

放射線疫学調査に潜む誤差

工藤 伸一
Kudo Shin'ichi

1. はじめに

放射線による生物影響の研究方法は、実験と疫学に大別できる¹⁾。実験には放射線影響のメカニズムを解明できる、人に危害を及ぼさない、個体差を排除できるというメリットがある一方、その結果を人間集団に適用することは一般的に困難である。人間集団を対象とした疫学研究のメリットは人の集団から直接データを取得ことができ、影響の強さを定量化できることにある。また、時には疾患の原因が不明であっても、その予防策が分かることもある。ロンドンでコレラが流行した1854年に、John Snowが死亡者の地域分布に基づいて、コレラが伝染病であり、汚染された共同井戸が流行の原因であることを特定したのはコレラ菌が発見される30年前のことである²⁾。このように有用なデータを提供できる疫学ではあるが、実験データと違い倫理的、その他の問題により無作為割付が困難であるため、結果には実験と比べて相対的に大きな誤差を含むこととなる。本稿ではこの誤差について、放射線影響協会(以下、放影協)が実施している疫学調査(Japanese EPIde miological Study On low-Dose radiation Effects: J-EPISODE)やその他の機関による調査を交えて解説する。

2. 偶然誤差

偶然誤差とはサンプル数が増えればゼロに近づく誤差、いわゆる「ばらつき」のことを言う。偶然誤差が小さいことを精度(precision)が高いと言い、これは得られた結果が真の値から近い距離に分布していることを指す。

偶然誤差が大きい場合はリスク推定値を算出した際に信頼区間が広がる。放射線疫学調査では放射

線のリスクを過剰相対リスク(Excess Relative Risk, 以下ERR)で表すことが多い。これは単位線量(例えば1 Sv)を被ばくした場合、死亡率や罹患率が何倍増加するかを表した指標である。例えばERRが0.5であれば、元々の死亡率(人間であれば必ず幾分か死亡率を持っている)が0.5倍上乘せされる、つまり1.5倍となることを示す。図1は様々な放射線疫学調査における白血病死亡のERRと90%信頼区間を示している。白血病は稀な疾患であるため、いくつかの調査では信頼区間が広がっている(死亡数が少ないことを意味する)。

原爆被爆者を対象とした寿命調査(LSS)や原子力関連施設の作業者を対象とした英米仏3か国の合同解析であるINWORKS等では狭い信頼区間を実現できているが、非常に広い信頼区間となっている調査も散見される。図1の右側の3つは日本の調査であり、左から2003年、2012年、2018年に公表したERR/Svとなっている。調査の進捗と共に観察死

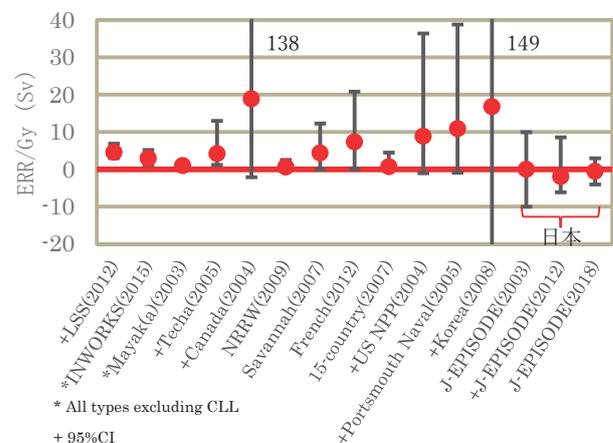


図1 様々な放射線疫学調査における白血病のERR/Gy(Sv)と90%信頼区間

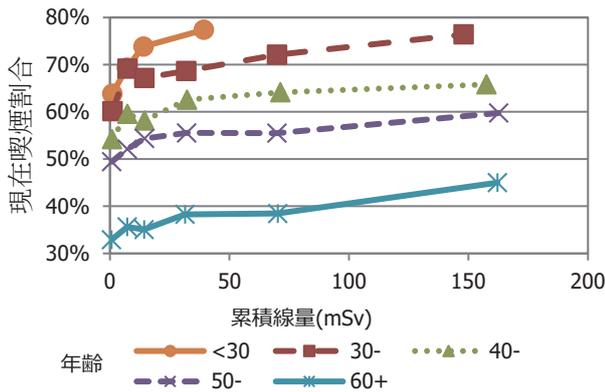


図2 日本の放射線業務従事者における年齢・累積線量群別現在喫煙割合 (N=75,442)

亡数が増加し、信頼区間が狭くなっている様子が分かる。偶然誤差を小さくするためには、サンプル数(死亡調査の場合には死亡者)を増やすことが必要である。

3. 系統誤差

系統誤差とはサンプル数が増えてもゼロに近づかない誤差、いわゆる「偏り」のことを言い、バイアスとも言われる。系統誤差が小さいことを妥当性(validity)が高いと言い、これは得られた結果が真の値より大きい側と小さい側に同程度に分布していることを指す。系統誤差には交絡バイアス、測定バイアス、選択バイアス、情報バイアス、出版バイアス等があるが、本稿では交絡及び解析に使用した線量について取り上げる。

(1) 交絡

交絡とは調べようとする要因(本研究では放射線影響)以外の要因が結果(死亡や罹患)に影響を及ぼしていることを指し、この要因を交絡因子と呼ぶ。交絡因子となる要件は、①リスクファクターであること、②説明変数との間に相関を持つこと、の2つである³⁾。図2は日本の調査における生活習慣等アンケート調査から、累積線量と現在喫煙割合を年齢別に示したものである。いずれの年齢群においても累積線量の増加と共に現在喫煙割合が増加する傾向、すなわち累積線量と喫煙との交絡が見取れる。このような状態では、累積線量の増加と共に死亡率が増加した場合に、この死亡率の増加が放射線によるものか、喫煙によるものかが分からない。放射線

表1 日本の放射線業務従事者における死因別ERR/Svと90%信頼区間(CI)

N=71,733 (生活習慣等アンケート調査回答者75,442人より喫煙状況が不明の者3,709人を除外した。)

死因	観察死亡数	ERR/Sv (90% CI) 喫煙調整前	ERR/Sv (90% CI) 喫煙調整後
全死亡	3,038	0.97 (0.23, 1.78)	0.45 (-0.22, 1.19)
全疾患	2,635	1.32 (0.40, 2.34)	0.77 (-0.08, 1.72)
白血病を除く全がん	1,326	0.80 (-0.39, 2.19)	0.29 (-0.81, 1.57)
肺がん	319	1.94 (-0.56, 5.26)	0.94 (-1.24, 3.90)
白血病	44	-1.95 (-5.80, 1.89)*	-2.00 (-5.68, 1.68)*
非新生物疾患	1,228	1.87 (0.47, 3.49)	1.28 (-0.03, 2.79)

* 最終推定値

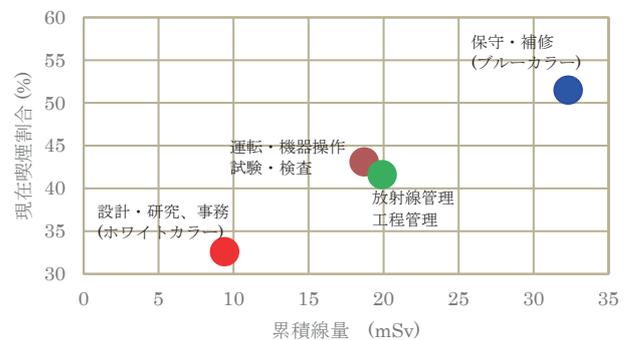


図3 職種別累積線量, 現在喫煙割合 (N=41,722)

による死亡への影響を検討するためには喫煙の影響を除外する必要がある、このことを喫煙調整と呼ぶ。喫煙調整には多変量解析等が用いられる。日本の調査における喫煙調整前後のERR/Svを表1に示す。

白血病については観察死亡数が少ないため、ERR/Svと信頼区間を算出できず、最終推定値を示している。すべての死因において喫煙調整によりERR/Svが減少し、全死亡、全疾患、非新生物疾患では喫煙調整前には有意に高い値を示していたが、喫煙調整により有意ではなくなった。

累積線量と喫煙との相関、すなわち高線量群ほど現在喫煙割合が高いことの原因の1つは、累積線量と喫煙の傾向が職種間で異なることにある。本研究では、ホワイトカラーに比べてより喫煙傾向の強いブルーカラーが、高線量群に多いという結果が得られた。図3は生活習慣等アンケート調査回答者75,442人のうち、職種の情報を有する者41,722人について、累積線量と現在喫煙割合を職種別にプロットしたものである。ブルーカラーである保守・補修は高線量、高現在喫煙割合を示し、ホワイトカ

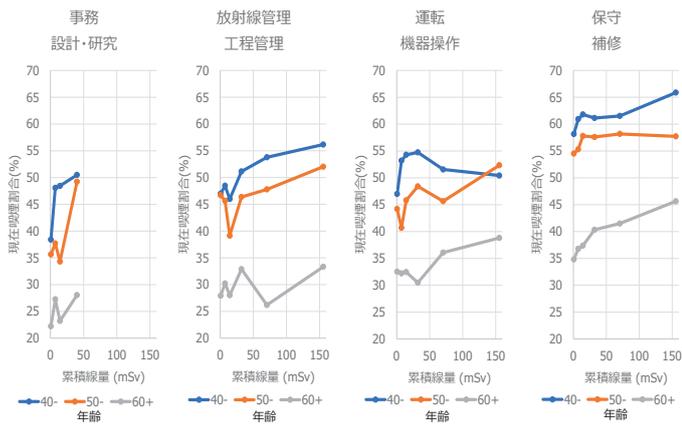


図4 職種・累積線量群別現在喫煙割合 (N=41,722)

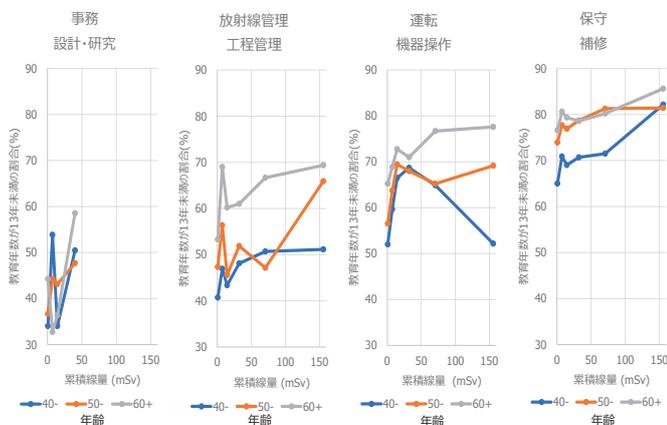


図5 職種・累積線量群別教育年数が13年未満の割合 (N=41,722)

ラーである設計・研究、事務はそれとは対照的に低線量、低現在喫煙割合を示している。その他の職種は両者の中間的な累積線量と現在喫煙割合を示し、累積線量と職種による相関が形成されている。更に各々の職種の中で累積線量の多寡による現在喫煙割合を見たものが図4であるが、いずれの職種においても累積線量と現在喫煙割合との相関が見られる。図5は職種毎に累積線量と教育年数が13年未満の割合を見たものであるが、いずれの職種においても相関が見られる。これらの結果から、累積線量と喫煙との相関の原因は線量群間の社会経済状態の違いも一因となっている可能性が考えられた。

喫煙や社会経済状態の違い以外に、野菜摂取不足や運動不足もがんの原因と考えられている⁴⁾。図6は2015年より実施している生活習慣等アンケート調査の中間集計37,238人の集計結果であるが、野菜摂取不足や運動不足も累積線量と相関していることが見られた。

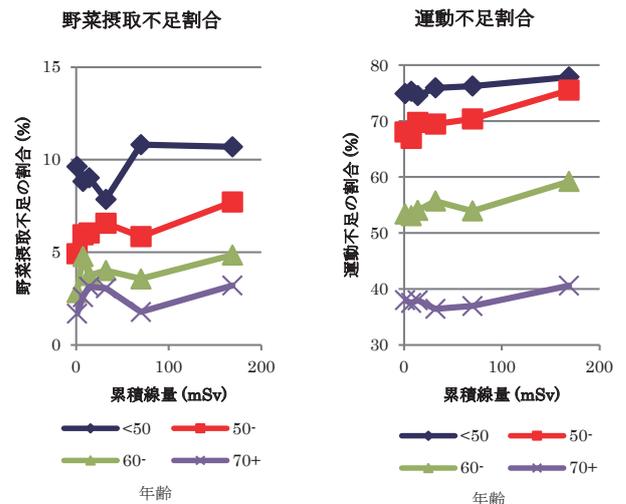


図6 累積線量群別野菜摂取不足の割合、運動不足の割合 (N=37,238)

高線量群には喫煙者、教育年数の短い者、野菜摂取が不足している者、運動不足の者が多く含まれており、これは放射線リスクがないとしても、高線量群は低線量群と比べて、高い死亡率を示す集団構成となっていることを示す。系統誤差の1つである交絡を小さくするためには、それらの情報を収集し、解析の際に調整することが必要である。

(2) 解析に使用した線量

放影協ではこれまで、放射線従事者の被ばく線量を一元的に管理している放射線従事者中央登録センターに記録された個人線量当量 $H_p(10)$ を、実効線量とみなして使用した。しかしながら原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation : UNSCEAR) 2017年報告書の科学的付属書A⁵⁾では以下のように、疫学調査において実効線量を用いることは好ましくないとしている。

放射線疫学においては、臓器あるいは組織への吸収線量 (臓器線量) がゴールドスタンダードとみなされる。(略) 組織荷重係数を適用して算出された実効線量は、放射線防護のために構築された線量であり、直接的な測定値ではない。このため実効線量をリスク推定の定量化に用いることは好ましくない。

また、身体の深部にある臓器が受ける線量 (臓器

線量)は、皮膚等の遮蔽のため身体表面に装着した線量計により記録された線量(実効線量)より小さな値となる。実際に臓器が受けたと考えられる線量より高い値の線量を用いて解析することは、放射線によるリスク推定値の過小評価となる可能性が考えられる。

4. 課題解決に向けた放影協の取組み

偶然誤差への対処はサンプル数を増やすことである。本研究の死亡解析で用いた交絡因子情報、すなわち喫煙等の生活習慣に関するアンケート調査は全調査対象者の一部に対して実施したものであり、アンケート回答者で見られた傾向、例えば累積線量の高い群ほど喫煙率が高い傾向が、アンケート未回答者においても同様であるか否かは不明という不確かさがあった。また、アンケートの回答データが幾分古く、特に最初の回答(1997年)からは20年以上が経過しているが、本研究では喫煙等の状況は回答後も変化しないとの仮定を置いて解析を行った。これらの解決策として新しい生活習慣アンケート調査を2015年度より実施している。本アンケート調査は2019年末まで実施することとしているが、既にこれまでの調査を上回る回答数が得られている。また、本研究では、被ばく線量とがん死亡との関係を解析することで、低線量放射線の健康影響を評価してきたが、医療技術の進展等に伴いがんの致死率が低下している現状では死亡を指標とした解析は感度が減少しつつあると考えられる。このため死亡のみならず、がん罹患も健康指標として調査できたならば、サンプル数の増加により、更に精度の高い検討を行うことができると期待される。従来、がん罹患

情報に関しては、一部の都道府県で地域がん登録制度があったものの、本研究の対象者は全国に所在しているため、全員を対象としたがん罹患情報の把握は困難であった。しかしながら2016年1月に発足した全国がん登録制度⁶⁾では、全国に分布している放射線業務従事者のがん罹患を把握することが期待できる。放影協ではこのがん罹患情報を取得するための手続きを進めているところである。

系統誤差の1つである交絡への対処は、前述の新しい生活習慣等アンケート調査である。この質問項目はこれまでの調査を踏襲しているが、更に食事の傾向、企業規模等の社会経済状態に関する項目も増え、今後は放射線による健康影響を検討する上でより詳細に交絡因子を検討できることが期待される。もう1つの系統誤差である解析に使用した線量については、臓器線量の算出に関する先行研究⁷⁾等を参考として、死因別に異なる臓器線量を算出することを予定している。

参考文献

- 1) 田中司郎, 他, 放射線必須データ 32 被ばく影響の根拠(2016)
- 2) 柳川 洋, 他, 疫学マニュアル改訂6版(2003)
- 3) 柳川 洋, 公衆衛生マニュアル(1983)
- 4) (国研) 国立がん研究センター がん対策情報センター, 科学的根拠に基づくがん予防(2014)
- 5) UNITED NATIONS(2018)
- 6) 厚生労働省「がん登録等の推進に関する法律」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_toroku.html
- 7) I.Thierry-Chef, *Radiat. Res.*, **167**, 380-395(2007)

((公財)放射線影響協会放射線疫学調査センター)