

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11721

研究課題名（和文）低線量放射線リスク評価のための統計手法の開発

研究課題名（英文）Development of statistical methods for low-dose radiation risk assessment

研究代表者

古川 恭治（Furukawa, Kyoji）

久留米大学・付置研究所・教授

研究者番号：00416421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：医療、職業、環境などからの放射線被曝の機会が増えると共に、放射線リスクを正しく評価することが求められている。本研究は、疫学研究における、放射線リスクの正しい理解に適したモデリングの枠組みを開発した。そのためにまず、線量反応やリスクの経時変化のより詳細な評価を可能とする柔軟なリスク解析手法として、ポアソン生存時間回帰手法の定式化と推定性能の評価を行った。そして、放射線感受性の個人差など未観測因子による不均一性や競合リスクを含む複数の生存エンドポイント間の相関などの潜在的な問題に対処するために、ランダム効果（フレイルティ）を含む一般化線形混合効果モデルに拡張したリスク解析手法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、放射線リスク評価において、これまで十分に検討されなかった不確実性を持つ要因、特にリスクの経時変化と放射線感受性の個人差に焦点を当て、低線量被曝に伴うリスクの評価や予測に適した新しいモデリングと統計手法の開発を行った。本研究の成果は、低線量放射線リスクの評価結果に新たな知見を与え、安全で適切な放射線利用のための根拠に基づく意思決定のための有益な情報として、放射線防護への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：With increasing opportunities for radiation exposure from medical, occupational, and environmental sources, appropriate evaluation of radiation-associated risks is required. This study developed a modeling framework suitable for correct understanding of the radiation risks in epidemiological studies. First, we formulated the Poisson survival time regression method as a flexible risk analysis method that enables us to evaluate the dose response and the time-dependent pattern of risk in more detail and evaluated its estimation performance. To address potential problems such as heterogeneity due to unobserved factors such as individual differences in radiosensitivity and correlations among multiple survival endpoints including competing risks, we developed a risk analysis method extended to a generalized linear mixed effects model including random effects (frailty).

研究分野：生物統計学、疫学

キーワード：リスク解析 生存時間分析 Frailty model 放射線疫学 発がんモデル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医療、職業、環境などからの放射線被曝の機会が増えるとともに、放射線の健康への影響を正しく理解することが求められている。被曝による健康リスクについてのこれまでの知見は、主に原爆被曝者などの被曝集団の疫学調査から得られてきた。長期観察データに基づくリスク評価は、多くの複雑で不確実な問題を含み、特に注目される低線量域(主に 100mGy 未満)でのリスクの理解は依然として限定的である。低線量被曝に関連する比較的小さなリスクをより深く理解するには、背景因子やリスクモデルに含まれる多くの不確実性を適切に考慮したリスク評価手法の改善が不可欠である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、疫学研究に基づく放射線リスク評価において、これまで検証がほとんど行われなかった潜在的な不確実性の問題に対し、統計学的なアプローチで対処し、放射線の健康影響の理解により適したリスク評価手法を開発することであった。特に以下の 2 つの研究課題に焦点を当てて研究を遂行した。

#### (a) 被曝時年齢や到達年齢による影響修飾を含む柔軟なリスクモデリング

同じ線量レベルで被曝しても、被曝時年齢や被曝後の経過時間、さらに性別や生活習慣などによってリスクの大きさは変わり得る。このような他の因子や時間に伴うリスクの変化(影響修飾)の理解は、放射線防護の観点からも非常に重要である。本研究では、リスクの経時変化など影響修飾を含む線量反応関係を柔軟に記述できるハザードモデリングとリスク解析手法を開発し、その推定性能を評価することを第一の目的とした。

#### (b) 未観測因子による不均一性、生存エンドポイント間の相関を考慮したハザードモデル

線量や年齢が同じ条件で被曝しても、被曝に対する抵抗力が特に強い(弱い)人がいるなど、放射線影響には個人差があると見られる一方、通常の疫学研究では、そのような放射線感受性の個人差を直接表す因子は観測されない。一般に、未観測因子による個人差(フレイルティ)は、追跡時間とともにコホート内で抵抗力の強い人が支配的になることによる選択バイアスの原因となり、長期的な生存時間分析におけるリスク推定を歪め得ることが知られている。しかし、放射線疫学において、frailty が考慮されたことはほとんどなく、リスク評価への影響も不明である。さらに、放射線感受性の個人差は、複数のエンドポイント(がん部位)間で相関することが考えられ、その場合、あるがん部位の生存時間リスク解析において、他のがん部位の発生での打ち切りは informative となる。本研究では、このような潜在的な不確実性とフレイルティの問題に対処するための生存時間分析におけるランダム効果を考慮したリスク解析手法の開発を行った。

#### (c) リスク予測への適用と妥当性の評価

本研究で得られた知見を統合して得られたリスクモデルを用いて、低線量被曝の健康への総合的なインパクトを評価するための生涯リスク予測のシステムの構築を行った。

### 3. 研究の方法

研究課題(a)に関して、線量反応関係だけでなく、リスクの経時変化やその他の時間依存因子も含めた、より詳細なリスクモデルの記述を可能とする柔軟なリスク解析手法として、区分定数ハザード仮定に基づくポアソン生存時間回帰手法の定式化を行った。さらに、さまざまなベースラインハザード関数や時間依存、ランダム効果を含む状況を想定した仮定の下で、シミュレーションにより、本手法と Cox 回帰やパラメトリック手法など他手法との間で推定性能の比較を行った。

研究課題(b)に関して、ランダム効果(フレイルティ)を含む一般化線形混合効果モデルに拡張したリスク解析手法を開発した。潜在的な不確実性に対処するために、ランダム効果(フレイルティ)を取り入れた一般化線形混合効果モデルに拡張したリスク解析手法を開発した。

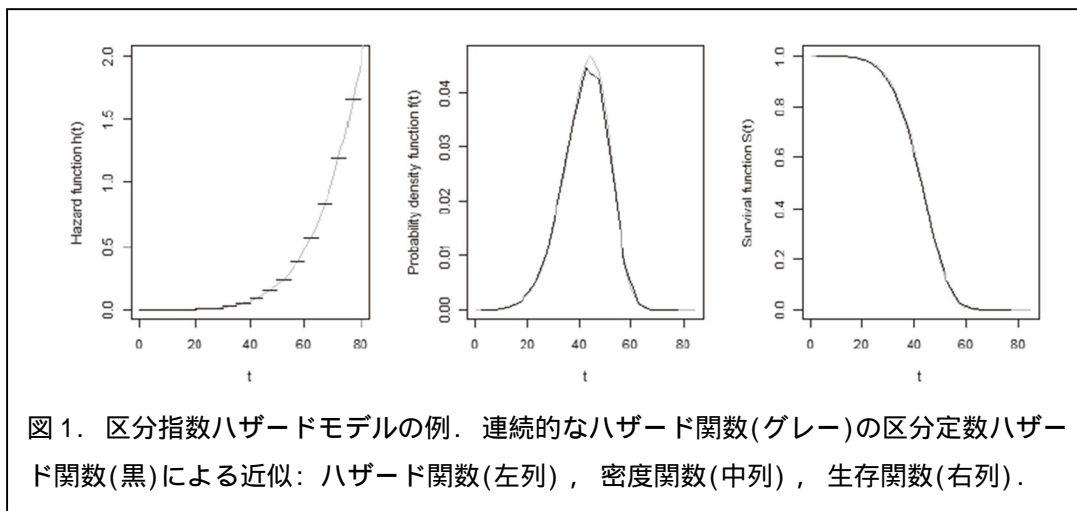
研究課題(c)に関して、主要な疫学データから推定されたリスクモデルを用いて、さまざまな被曝シナリオと特定の母集団のベースライン率に対応して生涯リスク計算を行うシステムを R パッケージにより開発した。そして、そのパッケージを用いて、日本における小児期の医療診断 CT 被曝集団に適用して脳腫瘍などの過剰症例数予測を行った。また、リスク予測結果の妥当性の検証について、クロスバリデーションなどに基づく評価方法について検討した。

### 4. 研究成果

#### (a) 被曝時年齢や到達年齢による影響修飾を含む柔軟なリスクモデリング

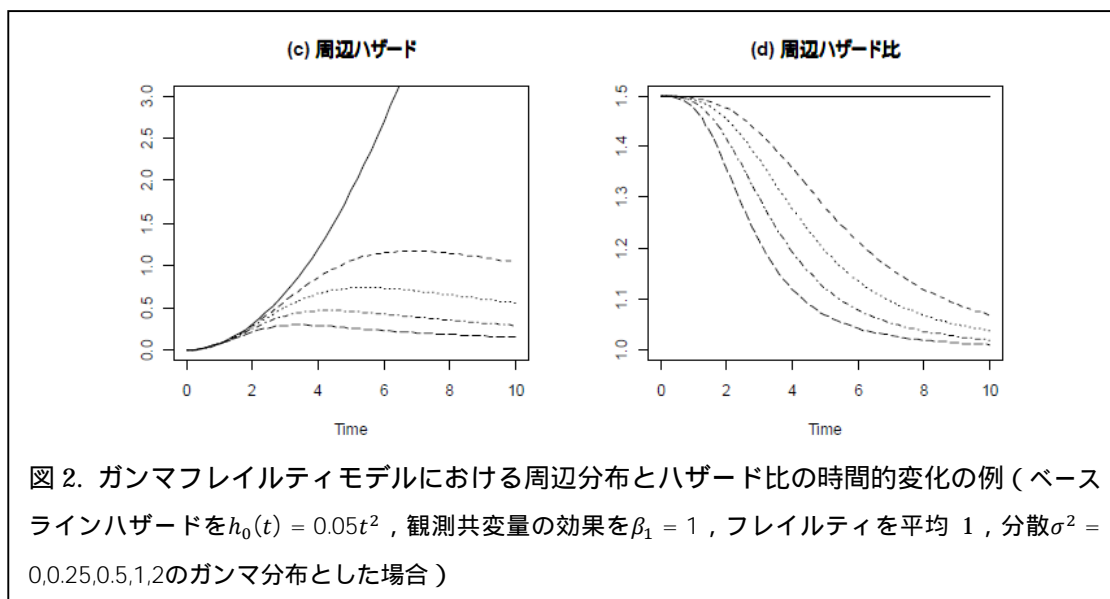
区分定数ハザードに基づくポアソン生存時間回帰手法を定式化し、その特徴と性質について調

べた。特に、主要時間スケール因子の層別化の影響と、時間依存共変量やランダム効果を含む場合の推定性能に焦点を当て、シミュレーションによってCox回帰など他手法との比較を行った。さらに、原爆被爆者研究の実データ解析を基に、ポアソン生存時間回帰が最も効果的とされる状況や今後の拡張について議論した(古川, 日本統計学会誌, 2023)。このアプローチは、Cox比例ハザード回帰などと比べて一般的ではないものの、ベースラインハザードの柔軟なパラメトリックモデリング(図1)、複数の時間依存共変量やランダム効果を含むモデルへの拡張を一般化



線形/非線形モデルの枠組みで行うことができるという利点があり、大規模コホートの長期追跡データ解析で有用であることを示した。

(b) 未観測因子による不均一性, 生存エンドポイント間の相関を考慮したハザードモデル  
放射線リスク評価における未観測不均一性(フレイルティ)の影響を調べるために、放射線に関連したがんリスク解析に適したフレイルティモデルを提案し、原爆被爆者のがん死亡あるいは、がん罹患データに適用しリスク評価を行い、未観測因子による不均一性のリスク推定への影響を調べた。その結果、放射線リスクの年齢依存性の一部は未観測不均一性によって説明可能であることを示した(2021年 International Biometrics Society Meetingにて発表)。次に、フレイルティのモデリングと推定を、ポアソン生存時間回帰に基づく一般化線形混合効果モデル(GLMM)の枠組みで行う手法とその多変量モデルへの拡張について論文にまとめ出版(古川, 日本統計学会誌, 2023)し、学会発表(2024年日本統計学会春季集会)を行った。また、二変量の競合リスクイベント間に相関を考慮したGLMMによる生存時間解析手法を提案し、シミュレーションにより有効性を示した(2024年日本統計学会春季集会)。さらに、循環器疾患リスク解析における未観測不均一性の影響を議論する国際共同研究(Simonetto et al., Sci Rep, 2022)に貢献し、フレイルティモデルの総説論文を執筆した(江村&古川, 計量生物学会誌, 2024出版予定)。図2.にこの総説論文で検討したフレイルティ効果の例を示す。このような frailty に起因し得る問題を慎重に考慮することは、疫学研究から観察された記述的なリスクの特徴に新しい観点からの解釈を与える可能性があり、潜在的なバイアスの程度の検証だけでなく、放射線発がん機序の理解にも繋がると思われる。



### (c) リスク予測への適用と妥当性の評価

放射線被ばくに起因する生涯リスクの計算を行うツールを統計ソフトウェア R によって開発し、パッケージ化と公開を行った。疫学研究などから得られたリスクモデルに加え、被曝状況(年齢、性別、被曝線量)、ターゲット母集団のベースライン率を指定することで、さまざまな被曝シナリオに関連したリスクの評価計算を可能とした。急性被曝だけでなく低線量率慢性被曝を含むさまざまなシナリオに対応して、最適なリスクモデルに基づいてリスク計算を行うことが可能となり、放射線被曝の健康への総合的なインパクトの評価に有用となる。このツールに関する論文を執筆し、出版した (Sasaki, Furukawa et al., J of Rad Prot Res, 2023)。また、このツールを用いて、日本における小児期診断 CT 被ばくの生涯リスク計算を行った結果(図 3)を論文にまとめ出版した(Kadowaki et al., Int J Cancer, 2021)。従来の生涯リスク方法と比べ、リスク推定の不確実性をより適切に考慮したモデルでリスク予測を行うことで、医療などでの放射線利用や職業などでの放射線防護における意思決定においてより信頼性のある有益な情報となり得ることを示した。また、リスクモデルの予測に対する妥当性の検証方法として、交差検証に基づく方法を考案し、原爆被爆者データの都市・暦年別交差検証に基づくモデル評価結果をまとめ、学会発表を行った(2023年日本保健物理学会研究発表会)。

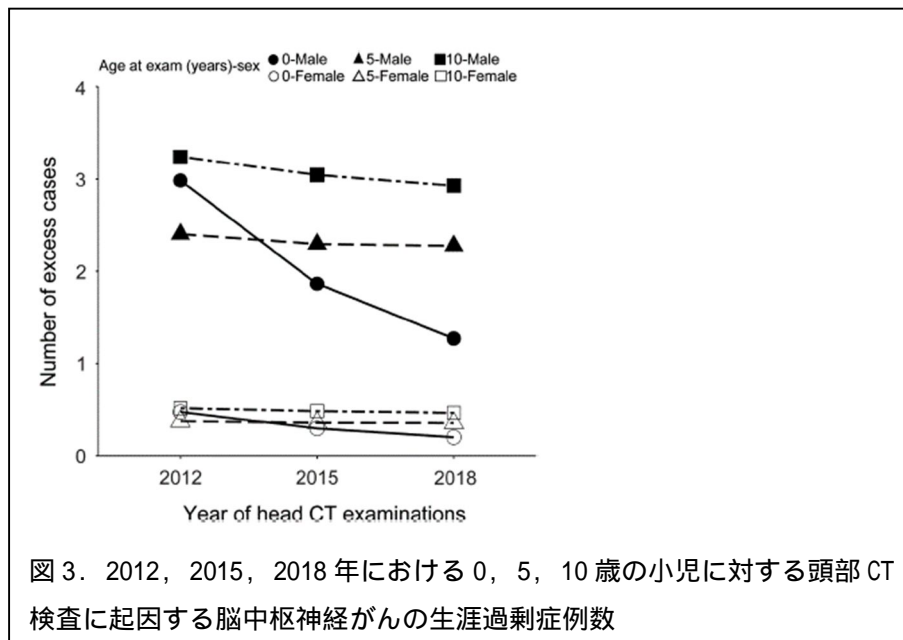


図 3. 2012, 2015, 2018 年における 0, 5, 10 歳の小児に対する頭部 CT 検査に起因する脳中枢神経がんの生涯過剰症例数

### 引用文献

江村剛志 & 古川恭治. フレイルティモデル -生存分析におけるランダム効果-, 計量生物学, 45(2), 2024 (To appear).

Sasaki M, Furukawa K, Satoh D, Shimada K, Kudo S, Takagi S, Takahara S, Kai M. SUMRAY: R and Python Codes for Calculating Cancer Risk Due to Radiation Exposure of a Population. Journal of Radiation Protection and Research 48(2) 90-99 2023.

古川恭治. ポアソン混合効果モデルによる生存時間分析: Survival analysis with Poisson random effect model. 日本統計学会誌, 52(2): p. 131-152. 2023.

Simonetto C, Rospleszcz S, Kaiser JC, Furukawa K. Heterogeneity in coronary heart disease risk. Scientific reports 12(1) 10131-10131 2022.

Kadowaki Y, Hamada N, Kai M, Furukawa K. Evaluation of the lifetime brain/central nervous system cancer risk associated with childhood head CT scanning in Japan. Int J Cancer. 148(10) 2429-2439, 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Michiya Sasaki, Kyoji Furukawa, Daiki Satoh, Kazumasa Shimada, Shin'ichi Kudo, Shunji Takagi, Shogo Takahara, Michiaki Kai	4. 巻 48
2. 論文標題 SUMRAY: R and Python Codes for Calculating Cancer Risk Due to Radiation Exposure of a Population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Protection and Research	6. 最初と最後の頁 90-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14407/jrpr.2022.00213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 古川恭治	4. 巻 52
2. 論文標題 ポアソン混合効果モデルによる生存時間分析: Survival analysis with Poisson random effect model.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本統計学会誌	6. 最初と最後の頁 131-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 江村剛志, 古川恭治	4. 巻 45
2. 論文標題 フレイルティモデル -生存分析におけるランダム効果-	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 to appear
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 古川恭治	4. 巻 52
2. 論文標題 ポアソン混合効果モデルによる生存時間分析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本統計学会誌	6. 最初と最後の頁 131-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11329/jjssj.52.131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Simonetto, Rospleszcz, Kaiser, Furukawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterogeneity in coronary heart disease risk	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-14013-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kyoji Furukawa, Tetsuji Ohyama	4. 巻 6
2. 論文標題 The Bayesian approach to evidence-based decision making	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci	6. 最初と最後の頁 457-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.997	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kadowaki Yuko, Hamada Nobuyuki, Kai Michiaki, Furukawa Kyoji	4. 巻 148
2. 論文標題 Evaluation of the lifetime brain/central nervous system cancer risk associated with childhood head CT scanning in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2429 ~ 2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件(うち招待講演 5件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 古川恭治
2. 発表標題 放射線関連がんリスクモデルの予測精度による評価.
3. 学会等名 日本保健物理学会第56回研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古川恭治
2. 発表標題 一般化線形混合効果モデルによる生存時間分析
3. 学会等名 第18回日本統計学会春季集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 寺西蓮、江村剛志、古川恭治
2. 発表標題 一般化線形フレイルティモデルを用いた多変量生存時間解析
3. 学会等名 第18回日本統計学会春季集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Furukawa, K.
2. 発表標題 Sex-related variation in radiogenic cancer risk
3. 学会等名 International Workshop on Individual Response to Ionizing Radiation, Stockholm (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古川恭治
2. 発表標題 ポアソン混合効果モデルによる生存時間分析
3. 学会等名 2022年度統計関連学会連合大会, 東京 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kadowaki, Y. and Furukawa, K.
2. 発表標題 Evaluation of the lifetime cancer risk associated with childhood CT scanning in Japan
3. 学会等名 Radiation Research Society Annual Meetings, Hawaii, US (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木、古川他
2. 発表標題 放射線被ばくに伴うがんリスクの推定コードの開発 (1) リスク計算の概要と特徴
3. 学会等名 第4回日本保健物理学会・日本放射線安全管理学会合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤、古川、甲斐、佐々木他
2. 発表標題 放射線被ばくに伴うがんリスクの推定コードの開発 (2) Rコード及びPythonコード
3. 学会等名 第4回日本保健物理学会・日本放射線安全管理学会合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 甲斐、佐々木、佐藤、古川他
2. 発表標題 放射線被ばくに伴うがんリスクの推定コードの開発 (3) 数値の検証と展望
3. 学会等名 第4回日本保健物理学会・日本放射線安全管理学会合同大会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 古川恭治
2. 発表標題 生存時間解析における未観測不均一性 - 長期疫学リスク評価での影響
3. 学会等名 2021年度統計関連学会連合大会 (online) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyoji Furukawa
2. 発表標題 Statistical issues in estimating factors affecting the individual response to radiation
3. 学会等名 The 2021 Western North American Region (WNAR) of the International Biometrics Society Meeting (online) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門脇ゆう子、古川恭治
2. 発表標題 小児期における頭部CT検査関連の 脳/中枢神経系がん生涯リスク予測
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会 (online)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 甲斐倫明、古川恭治
2. 発表標題 放射線防護のためのリスク予測の現状と課題
3. 学会等名 第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会 (online)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyoji Furukawa
2. 発表標題 Variation in radiation-associated cancer risks: evidence from Atomic-bomb survivors.
3. 学会等名 ICRP Workshop on factors influencing individual response to radiation and possibility of prediction (online) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kadowaki Y, Kai M, Furukawa K.
2. 発表標題 Impact of varying the assumptions and additional uncertainties in calculation of lifetime cancer risk associated with childhood CT scanning
3. 学会等名 第63回日本放射線影響学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関