

広島、長崎、ハンフォード、そして福島 低線量被曝研究のための批判的レビューと再分析

2015/9/21

第5回市民科学者国際会議, 東京

濱岡 豊

hamaoka@fbc.keio.ac.jp

慶応大学商学部

内容

- 本日の報告の目的
- 原爆被爆者データ分析入門
- 原爆被爆者データ分析の課題
- 原爆被爆者データの再分析
 - 低線量サンプルに限定することによる検定力の低下
 - 不完全なモデル選択
 - 個人レベルデータの集計による検定力の低下
- 米国3核関連3施設データの再分析
- 福島甲状腺検査データの分析
- まとめ

研究の目的

- 放射線疫学の代表的な研究である原爆被爆者データの分析方法について批判的に検討し、その問題点を把握する。
- 寿命調査14報データを再分析することによって、上記の問題点を明らかにする。
- 「個人レベルデータの集計による検定力の低下」の影響を明らかにするために、公開されている米国3核施設従業員データを再分析する。
- 放射線と甲状腺についての知見をまとめる。
- 福島甲状腺検査データを用いて被曝量(UNSCEAR推定値)と結節の関係を分析する。

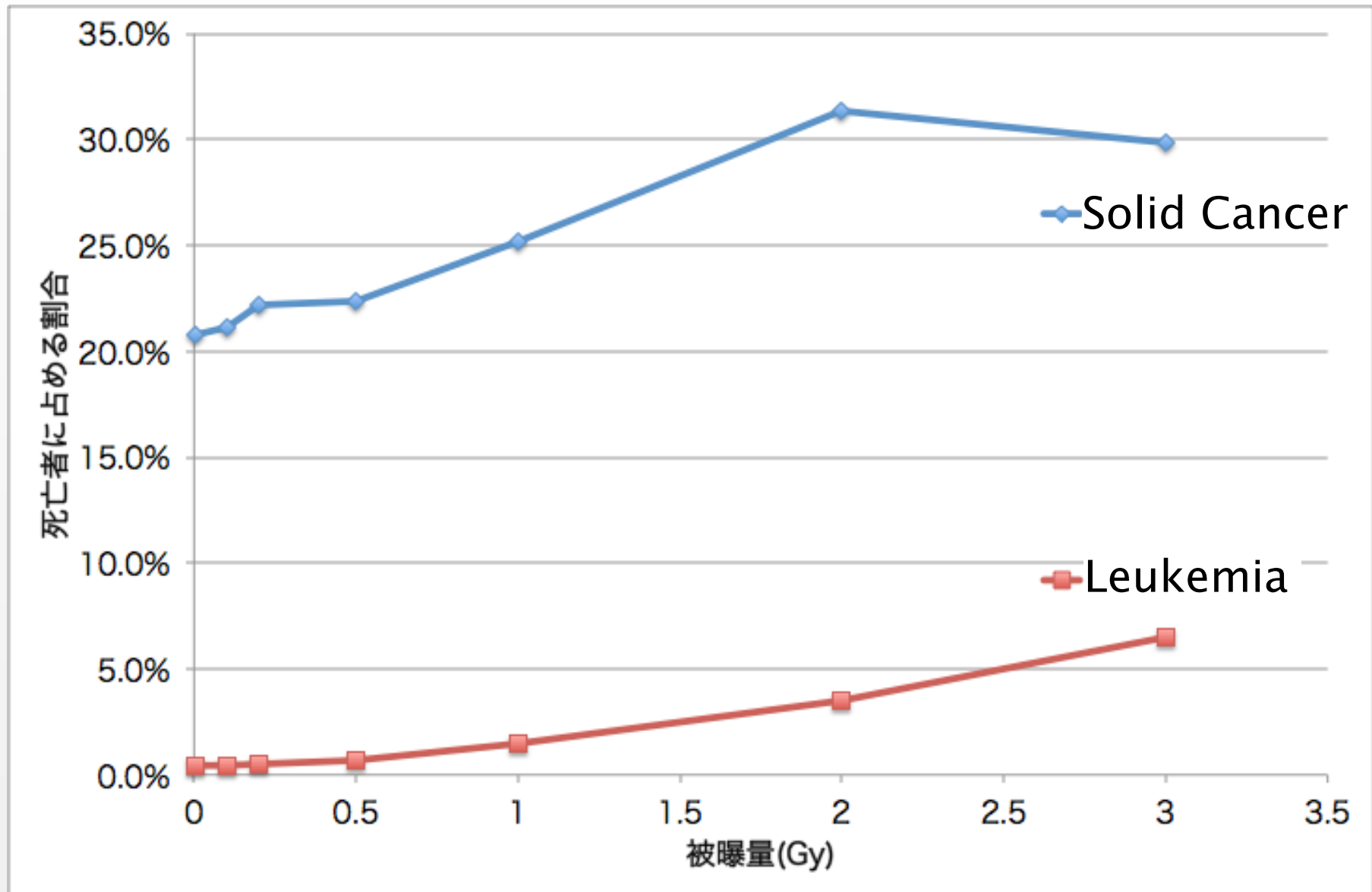
被爆者データの分析入門

- 1950年以降、原爆障害調査委員会(現 放射線影響研究所)は放射線が健康に与える影響を把握するために以下のコホート調査を行っている。
 - 約94,000名の被爆者、約27,000人の入市被爆者(原爆投下時には市内におらず、その後市内に入った方)。
- 寿命調査Life Span Study (LSS)
 - 5-10年毎に放射線被曝と癌死、癌の発症、非癌疾病による死亡などの関係を分析した結果を公刊。
- 本研究では死亡について分析した報告書第13報(Preston et al.2003)、14報(Ozasa et al. 2012)を批判的にレビューし、公開されている最新の14報データを再分析する。

原爆被爆者データ分析入門
LSS14報データの概要 (Ozasa et al. 2012)

線量 (Gy)	人数	都市		性別		被曝時 年齢	死亡数		
		広島	長崎	男性	女性		総数	固形癌	白血病
~0.005	38,509	56.3%	43.7%	41.4%	58.6%	22.3	22,270 (100%)	4,621 (20.7%)	99 (0.4%)
~0.1	29,961	75.9%	24.1%	41.2%	58.8%	22.1	17,292 (100%)	3,653 (21.1%)	78 (0.5%)
~0.2	5,974	84.3%	15.7%	39.9%	60.1%	23.2	3,557 (100%)	789 (22.2%)	18 (0.5%)
~0.5	6,356	79.7%	20.3%	39.0%	61.0%	23.4	3,898 (100%)	870 (22.3%)	27 (0.7%)
~1.0	3,424	69.3%	30.7%	41.3%	58.7%	23.1	2,061 (100%)	519 (25.2%)	30 (1.5%)
~2.0	1,763	65.3%	34.7%	46.1%	53.9%	22.2	1,127 (100%)	353 (31.3%)	39 (3.5%)
2.0+	624	69.7%	30.3%	48.6%	51.4%	20.1	415 (100%)	124 (29.9%)	27 (6.5%)
合計	86,611	67.5%	32.5%	41.2%	58.8%	22.4	50,620 (100%)	10,929 (21.6%)	318 (0.6%)

被曝量と死亡率の関係



公開されているデータ

- 個人レベルのデータを下記のような変数によって層別集計。

- 線量
 - 22区分
- 都市
- 性別
- 被曝時年齢
 - 5歳毎
- 到達年齢
 - 5歳毎

- 被曝量だけでなく、これらの影響も考慮する必要がある。

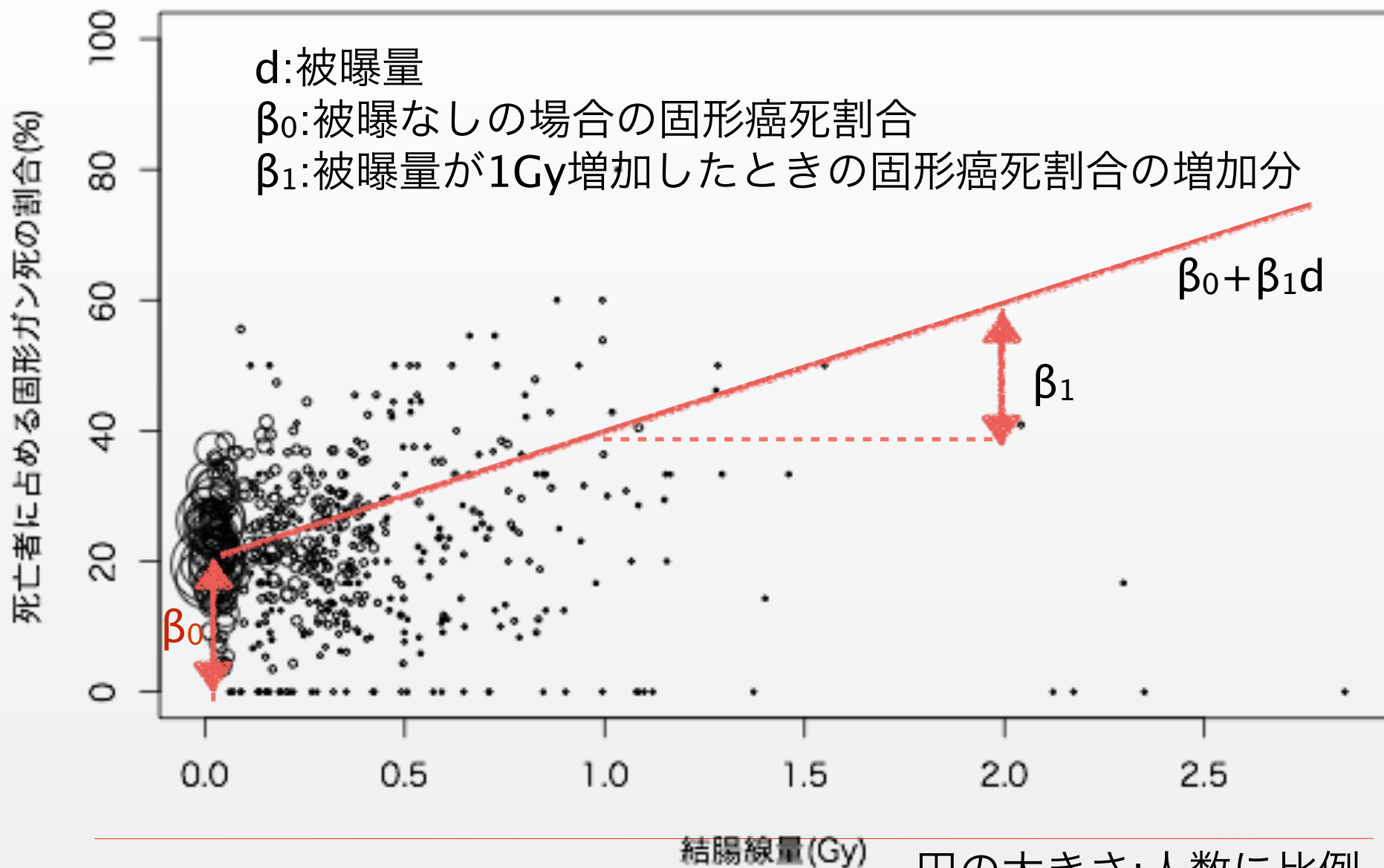
city	sex	gd3	ahs	agexca	agecat	ctime	doseca	subject	pyr	agex	age	colon1	stomach	death	solid	esoph	stomach
1	1	1	0	1	2	1	1	259	594.8	1.656	8.404	2.641	2.641	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	2	726	1701	1.712	8.432	10.54	10.54	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	3	277	571.2	1.862	8.505	29.09	29.09	1	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	4	151	335.2	1.786	8.466	49.08	49.08	1	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	5	109	252.3	1.726	8.44	70.32	70.32	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	6	79	177.8	1.712	8.432	90.46	90.46	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	7	98	209.6	1.807	8.474	112.1	112.1	1	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	8	61	135.1	1.87	8.511	137.8	137.8	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	9	64	142	1.7	8.415	163.2	163.2	1	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	10	63	131	1.94	8.546	187.4	187.4	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	11	63	161.8	1.506	8.329	222.3	222.3	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	12	60	118.4	2.026	8.56	271.9	271.9	2	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	13	118	258.2	1.777	8.459	393	393	1	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	14	59	144.9	1.659	8.405	592.8	592.8	1	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	15	4	8.594	2.052	8.602	811.3	811.3	0	0	0	0
1	1	1	0	1	2	1	16	3	3.782	3.063	9.108	1060	1060	0	0	0	0

放影研 ダウンロードできる研究データ

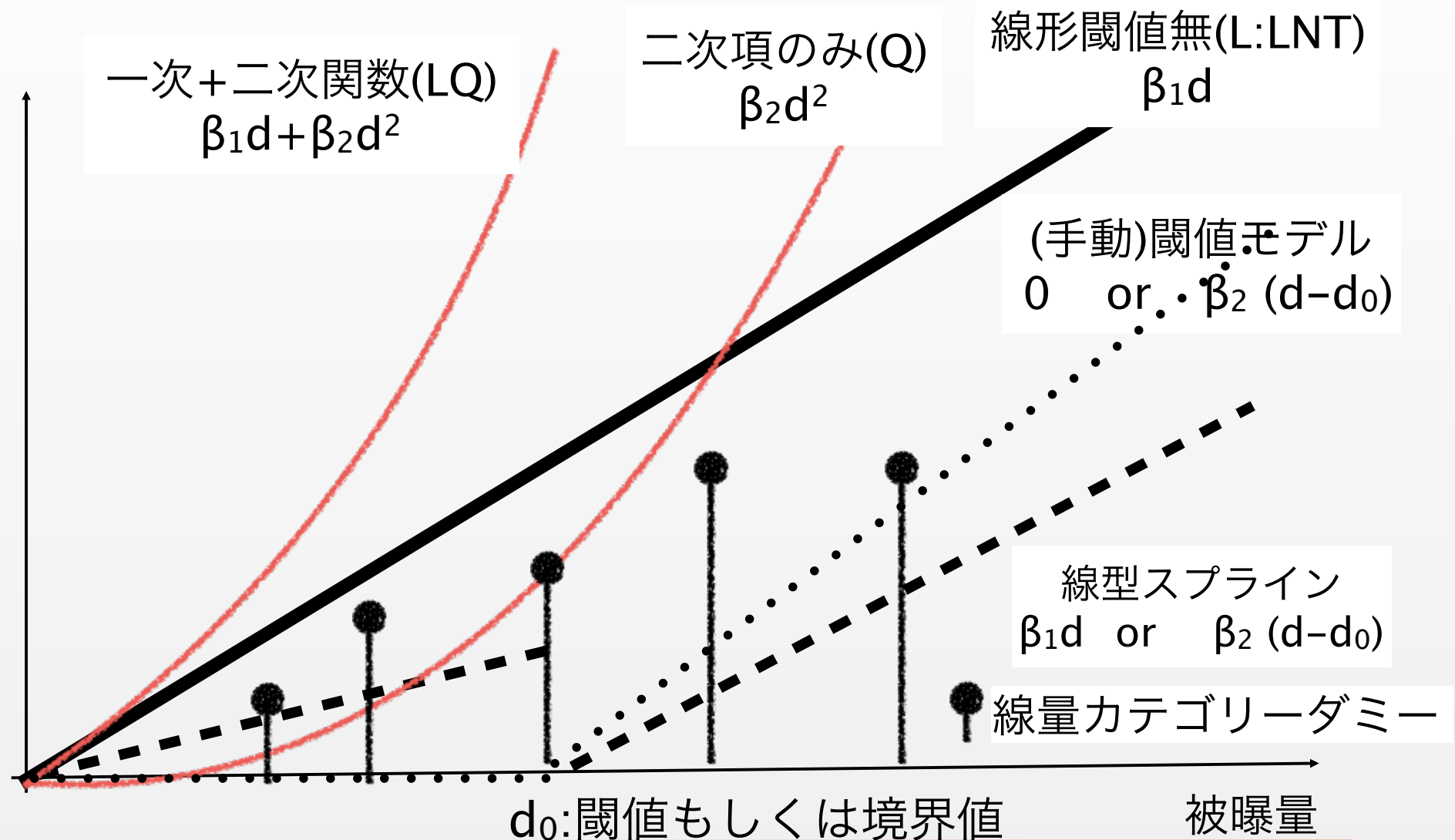
寿命調査 第14報 がんおよびがん以外の死亡率データ、1950-2003

<http://www.rerf.or.jp/library/dl/index.html>

被曝量と「固形癌死割合」についての実際のデータ



様々な線量-応答関数



過剰相対リスク(Excessive Relative Risk)モデル

固形癌で亡くなった方の割合

$$= \text{被曝していない人の固形癌死亡率} \times [1 + \text{被曝者の特性} \times f(d)]$$

$f(d)$: 線量-応答関数

過剰相対リスク

被曝者の特性

$$= (1 + \gamma_1 \text{性別}) \times \exp\{\gamma_2(\text{被曝時年齢} - 30) + \gamma_3 \log(\text{到達年齢}/70)\}$$

■ 意味

- 被曝によって、上式下線部の分だけ死亡率が高まる(過剰相対リスク)
- 被曝量と死亡率増加の関係は線量-応答関数で与えられる。
- 線量と応答(死亡率の相対的な増加)との関係は、性別、被曝時年齢、到達年齢によって変化する(修飾される)。
- 30才で被曝した方が70才の時に固形癌死するリスクを基準とする。

推定した結果(固形癌死, 線形モデル)

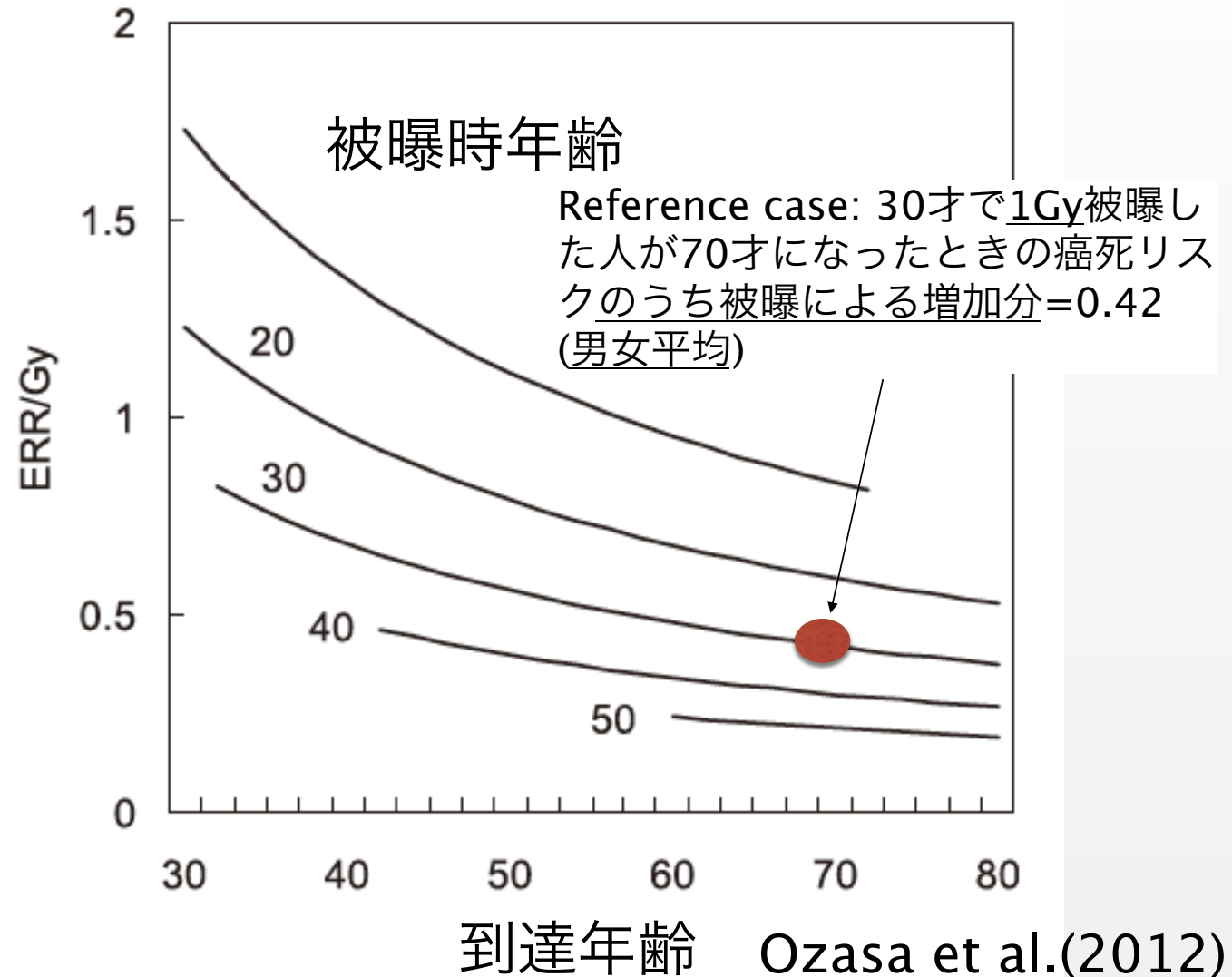
	推定値	標準誤差	t値	P値	有意水準	95%信頼区間
被曝量(結腸線量)Gy	0.42	0.05	8.40	<0.001	***	(0.32, 0.52)
被曝時年齢(年齢-30)	-0.35	0.08	-4.25	<0.001	***	(-0.51,-0.19)
到達年齢 (年齢/70)	-0.86	0.42	-2.03	0.04	**	(-1.69,-0.03)
性別(男性-1、女性1)	0.34	0.09	3.92	<0.001	***	(0.17, 0.51)
サンプルサイズ	53782					
乖離度	18299.0					

注)有意水準 ***:1% **:5% *:10%

到達年齢と過剰相対リスク(ERR)

$$\exp\{r_2(\text{被曝時年齢}-30)+r_3\log(\text{到達年齢}/70)\}$$

- 若い時に被曝した方が固形癌死のリスクが高い。
- 子供へのケアが重要



LSS分析の問題点

- LSS13報 (Preston et al., 2013)、14報(Ozasa et al. 2012)の批判的にレビューによって次表の課題が見いだされた(濱岡2015b)。本日はそれらのうち、下記の3点について紹介する。
 - サンプル(線量範囲)を限定した分析による統計的検定力の低下
 - 不十分なモデル選択
 - 個人レベルのデータの集計による統計的検定力の低下

LSS13,LSS14の問題点(Hamaoka 2015b)]

問題点			LSS 13 1950–1997 (Preston et al. 2003)	LSS 14 1950–2003 (Ozasa et al. 2012)
データ処理	個人レベルデータの集計	統計的検定力の低下	✓	✓
	LQモデルにおける多重共線性	不安定な推定結果	✓	✓
モデルの定式化	探索的な閾値推定モデル。	閾値の統計的有意性を検定できない	✓	✓
	低線量域にサンプルを限定した推定。		✓	
モデルの推定	線量2Gy以下に限定したL,Q,LQモデルの推定	統計的検定力の低下		✓
	広島、長崎をまとめて分析	両都市の差異を無視	✓	✓
モデル選択	モデルの診断に必要な情報が示されていない。	モデル診断が不可能に。	✓	✓
	不完全なモデル選択	混乱した結果。最適なモデルが選択されない。	✓	✓

低線量に限定した推定(LSS13報 Preston et al.2003)

- 線形モデルについて低線量域にサンプルを限定して推定。
 - 125 mSvまで用いると有意となる。
- これはサンプルサイズの減少に伴う統計的検定力の低下を無視した不適切な分析であり、すべてのデータを用いて推定すべきである。

線量範囲 (Sv)	ERR/Sv	t値	P値	
0-0.05	0.93	1.09	0.150	
0-0.1	0.64	1.16	0.300	
0-0.125	0.74	1.95	0.025	**
0-0.15	0.56	1.75	0.045	**
0-0.2	0.76	2.62	0.003	***
0-0.5	0.44	3.67	<0.001	***
0-1	0.47	4.70	<0.001	***
0-2	0.54	7.71	<0.001	***
0-4	0.47	9.40	<0.001	***

注)P値は片側検定。出所) LSS13報Preston et al.(2003)のTable 4に加筆

UNSCEARも同様の不適切な分析

■ UNSCEAR2006レポート

- 線量推定における誤差を考慮したモデルで同様の分析。固形癌死については200mSv、固形癌発症については250mSvまでのサンプルを用いると有意になる。

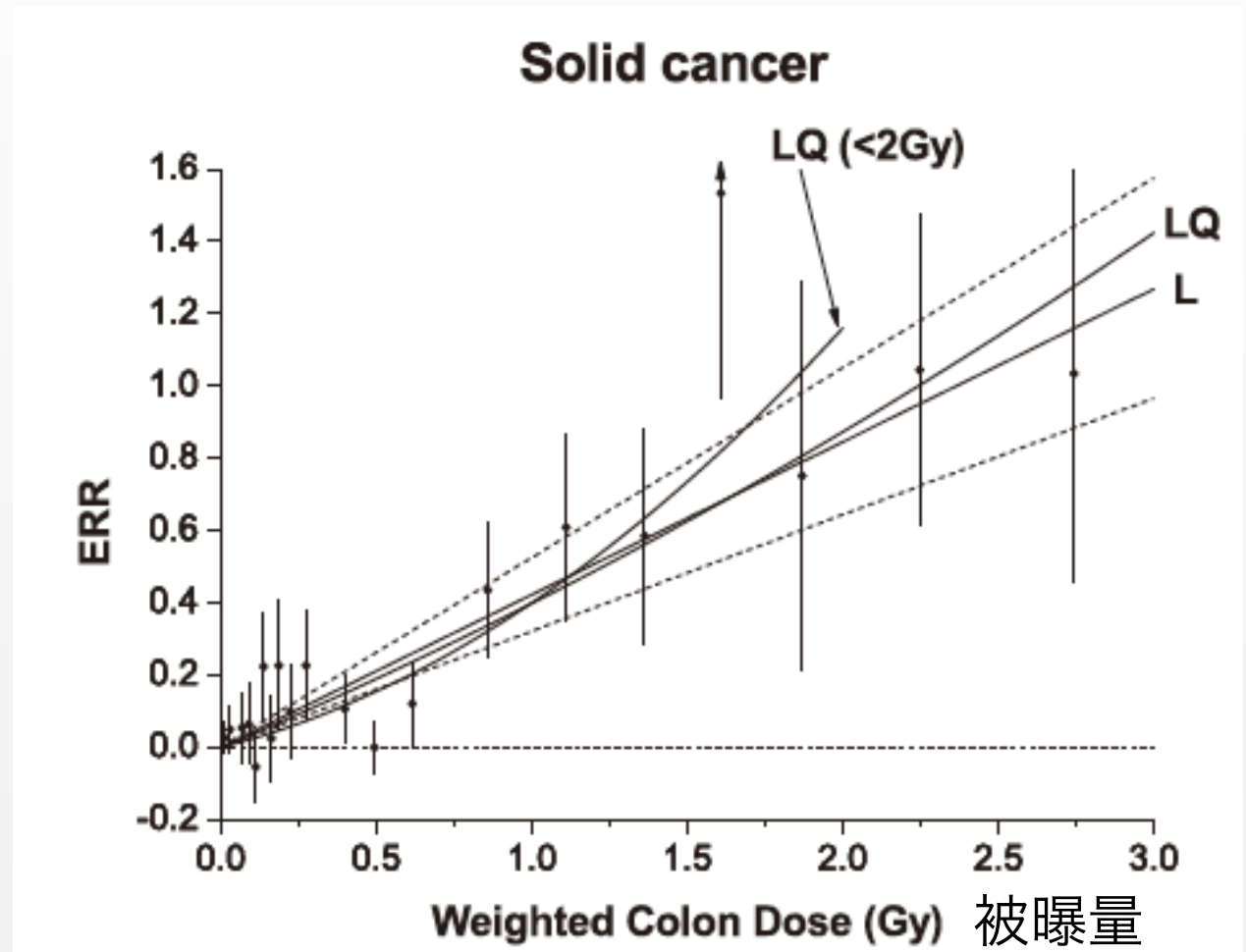
■ UNSCEAR2011サマリーレポート

- "Statistically significant elevations in risk are observed at doses of 100 to 200 mGy and above. UNSCEAR(2011, parag. 25)"

不完全なモデル選択

LSS14の推定結果(L, Q, LQ,線量ダミーモデル; Ozasa et al. 2012)

- L,Q,LQモデルについては尤度比検定され、Lモデルが最良とされている。
- ただし、線量ダミーカテゴリモデルとのモデルの適合度の比較がされていない。
- 線量ダミーカテゴリモデルの低線量部分では、推定値がマイナスになる部分を指摘して、ホルミシス効果を主張する者もいる。



LSS14 (Ozasa et al. 2012)での推定結果(線形スプライン・モデル)

- 低線量サンプルに限定する(LSS13)という不適切な分析にかわって、下記のような「線形スプライン・モデル」を推定。
 - 境界値 d_0 をの上下で直線の傾きが異なるというモデル。
- 線形スプラインモデル (L1L2)

$$\begin{array}{ll} \beta_1 d & (d < d_0) \\ \beta_2 (d - d_0) & (d \geq d_0) \end{array}$$
- 図は境界値よりも低線量側の傾きのパラメータの推定値と95%信頼区間をプロットしたもの。
- (線形スプライン関数によると)ERRが有意になるのは、0 から0.20 Gyまでを用いた場合であった。ことに注目して閾値モデルを主張する者も存在。

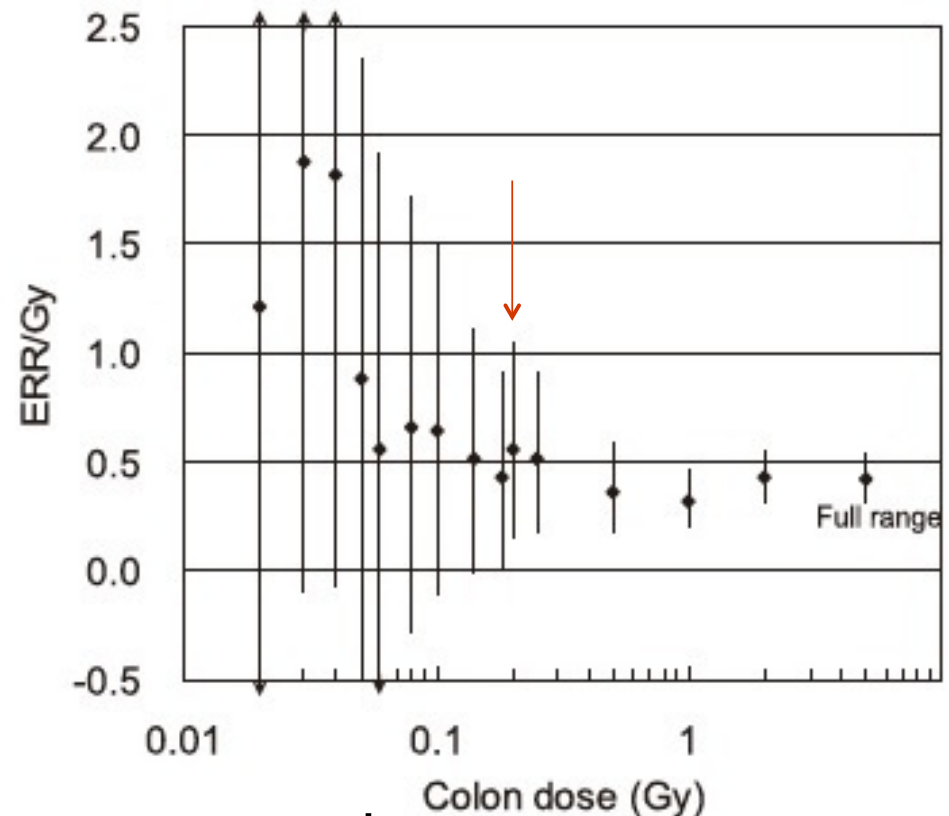


FIG. 5. Excess relative risk per Gy (ERR/Gy) for all solid cancer for selected dose ranges. The figure shows the ERR/Gy and 95% CI for a dose range from zero to a given dose based on the linear model for the full data that allowed for different ERRs below and above the given dose and taking radiation effect modifiers as common to the two dose ranges. The increased ERR/Gy in the low-dose levels less than 0.1 Gy corresponds to the estimates of ERR higher than the expected linear line in Fig. 4.

不完全なモデル選択

推定された線量-応答関数とモデル適合度評価法

LSS14 (Ozasa et al. 2012)

- Model 1 L:線形 $\beta_1 d$
- Model 2 1次+2次(LQ) $\beta_1 d + \beta_2 d^2$
- Model 3 2次(Q) $\beta_2 d^2$
 - Model 1-3 は全サンプルだけでなく、2Gy未満に限定して推定。
- Model 4 (Manual search) Threshold ($d_0=10, 20, 30\text{mGy},,$)
 - 0 ($d < d_0$)
 - $\beta_2 (d - d')$ ($d \geq d_0$)
- Model 5 Dose category dummy
 - 15 categories
- Model 6 (Manual search) Linear spline (L1L2)($d_0=10, 20, 30\text{mGy},,$)
 - $\beta_1 d$ ($d < d_0$)
 - $\beta_2 (d - d')$ ($d \geq d_0$)

本研究で追加

- Model 7 2 Gyで屈曲
 - L1, L1Q1, or Q1 ($d < 2\text{Gy}$)
 - L2, L2Q2, or Q2 ($d \geq 2\text{Gy}$)
- Model 8 (統計的に) 閾値推定
 - 0 ($d < \tau$)
 - $\beta_2 (d - \tau)$ ($d \geq \tau$)

尤度比検定

最大尤度

最大尤度

Sugiyama et al.(2014)
“皮膚癌発症”

AIC

本研究
AIC, BIC

モデル選択をしていないため混乱した記述

- LSS14 (Ozasa et al.2012) の要約

- 線形モデルの固形癌のERR(30歳で被曝、70歳に到達時。男女平均。)は 0.42 /Gy [95% 信頼区間: 0.32, 0.53] であった。

線形モデルを支持?

閾値0.2Gyを示唆?

- (線形スプライン関数によると)ERRが有意になるのは、0 から0.20 Gyまでを用いた場合であった。フォーマルな線量、閾値分析によると閾値ゼロが示された。つまり、閾値ゼロが最良の推定値であった。

- (下線は濱岡による)

線形モデルを支持?

再分析

- データ
 - LSS 14 の固形癌死(全サンプル)
- 推定
 - Model 1-7
 - 統計ソフトEpicure (Preston et al.)のAMFIT ルーチン
 - 部分尤度を最大化
 - Model 8 (統計的に) 閾値推定モデル
 - AMFITでは推定できないので、統計ソフトRのoptimで推定。
 - AMFITとはことなり、尤度を最大化するので比較できない。
 - このため、Model 1 (線形) もoptimで推定して比較する。

モデル選択

- 情報量基準
 - 尤度比検定は、包含されたモデル間でしか比較できない
 - 例 線形モデル $\beta_1 d$ や二次モデル $\beta_2 d^2$ は、線形+二次モデル $\beta_1 d + \beta_2 d^2$ モデルに包含されているが、手動閾値モデルは、これらに包含されていない。
 - 情報量基準は、包含されていなくても比較可能。
- 赤池の情報量基準
 - $AIC = \text{乖離度} + 2k$
- ベイジアン情報量基準
 - $BIC = \text{乖離度} + k \cdot \log(N)$
 - ここで、
 - k : 推定されるパラメータの数
 - N : サンプルサイズ
 - 乖離度 = 観測値 - モデルによる予測値
 - → 小さい方がよい。
- 推定されるパラータの数が多いと複雑なモデル。
 - → シンプルなモデルの方がよい。
- AIC, BICともに値が小さいほど、データへのあてはまりがよく、シンプルなモデルであることを意味する。
- AICとBICの違い: $2k$ と $k \cdot \log(N)$
 - LSS14のサンプルサイズ $N = 53782$ 。
 $\log(N) \sim 10.9$ と2よりも大きい。
- BICはAICよりも、よりシンプルなモデルを好む。

モデルの推定結果と適合度の比較(濱岡2015b)

モデル		閾値、境界 値	L1	推定値		注	情報量基準		
				Q1	L1 or L2		Q or Q2	AIC	BIC
1	L		L1=L2		0.423***		18307.0	18317.9	
2	LQ		L1=L2		0.361***	0.038 多重共線性	18308.2	18321.8	
3	Q		L1=L2			0.218***	18330.7	18341.6	
4	[手動]閾 値モデル	0+L2	1	0 (Fixed)		0.423***	18307.0	18317.9	
		0+L2	5	0		0.423***	18306.8	18317.7	
		0+L2	10	0		0.422***	18306.9	18317.9	
		0+L2	20	0		0.420***	18307.2	18318.1	
		0+L2	50	0		0.416***	18308.2	18319.2	
		0+L2	100	0		0.412***	18309.4	18320.3	
5	線量カテゴリダミー						18318.1	18380.9	
6	線形スプ ライン	L1+L2	1	20.430		0.426***	18308.9	18322.5	
		L1+L2	5	-22.160**		0.420***	収束せず	18305.2	18318.9
		L1+L2	10	-2.146		0.420***	18308.8	18322.4	
		L1+L2	20	1.209		0.427***	18308.8	18322.5	
		L1+L2	50	0.884		0.427***	18308.5	18322.2	
		L1+L2	100	0.645		0.426***	18308.7	18322.3	
7	2Gyで屈 曲モデル	L1+L2		0.398***		0.433***	18308.8	18322.4	
		L1Q1+L2Q 2	0.626	-0.089	0.211**	0.181** 多重共線性	18306.6	18325.7	
		L1Q+L2	0.213**	0.181**	0.385***	多重共線性	18304.8	18321.2	
		Q1+Q2		0.135***		0.330***	18309.2	18322.8	
8	(統計的推定)閾値	-23.15 (z=-0.087)			0.417***	Rのoptimで 推定	33286.9	33781.6	
1	線形				0.414***		33285.0	33759.8	

Note)有意水準 ***:1% **:5% *:10%

赤字は最小のAIC,BIC。

個人レベルデータを集計することによる情報損失、検定力低下

- 個人レベルのデータを線量、性別、都市、年齢などによって層別集計。
 - 線量については: 22 区間
 - (0.005, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.25, 0.3, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3Gy +)
- 二つの問題
 - 区間設定の任意性 (区間の数と範囲)
 - LSS 14データの場合、86,611名中、38,509名が最小の線量区分に分類されている。
 - 個人データの集計による情報損失と検定力低下

データの集計による情報損失の例

	Data	Variance
Raw data	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	$\text{Var}(x)=9.17$
Categorized data	1~5 x 5 samples 6~10 x 5 samples	$\text{Var}(x)=6.94$

検定力の低下

- 線量の分散が小さくなると検定力も低下する。
 - LSSでの推定はPoisson回帰による。係数の優位性は次式のt値をもちいる (Cameron and Trivedi 1998, Ch.3)。
- 線量dの分散 $\text{Var}(d)$ が小さければ、t値も小さくなり、係数が0であるという帰無仮説($H_0: \beta=0$)を棄却しにくくなる。

$$t = \hat{\beta} / s.e(\hat{\beta}) = \hat{\beta} \sqrt{\exp(d' \hat{\beta}) \text{Var}(d)}$$

- 線量を限定したり、個人データを集計すると検定力が低下する。

集計による影響を確認する

- LSS 14では線量を22区分
 - ($\sim 0.005, \sim 0.02, \sim 0.04, \sim 0.06, \sim 0.08, \sim 0.1, \sim 0.125, \sim 0.15, \sim 0.175, \sim 0.2, \sim 0.25, \sim 0.3, \sim 0.5, \sim 0.75, \sim 1.0, \sim 1.25, \sim 1.5, \sim 1.75, \sim 2.0, \sim 2.5, \sim 3.0, 3.0\text{Gy}\sim$)
 - サンプルサイズ: 53782
- これを12、6区分に集計。
 - 12 区分 ($\sim 0.02, \sim 0.06, \sim 0.1, \sim 0.15, \sim 0.2, \sim 0.3, \sim 0.75, \sim 1.25, \sim 1.75, \sim 2.5, 2.5\text{Gy}\sim$)
 - サンプルサイズ: 33973
 - 6 区分 ($\sim 0.06, \sim 0.15, \sim 0.3, \sim 1.25, \sim 2.5, 2.5\text{Gy}\sim$)
 - サンプルサイズ: 22257
- これらに対して二つのモデルを推定.
 - 線形モデル $\beta_1 d$
 - (統計的に)閾値推定モデル
$$\begin{array}{ll} 0 & (d < \tau) \\ \beta_2 (d - \tau) & (d \geq \tau) \end{array}$$
- 推定
 - Rのoptim で尤度を最大化

推定結果

a) 線形モデル

	22 区分			11 区分			6 区分		
	推定値	標準誤差	t値	推定値	標準誤差	t値	推定値	標準誤差	t値
線量 : ERR (/Gy)	0.413	0.051	8.07 ***	0.408	0.052	7.84 ***	0.391	0.053	7.34 ***
性別	0.340	0.088	3.88 ***	0.331	0.089	3.72 ***	0.340	0.092	3.70 ***
到達年齢	-0.334	0.084	-4.00 ***	-0.347	0.086	-4.04 ***	-0.364	0.092	-3.97 ***
到達年齢	-0.949	0.382	-2.49 **	-0.878	0.390	-2.25 **	-0.823	0.407	-2.02 **
N	53782			33973			22257		
AIC	33285			26520			21115		
BIC	33760			26973			21548		

b) (統計的に)閾値推定モデル

	22 区分			11 区分			6 区分		
	推定値	標準誤差	t値	推定値	標準誤差	t値	推定値	標準誤差	t値
線量 : ERR (/Gy)	0.417	0.071	5.86 **	0.408	0.074	5.55 ***	0.385	0.073	5.25 ***
閾値	-0.023	0.264	-0.09 *	0.003	0.304	0.01	0.037	0.356	0.10
性別	0.345	0.105	3.29 **	0.330	0.108	3.07 ***	0.332	0.114	2.91 ***
到達年齢	-0.338	0.096	-3.53 **	-0.346	0.100	-3.46 ***	-0.358	0.107	-3.34 ***
到達年齢	-0.985	0.562	-1.75 *	-0.874	0.577	-1.52	-0.774	0.619	-1.25
N	53782			33973			22257		
AIC	33287			26522			21117		
BIC	33782			26994			21568		

-
- 予想通り、集計に伴って、推定値の標準誤差は大きくなり、t値は小さくなる。
 - 閾値モデルでは集計にともなって、閾値が高くなる。
 - 個人レベルのデータを用いれば、より低い閾値が推定されるはずである。
 - ただし、いずれの集計レベルでもAIC, BICは線形モデルの方が小さく、あてはまりは良好である。
 - 線形(閾値無し)モデルは「仮説」ではなく、LSS14データでは、推定された中で最良のモデルである。
 - これらの結果から、低線量被曝の影響を分析するためには、個人レベルのデータを用いる方が効率的だと考えられる。

米国核施設従業員個票データの再分析

- 放影研は外部の研究者には個人レベルのデータは提供していないが、米国エネルギー省は、核関連施設従業員の個票データを公開している。
- ここでは、Gilbert et al. (1993) で分析された3施設のデータを再分析する。
 - Hanford 核関連複合施設
 - Oak Ridge National Laboratory
 - Rocky Flats Weapons Plant

データ

		全データ			分析対象*		
		Hanford	Oak Ridge	Rocky Flats	Hanford	Oak Ridge	Rocky Flats
合計		44,156	8,318	7,616	33,973	6,743	6,788
性別	Male	31,488	8,318	7,616	25,705	6,743	6,788
	Female	12,668	0	0	8,268	0	0
コホート	Start	1944	1943	1952	1944	1944	1952
	End	1989	1984	1987	1989	1984	1987
累積線量 (mSv)	Mean	23.5	17.3	32.2	25.4	21.1	35.6
	Median	3.0	1.4	7.4	3.7	3.5	9.7
	Max	1477.0	1144.0	726.0	1477.0	1144.0	726.0
死亡数							
全死因		9771	1433	794	7012	1208	719
がん		2390	352	214	1732	316	194
	固形癌	2133	302	186	1540	271	171
	白血病	87	28	10	62	26	10
	その他	170	22	18	130	19	13
非がん		6145	891	479	4446	741	437
外因死		911	172	100	618	137	87
不明		325	18	1	216	14	1

- *)Gilbert et al.(1993)同様、6ヶ月以上勤務し、線量が記録されている者。ただし短期間で250mSv以上を被曝した3名を除いた。Gilbert et al. (1993) よりも追跡期間が長い分だけサンプル・サイズも大きい。

個人レベルのデータ (Amamiya 1985)

- 二項ロジットモデル(観測期間中に各死因で亡くなったか否か)

$$P(\text{Death by the specific cause}) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta x_i)}$$

- 多項ロジットモデル

- 観測期間中に複数の死因のうち、どれで亡くなったか

$$P(\text{Death by the cause } i \text{ among } m \text{ causes}) = \frac{\exp(\beta x_i)}{\sum_{j=1}^m \exp(\beta x_j)}$$

- ハザードモデル

- 各死因で亡くなる(もしくは観測が打ち切られる)までの期間

$$P(\text{Death by the specific cause at } t | \text{Survived until } t) = h_0(t) \exp(\beta x_i)$$

推定結果(濱岡2015c,f)

- Gilbert et al. (1993) はこのデータを線量、年齢別などに層別集計。クロス集計表のトレンド検定、相対リスクモデルを適用したが、いずれも有意ではなかった。
- 個人レベルのデータを用いて推定すると、いずれも有意となった。

	Gilbert et al(1993)		再推定		
	Trend statistics	ERR	二項ロジット	多項ロジット	ハザード注)
ALL	-0.25		2.55**		
Cancer	-0.04	-0.0 (<0, 0.8)	2.22**		
(excluding leukemia)		0.0 (<0, 0.8)	2.37**		
Solid cancer			1.88*	1.70*	0.091 *
Leukemia		-1.0 (<0, 2.2)	-0.38	-0.40	
Other cancer			2.02*	2.22**	
Non-cancer			1.78*	2.50**	
	-0.08				
External			-0.14	-0.29	
	-1.85*				
Unknown	-1.46		2.48**	2.50**	

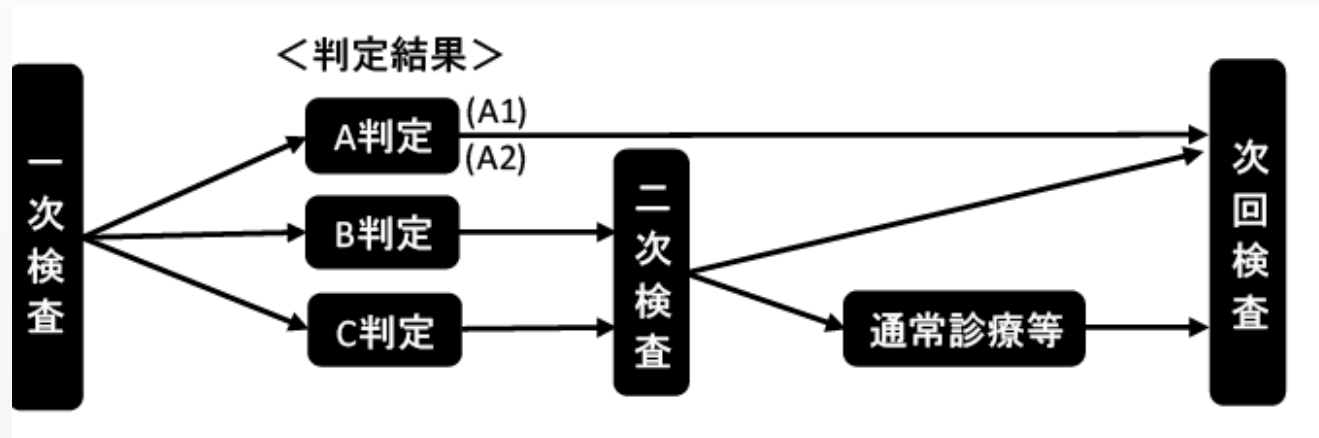
注) ハザードモデルでは線量を($\log(1+\text{dose})$)とした。

結果

- ロジットモデル、ハザードモデルによって、累積被曝量と癌死などの間には有意な関係があることが示された。
- (Gilbert et al. 1993)は、このデータを集計して分析したが、累積被曝量と死亡率との間に有意な関係はないとしている。
- 低線量被曝の評価には個人レベルの分析が効果的。

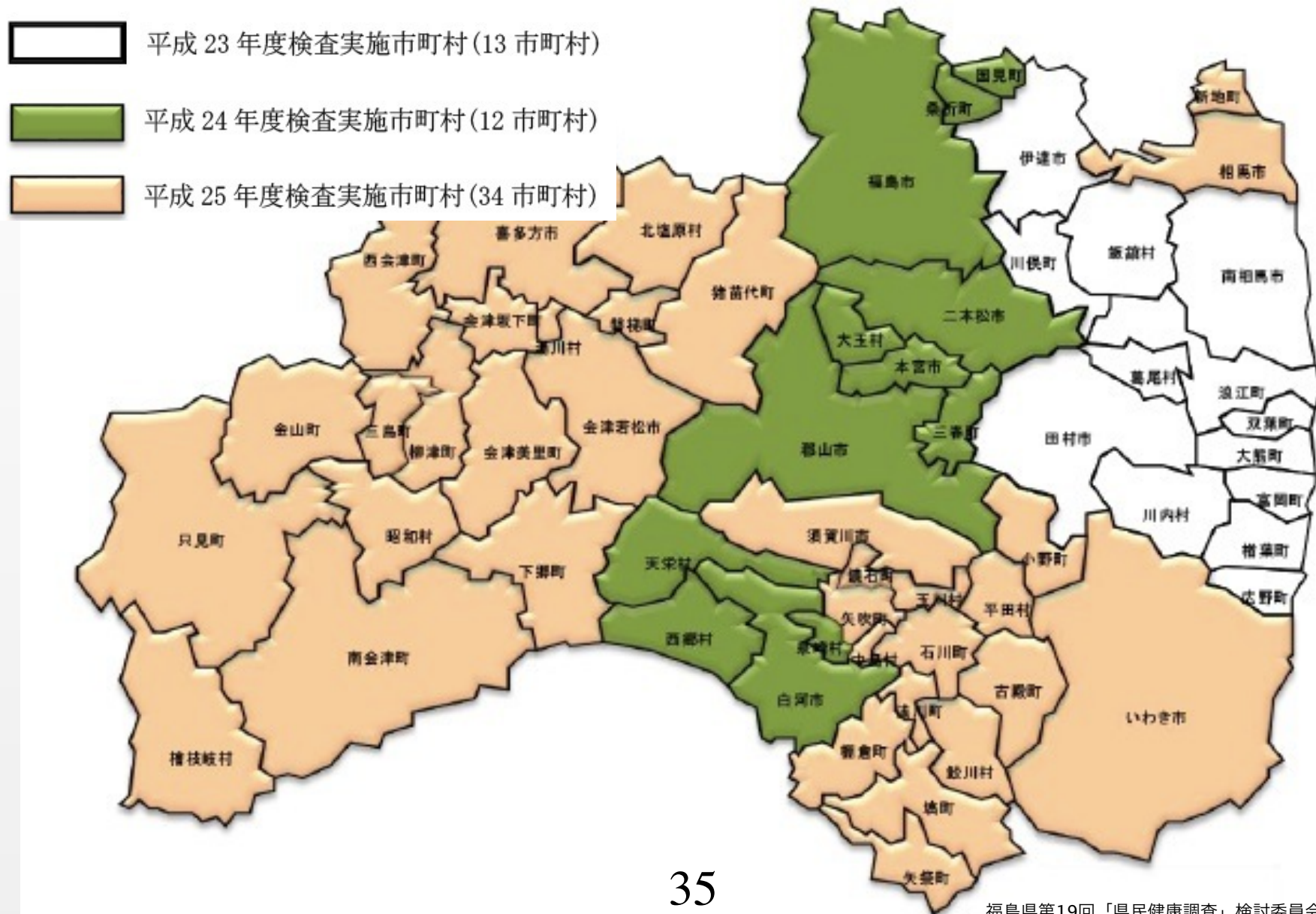
県民健康調査「甲状腺検査（先行検査）」

■ 検査の流れ



- A1 所見無し
- A2 5mm以下の結節、20mm以下の嚢胞
- B 5.1mm以上の結節、20.1mm以上の嚢胞
- C 甲状腺の状態等から判断して、直ちに二次検査を要する

福島県甲状腺調査の展開



甲状腺検査(先行調査の結果) (2015年2月時点)

1) 1次検査

	対象者数	検査数	被曝時年齢(歳)	A1	A2	B	C	結節		嚢胞	
				所見無し	結節 ≤5.0 mm もしくは嚢胞 ≤20.0 mm	結節 ≥5.1 mm or/もしくは嚢胞 ≥20.1 mm	2次検査	≤5 mm	≥5.1 mm	≤20 mm	≥20.1 mm
2011	47,768	41,810 87.53%	9.4	26,373 63.10%	15,216 36.40%	221 0.53%	0	232 0.55%	219 0.52%	15,140 36.21%	1 0.00%
2012	161,135	139,339 86.47%	9.0	76,183 54.70%	62,146 44.60%	987 0.71%	1	730 0.52%	973 0.70%	62,259 44.68%	9 0.01%
2013	158,784	117,428 73.95%	8.6	50,460 43.00%	64,415 54.90%	1,042 0.89%	0	718 0.61%	1,040 0.89%	64,704 55.10%	2 0.00%
Total	367,687	298,577 81.20%	8.9	153,016 51.20%	141,777 47.50%	2,250 0.75%	1	1,680 0.56%	2,232 0.75%	142,103 47.59%	12 0.00%

2) 2次検査

3) 1次+2次合計

	2次検査対象者	検査数	被曝時年齢(歳)	結果確定数	再分類数		結果確定数	A1	A2	要経過観察	穿孔検査	悪性もしくは疑い	結節	
					A1	A2							≤5 mm	≥5.1 mm
2011	221	199 90.00%	14.5	197 99.00%	12 6.10%	44 22.30%	41,786 99.90%	26,385 63.10%	15,260 36.50%	141 0.34%	91 0.22%	14 0.03%	276 0.66%	127 0.30%
2012	988	919 93.00%	15.0	899 97.80%	54 6.00%	246 27.40%	139,228 99.90%	76,237 54.80%	62,392 44.80%	599 0.43%	262 0.19%	56 0.04%	976 0.70%	543 0.39%
2013	1,042	949 91.10%	14.9	914 96.30%	51 5.60%	274 30.00%	115,789 98.60%	50,511 43.60%	64,689 55.90%	589 0.51%	170 0.15%	39 0.03%	992 0.86%	550 0.48%
Total	2,251	2,067 91.80%	14.8	2,010 97.20%	117 5.80%	564 28.10%	296,803 99.40%	153,133 51.60%	142,341 48.00%	1,329 0.45%	523 0.18%	109 0.04%	2,244 0.76%	1,220 0.41%

同委員会による分析

表9. 地域別にみたB・C判定者、および悪性ないし悪性疑い者の割合(暫定)

平成27年3月31日現在

		避難区域等 13市町村 注 14	中通り 注15	浜通り 注16	会津地方 注17	合計
対象者数		47,768	199,451	70,539	49,927	367,685
一次検査受診者数 ア 注10		41,810	169,116	55,516	32,791	299,233
検査時平均年齢(標準偏差) 全体		10.4 (5.3)	10.7 (5.1)	11.2 (5.0)	11.1 (4.5)	-
検査時平均年齢(標準偏差) 女性		10.4 (5.3)	10.8 (5.2)	11.3 (5.1)	11.3 (4.6)	-
検査時平均年齢(標準偏差) 男性		10.3 (5.2)	10.6 (5.1)	11.0 (4.9)	10.9 (4.5)	-
女性(割合)	%	49.6	49.3	49.9	49.7	49.5
B・C判定数 イ		221	1,230	505	323	2,279
B・C判定率(B・C判定数/一次検査受診者数) イ/ア	%	0.53	0.73	0.91	0.99	0.76
二次検査受診者数 ウ 注11		197	1,106	448	283	2,034
二次検査受診率(二次検査受診者数/B・C判定数)ウ/イ	%	89.1	89.9	88.7	87.6	89.2
細胞診実施数 エ 注12		94	296	97	48	535
細胞診実施率(細胞診実施数/二次検査受診者数)エ/ウ	%	47.7	26.8	21.7	17.0	26.3
細胞診実施率(細胞診実施数/一次検査受診者数)エ/ア	%	0.22	0.18	0.17	0.15	0.18
悪性ないし悪性疑い者数 オ 注13		14	63	23	11	111
悪性ないし悪性疑い者数/細胞診実施数 オ/エ	%	14.9	21.3	23.7	22.9	20.7
悪性ないし悪性疑い者率:10万対 オ/ア		33.5	37.3	41.4	33.5	37.1
	%	(0.033)	(0.037)	(0.041)	(0.034)	(0.037)

この分析の問題点

- 被曝時、到達(検査時)年齢を考慮していない。
- 検定していない。
- 59市町村を4地区に集計。
- 癌にのみ注目。

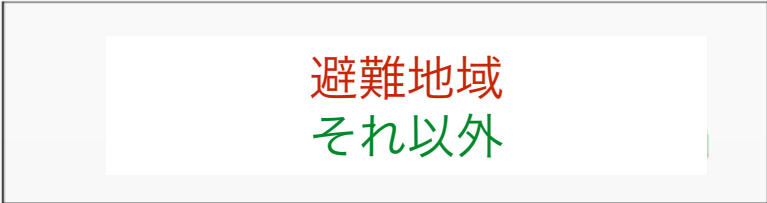
放射線と甲状腺(癌、結節)に関する研究(濱岡2015b)

研究	対象者	被曝時点			検査、診断時点			甲状腺異常の割合 [合計 (男性/女性)] (%)					
		年	被曝量	年齢	年	人数	検査法	年齢	リスク係数 (P-値): 下線は統計的に有意				
原爆	Nagataki et al. (1994)	一般公衆	1945	0.488 Sv	18.7	1984-87	2,857	超音波	59.2	6.8 (4.0/9.8)	3.2 (1.5/4.7) EOR=? (p<0.01)	0.8 (0.3/1.1) EOR=? (p=0.09)	4.1 (2.5/5.0)
	Imaizumi et al. (2006)	一般公衆	1945	0.490Sv (Median=0.087Sv)	15	2000-2003	4,091	超音波	70	20.7 (12.3/24.8)	14.4 (8.0/17.6) EOR=2.01/Sv (p<0.001)	2.1 (0.8/2.8) EOR=1.95/Sv (p<0.001)	7.9 (4.7/9.5) EOR=0.89/Sv (p<0.001)
	Imaizumi et al. (2015)	一般公衆	1945	0.182Gy (Median=0.018Sv)	4.2	2007-2011	2,668	超音波	68.2	17.6 (12.6/21.8) EOR=1.65/Gy (p<0.001)	16.0 (11.2/20.0) EOR=1.72/Gy (p<0.001)	1.8 (0.7/2.6) EOR=4.4/Gy (p<0.001)	1.8 (1.5/2.1) EOR=1.11/Gy (p=0.01)
チェルノブイリ	Panasyuk et al. (1997)	子供(18歳以下)	1986-	-		1991-1996	120,605	超音波		4.85		0.52	-
	Inskip et al. (1997)	労働者	1986-91	10.8cGy	32	1995	1,984	触診 超音波	40.0	7.0 (7.0/-) 10.1 (10.1/-) ERR=0.01/cGy (p>0.1)	3.93 (3.93/-)	0.25 (0.25/-)	0.55 (0.55/-)
セミパラチンスク	Land et al. (2008)	一般公衆	1949-62	Ext. 0.04 Gy Int. 0.31 Gy	14	1998	2,994	超音波	56	30.6 (18.0/39.0) Ext. Dose EOR=2.26/Gy (p<0.05) Int. Dose EOR=0.60/Gy (p<0.05)	19.8 (11.3/25.5)	2.0 (0.6/2.9)	0.9 (0.8/1.1)
医療被曝	Schneider et al. (1993)	患者	1939-62	58.6cGy (Min=45.8, max=71.5)	~16	1974-1990	2,634	触診	~44	-	39.6 (34.4/47.2) ERR=0.091/cGy (p<0.05)	11.7 (10.3/13.8) ERR=0.03/cGy (p<0.05)	
福島	福島県 (2015)	子供(18歳以下)	2011-	Range=11.5-58.0 mSv(*)	8.9	2011-2014/12	298,577	超音波	10.7	-	1.17 (0.76: <5mm, 0.41: >5.1mm)	0.04	47.5
	Sobue(2014)	労働者	2011	122mSv		2014	627 vs 1,437 対照群	超音波	43 vs 41	-	14.7 vs 12.0 (p=0.07)	0	40.4vs29.6 (p<0.001)
三県	Hayashida et al. (2013)	子供(3歳-18歳以下)	-	-	-	2012	4,365	超音波	12.0	-	1.65 (0.64: <5mm, 1.01: >5mm)	0	56.9 (52.3: <5mm, 4.58: >5mm)

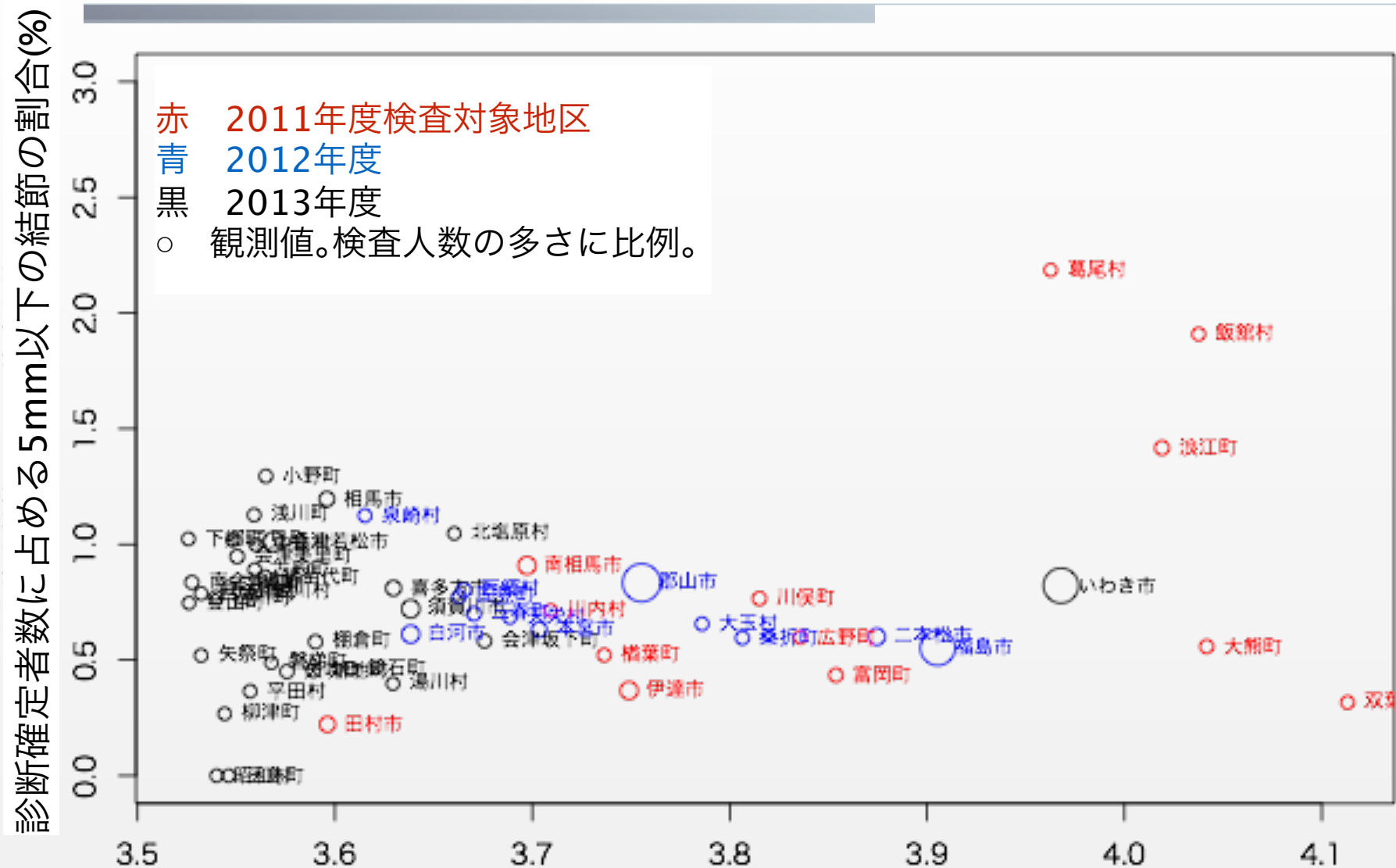
(*) 10歳児、市町村別平均値(UNSCEAR2013)

甲状腺結節の追跡調査(濱岡2015b)

研究	対象者	被曝時点			追跡検査、診断時点				甲状腺癌の割合 (%)	
		年	被曝量	年齢	年	人数	検査法	年齢	リスクパラメータ (P-値)	
									Cancer	
原爆	Imaizumi et al. (2005)	一般大衆	1945	0.488 Sv	18.7	1984-87	2,637 (82 結節, 121 嚢胞, 2434 無所見=比較対照群)	超音波	59	比較対照群 0.3 % 結節群 7.3% <u>HR=23.6(p<0.05)</u> 嚢胞 0.8 % HR=23.6(p>0.05)
チェルノ バイリ	Hayashi da et al. (2012)	子供(18歳以下)	1986-	-	6.0	2009-2010	160 結節 /160 無所見=比較対照群	超音波	29.0	癌)比較対照群 0% 結節群1.9% <u>(p=0.08)</u> 。 FNABの結果悪性疑い) 0%vs 7.5% <u>(p<0.001)</u> -

[illegible]

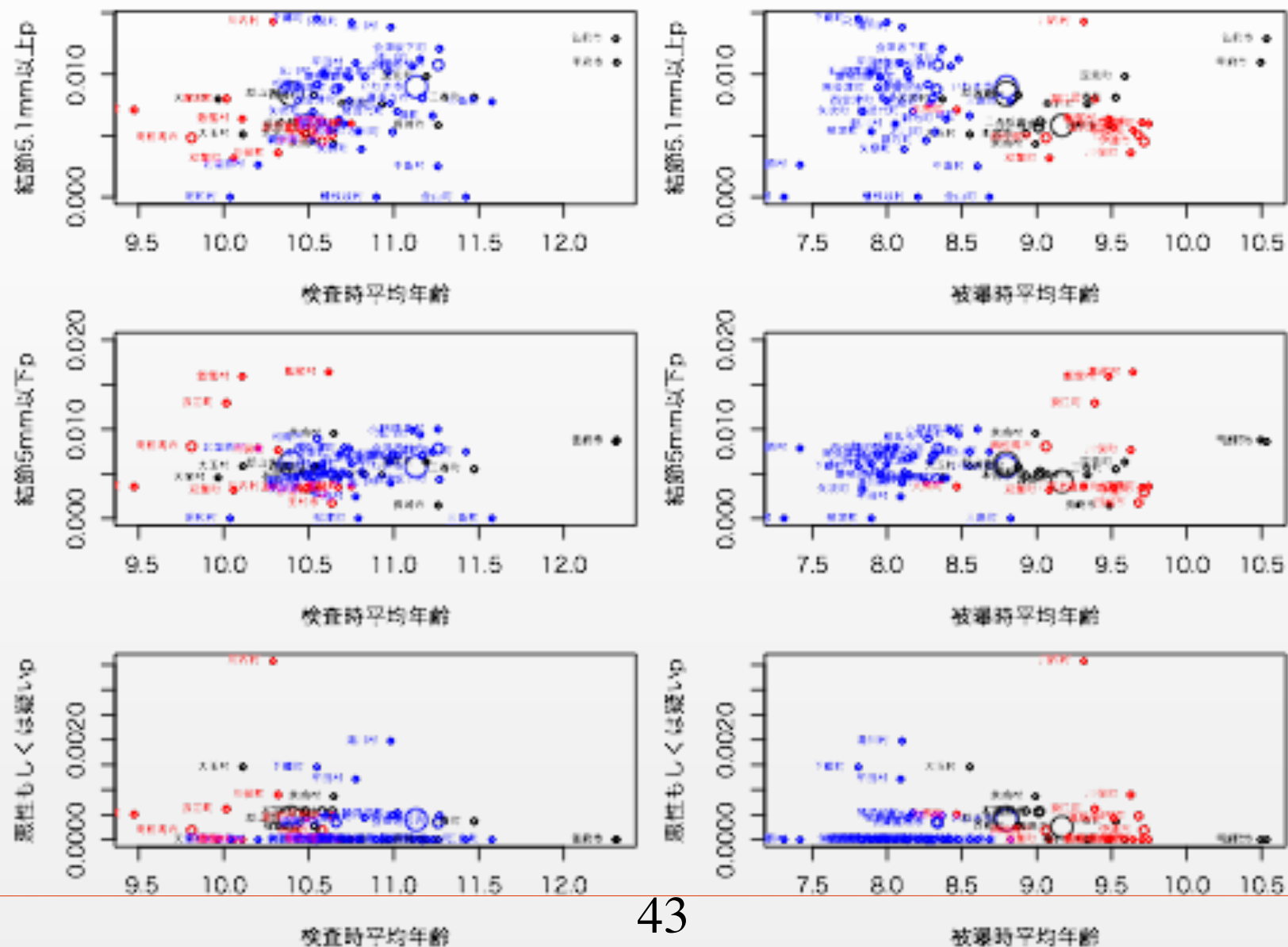
log(1+UNSCEAR甲状腺線量)と結節数($\leq 5\text{mm}$)



$\log(1 + \text{UNSCEAR 甲状腺線量})$

UNSCEARが推定していない8市町村については福島外部線量、放医研線量による回帰分析で推定。

検査時、被曝時年齢と「結節(≤ 5 、 ≥ 5.1 mm)」「悪性もしくは疑い」の割合



分析

- サンプル
 - 2011年から2013年に先行調査を行った市町村(N=59)
- ポアソン回帰(ERRモデルではない)
 - 結果確定者数(1次+2次)をオフセットとして使用。
- 従属変数
 - 結節 ≤ 5 mm, ≥ 5.1 mm, および甲状腺癌 (疑い含む)
- 説明変数 (先行研究から期待される符号)
 - 甲状腺線量(10歳児、UNSCEAR) (+)
 - 被曝時年齢 (-)
 - 検査時年齢 (+)

ポアソン回帰の結果

(a) 結節 ≤5 mm						
	係数	標準誤差	t値	P値	95% 信頼区間	
切片	-1.55	0.83	-1.88	0.06*	(-3.17, 0.07)	
検査時年齢	0.04	0.05	0.74	0.46	(-0.06, 0.13)	
被曝時年齢	-0.47	0.07	-7.13	0.00***	(-0.60, -0.34)	
甲状腺線量(Sv)	18.76	3.79	4.95	0.00***	(11.33, 26.18)	
(2) 結節 ≥5.1 mm						
	Coeff.	s.e.	t-value	p-value	95% CI	
切片	-5.44	1.12	-4.85	0.00***	(-7.64, -3.24)	
検査時年齢	0.23	0.07	3.36	0.00***	(0.09, 0.36)	
被曝時年齢	-0.31	0.09	-3.53	0.00***	(-0.48, -0.14)	
甲状腺線量(Sv)	11.45	5.3	2.16	0.03**	(1.06, 21.85)	
(c) 結節 (合計)						
	Coeff.	s.e.	t-value	p-value	95% CI	
切片	-2.27	0.67	-3.41	0.00***	(-3.57, -0.96)	
検査時年齢	0.1	0.04	2.59	0.01***	(0.03, 0.18)	
被曝時年齢	-0.41	0.05	-7.84	0.00***	(-0.52, -0.31)	
甲状腺線量(Sv)	16.26	3.09	5.27	0.00***	(10.21, 22.31)	
(d) 癌 (疑い含む)						
	Coeff.	s.e.	t-value	p-value	95% CI	
切片	-8.03	3.67	-2.19	0.03**	(-15.23, -0.84)	
検査時年齢	0.0	0.22	-0.02	0.99	(-0.44, 0.43)	
被曝時年齢	-0.03	0.29	-0.09	0.93	(-0.58, 0.53)	
甲状腺線量(Sv)	15.9	15.78	1.01	0.31	(-15.03, 46.83)	

有意水準: ***1%, **5%, and *10%

小括(1/2)

- 甲状腺線量は大、小の結節に対して正で有意。
- 先行研究から予想した通り、検査時年齢は正、被曝時年齢は負で有意となった。
 - ここでは紹介しないが、WHOによる推定値、放医研による推定値でも有意となった。ただし、福島県基本調査での外部線量を用いた場合には有意とならなかった。
 - 初期被曝量の再構築が必要である。
- 癌については有意とならなかったが、0.04%レベルの差異を検出するには、59サンプルでは検出力が不足しているためだと考えられる。
 - 癌を含めて個人レベルでのデータ分析を行うべきである。特に「癌」に関しては、ケース=コントロール分析が有効である。

小括(2/2)

- 地域相関分析であり、因果関係を主張することはできないが、推定結果は先行研究と一致。
- 被爆者 (Imaizumi et al 2005)、チェルノブイリ (Hayashida et al. 2012)での追跡調査では、甲状腺群が後に癌になるリスクが高いことが示されている。将来の癌発症の可能性を示している。
 - 迅速な対応が必要である。
- 国や自治体の不十分な情報公開などが住民の不信を生んだ。適切な測定、検査、迅速な情報提供、情報公開が必要である。

最後に

■ 専門家について

- 放射線疫学や医者は専門家のはずだが、統計的な知識、分析手法に問題がある。専門家として、しっかりと勉強すべきである。

■ 分析について

- 集計レベルでの分析には、ここで示した問題がある。主要な研究について個人レベルの分析で推定し直すべきである。
- それができないならば、匿名化した個人レベルのデータを研究者向けに公開すべきである。

■ 科学的知見の迅速な取り入れについて

- 放射線の健康影響については、個別研究の実施、UNSCEARによるレビュー・報告書のとりまとめ、ICRPによる勧告、IAEAによる基準策定、各国の政策取り入れという順に行われている(Crick 2011)。現在の主要な勧告のベースになっているのはLSS13(Preston et al.)である。重要な知見を迅速に取り入れる体制が必要である。
- 専門家、政策担当者は、UNSCEARの報告書、ICRPの勧告、そして国の政策は古い知見に基づくことを理解し、新しい知見も用いた予防原則で対応すべきである。

謝辞

- 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ある。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（後者については、その一部を米国学士院に対するDOE研究助成金DE-HS0000031を通じて）受けている公益財団法人である。この報告書に示した結論は著者のものであり、必ずしも放影研またはその資金提供機関の判断を反映するものではない。
- Access to nuclear worker data was granted by the US DOE CEDR project. The protocol and results of this study were not reviewed by the DOE. The results and conclusions do not necessarily reflect those of the US Government or DOE.

Reference

- Amemiya, Takeshi (1985), Advanced Econometrics: Harvard University Press.
- Cameron and Trivedi (1998), Regression Analysis of Count Data: Cambridge University Press.
- Cardis, Elisabeth, Howe, Geoffrey, Ron, Elaine, Bebeshko, Vladimir, Bogdanova, Tetyana, Bouville, Andre, . . . Zvonova, Irina. (2006). Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. Journal of Radiological Protection, 26(2), 127-140. doi: 10.1088/0952-4746/26/2/001
- Gilbert, Ethel S., Donna L. Cragle, and Laurie D. Wiggs (1993), "Updated Analyses of Combined Mortality Data for Workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant," Radiation Research, 136 (3), 408-21.
- Hamaoka, Yutaka (2013)"A Possible Warning from Fukushima: A Preliminary Analysis of Radiation Dose and Occurrence of Thyroid Nodules Using City- and Village-level Data," MELODI 2013Workshop , Brussels,Belgium, Oct. 8, 2013, (abstract accepted for Oral Presentation)
- 濱岡豊 (2015a), "福島甲状腺データの分析," 科学 (7月号)
- 濱岡豊 (2015b), "広島・長崎被曝者データの再分析," 科学 (9月号).
- 濱岡豊 (2015c), "長期低線量被曝からの知見と課題," 科学 (10月号:掲載予定).
- Hamaoka, Yutaka (2015d)"It is time to say goodbye to Poisson Regression III: Application of Individual Level Model to Nuclear Worker Data," 2015 International Conference on Radiation Research, Kyoto: Japan, May 19-22, 2015, (abstract accepted for poster)
- Hamaoka, Yutaka (2015e)"Re-Analysis of A-bomb Survivor Data Supports LNT Model: How to Select Best Model," 2015 International Conference on Radiation Research, Kyoto: Japan, May 19-22, 2015, (abstract accepted for oral presentation)
- Hamaoka, Yutaka (2015f)"A Possible Warning from Fukushima III:An Analysis of Radiation Dose and Prevalence of Thyroid Nodules Using Municipality-level Data," 2015 International Conference on Radiation Research, Kyoto: Japan, May 19-22, 2015,
- Hayashida, N., et al., Prognosis of thyroid nodules in individuals living in the Zhitomir region of Ukraine. PLoS One, 2012. 7(11): p. e50648.
- Imaizumi, M., T. Usa, T. Tominaga, M. Akahoshi, K. Ashizawa, S. Ichimaru, E. Nakashima, R. Ishii, E. Ejima, A. Hida, M. Soda, R. Maeda, S. Nagataki, and K. Eguchi (2005), "Long-term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors," J Clin Endocrinol Metab, 90 (9), 5009-14.

Reference

- Imaizumi, M., T. Usa, T. Tominaga, K. Neriishi, M. Akahoshi, E. Nakashima, K. Ashizawa, A. Hida, M. Soda, S. Fujiwara, M. Yamada, E. Ejima, N. Yokoyama, M. Okubo, K. Sugino, G. Suzuki, R. Maeda, S. Nagataki, and K. Eguchi (2006), "Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure," JAMA, 295 (9), 1011-22.
- Land, C. E., Z. Zhumadilov, B. I. Gusev, M. H. Hartshorne, P. W. Wiest, P. W. Woodward, L. A. Crooks, N. K. Luckyanov, C. M. Fillmore, Z. Carr, G. Abisheva, H. L. Beck, A. Bouville, J. Langer, R. Weinstock, K. I. Gordeev, S. Shinkarev, and S. L. Simon (2008), "Ultrasound-Detected Thyroid Nodule Prevalence and Radiation Dose from Fallout," Radiation Research, 169 (4), 373-83.
- Nagataki, S., Y. Shibata, S. Inoue, N. Yokoyama, M. Izumi, and K. Shimaoka (1994), "Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki," JAMA, 272 (5), 364-70.
- Ozasa, Kotaro, Yukiko Shimizu, Akihiko Suyama, Fumiyoshi Kasagi, Midori Soda, Eric J. Grant, Ritsu Sakata, Hiromi Sugiyama, and Kazunori Kodama (2012), "Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases," Radiation Research, 177 (3), 229-43.
- Preston, DL, Shimizu, Y, Pierce, DA, Suyama, A, & Mabuchi, K. (2003). Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13. Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiation Research, 160(4), 381-407.
- Sugiyama, H., Misumi, M., Kishikawa, M., Iseki, M., Yonehara, S., Hayashi, T., Soda, M., Tokuoka, S., Shimizu, Y., Sakata, R., Grant, E. J., Kasagi, F., Mabuchi, K., Suyama, A., & Ozasa, K. 2014. Skin Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors from 1958 to 1996. Radiat Res, 181(5): 531-539.
- UNSCEAR. 2014. UNSCEAR 2013 REPORT Volume I: Report to the General Assembly, Scientific Annex A: Levels and effects of radiation exposure to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami. (http://www.unscear.org/docs/reports/2013/13-85418_Report_2013_Annex_A.pdf).
- WHO (2013), "Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami, based on a preliminary dose estimation," http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/fukushima_risk_assessment_2013/en/index.html.