



THE UNIVERSITY OF  
MELBOURNE



MELBOURNE  
SCHOOL OF  
POPULATION  
HEALTH

# 診断用放射線被ばく後のがん

低線量放射線被ばく後の線量反応曲線について  
わかっていること

ジョン・マッシュューズ

CSRP 2015

2015年9月21日

BMJの論文15名の共著者に、特に感謝を申し上げる。

データの入手と統合にあたっては

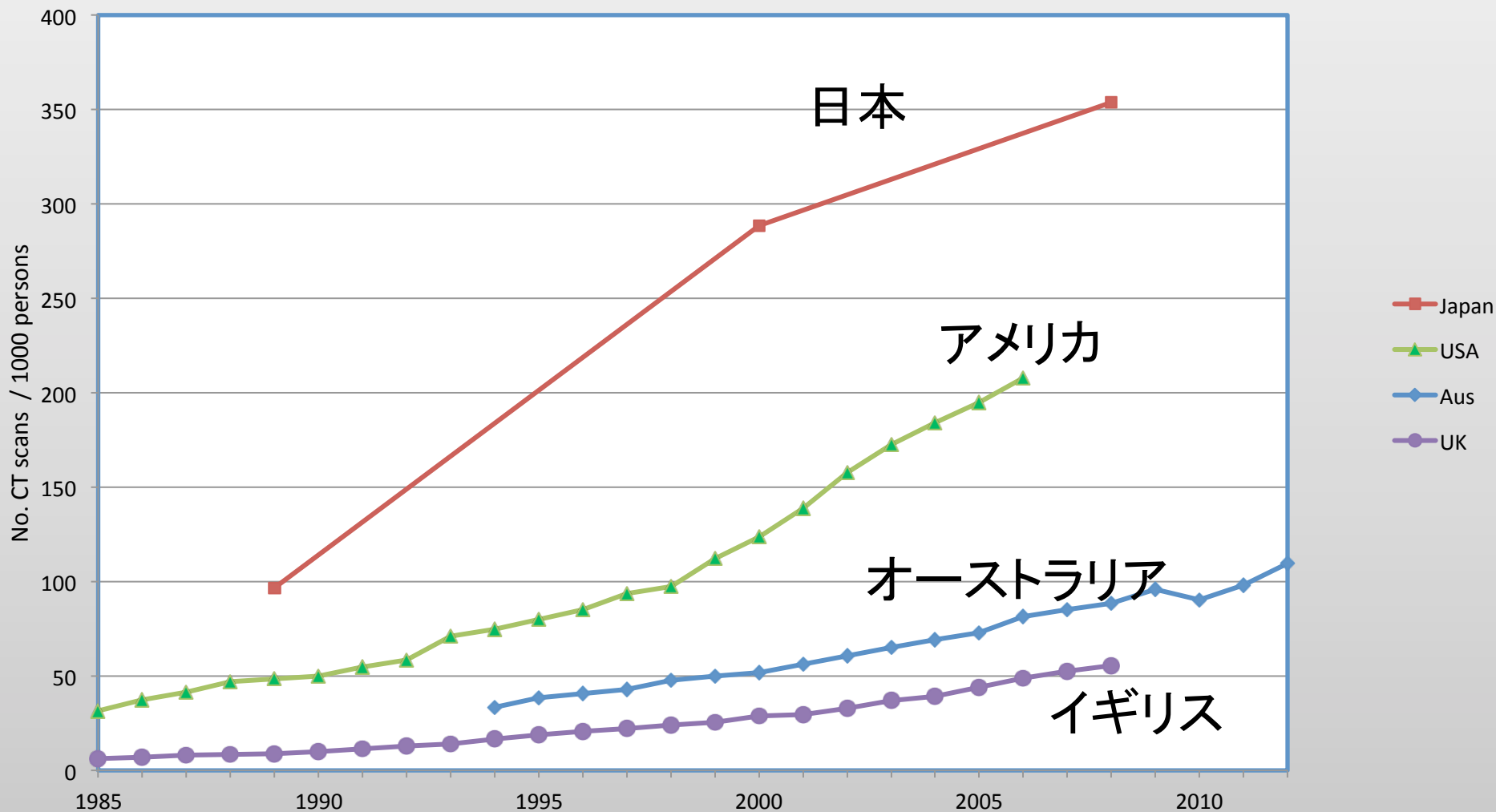
- 保健高齢化省、メディケア・オーストラリア
- オーストラリア保健福祉研究所
- 州および特別地域の政府とがん登録機関

にご協力いただいた。

この報告には、ダレン・レイス(現クイーンズランド工科大学)、マリッサ・バートレット(クイーンズランド州保健省)、アンナ・フォーサイス、およびゾーイ・ブレイディの貴重な貢献が含まれる。

1. 20歳以前のCTスキャン放射線被ばくの発がんリスク
2. 逆の因果関係 (reverse causation) などのバイアスの可能性
3. 速報 – 核医学検査後の発がんリスク
4. LSS、診断用放射線被ばく、およびその他研究の低線量放射線のリスク推計との比較
5. 旧および新データと新モデルが、線量反応曲線の形状について示唆すること
6. 診断用放射線の将来のリスクの予想

# 1人あたりのCT利用数は国によって異なる



- ブレナーらが2000年以降の論文で、原爆生存者の寿命調査(LSS)の結果に基づき、小児期CT後のリスク増加を予想
- ピアースら(2012)はイギリスのデータを用いて、小児期CT後の脳腫瘍と白血病の実質的な増加を示した
- 我々のオーストラリアの調査(マッシューズ他、2013)が、脳腫瘍、白血病、その他固形がんの実質的な増加を示した。我々の調査は
  - イギリスの調査の約4倍の被ばく量
  - LSSの低線量被ばく量の約4-5倍
- **医療被ばくホートのより長期の追跡調査により、「低線量」放射線問題の答は間もなく出るだろう**

## 被ばく

メディケアに蓄積された  
1985-2005年の0-19歳全人口  
のCTスキャンの記録

## 結果

CT被ばく後の12ヶ月後以降  
に最初に受けたがんの診断

**データ結合** オーストラリア保健福祉研  
究所の高セキュリティユニットにおいてデ  
ータ結合

**分析** メルボルン大学にて匿名化された  
データの分析

## CT被ばく群

**680,211人**

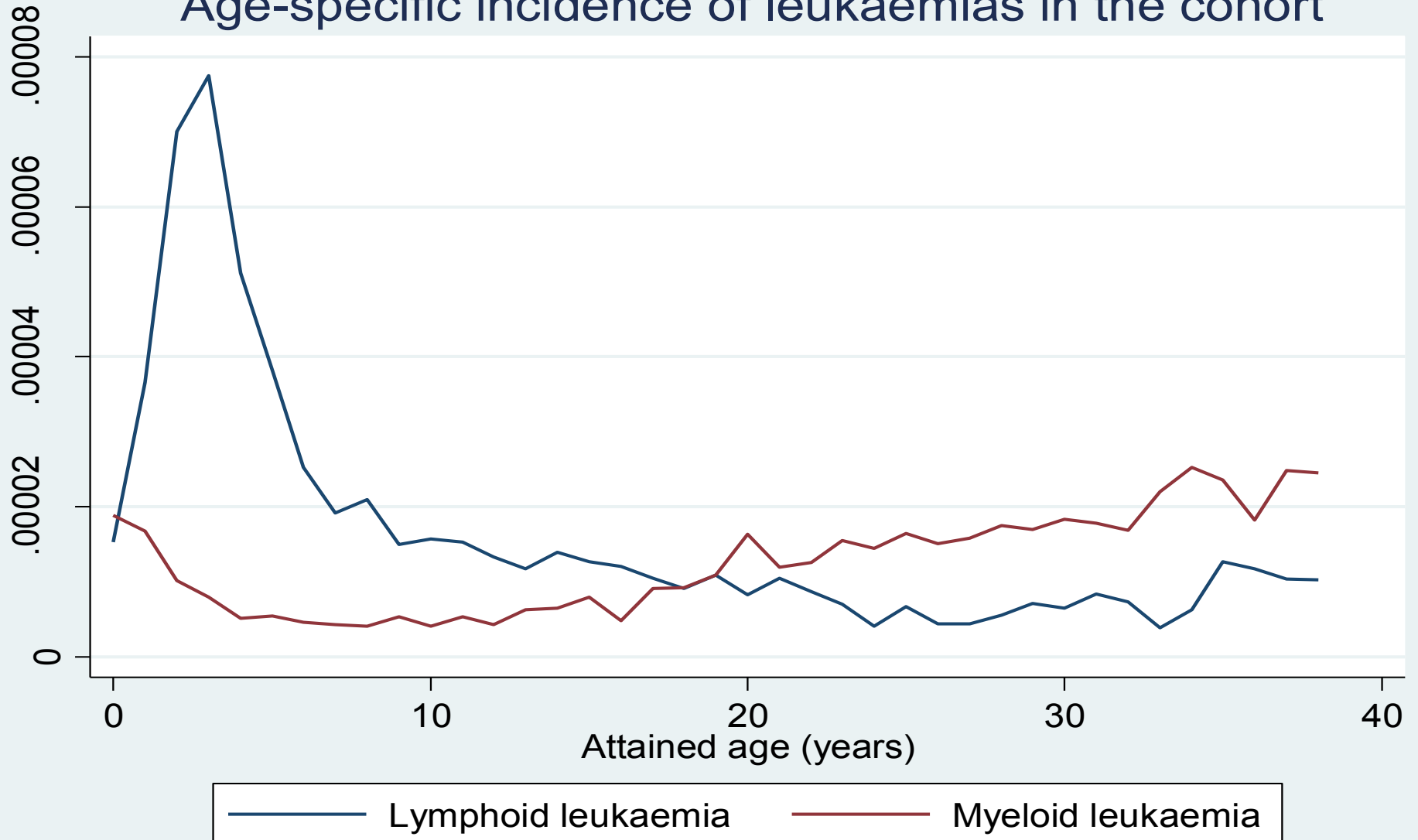
- いずれのがん診断よりも12ヶ月以上前の被ばく
- 年齢0-19歳時
- 1985-2005年の間
- 2007年12月31日までの追跡調査

## 非被ばく群

**10,259,469人**

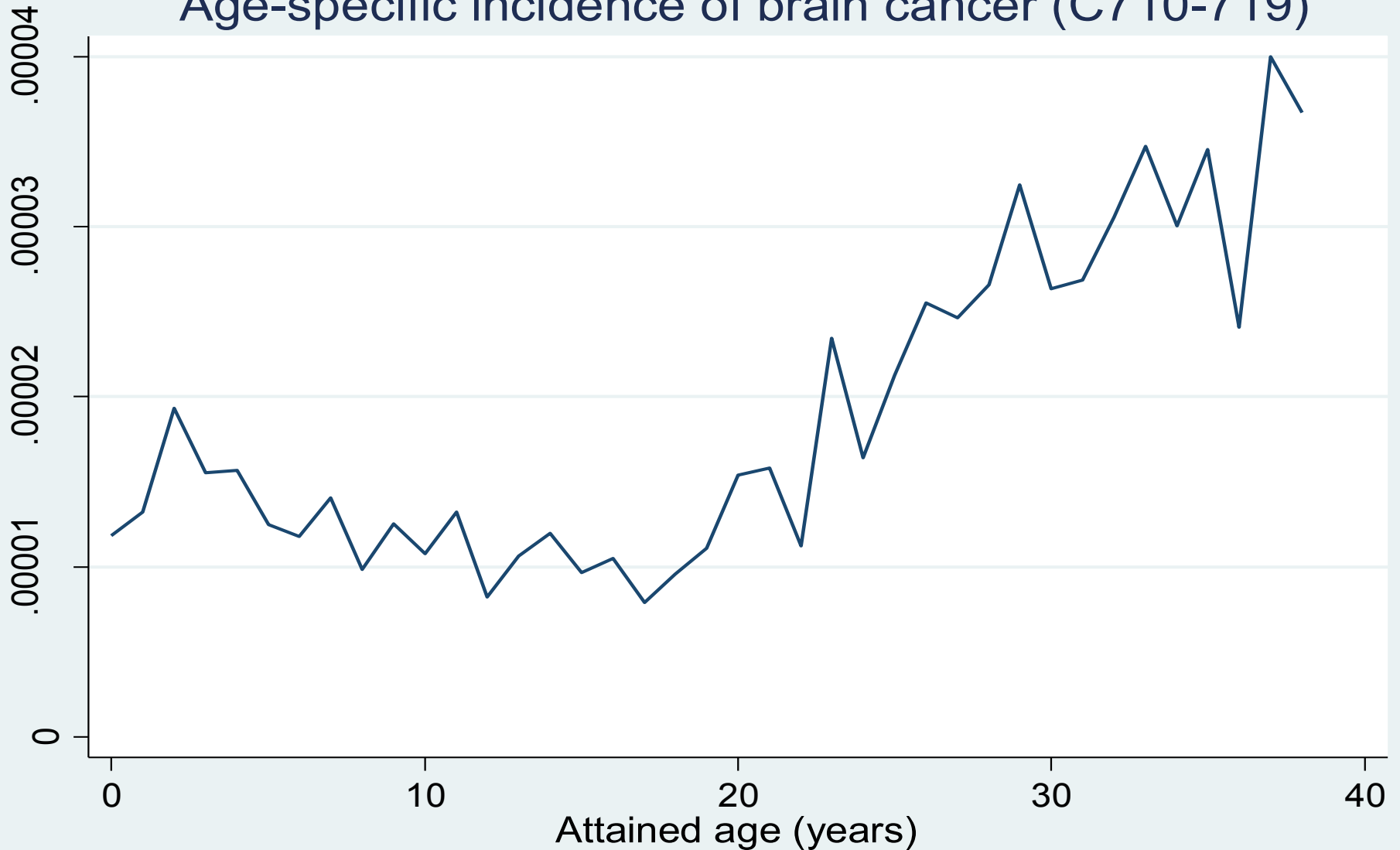
- メディケアにCTスキヤンの記録がない
- 年齢0-19歳時
- 1985-2005年の間
- 2007年12月31日までの追跡調査

## Age-specific incidence of leukaemias in the cohort



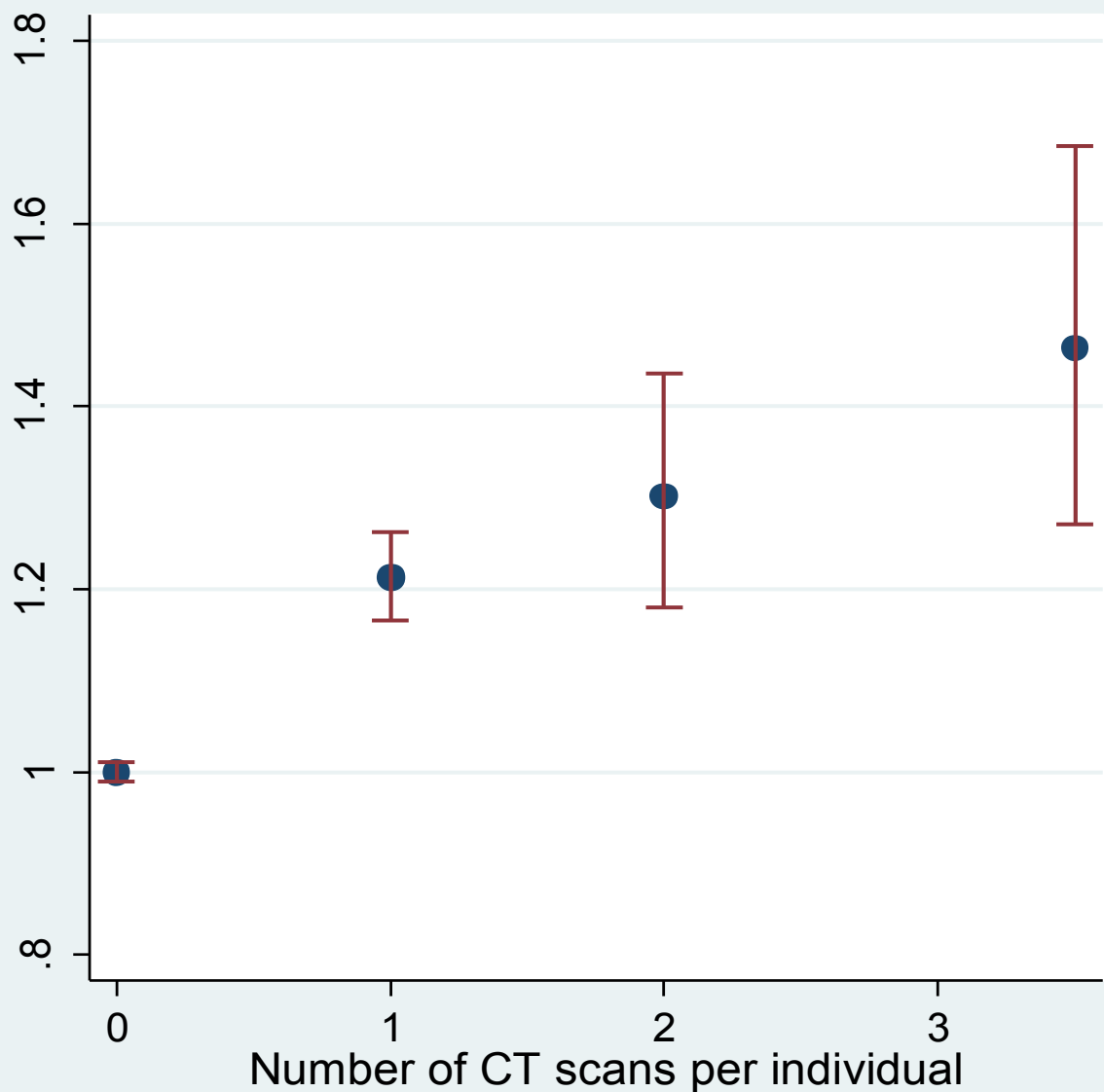


## Age-specific incidence of brain cancer (C710-719)



特性(1年の遅滞 期間後)	被ばく群	非被ばく群
追跡調査の人年	6 486 548	177 191 342
追跡調査期間の中央 値(年数)	9.5	17.3
がんの発症数	3150	57 524

	遅滞期間1年	遅滞期間5年	遅滞期間10年
被ばく群のがん観察数	3,150	2,365	1,405
被ばく群のがん期待数	2,542	1,963	1,196
罹患率比 (IRR)と 95 % 信頼区間	1.24 (1.20,1.29)	1.21 (1.16,1.26)	1.18 (1.11,1.24)



罹患率比は、年齢、性別、生年層化後の計算で、CTスキャンが1回追加されるごとに0.16増加した (95%信頼区間0.13~0.19) (傾きの $\chi^2$  値 131.4,  $p < 0.0001$ ).

非曝露群を除外しても、傾きは有意である

(傾きの $\chi^2$  値 : 5.79,  $p = 0.02$ ).

がんの種類	被ばく群のがん発症数	罹患率比(IRR)	IRR 95% 信頼区間
脳腫瘍	123	2.03	(1.69-2.43)
軟部組織	46	1.55	(1.15-2.08)
甲状腺	130	1.36	(1.14-1.62)
白血病	100	1.25	(1.02-1.53)
その他固形がん	536	1.12	(1.03-1.22)
<b>全がん</b>	<b>1532</b>	<b>1.21</b>	<b>(1.15-1.27)</b>

指標	平均リスク	より極端なリスク
過剰相対リスク	CTスキャン1回ごとに16%増	低年齢ではCTスキャン1回ごとに200%増加
絶対リスク	CTスキャン2000回ごとに、癌が1過剰発症	時間が経過するにつれて増え続ける
被ばく後のがん発症者の寄与リスク	CTスキャン1回ごとに14%	若年層での被ばくの脳腫瘍患者は67%

## 例

小児が5歳未満で頭部CTスキャンに被ばくすると、「非被ばく群」に比べて脳腫瘍の平均発生率【average rate】が3倍になる。

我々は寄与リスクー 発症したがんが被ばくに起因する確率ーに関心を抱いている。寄与リスクは次式で算出される。

$$\begin{aligned} \text{A.R.} &= \text{被ばく群の過剰発生率} / \text{被ばくの総発生率} \\ &= (3 - 1) / 3 = 2/3 = 67\% \end{aligned}$$

発がんリスクは実際に照射された組織で最も増加する傾向がある

例：頭部CT後の脳腫瘍

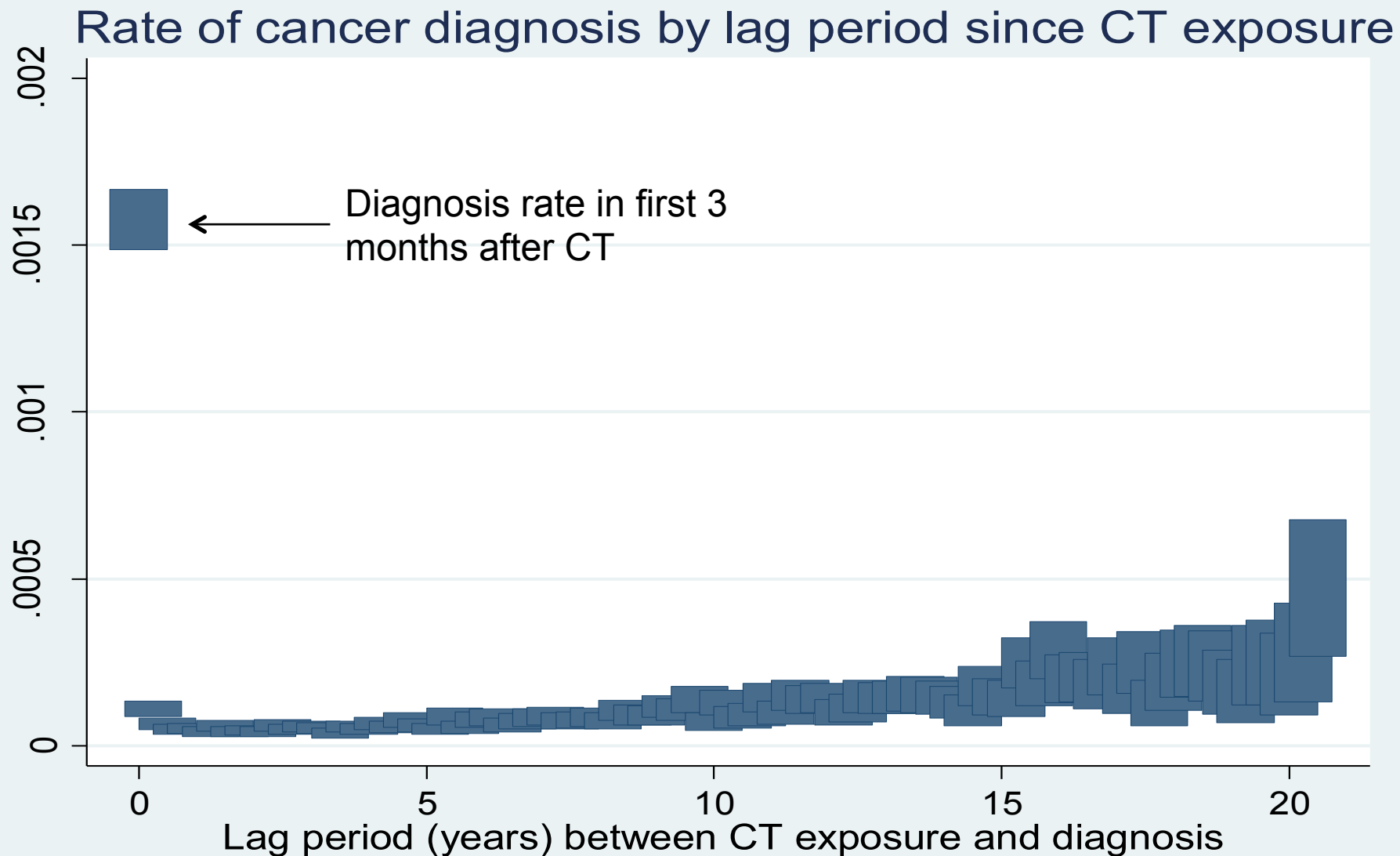
これは原因仮説とも一致しているが、反論者は脳腫瘍の初期症状または前がん状態を調査するためにCTを使用したためかもしれないと主張するだろう



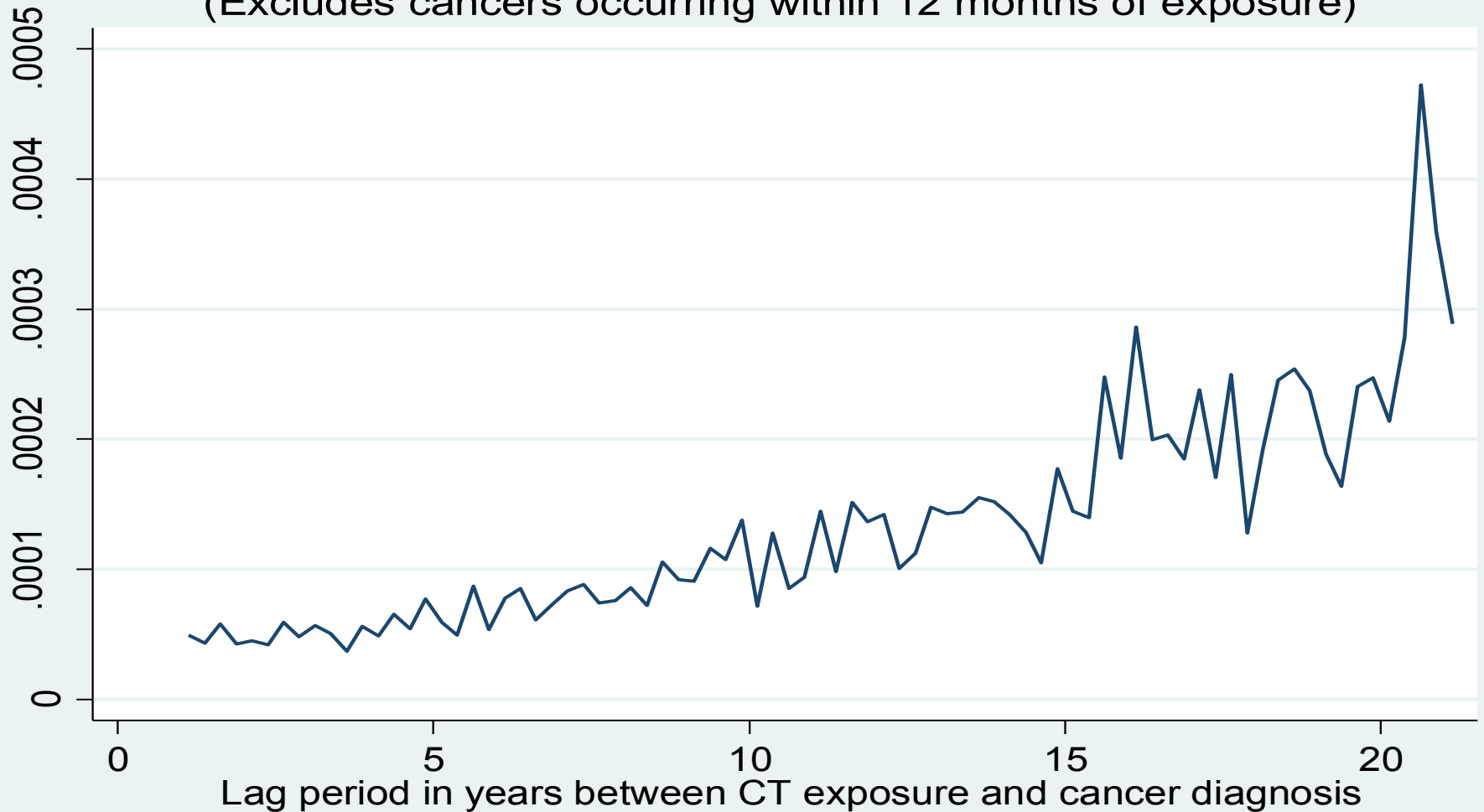
CTスキャン後の最も短い遅滞期間におけるがんはほぼ確実に、がんの症状または前がん状態によってCTスキャンが促された、「逆の因果関係」によるものだろう。

このため、我々のBMJの論文では被ばく後12ヶ月以内の遅滞期間に発症したがんは除外することを選択した。

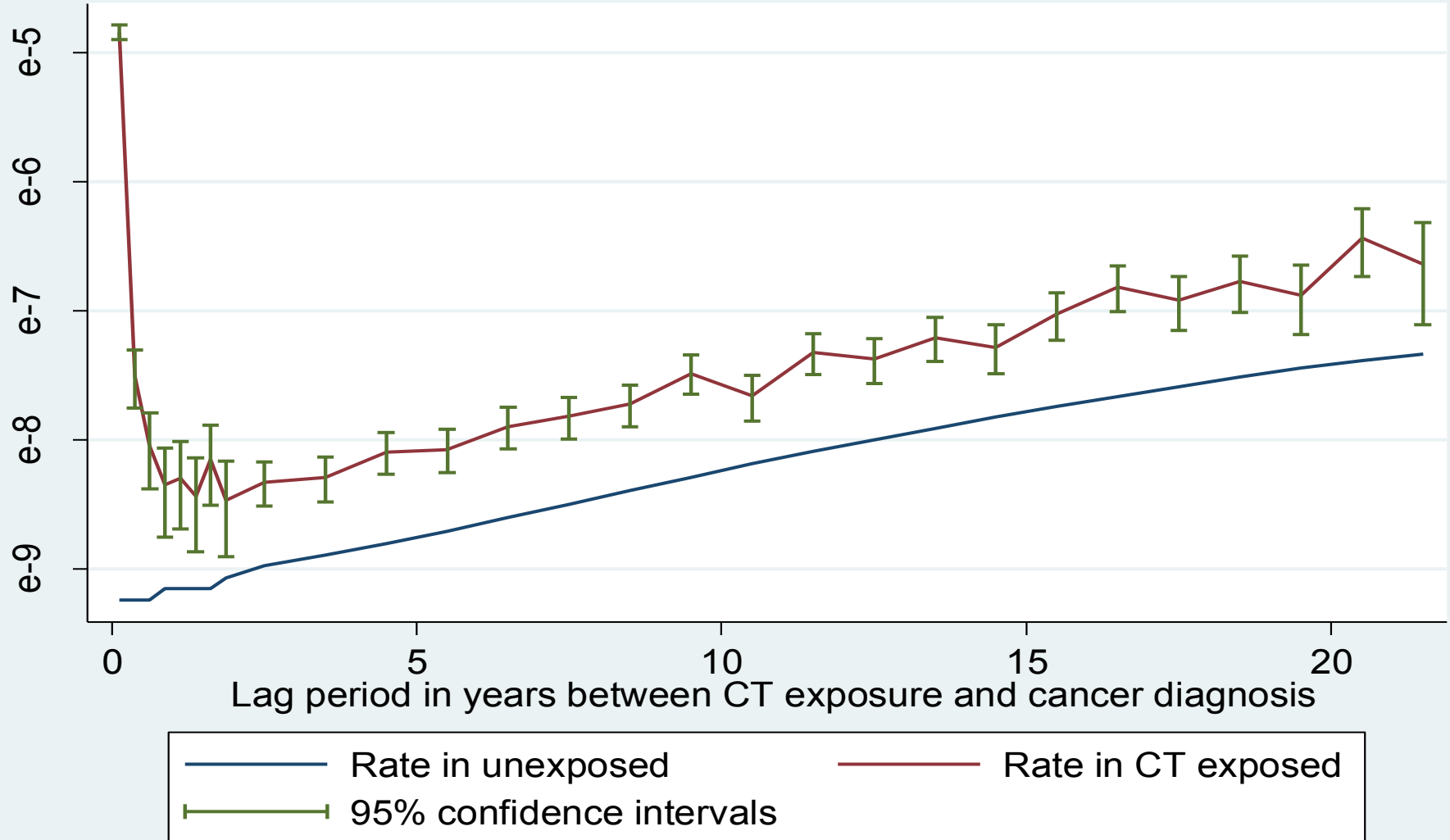
異なる遅滞期間での逆の因果関係に起因するがんについて、より正確に知ることはできるだろうか？



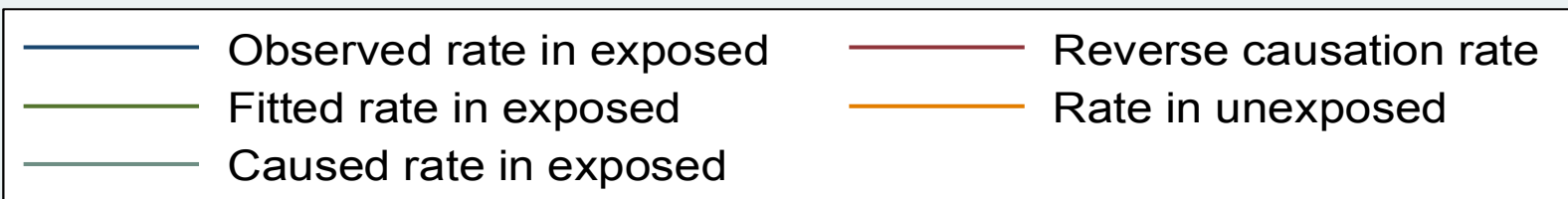
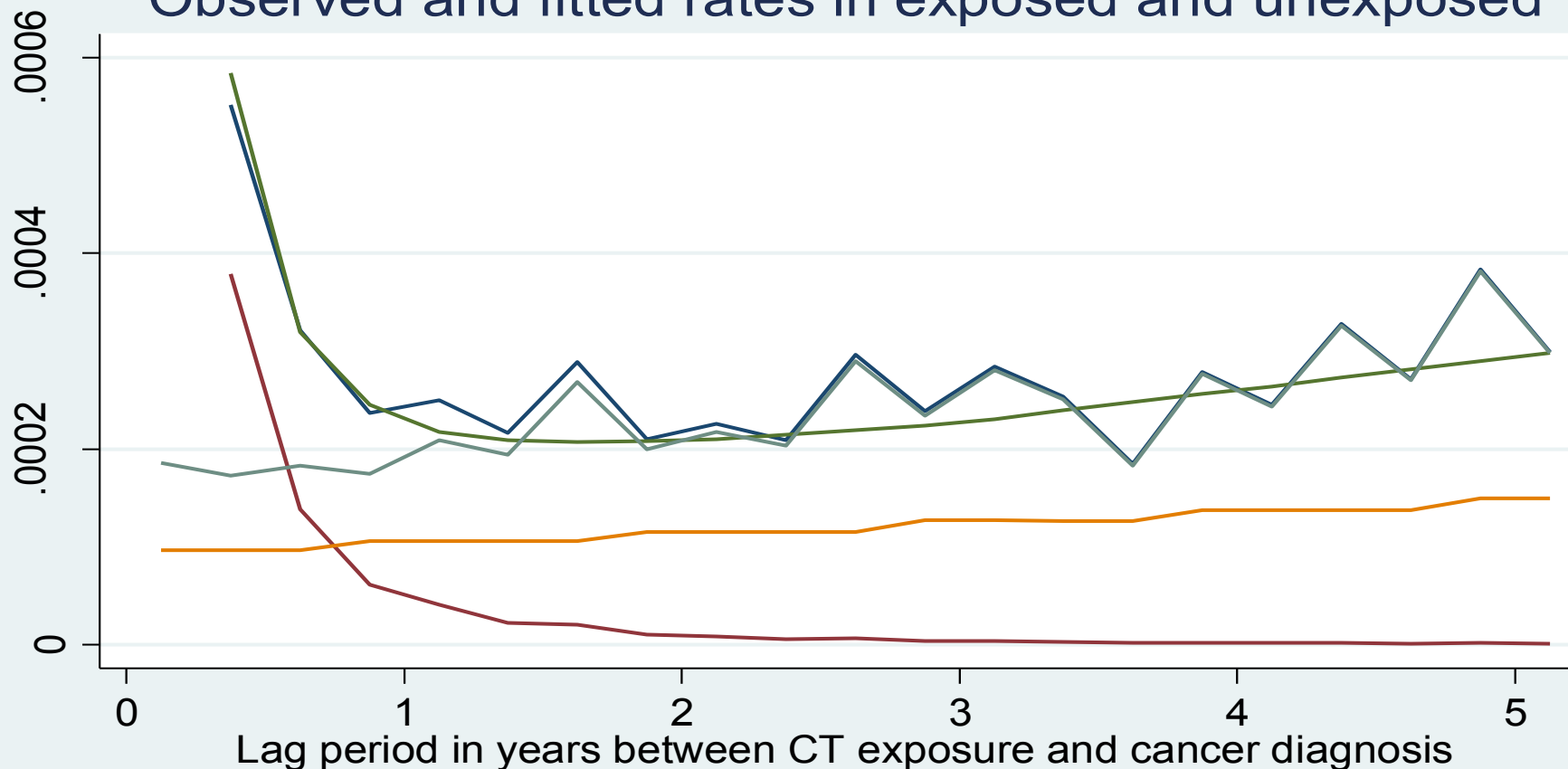
## Rate of cancer diagnosis by time since CT exposure (Excludes cancers occurring within 12 months of exposure)



## Rate of cancer diagnosis (log scale) by time since CT scan



## Observed and fitted rates in exposed and unexposed



逆の因果関係モデルは、多くの遅滞期間が短いコホートの若年層について、平均線量反応係数 (ERR) の95%信頼区間の推計を示したものである

10歳のERR = mSvあたり 0.11-0.16

30歳のERR = mSvあたり 0.036-0.053

この逆の因果関係を調整した推計値は、我々のBMJ論文の結果と一致しているが、論文以前の推計値よりも高い。

係数の拡大については、次のような説明が可能である

1. 実際のがんを発症する患者の放射線線量が、推定線量より大きい
2. 我々のモデルE2は年齢に関連する感受性(確率的要因から生じる)を明確に考慮しているため、より効率的にデータを利用できる
3. 初期のがんは、遺伝的な理由または確率的選択により、最も感受性の高い人々に発症しやすい。
4. 線量反応曲線の傾き( ERR/線量)は、原爆生存者のLSSにおけるERR/mSvの推計から導かれる高線量域より低線量域(CTスキャン後)のほうが大きい。

メディケアコホートにおける診断用の核医学検査の個人実効線量を推定するためのアルゴリズムは、マリッサ・バーレット博士によってICRPの表を用いて開発され、アンナ・フォーサイス氏によってコード化された。

単一または複数の核医学検査を受けた1,635人の癌患者を2.030百万人年追跡し、核医学またはCT検査による被ばくのない52,020の癌患者(168百万人年追跡)と比較した。



ダレン・ライス博士はmSvあたりの過剰相対リスク (ERR) (95%信頼区間)を次のように推定した。

## 全被ばく群

$$\text{ERR} = \text{mSvあたり } 0.08 \text{ (0.06-0.11)}$$

がん検出のために指示された可能性のある検査を除外した場合

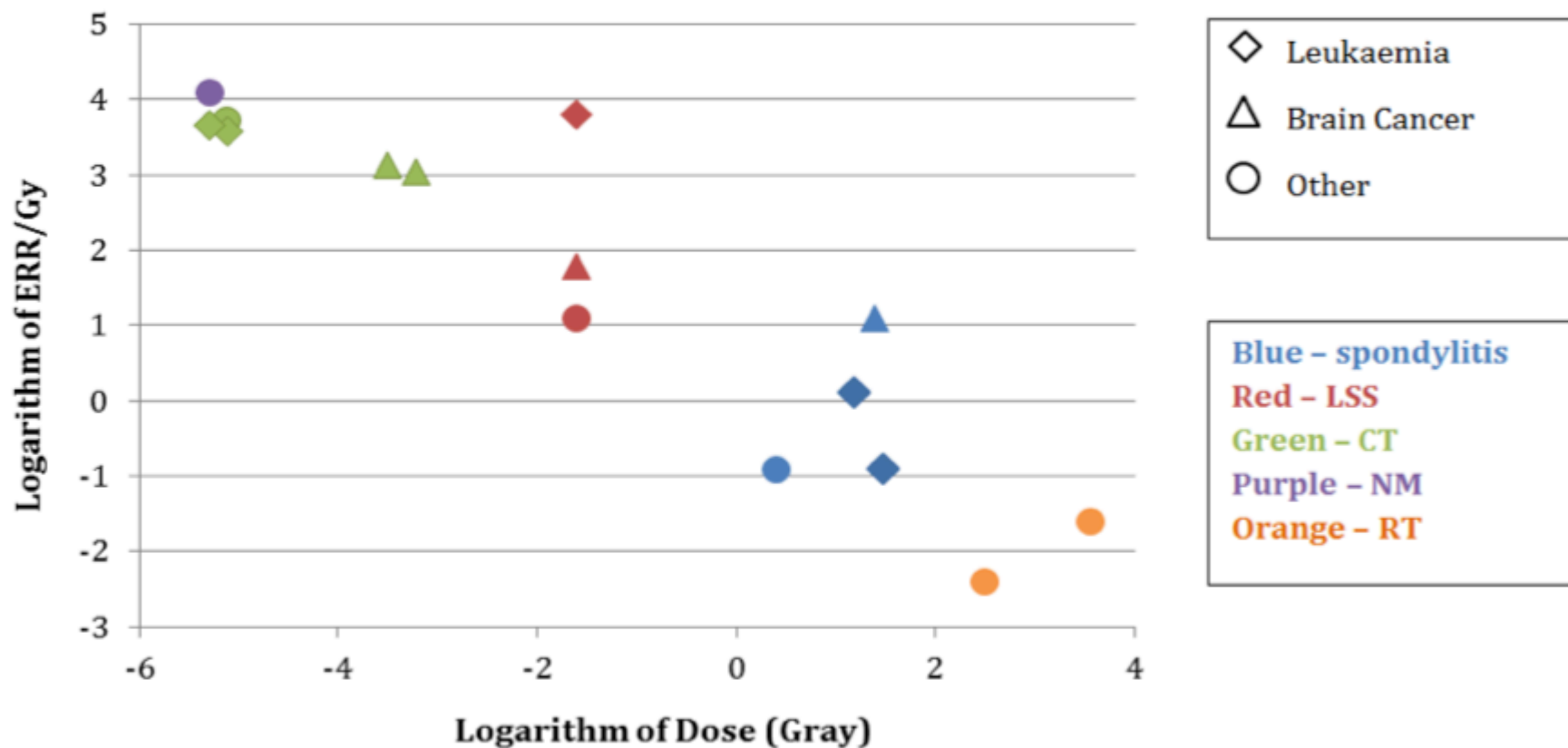
$$\text{ERR} = \text{mSvあたり } 0.06 \text{ (0.02-0.09)}$$

- CTおよび核医学検査被ばくによるERR/線量の推計値は、LSSよりも大幅に大きい
- CT/核医学検査の推計値を拡大しているバイアスがあるのか？
  - 逆の因果関係/症状【indication】による交絡
  - 被ばく群のCT線量の過小評価
- どの要因が実際の差異を説明できるのか？
  - 低年齢での被ばく
  - 初期のがん症例が最も影響を受けやすい
  - 低線量域におけるERR/線量係数のほうが大きい
    - CTスキヤンの線量の中央値はLSSより大幅に低い
    - 高線量での細胞死
    - 低線量でのバイスタンダー効果その他の恒常性効果【homeostatic effects】

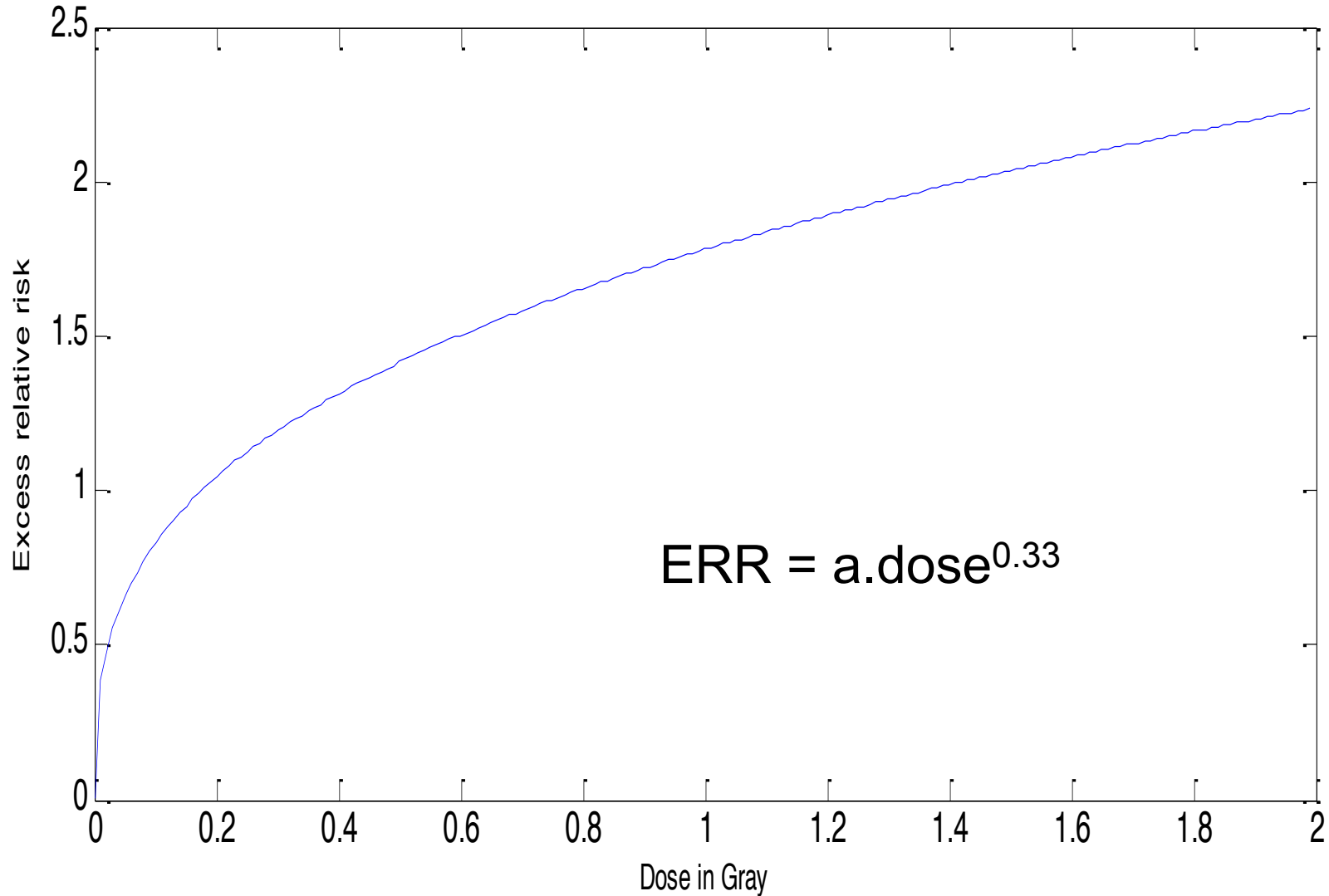
被ばくの種類	線量の範囲	推定ERR/Gy
放射線治療	最大 50+ Gy	0.10
原爆生存者	最大 5 Gy	0.60
CTスキャン	最大 100 mGy	20
核医学検査	最大 20 mSv	60

これらのデータは線量反応曲線が放射線が最も低い線量で急勾配になるという概念と一致している。一議論の余地があるが、短い遅滞期間でがん発症する患者の感受性が高い、バイスタンダー応答、細胞死その他の生体の応答によると考えられる。

ERR per unit of dose declines with increasing dose



Theoretical prediction of ERR (excess relative risk) as a function of radiation dose



- 曲線の傾きは高線量では細胞死に、低線量では恒常性効果(DNA修復およびバイスタンダー応答)に影響されると考えられる。
- 信頼区間の計算は曲線の全体的な形状を変えることではない。
- 本当に低線量域における単位線量あたりの発癌リスクのほうが大きければ、バックグラウンド放射線ががんのバックグラウンドの発生率に影響を与えているだろう。
- CT被ばくコホートをより長期間追跡調査すれば、この重要な「低線量放射線」問題の答を出すのに貢献するだろう

- オーストラリアのCTスキャン調査コホートは、原爆生存者のLSSコホートよりも多くの低線量放射線（100mGy未満）に、より低い平均線量、およびより低い平均年齢で被ばくした。
- CTスキャン放射線後の白血病のリスクは、原爆生存者のLSSのリスクとよく一致している。
- CTスキャンの約60%が頭部で、平均臓器線量は40mGyだった。したがって、CTコホートにおける脳腫瘍の増加は驚くにあたらない。

- モデル化は、CT後12ヶ月以降のほぼすべての過剰がんが、実際にCTスキャン放射線に起因することを示唆している。
- 被ばく後の初期の数年間の過剰がんはおそらく、確率のおよび・または遺伝的な理由で、最も感受性が高い患者に発生する。
- 放射線の線量反応曲線は、低線量および短い遅滞期間で非常に急である。理由は、
  - 遺伝的感受性と確率的選択
  - バイスタンダー応答などの恒常性メカニズム
  - 高線量における細胞死
- 放射線防護への重要な示唆！



1. 個人(組織)線量測定の完了
2. 核医学検査後のがんリスクのより詳細な調査
3. 逆の相関関係」のより詳細な調査
4. 低線量放射線効果の生物学的モデルの試行
5. ERR/線量、寄与リスク、【liability and compensation issues】の評価
6. 追跡調査を2012年12月まで5年間延長する
7. 追跡調査を2017年12月まで10年間延長する

	Model E1	Model E2
<b>Posterior log likelihood</b> at median parameter values	-24682	-24664
<b>Estimated proportion of (incident) diagnosed cancers due to reverse causation</b>	30.6% at 1 year lag 6.4% at 2 year lag 2.1% at 3 year lag	21.5% at 1 year lag 4.3% at 2 year lag 1.5% at 3 year lag
<b>ERR per mSv</b> (from 95% credibility estimates)	0.047-0.065 Assumed constant over all attained ages	Age 10 0.110-0.160 Age 20 0.055-0.080 Age 30 0.036-0.053

## Basic idea

The observed distribution of lag periods between CT exposure and diagnosis of cancer depends upon one or other of two processes

- **Reverse causation** – where the CT is prompted by early symptoms of cancer or by a pre-cancerous condition.
- **Excess cancers caused by radiation** from the CT scan

*We model these two processes to compare their magnitudes at different lag periods.*

- We used data from our follow-up of cancer incidence in almost 11 million young Australians, including more than 680,000 exposed to at least one diagnostic computed tomography (CT) scan .
- We examined diagnoses of any cancer (C00 to C96 – ICD 10 );
- We defined the lag period as the interval between the date of any first recorded CT scan and the date of any later diagnosis of a new cancer.
- For categorical and ordinal analyses, lag period was measured to the nearest quarter year.

We consider a process where an early symptom of cancer triggers a CT scan, and we are interested in the lag period between the scan and the date of cancer diagnosis.

The simplest model is to assume that the average rate of diagnosis ( $r$ ) following the scan is constant, so that the lag period follows an exponential distribution.

$$f_{lag}(R, r) = R e^{-r \cdot lag}$$

If the rate of diagnosis after a CT scan is not homogeneous, the distribution of reverse causation lag periods ( $x$ ) will be different.

For example, if  $r$  varies between individuals, according to:

$$f(r|a) = a^i r^{i-1} e^{-ar} \text{ then } f(x|a) = a^i / (a+x)^{i+1} .$$

An additional parameter  $R$ , measuring the notional rate at zero lag, is weighted by the population person years for the age and sex group at each lag period. In practice,  $R$  is defined to absorb  $r$  or  $a$  in the numerator. We tested several distributions, and found consistently better fits for  $i = 3$ .

**Model:**  $f(x|a, R) = R / (a+x)^4$

*The simplest assumption is:*

**Model E1**  $ERR = \beta \cdot dose$

However, for most cancers, incidence increases with age. Evidence from the Life Span Study and from stochastic theory suggests that the ERR (excess rate ratio) can be modelled as a function of dose and attained age:

**Model E2**  $ERR = \beta \cdot dose / age^{\uparrow}$

ERR is not directly dependent on *lag*, but as *age = age at exposure + lag*, this formula “explains” why ERR is greater after short lags and early ages of exposure.

- If there were no effects of exposure, then within each stratum of age and sex, the expected risk of a cancer at a given lag would be proportional to the person years for the stratum that fell within that lag period since exposure, relative to the total person years for the stratum.
- If there were effects of causation and reverse causation, then the expected risk of cancer would be increased in proportion to the person years for each lag in each age and sex stratum.
- We used an iterative proportional fitting algorithm to calculate the likelihood of the observations given the model, and we used a Bayesian framework with non-informative priors and an MCMC algorithm to estimate credibility intervals for the parameters of interest.



1. A mixture model, stratified by age and sex, was used to explain the incidence of excess cancers by lag period.
2. The model added estimated contributions from the separate effects of “reverse causation” and “causation”.
3. A Bayesian approach was used to estimate parameters of the model by Markov Chain Monte Carlo (MCMC), given the observed lag periods.

From the mixture model we derived the probability that an excess cancer (occurring at a particular lag within each age and sex stratum) was due to either to “reverse causation” or “causation”.

$$\mathbf{Pr}(RC) = \frac{\mathbf{Reverse\ Causation\ incidence}}{\mathbf{Total\ incidence}}$$

- The slope of the curve is likely influenced by cell killing at high doses and homeostatic effects (DNA repair and bystander response) at lower doses.
- Calculation of credibility intervals will not change the generic shape of the curve.
- **As cancer risk per unit of dose is greatest at low doses**, it is possible that background radiation is making substantial contributions to background rates of cancer.
- ***Longer follow-up of CT-exposed cohorts will answer these important “low-dose radiation” questions.***

- The Australian CT scan study cohort was exposed to more low dose radiation (<100 mGy) than the LSS cohort of atomic survivors –and at a lower average dose and younger average age.
- Risks of leukaemia following CT scan radiation are quite consistent with the risks from the LSS of atomic bomb survivors.
- Some 60% of CT scans are scans of the head, with an average organ dose of 40 mGy, so that the increase in brain cancers in the CT cohorts is not surprising.

- Modelling suggests that almost all of the excess cancers at more than 12 months after CT were actually caused by CT-scan radiation
- Excess cancer in the early years after exposure probably occur in persons who are most susceptible, for stochastic &/or genetic reasons.
- The dose response curve for radiation is **much** steeper at lower doses and at short lags because of:
  - Genetic susceptibility and stochastic selection
  - Homeostatic mechanisms such as the bystander response
  - Cell killing at higher doses
- Important implications for radiation protection!

1. Finalise individual (organ) dosimetry
2. Explore cancer risks following nuclear medicine (NM) procedures in more detail
3. Explore “reverse causation” in more detail
4. Test biologically-based models for low-dose radiation effects
5. Assess ERR/dose, attributable risks, liability and compensation issues in more detail
6. Extend follow-up by 5 years to December 2012
7. Extend follow-up by 10 years to December 2017