

放射線被ばくに関する代表的な疫学研究

京都大学大学院医学研究科 臨床統計学
特定教授 田中司朗

1. はじめに

放射線疫学は、ひとつひとつの研究結果の不確実性が高い分野である。そのため、分野全体を見渡し、研究ごとの限界やバイアスを対比して論じる考え方が有効である。放射線疫学研究は、大まかに原爆、原発事故、医療被ばく、環境被ばくに分類でき、それぞれ被ばく線量、対象集団、データの集め方が異なる。そして考察すべき論点にも違いが生じる。

本論文では、これらの差異を明らかにするため、近年行われ、代表的な放射線疫学研究についてレビューする。2章では、本論文で取り上げる広島・長崎の Life Span Study¹、原発作業者を対象とした International Nuclear Workers Study (INWORKS)²、オーストラリアの CT スキャン研究³の概要を述べる。3章と4章では、Poisson 回帰と直線閾値なし (linear non threshold, LNT) モデルについて解説する。5章では、この3つの研究の限界と放射線疫学の課題について明らかにする。

表 1. 代表的な放射線疫学研究の概要

	Life Span Study ¹	INWORKS ²	CT スキャン研究 ³
セッティング	原爆被ばく者の コホート研究	原発作業者の コホート研究	CT スキャンへの 医療被ばく
地域	広島・長崎	仏・英・米	オーストラリア
人数	105444 人	308297 人	10939680 人 (CT 曝露 680211 人)
年齢・性別	女性 59%	女性 13%	0~19 歳・女性 49%
被ばく状況	0~4Gy	平均 12 年の労働 累積 0~1.3Gy (平均 20.9mGy)	平均 4.5mGy/スキャン 82%が 1 回だけ 59%が頭部
追跡期間	最長 51 年	最長 26 年	9.5 年 (曝露群) 17.3 年 (非曝露群)
追跡方法	健康診断・がん登録	死亡統計・死亡診断書	がん登録
がんの発生 または死亡	22538 件 (胃がんが多い)	17957 件 (がん死亡, 肺がんが多い)	3150 件 (曝露群) 57524 件 (非曝露群)

2. 研究事例の概要

2.1. Life Span Study

Life Span Study は原爆生存者のコホート研究である。このコホート研究では、追跡が生涯にわたるため、何回かに分けて論文が報告されてきた。Grant, et al.は、固形がん発生に関する第3回解析を報告したものである¹。第2回解析とは、11年分の追跡データが加わったこと、線量推定値の更新 (DS02R1)、喫煙について詳しく解析したことなどが異なる。

表1は、研究事例をまとめたものである。Life Span Study の適格条件を満たしたのは、原爆投下後に生存し追跡開始時にがん既往がなかった105444人であった。つまり、1958年以前に死亡した被ばく者は、対象ではない。105444人のうち、個人線量が得られたのは80205人で、25239人は投下時にいずれの都市にもいなかった。広島・長崎の地域がん登録とのリンケージなどを通じて、2009年までに初回原発の固形がんの発生22538件が特定された。

図1は、荷重吸収大腸線量1Gyあたりの放射線関連リスクを推定した結果である。この推定は男女別に行われ、後述するPoisson回帰を用いて、直線 (linear)、直線・二次曲線 (linear quadratic)、平滑化した曲線 (nonparametric smoothed) の三通りの関数が当てはめられた。女性では、線量関係は直線とよく合い、1Gyあたりの過剰相対リスク (ERR) は、0.64 (95%信頼区間 0.52~0.77) と推定された。男性では、一部の線量域だけでなく全線領域で、有意な曲線傾向がみられた。そのため、直線・二次曲線モデルが採用され、1Gyにおける過剰相対リスクは0.20 (95%信頼区間 0.12~0.28) であった。また、線量関係の形状の違いは、男女で有意だった ($p=0.02$)。このように、男女差はあるものの、被ばく後60年後にわたって固形がんリスクが上昇するというのが、Grant, et al.の結論であった。

図1. Life Span Study の結果 (文献1より引用)

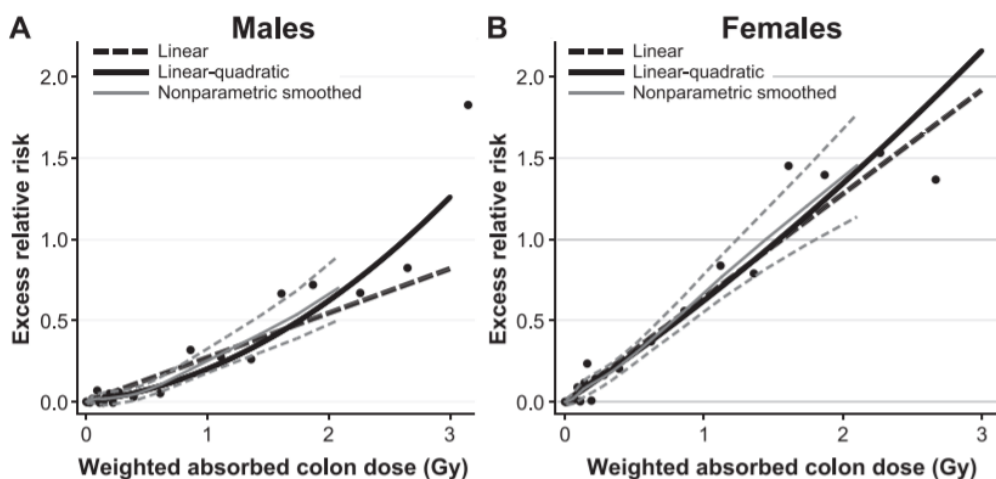


FIG. 4. Panels A and B: Solid cancer dose-response functions for males and females (full dose range). Fitted linear (black dashed line) and linear-quadratic (black solid curve) ERRs for all solid cancers using linear and linear-quadratic dose-response functions for males and females. Also shown are ERR estimates for all 22 dose categories (points) and a nonparametric smoothed estimate (solid gray curve) with point-wise 95% confidence intervals (dashed gray curves). The ERRs are given for subjects at attained age of 70 years after exposure at age 30 years.

2.2. INWORKS

米国で核兵器や原発を開発する国家プロジェクトが始まったのは 1943 年のことであり、一部の先進国で類似した政策が取り入れられた。そこで問題になるのが、70 年以上にわたって雇用された原発作業員の職業被ばくである。INWORKS は、これを端緒に始められた 15 ヶ国の原発作業員を対象としたコホート研究である。

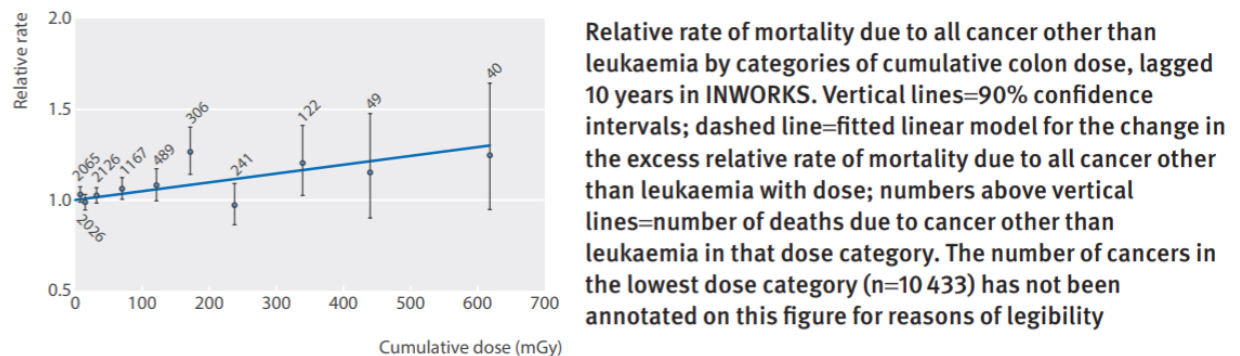
Richardson, et al. は、仏国・英国・米国の原発企業の作業員のうち、電離放射線への外部被ばくの個人線量記録が残っている 308297 人についての報告である²。これらの対象者は、他の 2 研究と異なり、女性の割合が低い点が特徴である。

個人線量記録は、ホールボディカウンターにより外部被ばく線量を測定したもので、大腸の吸収線量が論文では報告されている。中性子線量については、個人単位で得られたのは一部であり、内部被ばくはデータがないため、線量に含まれていない。死亡統計・死亡診断書の情報と個人単位でリンケージすることにより、66632 件の死亡が特定され、17957 件が固形がんによる死亡だった。追跡期間は最長 26 年だった。

図 2 は、INWORKS の主な結果である。横軸は累積大腸吸収線量 (mGy)、縦軸は白血病を除くがん死亡率が線量 0mGy に比べ何倍になったのかを表す相対率 (relative rate) である。実線は、直線モデルを仮定した Poisson 回帰によって推定された回帰直線である。直線の傾き (1Gy あたりの過剰相対リスク) は、0.48 (90%信頼区間 0.20~0.79) だった。点とエラーバーは、線量区分ごとの (直線を仮定しない) 相対率と 90%信頼区間であり、その上には白血病を除くがん死亡数が示されている。図 2 は、線量増加に従った直線的ながん死亡の増加を示している。結果の頑健性を確認するために、国による層別、線量 0~100 mGy の範囲に限定した解析、肺がんと胸膜がんを除いた解析がなされたが、同様の結果が得られた。また、直線・二次曲線モデルによる解析もなされたが、二次の項は有意ではなかった ($p=0.44$)。

INWORKS は、電離放射線への長期低線量率被ばくの影響を調べた疫学研究としては、最大規模であるため、注目を集めた。生物学的な理論では、低線量率被ばくは、高線量率被ばくより、健康影響が弱いと考えられる。しかし、INWORKS の過剰相対リスクは、Life Span Study で推定されたものに近い数値であった。

図 2. INWORKS の結果 (文献 2 より引用)



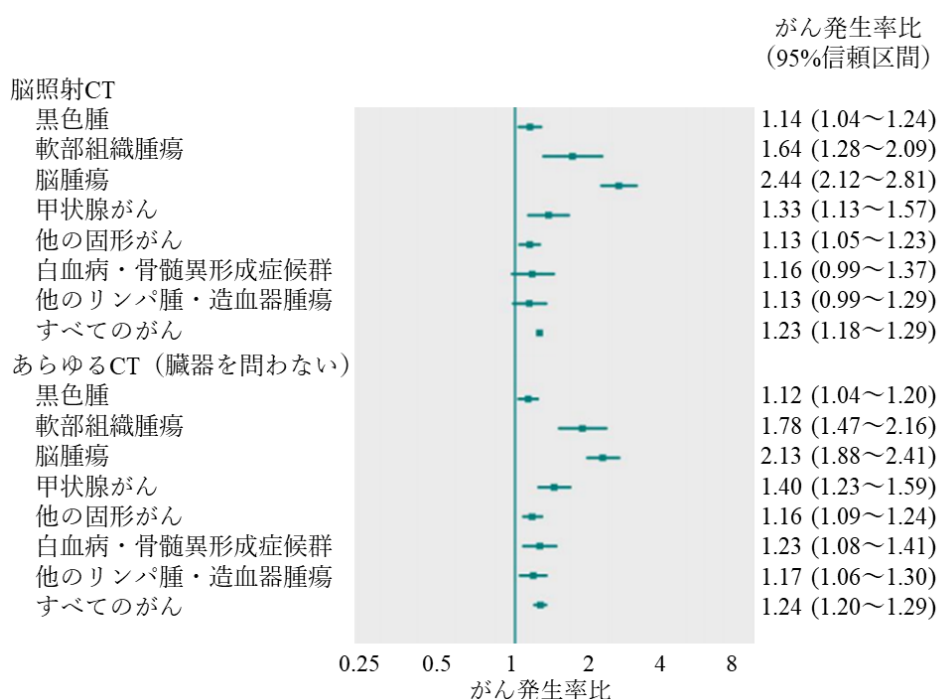
2.3. CT スキャン研究

CT スキャンによる診断が普及するに伴い、CT スキャンからの低線量電磁放射線への被ばくが懸念されるようになった。Mathews, et al. は、オーストラリアの医療保険記録（メディケア）とがん登録を、個人単位でリンケージすることで、CT スキャンとがん発生の関連を調べた³。対象者は、1985～2005 年にオーストラリアで生まれた 0～19 歳のうち、医療保険記録に含まれた 10939680 人であった。この対象者について、メディケアが支払ったすべての CT スキャンの使用が特定された。がん登録からは、2007 年までのがん診断情報が得られた。

この研究は、典型的なコホート研究のように、追跡開始時点で曝露状態（被ばく線量や被ばくの有無など）が決まっているわけではない。そのため、曝露・非曝露の分類は、個人単位ではなく、期間単位でなされた。つまり、がんの診断から 1 年以上前に、CT スキャンに曝露した後の期間のがん発生率が、非曝露期間のがん発生率と比較された。また、個人線量は入手できないため、1Gy あたりの過剰相対リスクは推定されなかった。ただし、1 スキャンあたりの平均有効線量は、4.5mSv と推測されており、日本の現状より高いと思われる。

がんの記録は 60674 件あり、そのうち 3150 件が、がん診断から 1 年以上前に CT スキャンを用いた 680211 人のものだった。CT スキャン後の平均追跡期間は 9.5 年だった。図 3 は、年齢、性、出生年を考慮した Poisson 回帰を用いて、曝露・非曝露のがん発生率を比較した結果である。非曝露に比べあらゆる CT に曝露した群では、がん発生率は全体で 1.24 倍（95%信頼区間 1.20～1.29, $p < 0.001$ ）であった。また、小児・青年にもっともよく用いられる脳照射 CT に限って解析しても、1.23 倍と同様の結果であった。

図 3. CT スキャン研究の結果（文献 3 より引用）



3. Poisson 回帰

これらの研究事例で共通して用いられている統計手法が、Poisson 回帰である。Poisson 分布とは確率変数 Y の確率的変動が

$$\Pr(Y = y) = \frac{\lambda^y \exp(-\lambda)}{y!}$$

という確率関数に従うような確率分布のことで、がん発生数のような計数データの解析で用いられる。そして、誤差に Poisson 分布を仮定した回帰モデルを、Poisson 回帰という。

対象集団のある個人について、1 観察人年あたりのがんの発生数 Y_i 、Gy 単位の被ばく線量 d_i 、性・年齢など個人の特徴を表す変数 x_{ij} (i は個人を、 j は個々の変数を表す添え字) のデータが得られているとする。ただし、INWORKS では Y_i はがん死亡数であり、CT スキャン研究では d_i は CT スキャンの有無になる。そのとき、上の式の λ は、がん発生率を表すパラメータであり、Poisson 回帰では λ を被ばく線量、性、年齢などの関数として扱う。

Life Span Study¹ と INWORKS² で当てはめられた直線モデルは、個人 i の発生率

$$\lambda_i = \exp\left(\alpha_0 + \sum_j \alpha_j x_{ij}\right) (1 + \beta d_i)$$

によって表される。 β は、1Gy あたりの過剰相対リスクである。直線・二次曲線モデルは

$$\lambda_i = \exp\left(\alpha_0 + \sum_j \alpha_j x_{ij}\right) (1 + \beta_1 d_i + \beta_2 d_i^2)$$

となる。Life Span Study では、平滑化した曲線モデル (nonparametric smoothed) が用いられている。くわしい説明は省略するが、一次関数・二次関数の部分に、平滑化という手法を適用して、高次の関数を当てはめたものと考えてよい。直線モデルと直線・二次曲線モデルは、放射線疫学に特化して用いられる。このモデルが正しいかどうかは、重要な論点である。これまで図 1 のように様々な関数を当てはめた比較検討がなされてきたが、おおむね矛盾する結果は得られていない^{1,2,4,5}。

一方で、CT スキャン研究³ で用いられたのは

$$\lambda_i = \exp\left(\alpha_0 + \sum_j \alpha_j x_{ij} + \beta d_i\right)$$

というモデルである。ここで β は、非曝露に対して CT スキャン曝露によりがんが何倍増えたかを表す発生率比の対数である。

4. これらのモデルが採用された背景

国際放射線防護委員会 (ICRP) が勧告する放射線防護体系では、LNT モデルが用いられているが、これは Poisson 回帰の一種としての直線モデルと区別して議論すべきである。LNT モデルは、被ばくによる健康影響 (主にがんの過剰発生) には、しきい値がなく、累積線量に正比例するという想定に基づく線量管理を意味する。この LNT 仮説に関する ICRP の言及は、遺伝的影響については 1956 年から、非遺伝的影響については 1958 年から認められる。

ICRP が LNT モデルを採用する根拠となった科学的知見は、多岐にわたる。そのなかで、特に影響力が強かったものは3つ挙げられる。第一に、Muller による X 線照射線量と劣性致死突然変異に関するキイロシヨウジヨウバエ実験⁶である。X 線照射線量と劣性致死突然変異の発生頻度に、明確な比例関係がみられた。放射線の影響に関するメカニズムがあまり知られていなかった 1930~50 年には、放射線が DNA にヒットする回数とがんのイニシエーションの確率が比例するという仮説は、それなりに合理的であった。第二に、1950 年代に原子放射線の生物的影響に関する委員会 (BEAR 委員会) と英国医学研究会議 (MRC) は、それぞれ大気圏内核実験による放射性降下物の生体影響に関する報告書を公表した。これが、1956 年に ICRP が LNT モデルを採用する主な根拠となった。第三の根拠は Life Span Study である。電離放射線の生物的影響に関する委員会 (BEIR 委員会) は、1972 年から 2006 年にかけて、7 本の報告書を公表しており、様々な分野の専門家が Life Span Study を中心とする疫学研究の結果について論じている。

Poisson 回帰の一種としての直線モデルと LNT モデルが、それぞれ妥当かどうかは、統計解析と放射線防護という異なる次元の問題である。後者は、純粋な科学の問題ではない。なぜなら、放射線防護の現場における実用性を考慮しなければならないからである。しかしながら、両者は放射線被ばく問題という 1 つの文脈で、相互に影響しあいながら議論されてきた。特に、1980 年の BEIR III 報告書⁴では、様々な関数がデータに当てはめられたが、明確な結論は出なかった。結果的に、直線モデルと直線・二次曲線モデルが選ばれたが、この議論には、ICRP が 1950 年代に LNT モデルを採用したことが影響している。そして、BEIR III と同様の Poisson 回帰は、1990 年の BEIR V、2006 年の BEIR VII でも用いられており、それらの報告書は、それぞれ 1990 年と 2007 年の ICRP 勧告を裏付けるものとして引用された。

このように、Poisson 回帰の一種としての直線モデルが使われるようになったのは、BEIR 報告書に起源がある。そして、BEIR 委員会の中で一定の結論が出た BEIR V 以降の疫学研究では、直線モデルが積極的に用いられており、慎重な検討はなされない傾向がある。特に目を引くのは、二次の項の回帰係数が有意でないことを根拠に、直線モデルが選択されていることである²。これは、モデル選択のための正しい統計手法とはいえない。放射線疫学のサンプルサイズでは、検出力が低い (誤って直線モデルを選ぶ確率が高い) からである。

5. 結語

5.1. 放射線疫学研究の限界

近年行われた代表的な放射線疫学研究について、研究間の差異や、用いられている統計手法 (Poisson 回帰) を解説した。取り上げることができなかった研究も多いが、それについては文献⁷を参照してほしい。この 3 つの研究事例は、厳密に行われたものといってよいが、それでもなお限界がある。

Life Span Study について、1958 年の調査以前に死亡・がん・線量不明となった約 15000 人が除外されていることがしばしば批判される。Life Span Study は、被ばく者全体を代表して

いるわけではない。さらに、1958年当時と現代では、生活習慣や環境が変化しており、これは臓器ごとのがん発生率に影響を与える。そのため、Life Span Studyの結果を、現代に当てはめて議論するときには、注意が必要である。また、過去にさかのぼって被ばく線量を推定せざるを得ないため、線量の測定誤差が大きいという問題もある。しかし、Life Span Studyのデータを用いて測定誤差を考慮した統計解析が行われているが、結果に大きな違いはみられなかった⁵。

INWORKSの結果を解釈するときには、長期被ばくによる累積線量を扱っている点に注意が必要である。Life Span Studyに比べると、線量率効果が生じるため、同じ線量でも生物学的な効果は小さくなると考えられる。言い換えると、Poisson回帰という同じ統計手法を用いてはいるが、Life Span StudyとINWORKSは生物学的な意味で異なる数理モデルを当てはめている。さらに、長期被ばくと同時に加齢が進行する。統計学的に言えば、累積線量と年齢には強い相関があるので、それぞれの純粋な効果を定量化することは難しい。それ以外にも、死亡診断書に記載されたがんの情報は、他の多くのがん研究より、ずっと診断精度が低いという限界もある。特に、臓器別のがん死亡率については、注意が必要である。さらに、中性子線被ばく、喫煙など放射線以外のがんリスク因子の影響などについては、データが不足していて十分な検討ができない。

CTスキャン研究は、最近注目されているデータベース研究の一例である。データベース研究につきものなのが、比較対照（コントロール）をどのように選ぶか、という問題である。CTスキャン研究においても、比較対照の選択が正しかったのかは不明である。「がんの可能性があるからCTスキャンを用いる」という因果の逆転が生じている場合、曝露群はもともとがんの可能性が高い集団であるため、非曝露群と比べることはできない。

5.2. データシェアリングとデータリンケージの重要性

最後に、この分野にどのような課題があるかについて述べる。どの研究でも共通に存在するのが、10年以上にわたって、がん発生をどうやって追跡するかという問題である。日本では、がん登録推進法に基づいて、全国がん登録情報を、がんに係る調査研究などのために利用することができる⁸。ただし、全国がん登録情報を、（たとえば）個人線量記録と結び付けて、疫学研究を行うには、研究対象者への説明と同意が必要である。研究者の視点に立てば、研究計画書を作成する段階で、データリンケージを計画しておかなければならない。

放射線疫学の研究事例から示唆されるのは、データを共有し、データリンケージなどを通じて積極的に活用することが、これからの科学では重要であること、そしてそのためには、自らのデータを提供することについて、どうやって国民の理解を得るかが課題になるということである。

引用文献

1. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *Radiat Res* 2017;187(5):513-37
2. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. 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;351:h5359
3. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360
4. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences National Research Council. BEIR III. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington DC: National Academies Press; 1980
5. Little MP, Muirhead CR. Absence of evidence for threshold departures from linear-quadratic curvature in the Japanese A-bomb cancer incidence and mortality data. *Int J Low Radiat* 2004; 1(2):242-55
6. Muller HJ. Further studies on the nature and causes of gene mutations. *Proceedings of the 6th International Congress of Genetics* 1932:213-55. Available from: <http://www.esp.org/books/6th-congress/facsimile/contents/6th-cong-p213-muller>
7. 田中司朗, 角山雄一, 中島裕夫, 坂東昌子 編. 放射線必須データ 32. 被ばく影響の根拠. 東京: 創元社; 2016
8. 全国がん登録 情報の提供マニュアル 第2版 [document on the Internet]. 東京: 厚生労働省, 国立研究開発法人 国立がん研究センター; 2018. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/can_reg/national/datause/index.html