

令和 3 年 8 月 16 日現在

機関番号：85401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18019

研究課題名（和文）測定誤差を考慮した低線量被曝影響の統計的評価

研究課題名（英文）Statistical evaluation of low-dose radiation effects allowing for measurement errors

研究代表者

三角 宗近（Misumi, Munechika）

公益財団法人放射線影響研究所・統計部・副部長

研究者番号：90457432

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：放射線疫学研究において放射線線量反応を推定する際、被曝線量の推定値に誤差がある場合、線量の値が小さい領域でも測定誤差を無視することなく補正することで線量反応曲線の形に影響があるかを調べた。原爆被曝者の疫学データの設定を基にしたシミュレーション研究により、測定誤差が線量反応曲線の形に影響すること、そして、線量推定値の誤差の補正方法によって推定される線量反応の形に違いが出ることを示した。さらに、その結果に基づいた議論を通して、国際放射線防護委員会（ICRP）の委員と共同で、今後、放射線防護の議論で重要な資料となり得る、世界各国の集団における放射線の生涯リスクを予測する論文を作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、低い線量域でも被曝放射線量推定値の測定誤差の影響を補正する必要性と、測定誤差の線量反応曲線の形への影響も考慮した解析が必要であることを示した。原爆被曝者の研究は放射線による死亡やがん罹患リスクの量反応曲線を直線で考える根拠となってきた。その最新のがん罹患率の線量反応にこれまでの報告と異なる結果が出たことについて、シミュレーションによって説明する試みを紹介することで、放射線影響研究の研究者と議論した。その結果として、国際放射線防護委員会（ICRP）の主要メンバーと放射線防護基準の議論で資料となる科学論文を発表した。

研究成果の概要（英文）：In radiation epidemiology, when the radiation dose-response is estimated using the radiation dose estimate with measurement errors, the shape of the dose-response curve is affected by correcting the measurement error without ignoring it even in the low dose range. Simulation studies based on the setting of epidemiological data of Atomic bomb survivors show that measurement errors affect the shape of the dose-response and that the estimated shape of the dose-response could be different by the methods for the measurement error correction. Furthermore, through discussions based on the results, in collaboration with members of the International Commission on Radiological Protection (ICRP), a paper that predicts the lifetime risk of radiation in populations around the world, which can be an important source for future radiation protection discussions, has been published.

研究分野：生物統計学

キーワード：放射線疫学 測定誤差 統計的方法 線量反応

1. 研究開始当初の背景

観察研究におけるリスク評価では、危険因子への曝露量を正確に測定できないことが多く、データ(変数)に測定誤差を含むことが多い。変数に測定誤差を含む場合、統計解析に用いる回帰モデルの推定値にどのような影響が起こるかは数理統計学の分野で研究され、疫学などの観察研究のデータ解析で応用されている。もっとも有名な測定誤差の影響としては、回帰分析による係数の過小推定による危険因子の影響の過小評価であり、原爆被爆者における放射線の長期的影響の追跡研究では、放射線リスクの過小評価を避けるため、古くから測定誤差を考慮した統計解析手法を提案し、適用してきた。原爆被爆者の研究では、被爆者一人ひとりの被爆位置とその場所における遮蔽を考慮して推定された被曝線量を基に被曝線量を推定しているが、聞き取り調査で得た被曝時の位置や遮蔽の情報には不確実なことがあり、線量推定値の誤差も推定されている。1950年から追跡が行われている寿命調査集団の研究結果は、世界の放射線防護基準の科学的根拠として活用されているが、低線量域(主に100mGy以下)でのがんの罹患や死亡リスクの有無について明確に言及できないとしている。また、低線量域の線量推定値について補正が行えず、現在ではある線量より低い線量推定値を持つ対象者については測定誤差の補正が行われていない(Misumi et al. *Journal of the Royal Statistical Society, series C.* 2018; 67(1):275-289)。どの程度の線量からリスクがあるか、という科学的な評価は、考えられる測定誤差の影響を適切に考慮・修正して慎重に行われる必要があり、原爆被爆者研究での低線量域のリスク推定の測定誤差の影響について統計学的に評価し、適切な分析手法を検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、回帰分析において、低い線量での測定誤差の影響を評価し、リスク推定を行う際に測定誤差を補正する手法として、最適な方法を検討・開発することである。また、その手法を適用してどの程度の低い線量から放射線被曝に関連したがん罹患および死亡リスクの増加が見られるかを示す統計的手法を開発・提案し、実際の放射線疫学データに適用することが目的である。

3. 研究の方法

観測された変数に測定誤差を考慮して回帰分析を行うために数理統計学で考えられている測定誤差には、ランダムな誤差として捉える古典的誤差と言われる誤差と、データをグループ化したり、共通する要因でまとめたりすることで個人のデータが正確でなくなる Berkson 誤差という2種類がある。原爆被爆者の被曝線量推定値は、被曝時の位置について被爆者の記憶が曖昧であったり、調査の際に誤った情報が入力されていたりした場合を想定した古典的誤差、線量推定体系の中で遮蔽の影響を考える際に、同じ遮蔽状況の対象者に共通の物理学的な計算方法を適用することで、Berkson 誤差を含むと仮定する。古典的誤差の程度については、被曝位置の聞き取り調査において複数回回答している対象者の位置の違いを数値化し、誤差の大きさを推定している。物理学の理論から、爆弾からの距離が大きくなれば被曝線量は小さくなり、それぞれの測定誤差について、線量推定値に比例して測定誤差も大きくなることが知られている。そのため、本研究では、まず、線量が低いと誤差も小さくなると考えられている低線量域でも測定誤差の補正が必要かどうかを検討することを考えた。ただし、低い線量のみで検討するのではなく、原爆被爆者の研究で行っているような低い線量の対象者で補正を行わないという方法と、すべての線量で補正を行う場合の違いを比較した。その際、現在物理学の理論・式に基づいて推定されている測定誤差の大きさをもとにその前後で大きさを変え、複数のシナリオを検討した。特に、低い線量で線形 - 2 次の線量反応曲線を想定した場合に焦点を当てた。次に、測定誤差の影響を低い線量でも一様に補正する方法として、原爆被爆者の研究で古くから用いられている回帰較正法(Pierce et al. *Radiation Research.* 1990; 123:275-284)とその拡張、さらにはシミュレーション外挿(Cook and Stefanski, *Journal of the American Statistical Association,* 1994; 89:428,1314-1328)を線形 - 2 次の線量反応曲線で適用できるように拡張し、比較することを考えた。

4. 研究成果

本研究で行ったシミュレーションは、40th Annual conference of the International Society for

Clinical Biostatistics、WNAR (Western North American Region of the International Biometric Society) 2019 annual meeting および統計関連学会連合大会といった国内外の生物統計学の学会で講演し、測定誤差を含むデータを解析する方法論について研究する生物統計学専門家と意見を交わし、原爆被爆者の疫学研究が生物統計学者にとって魅力的なものであることを広く伝えた。研究代表者は、所属研究機関の予算において国際ワークショップ「放射線疫学における測定誤差：現在の方法論とその先」(2020年3月5-6日、新型コロナウイルス感染症拡大予防のため中止)を企画したが、この学会をきっかけに議論を交わした研究者を中心に講演者を世界中から集めた。また、統計学的な側面だけでなく、リスク解析・放射線影響研究の国際学会(SRA(Society for risk analysis) 2018 annual meeting)で講演したことで、リスクを研究する専門家の意見を得て、さらに原爆被爆者の疫学研究の今を化学物質や化粧品などのリスク研究を行っている研究者と共有した。

一方で、本研究実施期間中の2019年に、Cologne et al *Radiation Research*. 2019; 192(4):388-398.が発表されるなど、原爆被爆者の最新の全固形がん罹患率の論文(Grant et al. *Radiation Research*. 2017; 187(5):513-537.)で報告された男性のがん罹患率の放射線線量反応がこれまで通説であった線形とは異なる結果になったことについて、検討を行う研究が出始めた。原爆被爆者の疫学研究では、2017年の研究から、それまで用いていた放射線線量推定値の計算のもとになる原爆被爆者の被曝時の座標や地図のゆがみを補正した新しい線量を用いている。さらに、低線量域において線量推定値の誤差の補正が行われていないことを測定誤差モデルの研究者の立場で検討することで、放射線疫学および放射線防護のコミュニティにメッセージを伝えられると考え、放射線影響研究者の学会(16th International Congress of Radiation Research)において、本研究のシミュレーション結果を発表した。その際、同じセッションで講演を行い、本研究の結果を聞いていた国際放射線防護委員会(ICRP)の委員、Mark Little博士と、博士がそれまで行っていた研究の方向性を議論することになり、直線ではなく曲線への線量推定値の誤差の影響を評価することの重要性を理解して頂いた。これを機に、ICRPのタスクグループで放射線防護基準を検討する主要な委員と広く議論を行うことになり、同博士らと共著論文を発表した(Little, Pawel, Misumi, et al. *Radiation Research* 2020; 194(3):259-276.)。英国をはじめ、多くの国の放射線被曝の生涯リスクを計算し、放射線防護基準の議論の主要な資料となる論文に貢献することとなった。この論文のきっかけになった本研究のシミュレーション結果をもとに、論文を作成中である。

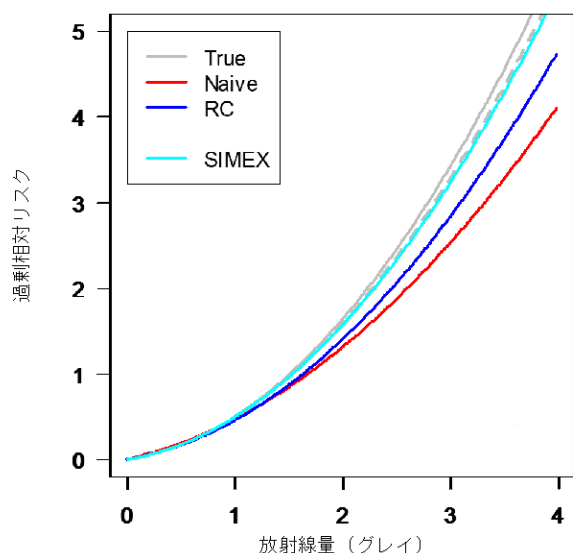


図1 線量反応のシミュレーション結果の一部。

線形 - 2 次の線量反応を仮定して、放射線量に測定誤差を含まない場合 (True) 測定誤差を含めて補正しない場合 (Naive) 原爆被爆者の研究で用いられている回帰較正法を用いて測定誤差を補正した場合 (RC) とシミュレーション外挿法を適用した場合 (SIMEX) を比較した。実線は500回のシミュレーションの平均値、点線はデータを発生した式によって描いた曲線。

<参考文献>

Misumi M, Furukawa K, Cologne JB, Cullings HM. "Simulation-extrapolation for bias correction with exposure uncertainty in radiation risk analysis utilizing grouped data", *Journal of the Royal Statistical Society, series C (Applied Statistics)*, 2018; 67(1):275-289.

Pierce DA, Stram DO, Vaeth M. "Allowing for Random Errors in Radiation Dose Estimates for the Atomic Bomb Survivor Data", *Radiation Research*, 1990; 123:275-284

Cook JR and Stefanski LA. "Simulation-Extrapolation Estimation in Parametric Measurement Error Models", *Journal of the American Statistical Association*, 1994; 89:428,1314-1328.

Cologne JB, Kim J, Sugiyama H, French B, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. "Effect of Heterogeneity in Background Incidence on Inference about the Solid-Cancer Radiation Dose Response in Atomic Bomb Survivors", *Radiation Research*, 2019; 192(4):388-398.

Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. "Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009", *Radiation Research*, 2017; 187(5):513-537.

Little MP, Pawel D, Misumi M, Hamada N, Cullings HM, Wakeford R, Ozasa K. "Lifetime Mortality Risk from Cancer and Circulatory Disease Predicted from the Japanese Atomic Bomb Survivor Life Span Study Data Taking Account of Dose Measurement Error", *Radiation Research*, 2020; 194(3):259-276.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mark P Little, David Pawel, Munechika Misumi, Nobuyuki Hamada, Harry M Cullings, Richard Wakeford, Kotaro Ozasa	4. 巻 -
2. 論文標題 Lifetime mortality risk from cancer and circulatory disease predicted from the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study data taking account of dose measurement error	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 -
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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Munechika Misumi
2. 発表標題 Statistical evaluation of low dose radiation dose-response allowing for measurement errors
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mark P Little, Munechika Misumi, Kotaro Ozasa, Eric J Grant
2. 発表標題 Bayesian dosimetric error models fitted to Japanese A-bomb Life Span Study mortality data and predicted population cancer and non-cancer risk
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munechika Misumi
2. 発表標題 Consideration of low-dose radiation risk in the presence of measurement error from a statistical perspective
3. 学会等名 5th International Symposium on Radiation Protection (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munechika Misumi
2. 発表標題 Measurement error correction for radiation risk estimation in atomic bomb survivor studies
3. 学会等名 WNAR (Western north American region of the International Biometric Society) annual meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munechika Misumi
2. 発表標題 An evaluation of measurement error correction in radiation risk analysis focusing on low dose exposure
3. 学会等名 SRA(Society for risk analysis) 2018 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Munechika Misumi
2. 発表標題 Statistical evaluation of low dose radiation dose-response allowing for measurement errors
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munechika Misumi
2. 発表標題 Evaluation of measurement error in radiation dose estimate for dose-response modeling of cancer risk
3. 学会等名 40th Annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------