

見出し：メタアナリシスによる線量率効果係数の推定

紹介者氏名：工藤伸一

受理日：（西暦）2019年6月3日（理事会の承認日）

<紹介論文>

著者：David G. Hoel

タイトル：Nuclear epidemiologic studies and the estimation of DREF

雑誌・巻・号・ページ・発行年：Int. J. Radiat. Biol. 94 (4) 307-314 (2018)

<目的>

最近の長期連続被ばくである放射線業務従事者を対象とした疫学調査結果を用いて、メタアナリシスにより固形がんの線量率効果係数（以下、DREF）を推定すること。

<方法>

がん死亡数が100例を超える12の原子力作業員研究を選択し、白血病を除く全がん、又は固形がん^{*1}の過剰相対リスク(LDR-ERRと本解説で記載)を低線量率のがんリスクとする。原爆被爆者のデータ(LSS)から算出した過剰相対リスク(LSS-ERRと本解説で記載)を高線量率のがんリスクとしてLDR-ERRと比較して、DREFを推定する。このとき、LSSは被ばく時年齢、到達年齢、性別によってリスクが異なるので、個々の疫学調査研究の集団について、男性作業員の割合、平均的ばく開始時年齢と平均観察終了時年齢をLSSのリスク推定モデルで用いて、個々の原子力作業員研究ごとにLSS-ERRを求めた。

原爆被爆者、ロシアのMayak核技術施設作業員（以下、Mayak）、英米仏からなる国際原子力作業員研究（以下、INWORKS）のデータは結腸線量に基づいて全がん又は固形がんの線量反応関係を推定しているが、それ以外の従事者のデータはHp(10)に基づいている。このHp(10)線量は皮膚線量に近いので、この違いを調整するため、Mayak、INWORKS以外の原子力作業員研究では皮膚線量と結腸線量との比である1.48で除して線量を調整した。

各研究における(LDR-ERR)/(LSS-ERR)をq、すなわち、その逆数をDREF(1/q)とし、さらに分散の逆数を重みとしてqを統合するメタアナリシスによって、Q及び統合したDREFを算出し、線量率効果係数を検討した。

<結果>

解析結果は $Q = 0.36$ (95%信頼区間 0.11, 0.60)、 $DREF = 2.63$ (1.61, 7.14)であり、 $DREF = 2$ と一致した。しかし各研究の重みはMayakが91%、INWORKSが7%と両者が支配的であり、Mayakを除外した場合には $Q = 0.91$ (0.06, 1.77)、更にINWORKSを除外した場合には $Q = -0.30$ (-2.49, 1.88)と推定値は大きく変わった。

放射線従事者以外にも、台湾のコバルト汚染された住居の居住者¹⁾、チェルノブイリ事故

緊急作業²⁾、中国の診療X線技師³⁾の調査についても q を算出し、それらを含めて統合した Q は0.45 (0.24, 0.66)となり、 $DREF = 2$ と一致した。

<結論>

$DREF$ の最適推定値は約2であると結論づけられる。しかし中性子線や内部被ばくが含まれていない初期(1960年以前)の線量評価を始めとする問題が幾つかあるため、寄与の大きいMayakによりもたらされた $DREF$ が2であるとの結論は慎重に受け入れるべきと述べている。

<所見>

結果で述べたように各研究の重みはMayakとINWORKSが支配的であり、本論文の手法は複数の研究を統合したメタアナリシスではあるが、解析結果はほとんどMayak、INWORKSの2つの研究の寄与による結果となっている。感度解析として全体から1つずつ研究を除外した場合に、この2つの研究の包含によって解析結果が大きく変わること、また、そのうちの1つがプルトニウムによる内部被ばくのある者を含み、平均累積線量が他の研究とは大きく異なる(Mayakは数百mGy、他の研究は数十mGy)点を考慮すると、Shoreらによる先行研究⁴⁾と同様の結論となり、本論文の結論によって信頼性が高くなったとはいえない。

著者はまた、MayakとINWORKSには線量記録の不確かさが存在し、外部被ばく線量と相関があると考えられる中性子線量、内部被ばくが解析で考慮されていないことはリスクの過大評価となった可能性があることや、個々の研究における性、年齢分布を元に対応するLSSデータからリスクを算出するという手法の不確かさについても言及している。

メタアナリシスで対象とされる研究は公表された文献に限られる。また、解析結果が有意でない研究はアクセプトされない可能性が高く、そもそも研究者が論文を執筆しない事態も想定される。このため対象として選択された文献は有意差が認められた研究に偏っている可能性があり、メタアナリシスではこの公表バイアスの有無、程度について検討する必要がある。著者は本論文で対象とした研究は前述のShoreらの論文に倣ったとしており、同論文ではEgger回帰、Trim and fillといった方法で公表バイアスはわずかしかないとしている。しかし公表バイアスがない場合に左右対称な三角形を示すFunnel plotは同論文には掲載されておらず、筆者が同論文のデータを基に再現したところ三角形にはならなかった。

メタアナリシスは個々の研究を統合して、より強固なエビデンスを得ることを目的としている。このためメタアナリシスで得られた推定値がより強固なエビデンスとなるためには、個々の研究における不確かさが小さいものである必要がある。

しかしながら疫学研究では生物実験等と異なり、無作為化割り付けができない等、研究デザイン上の困難さから様々なバイアスが混入することとなる。疫学研究のメタアナリシスにより一見統合できた推定値を利用することは誤った印象を与えるとの批判があることには留意する必要がある⁵⁾⁹⁾。

以上のように本論文には幾つかの不確かさが存在するため、著者も述べているように、その解釈は慎重であるべきと考える。

以 上

- 1) Hwang et al. Estimates of relative risks for cancers in a population after prolonged low-dose-rate radiation exposure: a follow-up assessment from 1983 to 2005. *Radiat Res.* **170**, 143-148 (2008)
- 2) Kashcheev et al. Incidence and mortality of solid cancer among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1992-2009. *Radiat Environ Biophys.* **54**, 13-23 (2015)
- 3) Sun et al. Solid cancer incidence among Chinese medical diagnostic x-ray workers, 1950-1995: estimation of radiation-related risks. *Int J Cancer.* **138**, 2875-2883 (2016)
- 4) Shore et al. Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor. *Int. J. Radiat. Biol.* **93**, 1064-1078 (2017)
- 5) Greenland. A critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol*, **140**, 290-296 (1994)
- 6) Greenland, S. Quarity scores are useless and potentially misleading. *Am J Epidemiol*, **140**, 300-301 (1994)
- 7) Greenland, S. Can meta-analysis be salvaged? *Am J Epidemiol*, **140**, 783-787 (1994)
- 8) Shapiro, S. Meta-analysis / shmeta-analysis. *Am J Epidemiol*, **140**, 771-778 (1994)
- 9) Thompson, S.G. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated? *BMJ*, **309**, 1351-1355 (1994)

*1 白血病を除く全がんでは、ホジキン病、多発性骨髄腫等リンパ組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物が含まれる（ただし白血病は除かれる）が、固形がんではそれらは含まれない。