ICRP TG91のドラフトに関する合同シンポジウム

# 6. 疫学研究 --- 低線量効果

# 7. 生物学的機構モデルを用いた研究

古 川　恭 治

久留米大学 バイオ統計センター
Biostatistics Center, Kurume University
久留米大学
KURUME UNIVERSITY
KURUME UNIVERSITY
志は時を越えて。
100th Anniversary

# 6. 疫学研究 --- 低線量効果

Epidemiological studies – low dose effects

6.1. 序文

6.2. 線量反応の形状に関する科学的証拠

6.3. LSS 死亡率データの曲率解析

6.4. UNSCEAR アプローチの最新情報

6.5. 結論

# 6.1. 序文
Introduction

本章の目的：低線量効果(LDEF)の推定のための情報提供

→ 低線量域と全線量域における線量反応傾きの比較により推定(次頁)

本章の内容

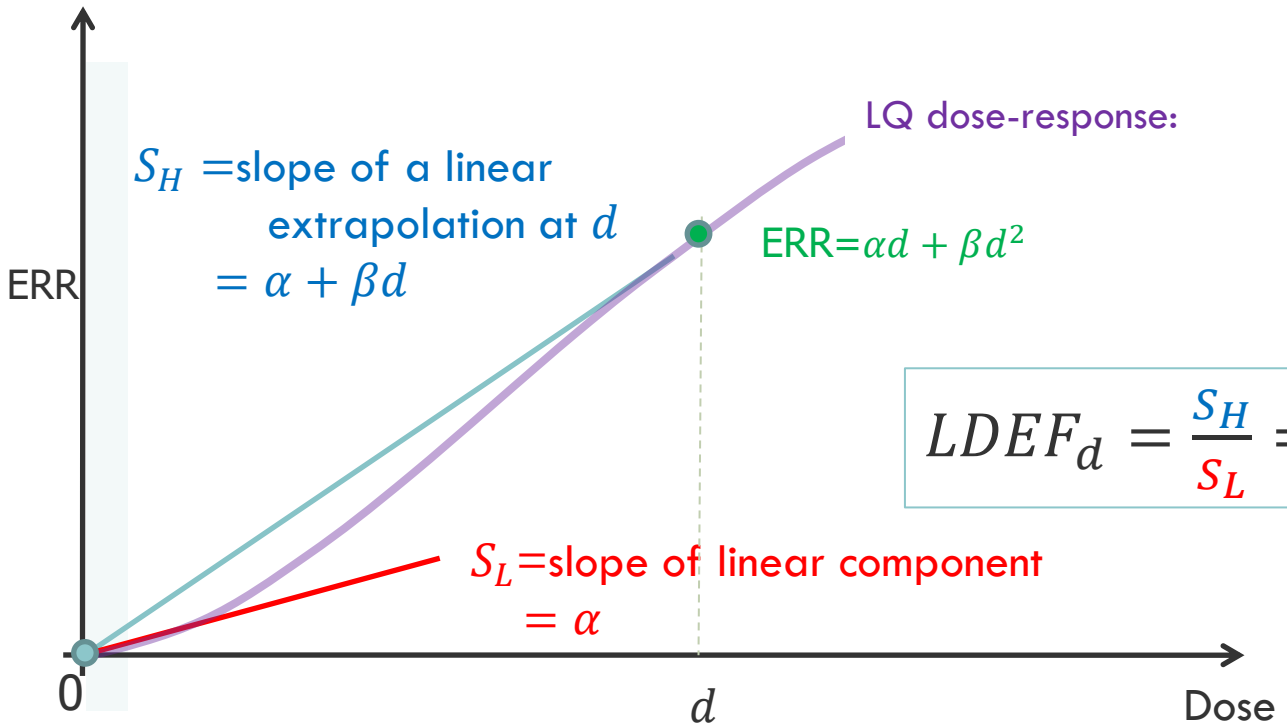
1. 線量反応の形状に関する疫学的エビデンスのレビュー(6.2)
2. LSSデータ再分析 → がん部位別の線量反応曲率の推定 (6.3)
3. 生涯リスク予測 (6.4)
   - LSSから推定された線形二次モデルを基に,
   - 英国の一般集団に対し, UNSCEAR2006のアプローチを適用して,
   - REID (放射線被ばくに起因する過剰死亡リスク), YLL(寿命短縮)を計算

# LDEFと曲率の関係

☆

LDEF: The ratio of the slope of a linear extrapolation at a certain dose of an LQ dose–response curve for acute exposure, and the slope of the linear component of this model.

「急性被ばくのLQ線量反応の ある線量の値における線形外挿の傾き と 線形項の傾き の比」(Ruhm et al., IJRB 2015)




$$LDEF_d = \frac{S_H}{S_L} = 1 + \frac{\beta}{\alpha} d$$

曲率(β/α)>0 → $LDEF_d > 1$

# 6.2. 線量反応形状に関する科学的エビデンス

Scientific evidence on shape of dose response from epidemiological studies

## 原爆被爆者LSS研究

- 過去の長い間, LSSがんデータの線量反応関係は線形閾値なしモデルが最も当てはまりがよいとされてきた（白血病, 非悪性黒色腫を除く）
- 最近になって, 全固形がんにおいて線量反応の上方湾曲を示唆（次頁）
  - 罹患率では, 男性においてのみ (Grant et al., 2017)
  - 死亡率では, 男女ともに (Brenner et al., 2022)
- 曲率に影響する部位の詳細な分析 (Cologne et al., 2019)
  - いくつかの部位の除外 → ERR推定値には影響は少ないが, 線量反応の曲率に影響
  - 影響力を持つとみられる部位： 脳/中枢神経, 食道, 甲状腺, 骨, 非悪性黒色腫
  - 個々のがんのバックグラウンド率の不均一性が曲率に影響？
  - 「”全固形がん”よりもがん部位の適切なグループ分けに基づくリスク評価が好ましい」
- 個別の固形がん部位に関するLSSデータからは, いずれの部位(罹患,死亡とも)も線量反応の線形性からの逸脱は認められず

# LSS全固形がん(1958-2009): 線量反応推定(30歳で被ばく後の70歳時でのERR)

死亡率　　罹患率

Female

Male

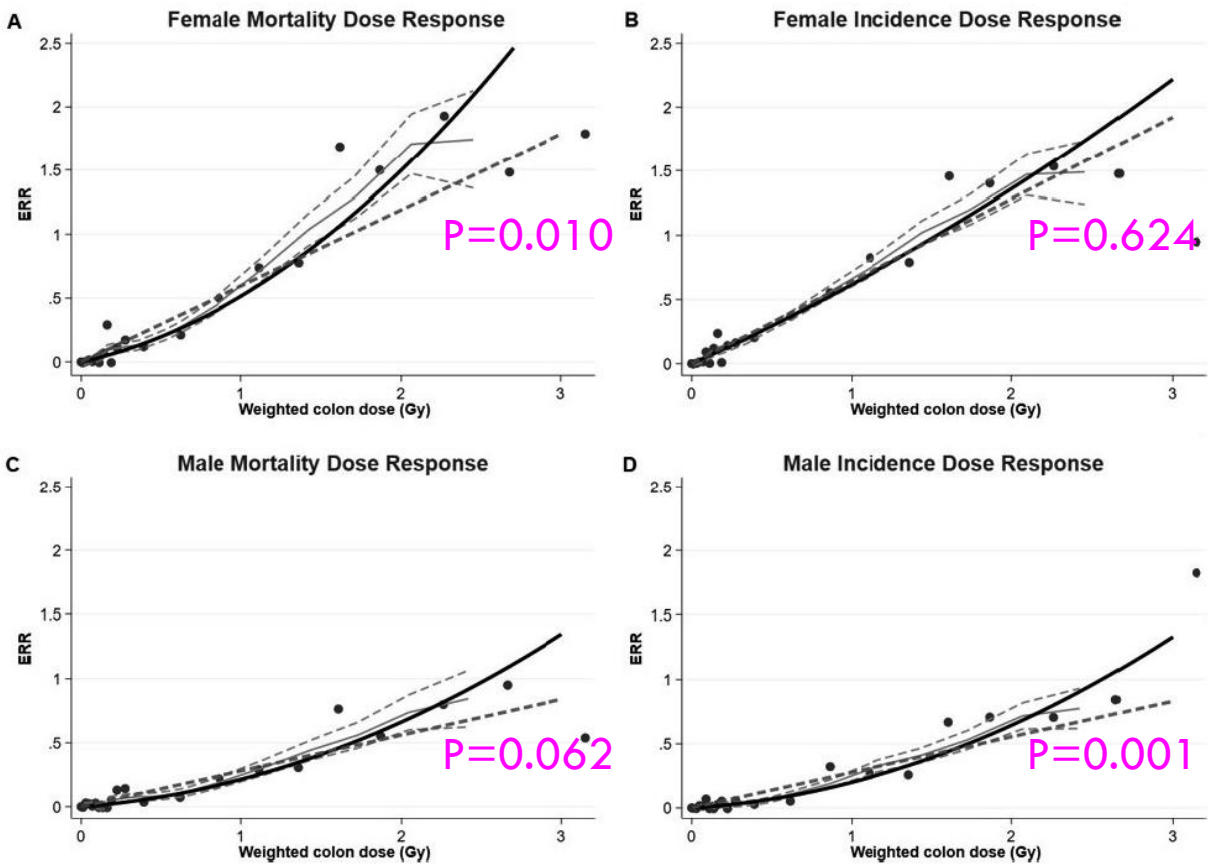



**FIG. 2.** All solid cancer mortality and incidence dose responses for males and females (full dose range) in the LSS, 1958–2009. Shown are categorical excess relative risk (ERR) points (black circles), fitted linear-quadratic (thick-black solid lines) and linear dose-response functions (thick-gray dashed lines), and nonparametric smoothed estimates (thin-gray solid lines) with pointwise 95% confidence intervals (thin-gray dashed lines) for females (panels A and B) and males (panels C and D). The ERR are shown for subjects at attained age 70 after exposure at age 30 years.

Figure 2. Brenner et al., Radiat Res 2022

# 6.2. 線量反応形状に関する科学的エビデンス(2)

## 100mSv以下の放射線関連がんリスク

- Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC):
  - 小児がん患者の大規模症例対照研究(Stewart et al., 1956)
  - 母親子宮内X線被ばくによるがんリスク示唆（LSS胎内被ばく研究とは対照的）
- INWORKS
  - 英米仏原子力作業者の大規模プール解析 (Richardson et al., 2015, 2023)
  - 低線量(0-50mGyなど)に限定した解析においても有意な過剰リスク
- LSS全固形がん罹患率解析
  - 0-100mGyにおいて有意なリスク (Grant et al., 2017)
- 小児被ばくの甲状腺がんリスクのプール解析
  - 小児期に被ばくした９コホートのプール解析 (Lubin et al, 2017)
  - 0-200mGyのおける有意な線量反応, 線形性からの逸脱なし
- メタ解析
  - 平均線量<100mGyの26研究から有意な固形がん過剰リスク(Hauptmann et al., 2020)
  - 小児期被ばく<100mGy：脳CNS,甲状腺がん, 白血病の過剰リスク(Little et al, 2022)
- “… growing evidence for doses below 100 mGy” (Ruhm et al., 2022)

# INWORKS

☆

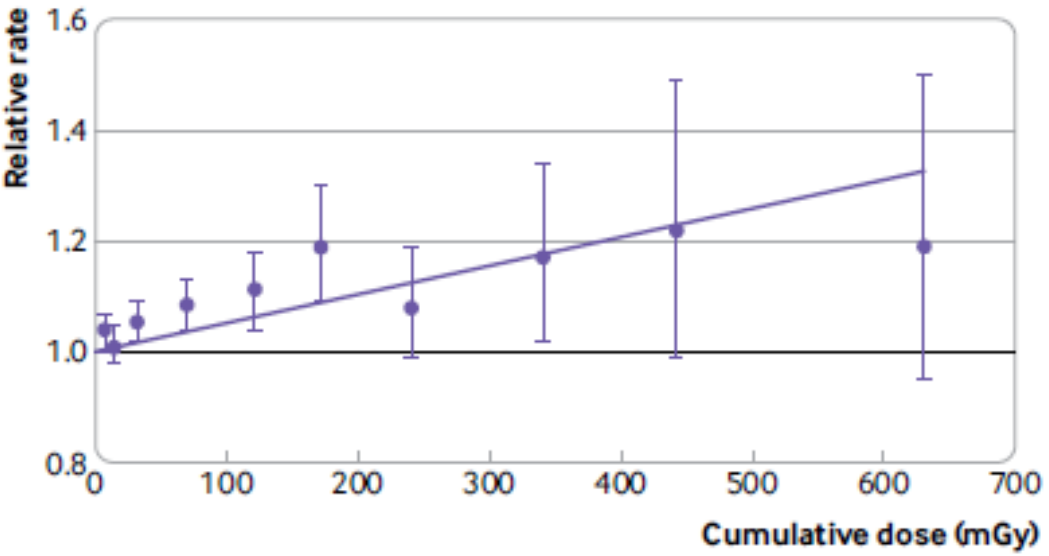
Table 2 | Estimates of excess relative rate (ERR) per Gy for death due to specific outcome categories in INWORKS

| Category | Deaths | ERR per Gy* (90% CI) |
|---|---|---|
| All cancer | 31 009 | 0.53 (0.30 to 0.77) |
| Solid cancer | 28 089 | 0.52 (0.27 to 0.77) |
| Solid cancer other than lung | 19 823 | 0.46 (0.18 to 0.76) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 4205 | 0.12 (−0.43 to 0.68) |

Richardson et al., BMJ 2023

- 全がん, 固形がん, 肺がんを除く固形がん, いずれも有意なERR/Gy
- 固形がんERR/Gy=0.52
- 喫煙の交絡の可能性は低い
  - 肺がんを除いてもERRは大きく変わらず
  - 慢性閉塞性肺疾患(COPD)のERRは小さく有意ではない

固形がん線量反応



# 6.2.線量反応形状に関する科学的エビデンス(3)

## 潜在的なしきい値の議論

- 過剰がんリスクが観察されない線量以下におけるしきい値の可能性, hormetic影響についての科学的議論がなされてきた (Little et al 2009, Tubiana et al 2009, Doss et al 2014)
- その一方, 過剰リスクが 100mGy 未満, さらには 20mGy未満にまで低下するという疫学的, 生物学的エビデンスもみられる（Little et al., 2009, Doss et al., 2014)
- LSS データに基づく固形がんに対する解析からは, しきい値効果の明確なエビデンスは得られていない(Little and Muirhead, 1996, 1997, 1998, 2004; Pierce and Preston, 2000)

# 6.3. LSS 死亡率データの曲率解析(1)

Analysis of curvature in LSS mortality data

- LSS死亡率データ(Report 14; 1950-2003)を用いた線量反応曲率の推定
- 全固形がん, および, 部位別がん（乳房, 結腸, 肝臓, 肺, 胃）
- 被ばくからの時間, 被ばく時の年齢, 到達年齢, 都市, 性別, 地上距離カテゴリ, 線量(誤差調整済)で調整
- ポアソン発生率回帰 ＋ 線形二次指数ERRモデル

$$PY_i\lambda_i\left[1+(\alpha D+\beta D^2)\exp[\delta D+\gamma_1(e-30)+\gamma_2\ln(a/70)+\gamma_3 1_{sex=female}]\right] \quad (3)$$

↑ 人年数 性別　↑ ベースライン　↑ 線量　↑ 被ばく時年齢　↑ 到達年齢

- $LDEF_d = 1 + \frac{\beta}{\alpha} d$

曲率＝LQ 係数の比β/α＞ 0 → LDEF>1と考えられる

# 6.3. LSS 死亡率データの曲率解析(2)

- 全線量範囲において, わずかな曲率の兆候のみ(Table 5)
  - 全固形, 結腸, 胃：上方曲率の兆候も, 多くは有意ではない($p>0.05$)
  - 結腸で上方曲率は大きくて有意に>0 ($p<0.05$)も, CIは広く数値的に不安定
  - 女性乳房, 肝臓, 肺：下方曲率の兆候も有意でない($p>0.05$)
- 線量範囲を0-2Gy に制限すると, 曲率はより強調される(胃以外) (Table 6)
  - 全固形:有意な上方への湾曲 ($p<0.05$)
  - 胃: 下方曲率の兆候も有意ではない($p>0.4$)
- 男女別にみた場合 (Table 7)

# LSS固形がん死亡率，LQモデルによる線量反応推定

Table 5

全線量範囲

| Cancer type | Linear-quadratic model ERR/Gy (+95% CI) | | p-value (linear-quadratic vs linear) |
|---|---|---|---|
| | Linear term | Quadratic/linear term | |
| All solid | 0.233 (0.121, 0.380) | 0.105 (-0.087, 0.544) | 0.362 |
| Female breast | 1.155 (0.355, 2.425) | -0.102 (-0.256[a], 0.200) | 0.330 |
| Colon | 0.055 (-0.254[a], 0.364[a]) | 1.787 (-10.536[a], 14.107[a]) | 0.024 |
| Liver | 0.380 (-0.066[a], 0.987) | -0.093 (-0.462[a], 0.275[a]) | 0.721 |
| Lung | 0.474 (0.155, 0.941) | -0.099 (-0.312, 0.376) | 0.480 |
| Stomach | 0.121 (-0.064[a], 0.374) | 0.081 (-0.223[a], 3.957) | 0.749 |

L vs LQ
LRTのP値

Table 6

0-2Gy

| Cancer type | Linear-quadratic model ERR/Gy (+95% CI) | | p-value (linear-quadratic vs linear) |
|---|---|---|---|
| | Linear term | Quadratic/linear term | |
| All solid | 0.159 (0.025, 0.332) | 0.809 (0.080, 8.571) | 0.017 |
| Female breast | 0.584 (-0.285, 2.150) | 0.760 (-0.220, 3.040[a]) | 0.261 |
| Colon | 0.009 (-0.083[a], 0.100[a]) | 2.594 (-28.705[a], 33.893[a]) | 0.237 |
| Liver | 0.067 (-0.519[a], 0.825) | 4.109 (-37.580[a], 0.736) | 0.246 |
| Lung | 0.324 (-0.034, 0.829) | 0.330 (-0.242, 1.553[a]) | 0.430 |
| Stomach | 0.207 (-0.115[a], 0.614) | -0.251 (-0.684[a], 3.027) | 0.483 |

KURUME UNIVERSITY

# LSS固形がん死亡率，LQモデルによる線量反応推定（男女別）

Table 7

| Endpoint | Organ dose used | 0-2 Gy organ dose | | | Unlimited (0-4 Gy) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | linear coefficient (/Gy) | quadratic coefficient (/Gy$^2$) | *p*-value[a] | linear coefficient (/Gy) | quadratic coefficient (/Gy$^2$) | *p*-value[a] |
| All solid cancer males | Colon | 0.032 (-0.265, 0.342) | 0.287 (0.033, 0.548) | 0.027 | 0.267 (0.036, 0.508) | 0.028 (-0.107, 0.168) | 0.687 |
| All solid cancer females | Colon | 0.416 (0.086, 0.761) | 0.206 (-0.091, 0.510) | 0.176 | 0.481 (0.214, 0.758) | 0.130 (-0.045, 0.311) | 0.147 |
| Colon cancer males | Colon | -0.442 (-1.569, 0.924) | 0.564 (-0.447, 1.688) | 0.283 | -0.552 (-1.430, 0.525) | 0.671 (0.057, 1.363) | 0.032 |
| Colon cancer females | Colon | -0.661 (-1.773, 0.673) | 0.790 (-0.382, 2.011) | 0.186 | -0.905 (-1.754, 0.085) | 1.084 (0.390, 1.879) | 0.002 |
| Liver cancer males | Liver | 0.141 (-0.586, 0.948) | 0.277 (-0.352, 0.933) | 0.393 | 0.590 (0.057, 1.134[b]) | -0.163 (-0.418[b], 0.133) | 0.271 |
| Liver cancer females | Liver | 0.117 (-0.696, 1.041) | 0.228 (-0.501, 1.021) | 0.548 | 0.247 (-0.415, 0.997) | 0.133 (-0.267[b], 0.581) | 0.532 |
| Lung cancer males | Lung | 0.180 (-0.518, 0.956) | 0.232 (-0.351, 0.838) | 0.440 | 0.511 (0.000, 1.076) | -0.079 (-0.328[b], 0.198) | 0.564 |
| Lung cancer females | Lung | 0.965 (-0.043, 2.127) | 0.191 (-0.674, 1.081) | 0.668 | 1.261 (0.439, 2.187) | -0.116 (-0.565[b], 0.376) | 0.632 |
| Stomach cancer males | Stomach | -0.087 (-0.565, 0.421) | 0.238 (-0.158, 0.662) | 0.245 | 0.095 (-0.243, 0.459) | 0.020 (-0.156, 0.215) | 0.828 |
| Stomach cancer females | Stomach | 0.553 (-0.066, 1.229) | -0.124 (-0.659, 0.432) | 0.656 | 0.305 (-0.151, 0.801) | 0.137 (-0.132, 0.433) | 0.329 |

0-2 Gy　　全線量範囲

- 男女別にみた場合
  - 全固形がん：曲率は男性(p=0.027)の方が女性(p=0.176)よりも強い傾向
  - 結腸: 全線量範囲において上方曲率示唆(男女ともにp<0.05)
  - 0-2Gyにおいて, ほとんどのエンドポイントで男女ともに一貫した上方湾曲の兆候（唯一の例外は女性胃）

# 6.4. UNSCEARアプローチの最新情報

Update of UNSCEAR Approach

- UNSCEAR2006(がんと疫学)で使用されたリスク予測アプローチ(Little et al. 2008)をLSS 死亡率データに適用し, 現在の英国集団について生涯リスク(REID; 放射線起因過剰死亡数)を評価
  - 全固形, 白血病, がん部位(肺, 胃, 乳房, その他)についてリスク計算
  - LSS 追跡期間：2000-2003年, 線量推定値：DS02R1
  - ERR, EAR：LQモデル＋影響修飾 (性別, 被ばく時年齢, 被ばく後の時間)
  - ベイズマルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)法を用いて線量誤差を調整
    - “Such errors can have a significant influence on the shape of the dose-response relationship, and other uncertainties” [NCRP Commentary 34, 2024]
  - 分析は0-3Gyに制限
  - REIDとYLLについて計算
  - Little et al. (Rad Res 2020)からの結果を引用

KURUME UNIVERSITY

RADIATION RESEARCH 194, 259–276 (2020)
0033-7587/20 $15.00
©2020 by Radiation Research Society.
All rights of reproduction in any form reserved.
DOI: 10.1667/RR15571.1

☆

Little et al. Rad Res 2020

# 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

線量測定誤差を考慮した原爆被爆者LSSデータからのがんと循環器疾患による生涯死亡リスク

Mark P. Little,[a,1] David Pawel,[b] Munechika Misumi,[c] Nobuyuki Hamada,[e] Harry M. Cullings,[c] Richard Wakeford[f] and Kotaro Ozasa[d]

[a] *Radiation Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20892-9778;* [b] *Office of Air and Radiation, Environmental Protection Agency, Washington, DC 20004; Departments of* [c] *Statistics and* [d] *Epidemiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima 732-0815, Japan;* [e] *Radiation Safety Research Center, Nuclear Technology Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry (CRIEPI), Tokyo 201-8511, Japan; and* [f] *Centre for Occupational and Environmental Health, The University of Manchester, Manchester, M13 9PL, United Kingdom*

**Little, M. P., Pawel, D., Misumi, M., Hamada, N., Cullings, H. M., Wakeford, R. and 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. *Radiat. Res.* 194, 259–276 (2020).**

**increase occurring in the interval from 0.1 to 1.0 Gy. For circulatory disease, the dose-response curvature was inverse, so that risk per unit dose was nearly halved by going from 0.01 t o 1.0 Gy weighted absorbed dose, although there were substantial uncertainties. In general, there were higher radiation risks for females compared to males. This was true for solid cancer and circulatory disease overall, as well as for lung, breast, stomach and the group of other solid cancers,**

# REID (曝露起因過剰死亡リスク)

Risk of Exposure Induced Death

- a歳で線量Dに被ばくした性別sの人の yt歳までに放射線起因がんcによる死亡数(単位線量あたり)

120歳まで累積

a歳でDt被ばく後の性別sのt歳時のがんcの死亡率

$$REID_c(s,a,D_t) = \frac{\int_a^{y_T} [\mu_c(s,t \mid a,D_t) - \mu_c(s,t)] \cdot S_c(s,t \mid a,D_t)\,dt}{D_t}$$

a歳でDt被ばく後の性別sの
t歳時のがんcの相対リスク

$$= \frac{\int_a^{y_T} \mu_c(s,t) \cdot [RR_c(s,a,t-a,D_t) - 1] \cdot \exp\left[ -\int_a^t \mu(s,w) + \mu_c(s,w) \cdot [RR_c(s,a,w-a,D_t) - 1]\,dw \right] dt}{D_t}$$

a歳からt歳までの性別sの生存率

$$S(s,t \mid a) = \exp\left[ -\int_a^t \mu(s,w)\,dw \right] \quad s \quad t \quad a \le t$$

- リスクモデル(線量反応, 影響修飾, ERR or EAR),
- 被ばくシナリオ(線量, 被ばく時年齢, 性, 最終年齢)
- 対象母集団のベースライン率と死亡率　　によって異なる

# YLL (寿命短縮)

Years of Life Lost

- a歳で線量Dに被ばくした場合と被ばくしない場合の性別sの平均寿命の差（単位線量当たり）

$$YLL_c(s,a,D_t) = \frac{\int_a^{y_T} S(s,t \mid a)dt - \int_a^{y_T} S_c(s,t \mid a,D_t)dt}{D_t}$$

# 6.4. UNSCEAR アプローチの最新情報

## 6.4.2. 結果

- 英国の集団での固形がんREID(x100; $Gy^{-1}$) 0-3Gy (Table 8)
  - REID@0.01Gy → 3.57/Gy×100(95%BCI:0.70, 6.81)
  - REID@0.1Gy → 3.88/Gy×100(95%BCI:1.17, 6.97)
  - REID@ 1Gy → 6.59/Gy×100(95% BCI:4.82, 8.46)

  湾曲があるほど差が出る！

- 全固形がんにおいて, 有意な上方湾曲: LQ曲率(β/α)=1.04(95%BCI: 0.17,6.14)
  → LDEF@1Gyは2程度

- 肺, 胃, 女性乳房において, 有意な湾曲は見出されず（曲率は, 残りの全固形がんカテゴリに集中）

- 線量域を変えた場合の全固形がんリスク(Table 9)
  - 0-3Gy, 0-2Gyでは曲率維持,
  - 全線量域では0-4Gyではかなり低下（高線量域に下向きの曲率)
  - 高線量群(>3Gy)で認められる下方湾曲は, 線量誤差, 選択の影響を反映している可能性(急性ガンマ線量のヒト平均致死線量(LD50)に近いため)

## Table 8　全固形がん死亡 生涯リスク　(England and Wales)

0-3Gyにおける最適ERR/EARモデルによる予測

| Cancer mortality endpoint | Model | Test dose (Gy) | REID<br>Radiation exposure-induced deaths / Gy (x $10^2$) (95% BCI) | YLL<br>Years life lost / Gy (95% BCI) |
|---|---|---|---|---|
| All solid cancer | Relative rate | 0.01 | 3.57 (0.70, 6.81) | 0.50 (0.10, 0.94) |
| | | 0.1 | 3.88 (1.17, 6.97) | 0.55 (0.17, 0.96) |
| | | 1 | 6.59 (4.82, 8.46) | 0.96 (0.76, 1.18) |
| | Absolute rate | 0.01 | 3.11 (-0.13, 6.51) | 0.43 (-0.02, 0.87) |
| | | 0.1 | 3.56 (0.54, 6.78) | 0.49 (0.08, 0.91) |
| | | 1 | 7.51 (5.61, 9.50) | 1.08 (0.85, 1.32) |
| Lung cancer | Relative rate | 0.01 | 2.57 (0.40, 5.09) | 0.32 (0.05, 0.62) |
| | | 0.1 | 2.61 (0.55, 5.02) | 0.33 (0.07, 0.61) |
| | | 1 | 2.99 (1.66, 4.53) | 0.38 (0.23, 0.55) |
| | Absolute rate | 0.01 | 1.58 (-0.36, 4.07) | 0.15 (-0.04, 0.36) |
| | | 0.1 | 1.65 (-0.17, 4.03) | 0.16 (-0.02, 0.36) |
| | | 1 | 2.25 (0.86, 4.14) | 0.22 (0.09, 0.37) |
| Stomach cancer | Relative rate | 0.01 | 0.09 (-0.02, 0.26) | 0.01 (0.00, 0.03) |
| | | 0.1 | 0.09 (-0.01, 0.26) | 0.01 (0.00, 0.03) |
| | | 1 | 0.11 (0.03, 0.26) | 0.01 (0.01, 0.03) |
| | Absolute rate | 0.01 | 0.54 (-0.33, 1.47) | 0.09 (-0.05, 0.23) |
| | | 0.1 | 0.58 (-0.23, 1.45) | 0.10 (-0.04, 0.23) |
| | | 1 | 0.90 (0.38, 1.58) | 0.15 (0.07, 0.24) |
| Breast cancer | Relative rate | 0.01 | 2.03 (0.49, 4.94) | 0.31 (0.09, 0.62) |
| | | 0.1 | 2.01 (0.53, 4.80) | 0.31 (0.10, 0.61) |
| | | 1 | 1.87 (0.72, 3.82) | 0.30 (0.16, 0.50) |
| | Absolute rate | 0.01 | 0.91 (0.30, 1.76) | 0.14 (0.05, 0.24) |
| | | 0.1 | 0.90 (0.32, 1.73) | 0.14 (0.06, 0.23) |
| | | 1 | 0.87 (0.46, 1.50) | 0.14 (0.09, 0.20) |
| All solid cancer excluding lung, stomach, breast | Relative rate | 0.01 | 0.22 (-1.56, 2.23) | 0.03 (-0.25, 0.34) |
| | | 0.1 | 0.48 (-1.17, 2.38) | 0.08 (-0.19, 0.36) |
| | | 1 | 2.93 (1.76, 4.38) | 0.48 (0.32, 0.64) |
| | Absolute rate | 0.01 | -0.52 (-2.75, 1.94) | -0.08 (-0.39, 0.27) |
| | | 0.1 | -0.13 (-2.21, 2.21) | -0.02 (-0.32, 0.30) |
| | | 1 | 3.57 (2.15, 5.22) | 0.53 (0.36, 0.71) |

UME SITY

## Table 9　全固形がん死亡 生涯リスク　(England and Wales)

0-2Gy, 0-3Gy, 0-4Gyにおける最適ERRモデルによる予測

| | | | REID | YLL | |
|---|---|---|---|---|---|
| Unadjusted, untruncated colon dose limit used for analysis | Test dose (Gy) | Excess deaths / Gy (x $10^2$) (95% BCI) | Radiation exposure-induced deaths / Gy (x $10^2$) (95% BCI) | Years life lost / Gy (95% BCI) | Years life lost / radiation induced death (years) (95% BCI) |
| ≤ 2 Gy | 0.01 | 2.62 (-0.19, 5.68) | 3.17 (-0.24, 6.85) | 0.44 (-0.04, 0.93) | 14.18 (12.34, 16.23) |
| | 0.1 | 2.95 (0.33, 5.82) | 3.57 (0.41, 7.01) | 0.50 (0.06, 0.95) | 14.20 (12.37, 16.24) |
| | 1 | 5.80 (4.13, 7.68) | 7.03 (5.03, 9.28) | 1.02 (0.79, 1.27) | 14.67 (12.97, 16.62) |
| ≤ 3 Gy | 0.01 | 2.95 (0.58, 5.66) | 3.57 (0.70, 6.81) | 0.50 (0.10, 0.94) | 14.25 (12.63, 16.15) |
| | 0.1 | 3.21 (0.97, 5.79) | 3.88 (1.17, 6.97) | 0.55 (0.17, 0.96) | 14.28 (12.66, 16.16) |
| ≤ 4 Gy | 1 | 5.44 (3.96, 7.01) | 6.59 (4.82, 8.46) | 0.96 (0.76, 1.18) | 14.69 (13.18, 16.51) |
| | 0.01 | 5.08 (2.63, 7.90) | 6.14 (3.19, 9.52) | 0.86 (0.46, 1.28) | 14.07 (12.48, 15.92) |
| | 0.1 | 5.13 (2.82, 7.79) | 6.20 (3.41, 9.40) | 0.87 (0.50, 1.26) | 14.10 (12.53, 15.94) |
| | 1 | 5.54 (4.07, 7.15) | 6.72 (4.96, 8.64) | 0.97 (0.77, 1.19) | 14.52 (13.04, 16.30) |

モデル推定の線量域が狭いほど、線量反応は上方に湾曲、
低線量関連リスク(/Gy) は低くなる

- 0.1Gyと比較して1GyでのREID(/Gy)は
  - 0-4Gy: 10%程度の上昇 (6.20 → 6.72)
  - 0-3Gy: 70%程度の上昇 (3.88 → 6.59)



KURUME UNIVERSITY

# 6.4. UNSCEAR アプローチの最新情報

## 6.4.2. 結果(続き)

- 最近の報告(Little and Hamada, Rad Res 2022)では, LSSの死亡率データ(1950-2003)と固形がん罹患率データ(1958-2009)に対するL/LQモデルによる低線量外挿係数(LDEF)が明示的に評価された

  - 死亡率: 白血病, “肺, 胃, 乳がん以外の固形がん” → 有意なLDEF($p<0.05$)
    - 全固形がん: LDEF= 1.273(95%CI: 0.913, 2.182)
    - “肺, 胃, 乳がんを除く全固形がん”: LDEF=2.183(95%CI: 1.090, >100)
    - 白血病: LDEF=11.447(95% CI: 2.390, >100)
    - 胃がん: LDEF=1.077(95%CI: 0.526, >100)
    - 肺がん, 女性乳がん LDEF< 1

  - 罹患率:
    - 全固形がん: LDEF=1.186(95% CI: 0.942, 1.626)
    - 尿路がん LDEF=1.298(95% CI <0, 7.723)
    - 肺がん LDEF=0.842(95% CI 0.344, >100)

HHS Public Access
Author manuscript
*Radiat Res*. Author manuscript; available in PMC 2023 December 01.

Published in final edited form as:
*Radiat Res*. 2022 December 01; 198(6): 582–589. doi:10.1667/RADE-22-00108.1.

# Low-Dose Extrapolation Factors Implied by Mortality and Incidence Data from the Japanese Atomic Bomb Survivor Life Span Study Data

LSS死亡・罹患データから示唆されるLDEF

**Mark P. Little**[a,1], **Nobuyuki Hamada**[b]

[a]Radiation Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20892-9778

[b]Biology and Environmental Chemistry Division, Sustainable System Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry (CRIEPI), 2-11-1 Iwado-kita, Komae, Tokyo 201-8511, Japan

## Abstract

Assessment of the effect of low dose and low-dose-rate exposure depends critically on extrapolation from groups exposed at high dose and high-dose rates such as the Japanese atomic bomb survivor data, and has often been achieved via application of a dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF). An important component of DDREF is the factor determining the effect of extrapolation of dose, the so-called low-dose extrapolation factor (LDEF). To assess LDEF models linear (or linear quadratic) in dose are often fitted. In this report LDEF is assessed

# LSS死亡率データ(1950-2003)からのLDEF推定値 (Little and Hamada, Rad Res 2022)

| Endpoint | Linear model | Linear-quadratic model | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ERR/Gy (+95% CI) | ERR/Gy (+95% CI) | ERR/Gy$^2$ (+95% CI) | P value[a] | LDEF (+95% CI) |
| Under 3 Gy colon dose, all years of follow-up (1950–2003), adjusted for sex, age at exposure, attained age[g] | | | | | |
| All solid cancer[b] | 0.608 (0.395, 0.864) | 0.477 (0.247, 0.792) | 0.084 (−0.042, 0.224) | 0.186 | 1.273 (0.913, 2.182) |
| Lung[c] | 0.614 (0.158, 1.507) | 0.761 (0.180, 2.006) | −0.084 (−0.433, 0.172) | 0.459 | 0.806 (0.313, 1.760)[h] |
| Stomach[d] | 0.536 (0.280, 0.856) | 0.497 (0.019, 1.047) | 0.024 (−0.236, 0.309) | 0.859 | 1.077 (0.526, >100) |
| Female breast[e] | 2.818 (1.382, 4.843) | 2.964 (1.142, 5.553) | −0.096 (−0.889, 0.930) | 0.826 | 0.951 (0.578, 2.369) |
| All solid excluding lung, stomach, breast[b] | 0.790 (0.459, 1.214) | 0.362 (−0.024, 0.882) | 0.282 (0.031, 0.613) | 0.027 | 2.183 (1.090, >100) |
| Leukemia[f] | 4.655 (2.596, 7.895) | 0.407 (−0.635, 2.352) | 3.430 (1.708, 6.339) | <0.001 | 11.447 (2.390, >100) |
| All circulatory disease[c] | 0.150 (0.049, 0.293) | 0.148 (0.038, 0.343) | 0.002 (−0.059, 0.061) | 0.953 | 1.019 (<0, 2.316)[h] |
| Under 3 Gy colon dose, later follow-up (1961–2003), unadjusted | | | | | |
| All solid cancer[b] | 0.537 (0.430, 0.652) | 0.459 (0.254, 0.673) | 0.054 (−0.069, 0.180) | 0.394 | 1.170 (0.835, 1.966) |
| Lung[c] | 0.694 (0.436, 1.004) | 0.853 (0.354, 1.409) | −0.097 (−0.348, 0.173) | 0.471 | 0.814 (0.525, 1.593) |
| Stomach[d] | 0.308 (0.144, 0.501) | 0.206 (−0.118, 0.558) | 0.062 (−0.111, 0.249) | 0.490 | 1.500 (0.550, >100) |



KURUME UNIVERSITY

# RERFによる解析(Brenner et al. ,2022)から得られる結果との比較(全固形がん)

- 全体的に近いが, Brennerらの結果の方がやや高い傾向 LDEFは>1を示唆,
- 死亡率および男性罹患率については, 線量範囲に依らず, LDEF>2
- 女性罹患LDEF はやや低い(1.14)が, 低線量範囲(0-2Gy)では多少高くなる (1.35)

| Sex | Linear model ERR/Gy | Linear-quadratic model linear ERR/Gy | LDEF |
|---|---|---|---|
| | | Mortality data | |
| Full (0–4 Gy) dose range | | | |
| Males | 0.28 | 0.10 | 2.80 |
| Females | 0.60 | 0.28 | 2.14 |
| Dose range 0–2 Gy | | | |
| Males | 0.27 | 0.05 | 5.40 |
| Females | 0.57 | 0.17 | 3.35 |
| | | Incidence data | |
| Full (0–4 Gy) dose range | | | |
| Males | 0.28 | 0.08 | 3.50 |
| Females | 0.64 | 0.56 | 1.14 |
| Dose range 0–2 Gy | | | |
| Males | 0.26 | 0.02 | 13.00 |
| Females | 0.65 | 0.48 | 1.35 |

Little and Hamada, Rad Res 2022



KURUME UNIVERSITY

# 6.5. 結論

Conclusions

- LSSの死亡率/罹患率データにおける部位別がん曲率評価
- LSSデータから得られた線量反応曲率の再分析: 最新の死亡率, 罹患率の分析では, 上方への弯曲の傾向を示唆(Brenner et al., 2022)
- 観察された湾曲の少なくとも一部が, 個々のバックグ ラウンド率の不均一性に起因して説明される可能性(Cologne et al., 2020)
- LSSの男女の死亡率や罹患率の線量反応 に関する研究の一部で報告されている曲率や直線性の兆候は, 依然として慎重に解釈すべきで ある (Cologne et al., 2020)

- 結論: LSSデータには非線形性の証拠 --- 特に, 曲率に関して, 全固形がん LDEF 値が 1-2 の間を支持する可能性があり, 異なる部位間の変動に関する何らかの兆候あり

# 7. 生物学的機構モデルを用いた研究

Studies using biologically-motivated mechanistic models

7.1. 序文

7.2. ヒトコホート

7.3. 動物データ

7.4. 結論

INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY, 2017
http://dx.doi.org/10.1080/09553002.2017.1310405

Ruhm et al. IJRB 2017

REVIEW ARTICLE

Check for updates

# Biologically-based mechanistic models of radiation-related carcinogenesis applied to epidemiological data

放射線関連発がんの生物学的機構モデルの疫学データへの適用

Werner Rühm, Markus Eidemüller and Jan Christian Kaiser

Department of Radiation Sciences, Helmholtz Center München, Institute of Radiation Protection, Neuherberg, Germany

**ABSTRACT**

**Purpose:** Biologically-based mechanistic models that are used in combining current understanding of human carcinogenesis with epidemiological studies were reviewed. Assessment was made of how well they fit the data, whether they account for non-linear radiobiological low-dose effects, and whether they suggest any implications for the dose response at low doses and dose rates. However, the present paper does not make an attempt to provide a complete review of the existing literature on biologically-based models and their application to epidemiological data.

**Conclusion:** In most studies the two-stage clonal expansion (TSCE) model of carcinogenesis was used. The model provided robust estimates of identifiable parameters and radiation risk. While relatively simple, it is flexible, so that more stages can easily be added, and tests made of various types of radiation action. In general, the model performed similarly or better than descriptive excess absolute and excess relative risk models, in terms of quality of fit and number of parameters. Only very rarely the shape of dose-response predicted by the models was investigated. For some tumors, when more detailed biological information was known, additional pathways were included in the model. The future development of these models will benefit from growing knowledge on carcinogenesis processes, and in particular from use of biobank tissue samples and advances in omics technologies. Their use appears a promising approach to investigate the radiation risk at low doses and low dose rates. However, the uncertainties involved are still considerable, and the models provide only a simplified description of the underlying complexity of carcinogenesis. Current assumptions in radiation protection including the linear-non-threshold (LNT) model are not in contradiction to what is presently known on the process of cancer development.

**ARTICLE HISTORY**
Received 6 November 2016
Revised 24 February 2017
Accepted 2 March 2017

**KEYWORDS**
Human carcinogenesis; biologically-based mechanistic model; two-stage clonal expansion model; radiation risk

# 7.1. 序文 (1)

Introduction

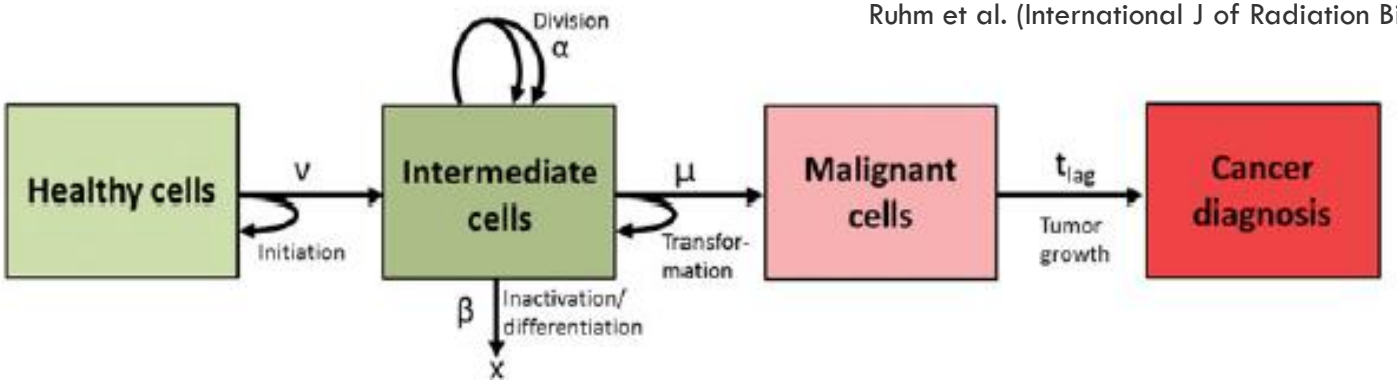
- 疫学研究による低線量域(<50mGy)での放射線関連がんリスク評価の限界
- 発がん過程に関する生物学的知見に基づく機構モデル → 疫学研究から得られたエビデンスの解釈を強化できる可能性
- 歴史的背景
  - 多段階発がんモデル：
    - ヒトの発がん過程には6-7個の突然変異による細胞変化が必要 (Nordling 1953)
    - この多段階発がん仮説を数学的にモデル化, 英国のがん死亡率に適用 (Armitage & Doll 1954)
  - 2 段階発がんモデル：
    - 健康な細胞の初期変異により、未変化の細胞よりも速く分裂し、やがて悪性細胞発生につながるかもしれない(Platt 1955)
    - 増殖速度が速いほど変化した細胞に選択的優位性が与えられ、正常なクローンと比較して影響を受けたクローンのサイズは継続的に増加し、第二段階の個別の事象の発生を経て臨床的ながんの発生が起こる (Armitage & Doll 1957)
  - 2段階クローン増殖(TSCE)モデル(Moolgavkar, Cenzon 1979):
    1. 健康な細胞から, クローンを形成することができる中間細胞への形質転換する突然変異
    2. 中間細胞を悪性細胞に変える突然変異

    の２段階をへて悪性腫瘍に至る理論

# TSCEモデル

☆

Ruhm et al. (International J of Radiation Biology 2017)




ν: 健康細胞 → 中間細胞 (Initiation)
α: 中間細胞の分裂
β: 中間細胞の分化/不活性化
μ: 中間細胞 → 悪性細胞

- 様々な放射線疫学的コホートからのデータを記述するために広く適用
- 単純な TSCE モデル → より洗練されたモデルへの発展
  - 腫瘍発生に対するゲノム不安定性などの生物学的現象の影響の研究(Little and Wright 2003, Little and Li 2007, Little, Vineis and Li 2008, Eidemüller et al. 2015)
  - 固形がんの発生に関するより詳細な知見の説明 (Kaiser et al., 2014)

# 7.1. 序文 (3)

- 一般に, 疫学的データを記述するための TSCE モデルなどの生物学的に基づく機構モデルの性能は, 必要とされる生物学的パラメタ(突然変異率, 細胞分裂率など)の値が得られるか？に依存
- 発がんに関与する生物学的プロセスに関する知識は急速に増えているが, ヒトの発がん過程の完全な記述のためには不十分
- 疫学的データに対し, これらのモデルを用いる場合, 未知のパラメタは放射線リスクを時間の関数として記述するためのパラメタとしてデータ当てはめることによって推定される
- 機構モデルの疫学データへの当てはめによるモデルパラメタの数値が生物学的に妥当であれば, より低い線量および線量率への外挿に有用となり得る (Ruhm et al. 2017)
- ただし、いかなる場合も(データへの当てはまりがよかったとしても), このようなモデルが, すべての組織レベルや生物学的レベルの放射線発がん過程を説明可能ということはない

# 7.2. ヒトコホート(1)

Human cohorts

原爆被爆者データへの適用例

| Endpoint | Model | Study | Remarks |
|---|---|---|---|
| Mortality 1950–1985 of leukemia and non-leukemia | Generalizations of the TSCE model with 2, 3 and 4 mutations | Little (1996) | Preferred models of leukemia mortality with three stages. |
| Incidence 1958–1987 of stomach, colon, lung | TSCE | Kai et al. (1997) | Application of the TSCE model to a radio-epidemiological cohort. |
| Incidence 1958–1987 of all solid tumors | TSCE | Heidenreich et al. (1997) | Derivation of a simple closed form of the hazard function for acute radiation action in initiation. |
| Incidence 1958–1987 of stomach, colon, lung, all solid tumors and for a collection of nine tumor sites | TSCE | Heidenreich et al. (2002) | Investigation of age-related dose effect modifiers. |
| Incidence 1958–1998 of stomach, colon, liver, lung and all solid tumors and for a collection of nine tumor sites | TSCE | Heidenreich et al. (2007) | Investigation of radiation action on promotion. |
| Mortality 1950–2000 for all solid, stomach, and liver cancer | TSCE | Jacob et al. (2008) | Modeling of cell inactivation in clonal expansion. |

KURUME UNIVERSITY

Ruhm et al. (International J of Radiation Biology 2017)

# 7.2. ヒトコホート(2)

Human cohorts

原爆被爆者データへの適用例(続き)

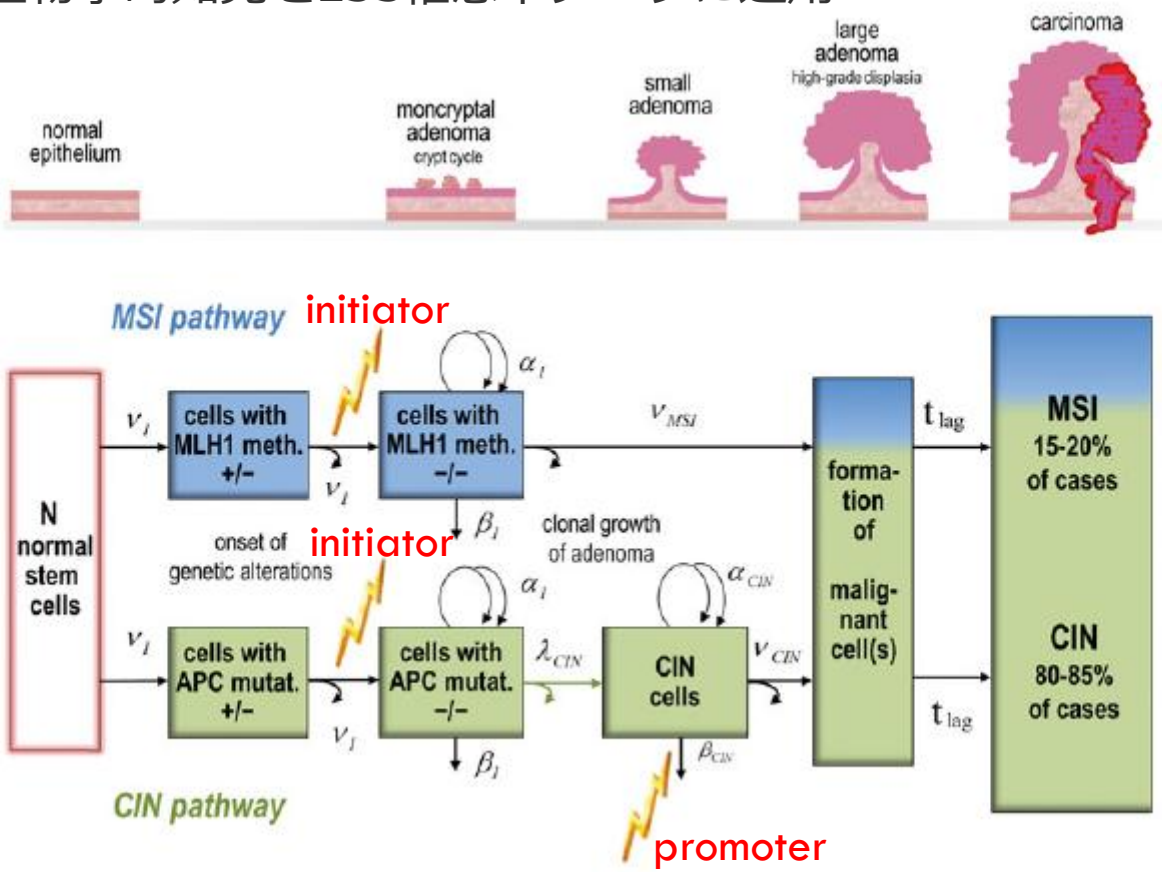
| Endpoint | Model | Study | Remarks |
|---|---|---|---|
| Incidence 1958–1998 of stomach, lung, colon, rectal, pancreatic, bladder, breast, central nervous system, and thyroid cancer | Short- and long-term model | Shuryak et al. (2009a,b) | Combining short-term effects with long-term cancer development. Risk estimates of secondary cancers after radiation therapy. |
| Incidence 1958–1998 of all solid, liver, colon, lung, breast, stomach, and bladder cancer | Biologically-based initiation-promotion model | Shuryak et al. (2010) | Risk calculations for exposure at middle ages to assess implications for occupational exposure and radiological imaging. |
| Incidence 1958–1998 of breast cancer | TSCE | Kaiser et al. (2012) | Combination of models with different radiation targets using multi-model inference. |
| Incidence 1958–1998 of colon cancer | Two-path model adapted to molecular pathways | Kaiser et al. (2014) | Separate models for two molecular pathways of chromosomal instability (CIN) and microsatellite instability (MSI), evidence for epigenetic radiation action (hypermethylation). |

KURUME UNIVERSITY

Ruhm et al. (International J of Radiation Biology 2017)

結腸がんは二つの主要なゲノム不安定性 (GI)の経路により発症する
-マイクロサテライト不安定性 (MSI):
- 染色体不安定性 (CIN)
放射線はGIを誘導することにより、結腸がん発症を増長するとみられる

これらの生物学的知見をLSS罹患率データに適用




Kaiser et al., PLOS-ONE, 2014.

# 7.2. ヒトコホート(3)

- 低 LET 被ばくの他のコホート研究

| Cohort | Endpoint | Model | Study | Remarks |
|---|---|---|---|---|
| Canadian radiation workers | Incidence 1969–1988 of lung cancer | TSCE and multi-stage | Hazelton et al. (2006) | Radiation effect on clonal expansion and malignant transformation. |
| Techa River population | Incidence and mortality 1956(1950)–2003 of all solid cancer | TSCE | Eidemüller et al. (2010) | Radiation effect on initiation, evidence of additional long-term effect on clonal expansion. |
| Swedish Hemangioma cohort | Incidence of breast cancer | Two-path model | Eidemüller et al. (2015a) | Exposure at infancy. Evidence for radiation-induced transition towards genomic instability. |
| Ukrainian-American cohort | Incidence 1998–2008 of papillary thyroid cancer | Two-path model including biomarker status | Kaiser et al. (2016) | Integration of a radiation biomarker into a mechanistic model. |

Ruhm et al. (International J of Radiation Biology 2017)

# 7.3. 動物データ

Animal data

- 二段階モデルによる, ラットとマウスの肺腫瘍形成分析(Leenhouts and Chadwick 1994)
  - 正味の増殖率を示す細胞を開始させることができた。
  - 速度パラメタの放射線反応は, DNA二本鎖切断が線形線量と二次線量成分によって誘導されるという観察によって動機づけられた
  - DNA損傷は肺腫瘍罹患率と関連
  - このモデルはさまざまな放射線生物学的な現象を説明
    - 短い放射線照射では線量反応関係が単一の突然変異段階によって支配される
    - 中間細胞のクローン性拡大の複合プロセス, 加齢に伴う放射線感受性の変化, および両方の突然変異段階に対する放射線作用が役割を果たす可能性（「逆」線量率効果）
    - リスク予測において相対的と絶対的モデルのどちらがよいかは腫瘍タイプによって異なる
    - 生涯にわたる放射線感受性の年齢依存性,
    - 連続的 vs. 慢性的な被ばくの影響
    - リスクの自然突然変異率への依存性のため, リスクの外挿が単純ではないという事実

# 7.4. 結論

Conclusion

- 1950年代以降, 生物学に基づく機構モデルは, 様々な線量および線量率範囲で, 様々な線質(X線, γ線, プルトニウム, ラドン等によるα線被ばく)を含む様々 なヒトおよび動物のデータに適用されてきた
- これらのモデルにおいて, 放射線は, initiation, promotion, およびtransformationのrates の変化を誘発し得る
- 多くの研究では, 個々のプロセスに対する放射線影響は線形と仮定→ 低線量域においては放射線リスクの線形増加が予測されるが, 高線量域での全体的な放射線反応は非線形となる可能性
- 生物学に基づく機構モデルの使用についての議論
  - 得られるパラメタ推定値の生物学的妥当性は, 従来の記述モデルと 比較して良好
  - 発がんおよびその背後にある基本的な分子過程に関する知見が期待
  - 線量反応の形状や線量速度を変えた場合の影響に関する研究はほとんどない→これらのモデルによるLDEF および DREF に関する情報は, 線量と線量率の影響に関する機構的知見を提供する可能性
- 本レビューの全体的な結論は, 直線しきい値なしモデルを含む放射線防護においてなさ れた現在の仮定は, 発がんプロセスに関して現在知られているものと矛盾しない