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
－年齢依存性の取扱いの重要性－

はじめに

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

2．発がんリスクの年齢依存性の評価例

3．低線量域長期被ばくの累積線量の影響評価の統計処理手法の現状

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

5．広島・長崎のデータに基づく低線量域の解析例

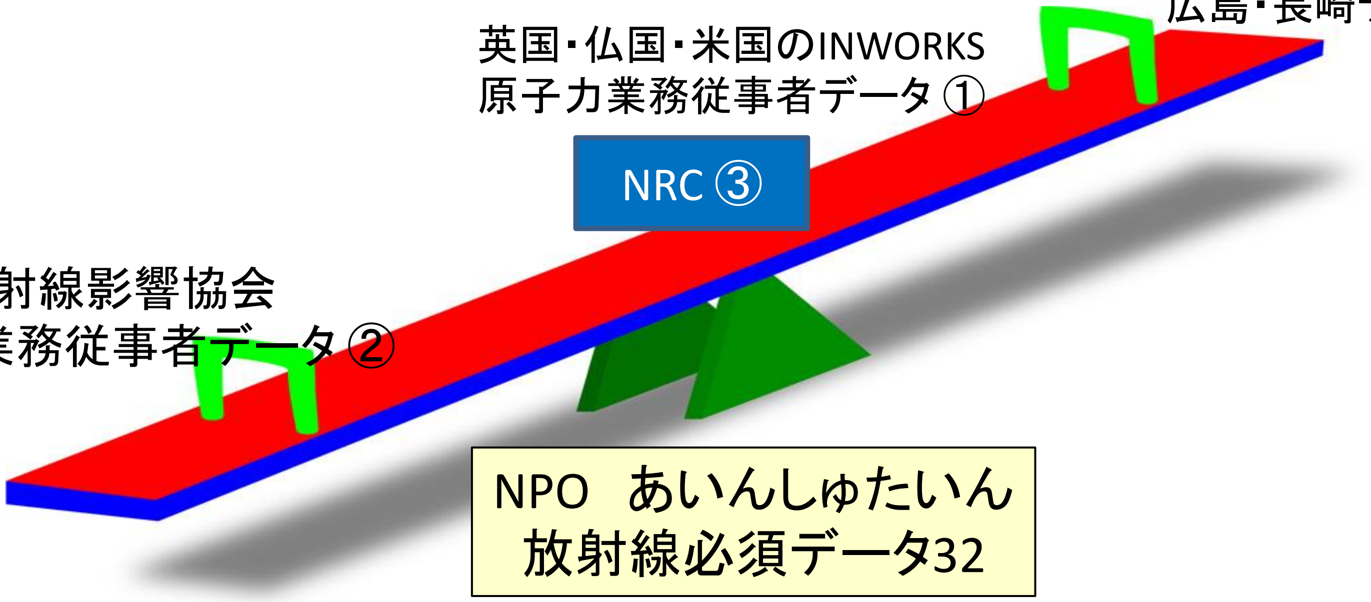
6．低線量域長期被ばくの発がんリスクの統計的手法の限界

おわりに

平成28年8月17日rev2

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－



データに基づく正しい認識
正しい認識に基づく原子力安全文化の再構築

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 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）
④ 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))

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
－主要な低線量域長期被ばくのコホート研究の調査事例－

	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	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英国、米国およびカナダの3カ国合同解析＊2	3,830	-0.07/Sv (90%CI -0.39, 0.30)	(1995)
	119	2.18/Sv (90%CI 0.13, 5.7)	
③英国、米国、カナダ、フランスおよび日本等15カ国共同研究＊2	5,024	0.97/Sv (95%CI 0.14, 1.97)	(2007)
	196	1.93/Sv (95%CI <0, 8.47)	
④英国放射線従事者国家登録コホート研究＊2	3,020	0.086/Sv (90%CI -0.28, 0.52)	1955-1992
	91	2.55/Sv (90%CI -0.03, 7.16)	
⑤英国放射線従事者国家登録コホート研究＊2	7,455	0.275/Sv (90%CI 0.02, 0.56)	1955-2001
	198	1.71/Sv (90%CI 0.06, 4.29)	
⑥日本の放影協の原子力業務従事者調査（第Ｖ期調査）	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)	

＊1：白血病を除く全悪性新生物
＊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Ⅳ期調査　平成17年度～平成21年度）」(H22.3)に基づき作成
＊3：p値とは結果が統計的に有意かどうかを判断する指標。一般的にはp値が<0.05の場合には帰無仮説を棄却し、対立仮説を採用し、有意差があると判定

－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	ー
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。統計処理に問題があるのではないか？

２. 発がんリスクの年齢依存性の評価例

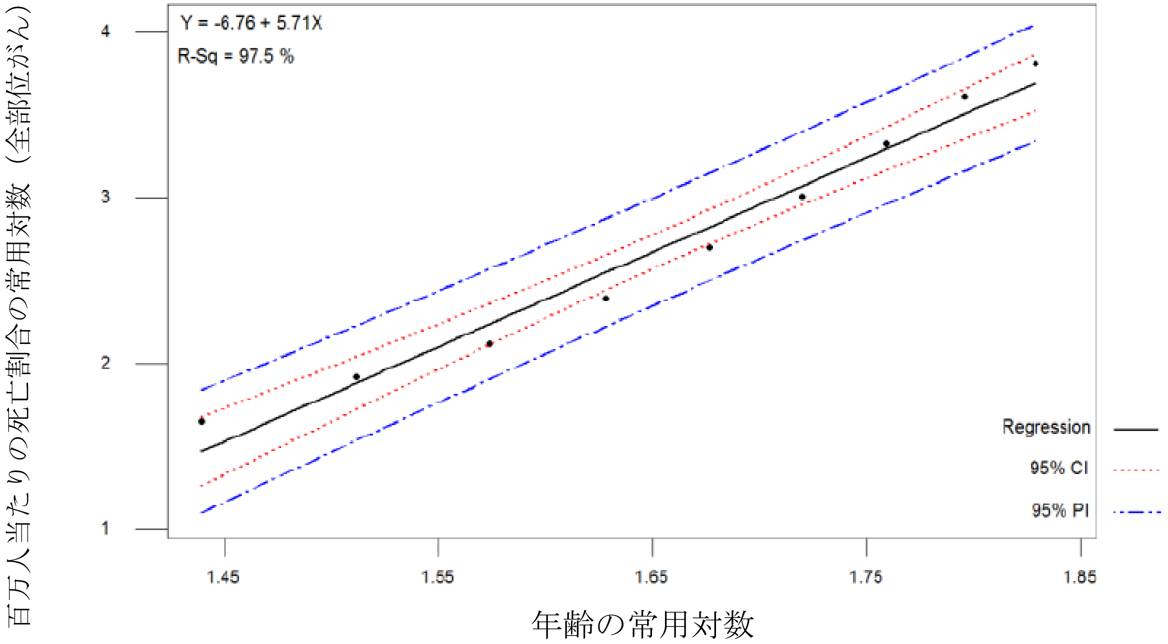
			Dollの論文＊1	日本のデータ＊2			
暦年			1950~1951年	1958年		2014年	
がんの種別		性別	年齢べき乗数	年齢べき乗数	決定係数Rsq(%)	年齢べき乗数	決定係数Rsq(%)＊3
Gr1	食道がん	男	6.26	7.83	91.9	8.33	98.0
	胃がん	男	5.91	5.61	99.8	5.89	97.4
	結腸がん	男	5.18	4.37	97.6	5.87	99.3
	直腸がん	男	5.62	4.97	97.9	6.26	99.5
	膵臓がん	男	5.76	5.60	96.8	7.37	99.3
	胃がん	女	5.27	4.21	99.8	4.26	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

がん種別に傾向が異なるものの、日本のデータも60年前のDollの論文と比較的類似した傾向を示し、年齢べき乗数に比例することが読み取れる。

＊1：P. ARMITAGEAND R. DOLL「THE AGE DISTRIBUTION OF CANCER AND A MULTI-STAGE THEORY OF CARCINOGENESIS.」(British Journal of Canser, VOL. VIII MARCH, 1954 NO. I)
＊2：日本のがん情報サービスのデータ　http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
＊3：決定係数は，データのばらつきを回帰式によって近似できる割合。

ー全部位のがんによる死亡割合のべき乗則の回帰式の例ー

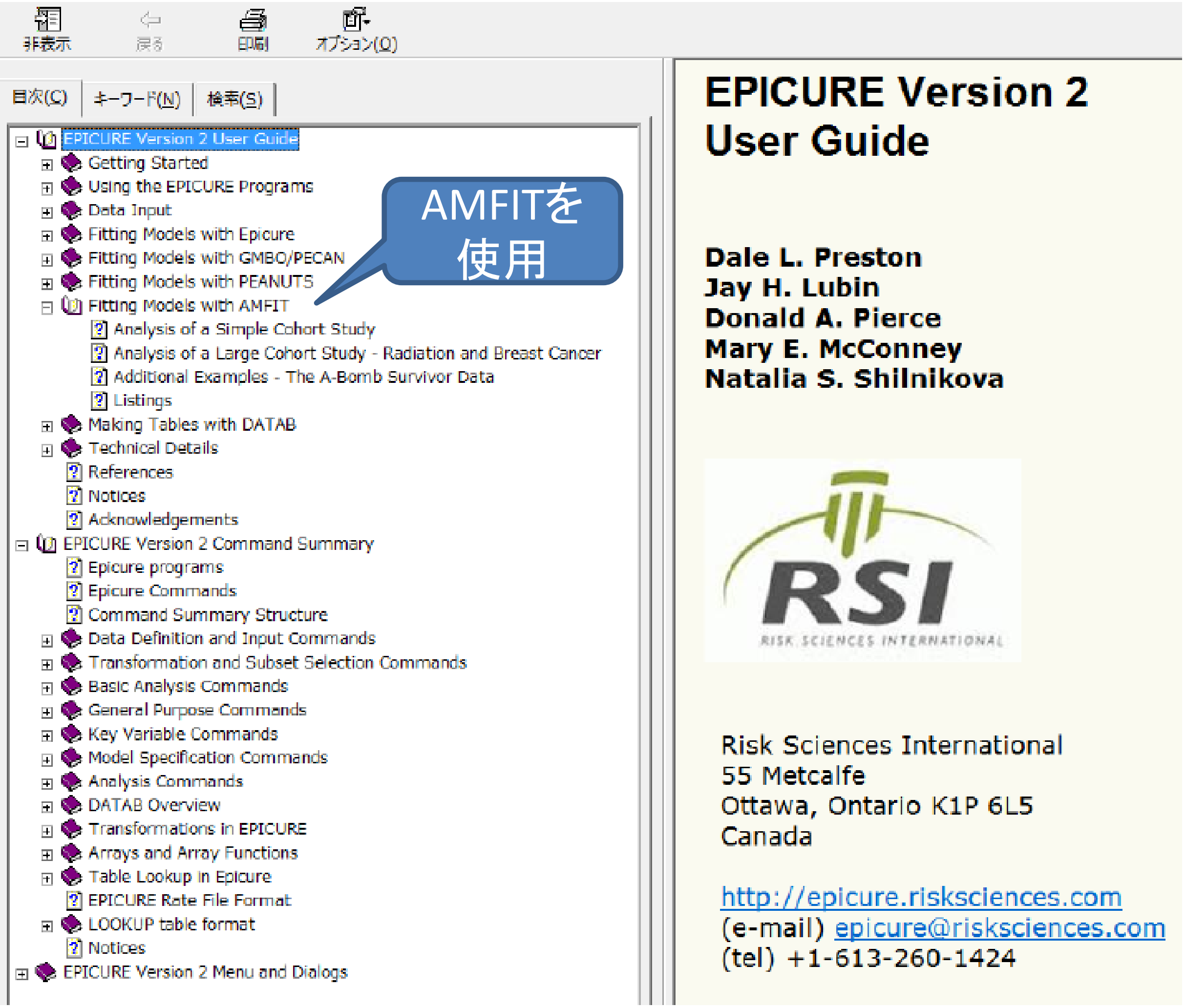
性別	暦年	年齢の範囲	近似式(死亡割合の対数Yと年齢Xの関係)	決定係数(R-Sq%)
男性	1958	25～69	Y=ー5.42+5.10X	99.3
	2014	25～69	Y=ー6.76+5.71X	97.5
女性	1958	25～69	Y=ー3.69+4.06X	99.8
	2014	25～69	Y=ー4.79+4.52X	99.9



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、対数ー対数の1次式で近似可能である。このように、低線量域長期被ばく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。☞　このデータに基づき後述する仮想集団を設定

3. 低線量域長期被ばくの累積線量の影響評価の統計処理手法の現状
ー解析コード　EPICUREのAMFITー



Contact RSI

EPICUREのロゴ

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のパラメータを算出し、その有意性を判定する統計処理解析コードEPICUREのAMFITが一般的に用いられている。

ーEPICUREのAMFITの数値解法のモデルー

EPICUREのAMFITの手法＊1

確率分布をポアソン分布と仮定し、観測値を最も良く再現するように、
確率分布に含まれる未知のパラメータを求める。

死亡確率（ポアソン分布の死亡確率）

$\lambda(\alpha i,\beta)=\mathrm{Exp}(\sum_1^n \alpha i S i) \times \phi(z,\beta)$ ……（5）

Si：影響因子、αi：未知のパラメータ
ϕ(z,β)：累積線量の影響を表す関数、Z：累積線量、β：未知のパラメータ

対数尤度関数（ポアソン分布の尤度関数の対数）

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

C_{sz}：観察された死亡者数、P_{sz}：観察人年

対数尤度関数の未知パラメータα,βに関する偏微分関数

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

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

☞（7）式及び（8）式が零になるα_s及びβを求める

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

－EPICUREのAMFITの統計処理手法で留意すべき事項－

この取扱い法で留意すべき点は以下の諸点である。

- 対数尤度関数でα_sとβは独立変数と見做し、それぞれ偏部微分する場合に、他は定数項として取り扱う。
- 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。
- 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て済み、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（α_s）と累積線量（β）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
4.1 解析対象の母集団の設定

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。

- 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。
- 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。（P6で述べた近似式)

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=ー6.76+5.71X	97.5

- 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。
- 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（ERR=０）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。

－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)	観察人年 (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	[illegible]	1	90	4.10E-03	5.36E+03	3.97E-05	1.07E+05	4.26E+00
2	[illegible]	2	100	4.66E-03	6.08E+03	4.82E-05	1.22E+05	5.87E+00
[illegible]	[illegible]	2	110	5.26E-03	6.87E+03	5.82E-05	1.37E+05	8.00E+00
[illegible]	[illegible]	2	120	5.92E-03	7.73E+03	6.98E-05	1.55E+05	1.08E+01
[illegible]	[illegible]	2	130	6.63E-03	8.66E+03	8.32E-05	1.73E+05	1.44E+01
[illegible]	[illegible]	2	140	7.39E-03	9.66E+03	9.86E-05	1.93E+05	1.91E+01
[illegible]	[illegible]	3	150	8.21E-03	1.07E+04	1.16E-04	2.14E+05	2.50E+01
[illegible]	[illegible]	3	160	9.07E-03	1.18E+04	1.37E-04	2.37E+05	3.24E+01
[illegible]	[illegible]	3	170	9.98E-03	1.30E+04	1.60E-04	2.61E+05	4.17E+01
[illegible]	[illegible]	3	180	1.09E-02	1.43E+04	1.86E-04	2.86E+05	5.32E+01
[illegible]	[illegible]	3	190	1.19E-02	1.56E+04	2.16E-04	3.11E+05	6.73E+01
[illegible]	[illegible]	4	200	1.29E-02	1.69E+04	2.50E-04	3.38E+05	8.44E+01
[illegible]	[illegible]	4	[illegible]	1.40E-02	1.83E+04	2.87E-04	3.66E+05	1.05E+02
4	42	4	[illegible]	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	[illegible]	4	[illegible]	1.72E-02	2.25E+04	4.30E-04	4.49E+05	1.93E+02
5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.83E-02	[illegible]	4.89E-04	4.77E+05	2.34E+02
5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.93E-02	[illegible]	5.55E-04	5.04E+05	2.80E+02
5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2.03E-02	2.65E+04	6.27E-04	5.31E+05	3.33E+02
5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2.13E-02	2.78E+04	7.08E-04	5.56E+05	3.94E+02
5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2.90E+04	7.96E-04	5.80E+05	4.62E+02
6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	8.93E-04	6.03E+05	5.38E+02
6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.00E-03	6.23E+05	6.23E+02
6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.41E+05	7.17E+02
6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.57E+05	8.19E+02
6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.70E+05	[illegible]
7	55	5	350	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.81E+05	[illegible]
7	56	5	360	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.89E+05	[illegible]
7	57	5	370	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.93E+05	[illegible]
7	58	5	380	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.95E+05	[illegible]
7	59	5	390	[illegible]	[illegible]	[illegible]	6.93E+05	[illegible]
8	60	6	400	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
8	61	6	410	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
8	62	6	420	2.57E-02	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
8	63	6	430	2.52E-02	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
8	64	6	440	2.46E-02	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
9	65	6	450	2.39E-02	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
9	66	6	460	2.31E-02	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
9	67	6	470	2.22E-02	2.90E+04	4.76E-03	[illegible]	[illegible]
9	68	6	480	2.13E-02	2.78E+04	5.18E-03	[illegible]	[illegible]
9	69	6	490	2.03E-02	2.65E+04	5.63E-03	[illegible]	[illegible]

25歳から69歳までの5歳間隔の9グループ

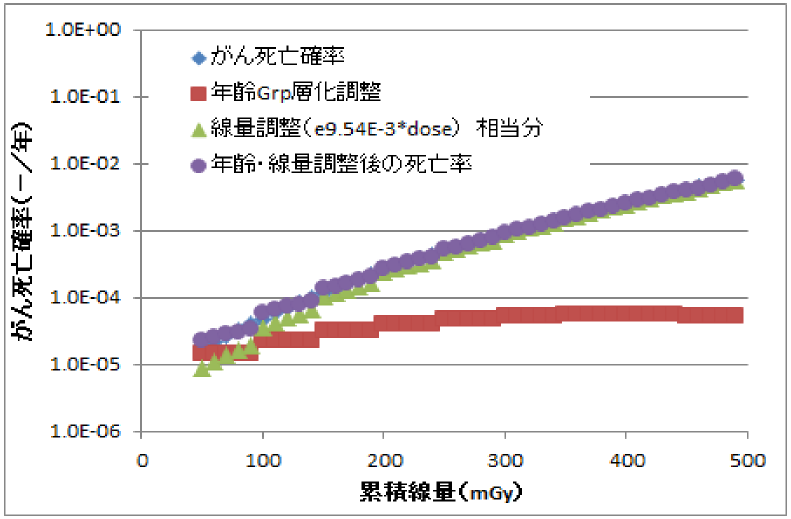
50mGyから10mGy/歳の割合で増大する6グループ

平均年齢58歳、標準偏差15歳の正規分布で合計100万人の集団

がん死亡確率は年齢のみに依存するP10の式にて算出

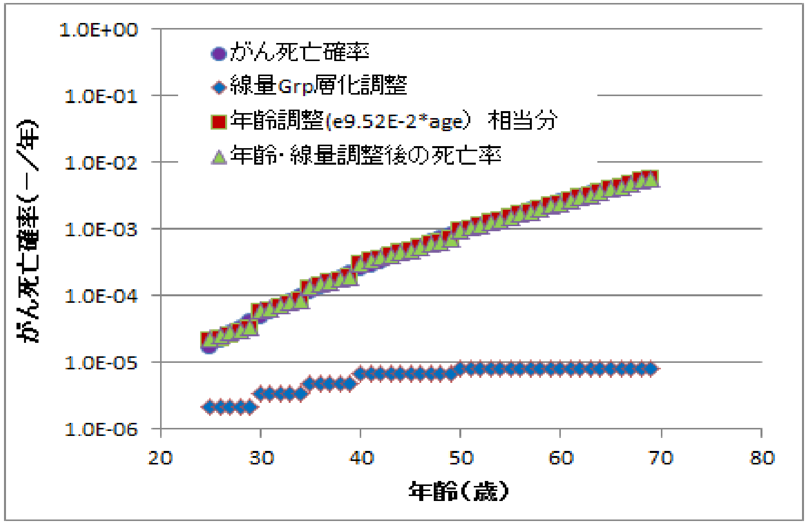
20年間観察した場合に想定される死亡観察数（人数）

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Grp層化調整後の線量影響指数近似

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

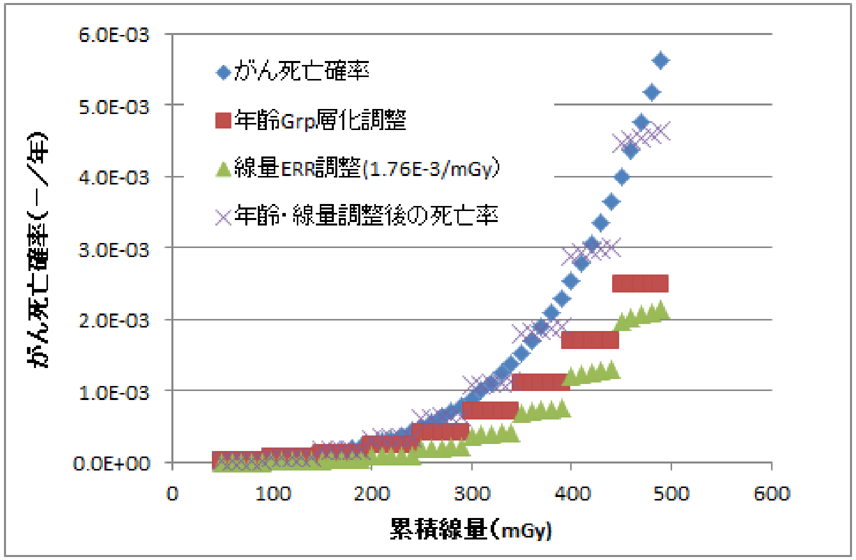


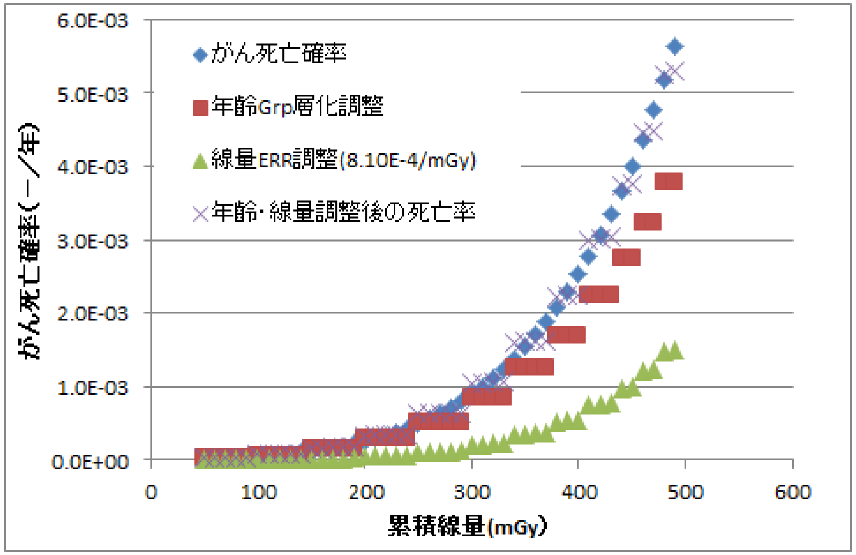
線量Grp層化調整後の年齢影響指数近似

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

- 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最終的に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、Exp(9.54E-3／mGy)で近似され、線量グループ調整後の年齢依存性は、Exp(9.52E-2／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。**

4.3 年齢グループの層化調整後の線量影響のERRの評価





年齢Grpの層化調整後の線量ERR

本来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ERR= 1.76E-3／mGyと評価され、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。

年齢Grpの層数を詳細化した場合の線量ERR

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、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値もかなり大きな値で、累積線量のERRが有意でないことを示しており、より適切な結果となっている。

- 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。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

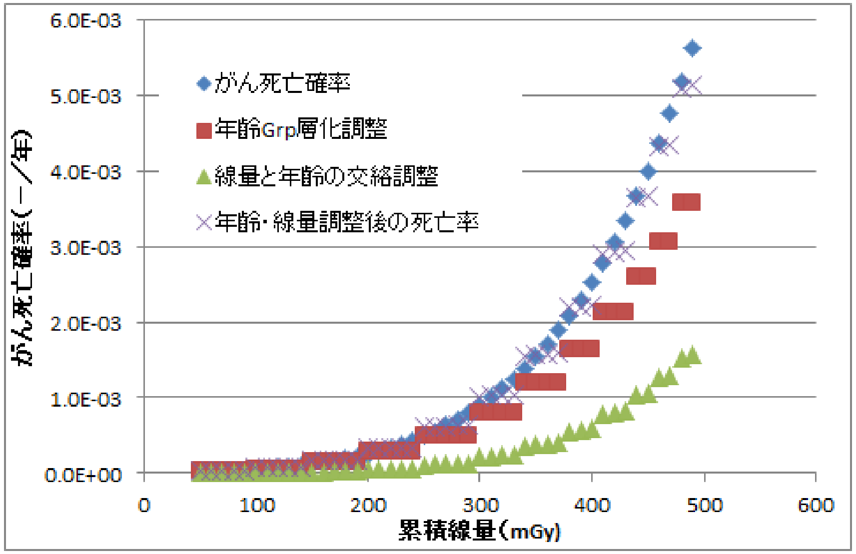
放射線影響研究所のERR算出の改善法は、がん死亡確率(λ)を年齢の層化調整の他に、累積線量(z)に対するERRを、ある特定の年齢で正規化した年齢(a)のべき乗数(パラメータ(v))で、更に次式のように補正する方法である。

$\lambda=\lambda_0(a)[1+ERR \cdot z \cdot \exp(v \cdot \ln(a))]$

但し、$\lambda_0(a)$は年齢の層化調整項

右図は年齢を50歳で正規化した例

P11の仮想集団に適用



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

- 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。
- 線量に対するERRや年齢に対するパラメータ(v)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。

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 －仮想集団の設定－

- 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、先の仮想集団に対して、累積線量によるEARとして、1E-6／mGy／年の影響（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）を加味したケース
- 年齢Grpの分類は先と同じで、線量Grpは50mGy～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。

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	[illegible]	209	3.62E+01	5.06E+01	2.92E−04
2	34	[illegible]	9.86E−05	10	[illegible]	[illegible]	[illegible]	260	5.02E+01	6.93E+01	3.59E−04
3	35	[illegible]	1.16E−04	11	[illegible]	[illegible]	[illegible]	61	1.31E+01	3.80E+01	1.77E−04
3	36	[illegible]	1.37E−04	12	[illegible]	[illegible]	[illegible]	112	2.65E+01	5.89E+01	2.49E−04
3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	13	[illegible]	[illegible]	[illegible]	163	4.25E+01	8.42E+01	3.23E−04
3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	14	[illegible]	[illegible]	[illegible]	214	6.11E+01	1.14E+02	4.00E−04
3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	15	[illegible]	[illegible]	[illegible]	265	8.25E+01	1.50E+02	4.81E−04
4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	16	[illegible]	[illegible]	[illegible]	66	2.23E+01	1.07E+02	3.16E−04
4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	17	[illegible]	[illegible]	[illegible]	117	4.28E+01	1.48E+02	4.04E−04
4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	18	[illegible]	[illegible]	[illegible]	168	6.61E+01	1.96E+02	4.98E−04
4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	19	[illegible]	[illegible]	[illegible]	219	9.23E+01	2.51E+02	5.96E−04
4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	20	[illegible]	[illegible]	[illegible]	270	1.21E+02	3.15E+02	7.00E−04
5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	21	[illegible]	[illegible]	[illegible]	71	3.39E+01	2.67E+02	5.60E−04
5	46	5.04E+05	5.55E−04	22	[illegible]	[illegible]	[illegible]	122	6.15E+01	3.41E+02	6.77E−04
5	47	5.31E+05	6.27E−04	23	[illegible]	[illegible]	[illegible]	173	9.19E+01	4.25E+02	8.00E−04
5	48	5.56E+05	7.08E−04	24	[illegible]	[illegible]	[illegible]	224	[illegible]	5.18E+02	9.32E−04
5	49	5.80E+05	7.96E−04	25	[illegible]	[illegible]	[illegible]	275	[illegible]	6.22E+02	1.07E−03
6	50	6.03E+05	8.93E−04	26	[illegible]	[illegible]	[illegible]	76	[illegible]	5.84E+02	9.69E−04
6	51	6.23E+05	1.00E−03	27	6.23E+02	2	100	[illegible]	[illegible]	7.03E+02	1.13E−03
6	52	6.41E+05	1.12E−03	28	7.17E+02	3	150	[illegible]	[illegible]	8.31E+02	1.30E−03
6	53	6.57E+05	1.25E−03	29	8.19E+02	4	200	[illegible]	[illegible]	9.70E+02	1.48E−03
6	54	6.70E+05	1.39E−03	30	[illegible]	5	250	[illegible]	[illegible]	1.12E+03	1.67E−03
7	55	6.81E+05	1.54E−03	31	[illegible]	1	50	[illegible]	[illegible]	1.10E+03	1.62E−03
7	56	6.89E+05	1.71E−03	32	1.18E+03	2	100	[illegible]	[illegible]	1.27E+03	1.84E−03
7	57	6.93E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	3	150	[illegible]	[illegible]	1.44E+03	2.07E−03
7	58	6.95E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4	200	[illegible]	[illegible]	1.61E+03	2.32E−03
7	59	6.93E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	5	250	285	1.98E+02	1.79E+03	2.59E−03
8	60	6.89E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	50	86	5.92E+01	1.80E+03	2.62E−03
8	61	6.81E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2	100	137	9.33E+01	[illegible]	2.92E−03
8	62	6.70E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	3	150	188	[illegible]	[illegible]	3.24E−03
8	63	6.57E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4	200	239	[illegible]	[illegible]	3.59E−03
8	64	6.41E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	5	250	290	[illegible]	[illegible]	3.95E−03
9	65	6.23E+05	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	50	91	[illegible]	[illegible]	4.09E−03
9	66	6.03E+05	4.37E−03	42	2.63E+03	2	100	142	[illegible]	[illegible]	4.51E−03
9	67	5.80E+05	4.76E−03	43	2.76E+03	3	150	193	[illegible]	[illegible]	4.95E−03
9	68	5.56E+05	5.18E−03	44	2.88E+03	4	200	244	[illegible]	[illegible]	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

年齢の影響による死亡確率

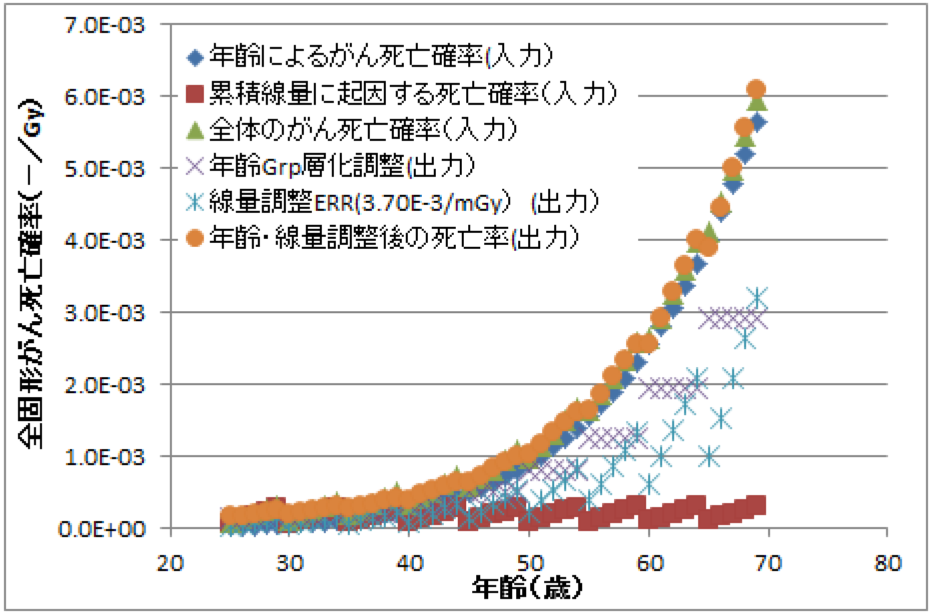
累積線量は年齢に依存しない線量と年齢に伴って累積する線量の合計

累積線量による死亡者数

年齢の影響による死亡者数

合計の死亡者数

－年齢に対して累積線量の影響が小さい場合のERRの評価－

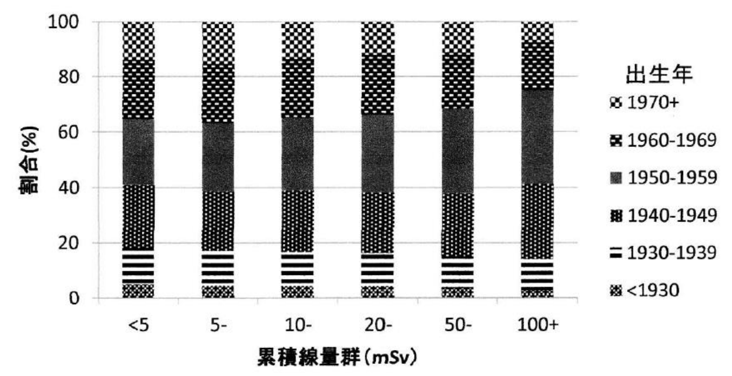


年齢に対して累積線量の影響が小さい場合のERRの評価例

- 上図の入力と出力の対比、入力した全体のがん死亡確率と年齢･線量調整後の死亡率は一致しているが、それぞれの要因は全く一致していない。
- 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。
- これは年齢グループ内の差異は、累積線量の効果として（1＋ERRx累積線量）という形で評価しているので、**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P8の（7）式及び（8）式を用いてExcelでERRを求めると、AMFITと同じ3.70E-3/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）

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

- 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、放影協の調査では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。



- 年齢を5歳間隔で区分しているが、非被ばく者を対象にしたP6の発がんリスクの式によると、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1.51E-3／年で、59歳の場合は2.25E-3／年となり、このグループの枠内においても0.74E-3／年(55～59歳)の差異がある。
- 一方INWORKSの低線量域長期被ばくのERRは0.48／Gyで、調査対象の全体的平均に対する累積線量による過剰絶対死亡率は1.1E-3＊線量／(Gy・年)と評価され、0.5Gyの被ばく線量の影響よりも、5歳間隔で分類した場合には、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。

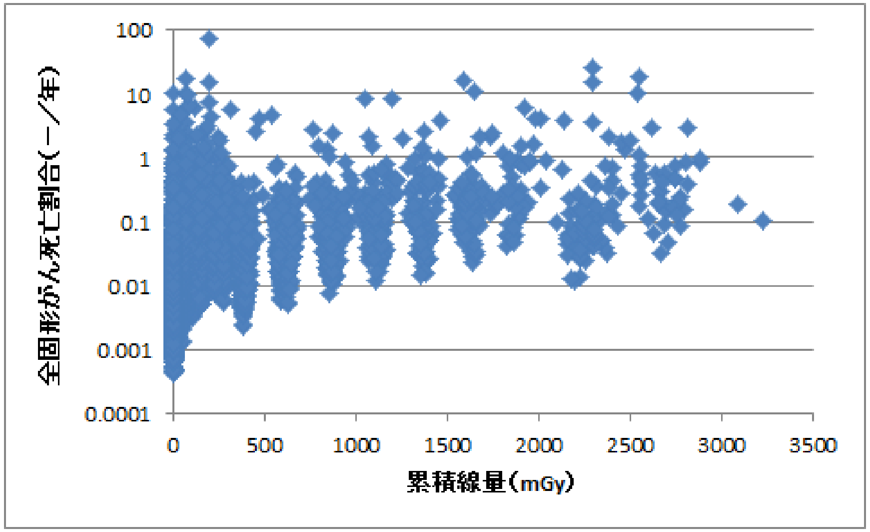
5. 広島･長崎のデータに基づく低線量域の解析例
－放影研の研究の概要－

- 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＊1の主要な点は下記のような点である。
  - 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。
  - 被ばく線量零からある特定の値の線量までのERR（－／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。
  - 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。
  - 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。

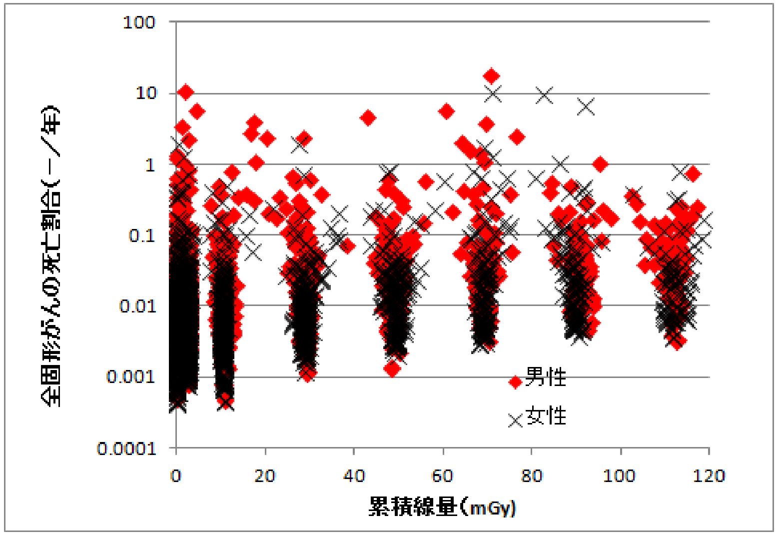
ここでは、放影研の最新の論文に記載されている代表事例について、AMFITを用いて解析するとともに、低線量域だけを取り出した場合と年齢区分を詳細化した場合について、放影研の分析結果と比較しながらその影響を考察する。

＊1：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))

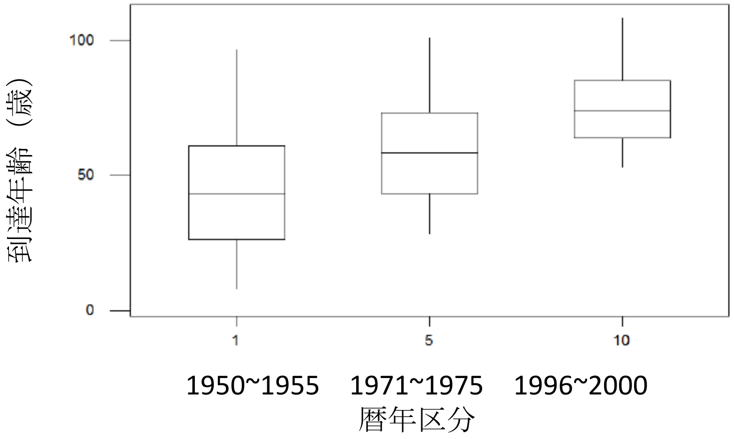
－広島･長崎データの低線量域のデータの特徴－



全累積線量領域のデータの一例



低線量域のデータの一例



低線量域の観察対象者の到達年齢と暦年の関係図

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
③ 125mGy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
④ 125mGy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。

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

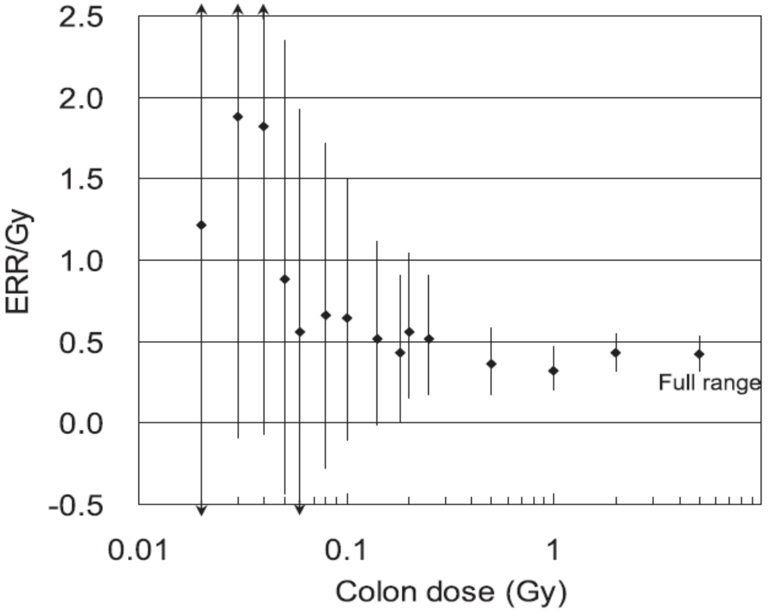
番号	被ばく線量範囲	線量Grp数	年齢Grpの区分方法	男性		女性	
				ERR(－/Gy)(95%CI)	p値	ERR(－/Gy)(95%CI)	p値
1	0～約3Gy	22	均等区分	0.311(0.207～0.423)	＜0.001	0.657(0.524～0.801)	＜0.001
2			高齢詳細区分	0.306(0.203～0.418)	＜0.001	0.655(0.521～0.799)	＜0.001
3	0～125mGy	7	均等区分	0.0060(-1.058～1.161)	＞0.5	0.145(-0.952～1.334)	＞0.5
4			高齢詳細区分	0.047(-1.021～1.207)	＞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:λ_0(c、b、a)x[1+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)

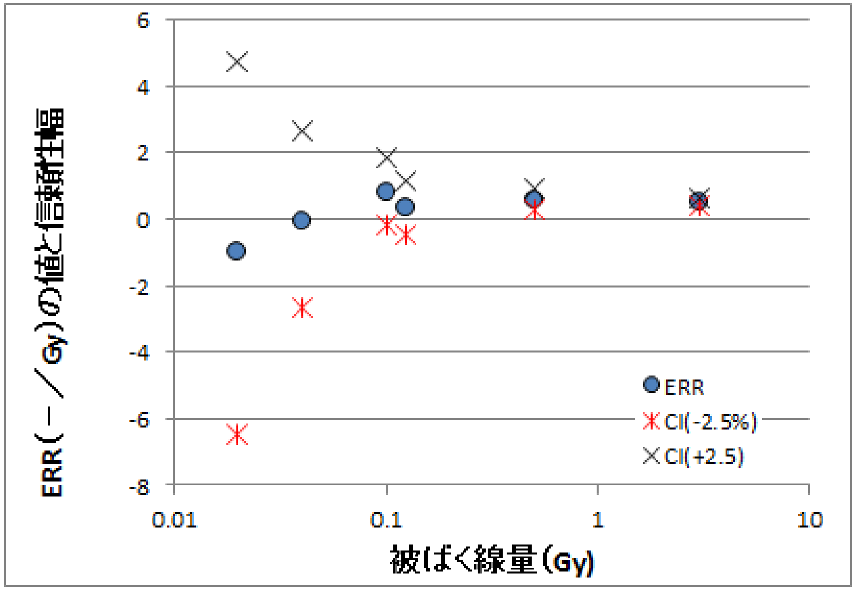
注:ケース1は放影研の解析と同一

- 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、ばらつきも大きくなり、p値＞0.5で定性的傾向にも言及出来できるものではない。
- 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。

－低線量域の上限を変えた場合のERRの傾向－



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（放影研のデータ）



線量域別層化調整した場合の
被ばく線量とERRの傾向

- 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を左図のように示して、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。
- 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右図に示す。
- 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

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：λ_0(c、s、b、a）x[1+β_1z・exp（τe+νln(a)）・（1+σs）]；
β_1、τ、ν、σはパラメータ、線量（z）、被ばく時年齢（e）；e=（agex-30）／10；agex=被ばく時年齢、
対数規格化到達年齢（ln(a)；ln(a)=ln（到達年齢／70）、s=2*sex-3（男性；sex=1、女性；sex=2）
層化調整要素：都市(c）、性別(s）、暦誕暦年(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。
- 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ので、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。
- 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

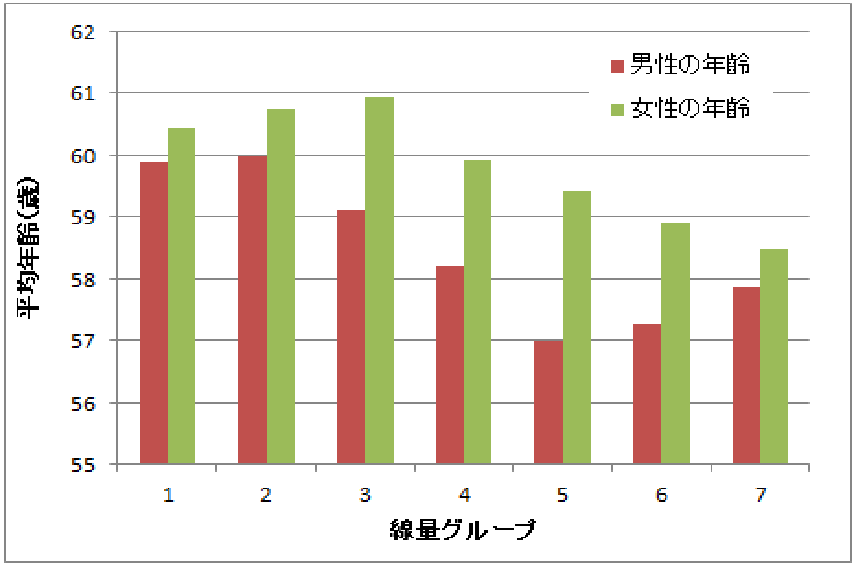
番号	被ばく累積線量範囲	線量Grp数	年齢Grpの区分方法	EAR（ー/10^4pyr/Gy）（95%CI）	性別係数（σ）	被ばく時年齢係数（τ）	到達年齢に対する指数（ν）
1	0〜約3Gy	22	均等区分	26.4(20.3〜32.8）	0.068	-0.21 (-0.37〜-0.08)	3.38 (2.75〜4.08)
2			高齢詳細区分	26.4(20.3〜32.8）	0.068	-0.21 (-0.37〜-0.08)	3.38 (2.75〜4.08)
3	0〜125mGy	7	均等区分	0.0114(p値> 0.5）	-0.42	-2.53(p値=0.15）	-0.44(p値=0.48）
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：λ_1（c、s、b、a）＋［β_1z・exp（τe+νln(a)）・（1+σs）］；β_1、τ、ν、σ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。

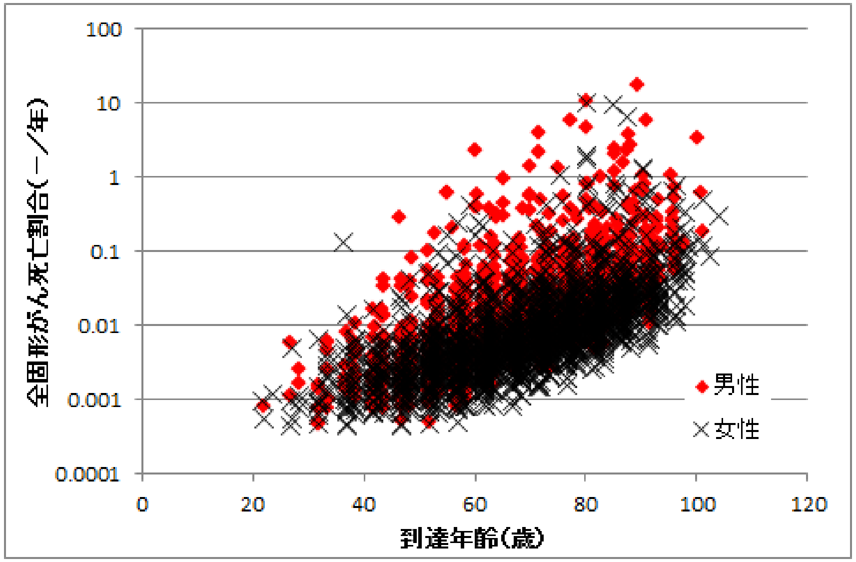
ケース1は放影研の解析と同一

- 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+ERRx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は上表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。

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



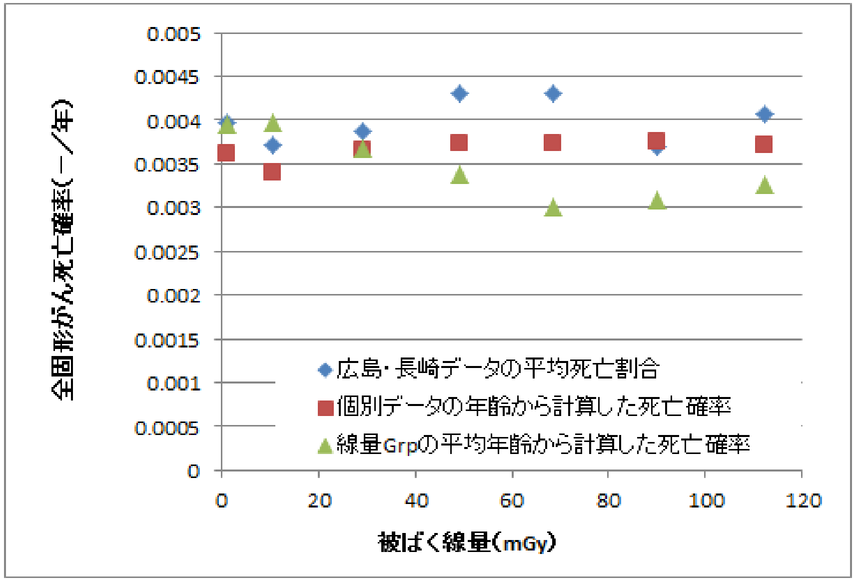
125mGy未満の線量グループの平均年齢



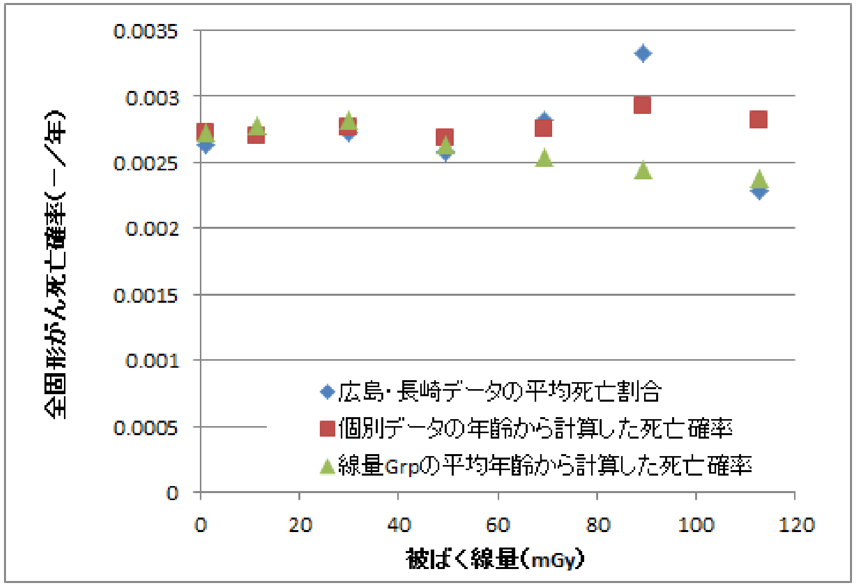
到達年齢と全固形がん死亡割合の関係

- 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左図のとおりで、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右図に示す。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。

ー広島･長崎の低線量域における被ばくデータの線量の影響と年齢の影響ー



男性の年齢の調整法と線量依存性の評価



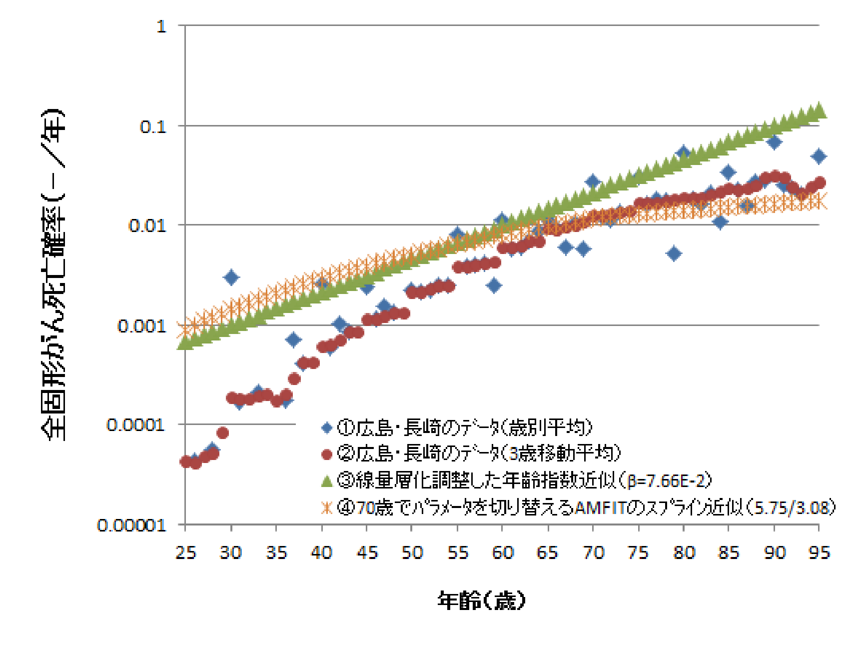
女性の年齢の調整法と線量依存性の評価

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=ー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=ー5.01+4.18X

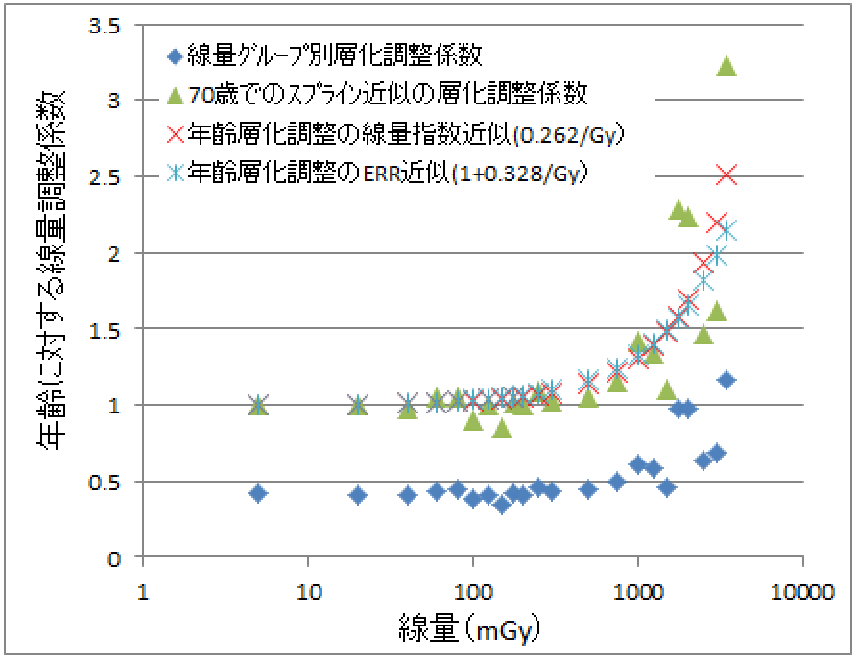
- これらの図で着目すべき点は、それぞれの線量Grpの平均年齢から上記の近似式を用いて計算した死亡確率は、増減の傾向が広島･長崎の死亡割合と逆の傾向にあるのに対して、個別データの年齢から死亡確率を計算し、平均的な死亡確率を求めると、線量Grp間の増減の全体的傾向が実際のデータと一致している点である。
- ここで、広島･長崎の死亡割合は、被ばく都市や年齢等の調整を行わない生のデータで、がん情報サービスの全固形がんデータとしては、全部位のがんから白血病悪性リンパ腫瘍、多発性骨髄腫を除いたがんとし、対数年齢の係数は1960年～2010年の10年間隔のデータの平均値からを算出し、定数項は線量Grp1の平均年齢で広島･長崎のデータに合致するように調整した。

5.5　低線量域の被ばく影響分析の代替案の検討
ー線量と年齢の関係逆転させた場合の例（男性）ー

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（v･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v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ｽﾞ。
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。

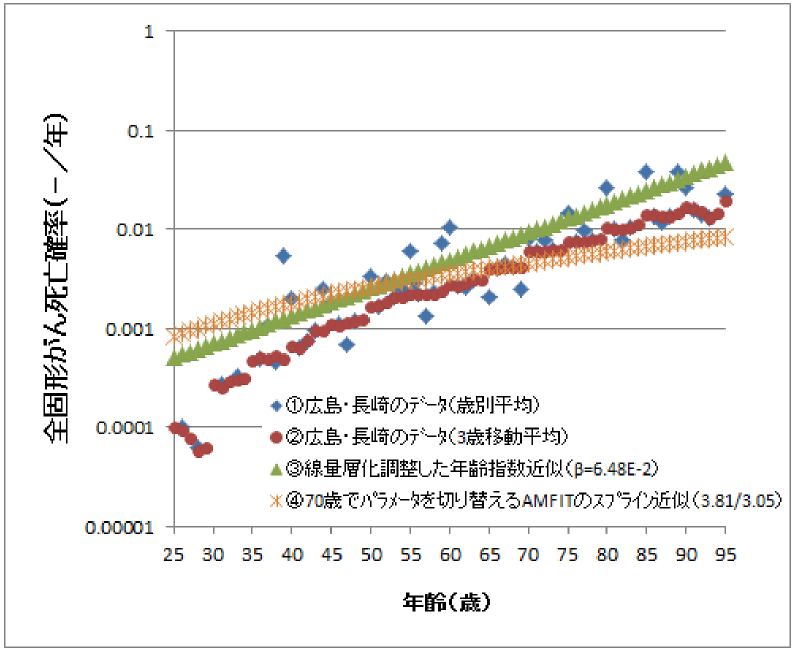


男性の全固形がん死亡確率の年齢依存性

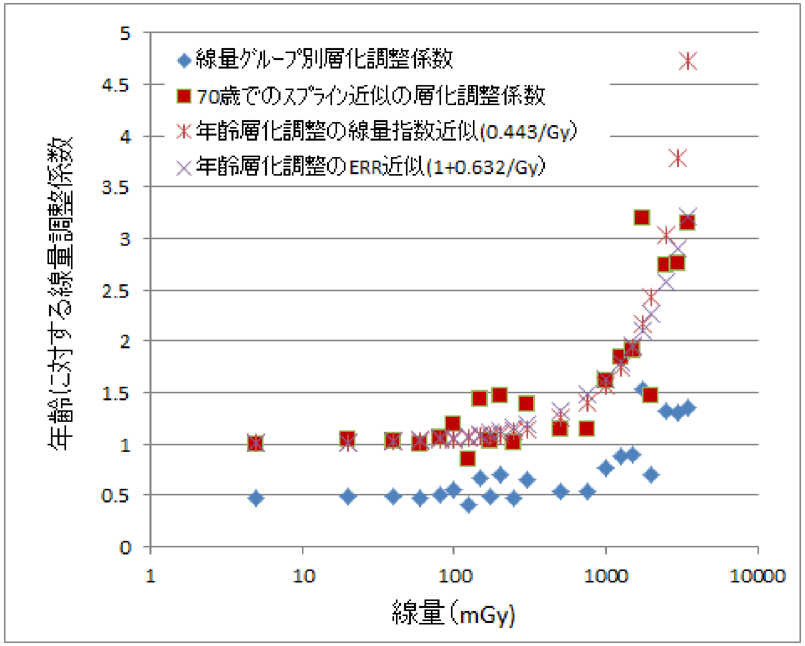


男性の年齢に対する線量調整係数

－線量と年齢の関係逆転させた場合の例（女性）－



女性の全固形がん死亡確率の年齢依存性



女性の年齢に対する線量調整係数

- 広島・長崎の歳毎の死亡率データはかなりばらついているが、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。
- 単純な指数近似よりも、年齢の対数指数 exp（v・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）
- 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。
- 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。

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、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の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