

基研研究会 放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦

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/臨床統計家育成コース 田中司朗



Clinical Biostatistics Course

アウトライン

- 放射線疫学では、個々の研究結果は不確実であるため、分野全体を見渡し、研究ごとの限界や偏りを対比して論じる考え方が有効である
- 放射線に関する疫学研究は、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る
- 本講演では、代表的な疫学研究を3つ取り上げる
 - Grant, et al. Solid cancer incidence among the Life Span Study of **atomic bomb survivors**: 1958–2007. Radiat Res 2017
 - 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
 - Mathews, et al. Cancer risk in **680 000 people exposed to computed tomography scans** in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. BMJ 2013
- この比較を通じて、疫学というアプローチの課題を提示したい

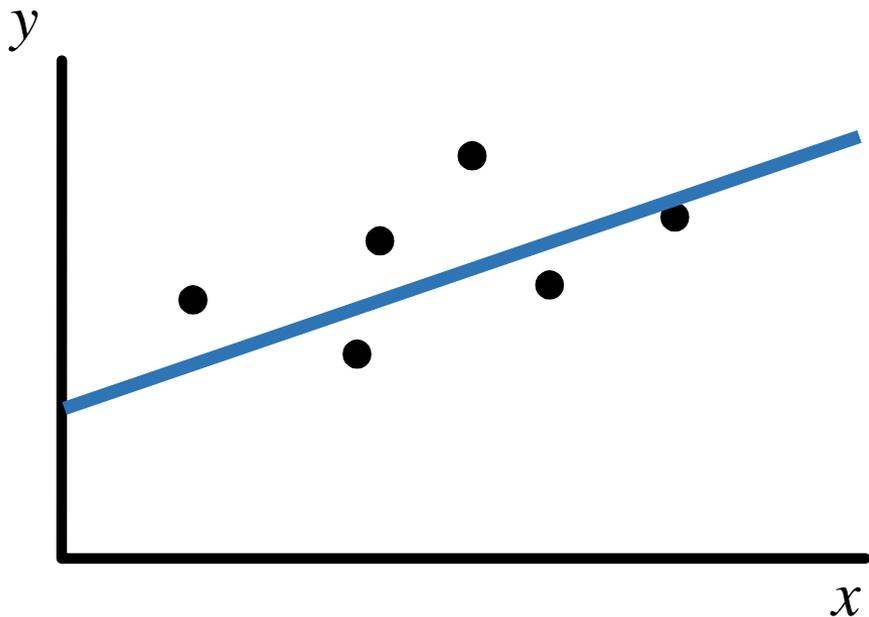
アウトライン

- **直線閾値なし (LNT) モデル**
- Life Span Study (Grant, et al. Radiat Res 2017)
- INWORKS (Richardson, et al. BMJ 2015)
- CTスキャン研究 (Mathews, et al. BMJ 2013)

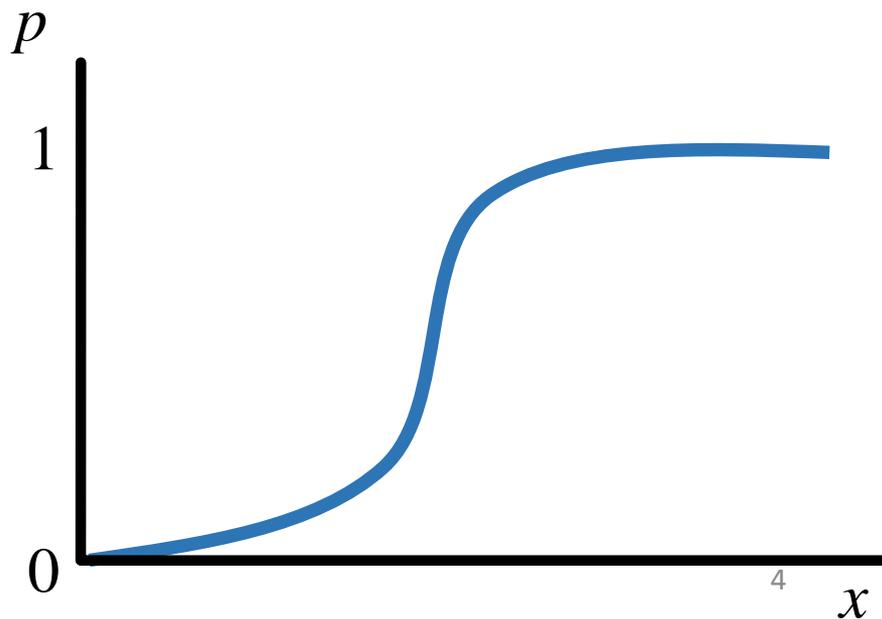
回帰モデル

- 疫学の統計解析では回帰モデルがよく用いられる

単回帰: $y = \beta_0 + \beta_1 x$



ロジスティック回帰: $\log\{p/(1-p)\} = \beta_0 + \beta_1 x$



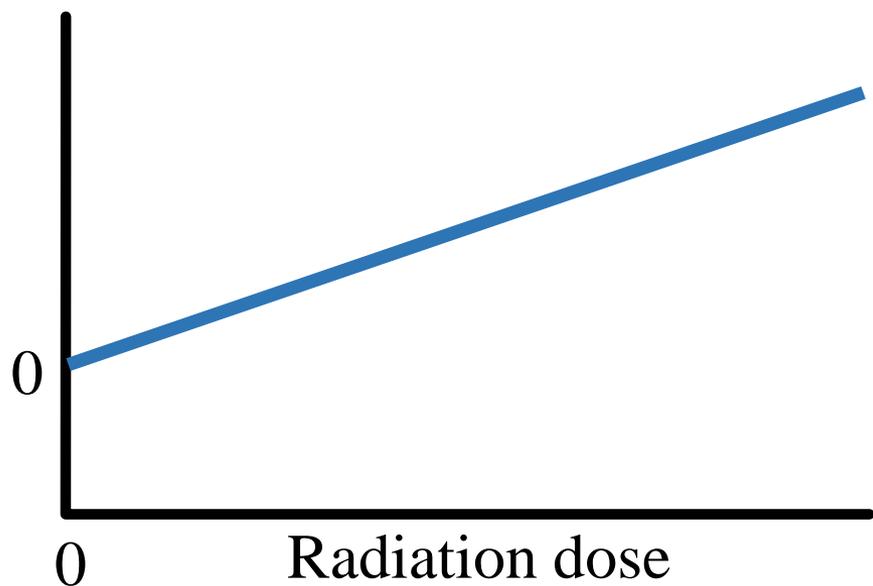
直線閾値なし（LNT）モデル

- ただし, 放射線疫学では「数式」が異なる
- 低線量域で過剰リスクがゼロにならないのは, **理論**ではなく**仮定（研究者の都合）**である

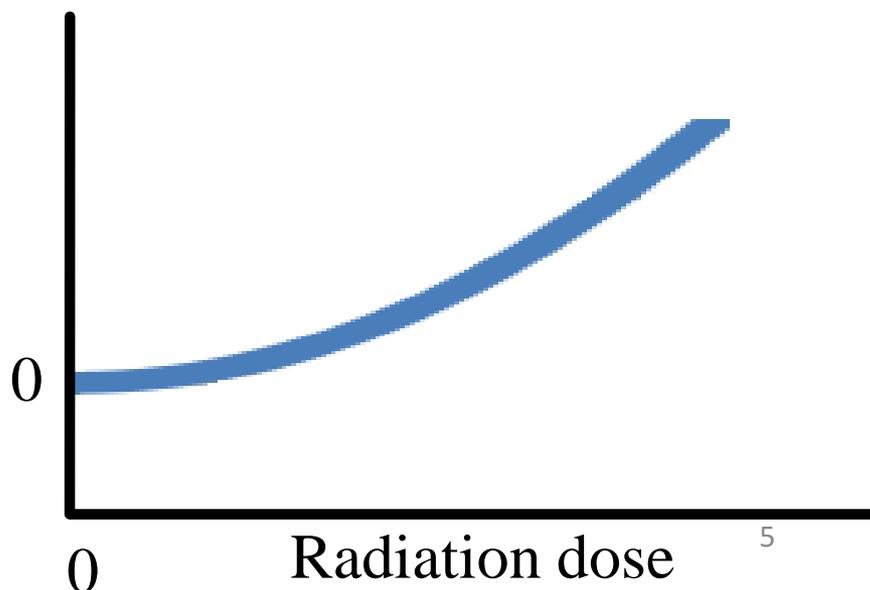
直線モデル: $ERR = \beta_1 x$

直線二次曲線（LQ）モデル: $ERR = \beta_1 x + \beta_2 x^2$

Excess relative risk



Excess relative risk



放射線防護のためのLNTモデル

- 被ばくによる人体影響（主に発がん）には、閾値がなく、累積線量に正比例するという想定に基づく線量管理のこと
- 1950年頃に、なぜICRPがLNTモデルを採用したか？
 - キイロシヨウジョウバエの実験（Muller 1932）
 - 1956年の原子放射線の生物的影響に関する委員会（BEAR）報告書
 - メカニズムがよく知られていなかった当時は、放射線がDNAにヒットする回数と癌のイニシエーションの確率が比例するという仮説は合理的であった
- 1980年頃から、矛盾する実験結果が相次ぐ
 - DNAの修復、線量率効果、ホルミシス効果、バイスタンダー効果など（Tubiana, et al. Radiology 2009）

LNTモデルが標準的な統計手法になった由来

HEALTH EFFECTS OF EXPOSURE TO LOW LEVELS OF IONIZING RADIATION

BEIR V



NATIONAL RESEARCH COUNCIL

Statistical Methods

The program AMFIT, described in Annex 4C, was used to fit various exposure-time-response models to these data sets. This program fits a general form of "Poisson regression" model, in which the observed number of events in each cell of the cross-tabulation is treated as a Poisson variate with parameters given by the predicted number of events under the model, the product of the person-years in that cell times the fitted rate. The specific models used can be formally expressed as follows. Let γ^0 denote the age-specific background risk of death due to a specific cancer for an individual at a given age. This background risk will also depend upon the individual's sex and birth cohort (that is year of birth). For a given radiation dose equivalent d in sievert (Sv) we write the individual's age-specific cancer risk $\gamma(d)$ as

$$\gamma(d) = \gamma_0[1 + f(d)g(\beta)]. \quad (4-1)$$

Let $f(d)$ represent a function of the dose d which in the committee's models is always a linear or linear-quadratic function, i.e., $f(d) = \alpha_1 d$ or $f(d) = \alpha_2 d + \alpha_3 d^2$. In general, the excess risk function, $g(\beta)$ will depend upon a number of

- BEIR委員会という権威が採用
- 「委員会のモデルでは常に直線か直線二次曲線の関数」

LNTモデルが標準的な統計手法になった由来

- BEIR V報告書では, 広島・長崎Life Span Studyの統計解析のために, 直線モデル・直線二次曲線モデルが採用された
- その結果, 以下のように推定された
 - 白血病リスクは二次曲線
 - 呼吸器癌リスク, 乳癌リスク, 消化管癌リスクは直線
- BEIR委員会の解析方針は, その後の研究に大きな影響を与えた

アウトライン

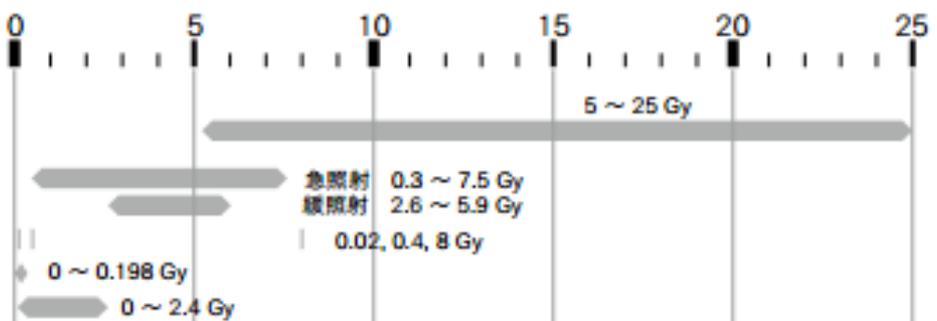
- 直線閾値なし（LNT）モデル
- **Life Span Study（Grant, et al. Radiat Res 2017）**
- INWORKS（Richardson, et al. BMJ 2015）
- CTスキャン研究（Mathews, et al. BMJ 2013）

(単位:Gy, Sv)

体の外部からの被ばく影響に関する実験や調査

【動物実験】

- データ 1 ショウジョウバエ 突然変異発生率
- データ 2 マウス 突然変異発生率
- データ 6 寿命
- データ 7 ホルミシス効果
- データ 8 奇形・流産



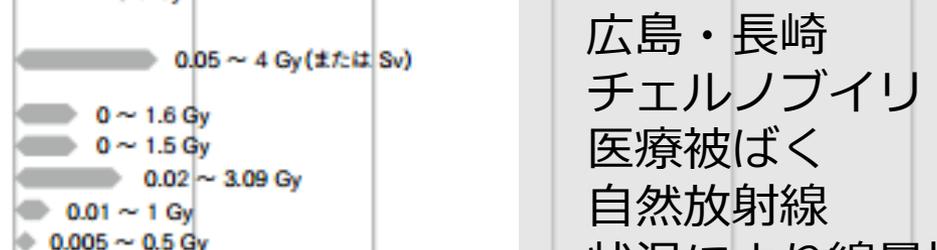
【細胞実験】

- データ 5 成人血液リンパ球 染色体異常
- データ 9 ヒト培養細胞 DNA損傷感知
- データ 10 細胞周期との関係



【広島・長崎疫学調査】*1-5

- データ 3, 11~14, 19, 23
- データ 21 胎児と母 染色体
- データ 22 小頭症
- データ 25 遺伝(突然変異率)
- データ 26 遺伝(出生時障害)
- データ 27 遺伝(生活習慣病)



【チェルノブイリ疫学調査】

- データ 15 緊急作業員 がん



【医療被ばく疫学調査】

- データ 20 小児・青年期 CT *2
- データ 24 妊婦X線照射・胎児期被ばくと小児がん
- データ 28 放射線治療患者2世



【高自然放射線地域疫学調査】

- データ 4 中国・陽江 *3
- データ 16 インド・ケララ *3



体の内部での被ばくも含めた影響に関する調査

- データ 17, 18 チェルノブイリ 小児甲状腺がん
- データ 29 トロトラスト
- データ 30 サ=ミ人 *4
- データ 31 セミパラチンスク
- データ 32 テチャ川流域



- どのような状況で疫学研究がなされたか
 広島・長崎
 チェルノブイリ
 医療被ばく
 自然放射線
- 状況により線量域が大きく異なる
 広島・長崎: ~4Gy
 医療被ばく: ~0.1Gy

実験から疫学まで
世界が認めたデータを網羅

放射線 必須データ32

被ばく影響の根拠

ここまでわかった
人体への
影響の事実

田中可伸
中野裕夫
坂東昌子

疫学研究のデザイン

	断面研究	ケースコントロール研究	コホート研究	ランダム化臨床試験
例	特定の時点で被ばく線量と有病割合との関連を検討	疾患を発生したケースとコントロールを特定し被ばく線量を比較	特定の集団をがんが発生するまで追跡	特定の介入をランダムに割り付けて比較
介入	なし	なし	なし	あり
時間的順序	同時/不明確	過去に遡る	前向き	前向き
利点	コストが低い	稀な疾患でも実施可能	前向きにデータを収集	比較可能性が高い

研究の概要

	Life Span Study	INWORKS	CTスキャン研究
セッティング	原爆被ばく者の コホート研究	原発労働者の 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	105,444人	308,297人	10,939,680人 (CT曝露680,211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	51年	26年	9.5年 (曝露群) 17.3年 (対照群)
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
がん発生/死亡	22538件 (胃癌が多い)	17957件 (癌死亡, 肺癌が多い)	3150件 (曝露群) 57524件 (対照群)

Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009

Eric J. Grant,^{a,1} Alina Brenner,^d Hiromi Sugiyama,^a Ritsu Sakata,^a Atsuko Sadakane,^a Mai Utada,^a
Elizabeth K. Cahoon,^d Caitlin M. Milder,^c Midori Soda,^a Harry M. Cullings,^b Dale L. Preston,^c
Kiyohiko Mabuchi^d and Kotaro Ozasa^a

Departments of ^a Epidemiology and ^b Statistics, and ^c Visiting Researcher, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima and Nagasaki, Japan; ^d Radiation Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; and ^e Hirosoft International Corporation, Eureka, California

抄録

これは、前回の報告から11年の追跡データを加えた、広島長崎の原爆生存者を対象としたLife Span Studyの固形癌発生第3回解析である。この解析では、線量推定値の更新(DS02R1)と喫煙の調整といったいくつかの変更・改善を加えた。ここでは、固形癌をすべて合わせたものに注目する。

コホートの適格条件を満たしたのは、生存しており追跡開始時にがん既往がなかった105444人であった。個人線量があったのは80205人で、25239人は投下時にいずれの都市にもいなかった。追跡期間は1958~2009で、3079484人年の追跡がなされた。広島長崎の地域がん登録との連結することで、癌が特定された。荷重吸収大腸線量1Gyあたりの放射線関連リスクを調べるため、喫煙を調整した過剰相対リスク(ERR)と過剰絶対リスク(EAR)モデルの両方によるPoisson回帰法を用いた。リスク推定値は、30歳で曝露し70歳に到達した個人を想定したものを報告した。

今回の研究では、初回原発の固形癌の発生22538件が特定され、992件は放射線曝露と関連していた。前回報告以降の11年(1999~2009)で生じたのは、5918件(26%)だった。女性では、線量関係は直線とよく合い、1Gyあたりの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、直線・二次曲線モデルが採用され、1GyにおけるERRは0.20(95%信頼区間0.12~0.28)、0.1GyにおけるERRは0.010(95%信頼区間0.0003~0.021)であった。ERRの線量関係の形状は、男女で有意に異なった($p=0.02$)。到達年齢が上昇するにつれ、ERRは有意に減少したが、その程度は女性より男性の方が速かった。統計学的に有意な反応が認められる最低線量域は、男女平均した直線ERRモデルによると、0~100mGyであった($p=0.038$)。

結論として、今回の解析では曝露60年後も固形癌リスクの上昇が認められた。男女平均した線量反応関係には、喫煙調整に関わらず、上向きの曲線傾向があった。線量反応の形状について、今回の解析結果は、過去の報告と完全に一致しているわけではなく、疑問が残る。この時点では、線量反応の形状について不確かなので、放射線防護ポリシーのガイドとなるような強い結論は出せない。特定の臓器・臓器群の放射線リスクに注目した一連の解析を報告する予定である。また、放射線によるがんリスクと、その公衆衛生への影響を完全に理解するためには、追跡を継続する必要がある。

方法. Poisson回帰モデル

- どの研究も, がん発生にPoisson分布を仮定した回帰モデルを当てはめている
 - $\Pr(Y = y) = \frac{\lambda^y \exp(-\lambda)}{y!}$
 - Y : 1観察人年あたりのがんの発生数/死亡数
 - λ : がん発生率を表すパラメータ
被ばく線量, 性, 年齢などの関数
- 主な特徴
 - 曝露変数 (線量 d など) の回帰係数から, 過剰相対リスク, 過剰絶対リスク, 発生率比という指標を計算
 - データの扱いは, 人単位でなく, 年単位でなされた

方法. Poisson回帰モデル

- 2種類のモデルを併用
 - $\lambda = \text{Background} \times (1 + \text{Excess Relative Risk})$
 - $\lambda = \text{Background} + \text{Excess Absolute Risk}$
- ERR: 線量 d の影響を表す項, 4種類の関数
 - $\text{ERR} = \beta_s d$, where β_s is the sex specific effects
 - $\text{ERR} = \beta_{s2} d + \beta_{s2} d^2$
 - $\text{ERR} = \beta_s (d - D_1)$ if $d > D_1$, $\text{ERR} = 0$ otherwise
 - $\text{ERR} = \sum_i \beta_{is}$, where β_{is} is the effect of i th dose category
- Background: 放射線の影響以外の項
 - $\text{Background} = \exp(\alpha_0 + \sum_i \alpha_i x_i)$
 - x_i : 性, 年齢, 出生年, 地域など

結果1. 男女別の全体的な傾向

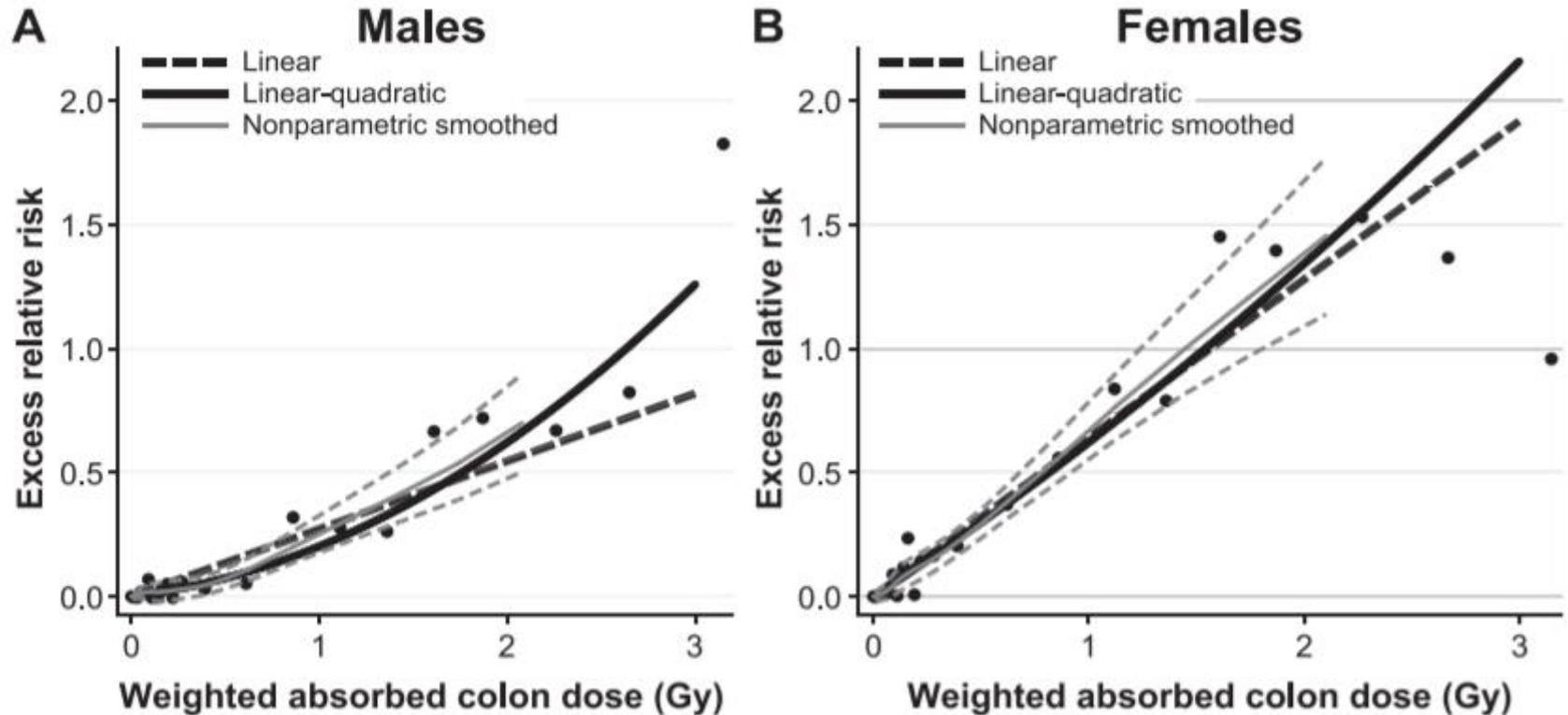


FIG. 4. Panels A and B: Solid cancer dose-response functions for males and females (full dose range). Fitted linear (black dashed line) and linear-quadratic (black solid curve) ERRs for all solid cancers using linear and linear-quadratic dose-response functions for males and females. Also shown are ERR 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.

結果2. 男女・線量域別の推定値

TABLE 6
Estimated Sex-Specific ERR Linear Dose Coefficients and Confidence Intervals (and for Males, Linear-Quadratic Dose Coefficients) over Selected Dose Ranges

Dose range	Linear ^a		Linear-quadratic: ^b males only		
	Females (95% CI)	Males (95% CI)	Linear (95% CI)	Quadratic (95% CI)	Curvature (σ) (95% CI)
Full range	0.64 (0.52 to 0.77)	0.27 (0.19 to 0.37)	0.09 (-0.03 to 0.23)	0.11 (0.04 to 0.20)	1.3 ($P_{\text{curve}} = 0.002^c$)
0-2 Gy	0.65 (0.52 to 0.78)	0.25 (0.17 to 0.36)	0.02 (<-0.05 to 0.18)	0.18 (0.07 to 0.30)	7.2 ($P_{\text{curve}} < 0.001$)
0-1 Gy	0.58 (0.44 to 0.74)	0.19 (0.09 to 0.30)	-0.09 (<-0.10 to 0.11)	0.38 (0.12 to >0.41)	-4.4 ($P_{\text{curve}} = 0.004$)
0-0.5 Gy	0.53 (0.34 to 0.75)	0.07 (<-0.05 to 0.22)	0.02 (<-0.09 to 0.38)	0.13 (<-0.17 to >0.62)	5.6 ($P_{\text{curve}} > 0.5$)
0-0.25 Gy	0.55 (0.24 to 0.92)	0.02 (<-0.18 to 0.25)			$P_{\text{curve}} > 0.5^d$
0-0.1 Gy	0.39 (-0.27 to 1.1)	0.33 (<-0.10 to 0.89)			$P_{\text{curve}} = 0.08^d$

^a Estimated sex-specific excess relative risks (ERR) per Gy using a linear dose-response model over the dose range. All estimates in this table were based on models that included radiation effect modification by attained age (sex-specific), and age at exposure (common to both sexes) and were adjusted for smoking using a multiplicative ERR model for the joint effect of radiation and smoking.

^b Linear (per Gy) and quadratic (per Gy²) dose effect estimates in a linear quadratic dose-response model. Only males were allowed to vary using the quadratic model term over the dose range.

^c *P* value for a likelihood ratio test of curvature in the male dose response.

^d Linear-quadratic model parameter estimates unstable due to limited data, results not shown.

結果3. 性・年齢・喫煙の影響に関する検討

TABLE 5

All Solid Cancer Linear ERR per Gy Adjusted for Modifying Effects of Age at Exposure and Attained Age with or without Adjustment for Smoking: LSS Solid Cancer Incidence Cohort with Known Doses, 1958–2009

Sex-averaged (95% CI)	ERR per Gy ^a		F:M ratio (95% CI)	Age at exposure ^b (percentage change per 10-year increase) (95% CI)	Attained age ^c (power) (95% CI)
	Males (95% CI)	Females (95% CI)			
Unadjusted for smoking (deviation = 57,404.131, 17 parameters)					
0.50 (0.42 to 0.59)	0.36 (0.28 to 0.45)	0.65 (0.53 to 0.77)	1.80 (1.42 to 2.33)	-19% (-27% to -12%)	-1.57 (-2.01 to -1.11)
Adjusted for smoking, additive joint effect (deviation = 56,950.969, 21 parameters)					
0.56 (0.46 to 0.66)	0.48 (0.36 to 0.61)	0.64 (0.52 to 0.76)	1.33 (1.04 to 1.74)	-21% (-29% to -13%)	-1.53 (-1.98 to -1.07)
Adjusted for smoking, multiplicative joint effect (deviation = 56,959.086, 21 parameters)					
0.47 (0.39 to 0.55)	0.33 (0.25 to 0.42)	0.60 (0.49 to 0.72)	1.81 (1.42 to 2.35)	-21% (-29% to -12%)	-1.66 (-2.11 to -1.20)

^a Estimates were centered and scaled to correspond with an attained age of 70 years after exposure at age 30 years.

^b The age-at-exposure effect was expressed as percentage change per decade increase (e.g., in the top row, the per decade decrease is calculated as: $-19\% = 100 * (\exp[-0.21 * (\text{age exp} - 30) / 10] - 1)$, where -0.21 is the model parameter estimate and age_{exp} is age 40).

^c The effect of attained age was modeled as power of attained age (e.g., in the top row: $[\text{age}_{\text{attained}}/70]^{-1.57}$)

Life Span Studyのまとめ

- 原爆生存者を, 50年にわたって高い追跡率で観察した結果, 線量0~3Gyの範囲で, 固形癌発生率が増加しており, それは生涯続いていた
- いくつかの関数を当てはめた結果, 男性でのみ, 曲線傾向がみられた
- 直線閾値なし (LNT) モデルは否定されなかった
- 1GyあたりのERR: 0.33~0.65
 - 男女・喫煙の影響について詳しい検討がなされた
- がん種別の検討はこれから

研究の概要

	Life Span Study	INWORKS	CTスキャン研究
セッティング	原爆被ばく者の コホート研究	原発労働者の 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	105,444人	308,297人	10,939,680人 (CT曝露680,211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	51年	26年	9.5年 (曝露群) 17.3年 (対照群)
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
がん発生/死亡	22538件 (胃癌が多い)	17957件 (癌死亡, 肺癌が多い)	3150件 (曝露群) 57524件 (対照群)

質問

- 診断精度が高い順番として正しいのは、次のうちどれか
 1. 健康診断>死亡診断書>がん登録
 2. 健康診断>がん登録>死亡診断書
 3. 死亡診断書>がん登録>健康診断
 4. 死亡診断書>健康診断>がん登録
 5. がん登録>健康診断>死亡診断書
 6. がん登録>死亡診断書>健康診断

死因統計に用いられるのは、**原死因 (Underlying cause of death)** であり、直接死因 (Direct cause of death) ではありません。したがって、死に至った直接の傷病名しか死亡診断書に記載されていないと、正しい傷病名が死因統計に反映されないことになります。

例) 脳梗塞を10年前に起こし、寝たきりで嚥下障害を伴っていた人が肺炎を併発して死亡した場合

I	(ア) 直接死因	肺炎	7日
	(イ) (ア) の原因		
	(ウ) (イ) の原因		
	(エ) (ウ) の原因		
II			

これでは「元気だった方が肺炎を起こして死亡した」という状況になります。

次のように記載することによって、「**脳梗塞後遺症がおおもとの死因 (原死因) である**」ということを明確にすることができます。

I	(ア) 直接死因	嚥下性肺炎	7日
	(イ) (ア) の原因	脳梗塞後遺症	10年

この死亡診断書では、最下段の「**脳梗塞後遺症**」が原死因として選択されます。

このように、直接死因を引き起こした病態を、(イ) 欄以下に明記することが極めて重要です。

また、死因統計もまた、昨今 DPC (Diagnosis-Procedure Combination) で一般に知られるようになった、ICD-10 に基づいて分類されています。したがって、医学的に正しく、十分な詳しさをを持った傷病名を記載することが重要です。



Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)

David B Richardson,¹ Elisabeth Cardis,^{2,3,4} Robert D Daniels,⁵ Michael Gillies,⁶ Jacqueline A O'Hagan,⁶ Ghassan B Hamra,⁷ Richard Haylock,⁶ Dominique Laurier,⁸ Klervi Leuraud,⁸ Monika Moissonnier,⁹ Mary K Schubauer-Berigan,⁵ Isabelle Thierry-Chef,⁹ Ausrele Kesminiene⁹

研究疑問 電離放射線への長期低線量被ばくは固形癌リスクの増加に関連するか?

方法 このコホート研究では、フランス、英国、米国の原発企業の作業者のうち電離放射線への外部被ばくの詳細なモニタリングデータを有する308297人が、死亡登録とリンクされた。放射線線量Gyあたりの癌死亡に関する過剰相対率が推定された。追跡は、820万人年についてなされた。追跡終了時に分かった死亡66632件のうち、17957件が固形癌によるものだった。

研究からの答えと限界 結果からは、癌発生率に放射線被ばくに従った直線的な増加が示唆された。曝露した作業場で推定された平均累積直腸線量は、20.9 mGy (中央値4.1 mGy) だった。推定された白血病を除く全癌死亡率は、10年のタイムラグを用いると、累積線量Gyあたり48% (90%信頼区間20~79%) だけ増加していた。全固形癌でも同様の関連が見られ (47% (18%~79%))、各国内でも同じであった。線量範囲0~100 mGyにおいて推定された関連性は、線量範囲全体のものと同様の影響の程度は同じであったが、推定精度は低かった。喫煙と職業上のアスベスト被ばくは潜在的な交絡因子であったが、肺癌と胸膜癌による死亡を除外しても、推定された関連性に影響しなかった。放射線線量計の精度管理に最大限の労力を投じたが、測定誤差の可能性は残された。

何が分かったか この研究は、電離放射線への長期低線量被ばくと固形がん死亡率との関連について、直接的な推定値を提供するものである。高線量率被ばくは、低線量率被ばくより危険だと考えられているが、放射線作業場における放射線線量単位当たりの癌リスクは、日本の原爆生存者の研究で推定された値と同様であった。癌リスクの長期放射線被ばくとの関連を定量化することで、放射線防護基準の基礎は強固なものとなり得る。

経緯

- 1943年, 米国では核兵器や原発を開発する国家プロジェクトが始まり, 各国もこれに続いた
- 70年以上にわたって雇用された労働者の職業被ばくが問題に
- International Nuclear Workers Study (INWORKS)
 - もともとは15ヶ国の共同研究
 - 今回は, 米・英・仏の対象者のデータを報告

方法1. 線量測定

- 企業や政府が管理する個人線量記録
- 測定機器
 - ホールボディカウンター
 - 大腸の吸収線量を報告（LSSと比べやすいように）
- 被ばく線量に含まれないもの
 - 中性子線量が個人単位で得られたのは一部
 - そのため中性子線量は含めていない
 - 内部被ばく線量も含めていない
 - 中性子被ばく・内部被ばくは分類データとして利用

方法2. Poisson回帰モデル

- $\Pr(Y = y) = \frac{\lambda^y \exp(-\lambda)}{y!}$
- $\lambda = \exp(\alpha_0 + \sum_i \alpha_i x_i)(1 + \beta d)$
- d : 累積線量
 - 潜伏期間を考慮するため, 10年前の数値を用いた
 - 累積線量は, 時間が経過するほど高くなる
 - 年齢・雇用期間との強い相関
 - 二次の項 ($\beta_1 d + \beta_2 d^2$) は有意ではなかった ($p=0.44$)
- Background= $\exp(\alpha_0 + \sum_i \alpha_i x_i)$
 - 放射線の影響以外の項
 - 国, 到達年齢, 性, 出生年, 社会経済状況, 雇用期間, 中性子モニタリング状況

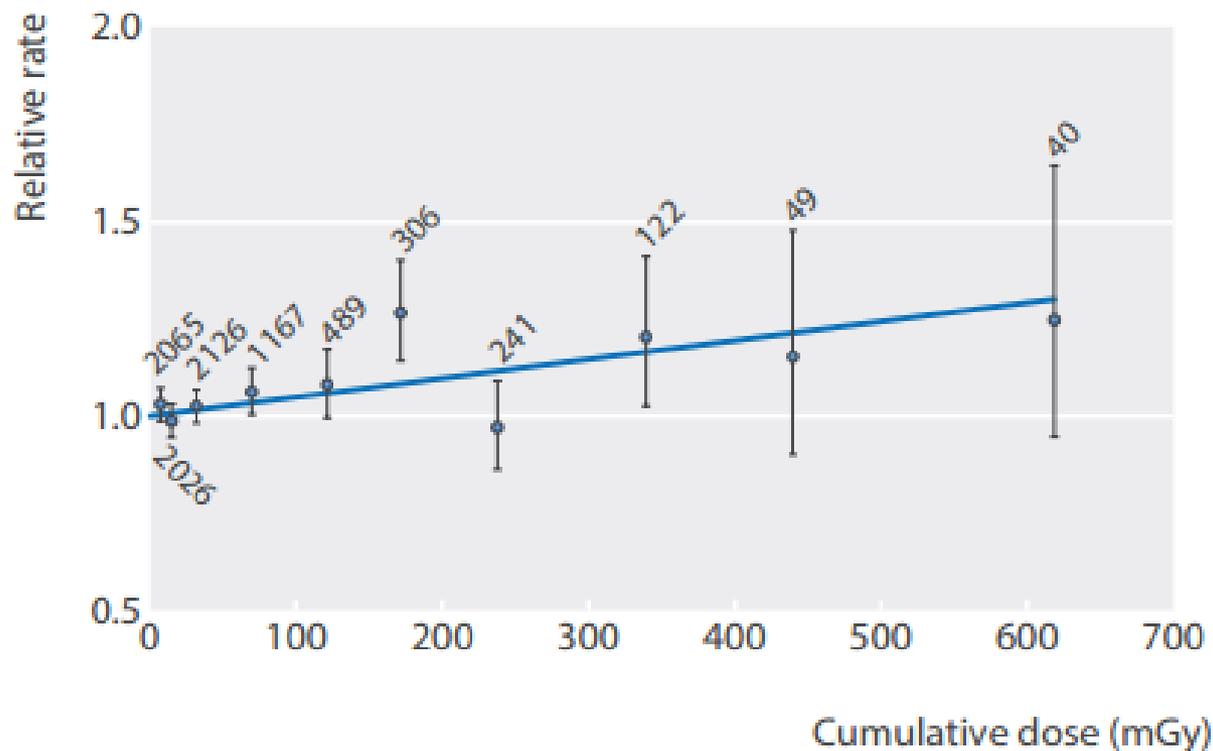
対象者背景

Table 1 | Characteristics of cohorts included in the INWORKS consortium (nuclear workers in France, UK, and USA, 1944-2005)

	France	UK	US	INWORKS
Calendar years of follow-up	1968-2004	1946-2001	1944-2005	1944-2005
Workers (no)	59 003	147 866	101 428	308 297
Person years (millions)	1.5	3.4	3.3	8.2
Causes of death (no)				
All causes	6310	25 307	35 015	66 632
All cancer	2552	7558	9638	19 748
All cancer other than leukaemia	2473	7350	9241	19 064
Solid cancer	2356	6994	8607	17 957
Solid cancer other than lung cancer	1761	4750	5644	12 155
Exposed workers (no)*	42 206	130 373	84 587	257 166
Collective dose (person Gy)	742.0	2936.1	1692.2	5370.3
Average individual cumulative dose (mGy)†	17.6	22.5	20.0	20.9

*Workers with cumulative dose greater than zero.

†Average estimated cumulative dose to the colon, among exposed workers.



Relative rate of mortality due to all cancer other than leukaemia by categories of cumulative colon dose, lagged 10 years in INWORKS. Vertical lines=90% confidence intervals; dashed line=fitted linear model for the change in the excess relative rate of mortality due to all cancer other than leukaemia with dose; numbers above vertical lines=number of deaths due to cancer other than leukaemia in that dose category. The number of cancers in the lowest dose category (n=10 433) has not been annotated on this figure for reasons of legibility

がん種別の死亡数と 1Gyあたりの過剰相対率

Table 2 | Estimates of excess relative rate per Gy for death due to specific cancer categories in INWORKS*

Causes of death	No of deaths	Excess relative rate per Gy (90% CI)
All cancer	19 748	0.51 (0.23 to 0.82)
All cancer other than leukaemia	19 064	0.48 (0.20 to 0.79)
Solid cancer	17 957	0.47 (0.18 to 0.79)
Solid cancer other than lung cancer	12 155	0.46 (0.11 to 0.85)

*10 year lag assumption.

INWORKSのまとめ

- 15ヶ国コホートの一部を解析した結果, 原発作業に伴って被ばく線量が累積するごとに, がん死亡率の増加がみられた
- Life Span Studyとの違い
 - 原発臓器の内訳
 - 線量測定は高精度
 - それでも中性子線量や内部被ばくの推定には限界
 - 低線量率被ばく下での累積線量の影響を調べた
- 直線閾値なし (LNT) モデルは否定されなかった
- 1GyあたりのERR: 0.46~0.51
 - 喫煙の影響は, 肺癌をがん死とは扱わないことで考慮

研究の概要

	Life Span Study	INWORKS	CTスキャン研究
セッティング	原爆被ばく者の コホート研究	原発労働者の 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	105,444人	308,297人	10,939,680人 (CT曝露680,211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	51年	26年	9.5年 (曝露群) 17.3年 (対照群)
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
がん発生/死亡	22538件 (胃癌が多い)	17957件 (癌死亡, 肺癌が多い)	3150件 (曝露群) 57524件 (対照群)

Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians

 OPEN ACCESS

John D Mathews *epidemiologist*¹, Anna V Forsythe *research officer*¹, Zoe Brady *medical physicist*^{1,2}, Martin W Butler *data analyst*³, Stacy K Goergen *radiologist*⁴, Graham B Byrnes *statistician*⁵, Graham G Giles *epidemiologist*⁶, Anthony B Wallace *medical physicist*⁷, Philip R Anderson *epidemiologist*^{8,9}, Tenniel A Guiver *data analyst*⁸, Paul McGale *statistician*¹⁰, Timothy M Cain *radiologist*¹¹, James G Dowty *research fellow*¹, Adrian C Bickerstaffe *computer scientist*¹, Sarah C Darby *statistician*¹⁰

目的 診断CTスキャンによる低線量電磁放射線への曝露に伴う、小児・青年のがんリスクの評価

デザイン オーストラリアにおけるデータ連結による集団ベースコホート研究

対象者 オーストラリアの医療保険記録（メディケア）で特定された、1985/1/1～2005/12/31までに生まれた0～19歳の1.09千万人。メディケアが支払ったすべてのCTスキャン曝露が特定された。国のがん登録との連結によって、2007/12/31までのがん診断情報を得た。

アウトカム がんの診断から1年以上前にCTスキャンに曝露したもののがん発生率を、非曝露と比較した

結果 60674件のがんの記録があり、そのうち3150件が、あらゆるがん診断から1年以上前にCTスキャンに曝露した680211人のものだった。曝露後の平均追跡期間は9.5年だった。非曝露に比べ曝露したものでは、全がん発生率は、年齢、性、出生年を考慮した下で、24%高かった（発生率比1.24、95%信頼区間1.20～1.29、 $p < 0.001$ ）。用量反応関係が認められ、CTスキャンが1回増えるごとに、発生率比は0.16（0.13～0.19）だけ増加した。発生率比は、若く曝露するほど高かった（傾向 $p < 0.001$ ）。初回曝露後1～4年、5～9年、10～14年、15年以上が経過したとき、発生率比は、1.35（1.25～1.45）、1.25（1.17～1.34）、1.14（1.06～1.22）、1.24（1.14～1.34）であった。発生率比の増加は、多くの固形癌（消化器、黒色腫、軟部組織、女性器、尿路、頭部、甲状腺）、白血病、骨髄異形成、その他リンパ腫で有意であった。CTスキャンに曝露した集団で608件（脳腫瘍147件、その他固形癌356件、白血病・骨髄異形成48件、その他リンパ腫57件）のがんの超過があった。2007/12/31までの絶対がん発生率の超過は、全がん合わせて、100000人年あたり9.38件だった。1スキャンあたりの平均有効線量は、4.5mSvと推定された。

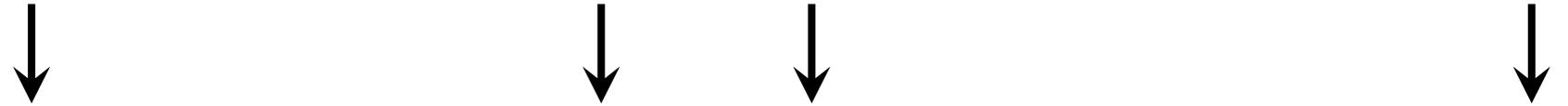
結論 この研究で見られたCTスキャン曝露後のがん発生率の増加は、放射線によるものであった。過剰ながん発生は追跡後も続いていたため、CTスキャンの生涯リスクはわからなかった。最近のCTスキャンの線量は、1985～2005年より低いだろうが、がんリスクの増加はあると思われる。今後のCTスキャンは、臨床的に必要な状況で、できるだけ低い線量で診断CT画像が得られるよう最適化された下でのみ、行われなければならない。

方法1. 利用したデータベース

- データベース
 - 診療報酬請求情報 (Australian Medicare system)
 - がん登録 (Australian Cancer Database)
 - 死亡統計 (National Death Index)
- がんの発生の定義
 - がん登録
 - ICD-10コード (C00-C96, D45, 46, 47.1, 47.3)
- CTスキヤンの定義
 - 診療報酬請求情報
 - 1985～2005年のすべてのCT使用記録
 - CTスキヤンの一部は記録に含まれない (海外など)
 - 個人線量は不明

方法2. コントロールの設定

観察開始日 最初のCTスキャン施行日 CTスキャン群への移行日 観察終了日



コントロール群として扱われた期間

CTスキャン群として扱われた期間



がん潜伏期間を考慮するためのタイムラグ (1年)

時間

方法3. Poisson回帰モデル

- $\Pr(Y = y) = \frac{\lambda^y \exp(-\lambda)}{y!}$
- $\lambda = \exp(\alpha_0 + \sum_i \alpha_i x_i + \beta c)$
 - c : CTスキヤンの有無を表す変数
 - Background= $\exp(\alpha_0 + \sum_i \alpha_i x_i)$
 - 放射線の影響以外の項
 - 年齢, 性, 出生年

Characteristic	No (%) of people exposed*	Total no of people in study
Sex		
Male	357 119 (6.4)	5 563 105
Female	323 092 (6.0)	5 376 575
Age at entry to study (years)		
0-4	450 346 (6.8)	6 652 654
5-9	120 957 (9.0)	1 339 527
10-14	80 731 (5.4)	1 489 524
15-19	28 177 (1.9)	1 457 975
Calendar year of entry to study		
1985-89	526 488 (8.6)	6 156 422
1990-94	99 466 (6.5)	1 539 278
1995-99	40 931 (2.8)	1 467 602
2000-05	13 326 (0.8)	1 776 378
Socioeconomic group		
1 (lowest status)	82 332 (5.3)	1 557 545
2	97 236 (6.2)	1 556 448
3	95 547 (6.1)	1 557 331
4	101 154 (6.5)	1 556 311
5	103 454 (6.6)	1 558 887
6	102 449 (6.6)	1 557 562
7 (highest status)	97 392 (6.3)	1 554 273
Unknown status	647 (1.6)	41 323
Total no of people in study	680 211 (6.2)†	10 939 680

*Exposure status at end of study. All study members were classified as unexposed on entry to the study. Those exposed to a CT scan continued to be classified as unexposed for the duration of the lag period (taken to be one year here and in most analyses, but five or 10 years in some analyses). They were then transferred to the exposed group, provided that the date of transfer was before the date of exit from the study (fig 1).

†The total no of CT scans received by these individuals at least one year before date of exit was 866 580.

発生率比
(95%信頼区間)

脳照射CT

黒色腫

軟部組織腫瘍

脳腫瘍

甲状腺がん

他の固形がん

白血病・骨髄異形成症候群

他のリンパ腫・造血器腫瘍

すべてのがん

1.14 (1.04~1.24)

1.64 (1.28~2.09)

2.44 (2.12~2.81)

1.33 (1.13~1.57)

1.13 (1.05~1.23)

1.16 (0.99~1.37)

1.13 (0.99~1.29)

1.23 (1.18~1.29)

あらゆるCT (臓器を問わない)

黒色腫

軟部組織腫瘍

脳腫瘍

甲状腺がん

他の固形がん

白血病・骨髄異形成症候群

他のリンパ腫・造血器腫瘍

すべてのがん

1.12 (1.04~1.20)

1.78 (1.47~2.16)

2.13 (1.88~2.41)

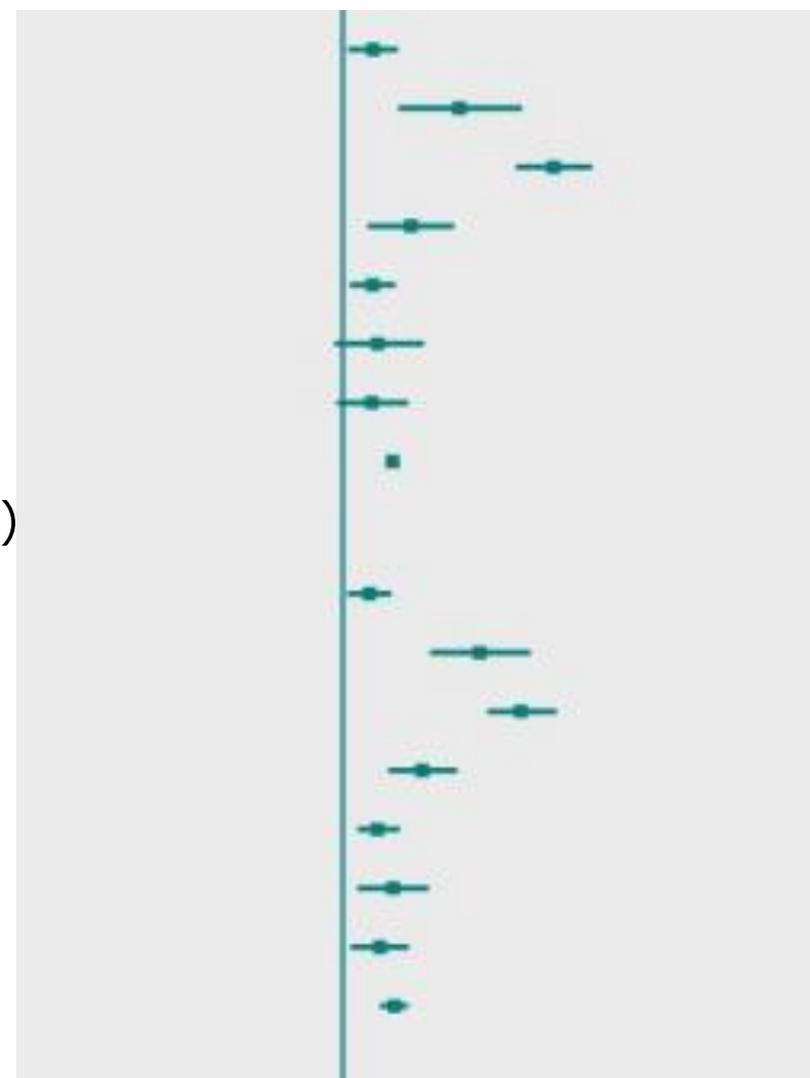
1.40 (1.23~1.59)

1.16 (1.09~1.24)

1.23 (1.08~1.41)

1.17 (1.06~1.30)

1.24 (1.20~1.29)



0.25

0.5

1

2

4

8

がん発生率比

Cancer risk to date and type of exposure	Lag period (years)		
	1	5	10
Brain cancers after brain CT (brain exposures)			
Absolute no of excess brain cancers to date	123	62	26
Collective organ dose (brain; Gy)	19 800	16 200	10 200
No of brain CTs	494 003	405 230	254 010
Average brain dose per scan (mGy)*	40	40	40
Absolute no of excess brain cancers to date per Gy	0.006	0.004	0.003
Proportion of CTs to date followed by an excess brain cancer	1 in 4000	1 in 6500	1 in 9800
No of people exposed	404 105	334 203	212 481
Average dose per exposed person (mGy)	49	48	48
IRR (exposed v unexposed)†	2.44 (2.12 to 2.81)	2.02 (1.69 to 2.43)	1.74 (1.35 to 2.25)
Excess rate ratio per mGy§¶	0.029 (0.023 to 0.037)	0.021 (0.014 to 0.029)	0.015 (0.007 to 0.026)

Cancer risk to date and type of exposure	Lag period (years)		
	1	5	10
Leukaemias and myelodysplasias (all exposures)			
Absolute no of excess leukaemias and myelodysplasias to date	48	31	6
Collective organ dose (red bone marrow) (Gy)	4000	3200	1700
No of CTs	866 580	684 386	401 811
Average red bone marrow dose per scan (mGy) *	4.6	4.7	4.2
Absolute no of excess leukaemias and myelodysplasias to date per Gy	0.012	0.010	0.004
Proportion of CTs to date followed by an excess leukaemia or myelodysplasia	1 in 18 000	1 in 22 000	1 in 67 000
No of people exposed	680 211	544 354	327 216
Average dose per exposed person (mGy)	5.9	5.9	5.2
IRR (exposed v unexposed)†	1.23 (1.08 to 1.41)	1.25 (1.06 to 1.47)	1.09 (0.85 to 1.40)
Excess rate ratio per mGy§¶	0.039 (0.014 to 0.070)	0.042 (0.010 to 0.080)	0.017 (–0.029 to 0.078)

CTスキャン研究のまとめ

- CTスキャンを用いた小児・青年を, それ以外の集団と比較した結果, がん発生率は1.24倍であった
- 脳腫瘍・軟部組織腫瘍との関連が特に強かった
- これは, CTスキャンを行う主な理由が, 脳への外傷であることから, 合理的
- 限界
 - 個人線量は不明, CTスキャンの一部は記録に含まれない
 - 曝露群と対照群を比較することは可能か

質問

- CTスキャンを使用すると, がんが1.24倍になると推定された
- この数字は, 放射線の発がんへの影響として, 大きいと考えるべきか?
 1. 大きいと考えるべき
 2. 小さいと考えるべき
 3. 結論できない

著者の結論と政策への示唆

- **Practitioners will increasingly need to weigh the undoubted benefits of CT scans in clinical practice against the potential risks to justify each CT scan decision.**
- Fortunately, many radiologists are now aware of the risks, and technological advances have already allowed CT scan doses to be reduced below those used in earlier decades. However, decision tools to objectively assess the need for CT are still not used routinely—for example, minor head trauma or suspected appendicitis are often managed using CT, rather than by observation, ultrasound, or magnetic resonance imaging.
- Imaging for head trauma still accounts for most CT scans in children. It is timely to alert the wider community, as well as the non-radiologist physicians who order most CT scans, to the potential risks.
- All parties, including patients and families, need to work together to ensure that **CT scans are limited to situations where there is a definite clinical indication, and where every scan is optimised to provide a diagnostic CT image at the lowest possible radiation dose.**

コメント

- これらの研究は, 疫学研究の中では厳密になされたもので, 一流の医学雑誌に掲載された
- それでもなお限界がある
 - LSSでは, 1958年の調査以前の死亡・がん・線量不明の約15000人が除外されており, 被ばく者全体を代表していない
 - また, 線量には測定誤差があるはず
 - INWORKSでは, 死亡診断書の診断精度に問題
 - CTスキャン研究では, 「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懸念される

コメント

- Life Span StudyとINWORKSでは、被ばく期間や線量率が大きく異なる
- それにもかかわらず、1GyあたりのERRは、どちらも0.5あたりと推定されたことは驚きだった
- CTスキャン研究でみられた平均4.5mGyで1.24倍という関連は、1Gyあたり1.5倍という他の2研究よりずっと強い
- また、CTスキャンのベネフィットリスクバランスについていうと、利益は診断目的によるので、1.24倍という数字だけからは、判断できない