

染色体構造変異による放射線被曝量の逆推定

間野 修平 数理・推論研究系 / リスク解析戦略研究センター

1 被曝量推定の重要性

緊急被曝医療では、被災者の被曝量を迅速かつ正確に把握することが求められます。東海村JCO臨界事故では3名が至近距離で中性子線に被曝しましたが、6Gy(Gy=J/kg)以上と推定された2名は造血幹細胞移植にもかかわらず死亡、1.0-4.5Gyと推定された1名は回復しました。計測技術にはいくつかありますが、末梢血から取得した細胞の顕微鏡下での観察による方法は、精度、設備、時間、費用などの点で有用です。本ポスターは、放射線医学総合研究所生物線量評価室数藤由美子室長との共同研究に基づくもので、動原体を2つもつ異常染色体(正常な染色体の動原体は1つ)のカウントデータを用いる方法を扱います。標準法が不適切であることを示し、混合モデルによる逆推定を提案します。

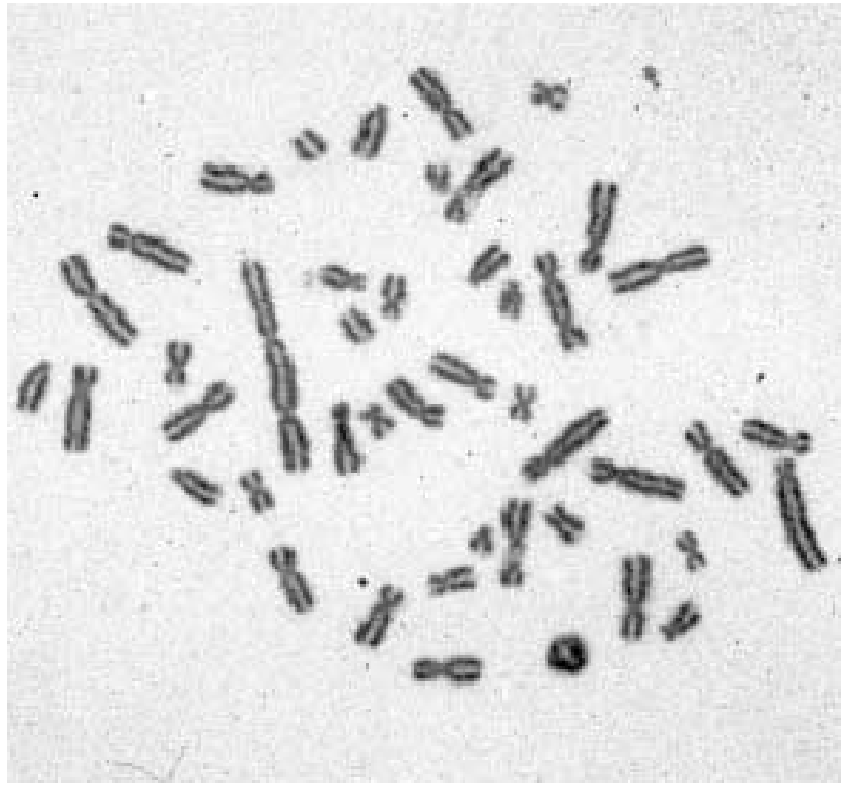


図1. 2動原体染色体がみられる細胞核 (IAEA, 2001)

2 標準法

あらかじめ担当者などの血液に設定した線量を照射して異常染色体を数えることで較正曲線を作成しておき、事故発生時には被災者の異常染色体を数え、較正曲線を用いて被曝量を逆推定します。必要になる線量域において異常染色体の発生率は線量の2次式で与えられることが確立していますので、次のポアソン回帰を用いることは自然です。

$$y_i \sim \text{Poisson}(n_i \mu_i), \quad \mu_i = \alpha x_i^2 + \beta x_i + \gamma.$$

x_i は設定線量、 n_i は観察した細胞数、 y_i は異常染色体数です。現象の要請から対数線形モデルにはなりません。反復的再重み付け最小二乗法により最尤推定します。被災者の異常染色体数 y_o が与えられたときの被曝量の逆推定について、国際原子力機関が推奨する方法は次の通りです (IAEA Technical Report 405, 2001; Cytogenetic Dosimetry, 2011)。

1. デルタ法により求めた $\hat{\mu}_i$ の標準偏差の定数倍などを加減し較正曲線の95%信頼区間とする。簡便法では点推定。
2. $\text{Poisson}(y_o)$ の上下95%点を y_U, y_L として $y = y_U/n, y_L/n$ と較正曲線の下、上側の交点が決める区間を被曝量の95%信頼区間とする(図2)。

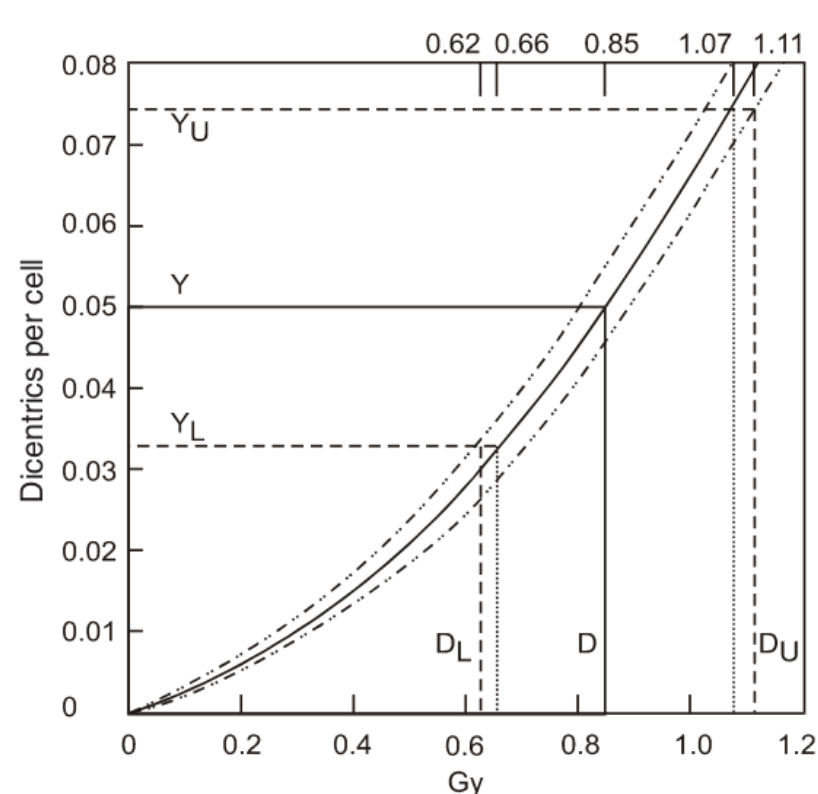


図2. 標準法による逆推定 (IAEA, 2001)

3 問題点とその解決

標準法には次の問題点があります。

- 血液の提供者、数える担当者などにより較正曲線がばらつく。
- 1は較正曲線の同時信頼区間を与えないし、仮に与えるとしても、2は被曝量の信頼区間を与えない。

変量効果自体に興味はありませんが、逆推定の精度に反映されますので、混合モデルを考えます。

$$\begin{aligned} y_{ij} &\sim \text{Poisson}(n_{ij} \mu_{ij}), \\ \mu_{ij} &= (\alpha + \alpha_j) x_i^2 + (\beta + \beta_j) x_i + \gamma + \gamma_j, \\ \alpha, \beta &\sim \text{Normal}(0, 100^2), \quad \gamma \sim \text{Uniform}(0, 1) \\ \alpha_j &\sim \text{Normal}(0, \sigma_\alpha^2), \quad \beta_j \sim \text{Normal}(0, \sigma_\beta^2), \quad \gamma_j \sim \text{Normal}(0, \sigma_\gamma^2). \end{aligned}$$

階層ベイズモデルとし、変量効果には無情報事前分布を与え、MCMCを用いて事後分布から母数を抽出します。 y_o はそれらと被災者の変量効果により定まるポアソン分布に従いますので、周辺尤度を求められます。

$$\pi(y_o | x, y_{ij}) \propto \int q(y_o | \theta, \theta_o, x) \pi(\theta_o | \sigma) \pi(\theta, \theta_j, \sigma | y_{ij}) d\theta d\theta_j d\theta_o d\sigma.$$

更に無情報事前分布を与えて被曝量の95%信用区間を求めます。変量効果の影響を自然に反映しますし、現象のモデルを変更すれば任意の構造変異を用いた被曝量の逆推定に適用できます。較正曲線は要りません。

4 データ解析

13名の末梢血に0,0.5,1,2,3,4,5Gyを照射し、異常染色体を数えました。

4.1 残差分析

各検体に標準法を適用したときのデビアンズ残差のプロットを示します(図3)。現象のモデル、ポアソン回帰は妥当と考えられます。

4.2 変量効果

デビアンズ分析によると、変量効果の存在が強く示唆されました。

| モデル | 自由度 | デビアンズ | χ^2 値 | DIC |
|-----------|-----|---------|------------|---------|
| 1 | 89 | 16834.2 | 15470.3 | |
| 固定効果 | 86 | 682.040 | 116.529 | 684.838 |
| 固定効果と変量効果 | 47 | 565.511 | 83.835 | 588.147 |
| 飽和 | 0 | 481.676 | | |

4.3 推定精度の評価

観察した細胞数が1,000のとき、検体Aのデータを用いる95%信頼区間(実線)、検体B以外のデータを用いる提案法による95%信用区間(点線)、検体Bの観察値(□)、検体B以外の観察値(×)を示します(図4)。標準法の信頼区間は不適切、提案法の信用区間は適切であることが示されました。

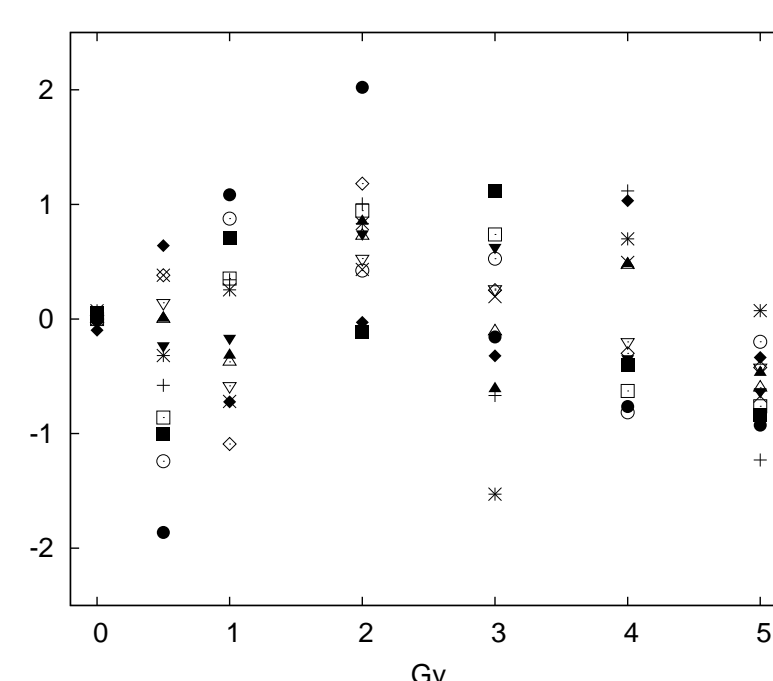


図3. デビアンズ残差

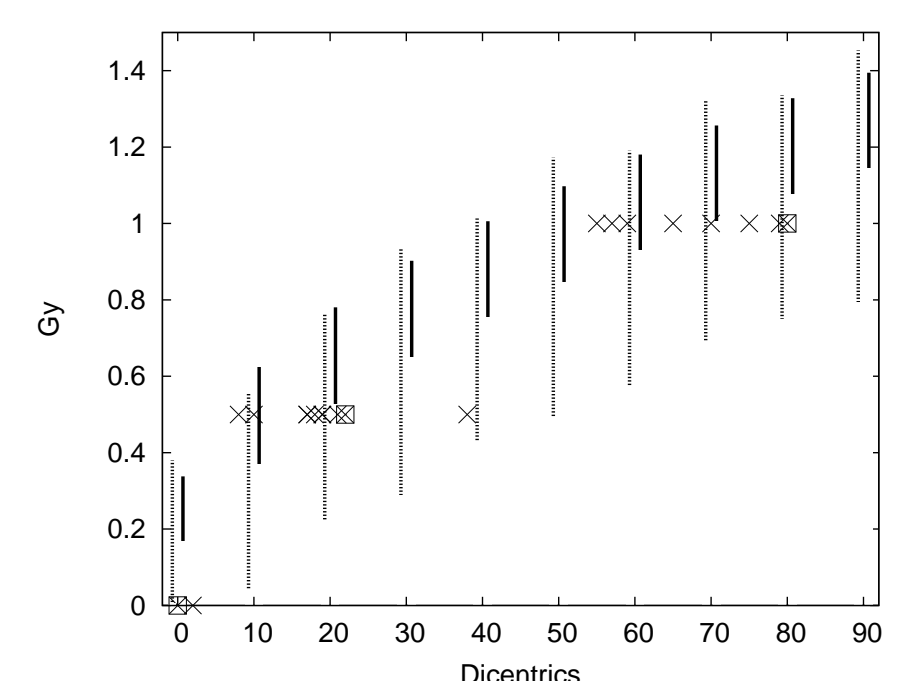


図4. 区間推定の比較