

変化係数曲面を用いた広島原爆被爆者におけるリスク地図の推測

富田哲治*, 佐藤健一, 大谷敬子, 大瀧慈

広島大学 原爆放射線医学研究所 計量生物研究分野

*Email: ttetsuji@hiroshima-u.ac.jp URL: http://home.hiroshima-u.ac.jp/ttetsuji/

研究目的

放射線被曝はがん等の罹患・死亡のリスクを高める要因であり、その影響を定量的に評価することは重要な課題である。原爆被爆者の原子爆弾から受けた放射線曝露量は、“放射線の影響は爆心からの距離とともに同心円状に減少する”という仮定のもと、被爆距離と遮蔽状況から推定された“直接的な”被曝線量が用いられた。直接的な被曝とは、原子爆弾炸裂時に放出された放射線から直接受ける曝露のことを指す。一方、残留放射線や黒い雨(原子爆弾炸裂後に降ったとされる放射性物質を含んだ黒色の雨)等からの2次的な被曝を、ここでは“間接的な”被曝と呼ぶことにする。原爆被爆者に対するこれまでの罹患・死亡リスク解析は、直接被曝に関するもののみであり、間接被曝の影響は無視されてきた。本研究では、間接被曝の影響がどの程度あったかを検証するために、被曝線量の代わりに原爆被爆者の被曝時所在地の情報を用いて、被曝時所在地毎にリスクの定量的評価を行うためのリスク評価法を開発し、リスクの地理分布が視覚的に理解しやすいリスク地図を作成することを目指す。また、統計学的な観点から、間接被曝のがん等の罹患・死亡リスクへの影響の有無の検証も行う。

データ

広島大学原爆放射線医学研究所の広島原爆被爆者データベース(ABS)に1970年1月1日の時点で生存・登録されている被爆者(157,327人)で、被曝時所在地の座標(u,v)が分かっている37,382人を解析対象のコホート集団に設定し、2010年12月31日まで履歴を追跡した。生存時間解析を行うにあたって、全死亡(19,119人)をエンドポイントとし、2010年12月31日の時点での生存者および転出・中途脱落など(18,263人)をセンシングとして扱った。また、調整因子として、性別(sex;女性ならsex=0,男性ならsex=1)、被曝時年齢(atb)、直接被曝線量(dose)および遮蔽状況(shielding)を用いた。図1は、広島市の地図上に被曝時所在地をプロットした図であり、中心が爆心である。更に、地点毎の平均被曝線量(Gy)を等値線図で描いた。直接被曝線量は「放射線の影響が爆心からの距離とともに同心円状に減少する」という前提のもと、爆心からの距離と遮蔽状況を用いて推定されることから、右図の等値線図もほぼ同心円状になっている。

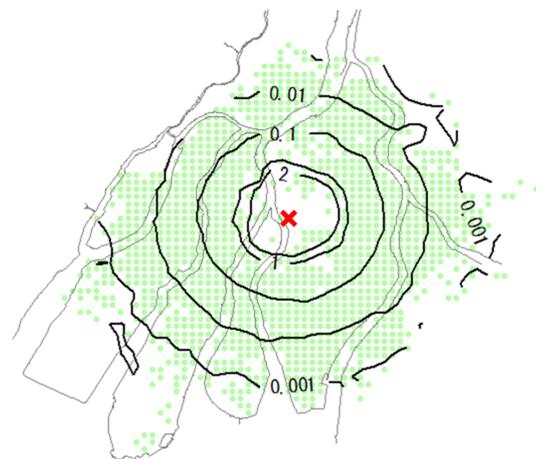


図1. 被曝時所在地および各地点の直接被曝線量の平均値を等値線図で描いた広島市の地図。

ハザードモデル (1)

$$h(t|u,v) = h_0(t|shielding) \exp(\beta_1(u,v) + \beta_s \times sex + \beta_a \times atb)$$

$\beta_1(u,v)$ → “直接被曝 + その他要因”による死亡リスクを表す回帰係数

性別(sex)と被曝時年齢(atb)の回帰係数 β_s, β_a は地点に依らず共通と仮定

被曝時所在地毎に推定した $\exp(\hat{\beta}_1(u,v))$ を用いて死亡リスクの等値線図を描き、リスク地図を推定

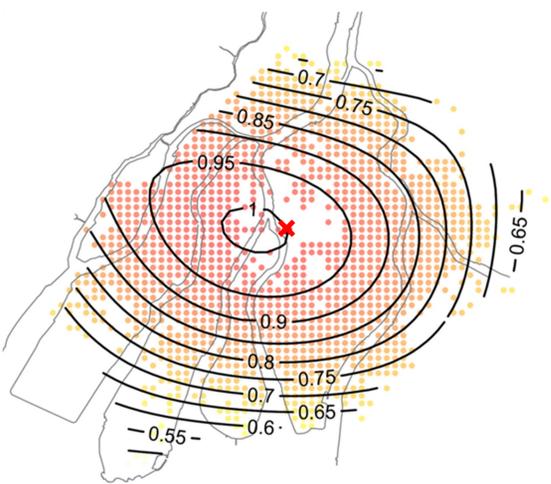


図2. 被曝時所在地毎に推定した死亡リスクの等値線図(リスク地図)。直接被曝およびその他の要因の総合的な影響を示した地図といえる。

ハザードモデル (2)

$$h(t|u,v) = h_0(t) \exp(\beta_1(u,v) + \beta_s \times sex + \beta_a \times atb + \beta_d(t, atb) \times dose)$$

$\beta_1(u,v)$ → “その他要因”による死亡リスクを表す回帰係数

$\beta_d(t, atb)$ → “直接被曝”に関する線量反応関係を表す回帰係数

$\exp(\hat{\beta}_1(u,v))$ に基づくリスク地図の推定

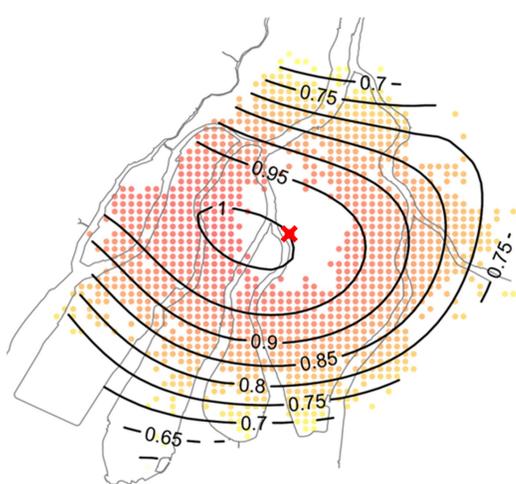


図3. 直接被曝の影響では説明できないその他の要因の死亡リスクへの影響に関する地理分布を描いたリスク地図。

$\exp(\hat{\beta}_d(t, atb))$ に基づく線量反応関係の推定

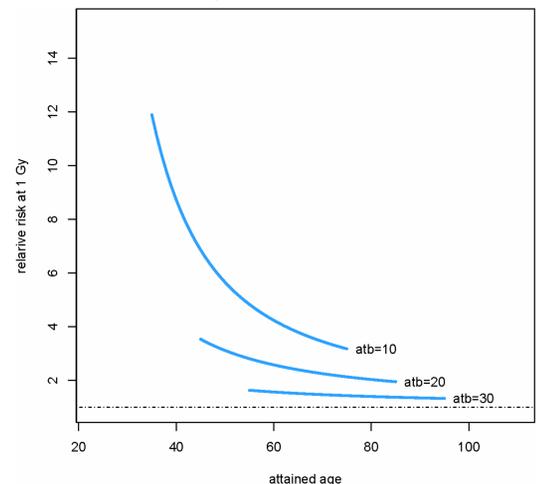


図4. 直接被曝線量に関する線量反応関係を示した図。1Gyの被曝に対する相対リスクと到達年齢の関係を被曝時年齢別に描いてある。

変化係数曲面の推定法

ハザードモデル(1)において、変化係数曲面 $\beta_1(u,v)$ の形状が未知母数 θ と q 個の基底関数 $x(u,v)$ の一次結合 $\beta_1(u,v) = \theta'x(u,v)$ で表されるクラスを考え、未知母数 θ, β_s, β_a をコックスの部分尤度法:

$$\prod_{i \in I} \frac{\exp(\theta'x(u_i, v_i) + \beta_s \times sex_i + \beta_a \times atb_i)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\theta'x(u_j, v_j) + \beta_s \times sex_j + \beta_a \times atb_j)}$$

により推定する。変化係数曲面の形状を規定する基底関数には、に関する2次多項式基底: $x(u,v) = (u, v, u^2, v^2, uv, u^2v, uv^2, u^2v^2)'$ を用いた。 $\hat{\theta} \rightarrow N(\theta, \Omega)$ より、 $\hat{\beta}_1(u,v) = \hat{\theta}'x(u,v)$ の同時信頼区間の構築や、変化係数曲面の形状に関する仮説検定を行うことも可能である(富田ら, 2010)。ハザードモデル(2)では、更に線量反応関係 $\beta_d(t, atb)$ を発がんの数理モデル(大瀧, 2007)を用いて、 $\beta_d(t, atb) = (\lambda_d + \lambda_a \times atb) / t$ と記述し、時間依存共変量がある場合の拡張コックス回帰の要領で $\theta, \beta_s, \beta_a, \lambda_d, \lambda_a$ の推定を行う。

変化係数曲面に関する一様性の検定

変化係数の形状に関する一様性の仮説:

$$H_0: \beta_1(u,v) = \text{const. for } \forall (u,v) \in R^2$$

の検定について考える。変化係数曲面の推定量に関する不等式(Satoh and Yanagihara, 2011; 佐藤ら, 2009; 富田ら, 2010):

$$\sup_{(u,v) \in R^2} \frac{\{\hat{\beta}_1(u,v) - \beta_1(u,v)\}^2}{\hat{\sigma}(u,v)} \leq T(\theta) \sim \chi_q^2$$

を用いることで、容易に可能である。ただし、 $\hat{\sigma}(u,v) = x(u,v)' \hat{\Omega} x(u,v)$, $T(\theta) = (\hat{\theta} - \theta)' \hat{\Omega} (\hat{\theta} - \theta)$ である。一様性の仮説検定には、帰無分布が漸近的に χ_q^2 に従う検定統計量 $T(\theta)$ を用いる。表1はリスク地図(図2,3)に関する一様性の検定結果であり、いずれも棄却された。

表1. リスク地図に関する一様性検定結果

	検定統計量	p値
リスク地図(1) 直接被曝 + その他要因	146.34	<0.0001
リスク地図(2) その他要因	77.10	<0.0001

結論

ハザードモデルに位置とともに変化する回帰係数(変化係数曲面)を導入し、広島原爆被爆者コホートにおける死亡リスクを被曝時所在地毎に推定し、リスク地図を作成することで、死亡リスクの地理分布の視覚化を行った。従来の解析は、直接被曝線量との線量反応関係に焦点を当てたものが多く、間接被曝の影響は無視されていた。本研究では、推定されたリスク地図を用いて、間接被曝の影響の有無について検討を行った。

もし、間接被曝の影響が直接被曝に比べて無視できる程度であれば、リスク地図の形状は直接被曝線量の地理分布(図1)と同様な同心円状に近い形になることが予想されるが、推定結果は北西地域に歪んだ同心円状とはいえない形状であった。このことから、直接被曝では説明できない他の要因の影響が無視できない程度あることが示され、黒い雨などの間接被曝の死亡リスクへの影響が示唆された。

参考文献

- 大瀧: 発がんの数理モデル, 数学セミナー(2007年2月号), 46, 33-39, 2007.
- Satoh and Yanagihara: Estimation of varying coefficients for a growth curve model, Amer. J. Math. Management Sci., 2011, (in press).
- 佐藤, 柳原, 加茂: 離散分布の経時測定データにおける線形な変化係数の推測について, 応用統計学, 38, 1-11, 2009.
- 富田, 佐藤, 大谷, 佐藤, 丸山, 川上, 星, 大瀧: 広島原爆被爆者コホートにおける被曝時所在地に基づく死亡危険度地図作成の試み, 長崎医学会誌, 85, 185-188, 2010.
- Tonda, Satoh, Otani, Sato, Maruyama, Kawakami, Tashiro, Hoshi and Ohtaki: Statistical analysis of spatial survival data and its application to the cohort study of Hiroshima atomic bomb survivors, 2011, (submitted).
- 富田, 佐藤, 柳原: 空間データに対する交互作用モデルを用いた変化係数曲面の推測について, 応用統計学, 39, 59-70, 2010.