambda = \lambda_0(a) [1 + \text{ERR} \cdot z \cdot \exp(\nu \ln(a))]]$$

但し、 $\lambda_0(a)$ は年齢の層化調整項

50歳で正規化した場合に算出されたそれぞれのパラメータの値を表7に、また、これらの数値を用いてがん死亡確率を予測した結果を図6に示す。最終的に調整された結果は、入力したがん死亡確率に比較的良く一致しているが、年齢 Grp の層化調整と線量及び年齢の交絡因子との割り振りが正しい訳ではない。表7に示すように線量に対する ERR や年齢に対するパラメータ(ν) は、必ずしも AMFIT 内部で収束して得られたものでなく、p 値>0.5 となっているが、元々累積線量依存性のない問題の答を求めているので、ある意味では正しい回答を提示しているのかも知れない。いずれにしろ、累積線量と年齢に相関関係がある場合には、このような改善法でも正確な答えが得られる訳ではない。

表7 ERR 算出の改善法の Parameter Summary Table

# Name	Estimate	Std.Err.	Test Stat.	P value
Log-linear term 0				
1 AgeCat_1.....	-10.52	0.5103	-20.62	< 0.001
2 AgeCat_2.....	-9.622	0.6186	-15.56	< 0.001
3 AgeCat_3.....	-8.856	0.7329	-12.08	< 0.001
4 AgeCat_4.....	-8.188	0.8133	-10.07	< 0.001
5 AgeCat_5.....	-7.597	0.8631	-8.802	< 0.001
6 AgeCat_6.....	-7.125	0.8873	-8.031	< 0.001
7 AgeCat_7.....	-6.731	0.8954	-7.518	< 0.001
8 AgeCat_8.....	-6.417	0.8943	-7.175	< 0.001
9 AgeCat_9.....	-6.154	0.8881	-6.93	< 0.001
10 AgeCat_10.....	-5.950	0.8799	-6.762	< 0.001
11 AgeCat_11.....	-5.791	0.8716	-6.645	< 0.001
12 AgeCat_12.....	-5.636	0.8618	-6.54	< 0.001
Linear term 1				
13 ERR	0.0009967	0.003816	0.2612	> 0.5
Log-linear term 1				
14 lage50.(ν).....	-0.02599	3.992	-0.00651	> 0.5

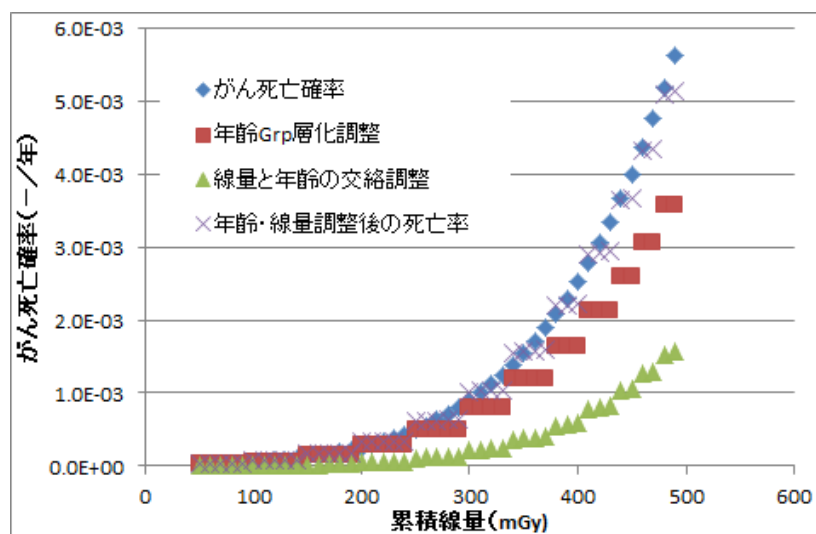


図6 累積線量が年齢に依存しがん死亡確率が年齢だけに依存する仮想集団の解析例

4.5 年齢に対して累積線量の影響が小さい場合の ERR の評価

年齢に対して累積線量の影響が小さい場合のケースとして、表 8 に示す仮想集団に対する AMFIT の解析例を示す。この例は表 4 に示した仮想集団に対して、累積線量により EAR として、 $1E-6/mGy/年$ の影響がある場合を加味したものである。年齢 Grp の分類は表 4 と同じであるが、線量 Grp は $50mGy\sim 300mGy$ を 5 分類し、各 Grp 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 $1mGy/年$ と仮定する。

この集団に対して、AMFIT により累積線量による ERR を算出すると、 $3.7E-3/mGy$ の値が得られるが、年齢 Grp に対する層化調整の結果を含めて、全固形がん死亡確率の年齢依存性の調整結果を図 7 に示す。

表 8 年齢に対して累積線量の影響が小さい場合の ERR の評価集団

年齢 grp	年齢 (歳)	観察人年 (人年)	年齢によるがん死亡確率	年齢累積線量(mGy)	年齢による死亡者数	線量 Grp	線量Grp別加算線量(mGy)	合計線量 (mGy)	累積線量による死亡者数	合計死亡者数	全体のがん死亡確率
1	25	6.18E+04	1.70E-05	1	1.05E+00	1	50	51	3.15E+00	4.20E+00	6.80E-05
1	26	7.14E+04	2.13E-05	2	1.52E+00	2	100	102	7.28E+00	8.80E+00	1.23E-04
1	27	8.21E+04	2.64E-05	3	2.17E+00	3	150	153	1.26E+01	1.47E+01	1.79E-04
1	28	9.40E+04	3.25E-05	4	3.06E+00	4	200	204	1.92E+01	2.22E+01	2.37E-04
1	29	1.07E+05	3.97E-05	5	4.26E+00	5	250	255	2.73E+01	3.16E+01	2.95E-04
2	30	1.22E+05	4.82E-05	6	5.87E+00	1	50	56	6.81E+00	1.27E+01	1.04E-04
2	31	1.37E+05	5.82E-05	7	8.00E+00	2	100	107	1.47E+01	2.27E+01	1.65E-04
2	32	1.55E+05	6.98E-05	8	1.08E+01	3	150	158	2.44E+01	3.52E+01	2.28E-04
2	33	1.73E+05	8.32E-05	9	1.44E+01	4	200	209	3.62E+01	5.06E+01	2.92E-04
2	34	1.93E+05	9.86E-05	10	1.91E+01	5	250	260	5.02E+01	6.93E+01	3.59E-04
3	35	2.14E+05	1.16E-04	11	2.50E+01	1	50	61	1.31E+01	3.80E+01	1.77E-04
3	36	2.37E+05	1.37E-04	12	3.24E+01	2	100	112	2.65E+01	5.89E+01	2.49E-04
3	37	2.61E+05	1.60E-04	13	4.17E+01	3	150	163	4.25E+01	8.42E+01	3.23E-04
3	38	2.86E+05	1.86E-04	14	5.32E+01	4	200	214	6.11E+01	1.14E+02	4.00E-04
3	39	3.11E+05	2.16E-04	15	6.73E+01	5	250	265	8.25E+01	1.50E+02	4.81E-04
4	40	3.38E+05	2.50E-04	16	8.44E+01	1	50	66	2.23E+01	1.07E+02	3.16E-04
4	41	3.66E+05	2.87E-04	17	1.05E+02	2	100	117	4.28E+01	1.48E+02	4.04E-04
4	42	3.93E+05	3.30E-04	18	1.30E+02	3	150	168	6.61E+01	1.96E+02	4.98E-04
4	43	4.21E+05	3.77E-04	19	1.59E+02	4	200	219	9.23E+01	2.51E+02	5.96E-04
4	44	4.49E+05	4.30E-04	20	1.93E+02	5	250	270	1.21E+02	3.15E+02	7.00E-04
5	45	4.77E+05	4.89E-04	21	2.34E+02	1	50	71	3.39E+01	2.67E+02	5.60E-04
5	46	5.04E+05	5.55E-04	22	2.80E+02	2	100	122	6.15E+01	3.41E+02	6.77E-04
5	47	5.31E+05	6.27E-04	23	3.33E+02	3	150	173	9.19E+01	4.25E+02	8.00E-04
5	48	5.56E+05	7.08E-04	24	3.94E+02	4	200	224	1.25E+02	5.18E+02	9.32E-04
5	49	5.80E+05	7.96E-04	25	4.62E+02	5	250	275	1.60E+02	6.22E+02	1.07E-03
6	50	6.03E+05	8.93E-04	26	5.38E+02	1	50	76	4.58E+01	5.84E+02	9.69E-04
6	51	6.23E+05	1.00E-03	27	6.23E+02	2	100	127	7.91E+01	7.03E+02	1.13E-03
6	52	6.41E+05	1.12E-03	28	7.17E+02	3	150	178	1.14E+02	8.31E+02	1.30E-03
6	53	6.57E+05	1.25E-03	29	8.19E+02	4	200	229	1.50E+02	9.70E+02	1.48E-03
6	54	6.70E+05	1.39E-03	30	9.30E+02	5	250	280	1.88E+02	1.12E+03	1.67E-03
7	55	6.81E+05	1.54E-03	31	1.05E+03	1	50	81	5.52E+01	1.10E+03	1.62E-03
7	56	6.89E+05	1.71E-03	32	1.18E+03	2	100	132	9.09E+01	1.27E+03	1.84E-03
7	57	6.93E+05	1.89E-03	33	1.31E+03	3	150	183	1.27E+02	1.44E+03	2.07E-03
7	58	6.95E+05	2.09E-03	34	1.45E+03	4	200	234	1.63E+02	1.61E+03	2.32E-03
7	59	6.93E+05	2.30E-03	35	1.59E+03	5	250	285	1.98E+02	1.79E+03	2.59E-03
8	60	6.89E+05	2.53E-03	36	1.74E+03	1	50	86	5.92E+01	1.80E+03	2.62E-03
8	61	6.81E+05	2.78E-03	37	1.90E+03	2	100	137	9.33E+01	1.99E+03	2.92E-03
8	62	6.70E+05	3.05E-03	38	2.05E+03	3	150	188	1.26E+02	2.17E+03	3.24E-03
8	63	6.57E+05	3.35E-03	39	2.20E+03	4	200	239	1.57E+02	2.36E+03	3.59E-03
8	64	6.41E+05	3.66E-03	40	2.35E+03	5	250	290	1.86E+02	2.53E+03	3.95E-03
9	65	6.23E+05	4.00E-03	41	2.49E+03	1	50	91	5.67E+01	2.55E+03	4.09E-03
9	66	6.03E+05	4.37E-03	42	2.63E+03	2	100	142	8.56E+01	2.72E+03	4.51E-03
9	67	5.80E+05	4.76E-03	43	2.76E+03	3	150	193	1.12E+02	2.87E+03	4.95E-03
9	68	5.56E+05	5.18E-03	44	2.88E+03	4	200	244	1.36E+02	3.02E+03	5.42E-03
9	69	5.31E+05	5.63E-03	45	2.99E+03	5	250	295	1.57E+02	3.14E+03	5.92E-03

累積線量による $EAR=1E-6/mGy/年$ の影響は、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。しかし、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7の入力と出力の対比により読み取れる。これは年齢グループ内の差異は、累積線量の効果として $(1 + \text{ERR} \times \text{累積線量})$ という形で評価しているため、同一年齢 Gr 内に年齢差があると、この影響は全て累積線量の効果に取り込まれるためである。この例題について、3項の(7)式及び(8)式を用いて Excel で ERR を求めると、AMFIT と同じ $3.70\text{E-}3/\text{mGy}$ という値が得られるので、AMFIT において同様の数値計算が行われていることが確認できる。(付録参照)

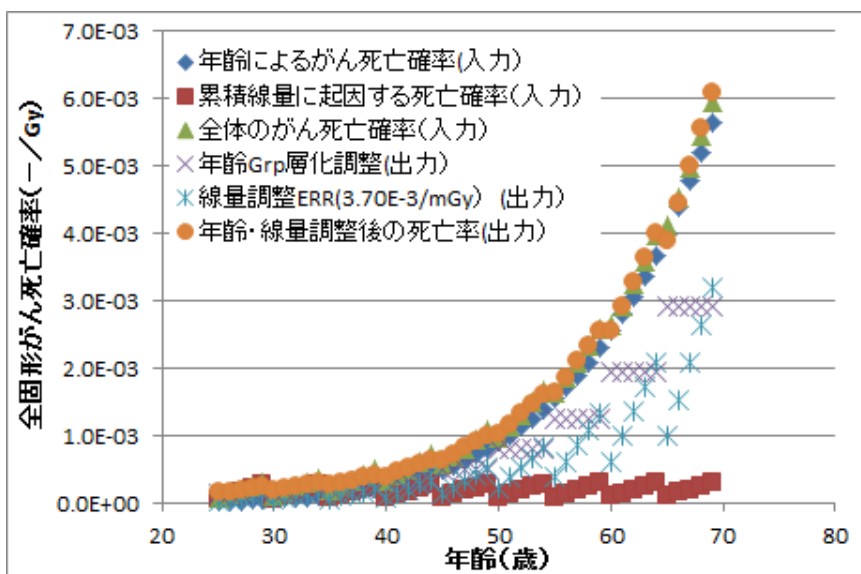


図7 年齢に対して累積線量の影響が小さい場合の ERR の評価例

4.6 累積線量が年齢と相関関係がある場合の解析評価上の留意事項のまとめ

以上要約すると、AMFIT では、年齢と累積線量等評価因子間に相関関係がある場合には、必ずしも正確な解が得られない。特に年齢が累積線量と比較して大きな影響を有する場合、そして同一の年齢グループ内の年齢差の影響が累積線量の効果を上回るような場合には、特別な工夫が必要である。

INWORKS の研究では線量グループ毎の年齢構成は示されていないが、放影協の調査2では図8が示され、累積線量の高いグループほど1940年代、1950年代の者の割合が多いことを示している。

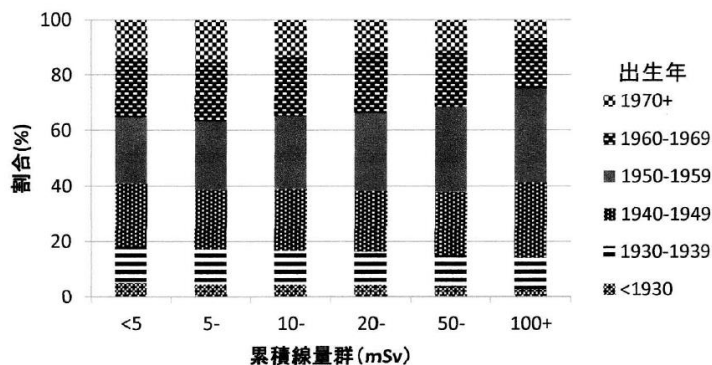


図8 累積線量群別出生年分布 (放影協の参考文献2から転載)

INWORKS 及び放影協ともに年齢を 5 歳間隔で区分しているが、日本のがん情報サービスのデータに基づくがん死亡確率の近似式によると、調査対象者の平均年齢（58 歳）に近い、55 歳のがんによる死亡率は $1.51\text{E-}3$ /年で、59 歳の場合は $2.25\text{E-}3$ /年となり、このグループの枠内においても $0.74\text{E-}3$ /年（55～59 歳）の差異がある。一方、INWORKS の ERR 算出¹においては、観察されたがんによる死亡者数は 19,064 人で、観察人年は 822 万人年であるので、がんによる平均的な死亡率は $2.32\text{E-}3$ /年である。

今死亡率の近似式は、

$$\lambda = \lambda_0 * (1 + 0.48/\text{Gy} * \text{累積線量 } Z (\text{Gy}))$$

で表示できるので、平均累積線量 20.9mGy と平均死亡率 $2.32\text{E-}3$ /年を用いて、 λ_0 を逆算して求めると $2.30\text{E-}3$ /年となる。従って、ERR を年当たりの EAR に換算すると、 $1.1\text{E-}3 / (\text{Gy} \cdot \text{年})$ となる。

この値と 55～59 歳のひとつの年齢グループ内の差異を比較すると、 500mGy 以下の場合には、その枠内での年齢差の方が大きいことになる。高齢化が進めば、この影響は更に顕著になるので、年齢調整には現在の AMFIT のモデル化以上の慎重な配慮が必要である。

5. 広島・長崎のデータに基づく低線量域の解析例

日本の広島・長崎の被ばくデータについては、放影研から詳細なデータや分析結果¹⁶が発表されている。ウェブに掲載されている最新のデータは 1950–2003 年の 53,783 件のデータを集約したもので、このデータを用いて AMFIT で解析したアルゴリズムやその結果等が記載され、興味ある人は誰でも使用できるように整備されている。

放影研の分析は、過去から継続的に行っているもので、約 3.5Gy に至るまでの全被ばく領域の観察を対象に、全てのがん種別あるいはがん以外の疾病も含め、放射線の影響を調査しているものである。このようなデータセットを用いた放影研の最新の論文¹⁵の主要な点は下記のような点である。

- ① 被ばくによる発がんリスクは、現時点においても被ばく線量に比例する形で増大する傾向にある。
- ② 被ばく線量零からある特定の値の線量までの ERR ($-/\text{Gy}$) を比較すると、低線量域の方がばらつきが大きくなるだけでなく、その平均値も大きくなり、発がんリスクに対する下限値はない。
- ③ 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。
- ④ 男性と女性を比較すると、女性の方が ERR では 2 倍程度大きいですが、EAR ではあまり差異はない。

ここでは、放影研の最新の論文に記載されている代表事例について、AMFIT を用いて解析するとともに、低線量域だけを取り出した場合と年齢区分を詳細化した場合について、放影研の分析結果と比較しながらその影響を考察する。

オリジナルのデータセットでは、線量 3.5Gy に至るまで、全体は 22 に分類されているが、図 9 に示す全体の中から、図 10 に示すような、 125mGy 以下の 7 グループを取り上げて、低線量域の影響を評価する。本図に見るように、全線量領域においては、 3Gy 以上はデータ点数が少ないので無視すると、全体的傾向として線量とともに死亡割合が増大し

ていることが見て取れるが、図 10 の低線量域だけでは直観的に増大傾向は確認されない。

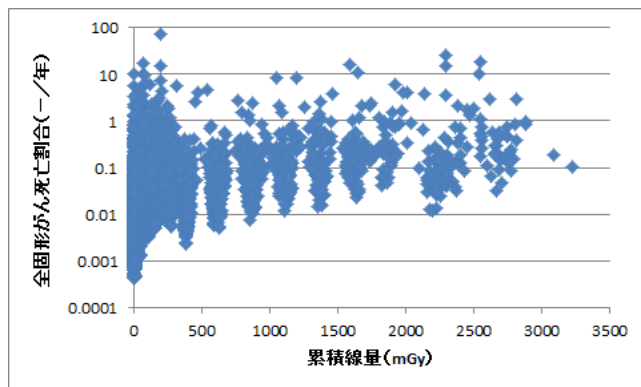


図 9 全累積線量領域のデータの一例

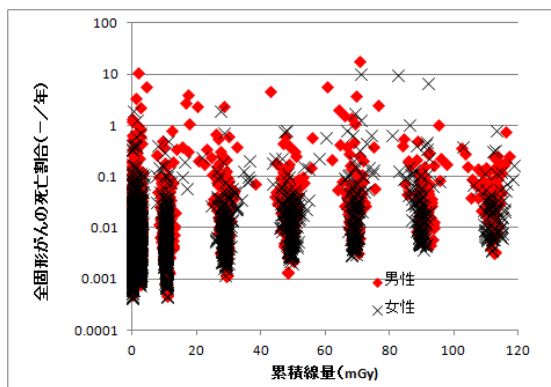


図 10 低線量域のデータの一例

観察対象者の到達年齢は、図 11 に示すように被ばく後の経過期間とともに若年者側は減少し、高齢者側の割合が増大する傾向にある。このため、60 歳以上を密に区分した年齢層化区分を新たに作成し、これと 5 歳間隔の均等区分と比較評価する。

上記の点を勘案して、以下の解析においては、主に①オリジナルのデータセット、②オリジナルの全線量範囲で高齢者の年齢区分を詳細化したセット、③125mGy 未満のデータだけを取り上げたオリジナルの年齢区分のセット及び④125mGy 未満のデータで高齢者の年齢区分を詳細化したセットの 4 ケースについて比較する。

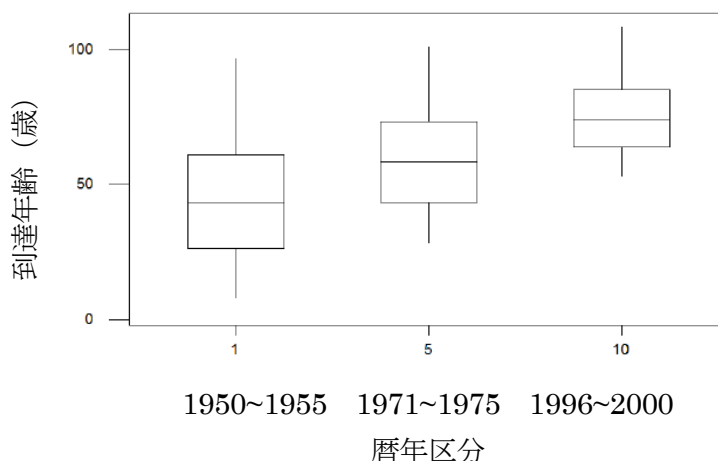


図 11 低線量域の観察対象者の到達年齢と暦年の関係図

5.1 全固形がんの ERR に対する線量範囲と年齢区分の及ぼす影響

全固形がんの ERR に対する線量範囲と年齢区分の及ぼす影響を表 9 に示す。ここでは、被ばくした都市、被ばく時の年齢及び到達年齢について層化調整を行って、性別に ERR を求めたものである。

この広島・長崎のデータにおいては、125mGy 未満の低線量域だけを対象にした場合には、男女ともに p 値は >0.5 で、ERR の 95%信頼幅は零を挟んでほぼ対象となり、有意でないことを示している。また、低線量域で高齢者の年齢区分の詳細化を行った場合には、若干異なる傾向を示すが、各年齢区分のデータ数が減少するため、ばらつきが大きくなり、p 値 >0.5 で定性的傾向にも言及出来るものではない。

放影研の論文においては、これとは別に性別平均の全固形がんに対する ERR の値として 0.47 (95%CI:0.38~0.56) が示されているが、INWORKS においても、低線量域において 0.48/Gy ((90%CI 0.20 to 0.79) が得られ、両者の結果が一致することから広島・長崎

のデータを低線量域まで外挿できるという大きな根拠になっている。広島・長崎の被ばくは瞬時の被ばくであり、INWORKS 等原子力業務従事者の長年に亘る累積線量とは、年齢の影響という観点で性格が異なる。従って、この観点に着目した比較評価が期待される。

表9 全固形がんの ERR に対する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 Grp 数	年齢 Grp の区分方法	男性		女性	
				ERR(-/Gy)(95%CI)	p 値	ERR(-/Gy)(95%CI)	p 値
1	0~約 3Gy	22	均等区分	0.311(0.207~0.423)	<0.001	0.657(0.524~0.801)	<0.001
2			高齢詳細区分	0.306(0.203~0.418)	<0.001	0.655(0.521~0.799)	<0.001
3	0~125mGy	7	均等区分	0.0060(-1.058~1.161)	>0.5	0.145(-0.952~1.334)	>0.5
4			高齢詳細区分	0.047(-1.021~1.207)	>0.5	0.121(-0.974~1.309)	>0.5

死亡要因：全固形がん、線量：加重結腸線量(Gy)
 年齢グループ
 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： $\lambda_0(c, b, a) \times [1 + \text{ERR}(z, s)]$ ；線量(z)、性別(s)
 層化調整要素：都市(c)、被ばく時年齢(b)、到達年齢(a)

注：ケース 1 は放影研の解析と同一

この他にまた、放影研の論文においては、全線量域を 2 分割して、低線量域側の ERR を図 12 のように示して、低線量域では ERR (-/年) が高くなる傾向があることを示している。

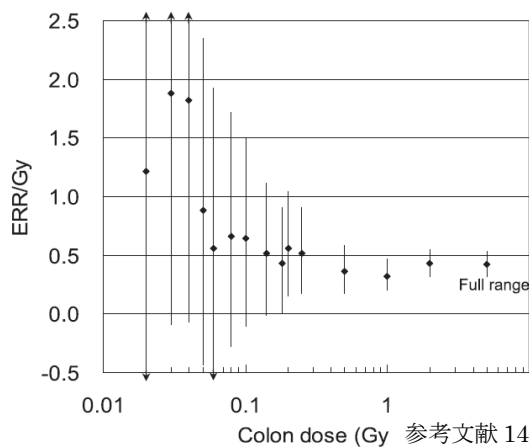


図 12 高低線量域共通の層化調整をした場合の被ばく線量と ERR の傾向

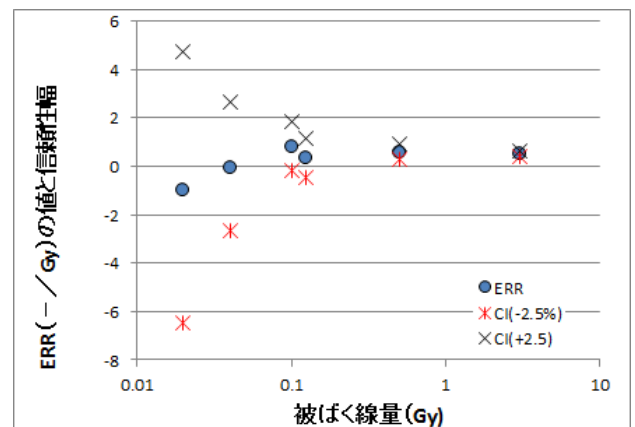


図 13 線量域別層化調整した場合の被ばく線量と ERR の傾向

しかし、この解析においては、低線量域及び高線量域側ともに、年齢等の層化調整係数は同じ値と取るとの前提で解析を行っている。年齢等の影響が、異なる線量レベルで同じ影響を与えるとは限らないため、低線量域側だけを取り出してこの領域だけで年齢等の最適調整を行った結果を図 13 に示す。

低線量域側では p 値 > 0.5 で、殆ど有意な推定は出来ないが、両者の傾向は異なり、低線量域で ERR が大きくなるような傾向は示されていない。これは年齢等の層化調整をどのように行うかに左右され、その重要性が確認できる。

5.2 全固形がんの ERR 算出の改善法における線量範囲と年齢区分の及ぼす影響

放影研では先に述べたように、種々のがんの影響評価に資するために、ERR 算出の改善法について種々の検討を行っている。その代表的な改善法に対する累積線量範囲と年齢区分の及ぼす影響を表 10 に示す。

改善法の主な内容は、表 10 の下欄に近似式にて示すように、都市、誕生暦年、到達年齢の区分による層化調整の他に、男女の性別係数を設けて、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、男女共通した考え方で ERR を算出している点である。この観点で、年齢の影響を詳細に取り込む改善策が試みられている。

表 10 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 Grp 数	年齢 Grp 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
 近似式： $\lambda \sigma(c, s, b, a) \times [1 + \beta_1 z \cdot \exp(\tau e + \nu \ln(a)) \cdot (1 + \sigma s)]$ ； β_1 、 τ 、 ν 、 σ はパラメータ、線量(z)、被ばく時年齢(e)； $e = (\text{agex} - 30) / 10$ ；agex=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；sex=1、女性；sex=2)
 層化調整要素：都市(c)、性別(s)、暦誕生暦年(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)

注：ケース 1 は放影研の解析と同一

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、前述した“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。

しかし、これを低線量域に適用すると、p 値としては有意でないものの、(σ) は 1 よりも大きな負の値で、男性の場合には ERR が負の値になることを示しており、指数 (ν) は約 3 程度の正の大きな値を示しているため、年齢とともに ERR が増大する傾向にあることを示唆している。特に、指数 (ν) は正負が逆転するが、これは 70 歳を境にして ERR の増減傾向が逆転することを意味している。

これを確認するために、図 14 に日本がん情報サービスの実際の全固形がんの年齢依存性のデータを示す。

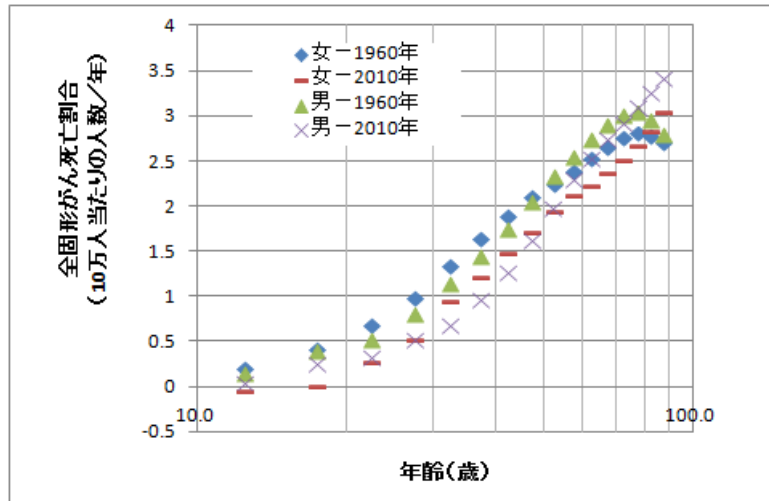


図 14 男女・暦年別の全固形がん死亡割合

本図に示すように、男女の死亡割合が途中で逆転するほど年齢依存性は大きく異なる。また、1960年頃においては、70歳を境に発がんリスクが低下する傾向にあったが、近年においては男女ともに90歳を超えても年齢とともに増大している。従って、このような状況を鑑みると、暦年調整や年齢依存性を男女共通的に扱うことは、これに伴う誤差を新たに導入することに繋がり必ずしも好ましいことではない。

5.3 全固形がんの EAR 算出の改善法における線量範囲と年齢区分の及ぼす影響

放影研では ERR 算出の改善法と類似の改善法を EAR の予測にも適用する手法を示しているが、この方法を 125mGy 未満の低線量域及び年齢区分の詳細化に適用した結果を表 11 に示す。また、性別係数を用いることなく男性、女性別々に EAR を求めた結果も併せて示す。

低線量域に限定した場合の影響は顕著で、 p 値 >0.5 ではあるが全線量域に対して数桁小さな値を示している。この結果は低線量域の累積線量の評価に際して、ERR と EAR のいずれが有効であるか示唆的解析例である。

特に、ERR は前項で示したような年齢調整等を行うとしても、基本的には全ての年齢 Grp に対して $(1+ERR \times \text{線量})$ の形で、相対的に同一の ERR を与えるので、結果的に発がんリスクの大きい高年齢 Grp 側を優先して設定されることになり、低線量域側では過剰に高いリスクが付与されることになる。これに対して EAR は表 11 の備考欄に示すように、年齢等の影響因子とは独立した形で、これらに付与する形で EAR の値を導出する試みなので、低線量域では EAR 表示が適しているかも知れない。

ERR は線量の相対的なリスク評価としてマクロに把握する観点では有効であるが、低線量域のように、極めて小さいリスク評価を行うためには、他の大きな影響をもつ年齢等の要因と切り離して評価しなければ、統計的に正しい解を得るのは困難と思われる。これは男女を同一的に評価する考え方にも適用でき、表 11 の中の男女個別評価に示すように、同一的に取り扱うことにより必然的に生まれる大きな誤差の中に、低線量域の小さなリスクの影響は埋もれてしまう可能性があるが、少なくともこのような評価で有意な結果が得られて始めて、低線量域の発がんリスクの有意性が確認できる。

表 11 全固形がんに対する EAR 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	被ばく累積線量範囲	線量 Grp 数	年齢 Grp の区分方法	EAR(-/10 ⁴ pyr/Gy) (95%CI)	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	26.4(20.3~32.8)	0.068	-0.21 (-0.37~-0.08)	3.38 (2.75~4.08)
2			高齢詳細区分	26.4(20.3~32.8)	0.068	-0.21 (-0.37~-0.08)	3.38 (2.75~4.08)
3	0~125mGy	7	均等区分	0.0114(p 値> 0.5)	-0.42	-2.53(p 値=0.15)	-0.44(p 値=0.48)
4			高齢詳細区分	0.0114(p 値> 0.5)	-0.42	-2.53(p 値=0.15)	-0.44(p 値=0.48)
5			高齢詳細区分	-3.4E-5(p 値> 0.5)	男性	0.64(p 値> 0.5)	-1.93(p 値> 0.5)
6			高齢詳細区分	2.3E-4(p 値> 0.5)	女性	3.53(p 値=0.10)	-10.1(p 値=0.17)

死亡要因：全固形ガン

近似式： $\lambda_1(c, s, b, a) + [\beta_{1z} \cdot \exp(\tau e + \nu \ln(a)) \cdot (1 + \sigma s)]$ ； $\beta_1, \tau, \nu, \sigma$ はパラメータ、記号は表 10 と同じ

層化調整要素：表 10 と同じ要素の相互の交絡効果等を取り入れている。

注：ケース 1 は放影研の解析と同一

5.4 広島・長崎の被ばくデータの低線量域の年齢依存性の分析

広島・長崎での被ばくの場合には、瞬時の被ばくで、線量と年齢に明確な相関関係があるとは思えない。125mGy 未満の線量グループの平均年齢は図 15 のとおりで、男女ともに 57 歳~61 歳の範囲でばらついている。この平均年齢のばらつきは、最大でも 4 歳程度でひとつの Grp 内のばらつきに相当する。また、この低線量域の到達年齢と全固形がんによる死亡割合の関係を図 16 に示す。本図に示すように、年齢による影響が極めて大きい中で、線量による影響を判別し、その有意性を判定するのは、概観上も極めて難しいようにと思われる。

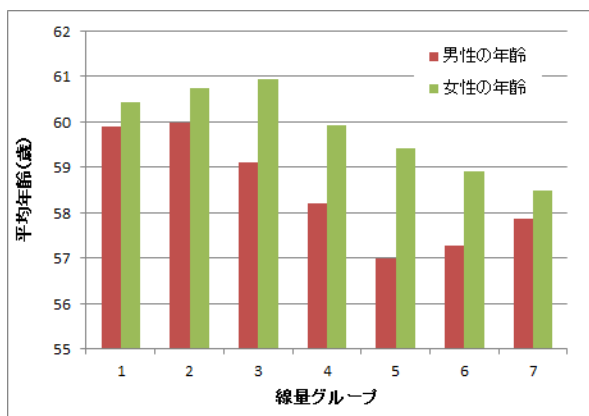


図 15 125mGy 未満の線量グループの平均年齢

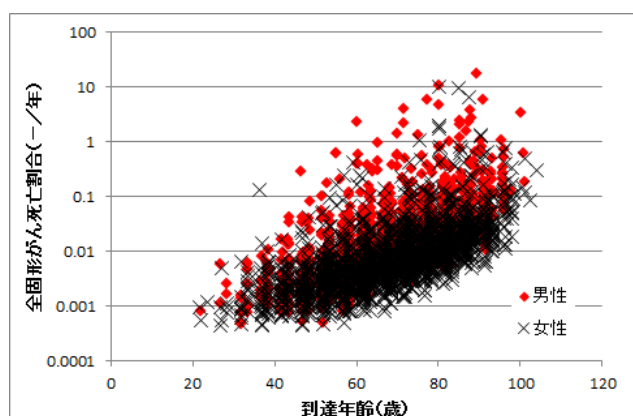


図 16 到達年齢と全固形がん死亡割合の関係

125mGy 未満の低線量域で高齢者の年齢区分の詳細化を行った場合の線量依存性は表 9 のケース 4 に示すとおりで、p 値は >0.5 で信頼性は低いものの、男性の ERR は 0.047/Gy を、女性では 0.121/Gy となっている。

これとは別に、125mGy 未満の低線量域の 7Grp に対して、広島・長崎の被ばくデータの全固形がんによる死亡者数及び観察人年の各線量 Grp の合計から算出した死亡割合とがん情報サービスのデータに基づき算出した下記の近似式にて計算により求めた死亡確率

を比較して図 17 及び図 18 に示す。ここで、広島・長崎の死亡割合は、被ばく都市や年齢等の調整を行わない生のデータで、がん情報サービスの全固形がんデータとしては、全部位のがんから白血病悪性リンパ腫瘍、多発性骨髄腫を除いたがんとし、対数年齢の係数は 1960 年～2010 年の 10 年間隔のデータの平均値からを算出し、定数項は線量 Grp1 の平均年齢で広島・長崎のデータに合致するように調整した。

性別	暦年	年齢の範囲	近似式(死亡割合の対数 Y と年齢 X の関係)
男性	1960 年～2010 年の 10 年間隔の平均	25 歳～90 歳 90 歳以上は一定	$Y = -7.08 + 5.44X$
女性	1960 年～2010 年の 10 年間隔の平均	25 歳～90 歳 90 歳以上は一定	$Y = -5.01 + 4.18X$

死亡割合は 10 万人当たりの死亡者数

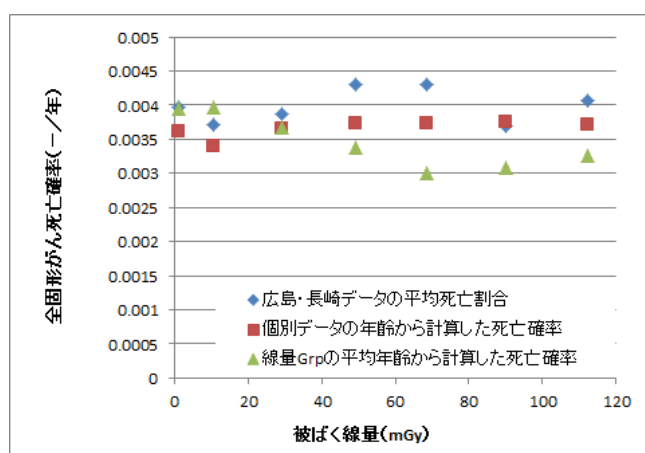


図 17 男性の年齢の調整法と線量依存性の評価

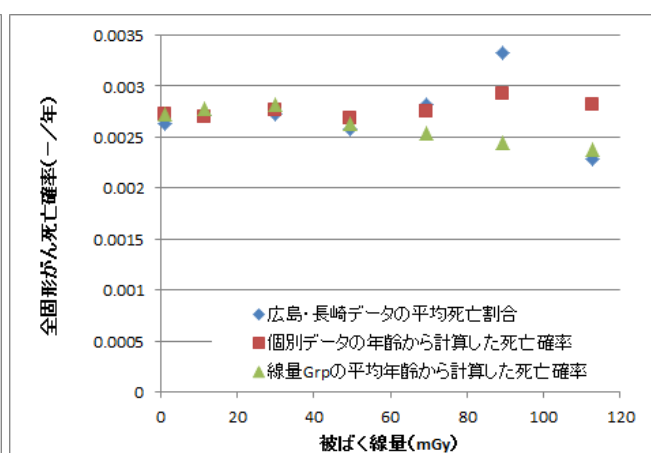


図 18 女性の年齢の調整法と線量依存性の評価

これらの図で着目すべき点は、それぞれの線量 Grp の平均年齢から上記の近似式を用いて計算した死亡確率は、増減の傾向が広島・長崎の死亡割合と逆の傾向にあるのに対して、個別データの年齢から死亡確率を計算し、平均的な死亡確率を求めると、線量 Grp 間の増減の全体的傾向が実際のデータと一致している点である。この例は、単に 1960 年～2010 年の平均的データから傾向を推測したものであるが、仔細な年齢調整の仕方によって傾向が変わってしまうのが確認できる。

5.5 低線量域の被ばく影響分析の代替案の検討

第 4 章において、線量と年齢に相関関係がある場合、あるいは線量の影響が年齢の影響と比較して非常に小さい場合には、AMFIT を用いた従来のモデル化手法では、正確な影響把握が難しいことを示した。また、線量と年齢に顕著な相関関係がないと思われる広島・長崎のデータを用いて低線量域の影響を検討したが、従来の 5 歳間隔で年齢の層化扱いでは、線量の影響はこのグループ内での年齢のばらつきの影響に隠れてしまう可能性があることを示した。

このため、低線量域の被ばく影響分析の代替案として、線量と年齢の関係を逆転させる以下の検討を行った。

- ① 広島・長崎のデータを1歳毎に集計して全固形がん死亡数と観察人年数から死亡率を算出する。
- ② データ数の少ない歳をカバーするため、1歳毎のがん死亡数と観察人年数の3歳移動平均から死亡率を算出する。
- ③ 年齢層化調整と線量の関係を逆転させ、線量を22グループのままAMFITで層化調整を行い、年齢を指数近似してその係数(β /歳)を算出する。
- ④ 年齢(a)依存性を $\exp(\nu \cdot \ln(a/70))$ で近似し、AMFITのスプライン関数を用いて70歳前後で異なるパラメータ ν を算出する。この時の線量層化調整係数を5mGy以下の値にノーマライズする。
- ⑤ このようにして求めた線量層化調整係数と線量のERR等を比較する。

男女では年齢依存性が大きく異なるので、男性に対する死亡率の年齢依存性と年齢に対する調整係数を図19及び図20に、女性に対する同様の図を図21及び図22に示す。

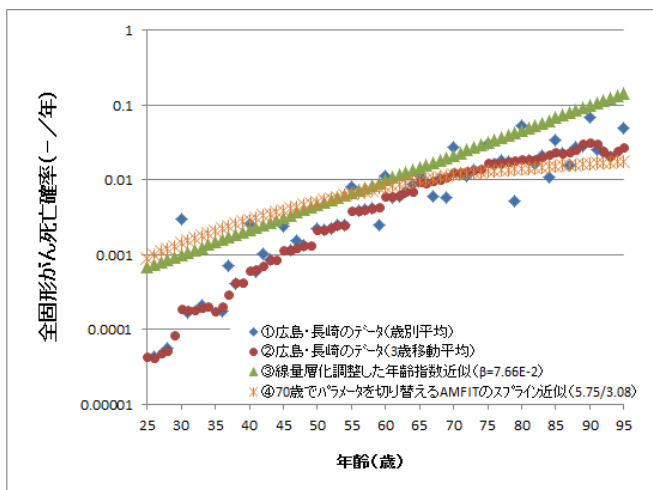


図19 男性の全固形がん死亡確率の年齢依存性

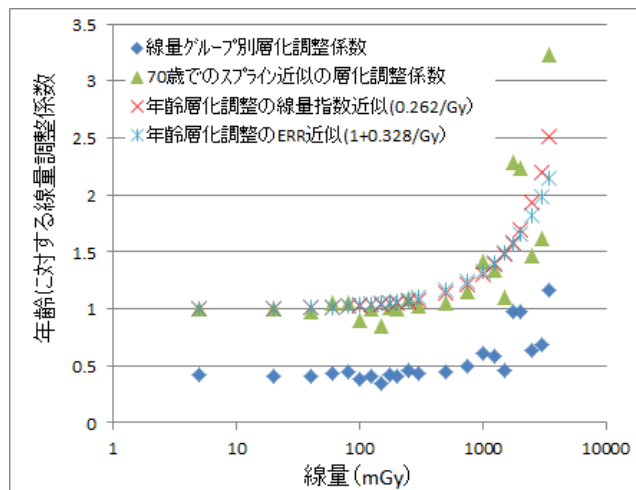


図20 男性の年齢に対する線量調整係数

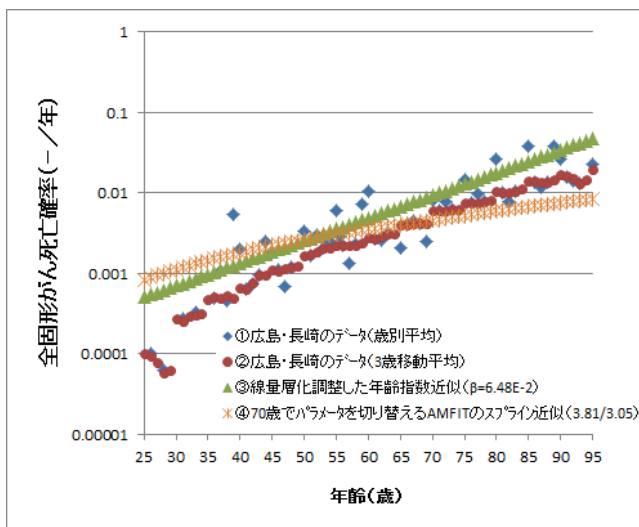


図21 女性の全固形がん死亡確率の年齢依存性

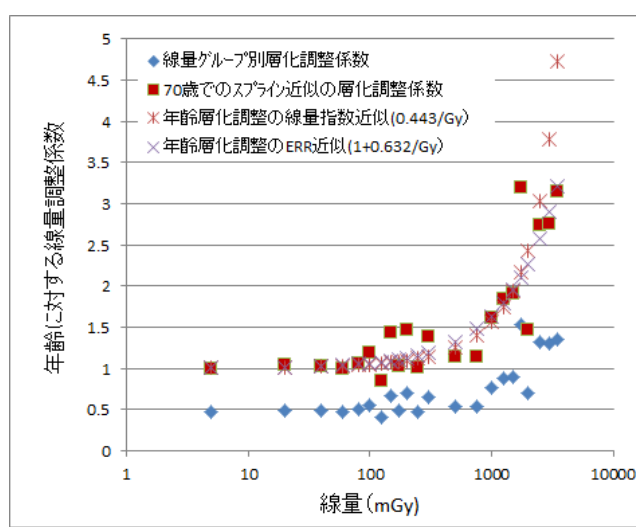


図22 女性の年齢に対する線量調整係数

これらの図から、下記のような点を読み取れる。

- ① 広島・長崎の歳毎の死亡率データはかなりばらついていますが、3歳移動平均にするとデータ数の少ない歳をカバーして安定化し、年齢依存性の傾向が把握できる。
- ② 単純な指数近似よりも、年齢の対数指数 $\exp(v \cdot \ln(a/70))$ のスプライン近似が精度よく近似できる。(パラメータサーベイにて70歳で仕分けるのが、逸脱度が最も小さくなることを別途確認)
- ③ 年齢指数近似とスプライン近似に対する線量調整係数は、100mGy以下ではほぼ一定の値を示し、低線量域ではLNTは成立していないように見えるが、高線量域まで含めるとERR近似等と有意に異なる訳ではない。
- ④ データ数の少ない領域(特異点)をカバーしつつ、影響の小さい低線量域で有意な結論を導出するためには、局所的な移動平均を用いる等、特別な工夫が必要と思われる。

以上要約すると、ERRや指数近似等既存のモデルに当てはめた統計的手法に基づく検定だけに頼るのでなく、医学・生理学現象に即したモデルの構築とそれに基づく評価が重要である。

6. 低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的手法の限界

本メモは、これまでの検討結果に基づき、実際にEPICUREのAMFITを使用して、累積線量と年齢に相関関係がある場合に、どのような統計処理結果を算出するか確認したものである。この結果、第3章の統計処理手法の分析からも予測されるとおり、累積線量と年齢等の影響因子に相関関係がある場合には、これらの影響を分離することは出来ないことを確認した。この例は特殊な検証用データを設定して解析を行ったものであるが、低線量域長期被ばくのように、実際のデータにおいても、累積線量独自の影響が年齢依存性の影響と比較して小さい場合には、これと同じような結果を与えてしまう可能性が高く、現状の統計的手法だけに頼るには限界があることを示したものである。

また、広島・長崎の被ばくデータの低線量域のデータを用いて年齢の影響の調整方法が如何に重要であるかを示した。高齢者においては、年齢の影響が極めて大きいので、平均年齢あるいは5歳間隔での年齢Grpによる調整だけでは不十分で、年齢の分布等を加味した精緻な調整が必要である。

ここで例示したことは、コホート研究の仔細な統計処理の在り方に関する問題提起だが、この研究から導き出された“低線量域長期被ばくにおいても、放射線が発がんリスクに及ぼす影響は有意である。あるいは少なくとも否定は出来ない。”との結論に基づき、原子力の放射線防護の施策が構築されていることを再認識し、リスクを正しく認識するという観点で、これの妥当性を再吟味しなければならない。

これに対処するためには、発がんリスクの年齢依存性や累積線量の影響に係る医学・生理学的関係を別途解明していくとともに、これらの相関関係をモデル化手法に組み込んで、累積線量の年齢依存性を排除した上で、低線量域長期被ばくが発がんリスクを詰めていく必要がある。

INWORKSや放影協で行っている低線量域長期被ばくの評価結果については、上記の点を勘案して国際的に妥当性の議論を行い、必要に応じて適切な見直しを行い、より信頼性

の高い情報を発信していくことが期待される。

おわりに

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る。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く。

なお、放影研からは、本資料をベースに専門家と議論を進めることについては、事前了解を得ている。

連絡先

川上 博人

kawakami_hiroto@yahoo.co.jp

又は

nv.lab.info@gmail.com

以上

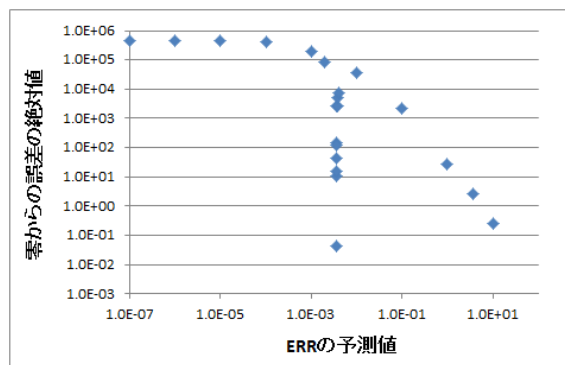
付録 ExcelによるAMFITの検算

本文表8の「年齢に対して累積線量の影響が小さい場合のERRの評価集団」を対象に、AMFITの(7)式及び(8)式を用いてExcelで解を求めた。

付表1 Excelによる解析例

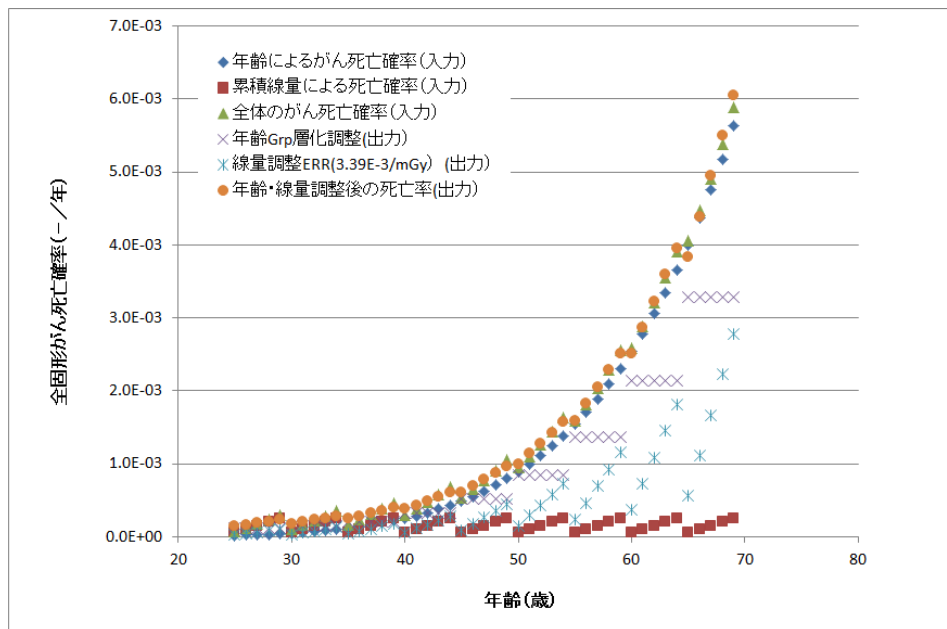
線量・年齢Grp				入力データ								(7)式及び(8)式のパラメータ			
線量Grp	線量(mGy)(Z)	年齢Grp(s)	年齢(歳)	百万人当たりの観察人数(人)	年齢依存がん死亡確率	線量依存がん死亡確率	がん死亡確率	20年間の観察死亡数(Csz)	20年間の観察死亡数(Cs)	観察年数(Psz)	$Csz * Z / (1 + \beta Z)$	$\sum Z (Csz * Z / (1 + \beta Z))$	$\exp(\alpha s) (=Cs / \sum Z Psz * (1 + \beta Z))$	$\exp(\alpha s) * \sum Z (Psz * Z)$	
1	51	1	25	3.09E+03	1.70E-05	5.10E-05	6.80E-05	4.20E+00	8.16E+01	6.18E+04	1.80E+02	9.01E+03	1.21E-04	8.42E+03	
2	102	1	26	3.57E+03	2.13E-05	1.02E-04	1.23E-04	8.80E+00		7.14E+04	6.52E+02				
3	153	1	27	4.11E+03	2.64E-05	1.53E-04	1.79E-04	1.47E+01		8.21E+04	1.44E+03				
4	204	1	28	4.70E+03	3.25E-05	2.04E-04	2.37E-04	2.22E+01		9.40E+04	2.59E+03				
5	255	1	29	5.36E+03	3.97E-05	2.55E-04	2.95E-04	3.16E+01		1.07E+05	4.15E+03				
1	56	2	30	6.08E+03	4.82E-05	5.80E-05	1.04E-04	1.27E+01	1.91E+02	1.22E+05	5.88E+02	2.10E+04	1.50E-04	1.99E+04	
2	107	2	31	6.87E+03	5.82E-05	1.07E-04	1.65E-04	2.27E+01		1.37E+05	1.74E+03				
3	158	2	32	7.73E+03	6.98E-05	1.58E-04	2.28E-04	3.52E+01		1.55E+05	3.51E+03				
4	209	2	33	8.66E+03	8.32E-05	2.09E-04	2.92E-04	5.06E+01		1.73E+05	5.97E+03				
5	260	2	34	9.66E+03	9.86E-05	2.60E-04	3.59E-04	6.93E+01		1.93E+05	9.18E+03				
1	61	3	35	1.07E+04	1.16E-04	6.10E-05	1.77E-04	3.80E+01	4.45E+02	2.14E+05	1.89E+03	4.88E+04	2.08E-04	4.69E+04	
2	112	3	36	1.18E+04	1.37E-04	1.12E-04	2.49E-04	5.89E+01		2.37E+05	4.67E+03				
3	163	3	37	1.30E+04	1.60E-04	1.63E-04	3.23E-04	8.42E+01		2.61E+05	8.56E+03				
4	214	3	38	1.43E+04	1.86E-04	2.14E-04	4.00E-04	1.14E+02		2.86E+05	1.37E+04				
5	265	3	39	1.56E+04	2.16E-04	2.65E-04	4.81E-04	1.50E+02		3.11E+05	2.01E+04				
1	66	4	40	1.69E+04	2.50E-04	6.60E-05	3.16E-04	1.07E+02	1.02E+03	3.38E+05	5.66E+03	1.11E+05	3.14E-04	1.08E+05	
2	117	4	41	1.83E+04	2.87E-04	1.17E-04	4.04E-04	1.48E+02		3.66E+05	1.21E+04				
3	168	4	42	1.97E+04	3.30E-04	1.68E-04	4.98E-04	1.96E+02		3.93E+05	2.03E+04				
4	219	4	43	2.11E+04	3.77E-04	2.19E-04	5.96E-04	2.51E+02		4.21E+05	3.04E+04				
5	270	4	44	2.25E+04	4.30E-04	2.70E-04	7.00E-04	3.15E+02		4.49E+05	4.25E+04				
1	71	5	45	2.39E+04	4.89E-04	7.10E-05	5.60E-04	2.67E+02	2.17E+03	4.77E+05	1.50E+04	2.37E+05	4.95E-04	2.33E+05	
2	122	5	46	2.52E+04	5.55E-04	1.22E-04	6.77E-04	3.41E+02		5.04E+05	2.87E+04				
3	173	5	47	2.65E+04	6.27E-04	1.73E-04	8.00E-04	4.25E+02		5.31E+05	4.48E+04				
4	224	5	48	2.78E+04	7.08E-04	2.24E-04	9.32E-04	5.18E+02		5.56E+05	6.35E+04				
5	275	5	49	2.90E+04	7.96E-04	2.75E-04	1.07E-03	6.22E+02		5.80E+05	8.48E+04				
1	76	6	50	3.01E+04	8.93E-04	7.60E-05	9.69E-04	5.84E+02	4.21E+03	6.03E+05	3.47E+04	4.59E+05	7.89E-04	4.56E+05	
2	127	6	51	3.12E+04	1.00E-03	1.27E-04	1.13E-03	7.03E+02		6.23E+05	6.07E+04				
3	178	6	52	3.21E+04	1.12E-03	1.78E-04	1.30E-03	8.31E+02		6.41E+05	8.92E+04				
4	229	6	53	3.29E+04	1.25E-03	2.29E-04	1.48E-03	9.70E+02		6.57E+05	1.20E+05				
5	280	6	54	3.35E+04	1.39E-03	2.80E-04	1.67E-03	1.12E+03		6.70E+05	1.54E+05				
1	81	7	55	3.40E+04	1.54E-03	8.10E-05	1.62E-03	1.10E+03	7.21E+03	6.81E+05	6.88E+04	7.89E+05	1.25E-03	7.88E+05	
2	132	7	56	3.44E+04	1.71E-03	1.32E-04	1.84E-03	1.27E+03		6.89E+05	1.12E+05				
3	183	7	57	3.47E+04	1.89E-03	1.83E-04	2.07E-03	1.44E+03		6.93E+05	1.57E+05				
4	234	7	58	3.47E+04	2.09E-03	2.34E-04	2.32E-03	1.61E+03		6.95E+05	2.02E+05				
5	285	7	59	3.47E+04	2.30E-03	2.85E-04	2.59E-03	1.79E+03		6.93E+05	2.49E+05				
1	86	8	60	3.44E+04	2.53E-03	8.60E-05	2.62E-03	1.80E+03	1.09E+04	6.89E+05	1.18E+05	1.19E+06	1.93E-03	1.20E+06	
2	137	8	61	3.40E+04	2.78E-03	1.37E-04	2.92E-03	1.99E+03		6.81E+05	1.81E+05				
3	188	8	62	3.35E+04	3.05E-03	1.88E-04	3.24E-03	2.17E+03		6.70E+05	2.41E+05				
4	239	8	63	3.29E+04	3.35E-03	2.39E-04	3.59E-03	2.36E+03		6.57E+05	2.99E+05				
5	290	8	64	3.21E+04	3.66E-03	2.90E-04	3.95E-03	2.53E+03		6.41E+05	3.55E+05				
1	91	9	65	3.12E+04	4.00E-03	9.10E-05	4.09E-03	2.55E+03	1.43E+04	6.23E+05	1.74E+05	1.58E+06	2.91E-03	1.59E+06	
2	142	9	66	3.01E+04	4.37E-03	1.42E-04	4.51E-03	2.72E+03		6.03E+05	2.53E+05				
3	193	9	67	2.90E+04	4.76E-03	1.93E-04	4.95E-03	2.87E+03		5.80E+05	3.24E+05				
4	244	9	68	2.78E+04	5.18E-03	2.44E-04	5.42E-03	3.02E+03		5.56E+05	3.87E+05				
5	295	9	69	2.65E+04	5.63E-03	2.95E-04	5.92E-03	3.14E+03		5.31E+05	4.44E+05				
対数尤度が最大($\sum sN = \sum sP$)になるERR(パラメータ β)を算出										β 仮設定	3.70E-03	$\sum sN$	4.45E+06	$\sum sP$	4.45E+06

ERR (パラメータ β) をパラメータに対数尤度が最大になる値 ((7)式及び(8)式が零になる値) を算出。ERR=3.70E-3/mGy でほぼ零となり AMFIT の値と一致する。



付図1 ERR (パラメータ β) の検算

本文の表8の評価集団に対して、年齢とともに1mGy/歳ずつ増大する累積線量を削除し、各年齢 Grp 内に累積線量の異なる5つの Grp (50mGy、100mGy、150mGy、200mGy、250mGy) が一律存在すると想定し、累積線量の影響を EAR で $1E-6/mGy/年$ と仮定した場合の解析例を付図2に示す。



付図2 ERR 算出の具体例と課題

このケースにおける AMFIT で求めた ERR は $3.39E-3/mGy$ で、Excel で求めても同じ値が得られるが、実際に入力した値とは大きく異なる。

AMFIT においては、年齢調整後の累積線量の影響を過剰相対係数として $(1 + ERR \times \text{累積線量})$ の形で表現しているため、同一年齢 Grp 内に年齢差があると、この影響は全て累積線量の効果に取り込んだ上で、近似式による尤度を最大にするように計算されるため、見かけ上の累積線量の影響が大きくなる。

参考資料

- 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 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)
- ³ Maurice Tubiana et al 「The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data」 (Radiology: Volume 251: Number 1-April 2009)
- ⁴ 真鍋勇一郎他「LNT再考 放射線の生体影響を考える」 (日本原子力学会誌: 2014年11月号)
- ⁵ 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)
- ⁶ 川上博人「低線量域の発がんリスクの統計的有意性について」 (私的メモ、H28.1.13)
- ⁷ 川上博人「低線量域の発がんリスクの統計的有意性について(その2) -発がん率の年齢依存性について-」 (私的メモ、H28.2.10)
- ⁸ 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）」 (H22.3)
- ⁹ 濱岡豊「長期低線量被曝研究からの知見・課題の再分析」 (科学、2015年10月、Vol.85、No.10)
- ¹⁰ 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)
- ¹¹ 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)
- ¹² http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- ¹³ <http://epicurehelp.risksciences.com/>
- ¹⁴ David B Richardson et al. 「Background stratified Poisson regression analysis of cohort data」 (Radiat Environ Biophys, Dec. 2011)
- ¹⁵ 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))
- ¹⁶ http://www.rerf.jp/index_j.html