

**「コホートに基づくハザード率モデルにおける単回被曝と年齢の相互作用は発症年齢の統計的分布に影響を及ぼした」**

和泉志津恵、坂田 律、山田美智子、John B. Cologne

**“Interaction between a single exposure and age in cohort-based hazard rate models impacted the statistical distribution of age at onset”***J Clin Epidemiol*: 2016 (March); 71:43-50

(doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.10.004)

**今回の調査で明らかになったこと**

今回の調査は、リスク修飾（リスクの大きさが、直接に測定されないが年齢に関連する他の因子にどのように依存するか）を推論するために年齢と曝露との相互作用を評価するという標準的な方法は、帰結の発症年齢の統計的分布にも影響することを示した。これは、曝露集団における、年齢と相関する測定されない変数による影響修飾および疾患発症年齢の分布という二つの現象が、統計解析モデルにおける単一の相互作用媒介変数に影響されることを示唆する。したがって、当該媒介変数には追加情報がなければ区別できない二種類の影響による交絡が存在する。そこで、1) 特定の年齢関連影響修飾因子について追加データを取得し、共変量として解析に含めること、あるいは 2) 曝露が発症年齢の分布に与える影響に関する生物学的情報を解析モデルに含めることのいずれかを講じるように提案する。

**解 説**

放影研寿命調査（LSS）における閉経年齢に対する放射線影響の解析に関して坂田らが報告した（*Radiation Research* 2011; 176:787-795）特定の形状の被曝と年齢との相互作用について解明する目的で、方法論に関する今回の調査を実施した。彼らの論文では、加法（過剰絶対率）モデルの場合には放射線リスクは「年齢の対数」の二乗の対数線形関数により修飾されることが報告された。生物学的考察により、被曝した女性のすべてではないが一部では早期閉経が生じるかもしれないので、報告されている年齢関連修飾因子が発症年齢の分布に対してどのように影響するのかについて評価を試みた。

**1. 調査の目的**

疫学的リスク解析では通常、曝露と様々な年齢-時間尺度との相互作用について調べる。リスクに関する追跡調査では、曝露時年齢、曝露後期間、当該リスク事象を生じ得る年齢（あるいは到達年齢、追跡期間中の加齢）と放射線量との相互作用について分析することが多い。このような相互作用を調査する主な理由として、これらの年齢-時間尺度と相関する、内在するが測定されない生物学的因子が放射線リスクを修飾するかもしれないことが挙げられる。実際の修飾因子は測定されないため、その相互作用は年齢-時間尺度を代理変数として評価される。例えば、曝露によるリスクは発がんプロモーションを生じさせる成長による修飾を受けるかもしれない、それゆえにリスクに曝露時年齢の影響がみられるかもしれない。加齢がゲノム不安定性を引き起こすことで過去に生じた突然変異が発現するかもしれない、それゆえにリスクに加齢の影響がみられるかもしれない。発がんとは多段階のプロセスであることが知られてお

り、複数回の曝露が蓄積されることでリスクが増加するかもしれない、それゆえに曝露後期間の影響があるかもしれない。しかし、年齢は曝露群と非曝露群との発生率を比較するために使用される内在的な時間尺度であるので、リスクが年齢に関して一定でなければ、曝露が発症年齢に及ぼす影響について適切に把握するためには、年齢と曝露との間に何らかの統計的相互作用を必要とすることは明白である。これらの理由から、曝露と年齢との相互作用が発症年齢の統計的分布にどのような影響を及ぼすかに関する調査に着手した。

## 2. 調査の方法

坂田らのデータ（2011年）に基づき、我々は、加法（過剰絶対率）モデルおよび乗法（過剰相対リスク）モデルの両方について、曝露と年齢との様々な種類の相互作用を用いて統計解析を実施した。被爆していない女性における閉経年齢の分布は正規分布に近似されることに注目した。その後、リスクと生存関数を密度関数（発症年齢の分布）に関連付ける統計理論を用いて被爆した女性における発症年齢の分布を結果として得た。

## 3. 調査の結果

基本モデル（相対または絶対リスクモデル）を含め、曝露と年齢との相互作用の形状は、曝露集団における閉経の発症年齢の推定分布に大きく影響することが判明した。閉経についてみられた発症年齢分布の型に関しては、放射線量と50歳で分割した後の絶対リスク尺度上での年齢の対数の二乗との相互作用が、生物学的小および臨床的考察による予測と最も整合していた。言い換えると、リスクは確率的であり、被爆した女性の一部は早期閉経を生じ、被爆した他の女性では生じなかったが、発症年齢の分布は若年に偏っていたことを意味する。（年齢の対数の二乗ではなく）年齢の対数を用いるなど、年齢によるその他の型の修飾を考えた場合、あるいは何ら修飾がないとした場合、または相対リスクモデルに年齢による修飾を用いた場合には、不自然な形状の発症年齢分布が得られた。特に、加法（過剰絶対率）モデルを用いて年齢による修飾がないと考えた場合、初経年齢以前の年齢を含むあらゆる年齢での放射線被曝に伴って閉経リスクが増加するという結論が導かれたが、これはあり得そうにない。

## この調査の意義

成人高齢者におけるがんや心血管疾患等の慢性疾患の発症年齢分布についても、極めて若年でのリスクは低い存在しないという点で同じような制約があるため、我々の調査は放影研データの解析に一般的に関連がある。放影研のリスク解析において、年齢と相関するが測定されない内在的な生理的または生物学的過程の代理変数としての年齢がどのようにリスクと関連するかを評価するために、年齢との相互作用を含めることはよく行われる。我々の調査が意味するのは、内在する発症年齢分布を正確に特定するために年齢との相互作用が必要となるかもしれないこと、および単一の相互作用モデルのみ利用可能であることから、研究者はこれらの競合する必要性について認識すべきであり、自らの適合モデルが発症年齢分布の観点からどのように解釈されるかについても注意深く考慮すべきということであるが、リスク解析においてこれらのことは稀にしか行われていない。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を60年以上にわたり調査してき

た。その研究成果は、国連原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）の放射線リスク評価や国際放射線防護委員会（ICRP）の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

<sup>§</sup>*Journal of Clinical Epidemiology* 誌は、国際的な査読学術誌でオープンアクセスのオンラインジャーナルである。本誌は、臨床疫学および保健サービス研究の質の向上を目指している。  
(2014年のインパクト・ファクター：3.417)