

Title	放射線発癌の疫学的調査法の検討
Author(s)	北島, 隆
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 23(10), p. 1271-1276
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20147
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

放射線発癌の疫学的調査法の検討

名古屋大学医学部放射線医学教室 (主任 高橋信次教授)
 名古屋市立大学医学部放射線医学教室 (主任 稲田五郎教授)

北 島 隆

本論文は文部省科学研究費総合研究“医用放射線による人癌の発生に
 関する調査研究 (印刷中)”の基礎研究 (その2) である。

(昭和38年11月25日受付)

Some problems on epidemiological method of radiationinduced cancer

By

KITABATAKE, Takashi

(Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine and
 Department of Radiology, Nagoya City University School of Medicine)

(Annex No. 2 to be attached to the paper “S. Takahashi et al:
 A statistical study on human cancer induced by medical radiation.
 Nippon Acta radiol. Vol. 24, No. 1, in press”)

Some problems on the epidemiological study of radiationinduced cancer, particularly on the prospective survey, were discussed. When the matched sampling was adopted, the minimum number to be surveyed was calculated as

$$N \geq \frac{7(k+1)(2-k-1)}{2(k-1)^2}$$

for obtaining the statistically significant difference at the level of 1%, where 1 was cancerogenic rate in the irradiated group and K the same rate in the control group. Suppose the response rate to be c in both groups, $N(1-k-1+c) \geq \sqrt{7} \sqrt{N(1+1+k-c)}$ was needed. Under the conditions of $k=1.5/10^4$, $1=10k$, $N=10,000$, c was limited as follows: $d \leq 30/10^4$.

If non-matched sampling was taken, number to be surveyed was limited as $N_1 > \frac{91}{(1-k)^2}$ in the irradiated group and $N_2 \geq \frac{9kN_1}{N_1(1-k)^2 - 91}$ in the control group.

1. 何が問題点であるか

既往に良性疾患の為に身体の一部に放射線治療を受け、その後同部から悪性腫瘍が発生したと云う報告は多数行はれてをり^{1)~5)}、又動物実験の結果からも、放射線と発癌の因果関係が認められている⁶⁾。その関係を一層明確にする為に、しかし、人類では計画された実験を行う事は不可能である。そこで、人類に於いて照射と発癌の因果関係を明かにするには、所謂疫学的方法が研究法の主幹となる⁷⁾。かかる場合、従来から予後調査又は既往調査の何れかが選ばれ、最近では煙草と肺癌

の関係の研究に大きい成果があげられている⁸⁾⁹⁾。然し此の二法には夫々優劣があり、放射線発癌の調査においても夫々困難性が考えられる。が、被曝線量に対応して誘発率が生ずる点から、本来は予後調査が選ばれるべきであろう¹⁰⁾。

最近、文部省科学研究費によつて医用放射線による人癌発生の調査研究班 (班長名大高橋教授) が組織され、過去2カ年に亘り調査が行はれたが、此の場合は、放射線発癌の誘発率は極めて低いただろうと考えた事と”経済的な理由から、既往調査法が採用された¹¹⁾。しかし、回答率がどの程

度で、誘発率が生率などの程度ならば予後調査が有意義なのか、又調査群の例数は最低どの位必要なのか、等については、重要な事柄であるが、具体的な数値は求められてをらぬ。しかしこれが明かであると放射線影響の調査を行うに当って便利であろう。

そこで本報では此らの点について若干の検討を加えたいと思う。

2. 調査例数はどれ位必要か

従来の報告からみて、放射線発癌の誘発率は余り大きくないものと考えられる^{1)~7)}。とすれば調査例数が少な過ぎると有意差の検出が出来ないと考えられる。有意差検定の際、四分表による χ^2 検定(自由度1)を行えば、各欄の例数を2倍にすれば、発生率が不変であっても χ^2 の値は2倍となる¹²⁾(Yatesの修正を行うと近似的に2倍)。従つて調査群(照射群)、対照群共に例数を増加させると、有意差検定には有利となる。

今統計学的に最も難の少いと考えられる対応抽出法即ちMatched Sampling,¹⁰⁾を放射線発癌調査に応用したとしよう。照射群対照群共にN名を選び、無回答はないものとする。照射群の発癌率を1, 対照群のそれをkとすると照射群の発癌数は1N, 非癌数は(1-1)N, 同様に対照群ではkN, (1-k)Nとなる従つて χ^2 を計算すると

$$\chi^2 = \frac{2N(1-k)^2}{(k+1)(2-k-1)}$$

1%水準で調査群の発癌率が対照群のそれより有意に高い為には

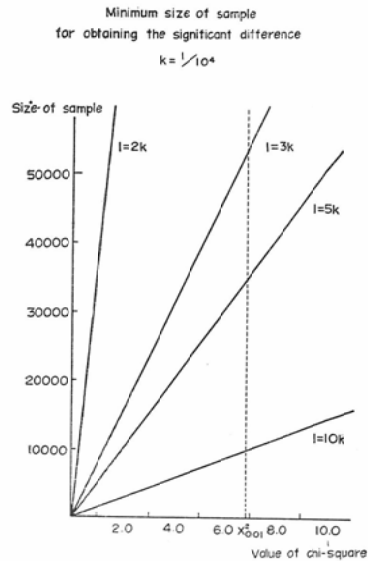
$$\chi^2 \geq \chi^2_{0.01(d.f.=1)},$$

$$N \geq \frac{7(k+1)(2-k-1)}{2(k-1)^2} \quad (1)$$

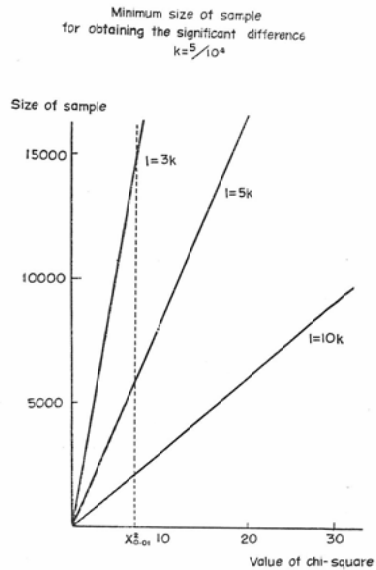
でなければならぬ。対照群の発癌率は一般人口の発癌率と大差ないと考えられるので、Kを定数として1とNの関係を求めよう。

先づ $k=1/10^4$ の場合を考えよう(本邦では全頸部の癌が略々此に当る)^{14)~16)}。照射群発癌率が対照群のその3倍、5倍、10倍の場合、即ち $l=3k, l=5k, l=10k$ の場合のNと χ^2 値の関係を求めると第1図となる。横軸上の $\chi^2_{0.01}$ 点に対応するNの値が1%水準で有意差となる標本の大きさである。 $k=5/10^4, k=15/10^4$ の場合についても同

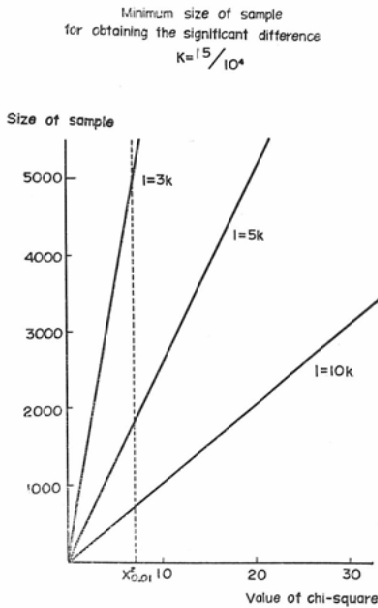
様の関係を求めると第2図, 第3図となる。即ち本来発生率の小さい癌ではそれだけ調査標本が大きくなり有意差証明は出来ない事になる。例えば一般人口で癌発生率が人口10万につき10前後の癌(頸部の癌等)の調査では、照射群発癌率がその5



第1図 自然発生率が $1/10^4$ なる癌の放射線癌を調査して、有意差をうる為の最少必要標本数



第2図 自然発生率が $5/10^4$ なる場合



第3図 自然発生率が $15/10^4$ なる場合

倍の時に両者間に有意差証明ができる為には、両群共3500の調査数を必要とし、照射群発癌率がたとえ対照の10倍の場合でも約10,000必要である。

此らの計算値を元として $k=1/10^4$, $k=5/10^4$, $k=15/10^4$ なる自然発生率を有する癌について、調査群発癌率と対照群発癌率の比 l/k と、その場合に有意差を得るに必要な最小の標本数との関係を求めると第4図なる。

さて以上の考察は対照との間に発癌率の差を証明する場合であるが、照射群と云う母集団から有限個の抽出を行い、その標本から放射線発癌の諸特性を知ろうとする場合はどうであろうか。この場合は世論調査等の場合と同じに、比率のサンプリング誤差の考え方から考えよう¹³⁾。今母集団の大きさ(全照射数)を N 、標本数(照射群として調査される数)を n 、発癌率を l 、信頼度を t 、比率のサンプリング誤差を F とすれば

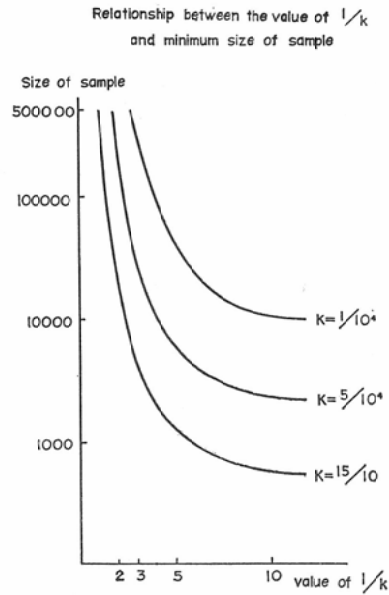
$$F = t \sqrt{\frac{N-n}{N-1} \frac{l(1-l)}{n}}$$

母集団 N に較べると標本数 n は甚だ小さいと考えて、

$$N-n \approx N-1$$

$$n = \left(\frac{t}{F}\right)^2 l(1-l)$$

l が極めて小さいと、



第4図 $\frac{\text{放射線発癌率}}{\text{自然発癌率}}$ の比の大きさと有意差をうるための最少必要な標本数

$$n = 1 \left(\frac{t}{F}\right)^2 \quad (2)$$

今相対誤差を30%まで許し($F/l = 0.3$ とする)、発癌率 $l=10/10^4$ とすれば $n=100,000$ となる。即ち対照群を選ばずに、調査を行い、その標本で母集団を代表させるには、対照を設けた時の約10倍の調査が必要である。

3. Matched Sampling でない時はどうか

若し Matched Sampling を行はず、対照群を別に選んだらどうであろうか。今照射例数を N_1 、標準偏差を σ_1 、癌発生率を l 、対照例数を N_2 、標準偏差を σ_2 、癌発生率を k とすれば、双方の発癌率が有意差を有する為には

$$l-k \geq 3\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$$

即ち

$$l-k \geq 3\sqrt{\frac{l(1-l)}{N_1} + \frac{k(1-k)}{N_2}}$$

l, k 双方が極めて小さいので $\frac{l^2}{N_1}$, $\frac{k^2}{N_2}$ の項を無視し、 N_1 及び N_2 について解くと

$$\left. \begin{aligned} N_2 &\geq \frac{9k N_1}{N_1(1-k)^2 - 9l} \\ N_1 &> \frac{9l}{(1-k)^2} \end{aligned} \right\} (3)$$

即ち N_1, N_2 双方が l 及び k の値によつて制約を

うける。皮膚癌について考えると、 $k=1/10^5$ 程度なので^{14)~16)}、照射群の発癌率が此の10倍,50倍,100倍即ち $l=10/10^5$, $l=50/10^5$, $l=100/10^5$ では N_1, N_2 の最小の値は夫々 N_1 10,000 及び $N_2=130,000$, $N_1=4000$ 及び $N_2=20,000$, $N_1=1,000$ 及び $N_2=9,000$ となる。但し $k=10/10^5 \sim 20/10^5$ 程度の癌の場合は N_1, N_2 の数は以上の約半数でよい。

4. どの程度の予後判明率 (Available response) が必要か

放射線発癌について prospective survey を行うには、往時の照射記録を基にして、それらの患者の現在の状態を調べる事になる。大部分の患者の現在の状況は判るであろうが、一部の患者は往時と現在の住居が異なる為にその予後を確認する事が出来ぬかも知れない。即ち抽出された標本の中には予後不明者が或る程度含まれ得る。此の無回答者が現在癌であるか、非癌であるかは知る事が出来ぬ。従つてかかる調査を行つた場合、統計学的に満足な結論を得るには、照射群の無回答をすべて非癌と見做し、対照群の無回答はすべて癌と見做す、即ち安全な Over-estimate を行つて処理しなければならない。

実際にかかる調査を行い結果を整理すると第1表の如くなる。此の際年齢性別等で分類しても、対照群中の非癌者 b_2 が極端に多くなる。増山, Quenoulliによれば第1表に於て、 $T_1 \ll T_2$ であれば、

$$u = \frac{(a_1 - b_1) - (T_a - T_b) T_1 / G}{\sqrt{T_1}} \quad (4)$$

が、母平均0,母分散1の正規分布をみるとみてよい¹⁷⁾¹⁸⁾。Matched sampling を行くと $T_a = T_b$ である。(= Nとする)。照射群の予後判明率を α , 予後判明数を αN とする。 αN の中の癌数を n_1 , 非癌数を m_1 とする。予後不明数 $(1-\alpha) N$ を

第 1 表

	癌あり	癌なし	計
照射群	a_1	a_2	T_a
対照群	b_1	b_2	T_b
計	T_1	T_2	G

すべて非癌とすれば、非癌数は $(1-\alpha) N + m_1$ となる。次に対照群 N 名で、予後判明率を β , 同判明数を βN とする。 βN 中での発癌数を n_2 , 非癌数を m_2 とする。予後不明者 $(1-\beta) N$ をすべて発癌例とすれば、発癌総数は $(1-\beta) N + n^2$ となる。今便宜の為 $\alpha = \beta$ とおけば (4)式にて、

$$\begin{aligned} a_1 &= n_1 \\ a_2 &= (1-\alpha)N + m_1 \\ b_1 &= (1-\beta)N + n_2 \\ b_2 &= m_2 \end{aligned}$$

且 $\alpha = \beta = c$, 従つて (4) 式は

$$u = \frac{n_1 - \{n_2 + (1-c) N\}}{\sqrt{n_1 + n_2 + (1-c) N}}$$

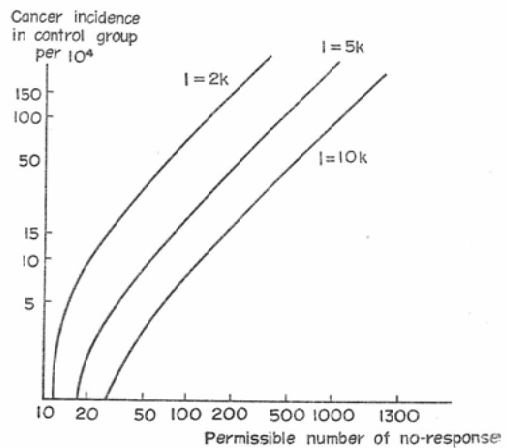
従つて、照射群の発癌率が対照に較べて1%水準で有意差を有するには

$$\frac{n_1 - \{n_2 + (1-c) N\}}{\sqrt{\chi^2_{0.01}(f=1)} \sqrt{n_1 + n_2 + (1-c) N}}$$

さて、予後判明分の対照群発癌率を k , 調査群発癌率を l とすれば、

$$N(1-k-1+c) \geq \sqrt{\chi^2_{0.01}(f=1)} \sqrt{N(1+l+k-c)} \quad (5)$$

此処で k は一般人口における発癌率と殆んど同じと考えてよい。例えば甲状腺、咽喉頭等の頸部の癌の発生率は本邦では概ね $15/10^5$ 程度であるので、 $k=150/10^4$, $N=10,000$ としよう。照射群での同部の癌の発生率が $150/10^5$, 即ち $l=10k$ の場合は



第5図 Prospective Survey によつて放射線発癌の調査を行う場合に、許容される No-response 数. 発生率が高い程無回答は多くなつてもよい。

予後不明数は、(5)式から求めると、30例迄許される事になる。又一般人口の癌発生率を $120/10^5$ （此の値は本邦の全癌の発生率に略等しい）とし、且 $l=10k$ 、即ち照射群発癌率を $1200/10^5$ と考えると略1500、即ち15%の無回答が許される。 k が $1/10^4 \sim 150/10^4$ である時の $l=2k$ 、 $l=5k$ 、 $l=10k$ の場合に許される無回答数を第5図に示した。

5. 考 察

放射線発癌についての調査を人類で行う場合、調査費用、時間的な制約、研究組織等の問題が、統計学的方法論より先行する重要問題であるかも知れない。実際に此らの三つの条件が揃えば国内的には勿論の事、国際的にも徹底した調査が可能であろう。然るに現実には本邦では此の三つの何れもが決して充分ではない。医用放射線による人癌発生の調査研究班（代表者高橋信次教授）は恵まれた研究組織によつて、見るべき成果をあげたが、経済的な理由もあつて、Prospective surveyは始めから断念し、Retrospective surveyを行つた¹¹⁾。然し此の場合は調査前に、充分な統計学的検討を行つてある。この様に、時間や費用に制限があればある程、事前に、限られた条件内で最大の成果を得るべく検討を加える事は重要である。

かかる意味で、本報告で扱つた事柄は今後の類似の研究に有用であろうと考えている。本報告では発癌を主体に考えたので、発生率が $1/10^5 \sim 1/10^3$ 程度の所を扱つたが、此を $1/10 \sim 1/10^2$ に引上げて考えると、白内障、線維症等癌以外の更に多発する障害の場合にもそのまゝあてはるま事になる。但し本報で述べた事柄は、此だけの調査数や回答率がなければ調査が無意味であると云うのではない。理論的にみて、最も望ましい形が此であると云う事である。現実には極めて多くの障害の為に、この様な理想的な調査は困難であろうが、常にかかるものを念頭において研究を進める事が重要な事ではあるまいか。

6. まとめ

Prospective surveyによつて放射線発癌の調査を行う場合、2,3の問題を検討した。Matched

samplingを行う時に、照射群発癌率が対照に較べて1%水準で有意差を有する為の必要調査数は

$$N \geq \frac{7(k+1)(2-k-1)}{2(k-1)^2}$$

である。且し照射群発癌率を l 、対照群発癌率を k とする。両群の回答率が等しいと仮定し、それを c とすれば、 c は $N(1-k-1+c) \geq \sqrt{7} \sqrt{N(1+l+k-c)}$ を満足せねばならぬ。 $k=1.5/10^4$ 、 $l=10k$ 、 $N=10,000$ と云う条件下では $c \leq 30/10^4$ となる。

Matched samplingでない時は、照射群調査数は $N_1 > \frac{9l}{(1-k)^2}$ 、対照群調査数は $N_2 \geq \frac{9kN_1}{N_1(1-k)^2 - 9l}$ の条件を充す N_1, N_2 だけ必要である。

文 献

- 1) Court Brown W.M. and R. Doll: Leukaemia and aplastic anaemia in patients treated with X-rays for ankylosing spondylitis, Annex of The hazards to man of nuclear and allied radiations, Her Majesty's Stationery Office. London, 1956.
- 2) Simpson C.L. and L.D. Hempelmann: The association of tumors and roentgen-ray treatment of the thorax in infancy, Cancer 10: 42, 1957.
- 3) Goolden A.W.G.: Carcinoma of thyroid following irradiation, Brit. M.J. 2: 954, 1958.
- 4) Rooney D.R. and R.W. Powell: Carcinoma of the thyroid in children after X-ray therapy in early childhood, J.A.M.A. 169: 1, 1959.
- 5) Rubin P. et al.: Incidence of pelvic malignancies following irradiation for benign gynecological conditions, Am. J. Roentgenol. 85: 503, 1961.
- 6) Glucksmann A. et al.: Carcinogenic effects of radiation, Cancer Vol. 1 edited by R.W. Raven, 497-539, Butterworth, London, 1957.
- 7) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York, 1962.
- 8) Doll R. and A.B. Hill: A study of the etiology of carcinoma of the lung, Brit. M.J. 2: 1271, 1952.
- 9) Berkson J.: The statistical study of association between smoking and lung cancer, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 30: 319, 1955.
- 10) Witts L.J.: Medical surveys and clinical trials, Oxford Univ. Press. London, 1959.
- 11) 高橋信次他: 医用放射線による人癌発生の調査研究.
- 12) Mainland D.: Statistics in medical research Vol. 6, The Year Book Publ., Chicago, 1954, translated into Japanese by T. Kashiwagi

and K. Takahashi, 1962, Tokyo Univ. —13) 西平重喜：統計調査法，培風館，東京，昭35。—14) 第2次悪性新生物実態調査，厚生省公衆衛生局，昭36。—15) Segi M.: Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries, No. 2, (1958—1959), Dept of Publ. Hlth., Tohoku Univ, Sendai, 1962. —16) 千種杏三：愛知県における悪性新生物の疫学的研究，民族衛生，25/4，393，昭34。(Chigusa K.: The epidemiological study of malignant neoplasms in Aichi prefecture, Race Hyg. (To-

kyo) 25: 393, 1959). —17) 増山元三郎：一つの出現度数だけが特に多い場合の 2×2 分割表の検定，人癌学会誌，昭36。—18) Quenouille M.H.: Rapid statistical calculations, A collection of distribution-free and easy methods of estimation and testing, Charles Griffin, London, 1959, translated into Japanese by M. Masuyama, Assoc. of Jap. Industr. Standards, Tokyo, 1961. —19) 柏木力：Non sampling error 化学の領域増刊，36, 157, 昭34.