

免疫システムとそれに関連するリスク

200430140 浅野目 哲也, 200430143 梶山 啓輔, 200430146 椎名 信行

指導教官: 佐藤 美佳

概要

本稿では、免疫システムとそれに関連するリスクについて、工学的視点、医学的視点の両方から考察する。工学的視点からは、免疫システムをモデルとした分業問題最適化手法を取り上げる。医学的視点からは、喫煙量や飲酒量といった危険因子が死因別死者数に及ぼす影響を、また、放射線診断と発ガンリスクの関連性を取り上げる。

1 はじめに

免疫系は、様々なウイルスや細菌にさらされている過酷な環境下において、如何にして自己を存続させていくかという非常に重要な機能を担っている。生体内に侵入したウイルスや細菌は抗原と呼ばれ、免疫系はその抗原を排除することにより自己存続を果たしている。免疫系によるこの抗原排除は、

- (1) 免疫細胞により抗原を認識する。
- (2) 認識した細胞群による反応により抗原との親和度を高める。
- (3) 上記により産生された抗体により抗原を排除する。

という3系統の処理により行われる。これらの細胞群の反応による抗原排除は細胞間協同作用と呼ばれている。

一方、抗原の中には免疫系の排除から逃れることで生体内に存在し続けようとする種類が存在する。排除から逃れるための抗原の手段は多種多様であるが、前述した(1)の認識機構、(2)の細胞反応、(3)の抗体産生のいずれか、もしくは、複数を妨害するものと見なせる。

本研究では、以上のような免疫系と抗原との共進化現象が見られる免疫システムについて調査し、免疫システムとそれに関連するリスクについて、工学的視点、医学的視点の両方から考察する。工学的視点からは、免疫システムをモデルとした分業問題最適化手法を取り上げる。医学的視点からは、喫煙量や飲酒量といった危険因子が死因別死者数に及ぼす影響を、また、放射線診断と発ガンリスクの関連性を取り上げる。

本稿の構成としては、第2節で免疫システムに基づく分業問題最適化手法を、第3節で主成分分析を用いた死因・健康危険因子解析を、第4節で放射線被曝と発ガンリスクの関連性を説明し、最後に、第5節でまとめる。

2 免疫システムに基づく分業問題最適化手法

近年、脳神経系、遺伝適応系と並ぶ第三の生体システムとして免疫システムが取り上げられており、前述の細胞間協同作用により抗原の排除を行う免疫系と、その排除から逃れようと抵抗する抗原との間に見られる共進化現象をモデルとした分業問題最適化手法が提案されている[1]。そこで、本節では、[1]で提案されたアルゴリズムを実装し、典型的な分業問題の一つである分業巡回セールスマン問題を対象として計算機による評価実験を行う。さらに、[1]のアルゴリズムに新たにクラスタリングを導入し、両者の比較・検討を行う。

2.1 従来手法

[1]で提案された分業問題最適化手法を付録Aに記す。

2.2 提案手法

2.2.1 変更点

[1]で提案された分業問題最適化手法は、後述した計算機実験からわかるように、ランダムな要因が非常に多く、最適な分業解を得ることが難しい。例えば、統合処理の際に明らかに最適な分業解が得られないであろう免疫エージェント同士が統合することが頻繁に生じる。また、統合処理の統合方法自体、統合後の免疫エージェントの順路の交差を防ぐような工夫がない。これらは分割処理、逃避処理、突然変異により最適な分業解に導かれる可能性もあるが、後述の計算機実験からその確率はかなり低いことがわかった。

そこで、本手法は、より効率良く最適な分業解を得るため、[1]のアルゴリズムにクラスタリングを導入した。さらに、統合後の免疫エージェントの順路の交差を未然に出来るだけ防ぐために、統合処理に部分的改善を施した。

2.2.2 アルゴリズム

クラスタリングは, [1] のアルゴリズムの性質上, 統合処理部と逃避処理部に導入した. 基本的なアルゴリズムは付録 A に示す通りであるため, 変更箇所のみを以下に記す.

【step1 抗原の認識】

都市配置をもとに都市をいくつかのクラスに分類し, 都市にそのクラス情報を追加する. 新たに追加されたそのクラス情報は, 統合, 逃避処理の際に参照され, 同クラス情報を持つ都市が統合, 逃避処理の対象となる. なお, クラス情報は自都市がどのクラスに属するかを整数値で表す. 他は付録 A に同じ.

【step2 目的関数計算】

付録 A に同じ.

【step3 分割処理】

付録 A に同じ.

【step4 統合処理】

- (1) 任意の 2 セールスマン S_i, S_j を任意に決定する.
- (2) セールスマン S_i の順路上にある都市が最も多く属しているクラスを調べる. 同様に, セールスマン S_j の順路上にある都市が最も多く属しているクラスを調べる. もし, これらが同じクラスであるならば以下の手順に進む. 逆に, 違うクラスであるならば step5 へ進む.
- (3) セールスマン S_i の順路の最後にセールスマン S_j の順路をそのまま結合し, 新たな順路 new_tour_1 を生成する.
- (4) セールスマン S_j の順路の最後にセールスマン S_i の順路をそのまま結合し, 新たな順路 new_tour_2 を生成する.
- (5) セールスマン S_i の順路の最後にセールスマン S_j の順路を反転させたものを結合し, 新たな順路 new_tour_3 を生成する.
- (6) セールスマン S_j の順路の最後にセールスマン S_i の順路を反転させたものを結合し, 新たな順路 new_tour_4 を生成する.
- (7) (3), (4), (5), (6) のうち, 最もコストの低い順路を求める. もし, その順路が統合前のコストよりも減少しているならば統合処理を実行する. 逆に, コストが増加しているならば元の順路へと戻す.

【step5 突然変異】

付録 A に同じ.

【step6 目的関数計算】

付録 A に同じ.

【step7 逃避処理】

- (1) 予め設定された近傍都市数によって規定された近傍都市群に対し, それらの都市を訪問しているセールスマンのコストを確認する.
- (2) その近傍都市が自都市と同じクラス情報を持ち, かつ, 自都市のセールスマン S_i のコストを下回るセールスマン S_j がその近傍都市を巡回するならば, 自都市の MHC 情報を S_j へと変更する.

ただし, アニーリング法に関しては分割処理部の他に統合処理部にも適用する. つまり, step4 (2) において, 各セールスマンの順路上にある都市が最も多く属しているクラスが同じでない場合にも温度パラメータ T の確率で step4 (3) 以降の処理を行うことになる. なお, アニーリング法のパラメータ設定は付録 A と同様に, 問題毎に試行錯誤的に調整する.

2.3 計算機実験

計算機実験では, 付録 A で紹介した [1] の手法と 2.2.2 で提案した提案手法を TSPLIB [2] で提供されているテストベッド問題 (eil51, eil101) へ適用し, それらの結果を比較, 検討することで本手法の有効性を検証する. eil51 における実験結果は付録 B に, eil101 における実験結果は付録 C に記す. ただし, 計算機実験で用いる際のパラメータは表 1 のように設定した. なお, 実行環境は CPU Pentium III 1.2GHz, Memory 256MB であり, 実装に使用したプログラミング言語は C# である.

表 1 計算機実験におけるパラメータ設定

| パラメータ | eil51 | eil101 |
|------------------|-------|--------|
| 近傍都市数 | 4 | 4 |
| 初期エージェント数 | 50 以下 | 100 以下 |
| 終了ステップ数 | 2000 | 2000 |
| 初期温度 T_0 | 50 | 50 |
| 温度パラメータ α | 0.99 | 0.99 |

2.4 考察

[1]の手法では、eil51、eil101共に最適解が求まらなかったが、これは[1]の手法はランダムな要因が非常に強く、実行結果にばらつきが多く生じるためであると考えられる。本計算機実験では、各手法とも複数回行い、結果の良かったものを採用したが、それでも[1]の手法では準最適解は得られなかった。そのため、今回の計算機実験で用いた問題(eil51、eil101)では、[1]の手法で準最適解を得るには相当な実行回数が必要されることになる。

一方、[1]の手法にクラスタリングを導入した場合、eil51では群平均法、k-means法共に準最適解を得ることが出来た。eil101においては、群平均法では準最適解が得られなかったものの、k-means法を用いた場合には準最適解が得られた。eil51、eil101のこの両者の違いは、クラスタリングによるクラス分けがeil51ではどちらも大差ない結果だったのに対し、eil101では群平均法がk-means法に比べて有効なクラス分けでなかったためと考えられる。なぜなら、提案手法は各エージェントの作業領域の決定にクラスタリングの結果が大きく反映されるために、このクラス分けが有効になされないと準最適解を得ることが出来ないからである。しかし、クラスタリングにより各エージェントの作業領域が有効に配分されると、実行結果の精度が上がり、計算時間の短縮もなされることが計算機実験からわかった。

以上のことから、各種問題にどのクラスタリングを適用したらよいか、また、有効なクラスタリングが見つからない時の対策等についてはまだ研究の余地はあるが、仮に有効なクラス分けが可能であるとするならば、[1]の手法にクラスタリングを導入することにより、効率の良い分業問題最適化が可能になると言える。

3 主成分分析を用いた死因・健康危険因子解析

近年、様々な地方自治体において健康診断受診者の生命予後調査事業が行われており、多くはそのデータを解析することにより事後指導や保険事業計画の策定に役立てられている。

今回、茨城県健康科学センターの実施した「健診受診者生命予後追跡調査事業報告書」[3]のデータを入手することが出来た。これは、38市町村における9万6千人を超える受診者の生命予後を8年間追跡したもので、他県でも例のない大規模な調査であり、健康診断成績と循環器機・ガンなどの生活習慣病による死亡との関連を明ら

かにする上で貴重な疫学調査であると言える。

本節ではこの調査結果を基に、主成分分析を用いることで、喫煙量や飲酒量といった危険因子が死因別死亡率に及ぼしている影響を解析する。

3.1 健診受診者生命予後追跡調査事業報告書について

健診受診者生命予後追跡調査事業報告書において、死亡要因は全循環器疾患・脳卒中・虚血性心疾患・全がん・肺がんの5要因から、健康危険因子は喫煙・飲酒・血圧値・総コレステロール・HDLコレステロール・BMI・血糖値・クレアチニン・尿蛋白の9項目から成っている。

3.2 解析結果と考察

3.2.1 危険因子別死因解析

解析は、データを追跡年(人数と危険因子を継続した期間の積)で割り、さらに追跡年数である8年で割った値を、平均値が0、分散が1となるように正規化をして行う。

まず、喫煙、飲酒といった危険因子別に、その危険因子の度合いが死因にどのように結びついているのか、主成分分析を用いて解析を行う。横軸に第一主成分、縦軸に第二主成分をとり考察する。ただし、尿蛋白に関しては第一主成分で寄与率が90%を超えてしまったため考察は行わない。なお、解析結果は付録Eに記す。

(1) 喫煙

まず、第一主成分の主成分負荷量では「やめた」が大きな正の値を、「20本未満」が大きな負の値をとっている。すなわち、図25の横軸正方向ほどやめた人を、負方向ほど20本未満吸う人を示している。喫煙をやめた場合も女性は虚血性心疾患・がんで死亡しやすいことが分かる。また第二主成分の主成分負荷量においては「20本以上」が大きな正の値、「吸わない」が大きな負の値をとっており、図の縦軸正方向ほど吸う人、負方向ほど吸わない人を示している。男女共に喫煙者には肺がんが大きな死亡原因となっていることが分かる。

(2) 飲酒

第一主成分の主成分負荷量では「3合以上」が大きな負の値をとっており、それ以外は正の値をとっている。すなわち、図26においては飲酒量が非常に多い人ほど横軸負方向、飲まない、もしくは比較的少量飲む人が正方向となっている。飲酒量が多い女性は虚血性心疾患によって死亡しやすいことが見て取れ、また、正方向にそれ以外の死因がかたまっプロットされていることから、少量の

飲酒ならば死因にそれほど影響していないことが分かる。第二主成分の主成分負荷量においては「やめた」が大きな負の値をとっており、それ以外は 0 に近い負の値や正の値をとっている。すなわち、縦軸負方向ほどやめた人、正方向ほど飲まない、もしくは飲む人を示している。図 26 を見ると比較的負方向にプロットが集中していることが見て取れ、飲酒習慣がなくなることの死因への影響が少ないことが分かる。

(3) 血圧

第一主成分の主成分負荷量は「正常値」・「治療中」が大きな正の値をとっており、「境界」・「高血圧」が大きな負の値をとっており、第二主成分の主成分負荷量では「正常」・「境界」が正の値、「高血圧」・「治療中」が負の値をとっている。またこの調査では「治療中」が最も状態の悪い段階となっている。ここで、一般的には高血圧は循環器病にかかりやすいと言われているが、図 27 を見ると、第二主成分である縦軸方向においては比較的ばらついて分布していることが見て取れ、高血圧がそれほど強くは循環器病による死亡につながらないという結果になった。

(4) 総コレステロール

図 28 を見ると、第一主成分の主成分負荷量では正常値が大きな負の値を、異常値が大きな正の値をとっており、総コレステロール値が異常である場合、女性は循環器病が死因となりやすいことが分かる。また第二主成分の主成分負荷量では総コレステロール値が小さくなるほど正、大きくなるほど負の値をとっており、総コレステロール値が高い男性は虚血性心疾患が死因となりやすいことがわかる。

(5) HDL コレステロール

第一主成分の主成分負荷量では HDL コレステロール値が大きいものほど負の値を、小さいものほど正の値をとっている。また、第二主成分の主成分負荷量は正常値が負の値、異常値が負の値をとっている。図 29 を見ると、縦軸方向には比較的ばらついているが、横軸方向では正方向に多くプロットされていることが分かる。すなわち、HDL コレステロール値の異常値は死因には大きく結びついてはいないが、値が小さい方が様々な病気によって死亡しやすいことが分かる。

(6) BMI

第一主成分の主成分負荷量では BMI が小さいほど正

の値を、大きいほど負の値をとっており、第二主成分の主成分負荷量では正常値の中でも比較的肥満な場合が負の値を、比較的痩せ型な場合が正の値をとっている。図 30 を見ると、縦軸負方向に女性の肺がん以外の女性の死因がかたまっていることから、女性の場合は肥満であることがあまり死因には結びついていないと考えることが出来る。

また、BMI 値が小さい男性はがんが死因になりやすいことも見て取れる。これに関しては 2004 年 8 月 11 日に厚生労働省研究班の調査で同様の研究成果が発表されており、米国のがん専門誌において詳細が述べられている。

(7) 血糖値

第一主成分の主成分負荷量では血糖値が正常値の場合には大きな正の値を、境界の場合には大きな負の値をとっており、第二主成分の主成分負荷量では高血糖値ほど正の値を、正常値ほど負の値をとっている。図 31 において、第二主成分に注目すると、多くの死因が正方向にプロットされていることがわかり、血糖値が高い場合は様々な病気に影響していることがわかる。また、男性の肺がんは図の右下にプロットされていることから、正常値でありながら肺がんによる死に結びついていることがわかり、男性の肺がんは血糖値の影響をあまり受けていないことが分かる。

(8) クレアチニン

第一主成分の主成分負荷量ではクレアチニン値が異常な場合は正の値を、正常な場合は負の値をとっており、第二主成分の主成分負荷量ではクレアチニン値が低いほど正の値を、高いほど負の値をとっている。図 32 を見ると、第一主成分の負方向に女性の死因が集中していることが見て取れ、正常値ながら様々な病気が死因となっていることから、クレアチニン値は女性の死因には影響しにくいことが分かる。また、第二主成分においては男性のがんが正の値を、循環器系の病気が負の値をとっていることからクレアチニン値が高い場合はがん、低い場合は循環器系の病気が死因となっていることが分かる。

3.2.2 死因別危険因子解析

前節とは逆に、死因がどのような危険因子に依るものなのかを考察する。危険因子の度合いは 3 段階に統一し、主成分分析を用いて解析を行う。危険因子の危険度は色によって区別され、青、赤、水色の順で増していく。ここで、第一主成分の主成分負荷量はすべて負の値をとって

おり、横軸方向は負方向ほど危険因子の総合的な危険度を示している。第二主成分では比較的男性が正の値を、女性が負の値をとっている。図 33 を見ると、血圧・血糖値・尿蛋白が 3 段階すべてにおいて非常に近い位置にプロットされているのが分かる。

図 34 は横軸に第一主成分、縦軸に第三主成分をとったものである。第三主成分の主成分負荷量は女性の肺がんが大きな負の値をとっており、それ以外は 0 に近い負の値、もしくは正の値となっている。図 34 を見ても図 33 と同じく血圧・血糖値・尿蛋白が非常に近い位置にプロットされているのが分かる。

これらの結果は血圧・血糖値・尿蛋白が大きな原因となっている死因の種類が似ていることを示している。また、この 3 つの因子は縦軸方向のばらつきが少ないことから男女による差異は小さいと考えられる。

3.3 結論

茨城県による「健診受診者生命予後追跡調査事業報告書」を基に様々な危険因子と死因との関連性に関する解析を行った。その結果、危険因子が死因に及ぼす影響に関して多くの発見をすることができた。特に、BMI に関しては国の調査と同様の結果が見られ、主成分分析による健康影響評価の妥当性を確認することができた。今後の課題としては、本研究で得られた傾向を医学的知見に基づいて検証することが挙げられる。

4 放射線被曝と発ガンリスクについて

この研究を始めるきっかけとなったのは、今年の 2/10(火) に読売新聞の朝刊、朝日新聞の夕刊の 1 面に掲載された記事である。この記事では、英国医学誌 Lancet で報告された論文 “Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries” (以下、Lancet 論文)[5] について書かれており、放射線診断による被曝が原因の発ガンについて報じられた。対象となった 15 カ国のうち日本が最高の 3.2% であった。このことは大きな波紋を呼び、多くの人の関心を得た。

本節では、Lancet 論文で使用されているモデルに従い、数値計算を再度行うことで Lancet 論文の妥当性を示す。また、数値計算はモデル依存性があるため、代表的な国際機関のモデルを紹介する。

4.1 Lancet 論文中のリスク推定 [5]

4.1.1 リスク推定の方法

Lancet 論文では、75 年の一生における、X 線診断に起因するガン発生の累積リスクを、放射線被曝後のガン発生リスクにおけるモデル、各種 X 線診断における平均的な年間撮影頻度の推定、X 線診断の各検査によってもたらされた器官個々の放射線線量の推定、及び、調査対象の 15 個体群 (オーストラリア、カナダ、クロアチア、チェコ共和国、フィンランド、ドイツ、日本、クウェート、オランダ、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、スイス、イギリス、アメリカ) におけるガン発生率と全原因死亡率を用いて評価している。

4.1.2 リスクモデル

リスク予測モデルについては、各種ガンのうち、食道、胃、大腸、肝臓、肺、膀胱、及び甲状腺においては相乗予測モデルを、また、乳癌と白血病については相加予測モデルを用いている。これらのモデルは原爆生存者からのガン発生率に基づく国連による調査から得ているが、肺ガンに関しては、喫煙の関連性が無視できないため、原爆生存者での喫煙と放射線被曝の分析から、乳癌に関しては、日本の原爆生存者を含む 4 つのコホートのプール分析に基づいている。線量反応関係については、固形ガンは LNT モデルを、白血病は LQ モデルを用いている。また、モデルの詳細については、付録 G を参照されたい。

4.2 数値計算結果及び考察

4.2.1 方法及び結果

Lancet 論文において、数値計算によって算出された放射線誘発ガンの累積リスク (図 35) を検証するために、上記の手順に基づいて、自らの環境で再計算を行った。ここで、数値計算で使用するデータは、Lancet 論文で使用されているデータである。しかし、一部入手出来ないデータや計算過程に不明確な部分があったのが実情である。そこで、入手出来ないデータに関しては、データ同士を組み合わせ使用した。このように Lancet 論文の数値計算に可能な限り近づけて算出した累積リスク推定値を図示したのが図 36 である。計算方法については付録 H を参照されたい。

4.2.2 結果に対する考察

結論としては、以下の事柄が言えると思われる。

1. 放射線被曝による累積リスクは、ほぼ被曝頻度に比例している。

2. 多少のデータの違いやモデルの不明確さがあれど、リスク推定値の傾向はさほど変化しない。

式 (5) ~ (8) からわかるように、放射線誘発ガンの寄与リスク AR_i は被曝線量 D_{ij} 、すなわち被曝頻度 X_{ijp} に比例している。また、式 (9), (10) より、累積リスク AR は寄与リスクに比例していることがわかる。

しかし、実際には図 35 中のクオアチアのように、同被曝頻度でも一部突出している国がある。これは、各ガン(臓器)に対する被曝頻度の総計が同じでも、各ガン個々の被曝頻度が異なることが原因の一つと考えられる。つまり、臓器によって検査一回当たりの被曝線量(吸収線量)が異なることが原因と思われる。従って、被曝頻度の総計が同じでも、吸収線量が多い臓器に関する検査が多い国の方が、累積リスクの推定値は高くなる。

また、式 (5) のように Lancet 論文の著者が公開していない部分や、使用したデータの存在もこの現象に関係してくると思われる。つまり、非公開部分については、本論文の数値計算では比例定数を決定付けるような情報がなかったため、比例定数を全てのガンについて一定とせざるを得なかったが、Lancet 論文での比例定数の設定をどのような知見の基に行ったかが不明であるということである。本来であれば、各ガンごとに比例定数が変わってくるはずである。一方、データの存在の有無についても、リスク推定値を変化させる原因に挙げられる。Lancet 論文では、論文の文中や図表に参考文献として引用されている。大部分は UNSCEAR の 2000 年報告書 [8] からのデータや、Web サイト [11] ~ [12] に置かれているデータであったりする。このようにデータを特定、入手できる場合はよいのだが、参考文献の論文が古いために電子化されておらず、入手ができなかったものもある。この場合は、データを組み合わせて作成するに至った [13]。

このような違いが Lancet 論文と本稿の累積リスク推定値に現れたと思われる。

また、結論 1, 2 より、放射線誘発ガンの累積リスクの推定にはモデル依存性があると思われる。これは、メリットでもありデメリットでもある。結論 2 のようにモデルさえほぼ固まっていれば、データの不備や不明確な部分があっても傾向は捉えることができる。しかし、異なるモデルを選択すれば、推定値の傾向は異なってしまうであろう。

今回取り上げた Lancet 論文では、モデル全体としては、相乗予測モデルと相加予測モデルを使い分け、各ガンや白血病に対するモデルは、数カ所の論文から引用している [14] ~ [16]。それら参考文献の中には、数値計算後

に尤度比検定や有意確率 (P 値) を用いた検定を行い、他のモデルと比較しているものもあり、モデルの信用性は高いと思われる [16]。その一方で、放射線被曝におけるリスクモデルを提唱している国際機関がいくつか存在する。そこで、本稿では次節でそれら国際機関のリスクモデルを紹介したい。

4.3 代表的な国際機関のリスクモデル

4.3.1 UNSCEAR

これは United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic の略で、“Sources and Effects of Ionizing Radiation” と題した報告書が 1993, 1994, 1996, 2000 年と出版されている。今回 Lancet 論文内で参考文献として取り上げていたのは、最新の 2000 年報告書である [8]。この報告書は上巻 (Sources), 下巻 (Effects) に分かれており、生涯リスクが掲載されているのは、下巻の附属書 I (Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer) である。リスクモデルの詳細は付録 H を参照されたい。

4.3.2 BEIR

これは Biological Effects of Ionizing Radiation の略で、NAS (National Research Council) 内に設置された委員会であり、今までに I (1972), II (1976), III (1980), IV (1988), V (1990), VI (1998) が報告書として出ている。その中でも BEIR VI はラドンに関する報告書であるため、放射線被曝に関する最新の報告書としては BEIR V 報告の “Effects of exposure to low levels of ionizing radiation” が有名である [9]。また、現在 BEIR V 報告の改訂版として BEIR VII 報告が作成中である。リスクモデルについては、付録 H を参照されたい。

5 おわりに

本稿では、免疫システムとそれに関連するリスクについて、工学的視点からは、免疫システムをモデルとした分業問題最適化手法を考察し、医学的視点からは、喫煙量や飲酒量といった危険因子が死因別死亡者数に及ぼす影響を、また、放射線診断と発ガンリスクの関連性を考察した。

免疫システムに基づく分業問題最適化手法では、[1] の手法にクラスタリングを導入することにより、効率の良い分業問題最適化が可能になることがわかった。

茨城県による「健診受診者生命予後追跡調査事業報告

書」を基に様々な危険因子と死因との関連性に関する解析では、危険因子が死因に及ぼす影響に関して多くの発見をすることができた。特に、BMI に関しては国の調査と同様の結果が見られ、主成分分析による健康影響評価の妥当性を確認することができた。

放射線診断と発ガンリスクの関連性については、Lancet 論文と比較することにより、1. 放射線被曝による累積リスクはほぼ被曝頻度に比例している、2. 多少のデータの違いやモデルの不明確さがあれどリスク推定値の傾向はさほど変化しない、ということがわかった。

参考文献

- [1] 當間 愛晃, 遠藤 聡志, 山田 孝治, 宮城 隼夫, 「免疫細胞間協同作用および抗原との共進化現象を用いた免疫的分業問題最適化手法の提案と評価」, 日本ファジィ学会誌, Vol.14, No.6, pp.616-629, 2002.
- [2] TSPLIB.
<http://www.iwr.uni-heidelberg.de/groups/comopt/software/TSPLIB95/>
- [3] 茨城県健康科学センター: '健診受信者生命予後追跡調査事業報告書'(2003)
- [4] 上田尚一: '主成分分析', 朝倉書店,(2003)
- [5] Amy Berrington de Gonzalez, Sarah Darby : "Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries" , Lancet; 363: 345-351(2004)
- [6] 放射線影響協会: '放射線の影響がわかる本', 放射線影響協会 (2000).
- [7] 辻本忠, 草間朋子: '放射線防護の基礎 第3版', 日刊工業新聞社 (2001)
- [8] United Nations : "Sources and Effects of Ionizing Radiation" , United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, UN Sales Publication, NoE.00.IX.3. New York(2000)
- [9] Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, National Research Council : "Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V" , Natinal Academy Press, Washington, D.C.(1990)
- [10] Amy Berrington de Gonzalez, Sarah Darby : 'Methods used for calculation' ,
<http://image.thelancet.com/extras/03art4007webappendix.pdf> (accessed Sep 9 2004)
- [11] Parkin DM, Pisani P, Ferley J, Raymond L, Young J : "Estimates of the worldwide incidence of 25 cancers in 1990" , Int. J. Cancer; 80: 827-841(1999)
- [12] WHO : Statistical information system ,
http://www3.who.int/whosis/mort/tab1.cfm?path=whosis,mort,mort_table1&language=english (accessed Sep 9 2004)
- [13] United Nations : World Population Prospects Population Database ,
<http://esa.un.org/unpp/index.asp?panel=2> (accessed Sep 9 2004)
- [14] Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K : Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors , Radiat. Res.; 159: 511-520(2003)
- [15] Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al : Cancer incidence in atomic bomb survivors, III: leukaemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-87 , Radiat. Res.; 137: 68-97(1994)
- [16] Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore RE, Hildreth N, Boice JD Jr : Radition effects on breast cancer risk: a pooles analysis of eight cohorts , Radiat. Res.; 158: 220-235(2002)
- [17] International Commission on Radiological Protection : "1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection : Publication 60" , Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3 (1991)

付録 A 當間らによる分業問題最適化手法

$$Cost(S_i) = \sum distance(tour_{S_i})$$

- S_i : セールスマン i
- $tour_{S_i}$: セールスマン i の巡回経路

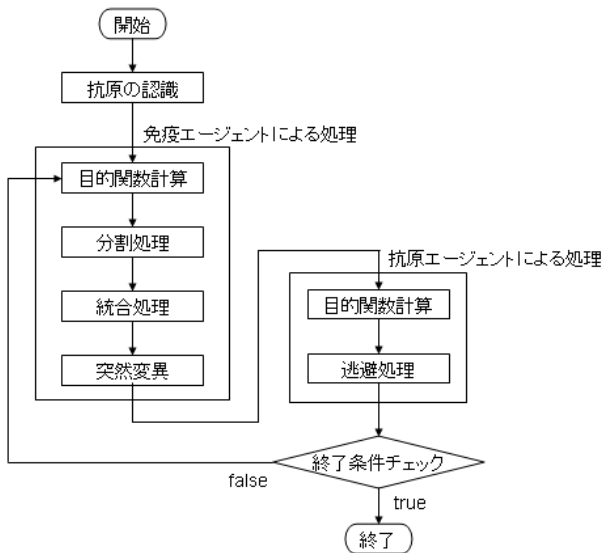


図 1 分業問題最適化手法のフローチャート

この手法は、

- (1) 免疫エージェント間の相互作用を基本動作とする
分割, 統合処理
- (2) 抗原エージェントが免疫エージェントと相互作用
を行う逃避処理

の 2 種類のエージェントによる共進化現象に基づく探索を動作原理としている。以下にその詳細を記す。なお、step1 はそれぞれのエージェントの初期化のために一度だけ実行され、各エージェントは step2 から step6 を繰り返し実行することで問題の最適化を行う。

【step1 抗原の認識】

問題の定式化 (都市数, 都市配置) 及びセールスマンの定義 (セールスマン数, MHC) を行う。MHC とは各セールスマンの ID を表し、各都市がその都市を巡回するセールスマンの ID を MHC 情報として有する。ここでは、MHC は逃避処理の際に参照され、他のセールスマンを認識するために使用される。また、初期セールスマン数やセールスマンの初期巡回経路はランダムに決定され、それをもとに都市の MHC 情報が決定される。なお、セールスマンの巡回経路はパス表現 (巡回する都市番号をシーケンスに並べた次元配列) でコード化する。

【step2 目的関数計算】

各セールスマンの巡回経路の評価値として巡回経路長を以下のように計算する。

【step3 分割処理】

各セールスマンは現在の自らの巡回経路コストを下げるために、以下の手順に従い、コストの少ない 2 つのサブツアー (順路) へと分割処理を行う (図 2)。

- (1) セールスマン S_i は現在の巡回経路から任意の二点間により決定されるサブツアー $subtour_i$ を生成する。
- (2) セールスマン S_i の順路から $subtour_i$ を取り除いた順路 $subtour_j$ を新たに生成したエージェントの順路として設定する。
- (3) 分割により生じた 2 つの順路 $subtour_i$, $subtour_j$ のコストを計算する。もし、分割後の 2 つの順路のコストの和が分割前のコストよりも減少しているならばその分割処理を実行する。逆に、コストが増加しているならば元の順路へと戻す。

従って、分割処理が実行されるならば、効率の良い部分解を生成するために新たなセールスマンを生成することになる。

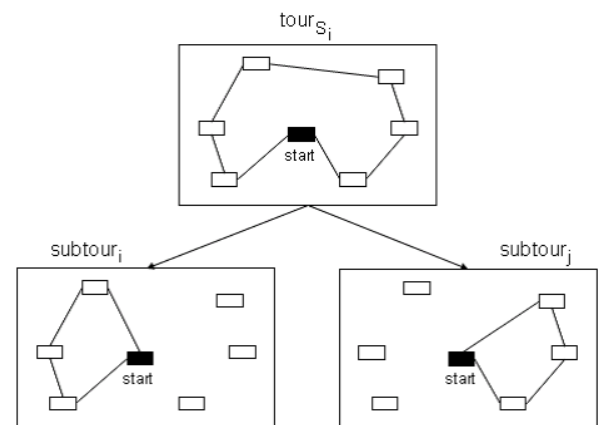


図 2 分割処理の例

【step4 統合処理】

任意の 2 セールスマンは、各々の順路を統合することにより総和コストの減少を図る (図 3)。

- (1) 2 つの順路 $tour_i$, $tour_j$ の統合ポイントを任意に決定する。
- (2) 決定した統合ポイントに一方の巡回経路を統合し、新たな順路 new_tour_i を生成する。

- (3) 新たに生成された順路のコストを計算する。もし、統合後のコストが減少しているならばその統合処理を実行する。逆に、コストが増加しているならば元の順路へと戻す。

従って、統合処理が実行されるならば、効率の良い部分解を生成するために既存のセールスマンを削除することになる。

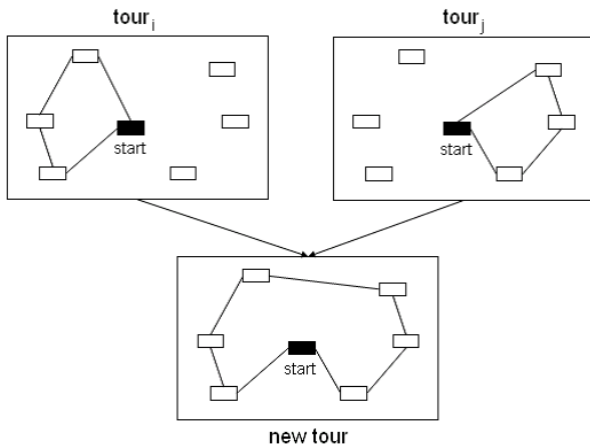


図3 統合処理の例

【step5 突然変異】

各セールスマンは、任意の2都市の巡回順路を入れ換える突然変異操作を実行し、新たな順路を生成する。もし、突然変異後の順路が元のコストよりも減少するならばその順路を次のステップにおける巡回経路とする。逆に、コストが増加しているならば元の順路へと戻す。

【step6 目的関数計算】

抗原エージェントである都市の進化に必要な目的関数を計算する。ここでは、その都市を訪問しているセールスマンのコストをそのまま採用する。

【step7 逃避処理】

各都市が近傍都市を訪問するセールスマンのコストを比較し、コストの低いセールスマンのIDへと変更する(図4)。

- (1) 予め設定された近傍都市数によって規定された近傍都市群に対し、それらの都市を訪問しているセールスマンのコストを確認する。
- (2) 自都市のセールスマン S_i のコストを下回るセールスマン S_j が存在するならば、自都市のMHC情報を S_j へと変更する。

以上のような手順に基づき、免疫エージェントは突然

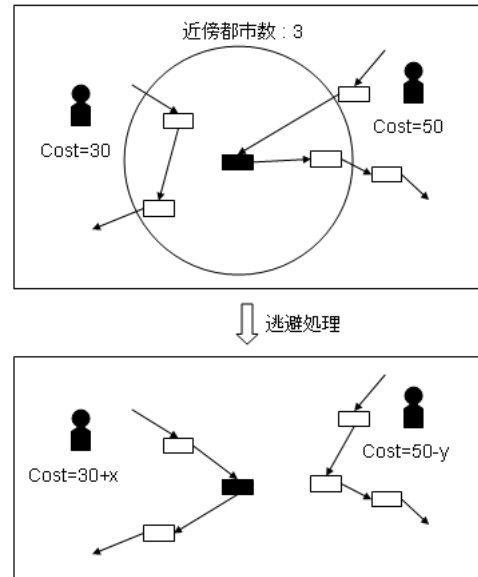


図4 逃避処理の例

変異による作業領域における経路探索と、分割、統合処理によるエージェント間での作業領域の探索を行い、抗原エージェントは分業の平等化を実行している。なお、計算機実験においては、分割処理の実行回数が非常に少ないため、アニーリング法を導入することで実行回数の調整を行うことにする。ここでは、アニーリング法における温度パラメータ T を分割処理において2順路のコストの和が増加している場合にも実行させる確率(%), 温度調整パラメータを α としたとき、

$$T_n = \alpha \times T_{n-1}$$

に基づき実行確率を変異させている。ただし、 n はステップ数を表し、初期値 T_0 及び α は問題毎に試行錯誤的に調整している。

付録B eil51

eil51 は都市数が51であり、その最適解は図5に示す通りである。

各手法を eil51 に適用するに当たり、中心座標に近い都市(32,39)を出発都市に設定し、最終的なセールスマン数を4人とした。付録Aで紹介した手法を用いた場合の実行結果を図6に示す。2.2.2のクラスタリングを導入した手法に関しては、クラスタリングに階層的クラスタリングの一つとして群平均法を、また、非階層的クラスタリングの一つとしてk-means法を用いた。これにより、eil51で与えられた問題を都市の座標をもとに4つのクラスに分類する。その分類状況をそれぞれ図7,8に、また、それ

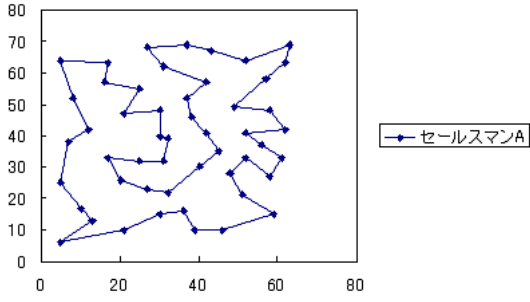


図5 eil51の最適解

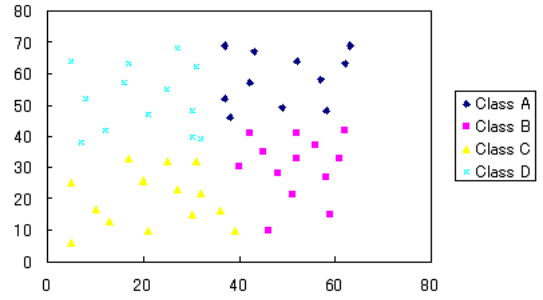


図8 eil51のk-means法による4分類

ぞれの実行結果を図9, 10に示す.

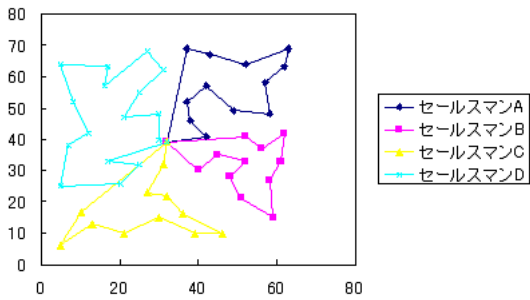


図6 eil51の最適解(クラスタリングなし)

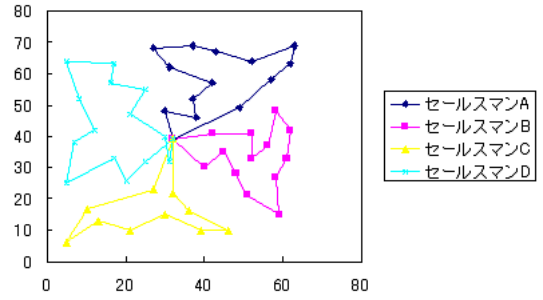


図9 eil51の最適解(群平均法)

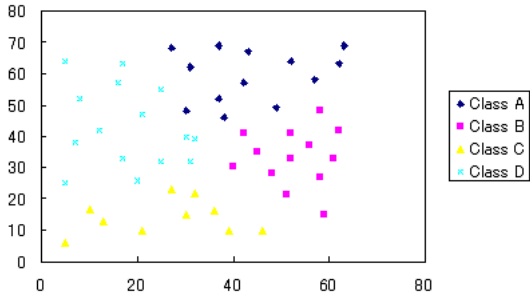


図7 eil51の群平均法による4分類

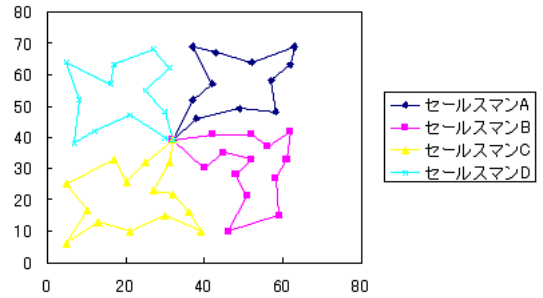


図10 eil51の最適解(k-means法)

以上のことからわかるように、クラスタリングを用いていない場合、各セールスマンの巡回経路に交差が生じ、最適な解は求まっていない。しかしながら、群平均法、k-means法を用いた場合は、図5と見比べてみても類似箇所が多く見られ、ほぼ最適な解が求まっていることがわかる。特に、k-means法を用いて得られた結果は、非常に質の高い優れた準最適解であると言える。

また、各手法における巡回距離のコスト推移は図11, 図12, 図13のようになる。

図11ではコストが500ステップ付近になっても収束

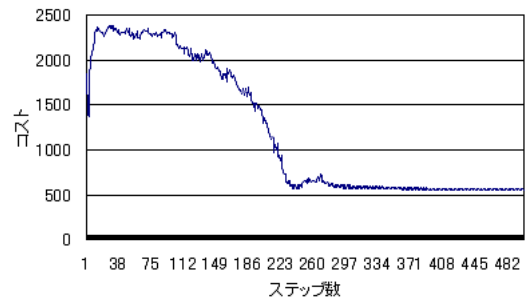


図11 eil51における巡回距離のコスト推移(クラスタリングなし)

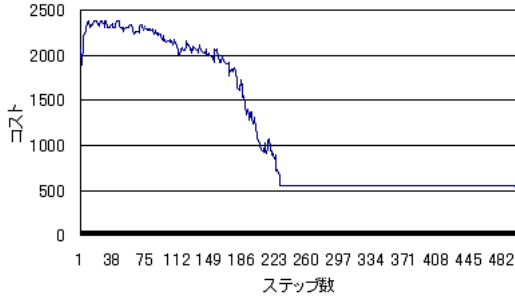


図 12 eil51 における巡回距離のコスト推移 (群平均法)

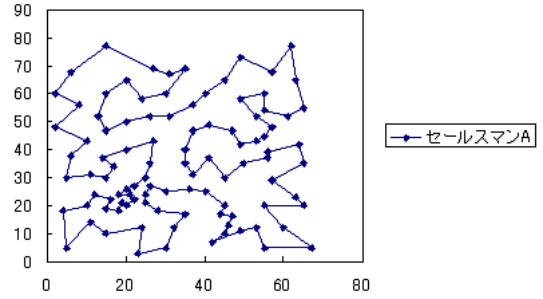


図 14 eil101 の最適解

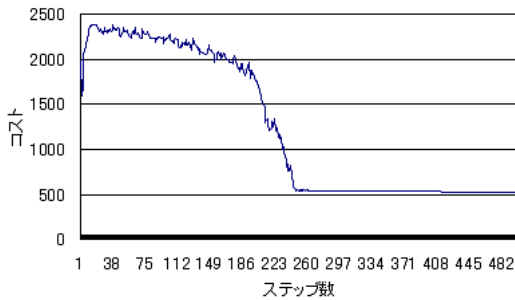


図 13 eil51 における巡回距離のコスト推移 (k-means 法)

せず、増加、減少を繰り返している。これは、ある都市をどのセールスマンが巡回するべきか定まらず、最適な解が見つかっていないことを表している。一方、図 12, 13 では、コストが 250 ステップほどで収束し、以後、コストが変化していない。つまり、各エージェントが担当領域の解探索を終え、以降各処理が行われていない。そのため、準最適解を求めるのに必要な計算時間も短縮される (表 2)。

表 2 eil51 における各手法の平均計算時間

| クラスタリング | 実行時間 (μs) |
|-----------|------------------|
| クラスタリングなし | 2158317 |
| 群平均法 | 385026 |
| k-means 法 | 267729 |

付録 C eil101

eil101 は都市数が 101 であり、その最適解は図 14 に示す通りである。

各手法を eil101 に適用するに当たり、中心座標に近い都市 (35,40) を出発都市に設定し、最終的なセールスマン数を 4 人とした。付録 A で紹介した手法を用いた場合の

実行結果を図 15 に示す。2.2.2 のクラスタリングを導入した手法に関しては、クラスタリングに階層的クラスタリングの一つとして群平均法を、また、非階層的クラスタリングの一つとして k-means 法を用いた。これにより、eil101 で与えられた問題を都市の座標をもとに 4 つのクラスに分類する。その分類状況をそれぞれ図 16, 17 に、また、それぞれの実行結果を図 18, 19 に示す。

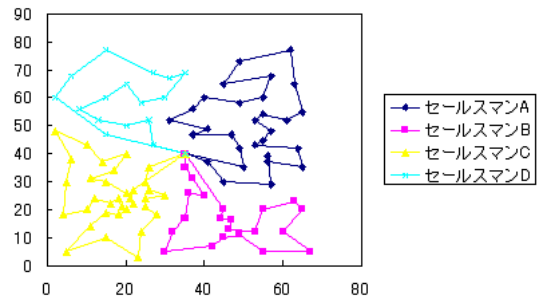


図 15 eil101 の最適解 (クラスタリングなし)

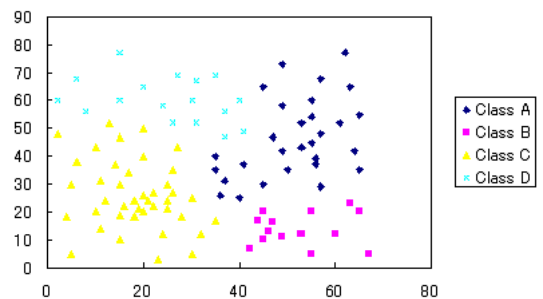


図 16 eil101 の群平均法による 4 分類

以上のことからわかるように、クラスタリングを用いていない場合や群平均法を用いた場合では明らかに最適な解は求まっていない。特に、群平均法を用いた場合は eil51 の実行結果とは大きく異なり、各エージェント間の

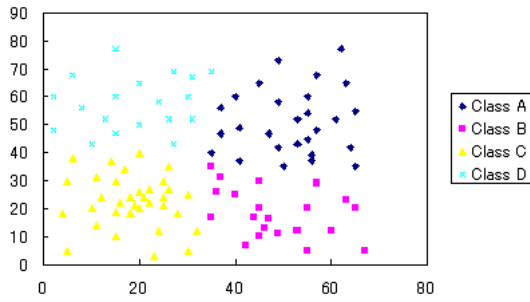


図 17 eil101 の k-means 法による 4 分類

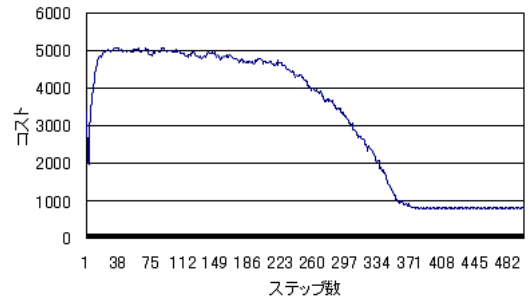


図 20 eil101 における巡回距離のコスト推移 (クラスタリングなし)

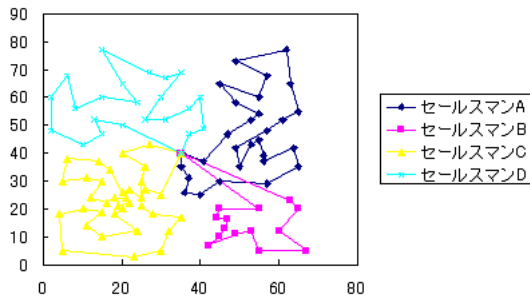


図 18 eil101 の最適解 (群平均法)

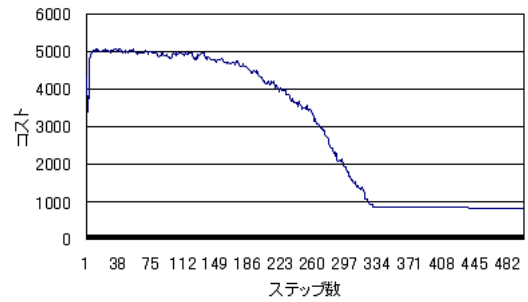


図 21 eil101 における巡回距離のコスト推移 (群平均法)

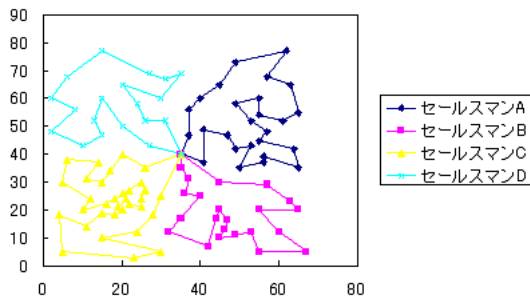


図 19 eil101 の最適解 (k-means 法)

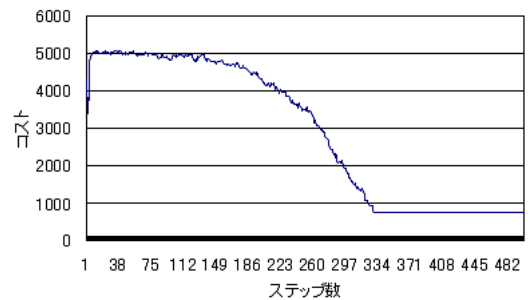


図 22 eil101 における巡回距離のコスト推移 (k-means 法)

巡回経路に交差が生じてしまっている。これは、クラスタリングの結果が図 16 のようになり、Class B が中心の都市から遠くに隔離されてしまっているためである。しかしながら、k-means 法を用いた場合、図 17 のようにきれいに 4 つのクラスに各都市が分類されるため、図 19 のような準最適解が求まっている。

また、各手法における巡回距離のコスト推移は図 20, 21, 22 のようになる。

eil51 の実行結果同様、図 20 ではコストが 500 ステップ付近になっても収束せず、増加、減少を繰り返している。これは、前述した通り、ある都市をどのセールスマンが巡回するべきか定まらず、最適な解が見つからない

いことを表している。一方、図 21, 22 では、コストが 350 ステップほどで収束し、以後、コストが変化していない。これは、群平均法を用いた場合は全体的に見ると最適な解が求まっていないのだが、群平均法、k-means 法のいずれを用いた場合も各エージェントの担当領域の解探索はほぼ終了しているため、各処理が行われていないためである。そのため、準最適解を求めるのに必要な計算時間は eil51 の時と同様短縮される (表 3)。

表 3 eil101 における各手法の平均計算時間

| クラスタリング | 実行時間 (μs) |
|-----------|------------------|
| クラスタリングなし | 7762215 |
| 群平均法 | 2589751 |
| k-means 法 | 1776774 |

付録 D 主成分分析とは

主成分分析とは多くの変量の値をできるだけ情報の損失なしに、1個または少数個の総合的指標(主成分)で代表させる方法で、変量群の相関関係を考慮しながら変量の持つばらつきを正確に表現できるような重みつき合計点(合計得点)を求めることが可能である。例として2変量の場合を考える。2変量を合成したものを Z とすると、適当な重み a_i をつけて、主成分 Z は図23のように重心 P を通して $Z = a_1x_1 + a_2x_2$ として表される。ここで $a_1^2 + a_2^2 = 1$ (多変量の場合は $a_1^2 + a_2^2 + \dots + a_n^2 = 1$ として $Z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$ となる)とする。

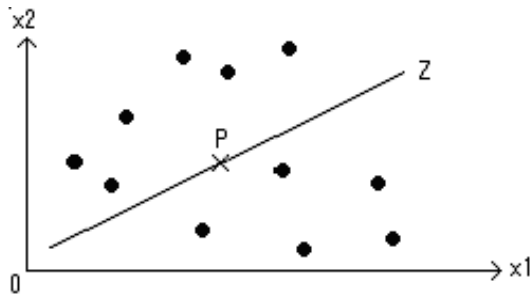


図 23 主成分分析の説明図 1

ここで Z は各標本データからの距離が最小となるように位置を決定する。いま、図23における一点を A として、図24に示すように直線 Z と、点 A から直線 Z に垂直に交わるようにおとした直線との交点を Q とする。

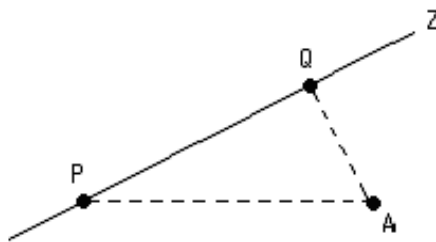


図 24 主成分分析の説明図 2

ここで、 $PA^2 = PQ^2 + AQ^2$ であり、 PA^2 は実際の情報

量であるから一定である。いま、合成することにより失われる情報量を最小にすることを考えるので、 AQ^2 はできるだけ小さくする、すなわち、 PQ^2 を最大にする(合成して求める情報量を最大にする)ように Z を決定する。つまり、 $a_1^2 + a_2^2 = 1$ の条件下で PQ の分散が最大となるような a_1, a_2 を求める。なお、重心 P から点 Q までの距離を主成分得点という。この主成分得点が2変量を合成した値である。 n 個の成分があるとき、主成分得点の分散 Q は

$$Q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (a_1x_{1i} + a_2x_{2i} - (a_1\bar{x}_1 + a_2\bar{x}_2))^2$$

$$= a_1^2 S_{11} + 2a_1a_2 S_{12} + a_2^2 S_{22}$$

となる。ただし、

$$S_{11} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{1i} - \bar{x}_1)^2$$

$$S_{22} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{2i} - \bar{x}_2)^2$$

$$S_{12} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{1i} - \bar{x}_1)(x_{2i} - \bar{x}_2)$$

である。ここで、ラグランジュ未定乗数法を用いて $G = Q - \lambda(a_1^2 + a_2^2 - 1)$ とおいて、 G を a_1a_2 で偏微分し、0とおくことにより分散 Q を最大にする a_1a_2 を求める。

$$\frac{\partial G}{\partial a_1} = 2a_1 S_{11} + 2a_2 S_{12} + 2\lambda a_1 = 0$$

$$\frac{\partial G}{\partial a_2} = 2a_1 S_{12} + 2a_2 S_{22} + 2\lambda a_2 = 0$$

$$\frac{\partial G}{\partial \lambda} = -(a_1^2 + a_2^2 - 1) = 0$$

となり、これより

$$a_1(S_{11} - \lambda) + a_2 S_{12} = 0$$

$$a_2(S_{22} - \lambda) + a_1 S_{12} = 0$$

$$a_1^2 + a_2^2 = 1$$

が導かれ、これらを解くことにより

$$a_1 = \pm \frac{S_{12}}{\sqrt{S_{12}^2 + (\lambda - S_{11})^2}}$$

$$a_2 = \pm \frac{\lambda - S_{11}}{\sqrt{S_{12}^2 + (\lambda - S_{11})^2}}$$

となる。ここで、固有値 λ は

$$\lambda =$$

$$\frac{(S_{11} + S_{22}) \pm \sqrt{(S_{11} + S_{22})^2 - 4(S_{11}S_{12} - S_{12}^2)}}{2}$$

と表すことができる。ここで、 Z は第一主成分と呼ばれ、重心を通り、 Z に対して垂直な成分を第二主成分と呼ぶ。一般に、多変量である場合は Z に垂直な成分の中で上記のような方法を用いて第二主成分を決定する。また変数が N 個である場合は分散共分散行列がランク落ちしない限りは第 N 主成分まで求めることが可能である。

第 k 主成分 Z_k に対して寄与率 c_k は

$$c_k = \frac{\lambda_k}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_N}$$

と書ける。寄与率とは、もとのデータに対する Z_k の説明力の大きさを示している。

また、 Z_k は $Z_k = a_{1k}x_1 + a_{2k}x_2 + \dots + a_{nk}x_n$ と表すことができ、因子負荷量 $r(Z_k, x_j)$ は

$$r(Z_k, x_j) = \sqrt{\lambda_k} a_{jk}$$

と表される。因子負荷量は元の変量と因子との相関係数を示している。

付録 E 死因と健康危険因子に関する解析結果

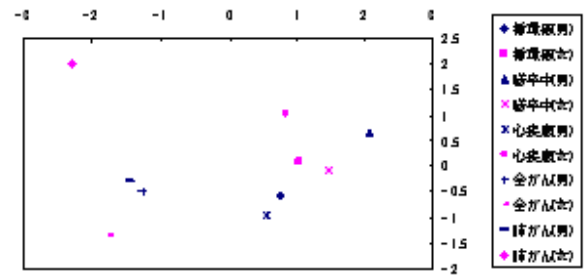


図 27 血圧と死因との関係

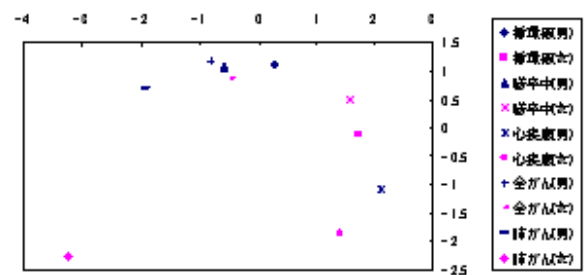


図 28 総コレステロールと死因との関係

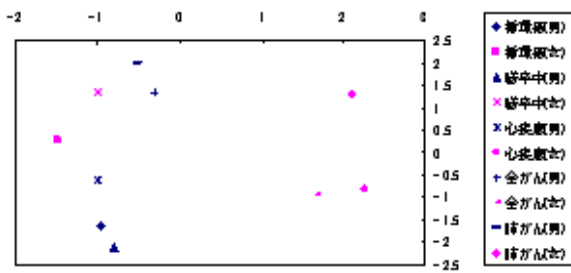


図 25 喫煙量と死因との関係

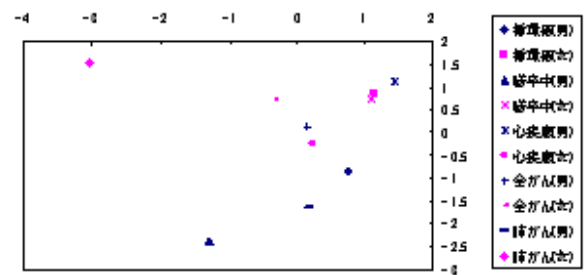


図 29 HDL コレステロールと死因との関係

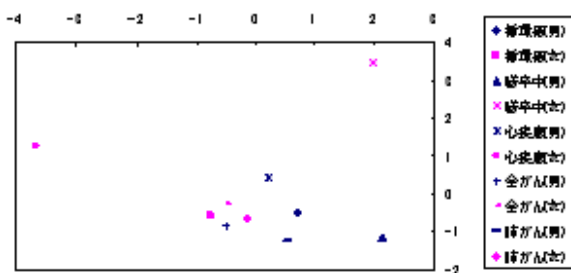


図 26 飲酒量と死因との関係

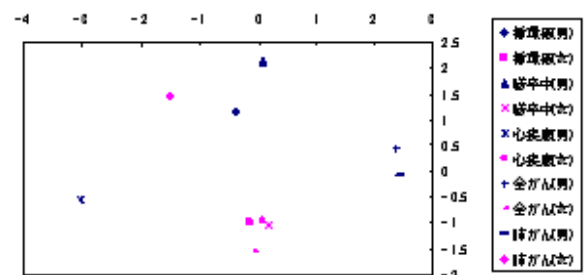


図 30 BMI と死因との関係

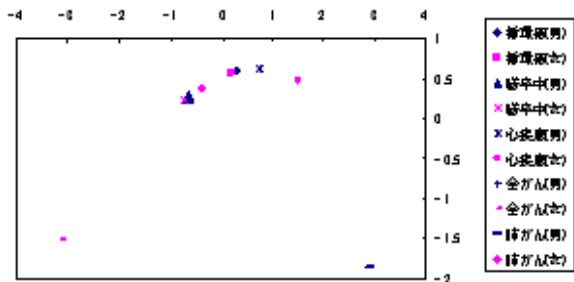


図 31 血糖値と死因との関係

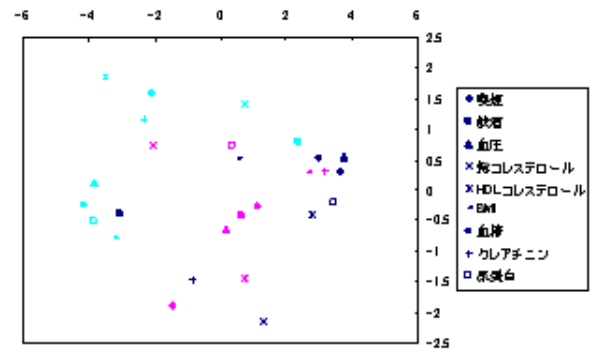


図 34 死因と危険因子との関係 2

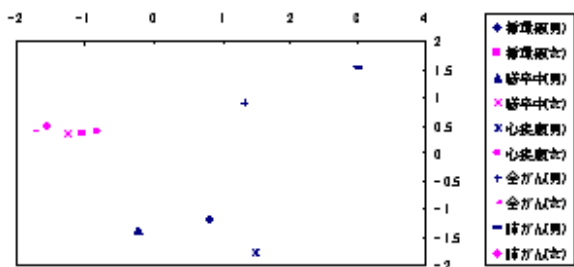


図 32 クレアチニンと死因との関係

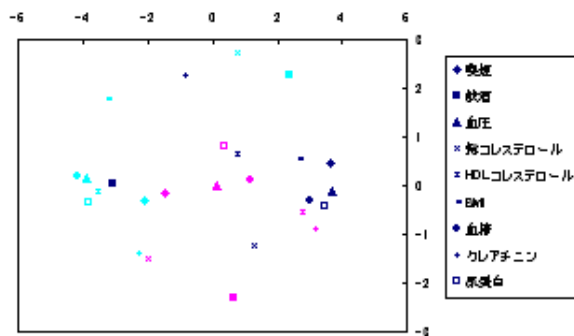


図 33 死因と危険因子との関係 1

付録 F 放射線とは

放射線が発見されたのは、約 100 年前の 1895 年である。ある実験をしていたレントゲン博士が偶然不思議な現象を目撃したことに始まる。その実験とは、黒い紙で覆った真空度の高いガラス管内で、セットした電極で放電させるというものであった。このとき、暗室内で実験を行っていたが、蛍光板が光を発しているのにレントゲン博士は気が付いた。更に、蛍光板に手をかざすと、骨の部分だけが蛍光板が光らないということにも気が付いた。

そこで、博士は X 線と名付け学会に発表すると、大きな反響を呼んだ。これが、放射線の始まりである [6]。

一般に、放射線とは電離作用をもつものを指し、アルファ線、ベータ線、ガンマ線、X 線、中性子線等の多種が存在する。種類により、電離作用、蛍光作用、写真作用、透過性が異なる。電離、蛍光、写真作用では、アルファ線 > ベータ線 > X 線 > 中性子線となるが、透過性では真逆である。このため、透過性の高い X 線を用いることでレントゲン写真を撮ることが可能となっている。一般に、質量当たりの吸収エネルギー量が同一時、アルファ線や中性子線は X 線、ベータ線の 5~20 倍の悪影響をもたらすことがわかっている。つまり、X 線はアルファ線等に比べて人体への影響が小さいとはいえ、過度の撮影をすれば、悪影響は積算され人体に悪影響を及ぼす。また、レントゲン写真を撮影するように、放射線を受けることを放射線被曝といい、被曝した量を線量と呼ぶ。

一方、放射線は人工放射線と自然放射線に区別することができる。人工放射線とは、X 線のように人工的に発生させた放射線のことであり、X 線写真等で被曝することを医療被曝と呼ぶ。また、自然放射線には、宇宙線、大地(土壌物質)、空気中、食物等による放射線があり、宇宙線、大地からの放射線による被曝を外部被曝、空気中や食物による被曝を内部被曝と呼ぶ。このように多様な被曝の仕方が存在するが、年間に人工及び自然放射線から受ける線量は、医療被曝が大半を占めているのが事実である。

付録 G 放射線被曝

G.1 放射線被曝による人体の影響

放射線被曝によって人体に出る影響は、大きく以下のように分けられる。

- 身体的影響
 - 急性障害 (紅斑, 脱毛)
 - 胎児発生の障害 (精神停滞)
 - 晩発障害 (白内障, ガン)
- 遺伝的影響
 - 遺伝的障害 (先天異常)

また、影響の出方によって、確定的影響 (ガンを除く身体的影響) と確率的影響 (遺伝的影響, ガン) に分けることも出来る。確定的影響とは、低線量では影響がないことが明らかで、ある線量 (閾値) 以上になると影響が出る現象であり、線量に比例して症状が重くなる。一方、確率的影響とは、被曝する線量が多くなるに従い影響が出る確率が高まる影響のことをいう。

G.2 放射線被曝による発ガン

放射線とガンの関連性は、広島、長崎の原爆被曝者の追跡調査や動物実験等から明らかになってきている。

人間は普通の生活をしていてもある確率 (自然発生率) でガンを発症するが、被曝線量が多い人はその確率が高まることがわかっている。しかし、被曝直後すぐに発生率が高まるというわけではなく、ガン、白血病ともに潜伏期間が存在する。ガンは部位により異なり、最小潜伏期間は 10 年と長いが、一生涯ガン発生の危機に曝される。一方、白血病の最小潜伏期間は 2 年と短く、被曝後 5~10 年くらいで発生率のピークを迎え、被曝後 40 年くらい経つと白血病は発症しなくなる [7]。

また、被曝線量 D と発生率 IR の関係 (線量反応関係) は、固形ガンにおいては式 (1) のような閾値無し線形モデル (LNT) が、白血病に関しては式 (2) のような線形二次モデル (LQ) が妥当とされている [8],[9]。ここで、 α_0 は自然発生率 (%), α_1, α_2 はガン発生に関わる一次と二次の項の係数、 D は被曝した線量を表す。

$$IR = \alpha_0 + \alpha_1 D \quad (1)$$

$$IR = \alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2 \quad (2)$$

付録 H 生涯リスクの算出に必要なモデル

H.1 リスク予測モデル

放射線被曝によって誘発される白血病やガンには潜伏期間が存在し、生涯 (白血病については、被曝後約 40 年間) にわたって発症することが予測されるため、被曝後生涯に生じるガン死亡確率 (生涯ガン確率) を評価する必要がある。このとき、原爆被曝者の寿命調査 (LSS) コホートが使用されるのだが、被曝時に若年齢だった人は追跡調査がまだ済んでいないので、若年齢被曝によって生涯の間に生じるガン死亡確率はリスク予測モデルを用いて外挿する必要がある。

この予測モデルには、相加予測モデル (絶対リスクモデル) と相乗予測モデル (相対リスクモデル) がある。被曝集団において観察期間内で求められるガン発生率を $\lambda_0(t)$ 、自然ガン発生率を $\lambda(t)$ とすると、差で捉えた過剰ガン発生率 $\lambda(t) - \lambda_0(t)$ を時間外挿する方法を相加予測モデルと呼び、一方、比で捉えた相対リスク $\lambda(t)/\lambda_0(t)$ を時間外挿する方法が相乗予測モデルと呼ばれる。

H.2 リスク転換モデル

放射線被曝の研究対象となる集団は、広島や長崎の原爆被曝者、つまり日本の集団を用いているのが常である。研究対象が異なれば、自然ガン発生率等も異なる。従って、各リスクモデルに対して、リスクの転換をする必要性が生じてくる。つまり、リスク予測モデルが相加的であれば相加リスク転換を、相乗的であれば、相乗リスク転換をする必要がある。

H.3 累積リスクの計算方法

Lancet 論文では、放射線誘発ガンの累積リスクの計算方法を webappendix として提供している [10]。この webappendix によると、以下の手順で算出している。

手順 1 年間平均吸収線量 D_{ijp}

X_{ijp} : ガン (臓器) i , 年代 j , 検査 p の一人当たりの年間平均検査回数, O_{ip} : 臓器の吸収線量とすると、年間平均吸収線量 D_{ijp} は以下ようになる。

$$D_{ijp} = X_{ijp} O_{ip} \quad (3)$$

手順 2 D_{ijp} の総和 D_{ij}

検査頻度と線量情報は、27 種の X 線検査のみでしか利用できず、これは、年間実効線量の 86% に値する。従って、年代 j における年間吸収線量 D_{ij}

は以下ようになる．

$$D_{ij} = \frac{100}{86} \sum_p D_{ijp} \quad (4)$$

手順 3 放射線誘発ガンの年間リスク R_{ij}

上記で算出した D_{ij} ，年代固有のガン発生率 C_{ij} ，全原因生存確率 S_j を用いると，放射線誘発ガンの年間リスク R_{ij} は以下ようになる．

$$R_{ij} \propto C_{ij} S_j \sum_{k=0}^{j-1} D_{ik} \quad (5)$$

手順 4 放射線誘発ガンの累積リスク $ILLR_i$

放射線誘発ガンの累積リスクは，0～74 歳までの年間リスク R_{ik} の総和として表されるため，以下のようになる．

$$ILLR_i = \sum_{k=0}^{74} R_{ik} \quad (6)$$

手順 5 母集団累積リスク PLR_i

母集団の累積リスクは C_{ik} ， S_k を用いて以下のように表される．

$$PLR_i = \sum_{k=0}^{74} C_{ik} S_k \quad (7)$$

手順 6 寄与リスク $AR_i(\%)$

上記で算出した PLR_i ， $ILLR_i$ を用いて，寄与リスクは以下のように表される．

$$AR_i = \frac{ILLR_i}{PLR_i} \cdot 100 \quad (8)$$

手順 7 手順 1～6 を各ガン，性別に対して繰り返す．

手順 8 放射線誘発ガンの累積リスクの推定

各ガンにおいて，手順 6 で算出した AR_i と発生件数 N_i を用いて，放射線誘発ガン件数 NUM_i を

$$NUM_i = AR_i \cdot N_i \quad (9)$$

として算出後，全ガンにおける発生件数 $\sum_i N_i$ ，放射線誘発ガン件数の総和 $\sum_i NUM_i$ を用いて，放射線誘発ガンの累積リスク AR を算出する．

$$AR = \frac{\sum_i NUM_i}{\sum_i N_i} \quad (10)$$

手順 9 以上の手順を各国，性別に対して繰り返す．

H.4 UNSCEAR のリスクモデル

放射線影響は死因別死亡率やハザード関数のモデルによって記述されている．年齢 a におけるハザードは，年齢 a で生存していたときに，短期間 $(a, a+1)$ で死亡する確率のその区間の長さ (1) に対する比として定義される．放射線被曝のないハザード関数は基準ハザードと呼ばれ $h_0(a, s, p)$ で記述される．この基準ハザードは年齢 a だけでなく，性別 s と暦年期間 p にも依存している．放射線被曝の影響を記述する方法として，被曝集団におけるハザード関数と基準ハザードの差を考える過剰絶対リスク (EAR) と，基準ハザードに対する EAR の比を考える絶対相対リスク (ERR) がある．

UNSCEAR2000 年報告書では，以下の二種類の ERR モデルが開発された．

$$h_d^{LSS}(a, s, e, \cdot) = h_0^{LSS}(\cdot)[1 + \beta\theta_s d \exp(\gamma e)] \quad (11)$$

$$h_d^{LSS}(a, s, e, \cdot) = h_0^{LSS}(\cdot)[1 + \beta\theta_s da^k] \quad (12)$$

ここで， β は男性に対する傾き， θ_s は性比パラメータを表しており，式 (11) は，性別と被曝時年齢 e に依存したモデルの，被曝時年齢における死因別ハザード率である．一方，式 (12) は，性別と到達年齢 a に依存したモデルの，到達年齢における死因別ハザード率である．

また，集団間のリスク転換モデルについては，相対リスク転換と絶対リスク転換がある．相対リスク転換では，標本集団 T における死因別ハザード率は，以下のように標本集団における基準ハザードと日本の集団 J における (被曝時年齢或いは到達年齢)ERR の積として計算される．

$$h_{di}^T(a, s, e) = h_{0i}^T(a, s)[1 + ERR^J(d, s, a, e)] \quad (13)$$

一方，絶対リスク転換では，以下のように標本集団の基準ハザードと日本の集団における EAR の和として計算される．

$$h_{di}^T(a, s, e) = h_{0i}^T(a, s) + EAR^J(d, s, a, e) \quad (14)$$

ここで，日本の集団における EAR は ERR と基準ハザードの積として計算される．

$$EAR^J(d, s, a, e) = h_{0i}^J(a, s)ERR^J(d, s, a, e) \quad (15)$$

H.5 BEIR V のリスクモデル

等価線量を d ，出生コホートに依存する自然ガン発生率を γ_0 とするとき，個々のガンリスクは

$$\gamma(d) = \gamma_0[1 + f(d)g(\beta)] \quad (16)$$

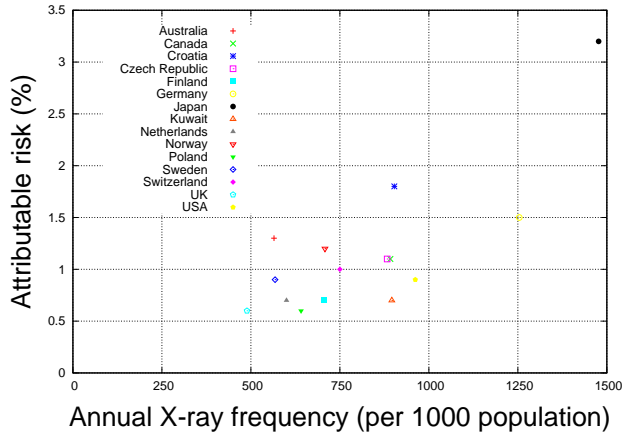


図 35 Lancet 論文によるリスク推定値

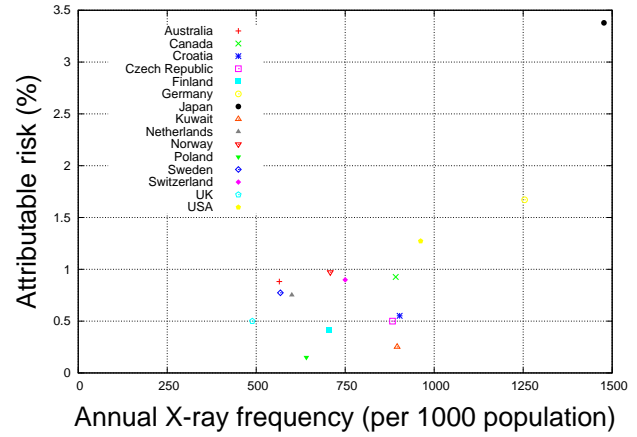


図 36 本稿によるリスク推定値

で表される．ここで， $f(d)$ は線量反応関係であり，当委員会では通常 LNT や LQ 関数を用いる．また， $g(\beta)$ は過剰リスク関数と呼ばれ，性別，到達年齢，被曝時年齢，被曝後経過年数等のパラメータ β に依存している．式 (16) のように相乗的なモデルではなく，相加的なモデルも存在し，以下のように表せる．

$$\gamma(d) = \gamma_0 + f(d)g(\beta) \quad (17)$$

上記で述べた線量反応関係 $f(d)$ について，当委員会では以下のように五つのモデル化を行った．ここで， T は被曝後経過年数， E は被曝時年齢である．

● 白血病

$$f(d) = \alpha_2 d + \alpha_3 d^2 \quad (18)$$

$$g(\beta) = \begin{cases} \exp[\beta_1 I(T \leq 15) + \beta_2 I(15 < T \leq 25)] & \text{if } E \leq 20 \\ \exp[\beta_3 I(T \leq 25) + \beta_4 I(25 < T \leq 30)] & \text{if } E > 20 \end{cases} \quad (19)$$

但し， T は被曝後経過年数， E は被曝時年齢，そして，関数 I は条件が真であれば 1，偽であれば 0 をとる関数である．またパラメータは以下のように設定している．

$$\alpha_2 = 0.243, \alpha_3 = 0.271, \\ \beta_1 = 4.885, \beta_2 = 2.380, \beta_3 = 2.367, \beta_4 = 1.638$$

● 呼吸器ガン

$$f(d) = \alpha_1 d \quad (20)$$

$$g(\beta) = \exp[\beta_1 \ln(T/20) + \beta_2 I(S)] \quad (21)$$

但し， $I(S)$ は女性なら 1，男性なら 0 をとる関数である．またパラメータは以下のように設定して

いる．

$$\alpha_1 = 0.636, \beta_1 = -1.437, \beta_2 = 0.711$$

● 乳ガン

$$f(d) = \alpha_1 d \quad (22)$$

$$g(\beta) = \begin{cases} \exp[\beta_1 + \beta_2 \ln(T/20) + \beta_3 \ln^2(T/20)] & \text{if } E \leq 15 \\ \exp[\beta_2 \ln(T/20) + \beta_3 \ln^2(T/20) + \beta_4 (E - 15)] & \text{if } E > 15 \end{cases} \quad (23)$$

またパラメータは以下のように設定している．

$$\alpha_1 = 1.220, \\ \beta_1 = 1.385, \beta_2 = -0.104, \beta_3 = -2.212$$

● 消化器ガン

$$f(d) = \alpha_1 d \quad (24)$$

$$g(\beta) = \exp[\beta_1 I(S) + \sigma_E] \quad (25)$$

ここで， σ_E は以下のようにになっている．

$$\sigma_E = \begin{cases} 0 & \text{if } E \leq 25 \\ \beta_2 (E - 25) & \text{if } 25 < E \leq 35 \\ 10\beta_2 & \text{if } E > 35 \end{cases}$$

またパラメータは以下のように設定している．

$$\alpha_1 = 0.809, \beta_1 = 0.553, \beta_2 = -0.198$$

● その他のガン

$$f(d) = \alpha_1 d \quad (26)$$

$$g(\beta) = \begin{cases} 1 & \text{if } E \leq 10 \\ \exp[\beta_1 (E - 10)] & \text{if } E > 10 \end{cases} \quad (27)$$

またパラメータは以下のように設定している．

$$\alpha_1 = 1.220, \beta_1 = -0.0464$$