

EPA 402-R-03-003 June 2003

EPA Assessment of Risks from Radon in Homes

環境保護庁 住居内ラドンによるリスクの評価

翻訳責任 国立保健医療科学院、生活環境部 鈴木 元、緒方裕光、笠置文善

この翻訳作業は、厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理総合対策事業）「屋内ラドンによる健康影響評価及び対策に関する研究」（課題番号 H19-健危-一般-016）の一環で実施された。（2009年1月）

まえがき

ラドンはよく知られた人間への発がん物質として分類されてきたし疾病管理センターや米国肺協会や米国医学会および米国公衆衛生学会のようなグループにより重大な健康問題であると認識されてきました。それ故、建物内でのラドンの曝露による危険に、EPA は重大な関心を払ってきました。1992 年、EPA は、技術支援文書として、1992 年版市民のためのラドン・ガイドを公刊しました。それは、室内でのラドンの曝露に伴う肺がんリスクの評価法も記載しています。その方法は、米国科学アカデミー (NAS) から出版された報告書類に基づいたものです。それらの報告書類の 1 つは、"BEIR IV"(NAS 1988)としての知られているもので、地下坑夫達の職業曝露についての 4 つのコホート疫学調査の解析を基にした吸入ラドン娘核種によるリスクの評価から、モデルが誘導されています。1994 年、EPA は、坑夫コホートと住民研究から利用可能となった追加的な知見を取り込むためもう 1 つの研究、"BEIR VI", に資金を提供しました。1999 年初頭、NAS は"BEIR VI"報告(NAS 1999)を公刊しました。そこでは、11 の坑夫コホート研究のデータを基にした新しいリスクモデルが示されています。BEIR VI 報告の主要な結論は、ラドンは喫煙の次に肺癌の原因となるということでした。

BEIR VI による諸発見と推薦を受けて、この報告書では、住居内でのラドン曝露について、EPA の放射線・屋内空気部局 (ORIA) が推定した新たに改訂したリスクを示しています。ORIA による要請に応じて、科学諮問会議 (SAB) の放射線諮問委員会 (RAC) は、ラドンによる発がんリスクの推定のためのこの報告書で用いられた方法論をレビューしました。1999 年の 7 月にまとめられた初期の提案 (SAB 1999) には、いくつかの調整が必要なものの一般的に受け入れられる方法論が示されています。RAC は、彼らの推薦案に対する ORIA の意見を討議するために、1999 年 11 月に再び会合しました。RAC 報告書 (SAB 2000) は、「ORIA が信頼できるリスク評価を行い、RAC の忠告で示されている勧告によく対応した」と結論しています。彼らはまた追加的なコメントと提案も提出しています。それらのコメントに対する対応は、ロバート・パーシアセプ (空気・放射線局の副理事) の 2000 年 10 月 5 日付けの手紙に見ることができます。

この報告者は、EPA 職員の デイビット J パウエル とジェローム S パスキ (ORIA, 放射線防御部門) により作成されました。本書を著すに当たり、クリストファー B ネルソンによる貴重な助言、RAC による建設的な査読、ナンシー・チウ とウィリアム・ブラティンによる有益な査読意見、これらに深く感謝します。

要 約

背景：米国環境保護庁(EPA)は室内ラドンから健康リスクの評価を更新しました。その主な内容は、国家科学アカデミー(NAS)が、屋内ラドンは喫煙について肺癌の起こす要因と決めた、ということです。このリスク評価は、NAS がいくつかの専門的な調整と拡張を加えた、ラドン健康影響の最近の研究(BEIR VI)で導かれた結論を基礎にしています。BEIR VIでは、NASは、坑夫達の11のコホートデータから開発された2つの妥当なリスクモデルを用いて、米国で毎年15,400~21,800の肺癌による超過死が起きていると見積もっています。

方法：EPAはBEIR VIで使われた研究方法を修正し、拡大しました。第一に、BEIR VIの2種の妥当なモデルを使って得られる2つの推計値の間になるようにした単一モデルを構築しました。第2に、BEIR VIの過剰死の定義が、肺がんで偶発的に死亡する人の中で、ラドンによる早期の死を効果的に除いていることに注目して、EPAはBEIR VIの結論をすべてのラドン由来の肺がん死を含むものに修正しました。第3に、EPAは、BEIR VIで使われたよりも、一層詳細な喫煙率データ、より最近の死亡率データを用いました。4番目に、BEIR VIがラドンによる肺癌の部分的な増加を推定したのに対し、EPAは、単位曝露当たりのリスク[労働水準月(working level month, WLM)当たりの肺癌死]の数値的推定も提供しています。

結果：その分析に基づいて、EPAは1995年の国の肺癌死の総計、146,400、の中で、21,100の(14.4%)がラドン関連であったと推定しています。非喫煙者(NS)の中で、26%がラドン関連だと推定しました。単位曝露当たりのリスクの見積りは、米国住民についてWLM当たり 5.38×10^{-4} 、喫煙者(ES)では $9.68 \times 10^{-4}/\text{WLM}$ 、非喫煙者(NS)では 1.67×10^{-4} となりました。4pCi/L作用レベルで生涯曝露を受けた場合のリスク見積もりは、全体では2.3%、ESでは4.1%、NSでは0.73%です。専門家の意見を余り重視しないでもよいような定量化できる因子に基づいてモンテ=カルロ不確実性解析を行ったところ、米国人とESの推定値は、約2~3の係数の範囲以内で正確であることを示しています。

結論：喫煙とラドンの影響は相乗的です。そのため喫煙者はラドンにハイリスクであるわけですから。それゆえ、米国の喫煙率が予期される率で減少が維持されるならば、ラドン由来の肺がん数の一定の減少、不随して肺がんの減少、が期待されます。それにもかかわらず、室内ラドンは重要な公衆衛生問題として残り、年間で肺がんにより数千人の死亡が生じるでしょう。

内 容

まえがき	2
要約	3
表一覧	6
図一覧	8
上級委員会要約	9
I. イントロダクション	14
II. 科学的な背景	15
III. リスクを計算するための従来の方法	18
IV. BEIR VI のリスク・モデル	20
A. 鉱夫データにあった統計処理	20
B. 鉱山から住居への外挿	22
C. 喫煙	23
D. 寄与リスクと肺癌死数の計算	23
V. 住居研究	25
VI. ラドン・リスクを計算する方法	26
A. 概要	26
B. ラドン誘発がん死の生涯リスクのための生命表の導入	27
1. 男性と女性、ESとNS、それぞれの肺癌死亡率	28
2. 相対リスクモデルの選択	30
3. 濃度モデルおよび期間モデルの適用	31
4. 肺癌死の年齢別リスクの平均化	36
5. 米国公衆の統合リスク推定	37
C. 病因割合	38
D. 単位曝露および単位濃度当たりのリスク	40
E. がん死年齢と生命損失年	43
F. 以前の推定値との比較	45
1. 曝露パラメータ	46
2. ベースラインの率	46
3. 死亡率データ	47
4. 相対リスクモデル	47
G. 致死性肺癌以外の影響	47
H. 現喫煙者	48
I. 肺癌死亡率の喫煙依存性	50
J. 要約	52

VII. 不確実性	53
A. 背景	53
B. 鉱夫データの不確実性	54
1. 曝露量推定における誤差	54
2. 他の曝露による交絡	55
3. 鉱夫の喫煙	56
C. 住居の曝露への外挿に伴う不確実性	56
1. K-ファクター	56
2. リスクの性依存性	58
3. リスクの曝露時年齢依存性	58
4. 米国人集団の喫煙パターン	59
D. 平均住居曝露量の推定の不確実性	60
1. 平均ラドン濃度 (C) の不確実性	60
2. 平行割合 (F) の不確実性	61
3. 平均居住係数 (Q) の不確実性	61
E. モンテカルロ・シミュレーション	61
F. 低曝露率への外挿に伴う不確実性	65
G. リスク推定値にあたるラドン曝露による健康影響に 関する仮説の感度解析	67
補遺 A: 年齢別既喫煙者率の推計	70
補遺 B: BEIR VI 相対リスク関数のスムージング	75
補遺 C: 記号と数式	(省略)
補遺 D: ラドン・レベルおよび喫煙状況による肺がんリスク	77
文献	78

表 一 覧

表の題名	ページ
1 鉱夫コホート、曝露人数、疫学的フォローアップ人年、肺がん死.....	17
2 鉱夫コホート、ラドン曝露によるWLM曝露当たりの過剰相対リスクの見積値と95% 信頼区間 (CI)	18
3 BEIR VIモデルのパラメータの推定値	21
4 1985-1989の米国人の死亡率 (NAS 1999) を用いて国内のラドン曝露によるARの 推定	24
5 1995年、米国における、居住用室内のラドン子孫核種の曝露に起因する肺がん死亡 数の推定	24
6 BEIR VIの濃度および期間モデルに基づくWLM当たりのリスク	31
7 喫煙カテゴリーと性により推定される病因割合	38
8 1995年の肺がん死の中のラドン起因の推定割合	39
9 53%の男性と41%の女性がESであるとした定常的集団について、喫煙と性別のカテ ゴリーによる推定病因割合	39
10 53%の男性と41%の女性がESである固定集団での、喫煙カテゴリーと性別による WLM当たりのリスク推定値	42
11 肺がん死の推定平均年齢	44
12 肺がん死当たりの推定生命損失年	44
13 1992年以降の方法論の変動に依存したリスク見積値の変動	47
14 現喫煙者と前喫煙者のラドン誘発肺がん死の推定	49
15 白人に対する、喫煙未経験者に対する現および元喫煙者の致死性肺がんの、年齢別 相対リスクと年齢補正相対リスク	51
16 NSと比較した場合のESの致死性肺がんの複数の相対リスク推定値に対するWLM 推定値当たりのリスクの敏感さ	52
17 中国のスズ鉱夫コホートにおけるWLM当たりのERRに対するラドン曝露開始年齢 の影響	59
18 濃度モデルにおけるリスク因子の不確実性分布のためのパラメータ	63
19 WLM当たりのリスク、EF、YLL、平均居住曝露およびラドン起因性致死性肺が ん数のモンテカルロ・シミュレーション	64
20 曝露因子を公称値に固定した場合のEF、YLL、平均居住曝露およびラドン起因性	

致死性肺がん数のモンテカルロ・シミュレーション.....	64
21 WLM当たりのリスクおよびEF推計値のNSリスク係数への依存性.....	68
22 WLM当たりのリスクおよびEF推計値の小児リスク係数への依存性.....	68
23 相対リスクが曝露後期間に応じて低下する状態に関する仮定へのWLM当たりの リスク推計値およびEF推計値の依存性.....	69
A1 年齢グループ別男性の既喫煙者（ES）率の推計	72
A2 年齢グループ別女性の既喫煙者率（ES）の推計	73
A3 平滑化された男性と女性の年齢別ES率	74
B1 BEIR VI 濃度モデルおよび期間モデルの Φ のスプライン平坦化	76
D1 非喫煙者、現喫煙者および一般集団のラドン・レベル毎の肺がん死亡生涯リス ク	77

図 一 覧

図の題名	ページ
1 年齢と性による既喫煙者 (ES) 率の変化	29
2 0.181WLM/yのラドン曝露としたときの, BEIR VIの (調整されていない) 濃度モデルによる年齢別過剰リスク	34
3 0.181 WLM/yの一定ラドン曝露率としたときの平滑化した年齢別過剰相対リスク	34
4 ESの男性と女性についての肺がん死の比率	35
5 NSの男性と女性のための肺がん死の比率	35
6 53%の男性と41%の女性がESである定常的集団についての肺がん死の割合.....	36
7 0.181のWLM/yの生涯曝露での, ES率による病因の割合の変化.....	40
8 ラドン終生曝露を1pCi/Lとした場合のES率の関数としての早期肺がん死の確率	43.
9 曝露年齢の関数としてのWLM当たりのリスク	43
10 ラドン誘発死による生命損失年の密度関数	45
11 致死性のラドン誘発がん当たりの生命損失年	45

上級委員会要約

ラドン-222 はラジウム-226 の放射性崩壊によって生じる希ガスです。そして、それは土と岩の中に広く分布しています。ラドン-222 は、一連の半減期の短い放射性同位元素へと壊変します。これらの壊変生成物は、ラドン子孫核種または娘核種としばしば呼ばれます。ラドンは化学的に不活性なので、吸入された大部分のラドンは速やかに吐き出されます。しかし、吸入された壊変生成物は肺で容易に沈着し、そこで気道の感受性細胞に放射線被ばくを起し、肺がんのリスクを増加させます。

1999 年に、米国科学アカデミー (NAS) の米国研究審議会は BEIR VI 報告 (ラドン曝露の健康影響 (NAS 1999)) を出版しました。そこで、米国人への住居でのラドンのリスクを評価しています。環境保護庁が後援するこの BEIR VI 調査では、ラドンと他のアルファ放射体によるリスクについて、従前の BEIR IV 報告書では利用できなかった広範囲な新たな情報を使えるという恩恵を受けました (NAS 1988)。鉱夫からの疫学的データおよびアルファ線放射の生物学的影響の理解に基づいて、委員会は居住に伴うラドンの曝露が住民の肺がんの原因となりえると結論しました。職業的に曝露された地下鉱夫の 11 のコホートに関する疫学的データの統計分析に基づいて、委員会は、2つの比較的優れたリスクモデルを開発し、それぞれのモデルで毎年米国での 15,400 または 21,800 人の過剰な肺がん症例発症を見積もっています。不確実性の解析から、年当たりで 3000~33,000 症例の範囲が示されました。委員会は、「これらは公衆衛生上問題であり、室内のラドンは喫煙に次いで肺がんの第 2 の主要な原因となる」と結論しました。

BEIR VI 委員会が提起した 2 つのモデルの両方とも過剰相対リスク (ERR) を基本としています。そして、その過剰相対リスクは特定の曝露 (脚注 1) による肺がんリスクの部分的な増加量を意味しています。任意の年齢時における過去の曝露から受ける個人のリスクは、ある年齢、さらに適切であるならば性や喫煙による階層分類後に、ベースラインの肺がん率に ERR 係数をかけることで得られます。任意の曝露からの生涯リスクは、競合している死因を取り入れた生命表で特定されたリスクモデルを使って計算することができます。これらの BEIR VI モデルの両方とも、ERR は曝露後経過期間と到達年齢が増加するに従い減少します。それでも、ベースラインの肺がん率は年齢と共に増加するために、所定の曝露によるリスクの算出値は年齢とともにしばしば増加します。

脚注 1. 曝露は、労働レベル月 (WLM) の単位、すなわち短寿命のラドン壊変生成物から放出されるアル

ファ粒子エネルギーの空気1L当たりのポテンシャルで測られる。

BEIR VI での重要な発見（更新，拡張された鉱夫データに基づく）は，その所定の曝露によるリスクが，より長時間にわたる曝露で増加する傾向があることです。比較的低い曝露率，あるいはEPAがもっとも懸念する長い持続時間の場合，単位曝露（WLM）当たりのリスクは，ラドン曝露に対して線形に増加します。

もう一つの新しい発見は，推定されたERRが喫煙経験者（ES）は喫煙未経験者（NS）の約2倍になるということです。ラドン曝露による肺がん死亡が，ESでは肺がん死の1/8，NSでは1/4を占めると推定されました。しかし，ESはNSよりも非常に高いベースラインの肺がん率を有しているので，ESでのラドンによって誘発された肺がんのリスクは，絶対目盛りではNSよりもまだ非常に高いのです。

住居での肺がんラドン曝露時間の間の相関を示す疫学的研究（症例対照研究）が蓄積されつつあります。しかし，これらの結果は高いラドン・レベルの家での過剰な危険を明確には示していなく，また定量的なリスク評価の根拠としては不十分です。このため，室内の曝露のリスクの推定は，鉱夫データに由来するモデルを使って外挿しなければならないのです。外挿に当たっては，坑道と室内の曝露の重要な数多くの違いを考慮しなければなりません。

最初に，物理的かつ生理的要因のために，肺の標的細胞へのアルファ粒子のWLM当たりの線量は，住居での曝露の場合，鉱山での曝露に比較して高いのか，あるいは低いのか考慮しなければなりません。リスクは線量に比例していると思われるので，鉱夫データに由来するモデルは，これらの違いを考慮して調整する必要があるかもしれません。BEIR VI のリスク推定は，これらの要因が全体として互いがほぼ相殺しているとの想定をおこなっており，調整することは不必要という前提に基づいています。この前提に対する疑いは，カバルロによって表明されました(Cavallo, 2000)。カバルロは，BEIR VI 報告書の中で鉱山と住居の曝露による被ばく線量がどの様に比較されているかを述べた部分の矛盾に正当に注目して，BEIR VI 報告が住居の露出時間からリスクを誇張しすぎたかもしれないと示唆しています。最近では，ジェームズらも，カバルロによって持ち出された問題を注意深く再検討したレポートを提出しています(James et al. 2003)。ジェームズらは，住居と鉱山の線量の違いの影響が互いにほぼ相殺して，住居内のリスク算出の際に調整が不要なことを再確認しました。この結果は，カバルロが指摘したBEIR VI の矛盾があっても，ラドンからのリスクが過大評価されたことにはならないということです。

第2に，地下鉱山の空気の他の物質（例えばヒ素，シリカ，ディーゼル排ガス）が，

ラドン子孫核種の曝露と関連した肺がんリスクを修飾する可能性があります。これらの内で、シリカ、ディーゼル排ガスへの曝露は多分リスクに強く影響はしないが、ヒ素はリスク評価にポジティブなバイアスとなるかもしれないという根拠を **BEIR VI** は例証しています。

第 3 に、住居での曝露率は、鉱山で過剰リスクが明確な最低のレベルの曝露率よりもさらに低いことが一般的です。従って、屋内のラドンのリスクの評価は、より低い曝露率まで外挿する必要があります。鉱夫データと放射線生物学的なデータの両方とも、単位曝露量当たりのリスクは一定であることを示唆していますが、最っも低い鉱夫曝露率から下方に外挿する想定は問題があると言われてきました。地域相関研究は、肺がん率が、米国全域で平均ラドン濃度と負の相関を示していました (**Cohen 1995**)。この結果は、ラドンが非常に低いレベルでのリスクは過剰評価しており、そのような曝露レベルでは肺がんに対して防護作用もありえることを示唆しています。低い線量では発がん性が大幅に減少すると見積る生物学的モデルも提案されています (たとえば **Moolgavkar and Luebeck 1990, Elkind 1994**)。多数の批評家 (**BEIR VI** 委員会を含む) は、地域相関研究の方法論的な限界のためその結果を割引して考えてきました。また、生物学的モデルは、未だに非常に不確かなままです。**BEIR VI** 委員会は、ラドン誘発肺がんのメカニズムについての現在の理解に基づく線形閾値なし仮定を採用しましたが、この理解は不完全で、したがって、この仮定の根拠が決定的でないことを認めています。

この文書の中で、**EPA** は、主に **BEIR VI** 報告に基づき、室内のラドンによる健康リスクの評価をいくつかの技術的調整と拡大でもって最新のものにしました。第 1 に、**EPA** は 2 つの **BEIR VI** の推奨モデルを使って得られる値の中間の結果が得る単一モデルを構築しました。第 2 に、過剰リスクについての **BEIR VI** 委員会の定義では、結局肺がんが死んで死ぬであろう人々の中でラドンに起因する早死が除かれていることに注目して、**EPA** はすべてのラドン誘発肺がん死を含むものに **BEIR VI** 計算を修正しました。第 3 に、**BEIR VI** 委員会が成人の男性または女性の固定した割合が **ES** であると仮定したのに対して、**EPA** は年齢別の喫煙率を使っています。第 4 に、**BEIR VI** がラドンによる肺がんの増加割合を推定したのに対し、**EPA** はさらに単位曝露当たりのリスクの数値的推定 [労働レベル月 (WLM) 当たりの肺がん死] と、がん死当たりの生命損失年を提供しています。

その解析に基づいて、**EPA** は全国的に 1995 年の合計 146,400 の肺がん死から、21,100 (14.4%) がラドン関連であったと見積もりました。空気中からラドンを完全に除去することは不可能ですが、**EPA** が暫定基準とする値である 4 ピコキュリー/L (pCi/L) を上回る住居のラドン濃度を削減することにより、ラドン関連の肺がんの約 3 分の 1 は予防

きると見積もられます (NAS 1999)。

すべての肺がん死の 93%は ES 群で観察されますが、ラドン関連の肺がん死の 86%は ES 群であると見積もられます。予測平均生命損失年は、全体の肺がん死では 12 年で、ラドン関連の症例では 17 年とより高くなっています。単位曝露当たりのリスク推定値は、以下の通りです。 $5.38 \times 10^{-4}/\text{WLM}$ (全体) ; $9.68 \times 10^{-4}/\text{WLM}$ (ES) ;そして、 $1.67 \times 10^{-4}/\text{WLM}$ (NS)。ラドンとその壊変生成物の間の平均平衡比率を 40%、室内居住率を 70%と仮定して、 4pCi/L の暫定基準の生涯曝露で推定されたリスクは 2.3% (全体), 4.1% (ES), 0.73% (NS) です。推定絶対リスクは、ES では NS より非常に高くなりますが、推定相対リスクは NS がより高くなります。NS 群では肺がんのおよそ 4 分の 1 (26%) が、ES 群ではおよそ 8 分の 1 (12%) が、ラドンに起因すると見積もられます。喫煙者のリスク推定は、より難しいです。鉱夫コホートのデータの限界のため、BEIR VI モデルは喫煙中の者の過剰相対リスクを明示していませんでした。喫煙者 (彼らが 18 歳で煙草を始め、現在もやめていないとの前提で計算) のリスク推定は、WLM 当たり 1.5×10^{-3} 、あるいは生涯曝露量 4 pCi/L で 6%以上です。

EPA もリスク推定の不確実性を再検査しています。通常の住居で遭遇するよりも高いラドンの濃度に曝露される鉱夫の観測から見積もられたリスクから外挿する際の不確実性を推定するのに、BEIR VI は、住居での生涯曝露相当レベルに相当する 50WLM 未満に曝露された鉱夫の限定的なデータセットを用いました。そして、このデータセットに統計的に適合するリスク係数に変化しない相対リスクモデルを使って、妥当な不確実性の境界 (信頼限界 95%で 3,300~32,600) を計算しました。この限られたデータベースではサンプリング誤差は大きく、結果として、得られる信頼範囲が広すぎる可能性があります。EPA は、他のアプローチを採用しました。すなわち、BEIRVI の妥当なモデルを基に、モデルの不確実性に明確な考慮を加えて、不確実性の推定をしました。しかし、BEIR VI と同様、EPA も不確実性に関連したすべての要因を定量化することはできておりません。これらの不確実性は、定性的 (または半定量的に) に議論されています。そして、全体像を得るため、これらの変数のいくつかについて感度解析の結果が含まれています。それらの定量化された不確実性のモンテカルロ分析から、EPA は一般集団のために、WLM 当たり $2 \sim 12 \times 10^{-4}$ の肺がん死の 90%主観的信頼区間を推定しています。1995 年のラドン誘発肺がん症例に対応する 90%信頼区間は 8000~45000 です。その信頼区間は、分析に更なる不確実性の要因が加わるとより広がるので、ラドン誘発死数は 8,000 より少ないことはあり得ます。しかし、それが 3,300 まで少ないことはないでしょう。しかし、喫煙が肺がんの主要な原因であることから、ラドンが 45,000 程度の死亡あるいは WLM 当たり 12×10^{-4} の肺がん死の原因となることはありえないでしょう。特定の亜集団 (特に子供たちや NS や元喫煙者) への曝露リスク見積

は、一般集団の見積より高い不確実性があります。

ラドンとタバコ喫煙の影響は相乗的であり、そのため喫煙者にとりラドンはより危険です。従って、米国の喫煙率が予想されたように減少していけば、ラドン誘発肺がんの若干の減少が期待できます。付随して、全体としての肺がんも減少します。それでも、室内ラドンが重要な公衆衛生問題のままであることが予想され、毎年何千もの肺がん死に関与するでしょう。

I. イントロダクション

1992年に、EPAは技術支援文書1992年版市民のためのラドン・ガイドを出版しました。その中には、住居でのラドンへの曝露に関連した米国での肺がんリスクの推定方法が記載されていました。その方法は、主に米国科学アカデミー(NAS)による“BEIR IV”(NAS 1988)と“比較的被ばく線量評価法報告書”(NAS 1991)の2つのレポートに基づいていました。BEIR IVでは、モデルは、職業的に曝露された地下鉱夫の4つのコホートの疫学的分析を基にして、吸入されたラドン後継種のリスク推定を導きました。比較的被ばく線量評価法報告書では、肺の潜在的標的細胞への放射線量が、鉱山と住居の状況、それぞれの下で計算されました。結果は、住居で個人への単位曝露当たりのアルファ線エネルギーの摂取量を、鉱山での鉱夫のそれと比較して、比率(K)で表されました。単位曝露当たりの線量は、一般的に、住居では鉱山(K.0.7)よりおよそ30%低く、住居環境に適用できるリスク係数は鉱夫データから推定される値から30%減ずることが結論されました。

その後、EPAは、もう一つのNAS研究(BEIR VI)を主導し、より完全な情報(NAS 1999)に基づき、新しいリスクモデルとKファクターの推定を提案しました。現在、BEIR IVモデルが基にした4つのコホートのフォローアップを含む11の鉱夫コホートに関するデータが利用可能となっています。そのうえ、鉱山と住居における曝露状況についての若干の新情報が利用可能となり、K値の改訂が可能となりました。BEIR VIでのKファクター(Cavallo 2000)に関する疑問に対して、EPAは1つの研究を支援しました。その研究から、BEIR VIで使用されている曝露想定の下では、Kファクターに使われた値が適切であると結論づけられました(James et al. 2003)。

EPAは、現在BEIR VIでの調査結果と勧告を考慮して、室内のラドンのリスクのその評価を改訂しています。改訂された方法論は、BEIR VIのアプローチを考慮して、いくらかの拡張や変更を含んでいます。これらの拡張や変更はEPAの放射線諮問委員会(RAC)の助言的なレビューを取り入れています。総体として、これらの調整は、毎年のラドン誘発肺がんの推定数に、小さな影響を及ぼすだけです。

この文書は、住居内のラドンのリスクのEPAの推定の技術的な根拠として用いられるでしょう。それは、単位曝露についてのリスクの推定と、米国の毎年のラドンによる肺がん死亡数の予測を可能とします。それも、男性と女性、喫煙経験者と喫煙未経験者、それぞれについて別々の予想結果を提供します。最後に、本書では、これらの予想における不確実性を議論しています。ここで提示される方法論と結果は、高いラドン・レベルの住居について、市民の手引き書になるでしょう。これらの結果は、規制目的のため

にも使われるかもしれません。例えば、土壌中のラジウムの浄化レベルの設定とか、あるいは、飲料水中のラドンの最大濃度の設定とかいったように。

II. 科学的な背景

ラドン-222 はラジウム-226 の放射性壊変によって生じる希ガスです。そして、ラジウム-226 はウランを含む土壌や岩石の中に広く分布しています。ラドンは容易に土壌または岩石から出て、周辺の水や空気に侵入します。人間の曝露で最も重要な経路は、建物下の土壌ガスが建物内へ浸透する経路ですが、室内のラドンは水や外気あるいは建材含有のラジウムからももたらされます。ラドン-222 は、3.82 日の半減期で壊変して、ラドン娘核種あるいは子孫核種と呼ばれる一連の半減期の短い放射性同位元素になります。それらは化学的に不活性であるので、吸入されたラドン-222 の大部分は速く吐き出されますが、吸入された子孫核種は肺の気道に容易に沈着します。これらの娘核種のうちポロニウム-218 とポロニウム-214 の二つの核種は、アルファ粒子を放出します。これが肺で起こると、放射線は気道の内側を覆っている細胞に損傷を与えて、最終的にがんにつながる可能性があります。（ラドン壊変生成物の核壊変においては、ベータ粒子と高エネルギー光子の形でもエネルギーが放出されますが、これらの放出で生じる生物学的損害はアルファ粒子によるものと比較して小さいとされています。）

他に 2 種のラドン同位元素であるラドン-219（アクチノン）とラドン-220（トロン）が自然界では発生していて、放射性ラドン娘核種を生成します。アクチノンの半減期は非常に短いため（3.9s）、アクチノンとその娘核種の環境濃度はとても低く、人間の曝露への寄与は無視できます。トロンの半減期も比較的短く（56s）、また、ラドン-222 の場合と較べると、放出されたアルファ粒子エネルギーのうち気管支上皮の標的細胞に吸収される割合は低くなります。その結果、トロンはラドン-222 より問題がないと考えられていますが、トロンによる人間への曝露に関する我々の有する情報は限られているし、人間の発癌性に関する直接的な情報も有していません。この文書の最後の部分では、我々はラドン-222 とその娘核種に焦点をあてて議論します。一般的な用法に従い、用語ラドンは、ある場合には、単にラドン-222 だけを、ある場合にはラドン-222 とその子孫核種を意味しています。たとえば、人は、リスクの大部分が実は吸入された壊変生成物によって与えられていても、“ラドン・リスク” としばしば言います。

空気のラドン濃度は、米国では、一般にリットル当たりピコキュリー（pCi/L）で表しますが、西ヨーロッパでは立方メートル当たりベクレルの国際単位（Bq/m³）で表します。1 Bq は 1 秒につき 1 つの核壊変です。定義上、1 ピコキュリーは 0.037Bq に等

しいので、1pCi/Lは37Bq/m³に相当します。

ラドン子孫核種濃度は、作業レベル（WL）で、一般に表されます。1WLは、1Lの空气中に存在するどの半減期の短いラドン娘核種の組み合わせであれ、それらが1.3×10⁵メガ電子ボルトのアルファ・エネルギーを最終的に放出することを意味します。閉じた空間で、ラドンが絶えず供給されるならば、各々の娘核種の壊変率がラドン自体のそれに等しい所で平衡に達するまで、短命な娘種の濃度は増加することになります。これらの状況の下で、ラドンの個々のpCi/Lは、（ほとんど正確に）0.01のWLを引き起こすこととなります。通常、これらの状況は考えられず、住居では、平衡係数は一般に40%です。すなわち、空气中のラドン1pCi/Lに対し、娘核種0.004WLが相当します（NAS 1999）。

累積的ラドン娘核種の曝露量は、作業レベル月（WLM）で測られます。この単位は職業的な起源を有しています。曝露量は、濃度（WL）と時間に比例していて、1WLMは1WLで170時間の曝露量と定義されます。pCi/Lで表される住居の曝露から変換するために、BEIR VI委員会は、室内で過ごす時間割合を70%と仮定しました。1pCi/Lの室内のラドン濃度が、0.144WLM/y【=(1pCi/L) × [(0.7) × (0.004) WL/ (pCi/L)] × (51.6WLM/(WL・y))]の平均曝露量に相当することとなります。

ラドンとその壊変生成物への曝露が肺がんを誘発することがある明確な証拠が存在します。1500年代から、東部ヨーロッパのエルズ山の地下鉱夫が呼吸器疾患で高い死亡率を示すことが認められていました。1800年代末期から1900年代初期に、これらの死は肺がんによることが示されました。高濃度のラドンがこれらの鉱山で見出され、それががんを誘発する役割を果たしたという仮説を導いたのです。この結論は、ラドンに曝露された地下鉱夫と実験動物についての多数の研究によって確かめられました。

ラドンの健康リスクに関して最も重要な情報は地下鉱夫の疫学的研究からもたらされます。これらの『コホート』研究では、肺がん死亡率を鉱夫集団の時間経過とともにモニターして、鉱夫の過去のラドン曝露推定と関連づけています。BEIR VI委員会は11の別々の鉱夫コホートの結果を解析して、それぞれでラドン曝露の増加と肺がん死亡率の増加が統計学的に有意であることを示しました。11のコホートの疫学的追跡調査に関する纏めた情報は表1に示しました。

表2は、各々のコホートで単位曝露当たりの過剰相対リスク（ERR）をまとめたものです。ERRは、バックグラウンドを越えた、曝露による過剰な肺がん死亡率が乗法的に増加するのを表わしています。コホート別の研究に由来する単位曝露当たりの

ERR の見積値 (表 2) は、ばらばらであることは明白です。この異質性のいくらかは、偶然誤差に起因し、また以下で議論するような曝露率や年齢、あるいは一時的なパラメータの異質性に起因します。しかし、おそらく曝露評価での系統的な誤差や、研究対象集団の不明な異質性 (遺伝的, ライフスタイル, その他), あるいは、交絡する他の鉱山での曝露因子など説明不能な異質性の残余によると思われる。

表 1: 鉱夫コホート, 曝露人数, 疫学的フォローアップ人年, 肺がん死 (NAS 1999)。

Table 1: Miner cohorts, number exposed, person-years of epidemiologic follow-up, and lung cancer deaths (NAS 1999).

Study	Type of Mine	Number of Workers	Number of person-years	Number of lung cancers
China	Tin	13,649	134,842	936
Czechoslovakia	Uranium	4,320	102,650	701
Colorado Plateau ^a	Uranium	3,347	79,536	334
Ontario	Uranium	21,346	300,608	285
Newfoundland	Fluorspar	1,751	33,795	112
Sweden	Iron	1,294	32,452	79
New Mexico	Uranium	3,457	46,800	68
Beaverlodge (Canada)	Uranium	6,895	67,080	56
Port Radium (Canada)	Uranium	1,420	31,454	39
Radium Hill (Australia)	Uranium	1,457	24,138	31
France	Uranium	1,769	39,172	45
Total ^b		60,606	888,906	2,674

^a Exposure limited to <3,200 WLM.

^b Totals adjusted for miners and lung cancers included under both Colorado and New Mexico studies.

注 a, 3,200 以下の WLM に限定された曝露。

注 b, 鉱夫と肺がんの総数は、コロラドとニューメキシコ研究で調整されている。

表 2： 鉱夫コホート，ラドン曝露による WLM 曝露当たりの過剰相対リスクの見積値と 95%信頼区間 (CI) (NAS 1999)。

Table 2: Miner cohorts, radon exposure, and estimates of excess relative risk per WLM exposure with 95% CI (NAS 1999).

Study	Mean WLM ^a	Mean duration (y)	Mean WL ^a	ERR/WLM %
China	286.0	12.9	1.7	0.16 (0.1-0.2)
Czechoslovakia	196.8	6.7	2.8	0.34 (0.2-0.6)
Colorado Plateau	578.6	3.9	11.7	0.42 (0.3-0.7)
Ontario	31.0	3.0	0.9	0.89 (0.5-1.5)
Newfoundland	388.4	4.8	4.9	0.76 (0.4-1.3)
Sweden	80.6	18.2	0.4	0.95 (0.1-4.1)
New Mexico	110.9	5.6	1.6	1.72 (0.6-6.7)
Beaverlodge	21.2	1.7	1.3	2.21 (0.9-5.6)
Port Radium	243.0	1.2	14.9	0.19 (0.1-1.6)
Radium Hill	7.6	1.1	0.7	5.06 (1.0-12.2)
France	59.4	7.2	0.8	0.36 (0.0-1.2)
Total	164.4	5.7	2.9	

^a Weighted by person-years; includes 5-year lag period.

注 a, 人年 (5年間の遅延期間を含む) による重み付け。

III. リスクを計算するための従来の方法論

室内のラドン曝露によるリスクを計算するための EPA の従来の方法は，技術支援文書の 1992 年版 ラドン市民ガイドに記述されています (EPA 1992)。その方法は，1988 年の米国科学アカデミー BEIR IV 報告書で導出されたリスクモデルを使用していて，ラドン曝露された地下鉱夫の 4 つの疫学研究の統計解析に基づいています (NAS 1990)。BEIR IV 報告書で登用されたモデルは，過去の曝露の関数として，各年齢での肺がん死による過剰相対リスク (ERR) を表わしています。それは，

$$ERR(a) = 0.025 \nu(a) (W_1 + 1/2 W_2) \quad (1)$$

ここで $v(a)$ は、相対リスク係数の年齢別調整で、以下の通りです。

$$\begin{aligned} a < 55 \text{ y} & \text{ で} & v(a) &= 1.2 \\ 55 \text{ y} \leq a < 65 \text{ y} & \text{ で,} & v(a) &= 1.0 \\ 65 \leq a & \text{ で} & v(a) &= 0.4 \end{aligned}$$

W_1 は年齢 a 以前の 5-15 年間で受けた累積曝露量、 W_2 は年齢 $a-15$ までの累積曝露量です。このように、モデルは、曝露後経過期間と表示年齢により、それぞれ独立に ERR 減少することを取り込んでいます。

リスク見積値を、鉱山から住居曝露まで外挿する際に、EPA、NAS、およびその他の研究者も、リスクが肺気道の内側を覆っている標的細胞への線量と比例していると仮定してきました。そこで、住居曝露によるリスクを推定するために、方程式 (1) の右辺には、WLM 曝露当たりの線量の住居と鉱山との比率である係数 K を掛けます。多数のパラメータが、WLM 当たりの線量の見積値に影響を与え、 K にも影響を及ぼします。これらのパラメータは、呼吸速度、肺内の標的細胞の位置、粘液の厚さと粘膜毛様体除去速度、エアゾール粒子（ラドン壊変生成物が付着している）の粒径分布、ラドン壊変生成物の相対的濃度、そして付着していない極微細な粒子として存在している壊変生成物の割合などがあります。BEIR IV 委員会は、 K が 1 にかなり近いと結論して、方程式(1)が住居の曝露の事例に適用できると勧告しました。以降の NAS 委員会は、より深くこの問題を調べて、 K の最良の見積値がおおよそ 0.7 であると決定しました (NAS 1991)。したがって、EPA は住居の曝露に対して、次のリスクモデルを採用しました (EPA 1992)。

$$ERR(a) = 0.0175 v(a) (W_1 + W_2) \quad (2)$$

年齢 a でのラドン誘発肺がん死のリスクは、年齢 a でのベースラインの肺がん死亡率に $ERR(a)$ をかけた値として求められます。生命表の手法 (EPA 1992) を用いて、1989～91 年の生命表人口のメンバーへの平均リスクが、WLM 当たり約 2.24×10^{-4} であることがわかりました。この値と、米国での推定年間平均曝露量、 0.242 WLM/y から、2 億 5000 万の人口で、年間のラドン誘発肺がん死の数は、13,600 人であると推定されます。そのレポートでは、EPA は、報告された肺がん死亡数から各年齢で推定されたラドン誘発肺がん死数を差し引いた訂正值を用いています。この『ベースラインの修正』は、集団リスク予想値を約 10%減らす影響がありました。

BEIR IV 報告書が出版された時点で利用できる限られた根拠に従い、モデルは喫煙とラドン曝露の間の相乗的な交互作用を仮定し、従って、ラドンの ERR は喫煙状態と独立していると仮定していました。また、コロラド高原の鉱夫においては、低い曝露率

と長い曝露期間がリスクを上昇させるとの示唆的観察結果が示されたが、これらの影響は分析された 4 つのコホート全体で一貫したものではありませんでした。その結果、BEIR IV 委員会は、リスクが曝露率または期間に明確には依存していないと仮定しました。

BEIR IV の出版の直後に、放射線防護委員会 (ICRP) は、BEIR IV と本質的には同じデータに基づいて、ICRP レポート 65 (ICRP 1993) を発表しました。ICRP のリスク推計モデルもまた、曝露率や曝露期間ではなく、曝露後経過期間と曝露された年齢に依存した相対リスクモデルでした。

IV. BEIR VI のリスクモデル

A. 鉱夫データに合った統計処理

1998 年に、NAS は BEIR VI の新しいレポートを刊行しました。それは BEIR IV で報告されたラドン・リスクに最新の知見を取り入れたものです。地下鉱夫の 11 のコホートの最新の疫学的追跡調査データを統合した統計分析に基づき、BEIR VI 委員会は 2 つの登用モデルを開発しました。そのコホート研究では、全部で 68,000 人の鉱夫の中の約 2,700 の肺がんを含んでおり、ほぼ 120 万人・年の観測数となっています。登用された 2 つの BEIR VI モデルは、BEIR IV 委員会で登用されたモデルと同様に、5 年の最小潜伏期と、曝露時年齢と曝露後経過期間と共に減少する ERR とを組み合わせています。しかし、BEIR VI モデルでは、65 歳以上の年齢と曝露後 15 年以上経過した場合のリスク減少をより詳細に組み入れています。

限られた BEIR IV と ICRP 解析では見出せなかったのですが、BEIR VI 委員会は、WLM 当たりの ERR が曝露率の減少で、あるいは曝露期間の増加（累積曝露量が一定とした場合）で増加すると結論することができました。この『逆線量率』効果を説明するために、委員会は、ラドン娘核種の作業レベル (WL) 濃度に依存するパラメータ、あるいは代わりに、曝露期間に依存するパラメータを導入しました。このことにより、それぞれ、二者択一の 2 つの登用モデルが導き出されました。すなわち、“曝露-年齢-濃度モデル”と“曝露-年齢-期間モデル”です。これらは、簡潔に通常、“濃度モデル”と“期間モデル”と称することにします。

数学的に、2 つのモデルの ERR は、次式で示されます。

$$ERR = \beta (W_{5-14} + \theta_{15-24} W_{15-24} + \theta_{25+} W_{25+}) \Phi_{age} \nu_z \quad \text{---(3)}$$

ここで、 β は曝露一反応パラメータ（リスク係数）、曝露窓の W_{5-14} 、 W_{15-24} および W_{25+} は、各々現年齢に達するまでに5～14年、15～24年、25年以前の曝露期間に曝露があったことを示し、 θ_{15-24} および θ_{25+} は、経過年以前の15～24年と25年超の曝露からの相対的な寄与を示します。パラメータの Φ_{age} と ν_z は、影響修飾因子であり、それぞれ、複数のカテゴリーの経過年（ Φ_{age} ）と曝露率ないし曝露期間（ ν_z ）を示します。これらのパラメータの値は、表3にまとめられています。

表3： BEIR VI モデルのパラメータの推定値（NAS 1999）

Table 3: Parameter estimates for BEIR VI models (NAS 1999).

Duration Model		Concentration Model	
$\beta \times 100$	0.55	$\beta \times 100$	7.68
Time-since-exposure			
θ_{15-24}	0.72	θ_{15-24}	0.78
θ_{25+}	0.44	θ_{25+}	0.51
Attained age			
$\phi_{<55}$	1.00	$\phi_{<55}$	1.00
ϕ_{55-64}	0.52	ϕ_{55-64}	0.57
ϕ_{65-74}	0.28	ϕ_{65-74}	0.29
ϕ_{75+}	0.13	ϕ_{75+}	0.09
Duration of exposure		Exposure rate (WL)	
$Y_{<5}$	1.00	$Y_{<0.5}$	1.00
Y_{5-14}	2.78	$Y_{0.5-1}$	0.49
Y_{15-24}	4.42	Y_{1-3}	0.37
Y_{25-34}	6.62	Y_{3-5}	0.32
Y_{35+}	10.2	Y_{5-15}	0.17
		Y_{15+}	0.11

B. 鉱山から住居への外挿

鉱夫研究の解析は、曝露年齢、曝露後経過期間、曝露率や期間などの関数として、単位曝露当たりのリスクの推定を可能としました。しかし、住居での曝露状況は、鉱山のそれらとは異なっており、吸入したラドン壊変生成物の物理的な性質および両者の環境での呼吸パターンに差があります。NAS「BEIR IV 報告書」と「比較線量計測法」報告 (NAS 1988, 1991) に使用されている用語を用いて、住居の単位曝露当たりのリスク $(Risk)_h / (WLM)_h$ は、鉱山でのそれ $(Risk)_m / (WLM)_m$ に関連して、無次元の係数 K と関連づけられます。

$$K = [(Risk)_h / (WLM)_h] / [(Risk)_m / (WLM)_m]$$

鉱山から住居の状況に外挿するに際し、リスクは気管支の上皮の感受性標的細胞に達するアルファ粒子線量に比例すると仮定します。すると、 K は 2 つの環境の単位曝露当たりの推定線量の比率として示すことができます。

$$K = [(Dose)_h / (WLM)_h] / [(Dose)_m / (WLM)_m]$$

以前、NAS は住居での曝露からの線量が、一般的に鉱山の等しい WLM 曝露のそれよりも 30%低いと見積もりました (NAS 1991)。それゆえに、EPA は、鉱夫の研究から導いたモデルを基に、住居でのリスクを計算する際に、 K ファクター 0.7 を適用しました (EPA 1992)。

BEIR VI では、NAS は K を 1 に改訂しました。以前のレポートからのもっとも大きな変更は、鉱夫の呼吸率を下げたことと、鉱山曝露での粒子径を大きくしたことです。しかし、BEIR VI では、 K ファクターはラドン娘核種の曝露よりむしろラドンガスに関して定められています (NAS 1999 (付録 B))。この値は、住居でのラドン曝露から予測されるリスクで誤用されたように見えます (Cavallo 2000)。EPA の援助を得て、James は報告書を再検討して、BEIR VI で使用された曝露仮定条件下で、上記の式で定義された K の最適推定値は、およそ 1 であると結論しました (James ほか, 2003)。それゆえに、BEIR VI で住居の曝露のためにされるリスク予測は、修正を必要としません (James ほか 2003, Krewski ほか 2002)。このレポートでは、住居の曝露のためのリスクの公式推定は、したがって、 K の値に 1 を使って計算されています。

C 喫煙

BEIR VI 委員会は、鉦夫コホートの5つで喫煙情報を得て、それらから、ラドンと喫煙の間には発がんに対して相乗的相互作用より小さな相互作用 (submultiplicative) があると結論しました。つまり、WLM 当たりの ERR は、喫煙未経験者 (NS、脚注2) は喫煙経験者 (ES) よりも高いです。しかし、ES の肺がん率が NS よりずっと高いことを反映して、WLM 当たりの絶対リスクは ES が非常に高くなりました。非喫煙の鉦夫のデータは少なく、この群のリスク推定にはかなりの不確実性があります。最良の予想として、BEIR VI 委員会は、上記の2つのモデルの各々において、NS が一般集団のその2倍の相対リスク係数 β を当てるべきと決定しました。整合性を保つために、それぞれのモデルにおける ES の β の値は、一般集団のそれに 0.9 倍だけ下げる調節をしました。

脚注2； 喫煙未経験者は、これまでに100本のタバコも喫煙したことがない人で、喫煙経験者は100本以上のタバコを喫煙したことがあるすべての人と定義します。

D. 寄与リスクと肺がん死数の計算

上述の2つのNASの登用モデルは、ラドン曝露率と人口動態統計が指定された特定の集団の肺がんリスクを推定するのに用いることができます。第VI節.C.で見られるように、寄与リスク (AR) として BEIR VI で言及されているラドンによる肺がん死の割合は、集団の中での肺がん死亡率にわずかに依存しているにすぎません。BEIR VI 委員会は、主に AR 計算に重点を置きました。BEIR IV 報告書とは異なり、BEIR VI 報告書では、集団の中の肺がん率に強く関係していると思われる WLM 当たりの生涯リスクの推定が含まれていません。

BEIR VI 委員会では、まず男性と女性、ES と NS、それぞれ部分集団について AR を計算しました。この計算のために、1985~1989年の死亡率で規定される定常状態人口と 0.181WLM/y の年間平均曝露量を仮定しました。曝露予想は、以下のことに基いています。(1)平均の住居ラドン濃度 (1.25pCi/L) は、EPA による全国ラドン・サーベイ (Marcinowski ほか, 1994) から導いています。(2) 平均の平衡比率(F)を 40% としました。(3) 住民が屋内で過ごす時間、居住係数(Q)は、仮に 70% としました。ES と NS の年齢別死亡率は、ES の方が肺がん死亡率が高いため、一般集団の年齢別死亡率を修正して用いました。男性では、ES の年齢別肺がん率は、NS の 14 倍とし、女性では、この比率を 12 と仮定しました。大人の間で、年齢に依らず、すべての男性の 58% とすべての女性の 42% が ES であると見積もりました。

このようにして得られた BEIR VI 委員会の推定した寄与リスクを表 4 に示します。

表 4, 1985-1989 の米国人の死亡率 (NAS 1999) を用いて国内のラドン曝露による AR の推定。

Table 4: Estimated AR for domestic radon exposure using 1985-1989 U.S. population mortality rates (NAS 1999).

Model	Population	ES	NS
<i>Males</i>			
Concentration	0.141	0.125	0.258
Duration	0.099	0.087	0.189
<i>Females</i>			
Concentration	0.153	0.137	0.269
Duration	0.108	0.096	0.197

Assuming that 95% and 90% of all lung cancers in males and females, respectively, occur in ES and that the attributable risks are applicable to the 1995 U.S. population, radon-attributable lung cancer deaths were estimated for that year by the NAS. The results are given in Table 5.

すべての肺がんの 95%と 90%が、それぞれ、ES の男性と女性で発生して、そして、寄与リスクが 1995 の米国人に適応可能とした場合、その年のラドン寄与肺がん死亡数が、NAS により推定されました。その結果を表 5 に示します。

表 5 : 1995 年, 米国における, 居住用室内のラドン子孫核種の曝露に起因する肺がん死亡数の推定。

Table 5: Estimated number of lung cancer deaths in the U.S. in 1995 attributable to indoor residential radon progeny exposure (NAS 1999).

Smoking Status	Lung Cancer Deaths	Radon-Attributable Lung Cancer Deaths	
		Concentration Model	Duration Model
<i>Males</i>			
Total	95,400	12,500	8,800
Ever smokers	90,600	11,300	7,900
Never smokers	4,800	1,200	900
<i>Females</i>			
Total	62,000	9,300	6,600
Ever smokers	55,800	8,300	5,400
Never smokers	6,200	1,700	1,200
<i>Males and Females</i>			
Total	157,400	21,800	15,400
Ever smokers	146,400	18,900	13,300
Never smokers	11,000	2,900	2,100

V. 住居研究

住居のラドン曝露と肺癌の関係に関して、2種類の疫学研究すなわち地域対照疫学研究および症例対照研究がなされており、BEIR VI で精査されています。前者では、地理的な地域間の平均ラドン・レベルの差が、肺癌率に対応した変化と相関しているか調べています。後者では、肺癌発生の住居内のラドンの測定値を、患者発生のない住居内ラドン測定値と比較しています。

最も広範囲な地域対照研究は Cohen によってなされ、米国内の住居で短期間のラドン測定の大規模なデータベースを構築しました (Cohen 1990, 1995)。郡ごとにデータを分類してみて、Cohen は平均ラドン濃度と年齢補正肺癌率の間で負の相関を見つけました。そして、典型的な室内のレベルのラドンでは、肺癌リスクを示さないと結論づけました。

多くの批判が、この生態学的(地域対照)研究に対して起こされました (NAS 1999)。その結果の生物学的に不思議なこと、および、鉱夫コホート研究と住居の症例対照研究(下記参照)の明白な不一致を別にする、批判のもっとも重要なポイントは、肺癌に大きく寄与する喫煙に関連したものです。特に、もしラドン濃度が全国の郡を超えて全域で喫煙と逆相関であるならば、平均ラドン濃度と肺癌率間の見かけの逆相関は容易に説明できます。喫煙とラドン濃度がそれぞれの郡で相関しているならば、肺癌起因としてのラドンと喫煙の間で協同効果の結果、より微妙なバイアスが起こりえます (Greenland と Robins 1994 (Lubin 1998))。Cohen はこの種の想定される偏り(バイアス)がこの負の相関を説明するにはあまりに小さいと言っていて、議論は未決定のままです (Smith et al. 1998, Cohen 1998, Cohen 1998a, Lubin 1998a, Field et al. 1998, Goldsmith 1999)。BEIR VI 委員会はこの批評に同意し、Cohen の逆相関を、“生態学的方法に固有な制約から生じたと考慮し”、“室内ラドンを肺癌の潜在的な要因でないとするのは不適當である”と結論しました。ごく最近、Puskin (2003) は、Cohen のラドン濃度は、タバコ喫煙と強く相関している発がんとは定量的には類似した強い負の相関となり、喫煙と弱い相関となるある種のがんとは弱い負の相関となり、そして喫煙と関連しないがんとは相関しない、ということを見いだしました。これらの結果は、Cohen の屋内ラドンと肺癌の逆相関トレンドが、郡間の喫煙とラドン濃度の間の負の相関によってほとんど説明できるという仮説を支持しています。

ラドン曝露と肺癌の多数の症例対照研究が近年開始されていて、そのほとんどが現在完了されたか、完成まじかです。8つの症例対照研究のメタ・アナリシスにより、高

いラドン曝露が肺がん発生に関与することが示されましたが、その関与の証拠は統計学的にようやく有意になる程度でした (Lubin と Boice 1996 (NAS 1999))。有意性が大きくないことは、通常の住居での中等度に高まったラドン・レベルから得られる統計パワーを考慮すれば、驚くには当たりません。実際に、観察された過剰なリスクは、鉱夫データに基づいて予想される値に非常に近いのです。その上、それらの結果は、上記で議論した地域対照研究データに基づく予測から大きく外れています (NAS 1999)。BEIR VI 解析に続いて、ラドン被ばくにより肺がんが増加することを支持する追加的な症例対照研究がなされています (Lubin 1999)。

VI. ラドン・リスクを算出する方法

A. 概要

ここでは、BEIR VI の調査結果に基づくラドン関連した生涯リスク推定のために新たに開発された EPA 方法について記述します。これらには、病因の割合 (肺がん死のラドンによって誘発される割合)、WLM 当たりの生涯リスク (ラドン誘発のがん死の確率)、ラドン誘発がん死当たりの生命損失年 (YLL)、それに年ごとのラドン誘発がんによる死者の数、などが書かれています。BEIR VI 委員会はラドン曝露による過剰な肺がん死の数および肺がん死の過剰な割合の推定を提供しましたが、WLM 当たりのリスク、あるいはがん死当たり YLL の推定値は提供していませんでした。彼らの推定値は、相対リスクについての 2 つの異なるモデルに基づいています。すなわち、「濃度モデル」と「期間モデル」(第 IV 節.A で記述済み) です。濃度モデルによるリスク推定は、期間モデルによる推定よりも約 40% 高くなりました。Section B で後述するように、EPA は BEIR VI 濃度モデルの調整版での推定に基礎をおいています。調整モデルにより、BEIR VI の濃度および期間モデルの推定値の間で中間の肺がん死の推定値が結果として得られました。EPA の要求に合うように、以下のような BEIR VI 解析に対して改良と拡張が行われました。

1) BEIR VI 委員会は、NS と ES のそれぞれのリスク推定値を計算するために、生命表方法を使用しました。これらの推定値は年齢に関係なく、成人男性の 58%、成人女性の 42% が ES であるという仮定に基づいています。EPA は、Appendix A の年齢別喫煙率データ (DHHS 1997) を使って解析しています。

2) BEIR VI 委員会は、肺がんの「過剰リスク」あるいは死亡確率の増加を計算しました。EPA は、ラドン誘発肺がんが早期に死亡する可能性を加味した病因論的な意味でのラドン関連リスクを用いています。この違いは、BEIR VI の方法では、ラドン関連

の肺がん死亡率の中からラドン曝露がない状態になってから肺がんで後に死ぬであろう個人の死亡率部分が排除されていることにあります。BEIR VI は、「寄与リスク」の推定値を示していますが、その値は曝露集団と非曝露集団の死亡率の差を曝露された集団の死亡率で割ったものを意味しています。対照的に、EPA は、ここで「etiologic fraction 病因割合 (EF)」の推計値を示しています。これはラドンに曝露された集団でそれが幾分原因した肺がん死の割合を表しています。

3) EPA は、BEIR VI が言及している喫煙パターンの変化がリスクの推定値にどのように影響するかに関して、さらに議論を深めました。この結果、EF の推定値が、WLM 当たりのリスク推定値と比較し、喫煙率の変化に敏感でないことが示されています。

セクション B では、生涯リスクを導き出す生命表方法を詳述しています。セクション C から E では、EF、WLM 当たりのリスク、それにがん死当たりの YLL についての結果を説明します。セクション F では、現在の推定値を従来の EPA 推定値と比較します。セクション G では、肺がん死亡率以外の健康リスクを議論します。セクション H では、喫煙中の人びとのラドン誘発肺がん死を推定する問題について考察します。セクション I では、喫煙に関連した評価に関する問題点を議論します。セクション J には、短い要旨を記します。

B. ラドン誘発肺がん死の生涯リスクのための生命表の導入

WLM 当たりのリスクのような生涯リスクの推定は、生命表手法を用いて推論できます。生命表を使う方法は、競合している死因の影響を考慮します。ラドン誘発肺がんによる死の確立は、すべての要因による年齢別死亡率および肺癌死亡率に依存するので、競合死因の影響を考慮することは必須です。肺がんやすべての原因に基づく死亡率は、米国人口動態統計から求めることができます。WLM 当たりのリスクと EF 推定値は、男性の ES、女性の ES、男性の NS と女性の NS についての定常的集団を仮定して計算しました。こうすることによって、これらの 4 つの定常的集団の各々についてリスク推定ができます。

WLM 当たりのリスクの計算は、本質的に 4 段階のプロセスからなります。まず第 1 に、年齢別のベースラインの肺がん死亡率を 4 つの定常的集団の各々で求めます。以下に詳細に解説するように、この死亡率は、肺がん死の人口動態統計、喫煙率に関する最近のデータ、そして ES 年齢別肺がん率が NS よりも 14 倍 (男性) または 12 倍 (女性) 高いと仮定することによって推論されます。第 2 に、年齢別相対リスクのモデルを選び、それを一定の終生ラドン曝露による年齢別肺がんリスクが定量できるようにベースラ

インの率に合わせます。第3段として、各年齢まで生き残る確率と等しい重み付け値をつかって、これらの年齢別リスクの加重平均を計算します。このステップは、性と喫煙で分けた4つの集団のためのWLM推定値当たりの個別のリスクを得るのに用いられます。最後のステップは、これらの推定値を合わせて、全ての米国人のためにWLM当たりのリスクを得るステップです。これらのステップの各々に関する詳細を以下に述べます。

1. 男性と女性, ES と NS, それぞれの肺がん死亡率

一般集団のベースラインの肺がん死亡率を、1989～91の人口動態統計(NCHS 1992, 1993a, 1993b)から推論します。ESとNSの肺がん死亡率を得るために、BEIR VIの場合のように、我々は肺がん死亡率が年齢から独立して、NSよりもESで男性は14倍、女性は12倍であると仮定します。以下に示すように、肺がん死亡率は、一般集団でESの年齢別割合から計算されます。最初に、次の式に注目してください。

$$h_{pop}(x) = (1-p(x)) h_{NS}(x) + p(x) \cdot h_{ES}(x)$$

ここで、 $h_{NS}(x)$ 、 $h_{ES}(x)$ と $h_{pop}(x)$ は、それぞれ、NS、ES、一般集団の肺がん死亡率で、そして $p(x)$ は x 歳でのESの割合を指します。RRを喫煙に関連した相対リスク(男性で14、女性で12)を意味するとし、そして、 $h_{ES}(x)$ を置換すると以下の式が導かれます。

$$h_{pop}(x) = (1-p(x)) h_{NS}(x) + p(x) \cdot RR \cdot h_{NS}(x)$$

あるいは、

$$h_{NS}(x) = h_{pop}(x) [(1-p(x)) + p(x) \cdot RR]^{-1} \quad \text{---(4a)}$$

我々は、NS率を計算するために、式4aを使うこととし、そしてESには式4bを使う事とします。

$$h_{ES}(x) = RR \cdot h_{NS}(x) \quad \text{--- (4b)}$$

BEIR VIでは、18歳以上の世代で、58%の男性と42%の女性がESであると仮定しました。具体例として、この公式が70歳の男性にどのように用いられるかを考えてみましょう。米国における70歳男性の肺がん死亡率 $h_{pop}(70)$ は、0.0044です。58%がESであるならば、NSとESに対応する比率は、式4aと4bから得られます。

NS では, $0.000515 = 0.0044 [0.42 + 14(0.58)]^{-1}$
 ES では, $0.0072 = 14 \times 0.000515$

BEIR VI における基本的なアプローチを拡大して、我々は ES 率を年齢依存に変更します。図 1 に示す 1990 年の男性と女性の喫煙率の推定は、6 つの NHIS 調査 (DHHS 1997) のデータに基づいています。詳細は、Appendix A に示します。図 1 は、50~80 歳のがんを起こしやすい年齢で、男性の喫煙率が 58% を大きく上回ったことを明らかに示しています。その結果、問題の年齢層での NS と ES の肺がん死亡率の推定値が、BEIR VI の場合よりも幾分少なくなりました。たとえば、70 歳の男性の喫煙率は、我々の推定では 74% です。この喫煙率を Equation 4a と 4b に適用すると、NS と ES の肺がん死亡率は以下の通りです。

NS では, $0.000414 = 0.0044 [0.26 + 14(0.74)]^{-1}$
 ES では, $0.0058 = 14 \times 0.000414$

これらの死亡率は、喫煙率が年齢から独立と仮定して計算した BEIR VI の率より約 21% 小さくなります。

図 1： 年齢と性による既喫煙者 (ES) 率の変化

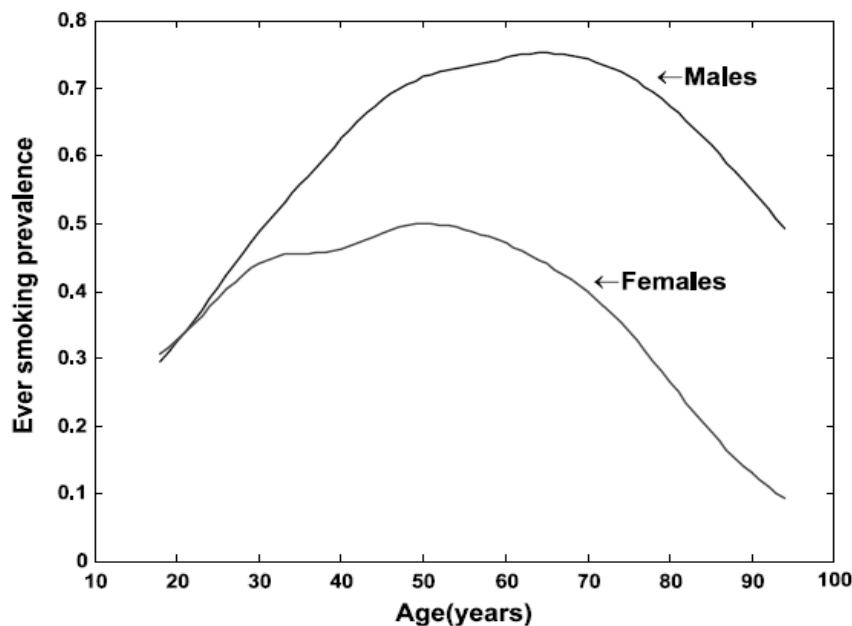


Figure 1: Ever smoking prevalence by age and gender

2. 相対リスクモデルの選択

BEIR VI の場合と同様に、ラドン誘発肺がん死亡率は、モデル化された年齢別過剰相対リスク ERR (x), およびすべての原因によるベースラインの肺がん率 h (x) との積として簡単に得ることが出来ます。相対リスクをモデル化するために、我々は BEIR VI 委員会が妥当だとした2つのうちの1つである濃度モデルをさらに調整したものを使用しました。そのモデルは、係数を調整することで、BEIR VI の濃度と期間モデルから得られる結果の中間の生涯リスク推定値が得られました。

濃度モデルは、ラドン壊変生成物濃度（すなわち曝露率）がある制限値まで減少するに従い単位曝露当たりのリスクが増加すると仮定しますが、期間モデルは、曝露期間がある制限値まで増加するに従い単位曝露当たりのリスクが増加すると仮定します。明らかに、これらの2つのアプローチは、密接に関連しています。固定した総曝露量を考えると、期間の増加は、曝露率の減少を意味します。いくつかの曝露状況の下で、2つのアプローチは本質的に等価であり、BEIR VI 委員会は2つのモデルが鉱夫データによく合うことを見いだしました。

生物学的蓋然性をもとに、これらの2つのモデルのうちの1つを選ぶことができます。逆線量率効果が、アルファ粒子によって誘発された突然変異と癌化に関する複数の細胞実験で見られております。ラドンの発癌性の作用がアルファ放射線の突然変異誘発性から生じると仮定するならば、単位曝露当たりのリスクを決定する重大な要因は、曝露率（濃度）であり、二次的にのみ曝露期間があります。他方、発がんプロモーションの効力は、濃度と同様に曝露期間にも直接依存する可能性があります。しかし、この原則で2つのモデルを見分けることができないことが判明しました。なぜならば、BEIR VI の解析が、鉱夫の曝露濃度の径日的変動どころか経年的変動をも反映せずに、非常に平均的な曝露データで行われたからです。その上、曝露率と曝露期間は、いくぶん恣意的に区分されており、これらの区分は、それぞれのモデルで予測される単位曝露当たりのリスクに、限定的であるがある影響を及ぼした可能性があります。このように、2つのモデルからのリスク推計の違いは主に解析のアーティファクトである可能性があります。そして、どちらの推計も他よりも信憑性が高いということとはできないのです。したがって、リスクを「最も良い推定値」にするために、何らかの方法で2つのモデルを平均化することは合理的であります。

EPA にとっては、個別の事例毎に、両方のモデルによりリスクを計算して、その結果を平均するのが1つのアプローチといえるでしょう。これがわずらわしいのであれば、

リスクを計算するための単一のモデルを持つことも妥当な選択です。BEIR VI が推薦した 2 つのモデルは、年齢と曝露経過時間に非常に類似した依存性を示し、また喫煙未経験者の場合に 2 倍高いリスクを示します（表 3）。そのため、平均化のための単純なアプローチは、変更以前の 2 つのモデルを使って得られる値のほぼ中間になるようにモデルの 1 つを調整することです。

我々は、この目的に濃度モデルを修正する方を選びました。なぜならば、次のセクションで示すように、濃度モデルは、時間とともに変わる住居の曝露レベルからの健康影響を評価するときに起こりえる曖昧さを避けることができるからです。表 6 で示すように、WLM 当たりのリスクは、濃度モデルでは 6.52×10^{-4} 、期間モデルでは 4.43×10^{-4} です。WLM 当たりのリスクがこれらの 2 つの値の幾何平均 5.38×10^{-4} に等しくなるように、我々は濃度モデルを調整しました。WLM 当たりのリスクはリスク係数 β にほぼ比例しているで、これは簡単に達成されます（セクション VI.B.4, 参照）。EPA モデル「調整濃度モデル」のリスク係数は、以下の通りです。

$$\beta = 0.0768 \times (4.43 / 6.52)^{1/2} = 0.0634 \quad \text{--- (5)}$$

そして、WLM 当たりのリスクは、 $5.38 \times 10^{-4} \doteq (6.52 \times 10^{-4}) \times (4.43 / 6.52)^{1/2}$ です。

表 6 : BEIR VI の濃度および期間モデルに基づく WLM 当たりのリスク

Table 6: Risk per WLM based on BEIR VI concentration and duration models

Model	Risk per WLM (10^{-4})
Concentration	6.52
Duration	4.43

濃度モデルと期間モデルが表 6 の値を得るためにどのように使用されたかという詳細は、次のセクションに示します。

3. 濃度モデルおよび期間モデルの適用

Part IV で解説したように、BEIR VI 濃度モデルは、過剰相対リスク（相対リスクから 1 を引いた値）が曝露以降の時間、到達された年齢、それに次式の曝露率（濃度）に依存することを示しています。その式は

$$ERR = \beta (W_{5-14} + \theta_{15-24} W_{15-24} + \theta_{25+} W_{25+}) \Phi_{age} \nu_z$$

θ -パラメータは相対リスクがどのように曝露以降の時間に依存するかを規定し、そして、 Φ_{age} は到達年齢への依存度を示します。 ν_z は、0.5WL 以下のラドン濃度での 1 から 15WL 以上での 0.11 までの幅を持ち、曝露率への依存を規定しています。居住の曝露率は通常 0.5WL 以下であるので、 ν_z は通常 1 に等しいことに注目することで、この公式を単純にできます。 $\beta^* = \beta \Phi_{age}$ として、表 3(p. 20)で与えられる BEIR VI のパラメータ推定値（未調整）を使うと、過剰相対リスクの公式は次式で示されます。

$$ERR = \beta^* (w_{5-14} + 0.78 w_{15-24} + 0.51 w_{25+})$$

ここで到達年齢(x)が 55 歳未満では、 $\beta^* = 0.0768$

55 歳以上 65 歳未満 $\beta^* = 0.0438$

65 歳以上 75 歳未満 $\beta^* = 0.0223$

75 歳以上 $\beta^* = 0.0069$.

この公式を、たとえば、60 歳の場合で、住居のラドン曝露が、45 歳までは 6pCi/L (0.867 の WLM/y) で、次の 15 年間では 2pCi/L (0.289WLM/y) であるとした健康影響の推定に応用してみましょう。60 歳の肺がん死のリスクの推定増加率は、およそ 110%でとなります。すなわち

$$1.10 = 0.0438 [2.89 + 0.78 (8.67) + 0.51(30.35)]$$

図 2 は、一定の生涯曝露のモデル化された過剰相対リスクがいかに到達年齢に依存するかを示しています。55 歳まで、累積的な（重み付けされた）曝露は年齢と共に増加するので、相対リスクは増加します。それから、過剰相対リスクは、年齢 55, 65, 75 と（途切れ途切れに）低下します。そのような生物学上信じがたい不連続を避けるために、我々は計算の際にこの関数を平滑にするために、平滑化スプライン関数を使っています（図 2）。それから、過剰相対リスク関数にベースラインの肺がん死亡率を掛け算して、ラドン誘発肺がん死の年齢別比率を得ました。次いで、これらの値は次のセクションで述べられるように平均化され、表 6 に示す 10,000WLM 当たり 6.52 死の推定値を得ました。

さて、次に期間モデルに注目してみましょう。定率曝露で到達年齢が 35 歳以上とする、期間モデル（そして、単純な代数学）は次のように単純化できます。すなわち

$$ERR = \beta^*(w_{5-14} + 0.72 w_{15-24} + 0.44 w_{25+})$$

ここで到達年齢(x)が 55 歳未満では、 $\beta^* = 0.0561$

55 歳以上 65 歳未満 $\beta^* = 0.0292$

65 歳以上 75 歳未満 $\beta^* = 0.0157$

75 歳以上 $\beta^* = 0.0073$.

残念なことに、期間モデルは、変動するラドン濃度に曝露されて生じるリスクを計算する方法としては十分に満足出来ません。居住曝露レベルが 45 歳で変わる例を再度考えてみましょう。55 歳までに受けたラドン曝露のリスクが 35 歳までの期間 ($v_z = 10.2$) と残りの 10 年 ($v_z = 2.78$) の 2 つの別々な曝露とするか、1 つの適切な期間 45 年 ($v_z = 10.2$) とすべきか明確ではありません。

図 3 は、一定の生涯曝露による ERR が、期間モデルの平滑化版、あるいは濃度モデルの調整版で、到達年齢にいかに関係するかを示しています (詳細は付録 B を参照)。図 4 と図 5 は、男性の ES、男性の NS、女性の ES と女性の NS、それぞれについての肺癌死亡率の年齢別推定値を示します。ラドンへの曝露率の推定値は、濃度モデルの調整版を使って計算されました。もっともなことです。肺癌死のラドン関連割合は、ES では、NS より何倍も高くなります。図 6 は、4 種のすべての亜集団から成る定常集団に対する肺癌死亡率を示します。これらの割合は、年齢別死亡率の 4 種のセットの加重平均です。異なる集団の死亡率と生存関数を平均するための公式は付録 C に示します。

図 4 ~ 図 6 に示す特にラドンへの曝露との関連を示す肺癌死亡率を解釈するには、注意が必要です。すべれの原因による肺癌死亡率は 40 歳から 85 歳まで一様に増加するのに対し、ラドンの曝露による早期の肺癌死の割合は 55 歳から 75 歳の間で最大となることが図から推測できます。しかし、リスクの時間的依存の正確な形は、生涯リスクの推定値を推定するより不確実です。これは、生涯リスクの推定値があらゆる年齢の鉱夫の死亡率データを使って決められているのに対し、年齢別推定値は限定された年齢間隔の鉱夫死亡率データで主に決められているからです。

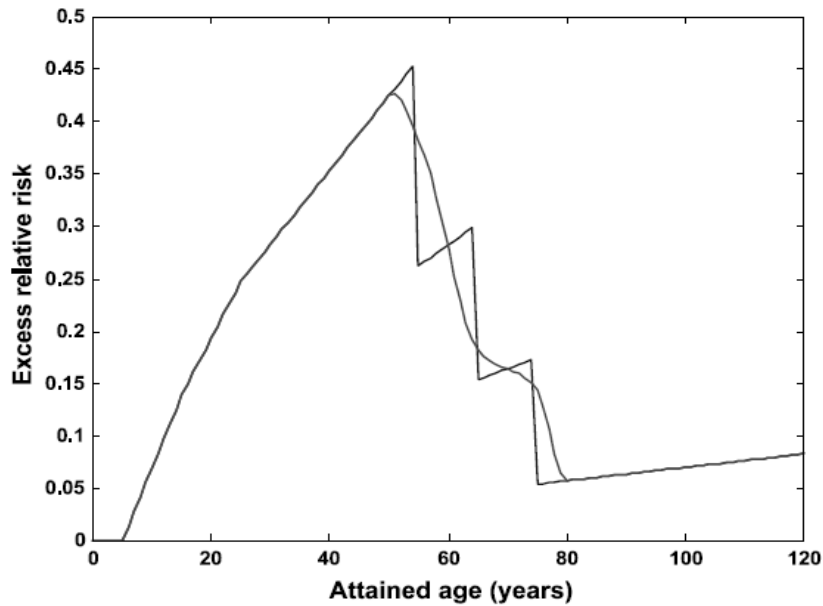


Figure 2: BEIR VI (unscaled) concentration model age-specific excess risks from a 0.181 WLM/y radon exposure. Smoothed version also shown.

図2, 0.181WLM/y のラドン曝露としたときの, BEIR VI の (調整されていない) 濃度モデルによる年齢別過剰リスク。平滑化された曲線も併記。

図3: 0.181 WLM/y の一定ラドン曝露率としたときの平滑化した年齢別過剰相対リスク。

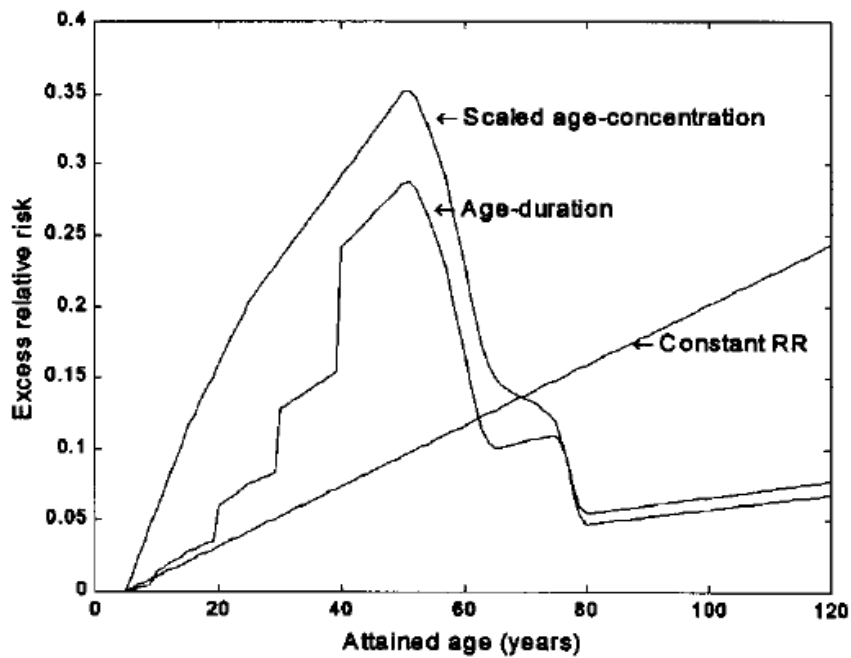


Figure 3: Smoothed age-specific excess relative risks from a constant radon exposure at rate 0.181 WLM/y.

図 4 : ES の男性と女性についての肺がん死の比率。ラドンの一定曝露 (0.181WLM/y) による早期肺がん死の推定比率も併記。これらの推定値に関連した不確実性の議論については、テキスト参照。

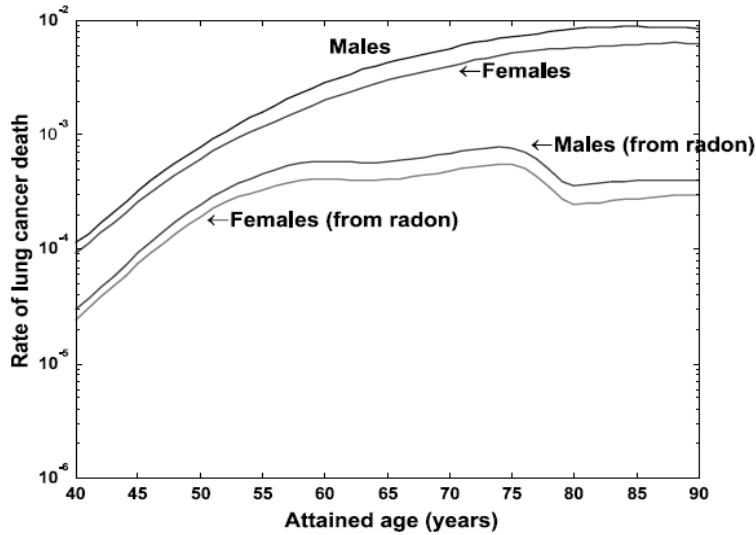


Figure 4: Rates of lung cancer death for ES males and females. Estimated rates of premature lung cancer death due to a constant exposure to radon of 0.181 WLM/y are also shown. See the text for a discussion of uncertainties associated with these estimates.

図 5 ; NS の男性と女性のための肺がん死の比率。ラドンの一定曝露 (0.181WLM/y) による早期肺がん死の推定比率も併記。これらの推定値に関連した不確実性の議論については、テキスト参照。

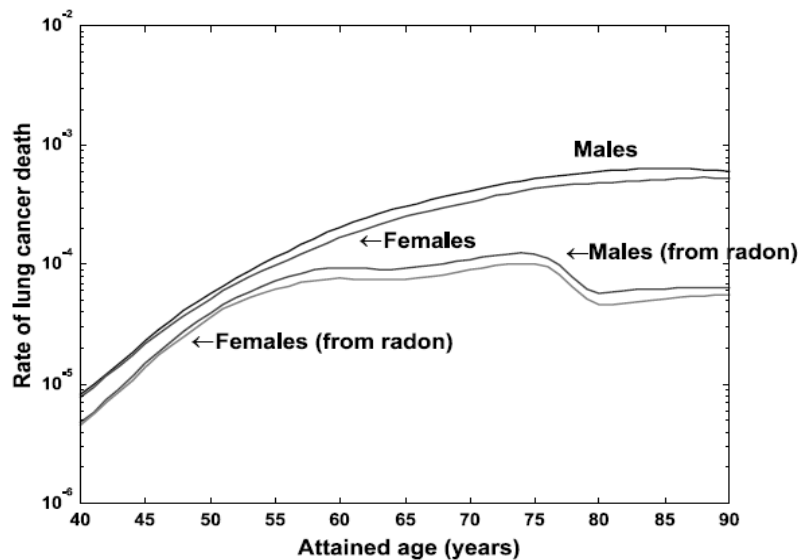


Figure 5: Rates of lung cancer death for NS males and females. Estimated rates of premature lung cancer death due to a constant radon exposure at rate 0.181 WLM/y also shown. See the text for discussion of uncertainties associated with these estimates.

図6； 53%の男性と41%の女性がESである定常的集団についての肺がん死の割合。ラドンの一定曝露 (0.181WLM/y) による早期肺がん死の比率も併記。不確実性に関する議論については、テキスト参照。

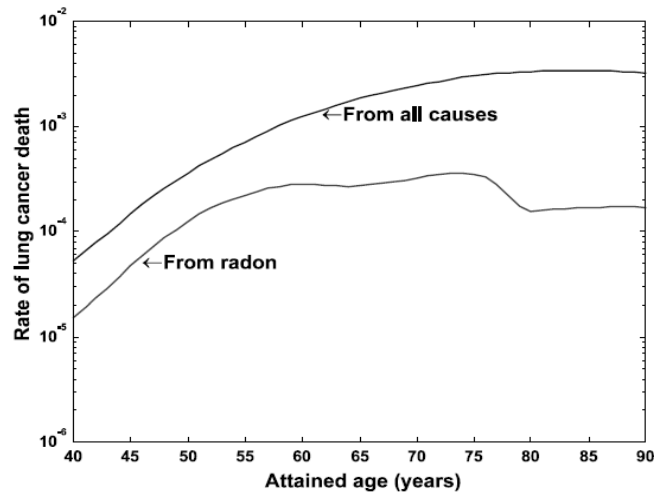


Figure 6: Rates of lung cancer deaths for a stationary population in which 53% of males and 41% of females are ES. Rates of premature lung cancer death due to a constant radon exposure at rate 0.181 WLM/y also shown. See the text for discussion of uncertainties.

4. 肺がん死の年齢別リスクの平均化

図4と図5の年齢別過剰肺がん死亡率の加重平均を、男性と女性のESとNSのリスク推定値を得るために算出します。加重は生存確率であり、そして平均化は積分して得られます。詳細を以下に示します。

$S(x)$ を、性別、喫煙状況別の定常集団の一つにおける年齢 x での生存確率として、一定な過剰居住ラドン曝露率 (WLM/y) を Δ に等しいと見なします。生存関数は、喫煙関連の肺がん死が増加する確率を説明するものですが、下記の I 節で議論される理由から、肺がん以外の喫煙関連のリスクの補正はなされていません。 $S(x)$ を、年齢 x での生存確立として、ラドン曝露のわずかな増分が Δ (我々の計算では $\Delta = 0.00181\text{WLM/y}$ を使用) に等しくなるように調整することとします。また、 $h(x)$ をベースラインの肺がん死亡率とし、喫煙の影響を説明できるように調整し、そして、 $e(x, \Delta)$ を過剰な曝露 (曝露率= Δ) による年齢 x の ERR とします。WLM (RWLM) 当たりの生涯リスクの数式は、以下のようになります。

$$RWLM = \frac{\int_0^{\infty} h(x) \cdot e(x, \Delta) \cdot S(x, \Delta) \cdot dx}{\int_0^{\infty} \Delta \cdot S(x, \Delta) \cdot dx}$$

生涯病因割合 (EF) を計算するための数式も、これに類似しています。EF は、環境からの曝露、 $g_b(x)$ (WLM/y 単位で測定) による早期肺癌死をすべての原因によるベースラインの肺癌死の生涯リスクで割ることで得られます。(病因割合の推定に関連した興味有る議論については、Greenland と Robins (1998) 参照)。ラドンによる早期ガン死のリスク(R)の数式は、以下の通りです。

$$R = \int_0^{\infty} h(x) \cdot e(x, g_b(x)) \cdot S(x, g_b(x)) \cdot dx$$

しかし、 $g_b(x)=g_0$ と定数に設定すると、R は以下のような線形式で概算できます。

$$R \approx (g_0 / \Delta) \cdot \int_0^{\infty} h(x) \cdot e(x, \Delta) \cdot S(x, \Delta) \cdot dx$$

ベースラインのリスクに関する数式は、以下の通りです。

$$R_{baseline} = \int_0^{\infty} h(x) \cdot S(x) \cdot dx$$

0.181WLM/y の曝露による EF の推計値は、以下の数式で計算できます。

$$EF = \frac{R}{R_{baseline}} = \frac{(0.181 / \Delta) \cdot \int_0^{\infty} h(x) \cdot e(x, \Delta) \cdot S(x, \Delta) \cdot dx}{\int_0^{\infty} h(x) \cdot S(x) \cdot dx}$$

また、ラドン起因性の肺癌死による平均生命損失年 (YLL) は、以下の数式により計算されます。

$$YLL = \frac{\int_0^{\infty} (S(x) - S(x, \Delta)) \cdot dx}{\int_0^{\infty} h(x) \cdot e(x, \Delta) \cdot S(x, \Delta) \cdot dx}$$

5. 米国公衆の統合リスク推定：

すべての集団に対する WLM 推定値当たりの統合リスクは、男性の ES, 男性の NS, 女性の ES, 女性の NS リスクの加重平均として計算されます。加重は、性と喫煙カテゴリーごとに人-年の予期される数に比例します。同様に、統合 EF と統合 YLL 推定値は、対応する性別と喫煙別推定値の加重平均です。EF では、加重はベースラインの生涯がん死確率と比例しています。YLL では、加重はラドン誘発肺癌死の生涯リスクと比例しています。詳細は、付録 C で示します。

C. 病因割合

表 7 は、EF の推定値、すなわち男性と女性それぞれの ES と NS についてラドンによって誘導される肺がん死の割合を示します。Section B. で詳述されるように、これらの推定値は BEIR VI の年齢-濃度モデルに適用された生命表の手法を使用して計算されました。Section F. で詳述されるように、我々はラドンの曝露を 1 年あたり 0.181WLM の一定の割合とみなしました。推定では、ラドン曝露が ES 肺がん死で約 1/8, NS 肺がん死で約 1/4 の原因となることを示します。これらの推定値は不確実性を有していて、第 VIII 節.E の適切な箇所でその不確実性の定量的評価を行っています。たとえば、ES の 90% の不確実性境界は、このグループの EF が 0.05 と 0.3 の間にあること、あるいは、表 7 の ES の推定値がおよそ 1/3 から 3 倍の範囲内で正確なことを示唆しています。ほとんどの鉱夫が ES であったので、NS の推定値はより大きな不確実性を有します。

表 7：喫煙カテゴリーと性により推定される病因割合。

Table 7: Estimated etiologic fraction* by smoking category and gender.

Gender	Smoking Category	
	ES	NS
Male	0.129	0.279
Female	0.116	0.252

*Based on 1989-91 vital statistics and mortality data (NCHS 1992, 1993a, 1993b, 1997). See the text for a discussion of uncertainties.

注 a: 1989～91 の人口動態統計と死亡率データに基づく (NCHS 1992, 1993a, 1993b, 1997)。不確実性に関する議論については、テキスト参照。

男性と女性でそれぞれの ES と NS の EF の推定値 (表 7) は、対応する表 8 の 1995 年の肺がん死の推定値と掛け合わされたものです (NAS 1998)。これらの計算の結果が、男性と女性それぞれの ES と NS で、ラドン子孫核種による肺がん死の推定値となります。1995 年のラドン誘発肺がん死の算出総数は 21,000 (内訳、男性:13,000, 女性:8,100, あるいは ES:18,200, NS:2,900) です。これらの推定値の不確実性は、第 VII 節.E で数値化されています。

1995 年の肺がん死の約 13.4% はラドンに関係しています。病因割合が NS では ES より約 2 倍大きいので (表 7), このパーセンテージは肺がんになりやすい年齢の大人の ES 割合に依存しています。理論的には、EF が年齢別 ES 率に依存し、ES 率は変動するので、この EF は変わりえます。たとえば、男性の ES の割合は、全男性の大人の集団よりも、1995 年の肺がんを起しやす年齢集団で顕著に大きい。つまり、年齢が 50 歳と 80 歳の間 70% 以上の男性は ES ですが、すべての成人の男性では平均で 58% です。たぶん、喫煙を始める 18 歳未満の子供たちの ES の割合は、大人の ES 割

合よりもかなり低くなるでしょう。

表 8 : 1995 年の肺がん死の中のラドン起因の推定割合。

Table 8: Estimated fraction of lung cancer deaths in 1995 attributable to radon.

Gender	Smoking Category	Number of Lung Cancer Deaths in 1995	Fraction Due to Radon ^a	Number of Radon-Induced Deaths in 1995
Male	ES	90,600	0.129	11,700
	NS	4,800	0.279	1,300
	ES and NS	95,400	0.136	13,000
Female	ES	55,800	0.116	6,500
	NS	6,200	0.252	1,600
	ES and NS	62,000	0.131	8,100
Male & Female	ES	146,400	0.124	18,200
	NS	11,000	0.263	2,900
	ES and NS	157,400	0.134	21,100

^a Estimates of the fraction due to radon are subject to uncertainties as discussed in the text.

注 a, 本文で述べられたように, ラドン起因の割合の推定は, 不確実性を有している。

すべての生きている男性と女性の EF を計算するには, 18 未満である男性の 37%と女性の 36%が ES であるとまず仮定します。これらのパーセンテージは, 信頼できるデータのある最も若いコホート (1965~1969 生まれる) で, 1990 年の ES の割合は, 男性で約 37%と女性で約 36%であった (DHHS 1997) ので, それに由来しています。大人の ES 率は男性で約 58%, 女性で約 42%であり, 男性の約 27%と女性の 24%は 18 歳未満であるので, 生存男性の約 53%と女性の 41%が ES であると計算されます。次に, 男性の 53%と女性の 41%が ES であるとした定常集団に基づき, 生命表計算を行います。結果は, 表 9 に示します。

表 9 : 53%の男性と 41%の女性が ES であるとした定常的集団について, 喫煙と性別のカテゴリーによる推定病因割合。

Table 9: Estimated etiologic fraction by smoking category and gender for a stationary population in which 53% of males and 41% of females are ES.

Gender	Smoking Category	Etiologic Fraction ^a
Male	ES and NS	0.139
Female	ES and NS	0.132
Male and Female	ES	0.124
Male and Female	NS	0.264
Male and Female	ES and NS	0.136

^a Based on 1990 adult (ages > 18 y) ever-smoking prevalence data (58.7% males and 42.3% females are ES) and assumption that 37% (males) and 36% (females) of children (ages < 18 y) will become ES.

注 a ; 1990 年の大人 (18 歳以上) の喫煙率データ (男性 58.7%, 女性 42.3%が ES である), 子供 (18

歳未満)の37%(男性)と36%(女性)がESとの仮定を基にしている。

もちろん、我々にはどんな割合で子供が喫煙者になるかについて、わかってはいません。国家調査の結果は、高校生の喫煙率が1990年以降増加して、最近になって、横ばいになる兆候を示しています。最近の青春期喫煙推定値(連続する30日のうちの少なくとも1日のタバコ使用と定義)は、1991年の約28%から1997年(BergenとCaporaso 1999)と1998年(CDC 2000)の調査では約36%まで増加しました。

表8と表9のEF推定値の著しい類似性は、EFが通常、喫煙率の変化に鈍感であるという事実を反映しています。ES率が非常に少なくない限り、これは真実です。図7で示すように、ES率が約0.2になるまで、EFは比較的速く減少して、それから、徐々に減少が止まります。ES率が0.2と1.0の間では、EFは男性で約0.16から0.13、女性では0.15から0.12へと減少します。次のセクションでは、EFと対照的に、WLM当たりのリスクがES率の変化に敏感なことを示します。

図7: 0.181のWLM/yの生涯曝露での、ES率による病因の割合の変化。

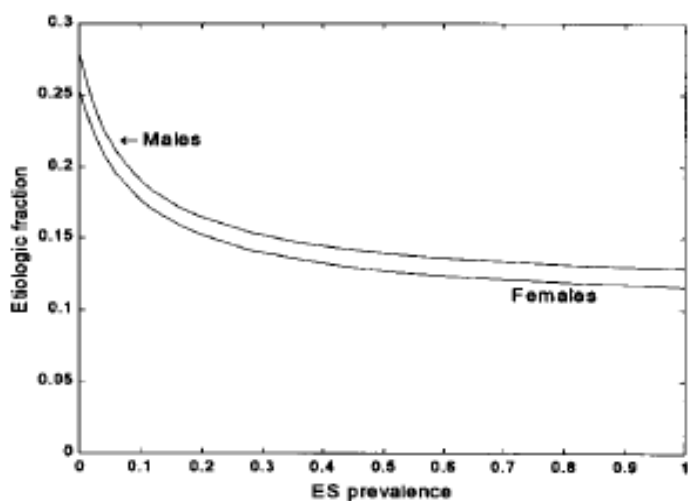


Figure 7: Etiologic fraction by ES prevalence from a lifetime exposure of 0.181 WLM/y.

D. 単位曝露および単位濃度当たりのリスク

表10は、喫煙カテゴリーと性によるWLM当たりリスクの推定値を示します。この表は、過去および予想される将来のラドン曝露総量によって引き起こされる現在の集団における予期されるラドン誘発がん患者の数を推定したものです。BEIR VIの場合のように、ラドン曝露率が個人の生涯を通して一定であると仮定して、生命表の手法によ

り推定しました。NS と ES のリスク推定値は、53%の男性と 41%の女性が ES である定常集団を仮定しています。集団全体では、WLM 当たりの致命的な肺がんリスク推定値は 5.38×10^{-4} です。第 VII 章で記述されているように、この推定値は不確実性を有しています。WLM 当たりのリスクの 90 パーセント不確実性区間は、 $2 \times 10^{-4} \sim 12 \times 10^{-4}$ です。

ES と NS の推定リスクは、それぞれ、一般集団のその約 1.8 と 0.3 倍です。このように、ラドンのリスクは、ES は NS の約 6 倍と推定されます。図 8 は、WLM 当たりの推定リスクが ES 割合の変化に敏感であることを示します。我々のリスク推定値は、子供の 36~37%が喫煙していて、そして、子供たちが集団の約 4 分の 1 を形成しているとの前提に基づいています。このような条件では、生涯に喫煙を経験する人の割合は、現在生存している人の男性で約 53%、女性で約 41%になります。他方、すべての子供たちが喫煙未経験者のままであるとすると、WLM 見積値当たりのリスクは、表 10 に示す値よりも約 15%低くなります。ES 割合の他にも、ベースラインの肺がん率および WLM 当たりのリスクは、禁煙率、喫煙本数などの喫煙パターンのさまざまな変化で影響を受けます。

これらのリスク推定値は、自分の住居のラドン測定データを有する住宅所有者に、どういった意味をもつのでしょうか？住居の測定値は、ラドン・ガスのリットル当たりのピコキュリー (pCi/L) で通常示されます。平均して、人々が自宅の家で約 70%の時間を過ごし、ラドンとその娘核種との平衡割合が 40% (NAS 1999) であると仮定して、セクション II で定義したように、1pCi/L のラドン・ガスで、ラドン娘核種の曝露率は年当たりで 0.144WLM となります。

表 10 から、1 pCi/L の生涯曝露による致命的な肺がんの平均リスクは

$$(0.144 \text{ WLM/y}) (75.4 \text{ y/生涯}) (5.38 \times 10^{-4} / \text{WLM}) = 0.58\%$$

一般に、屋内ラドン濃度が C pCi/L であるならば、生涯曝露からの推定されるリスクは $0.0058C$ となります。それゆえに、4 pCi/l の EPA 対策レベルの生涯曝露は、2.3%の推定リスクとなります。同様に、ES と NS では、それぞれ、生涯リスクは、 $0.0103C$ と $0.0018C$ です。ここでも、ES のリスクは、NS のそれよりほぼ 6 倍高くなります。現在喫煙者のリスクは、ES のそれよりたぶん高いでしょう。一定濃度の曝露下での NS および現在喫煙者の生涯リスク推定値は、付録 D に表示しました。

図 9 はリスクがどのように曝露される年齢に依存するかを示しています。図は、集団

の平均的メンバーに対する曝露時年齢の関数として、WLM 当たりの算出生涯リスクが図示されています。結果は、また ES と NS に分けて図示してあります。図 9 の結果は、特定の曝露間隔でのリスクの近似に応用できます。たとえば、個人が年齢 40～41 歳の間に 1 pCi/L のラドンに曝露されたと考えてみましょう。年齢 40～41 歳の間で受けた曝露による WLM 当たりの推定リスクは、 $7.71 \times 10^{-4} / \text{WLM}$ なので、曝露によるリスクは

$$(0.144 \text{ WLM/ y}) (1 \text{ y}) (7.71 \times 10^{-4} / \text{WLM}) = 0.011\%$$

ES と NS, あるいは ES または NS になると規定した新生児についての計算は、同様の方法で行えます。また、年齢別ベースでは、ES と NS の典型的な推定値は、一般的な集団推定値の 180% または 30% です。特に児童曝露では、年齢別リスクに関連した不確実性が大きいので、リスクの評価に注意が必要です (参照: VII.C.3 節, VII.C.4 節)。

表 10: 53%の男性と 41%の女性が ES である固定集団での、喫煙カテゴリーと性別による WLM 当たりのリスク推定値。

Table 10: Estimates of risk per WLM by smoking category and gender for a stationary population in which 53% of males and 41% of females are ES.

Gender	Smoking Category	Risk per WLM* (10 ⁻⁴)	Expected Life Span* (years)
Male	ES	10.6	71.5
	NS	1.74	72.8
	ES and NS	6.40	72.1
Female	ES	8.51	78.0
	NS	1.61	79.4
	ES and NS	4.39	78.8
Male & Female	ES	9.68	74.2
	NS	1.67	76.4
	ES and NS	5.38	75.4

* Based on 1990 adult (ages > 18 y) ever-smoking prevalence data (58.7% males and 42.3% females are ES) and assumption that 37% (males) and 36% (females) of children (ages < 18 y) will become ES.

注 a, 1990 年の大人 (18 歳以上) の喫煙率データ (男性: 58.7%, 女性: 42.3%) と、子供たち (18 歳未満) の ES を 37% (男性) と 36% (女性) と仮定。

図 8：ラドン終生曝露を 1pCi/L とした場合の ES 率の関数としての早期肺癌死の確率。

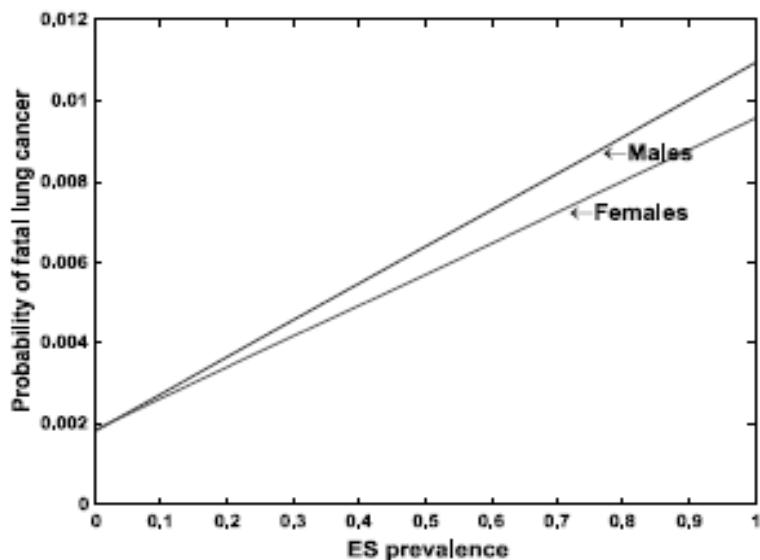


Figure 8: Probability of a premature lung cancer death from a lifelong exposure to radon at 1 pCi/L as a function of ES prevalence.

図 9：曝露年齢の関数としての WLM 当たりのリスク。

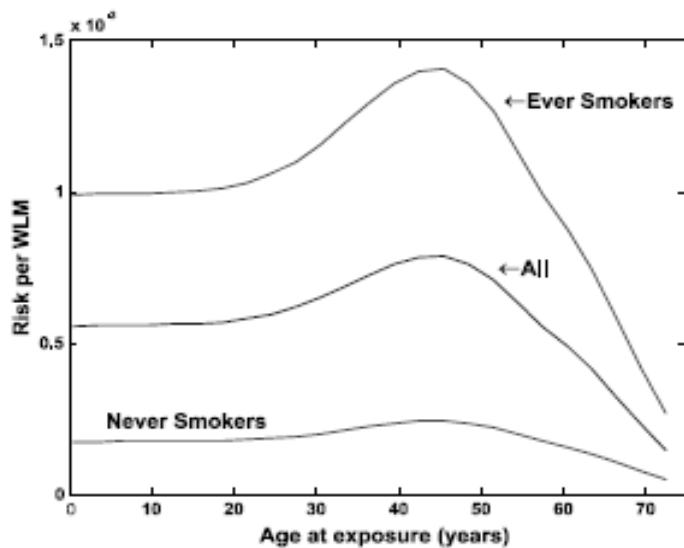


Figure 9: Risk per WLM as a function of age at exposure.

E. がん死年齢と生命損失年

表 11 は、濃度モデルによれば、ラドン誘発肺癌死が他の肺癌死より早期に起こる傾向があることを示します。ラドン誘発肺癌死の推定平均年齢は、すべての肺癌

死の 72 歳に対して約 65 歳です。表 12 が示すように、死当たりの生命損失年は、ラドン誘発肺癌では他の肺癌死の場合よりも大きくなります。男性と女性、いずれの場合も、がんがラドンによって誘発される時、濃度モデルでは、死当たりの生命損失は平均で約 17 年と予測されます。

肺癌死の年齢と死当たりの生命損失年は、曝露後の年数の関数としての ERR の形状に依存し、荷重調整で得られるリスクには依存しません（参照，図 3，p.27）。図 10 は、BEIR VI で議論された 3 種の異なる相対リスクモデルを使った場合の生命損失年の確率密度関数を表します。濃度モデルと期間モデルの ERR 関数の形がとても類似しているため、YLL の確率密度関数も類似しています。特に驚く様なことはありませんが、期間モデルを使って推定された平均 YLL もまた約 17 年です。両方の場合とも、ERR 関数は若い年齢（35～55 歳）で相対的に大きいです。それは、ラドン誘発がんが早期に発病することの可能性が高いことを意味しています。対照的に、定数相対リスク関数は比較的少なめに早期がんを予測し、その結果、より少ない YLL（約 12 年）を予測します。平均 YLL についての我々の“最適”推定値は、2 種の BEIR VI の妥当なモデルのどちらかを使っても 17 年と推定されます。対照的に、定数相対リスクから推定される YLL 12 年は、推定の不確実性を考えると、合理的な下限値といえるでしょう。

図 11 は、YLL がどのように曝露時年齢に依存するかを示しています。男性と女性の両方とも、YLL は約年齢 40 歳まで、曝露に対して比較的一定で、それ以降、YLL は年齢と共に減少します。

表 11： 肺癌死の推定平均年齢。

Table 11: Estimated average age at lung cancer death.

Gender	All Lung Cancer Deaths	Radon-Induced Deaths
Males	70.6 y	64.5 y
Females	73.1 y	66.1 y
Both	71.7 y	65.2 y

表 12： 肺癌死当たりの推定生命損失年。

Table 12: Estimated years of life lost per lung cancer death.

Gender	All Deaths	Radon-Induced Deaths	
	Average	Average	Median
Male	13.2 y	16.1 y	14.9 y
Female	14.4 y	18.6 y	17.6 y
Both	13.7 y	17.2 y	16.4 y

図 10： ラドン誘発死による生命損失年の密度関数

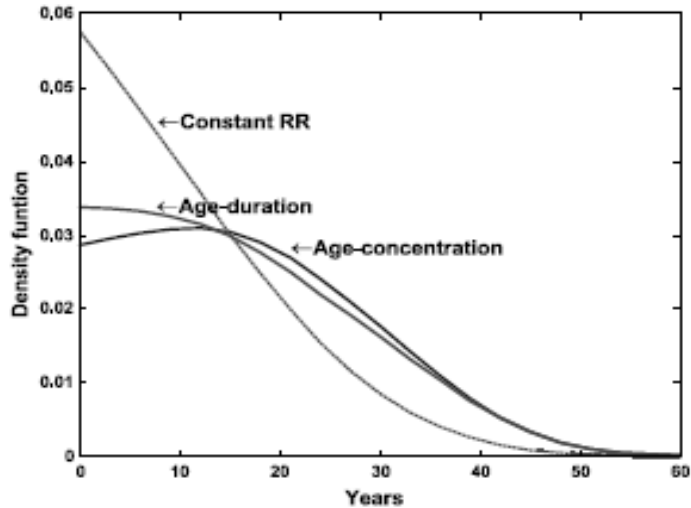


Figure 10: Density function for years of life lost from a radon-induced death

図 11： 致死性のラドン誘発がん当たりの生命損失年。曝露（曝露間隔の中間）に対する調整した濃度モデルを基に推定。

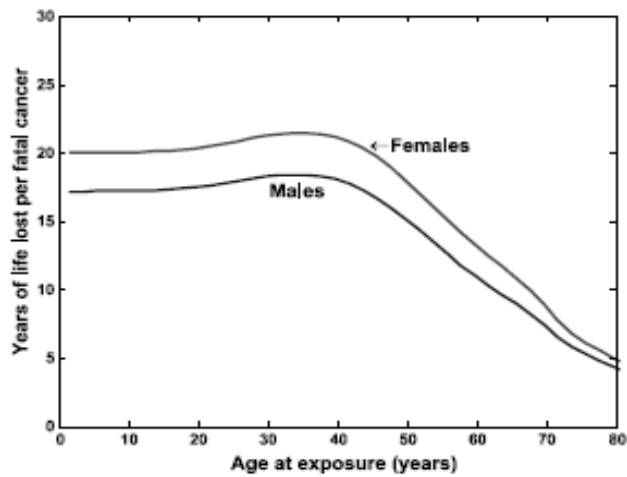


Figure 11: Years of life lost per fatal radon-induced cancer. Estimates based on scaled concentration model for exposures of one year duration as a function of age at exposure (midpoint of exposure interval).

F. 以前の推定値との比較

我々の WLM 当たりの現在の推定値 (5.38×10^{-4}) は、従来の EPA 推定値 2.24×10^{-4} (EPA 1992) の 2 倍以上です。ラドン誘発と推定された肺がん死に対応する割合は 8.5% から 13.4% まで増加しました。表 13 は、曝露パラメータの変化、ベースラインの肺が

ん罹患率，使用した死亡率データ，それに相対リスクモデルが，どのように WLM 当たりのリスクや病因割合の推定に影響したかについて示しています。

1. 曝露パラメータ：

平均ラドン娘種の曝露率は，0.181 WLM/年です。この値は，BEIR VI の次の決定に基づいています。すなわち，(1)人々は平均して，自宅の屋内で 70%の時間を過ごし（居住因子， $\Omega = 0.70$ ）、(2)住居では，ラドン娘核種の平均平衡率は， $F = 0.4$ と仮定しています。米国での推定平均ラドン濃度を， $C = 1.25 \text{ pCi/L}$ （Marcinowski ほか，1994）とすると，推定平均曝露率は，以下の通りとなります。

$$w = C [F \times 0.01 \text{ WL (pCi/L)}^{-1}] [\Omega \times 51.6 \text{ WLM (WL-y)}^{-1}] = (1.25 \text{ pCi/L}) [(0.7)(0.4) \text{ WL (pCi/L)}^{-1}] [0.516 \text{ WLM (WL-y)}^{-1}] = 0.181 \text{ WLM/y}$$

この値(0.181 WLM/y)は，EPA が以前， $\Omega = 0.75$ ， $F = 0.5$ として推定した値(0.242 WLM/年)よりも約 25%低くなっています。

0.242WLM/年から 0.181WLM/年に曝露量が変わったことで，WLM 当たりのリスクにはほとんど影響が及びませんが，EF はほぼ比例して減少しました。EPA の従来のリスク推定値は，約 8.5%の病因割合で，WLM 当たり 2.24×10^{-4} でした。同じ 1992 年の仮定に基づいて，0.181 の WLM/年を使うと，WLM 当たりの推定リスクは本質的に不変でしたが，推定病因割合は 6.5%となりました。

2. ベースラインの率：

EPA のラドン・リスク推定値は相対リスクモデルを使って決定されているので，その値は使われるベースラインの肺がん死亡率に直接依存しています。1992 年に，我々は以下の観察された肺がん死亡率を住居のラドン曝露以外のすべての原因にもとづく率となるように低めに調整しました。我々の現在のリスク見積値では，ベースラインの率を調節していません。この問題に関する議論は（Nelson ほか，2001）に示されています。

表 13 は，ベースラインの率を調節しないことが WLM 当たりのリスクと病因割合を共に増やすことを示しています。従来の死亡率データと相対リスクモデル，0.181 の WLM/年の曝露とベースラインの率の調整で，リスクの推定値は，病因割合を 6.5%として，10,000WLM 当たりで 2.3 となります。ベースラインの率の調整なしで，同じパラメータを用いて相対リスクモデルで計算すると，WLM 当たりのリスクは，7.0%病因割合および 10,000WLM 当たり 2.5 となります。

3. 死亡率データ：

従来の EPA 推定値は、1980 年の死亡率データに基づいていました。1990 年まで死亡率データを更新することによって、WLM 当たりのリスクが増加し、病因割合の計算値をわずかな減少させました。WLM 当たりのリスクは、ベースラインの肺がん率の増加により増加しました。病院割合が減少した理由は、恐らく以下の原因に因るでしょう。すなわち、1990 年のデータに基づく定常集団は老人割合がより多く、そして、ラドン関連の相対リスクは到達年齢の増加と共に減少するからです。

4. 相対リスクモデル：

1992 年に、EPA は BEIR IV 委員会の相対リスクモデルを使用しました。

$$ERR(a) = 0.0175 \nu(a) (W_1 + 1/2 W_2).$$

BEIR IV モデルからの予測された年齢別過剰相対リスクは、調整された濃度モデルから予測される ERR の約半分の大きさにしかなりません。その結果、濃度相対リスクモデルに入れ替えると、WLM 当たりのリスクの推定値および病因割合は約二倍になります（表 13 参照）。

表 13： 1992 年以降の方法論の変動に依存したリスク見積値の変動。

Table 13: Dependence of risk estimates on changes in methodology since 1992.

Exposure Rate (WLM /y)	Adjustment of Baseline Rates	Mortality Data	Relative Risk Model	Risk per WLM	Etiologic Fraction
0.242	Yes	1980	BEIR IV	2.2	8.5%
0.181	Yes	1980	BEIR IV	2.3	6.5%
0.181	No	1980	BEIR IV	2.5	7.0%
0.181	No	1990	BEIR IV	3.0	6.7%
0.181	No	1990	Scaled Concentration	5.4	13.4%

G. 致死性肺がん以外の影響

上記の推定値は、致死性肺がんだけに言及しています。BEIR VI で引用されたように、1994 年の肺がん有病率は肺がん死亡率よりも約 12%高いと推定されました (NAS 1999, DHHS 1995)。病因割合が肺癌死亡率と肺がん有病率とでほとんど同じであると仮定すると、WLM 当たりの肺癌罹患のリスクおよびラドン誘発肺がんのそれぞれの推定値は、肺がん死亡率の場合よりも約 12%高いことを意味します。すると、1995 年

のラドン誘発肺がん症例は約 23,600 ($=21,100 \times 1.12$) と予測されます。

吸入されたラドン・ガスは、ごく一部のみに血流に吸収されて、体の全ての部分に運ばれます。この場合、ラドンとその娘核種の放射性崩壊生成物は、すべての潜在的ながん生成部位に放射線被ばく（主にアルファ粒子）を起こす事になります。この被ばく線量に関連したがんリスクは、気管支の上皮に沈着したラドンの崩壊生成物の崩壊による肺がんリスクに比較して、非常に少ないです。国際放射線防護委員会により推薦されている線量推計モデルと危険因子を使って、James (1992) は他の器官へのリスクが肺がんリスクの約 2%であると見積もっております。

H. 現喫煙者

BEIR VI 委員会は、ES と NS の場合の、相対リスクモデルとラドン誘発肺がん死の推定値を提供しましたが、そのリスクが元喫煙者と現喫煙者で違うかどうかに関して糸口を提供していません。たぶん、これは鉦夫データが喫煙者リスクの元と現を区別する情報をほとんど提供していないからです。この問題へのアプローチにおいて、濃度モデルによるラドン関連の相対リスクが元喫煙者と現喫煙者で同じと仮定することとしました。つまり、元と現在の喫煙者の相対リスクは、一般米国人の相対リスクの約 0.9 倍であると仮定しました。この 2 つのグループのそれぞれのベースラインの肺がん死亡率を取り入れると、非喫煙、元喫煙、現喫煙別の 1995 年のラドン誘発肺がん死数の概数が出されます（表 14、参照）。同じ仮定条件で相対リスクモデルを使い、このセクションで後述する現喫煙者の WLM 推定値当たりのリスクを計算しました。

表 14 の見積値の推論に、元喫煙者と現喫煙者の間で ES 肺がん死の数をまず分割し、それから、表 8 のように、ES の病因割合を男性と女性のそれぞれに、0.129 と 0.116 をあてはめました。分割することには、以下のような利点があります。第一に、年齢別肺がん死亡率は、1990 年の人口動態統計を用いて、肺がん死亡相対リスクが男性の現喫煙者で 27.05、男性の元喫煙者で 10.69、女性の現喫煙者で 13.45 と女性の元喫煙者で 4.47 であると仮定して、得ることができます(Malarcher et al. 2000)。第 2 に、1990 年の国勢調査データと喫煙率データから、現喫煙者と元喫煙者の割合が得られ(DHHS 1997)、男性と女性の現と元喫煙者の年齢別数を推定することができます。それから年齢別肺がん死亡率を、元喫煙者と現喫煙者の数に適用することで、1990 年には ES 肺がん死のうち、男性の約 50%、女性の 67%が、現喫煙者であったと算出しました。これらのパーセンテージが 1990 と 1995 年の間で同程度であったと仮定すれば、1995 年の ES 肺がん死で、男性 90,600 人のうちの約 45,300 人、女性 55,800 のうちの約 37,300 が、現喫煙者であることになります。男性では、肺がんのリスクが現在喫煙者では元喫

煙者よりも約2~3倍も高いにもかかわらず、がん死亡が最も起こりそうな年齢において、現喫煙者よりも元喫煙者の比率の方が高いので、結果的に元喫煙者の肺がん死亡が驚くほど高いこととなります。

現喫煙者と元喫煙者の相対リスクは、がん予防研究 II (CPS II) からのデータに基づいています。CPS II は約 120 万人の協力者による大きなコホート研究で、協力者はアメリカがん学会によるボランティアで編成されました。CPS II の協力者は、一般的な米国人を代表してはいません。しかし、疾病予防管理センター (CDC) の喫煙健康局は、CPS II データを慎重に解析し、調査で得られたリスク推定値の有効性を保証しました (Malarchar et al, 2000)。

表 14： 現喫煙者と前喫煙者のラドン誘発肺がん死の推定

Table 14: Estimating radon-induced lung cancer deaths for current and former smokers.

Gender	Smoking Category	Lung Cancer Deaths		Fraction Due to Radon	Radon-Induced Lung Cancer Deaths
	Ever	90,600		0.129	11,700
Male	Current	50% of ES	45,300	0.129	5,850
	Former	50% of ES	45,300	0.129	5,850
	Ever	55,800		0.116	6,500
Female	Current	67% of ES	37,300	0.116	4,300
	Former	33% of ES	18,500	0.116	2,200

現喫煙者はより高いベースラインの肺がん有病率を持つので、WLM 当たりのリスクは元喫煙者よりも現喫煙者では多分大きいでしょう。セクション VI.B で記述された同じ生命表法と男性の 27.05 と女性の 13.45 の相対リスク値を用いて、現喫煙者 (18 の年歳で煙草を吸い始めて続けている) の WLM 当たりのリスクの粗い推定値を 15×10^{-4} と算出しました (最も近い 5×10^{-4} に丸めた)。この推定値は、終生喫煙者の WLM 当たりのリスクが、ES よりも 50% 大きいことを示唆しています。

このセクションで示された推定値は、BEIR VI で必要とされなかったもの (委員会では見積値を NS と ES に限定していたので) を含めて、喫煙に関するいくつかの仮定に影響されやすいことを強調しなければなりません。次のセクションでは、喫煙に関連した推定における問題を議論します。

I. 肺がん死亡率の喫煙依存性

現在と将来のラドン曝露のリスク推定のための生命表計算の有効性は、いくつかの要因に依存します。その要因には、死亡率（特に肺がん死亡率）がかなり安定であるかどうかも含まれます。肺がん死亡率は喫煙率と喫煙習慣の変化にとっても敏感なので、肺がん死亡率の変動があり得ることを考慮しておくべきでしょう。喫煙パターンは変わってきており、これからも変化し続けます。そして、これらの変化はラドン曝露に関連した将来のリスクに疑う余地なく影響を及ぼします。

たとえば、1990年の調査では、100本のタバコをこれまで吸ったことのあるESの割合は、25から44歳までのアメリカ人の約50%でしたが、45から64歳では60%でした（CDC 1994）。死亡率に影響する喫煙パターンの変化の複雑な作用を説明するために、ESとNSで別々に生命表計算をしなければなりません。BEIR VIの場合のように、ESとNSで別々に生命表計算を行ったとしても、喫煙関連の肺がんによる異なる死亡率影響を説明するだけで終わります。しかし、肺がんは米国で現在喫煙と関連する種々の死亡の中のわずかに約28%を占めるだけと見積もられています（Bergen and Caporaso, 1999）。喫煙の他の大きな健康影響は、循環器疾患、良性肺疾患（例えば肺気腫）と肺以外のがんなどのリスク増加を含みます。すべての喫煙関連の疾患による異なる死亡率の影響を説明する必要があるかどうかを決定するために、我々はESとNSのそれぞれでWLM当たりの予備的なリスクを算出しました。その際、すべての原因（肺がんだけではない）による死亡で、増加した喫煙関連リスクを説明できるヘビースモーカー、ライトスモーカー、元喫煙者、現喫煙者および非喫煙者などの形態別の生命表（Rogers and Powell-Griner 1991）を用いました。これらの表は、3種の全国調査（1985と1987年の全国健康インタビュー調査および1986年の死亡前追跡調査）をもとに作成されました。このように推定されたWLM当たりの総括的なリスクは、すでにセクションDで記述され、表10で示されたWLM当たりのリスクとわずかに異なるだけでした。それで、WLM当たりのリスクは、肺がん以外の喫煙が関連する原因による異なる死亡率にあまり敏感でないと結論しました。簡潔にするため、更にこの問題を考慮することはしないことに決めました。

より厄介な問題はがん予防研究の結果により示唆されている、すなわち、肺がん死の相対リスクが喫煙の時間経過に伴う変化と関連していることです（DHHS 1997）。1959-65年では、現喫煙者の推定相対リスクは、男性で11.9、女性で2.7でした。これは、男性では、現喫煙者の肺がん率は、喫煙未経験者よりも11.9倍大きく、女性では2.7倍であることを意味しています。しかし、1982-88年では、推定相対リスクは男性で27.1、女性で13.5となりました。これらの相対リスクに影響する要因は、タバコ組

成、喫煙本数と喫煙持続期間などが含まれます。同様に、喫煙停止以降の時間経緯を含む元喫煙者の間の差異は、元喫煙者と喫煙経験者（ES）の相対リスクに影響するでしょう。

たとえ喫煙パターンが安定だったとしても、喫煙と肺がん率の関係を決定することは依然として複雑です。表 15 に示す全国調査の結果は、相対リスクが、調査時年齢に依存する可能性を示しています(Malarcher et al. 2000)。CPS II によれば、現喫煙者の相対リスクは、調査時年齢と共に減少する傾向があります。CPS II の結果は、全国死亡前追跡調査（NMSF）と全国健康インタビュー調査（NHIS）の両方のデータに基づく推定値ほど明白な年齢依存性相対リスクの変化傾向を示していません。NMSF は、25 才以上の死者の代表的なサンプルに関するデータを集めたものです。NHIS は、全国的な代表的家庭の調査です。NMSF と NHIS のデータに基づく結果は、信頼区間が広がっていることから判るように、CPSII ほどの信頼がない可能性があります。なぜならば、NMSF は喫煙情報を死者の近縁の回答者に頼らなければならなかったからです。より包括的な議論は、Malarcher ほか（2000）を参照してください。

表 15：白人に対する、喫煙未経験者に対する現および元喫煙者の致死性肺がんの、年齢別相対リスクと年齢補正相対リスク。

Table 15: Age-specific relative risks^a and age-adjusted relative risks of fatal lung cancers for current and former smokers^b versus never smokers for whites (from Malarcher et al. 2000).

Sex	Age (y)	NMSF/NHIS ^c		CPS II ^d	
		Current	Former	Current	Former
Male	35-59	82.05 (19.8, 339)	27.96 (6.38, 122)	27.21 (16.5, 44.8)	11.09 (6.65, 18.5)
	60-69	10.73 (4.26, 26.7)	3.52 (1.37, 7.03)	30.71 (21.4, 44.0)	11.25 (7.82, 16.2)
	70-79	8.78 (3.65, 21.1)	3.86 (1.62, 9.19)	27.23 (19.6, 37.9)	9.43 (6.77, 13.1)
	≥ 80	19.25 (4.22, 87.8)	8.92 (2.04, 39.0)	13.40 (8.18, 21.9)	6.55 (4.15, 10.3)
	Age adjusted	40.65 (15.7, 105)	14.33 (5.33, 38.6)	27.05 (19.3, 37.9)	10.69 (7.57, 15.08)
Female	35-59	32.13 (7.56, 137)	12.77 (2.71, 60.1)	14.77 (10.8, 20.2)	4.53 (3.16, 6.50)
	60-69	11.22 (4.64, 27.1)	5.65 (2.13, 15.0)	14.70 (11.7, 18.5)	5.05 (3.88, 6.55)
	70-79	21.70 (9.50, 49.5)	7.50 (3.09, 18.2)	11.28 (8.88, 14.3)	4.50 (3.44, 5.90)
	≥ 80	27.19 (11.1, 66.4)	3.68 (1.28, 10.5)	7.31 (4.76, 11.2)	2.95 (1.81, 4.83)
	Age adjusted	24.39 (10.2, 58.4)	9.15 (3.59, 23.3)	13.45 (11.1, 16.3)	4.47 (3.58, 5.59)

^a Central estimates of relative risks with 95% confidence intervals given in parentheses.
^b Malarcher et al. define current smokers as persons who reported they smoked now; former smokers reported they had ever smoked but did not smoke now.
^c NMSF, National Mortality Feedback Survey; NHIS, National Health Interview Survey
^d CPS II, Cancer Prevention Survey II

残念なことに現時点では、喫煙関連の相対リスクがどのように時間的に変動したかを

確実に予測できませんし、あるいは、調査時年齢への依存度を定量的に扱えません。したがって、我々は、BEIR VI の推薦に従い、年齢にかかわらず、ES の肺がん死の相対リスクを男性では 14 で、女性では 12 であると仮定しました。表 16 は、一般集団と ES の WLM 当たりリスクの推定値は、ES の致死性肺がん相対リスクの推定値に、いくぶん鈍感かもしれないことを示唆しています。相対リスクを、男性で 9.33~28、女性で 8~24 とした場合、WLM 当たりのリスクは、ES と一般集団、ともに名目推定値の 6%以内にあります。これに対して、NS ではの WLM 当たりの推定リスクは、 $0.9 \times 10^{-4} \sim 2.4 \times 10^{-4}$ の範囲です。

表 16: NS と比較した場合の ES の致死性肺がんの複数の相対リスク推定値に対する WLM 推定値当たりのリスクの敏感さ。

Table 16: Sensitivity of risk per WLM estimates to assumptions about the relative risk of fatal lung cancers for ES compared to NS.

Ratio of ES divided by NS fatal lung cancer rates		Risk per WLM (10^{-4}) by smoking category		
Male	Female	ES	NS	All
9.33	8	9.39	2.41	5.64
14	12	9.68	1.67	5.38
21	18	9.89	1.15	5.19
28	24	10.0	0.88	5.10

J.要約

我々は、1990 年の米国死亡率に基づく定常集団での 3 種の生涯ラドン関連のリスク推定値について既述しました。その 3 種とは、WLM 当たりのリスク (5.38×10^{-4})、EF (1995 年で約 0.134) と YLL (17.2 年) です。WLM 当たりリスク推定値は ES では NS より非常に大きいですが、EF は、NS の場合は ES の場合に較べて 2 倍です。ラドンへの曝露は一定、ES 率や、喫煙の健康影響リスクも一定との前提のもとで、調整版 BEIR VI 濃度モデルに基づいてこれらの推定値を求めました。我々はこれらの推定値が前提条件に依存することを様々な方法で議論しました。たとえば、WLM 当たりのリスク推定値は EF の推定値より喫煙率の前提条件に対して一層鋭敏でした。これらの推定値がかなりの不確実性を含むということに注意して、曝露による特定の年齢のリスク推定値を示しました。これらには、“モデルの不確実性”と呼ばれるものも含まれます。ほとんどすべてのリスク推定値（この文書で記述される）は、データ分析に使われるモデルの枠組みに依存しています。BEIR VI 委員会は、鉱夫データを分析するために、相対リスクモデルを使いました。鉱夫データの分析に、別のモデルを使うとどうなるかは、次の章の主題の 1 つです。

VII. 不確実性

A. 背景

BEIR VI 委員会は、屋内ラドンによるリスクの推定値に含まれる、不確実性の 13 の原因を特定しました。これらは 2 つのカテゴリーに分けられます。(1) 鉱夫データに基づく曝露反応モデルのパラメータの推定値に係わる不確実性、そして、(2) モデルの形の選択、およびその一般的な米国人への適用に係わる不確実性です。定量的な不確実性解析が実施されましたが、解析は専門家の主観的な判断に頼ることなく対処できる要因に限定されました。このようなことで、定量的解析は、鉱夫データの統計的変動および、鉱山と住居の曝露量の比較線量測定だけが考慮されておりました。“変量影響モデル”を用いて、委員会はコホート間の変動とコホート内のサンプルの変動を統合しました。

BEIR VI 委員会は、鉱夫データに由来するそれぞれのモデルに基づき、寄与リスク AR、および、ラドン誘発肺がん死者数についての定量的な不確実性の推定値を提供しました。濃度モデルでは、AR (14%) の中央推定値周辺の 95% 信頼区間は、約 10 から 27% でした。期間モデルでは、中央推定値は約 10% で、その不確実性区間は約 8 から 20% でした。委員会は、50 WLM 未満の推定曝露を受けた鉱夫だけの解析に基づいて、単純な定常相対リスクモデル (CRR) をも考えました。CRR モデルは、リスクと肺がん死の中央推定値を計算する上で期間モデルおよび濃度モデルよりも信頼性が乏しいと思われませんが、委員会の選択した不確実性の推定値は CRR モデルで得られています。約 12% の中央推定値で、CRR 解析では 2-21% という不確実性区間が得られました。

推定値間での最も顕著な違いは、CRR モデルの場合の下限推定値で、その値は他の 2 つのモデルよりも非常に低いです。この違いは、CRR 推定に固有の大きなサンプリング誤差に主に由来しています。低い曝露量の鉱夫集団に調査対象を限定すると、ラドン誘発肺がんの数と寄与リスクが鋭敏に小さくなり、結果的に相対標準誤差が大きく増加しました。不確実性の推定値において CRR モデルを選択する際に、BEIR VI 委員会は、CRR 解析に含まれる低ラドン曝露状況が住居での曝露状況に比較し得る点に注目しました。

我々は、50 WLM より大きな曝露を受けた鉱夫の有用な情報を除外しているので、BEIR VI の CRR モデルに依存する不確実性の解析では、注意して解釈するべきと考えます。特に、CRR 解析では、曝露経過時間や到達年齢のような用量反応と修飾因子との関係に利用可能な情報が除外されています。CRR アプローチを使用した場合、ずっ

と広い不確実性区間が計算されますが、これは恣意的な線量カットオフによりサンプリング誤差が相当増大した結果であるように見えます。全データセットの解析から誘導されたものに比べ、下限推定値がかなり低くなることの正当化は、不十分であるように見えます。BEIR VI の CRR-モデル不確実性境界は、我々の不確実性境界の推定値が 50 WLM 以下の曝露を受けた鉦夫のデータにどのように依存しているかについて有用な示唆を提供しています。しかしながら、我々は、この点で、調整濃度モデルを不確実性の評価に用いることは、我々の全体的なアプローチとよく一致していると信じます。

全データセットと選択された複数のモデルに基づいて推計された BEIR VI の不確実性の幅は、不確実性の程度を完全には反映していない点に留意する必要があります。なぜならば、不確実性の重要な源が、定量的な不確実性解析の際に考慮に入れられなかったためです。下記のセクション B と C では、BEIR VI で定量的に扱われない不確実性の源を議論します。

BEIR VI の場合のように、我々は通常、我々の定量的な不確実性解析を、専門家の主観的な判断に頼ることなく対処できる要因だけに制限してきました。定量的な不確実性解析は、①住居での曝露（セクション D、参照）、②BEIR VI 濃度モデルのパラメータ値の不確実性、③Kファクター、そして④調整係数（BEIR VI の期間と濃度モデルの相互の結果の違いに起因するものを含む）などの不確実性を説明する項目に関するモンテカルロ・シミュレーションに頼っています。我々のモンテカルロ・シミュレーションと BEIR VI で用いたシミュレーションの主な違いは、我々が①住居での曝露の不確実性の扱い方、②Kファクター、そして③BEIR VI シミュレーションでは付加された調整係数を説明していないということにあります。我々のシミュレーション（セクション E、参照）も BEIR VI シミュレーションもまた、低い曝露率に外挿した場合の不確実性を説明してはいません（議論についてはセクション F、参照）。最後に、非常に単純な感度解析をセクション D で行っており、その中で、我々の推定値が ES、NS や子供たちへの曝露リスクについての仮定にどのように依存しているか、また相対リスクが曝露経過時間にいかに依存する、などを示しています。

B. 鉦夫データの不確実性

1. 曝露量推定における誤差

鉦夫データそのものに2つの主要な問題があります。第一に、鉦夫曝露に関するデータは様々な点で不十分です。そして、それは、程度に違いはありますが、個々のコホート研究における相対リスク係数の推定値を偏らせている可能性があります。そのうえ、BEIR VI (NAS 1999, 161 ページ) で明言されているように「大部分のコホートで、

もっとも初期の作業期間は、曝露量が最も多かったが測定例が少ないので、曝露量測定
の誤差が最も大きかったようです。この理由から、測定誤差は、全体的なリスク係数の
推定値に影響を及ぼすだけでなく、曝露率、曝露経過時間、がんリスク年齢のような他
の変数とリスクを説明するパラメータの推定も偏らせる可能性があります。」曝露量推
定の際のあり得べき誤差の大きさにより、定量化が極めて困難だったり、不可能だっ
たりします。そのため、この原因（曝露量推定）によるリスク見積値の不確実性の大き
さを推定することは、非常に難しいです。いろいろな鉱夫調査間で合理的な一致がある
ことは、この問題に幾分、安心感を与えます。特に、解析の際に、特定の調査を1つ除去
したとしても、全体的なリスク推定値にほとんど影響を及ぼしません。それにもかかわ
らず、いろいろな鉱夫調査から推定される ERR/WLM の違いは、サンプリング誤差単
独から予期されるそれよりも大きく、そして、それぞれの曝露量の誤差がこれらの違い
にかなり影響している可能性は高いのです。

2. 他の曝露による交絡：

第2の問題は、鉱山で受ける別種の曝露による交絡です。一部の鉱夫はヒ素、シリカ
とディーゼル排気に曝露されました。そして、それらは全て肺がんリスクに影響を及ぼ
しえます。BEIR VI 報告は、ディーゼル排気が弱い発癌物質であると思われるため、「ラ
ドン娘核種のリスクを強く変更することは多分ないであろう」と、結論しました。シリ
カに関するデータはいくぶん矛盾しており、シリカの役割は直接評価されませんでした
が、少数の疫学的証拠では珪肺症がラドン・リスクの強い修飾子であるとは示されてお
りません (Samet et al. 1994, NAS 1999)。中国とオンタリオの2つの鉱夫コホートには、
ヒ素曝露に関する量的データがありました。そのうえ、オンタリオ、ニューメキシコ、
フランスの調査には、鉱夫のそれ以前の鉱業経験のデータがありました。中国のコホ
ートでは、ヒ素曝露を調整すると、ERR/WLM の推定値は 0.61% から 0.16% まで鋭敏
に低下しました。他のコホートでは、ヒ素や以前の鉱山経験による調整は、推定され
たリスク係数にほとんど違いを与えませんでした。

ERR/WLM の推定に及ぼす他種の曝露影響を評価する際に、これらの曝露がラドン
娘核種の曝露と相関しているかどうか、そして、肺がんを引き起こす際にラドンと相乗
作用があるかどうか考えることが重要です。それで、たとえば、中国のスズ鉱夫の場合、
ヒ素とラドン曝露は、高い相関を示しました。その上、データをヒ素曝露で調節すると、
ヒ素曝露カテゴリー別の ERR/WLM は似通った数字で、2つの発癌物質の間の乗法的
交互作用を示唆しました。この場合、ヒ素曝露の調整を行わないと、ERR/WLM の過
大評価をもたらします。交互作用が実際には乗法的と仮定するならば、推定される
ERR/WLM は、0.16% から 0.16%~0.61% の間の値に増加するでしょう。

対照的に、曝露間に乗法的交互作用があるが相関関係がないならば、ERR/WLM におけるバイアスは発生しません。例えば、ラドンとタバコ喫煙では、両者に相関関係は予期されません。その上、2つの要因は、肺がんを引き起こす際に、強い相乗作用を示します。したがって、喫煙による交絡は小さいはずですが、それにもかかわらず、鉱夫の喫煙に係わる不確実性は、ラドン・リスクの推定値にかなりの不確実性を生じさせる可能性があります。この不確実性は、交絡ということだけでなく、詳細な喫煙情報の不足に由来します。相関関係と相乗作用がない、すなわち、2つの曝露の効果が相加的であると仮定すれば、他種の曝露は単にラドン曝露カテゴリー全体に肺がん率の均一な増加をもたらすことになり、この仮定に従えば、結果として ERR/WLM の過小評価となります。

3. 鉱夫の喫煙

5つの鉱夫コホートには、喫煙に関する有用な情報がありました。すなわち、中国、コロラド、ニューファンドランド、マルムバーゲット、ニューメキシコです。乗法的交互作用を除外できませんでしたが、この限定されたデータセットから、ラドンと喫煙の間の交互作用は、多分、亜乗法的と推定されました。全体として、データとの整合性から、NSはESのERR/WLMの約2.1倍であることが示されました。NSのリスク推定値には広い不確実性の範囲があり、したがってNSとESの2つのグループのリスク係数の比率にも同様に広い不確実性の範囲があります。不確実性についてのある種の見積もりは、解析からいずれか一つのコホートを除外した場合の影響を調べることで得られます(NAS 1999)。中国コホートデータを除外することで、2.1から1.2まで比率が減ずるという最大の影響が生じました。ニューメキシコ・コホートを除外したとき、最大の増加が見られ、推定比率は、ほぼ3まで増加しました。BEIR VI委員会は、喫煙カテゴリーによる定量的な不確実性の推定値を何ら提供していませんが、NSのリスクと、ES(または一般集団のために)のリスクとを比較した場合、前者では後者より2倍の不確実性があると思われる。

禁煙した鉱夫のリスクに関する情報がほとんど無いため、BEIR VIは元喫煙者のリスクを明確には定量化していません。元喫煙者は、ESカテゴリーに含まれているのです。BEIR VIモデルとベースラインの元喫煙者の肺がん率を使えば、このグループのリスク推定値は計算できます。このようにして求めた元喫煙者の推定値は、グループとして、ESの推定値ものより不確かとなるでしょう。その上、個々の元喫煙者の相対リスクは、詳細な喫煙とラドン曝露の経歴によって大きく異なるでしょう。

C. 住居の曝露への外挿に伴う不確実性

1. Kファクター

定量的な不確実性解析をする際に、BEIR VI 委員会は、鉱夫データをモデル化する際の不確実性に付随する問題、すなわちKファクターの変動とその不確実性を考慮しました。Kの変動は、幾何平均(gm)=1.0と幾何標準偏差(gsd)=1.5による対数正規分布として性格付けしました。gsd自体は1.2から2.2の範囲で対数一様分布の不確実性分布をすると設定されました、gmの不確実性は想定されませんでした。Kの変動を定量的不確実性解析に取り入れてみると、不確実性分布は上方へ移行しました。基本的に、この移行の原因は、Kの分布の平均値が名目推定値として使われたgmより高いからです。Gsdにおける不確実性を考慮しても、対応する下限推定値にはほとんど影響を及ぼしませんでした、上限と中央推定値には有意な増加をもたらしました (NAS 1999: 表A-10)。

BEIR VI 委員会は、Kの中央推定値 (gm) に伴う不確実性は無視できるとして扱いました。Kの変動はその中央値の不確実性より大きいのですが、これ (BEIR VI の決定?) は、Kファクターが以下の要素に鋭敏に影響を受けることを考えると、不合理なように思えます。その要素とは、気道モデルがどの様に構築されているか、エアゾール粒径分布、超微粒子の割合、呼吸率、超微粒子の鼻への沈着など Kの推定値に影響を及ぼしているパラメータについての我々の不完全な知識、そして肺の領域毎の相対的な放射線感受性などです。特に、多くの疫学研究の対象になった鉱夫は、ディーゼルエンジンのような器材無しの鉱山で働いたという事実があるにもかかわらず、ディーゼルエンジン無しの鉱山でのエアゾール状況を推定できる情報は限られています (Cavallo 2002)。同様に、住居のエアゾール粒径分布は、たった6住居での測定に基づいていません (NAS 1999)。

Cavallo (2000) は、Kファクターが1よりもかなり小さいと主張しました。なぜならば、鉱山では、「娘核種の濃度の単位当たりの肺沈着と線量が相当程度高い鉱山では、粒径がより大きいか、あるいはより小さい粒子がずっと多く見つかる」からです。Jamesら (2003) は、BEIR VI で記述される曝露仮定条件に基づいて、Kの値を約1として計算しました。他の結果 (Porstendorfer と Reineking 1999) では、Kファクターが1よりいくぶん大きくありえるとしました。肺線量モデル (新しいICRP気道モデルに関連した構造を有する) を用いて、住居を作業活動のない鉱山の「正常」なエアゾール状況と考え、単位曝露当たりの線量を推定すると、それは約1.1倍となりました。彼らの計算では、喫煙のない住居のKファクターは1.5まで大きくなることを示唆しており、これは住居でのエアゾール状況にKファクターが影響を受けることを意味しております。これらの結果と議論で提案されているKファクターの範囲と一致させるために、我々はKファクターの中央値に対応して、 $\mu=1.0$ と $\sigma=0.25$ の正規分布を主観的に設定しました。

2. リスクの性依存性

BEIR VI のリスクモデルの開発に用いられた鉱夫コホートは、男性だけから構成されていました。BEIR VI 委員会は、男性の ES と NS から導き出されたリスクモデルは女性にも同等に適応できると仮定しました。これは、合理的に思われます。推定された Kファクターは、ほとんど女性と男性で同じになっています (NAS 1999)。ベースラインの肺がん率は、女性では男性よりかなり低いのですが、これは過去の喫煙パターンの違いを反映しています。すなわち、時間とともに、女性の肺がん率は、男性のそれに接近しつつあります。実際に、女性はたばこ発癌物質により感受性が高いことを示唆する証拠が現在出されています (Zang と Wynder 1996)。そのような感受性の違いがどのようにラドン・リスクに反映されるかは不明です。それは、喫煙とラドンの間の相乗作用の程度が性別でかなり異なるかどうか依存してくるでしょう。この点に関する情報の不足から、女性のラドン・リスクは、より不確かであると考えざるを得ません。

3. リスクの曝露時年齢依存性

本質的にラドンへの児童曝露に関するすべてのデータは、中国のスズ鉱夫コホートから得られたもので、それらのデータさえ比較的乏しいものです。従って、児童曝露と関連したリスクの不確実性は、大人の曝露のそれよりもかなり高いと考えざるを得ません。表 17 に示すように、子供のときから採掘を始めた中国の鉱夫で観察される ERR/WLM は、いろいろな他の要因による背景リスクの調整の後でも、同じコホートの他の年齢カテゴリーの場合よりも全般に約 2 倍高くなります (Xuan et al. 1993)。これらの児童曝露で増強された影響でも、大人になって受けた追加曝露の影響で薄められてしまいます。それ故、これらの結果は、児童曝露と関連した相対リスク係数が大人の曝露のそれよりも数倍高いかもしれないことを暗示しています。しかし、これらの調査結果は、注意して解釈しなくてははいけません。これらの結果を調べた他の研究者 (Lubin et al. 1994, NAS 1999) と同様、Xuan 等も、リスクのパターンが最初にラドンを曝露された年齢で一貫した変化をすることはなく、と結論づけました。

中国鉱夫コホートには特有の特徴があり、そのため、その結果は、他の鉱夫コホートから得られる結果よりも問題となっている住居の曝露に応用できにくくなっています。特に、コホートの肺がん率は、とても高く (すべての死の 38%)、おそらく大部分はヒ素曝露によると思われる (Xuan et al. 1993)。ヒ素とラドン曝露が強く関連しているため、ヒ素による交絡の可能性は大きいのです。その上、これらの鉱夫は、紙巻きタバコに加えて水タバコを喫煙するという特有の喫煙習慣を有しています。肺がんを引き起こす喫煙とヒ素とラドンの間の交互作用の様相が難問です。ヒ素曝露の調整後の ERR/WLM の推定値は、他の鉱夫コホートのそれよりもかなり低いことは注目されま

す。この場合、子供の頃に働き始めた中国の鉱夫の推定リスク係数は、他の鉱夫研究から導き出される推定リスク係数よりまだ低い値です。

表 17 中国のスズ鉱夫コホートにおける WLM 当たりの ERR に対するラドン曝露開始年齢の影響（複数の調整別解析）（Xuan ほかから 1993）。

Table 17: Effects of age at first radon exposure on ERR per WLM for several analyses of a Chinese tin miner cohort (from Xuan et al. 1993).

ERR adjustment ^a	Age at first radon exposure (y)					
	<10	10-14	15-19	20-24	25-29	≥30
None	1.0 ^b	1.1	1.1	0.2	0.4	0.7
Attained age	1.0	1.1	0.9	0.3	0.5	0.4
Time-since-exposure	1.0	1.3	1.1	0.3	0.6	0.5
Radon rate	1.0	1.2	1.2	0.4	0.5	0.7

^a Each analysis adjusted ERR by either attained age, time-since-exposure, radon rate, or none of the above.

^b Baseline risk fixed at 1.0

^c Background risk adjusted for age and arsenic exposure.

a 各々の解析は、到達年齢、曝露経過時間、ラドン曝露率、上記のどれもなし、などのいずれかで調整した ERR を示す。

b ベースラインのリスクは 1.0 に固定した。

c 背景のリスク推計では、年齢とヒ素曝露を調整した。

原爆生存者の疫学的フォローアップは、他の部位のがんで観察されているような児童曝露が放射線起因性肺がんのリスクを増強しているという明確な根拠を示すことができていません(Thompson et al. 1994)。その上、肺がんに関する鉱夫データと原爆生存者データは、曝露の後、時間とともに ERR の減少を示しており、その減少は疫学的フォローアップの期間を越えて継続するよう見えます。放射線被曝は、原爆生存者の場合は、高 LET (α 粒子) よりは主に低 LET (γ 線) 被ばくでしたが、上記の考察は、児童ラドン曝露に非常に高い生涯肺がんリスクがあるとの考えを否定する傾向を示しています。結論として、児童ラドン曝露のリスク推定値の不確実性は、一般集団の場合より大きいことは分かったのですが、その定量化には至りませんでした。原則的には、これらのリスクに関する情報は住居のラドン被ばく調査を通して得られる可能性があります。しかし、そのような調査を実行することは、曝露と疾患発症の間に長い経過時間があるため、兵站的に難しく、そして、新たな不確実性が加わると思われます。

4. 米国人集団の喫煙パターン

図 7 で示すように、EF（すなわちラドンに起因する肺がんの割合）の推定値は、集団のベースラインの肺がん率や喫煙パターンにかなり鈍感です。対照的に、単位曝露当たりのリスク、あるいは、ラドン誘発肺がん死の数の見積りは、集団の肺がん率と喫煙

パターンに強く依存しています。結果として、肺がん率と喫煙の将来の傾向における不確実性のため、現在および将来のラドン曝露による集団リスクを予測する際に更なる不確実性が生じます。ラドンとタバコ喫煙の間の相乗作用が、曝露の時間的パターンにどのように依存するか明確でないため、これも不確実性の原因になります。動物のデータでは、ラドン曝露がタバコ喫煙に先行する時だけ、曝露が相乗効果あることを示唆しています(Chemaud et al. 1981, Cross 1994)。これは、児童ラドン曝露のリスクが青春期あるいは成人になってからの喫煙で増強されることを示唆しています。他方、元喫煙者(禁煙後の場合)へのラドン曝露は、同じ年齢のNSへの曝露と同じリスクだけしか示さないかもしれません。しかしながら、現時点では、喫煙の開始前あるいは禁煙後のラドン曝露のリスクは、非常に不確かなままです。

D. 平均住居曝露量の推定の不確実性

セクション VI.F にみられるように、年間平均住居の曝露は、次の式で見積られます。

$$w = C [F \times 0.01 \text{ WL}/(\text{pCi/L})] [\Omega \times 51.6 \text{ WLM (WL}\cdot\text{y)}^{-1}]$$

ここで、C は、住居の平均ラドン濃度、F は平均平衡割合、そして Ω は居住要因（自宅屋内での平均的滞在時間）です。それぞれ、C、F と Ω の公称推定値は、1.25pCi/L、0.4 と 0.7 としました。そしてそれは $w = 0.181 \text{ WLM/年}$ の公称平均曝露率を意味します。 w の不確実性を評価するために、我々は C、F と Ω の 3 つのパラメータ各々で不確実性を考慮しなければなりません。

1. 平均ラドン濃度(C)の不確実性

EPA の 全国住宅ラドン測定調査 (NRRS) により、国民が住居で曝露される平均ラドン濃度は 1.25pCi/L、その測定標準誤差は 0.06 であると決定しました(Marcinowski et al. 1994)。しかし、この推定値は、頻繁に滞在するフロアでの濃度レベルの単純な算術平均を基にしています。ここでは、以下のことは考慮していません。すなわち、各々のフロアで過ごす時間の割合、特定のフロアのラドン・レベルの変動と、これが家屋内での生活場所とどのように関連しているか、あるいは、頻繁に生活する空間とは分類されなかったフロアでの滞在時間（特に地階）などについて考慮していません。フロア滞在データは、NRRS で集められましたが、それらは主にサマータイム活動パターンを反映しており、非典型的と思われました。従って、それらは平均室内ラドンの推定の調整には使われませんでした。仮にそれを使って調整したならば、推定値は約 7%低下したと思われまます。これらの考慮に基づき、C に対して $\mu = 1.2$ 、 $\sigma = 0.08$ の正規分布が当てはめられました。

2. 平衡割合(F)の不確実性

BEIR VI 委員会は、6 件の住居における詳細な調査に基づき、F に 0.4 の値を推奨しました(Hopke et al. 1995)。これらの住居の中での平衡割合は、時間とともに大きく変化し、また喫煙者の存在に依存していました。この調査は、F が時間的変化を受けやすいことを示していますが、この少ない住宅サンプルをどのように米国の住居の代表に演繹するか明確ではありません。ニューヨークやニュージャージーの 21 軒の住居での測定に基づき、George と Breslin(1980)は、F が平均して地階で約 50%そして他のフロアで約 60%以上であることを見いだしました。対照的に、モンタナ州のビュッテの 20 軒での測定からは、33%の平均平衡割合が得られました(Israeli 1985)。ニュージャージー州により行なわれた 200 軒の住宅での大規模調査では、45%の平均平衡係数が得られました (NJDEP 1989)。F の不確実性を特徴づけるために、我々は主観的に幾何平均 $gm=0.40$ 、幾何標準偏差 $gsd=1.15$ の対数正規確率分布を設定しました。

3. 平均的居住係数 (Ω) の不確実性

人間の活動パターンに関して、EPA は最近大規模な調査を実施しました (Tsang and Kleiweis 1996)。この全国人間活動パターン調査 (NHAPS) の結果は、EPA の 1997 年曝露要素便覧にまとめられています。NHAPS データは、ランダム・ディジット・ダイヤル法(RDD 法、乱数発生させた電話番号への調査法)で選ばれたサンプルからの 24 時間の日記情報を編集したものです。9,386 人の回答者の結果は、米国の人口全体、特定の人口統計学の要素、および季節などについて代表的な結果となるように重み付けされました。平均して、アメリカ人は住居屋内で 67%の時間を過ごすことが分かりました。このサンプリング誤差は、わずか約 0.3%であると推定されています。この調査への回答率は 63%でした。残り 37%の約 2/3 は接触できたのですが、回答を拒否されました。あとの残りは接触できませんでした。不完全な回答は、いくつかの誤差をもたらす可能性があります。特に、調査は休暇などで住居を離れていた人々を見のがしたかもしれません。その結果、 Ω の推定値は、高く偏ったかもしれません。他に、リコール・バイアス (思い出す作業に伴うバイアス) やサンプリング方法の欠陥に由来する誤差の余地もあります。これらの点を考慮して、 Ω を平均=0.65、標準偏差=0.03 の正規確率分布としました。

E. モンテカルロ・シミュレーション

我々は、本節で、WLM, EF, YLL と (ラドン誘発) 致死性肺がんの死者数、それぞれ当たりのリスクの推定値の不確実性を定量化するために、モンテカルロ・シミュレーション解析をします。シミュレーションは、BEIR VI 委員会で使われたものに類似

しており、そこでは、ほとんどを主観的な専門家の判断に頼るということなく対処できる要因に限られています。シミュレーションは、平均的住居のラドン曝露量やKファクターを決定する際に用いられた要素の不確実性、および年齢別 ERR を計算するための BEIR VI 濃度モデルに適応したパラメータ値の不確実性を説明しています。これらのパラメータの分布を表 18 と 19 に示します。以前の節で詳述したように、線量（鋳夫等価）、平均ラドン濃度（pCi/L）、居住係数、平衡係数およびKファクターなどを決定するためのパラメータは、すべて、正規あるいは対数正規分布を想定しています。対応する ERR を計算するための BEIR VI 濃度モデルは、以下の通りです。

$$ERR(a) = \Lambda \beta (w_{5-14} + \theta_{15-24} w_{15-24} + \theta_{25+} w_{25+}) \Phi(a) \quad (6)$$

この式に、我々は、濃度モデルと期間モデルの推定値の中間的値を得るために、名目的数字として 0.825 の調整因子 Λ を明示的に加えました。我々のシミュレーションでは、 Λ は幾何平均 $gm=0.825$ と幾何標準偏差 $gsd=1.31$ の対数正規分布をもちます。 gsd は、期間と濃度モデルの RWLM の推定値の gsd です。この Λ の分布は、モデル化された ERR が曝露期間あるいは濃度かいずれかに区分される仕方に依存していることを反映します。シミュレーションにおいて、我々は BEIR VI と同様に、到達年齢関数 $\Phi(a)$ を以下の年齢区分、<55 歳、55-64 歳、65-74 歳、>=75 歳で一定であるとししました。BEIR VI と同様に、我々はパラメータ β 、 θ_{15-24} 、 θ_{25+} 、 Φ_{55-64} 、 Φ_{65-74} 、 Φ_{75+} に対数正規確率分布ないし正規確率分布を当てはめ、それらの中央値は、表 18 に示した対応する BEIR VI 濃度モデルの推定値および共分散と等しくなるようにしました。生涯リスク推定値をシミュレーションするに当たり、曝露要因、k ファクターおよび相対リスクモデルのパラメータの組み合わせ 10,000 セットを繰り返し発生させました。それぞれの要因とパラメータのセット毎に、平均住居曝露と対応する年齢別 ERR を計算しました。続いて、セクション VI.B.4 に記載した生命表法を用いて、WLM 当たりのリスク、EF および YLL を計算しました。全てのシミュレーションにおいて、我々は 1989-91 年の死亡データおよび年齢別の ES 率データを用いました。BEIR VI 報告と同様、我々は（ラドン起因性死）の年齢別相対リスクを NS には 2.0 倍、ES には 0.9 倍掛けました。ES と NS の間の全肺がん死の相対リスクは、男性で 1.4、女性で 1.2 としました。モンテカルロ・シミュレーションの結果は、表 19 の下半分に纏めてあります。WLM 当たりのリスクは、約 2×10^{-4} ～ 12×10^{-4} で、YLL は約 1.5 ～ 2.0 年です。平均年間住居曝露は 0.12～0.21WLM で、それにより EF は 0.05 を越え、ラドン起因性の致死的肺がん数は 8,000 以上となります。EF やラドン起因性の致死的肺がん数が、計算されたそれぞれの数値の範囲の上限値（0.30 および 45,000）程大きくなることはあまりあり得ません。WLM 当たりのリスク、EF、肺がんによる早期死亡数、および YLL の公称推定値は、すべてそれぞれの値のほぼ中間値になります。曝露要因の不確

実性の影響を除外するため、ラドン濃度、居住要因および平衡係数のセットを 1.25pCi/L と 0.7 と 0.4 の公称値に設定してシミュレーションを繰り返しました。表 20 に示したように、不確実性の範囲は、EF に関して 0.06-0.3、肺がんによる早期死亡数に関して 9,000-50,000 という結果でした。相対リスクを決定するための要因の不確実性に比較すると、曝露要因の不確実性は影響が少ないようです。EF に関して、曝露要因をシミュレーションして動かした場合でも、一定の値に固定した場合でも、不確実性の範囲の上限下限端の比は約 5 でした。シミュレーションの結果は、 Λ の分布様式の選択に影響を受けますが、その分布様式に関しては情報が限られています。シミュレーションにおいては、以下の諸点に関連した不確実性を考慮していません。すなわち、鉱夫の曝露推定値のエラー、鉱山でラドン以外の曝露による交絡、喫煙習慣を途中で変更した場合の健康影響、小児ラドン曝露のリスク、ないしモデルの仕様間違いなどです。我々の場合、曝露のないバックグラウンドの肺がん死亡と住居ラドン起因性肺がん死亡の比は、BEIR VI により定められた到達年齢と曝露後経過期間のための年齢-濃度カテゴリーに規定された期間内の WLM 単位曝露にのみ依存するとのモデルを使っていますが、これはモデルの仕様間違いに当たりません。生物学的動機付けに基づく他のモデルに関する議論は、次のセクションで行います。それに引き続き、我々のリスク推定値が、ES, NS や小児などの亜集団のリスクとその差異を特徴付けるパラメータに対する感受性を記載します。

表 1 8 濃度モデルにおけるリスク因子の不確実性分布のためのパラメータ

Table 18: Parameters for uncertainty distributions for risk factors in the concentration model (NAS 1999)

I. Estimated Parameter Values						
Parameter Value	$\log(\beta)$	θ_{15-24}	θ_{25+}	$\log(\phi_{55-64})$	$\log(\phi_{65-74})$	$\log(\phi_{75+})$
	-2.76	0.77	0.51	-0.56	-1.23	-2.38
II. Covariance Matrix						
	$\log(\beta)$	θ_{15-24}	θ_{25+}	$\log(\phi_{55-64})$	$\log(\phi_{65-74})$	$\log(\phi_{75+})$
$\log(\beta)$	9.47					
θ_{15-24}	-0.36	0.77				
θ_{25+}	-0.04	0.24	0.42			
$\log(\phi_{55-64})$	-2.87	-0.10	-0.15	5.71		
$\log(\phi_{65-74})$	-3.18	-0.17	-0.33	2.85	10.87	
$\log(\phi_{75+})$	-3.44	-0.19	-0.54	2.90	3.20	87.65

表 19 WLM 当たりのリスク、EF、YLL、平均居住曝露およびラドン起因性致死性肺がん数のモンテカルロ・シミュレーション

Table 19: Monte Carlo simulation of Risk per WLM, EF, YLL, average residential exposure, and number of radon-induced fatal cancers.

I. Parameter Assumptions				
Exposure factors	Radon concentration (pCi/L)	Normal ($\mu = 1.2, \sigma = 0.08$)		
	Occupancy factor	Normal ($\mu = 0.65, \sigma = 0.03$)		
	Equilibrium factor	Lognormal ($gm = 0.4, gsd = 1.15$)		
K-factor		Normal ($\mu = 1.0, \sigma = 0.25$)		
Proportion of youth (< 18 y) that will smoke		0.37 (males); 0.36 (females)		
Exposure response parameter ratios		0.9 (ES vs. All); 2.0 (NS vs. All)		
Relative risks of lung cancer death from smoking; (ES vs. NS)		14.0 (Males), 12.0 (Females)		
Age-concentration model parameters		See Table 18		
Relative risk model scaling parameter		$\lambda \sim LN (gm = 0.825, gsd = 1.31)$		
II. Results				
	Smoking Category	Nominal	Median	90% U.I.
Risk per WLM (10^{-4})	ES	9.7	9.8	(4, 20)
	ES and NS	5.4	5.4	(2, 12)
Etiologic fraction	ES	0.12	0.11	(0.05, 0.3)
	ES and NS	0.136	0.12	(0.05, 0.3)
Years of life lost per radon-induced death	ES and NS	17.2	17.3	(15, 20)
Number of fatal lung cancer deaths from radon exposure	ES and NS	21,100	19000	(8,000, 45,000)
Exposure (WLM/y)	All	0.18	0.16	(0.12,0.21)

表 20 曝露因子を公称値に固定した場合の EF、YLL、平均居住曝露およびラドン起因性致死性肺がん数のモンテカルロ・シミュレーション

Table 20: Monte Carlo simulation of EF, YLL, average residential exposure, and number of radon-induced fatal cancers with exposure factors fixed at nominal values.^{a,b}

II. Results				
	Smoking Category	Nominal	Median	90% U.I.
Etiologic fraction	ES	0.12	0.12	(0.05,0.3)
	ES and NS	0.136	0.14	(0.06, 0.3)
Number of fatal lung cancer deaths from radon exposure	ES and NS	21,100	21,000	(9,000, 50,000)

^a Radon concentration = 1.25 pCi/L, occupancy factor = 0.7, and equilibrium factor = 0.4.

^b Same non-exposure parameter assumptions as in Table 19.

F. 低曝露率への外挿に伴う不確実性

BEIR VI 委員会は、鉍夫コホートで観察された曝露量の範囲では、曝露率が減少するに従い WLM 当たりの ERR が増加することを見つけました。BEIR VI 委員会の設定した最小の曝露率区分は $<0.5\text{WL}$ であり、職業曝露の観点からは、それは年曝露量 6WLM 未満に相当します。しかし、平均住居曝露率は、たった $0.181\text{WLM}/\text{y}$ です。このように、鉍夫由来モデルを住居ラドン曝露に応用するためには、これらのモデルが論拠としていた有用な疫学データの曝露率よりもずっと低い曝露率に外挿しなければなりません。このことは、定量的に扱うことが難しい不確実性の源になっています。我々は、この問題に関して、ここでは質的な議論をすることに留めます。

鉍夫で観察された曝露率が減少するに従いリスクが増加するという「逆線量率効果 (IDRE)」は、一定の線量の高 LET 放射線を照射する場合、線量率が低い方が影響は大きいという放射線生物の研究結果と符合しています。典型的には、十分低い線量での放射線影響は、線量率に依存しないのですが、線量が高い領域での放射線影響は、線量率が低いほど高くなります。このような特徴の振る舞いは、中性子や α 粒子照射によるトランスフォーメーションで観察されました (Hill ら 1982 年、Bettega ら 1992 年)。さらに、このような線量率依存性は、ラットのラドン壊変生成物による肺がん誘導実験でも観察されました (Chemaud ら 1981 年、Cross ら 1984 年)。

このように放射線学的研究結果は、ERR/WLM は、居住空間で優勢な低線量率の曝露においては鉍夫調査で得られた ERR/WLM と同じ程度に高いと思われます。実際、BEIR VI には、最も低い線量率カテゴリーでも (リスクが) 低線量率で平坦化したという証拠がありません (BEIR VI 表 3-3)。BEIR VI モデルでは、無条件に ERR/WLM は約 0.5WL で最大値に達したと仮定していたため、住居のラドン・リスクは BEIR VI モデルでは大幅に過小評価しているとの議論の余地があります。

上記の線量率パターンに関する生物物理学的な説明は、高 LET 放射線は、一般に放射線感受性細胞に損傷を与えるに当たり、飽和点を有するということです。この飽和現象のため、同一の放射線感受性細胞への n 回のヒットの効果は、1 ヒットの効果の n 倍より小さくなります。しかしながら、仮に感受性細胞集団の補充期間に相当するような時間軸で線量が遷延される場合には、反応は増加することもあり得ます。Brenner と Sachs は、この機序の修正版を発表しました (2002 年)。そこでは、近隣の細胞へのヒットにより少数の高感受性細胞集団が突然変異を起こすとされています (バイスタンダー効果)。より高い線量では、バイスタンダー効果は飽和してしまい、非感受性の細胞

の直接的ヒットが凌駕するようになります。また、感受性細胞への直接的ヒットは、通常その細胞を殺すと想定しています。これらの複数のプロセスの競合により、複雑な線量効果関係が生じます。まず急速に反応が上昇し最大となりますが、次いで低下し、この低下は線量の増加に従い線形に増加が始まるまで続きます。逆線量率効果 (IDRE) 現象は、中間的な線量レベルで観察されることとなります。

疫学データに合致させた別の生物学に根ざしたモデルは、低線量率への外挿において全く異なった予測結果を出しました。Moolgavkar と同僚達は、発がん 2 段階モデルを提案し、第一の突然変異により、細胞は前がん状態あるいは中間段階の状態に移行する としました (Moolgavkar & Knudson 1981 年、Moolgavkar & Luebeck 1990 年)。中間段階の細胞は、発がん「プロモーター」の影響により増殖します。最終的に、第 2 の突然変異が中間段階の細胞に生じ、制御不能の細胞分裂を起こして悪性腫瘍を形成するのです。Luebeck らは、このモデルを使った手法をコロラド高原鉱夫のラドンと喫煙の肺がん罹患率への複合影響に応用しました (1999 年)。そして、ラドンは主に肺がんのプロモーターとして作用し、そのプロモーター作用の大きさが IDRE を示すと結論しました。二段階モデルによりさらに解析したところ、ERR/WLM の大きさは、既に議論した発見から予測されるように、線量率を下げても平準化せず、むしろピーク値を示しそれから減少すると思われま す。さらに、住居のラドン被ばく のリスクは、BEIR VI モデルで予測されるより喫煙者で 2 分の一、非喫煙者で 4 分の一低いと予測されました。

二段階モデルから得られた結論に関して、2 点の問題点が指摘されるでしょう。第 1 は、コロラド高原鉱夫データにのみ依存した解析によって出てくる問題で、このデータは曝露の推定の不確実性と解析に必要な喫煙情報の不確実性という問題を抱えています。第 2 は、 α 線は突然変異原であり、また突然変異効果が逆線量率依存性を示す多くの証拠がありますが、 α 線ががんプロモーターであるという事に関しては大雑把な証拠しかないのにもかかわらず、IDRE をプロモーター機序の所為にした点です。

Bogen は、先に議論した Cohen の生態学的研究で示唆されたと同じように、一定の線量率範囲では防護的な効果を予測するような 2 段階モデルの派生モデルを提唱しました (1997 年)。現時点では、これらのモデルは全て高度に推測的なものと見なされています。 α 線の発がんに関するより完璧な機序の理解、あるいは、住居でのラドン・レベルと肺がん罹患率の変動のより断定的な疫学データが得られない限り、曝露率の外挿に関する問題は解決されないでしょう。

G. リスク推定値にあたるラドン曝露による健康影響に関する

仮定の感度解析

モンテカルロ・シミュレーションによって、過剰相対リスクモデルを構築する際に用いられた曝露係数や多くのパラメータに関係した不確実性を定量化しました。このセクションでは、モンテカルロ・シミュレーションで評価されなかったいくつかの要因に関する仮定に対する我々のリスク推定値の鋭敏性を解析します。ここでの例として、第1に、ES や NS や小児などの亜集団のリスクを分別するようなパラメータに対する我々の推定値の鋭敏性を検討します。第2に、推計値が、相対リスクと曝露後の経過時間の間に相関があるという仮定に依存するか否かを検討します。

最初に、ERR は、乗法的に調整した BEIR VI 濃度モデルによって正確に表現できると仮定します。 β_{NS} と β_{ES} を NS および ES のリスク係数と定義すると、以下のようになります。

$$\text{NS に関して} \quad \text{ERR}(a) = \beta_{NS} (w_{5-14} + \theta_{15-24} w_{15-24} + \theta_{25+} w_{25+}) \Phi(a)$$

$$\text{ES に関して} \quad \text{ERR}(a) = \beta_{ES} (w_{5-14} + \theta_{15-24} w_{15-24} + \theta_{25+} w_{25+}) \Phi(a)$$

ここで $\beta_{ES} = 0.9\beta$ また $\beta_{NS} = 2\beta$, また $\beta = 0.0634$ です(Section VI.B.2 の式5参照)。

大部分の鉱夫は喫煙者であったので、 β_{ES}/β 比は 0.9 にかなり近い値です。これに対し、NS に関するデータはずっと少なく、Section VII.B.3 で議論したように一般集団に対する ERR と比較すると、NS に対する ERR の不確実性は 2 倍程度あると思われます。表 21 には、調整濃度モデルの公称値 ($\beta_{NS}=0.127$) の 0.5 倍、2 倍の値に相当する $\beta_{NS}=0.0634$ と $\beta_{NS}=0.254$ の場合の WLM 当たりのリスクと EF を示してあります。これらの計算においては、曝露からの期間および到達年齢のパラメータは公称値を用いました。NS の WLM 当たりのリスクと EF 推計値は、NS リスク係数に比例します。例を挙げれば、NS のリスク係数を 2 倍に (2β から 4β へ) すると NS の WLM 当たりのリスク推計値および EF 推計値は 2 倍になります(それぞれ、 1.7×10^{-4} から 3.3×10^{-4} へ、および 0.26 から 0.53 へ)。全体集団にたいするリスク推計値への影響は、当然ながらずっと少ないでしょう。NS リスク係数が 2β から 4β のとき、WLM 当たりのリスクは 5.4×10^{-4} から 6.3×10^{-4} の範囲に EF は、0.14 から 0.16 の範囲に収まるでしょう。NS リスク係数を β に設定すると、(全体としての) WLM 当たりのリスクおよび EF の推計値は、8%減少するでしょう。

表 2 1 WLM 当たりのリスクおよび EF 推計値の NS リスク係数への依存性

Table 21: Dependence of the risk per WLM and EF estimates on the NS risk coefficient

Estimate	Smoking Status	NS Risk Coefficient ^a		
		$\beta_{NS} = \beta$	$\beta_{NS} = 2\beta$	$\beta_{NS} = 4\beta$
Risk per WLM (10^{-4})	NS	0.8	1.7	3.3
	All	4.9	5.4	6.3
EF	NS	0.13	0.26	0.53
	All	0.12	0.14	0.16

^a $\beta = 0.0634$ is the risk coefficient for the scaled concentration model. β_{NS} is the risk coefficient for NS.

小児期の曝露の影響に関しては、我々は 18 歳の誕生日以前に受けた曝露にたいする曝露反応パラメータとして β_c を定義した。すなわち

$$\begin{aligned} \text{ERR}(a) = & \beta_c (W_{5-14,C} + \theta_{15-24} W_{15-24,C} + \theta_{25+} W_{25+,C}) \Phi(a) \\ & + \beta (W_{5-14,A} + \theta_{15-24} W_{15-24,A} + \theta_{25+} W_{25+,A}) \Phi(a) \end{aligned}$$

ここで、下付き文字の C は、18 歳誕生日以前に受けた曝露を表し、下付文字 A は、18 歳誕生日以降に受けた曝露を表わします。(18 歳誕生日以前に受けた曝露である) 小児期曝露からの WLM 当たりのリスク推計値は、 β_c に比例します。 $\beta_c = \beta = 0.0634$ に対応する小児期曝露の WLM 当たりのリスク推計値は、約 5.6×10^{-4} です。

表 22 は、リスク係数公称値 $\beta = 0.0634\beta$ の 0.5 倍ないし 2 倍の値に相当する $\beta_c = 0.0317$ と $\beta_c = 0.127$ の場合の WLM 当たりのリスクおよび (生涯曝露にたいする) EF を示します。これらの計算においては、曝露からの期間および到達年齢は、公称値に設定されています。小児のリスク係数を 2 倍にすれば (β から 2β へ)、WLM 当たりのリスク推計値および EF 推計値は、約 24% 増加し、それぞれ 5.4×10^{-4} から 6.7×10^{-4} および 0.14 から 0.17 へ増加します。小児期のリスク係数を 0.5β とすると、WLM 当たりの(全体の) リスクは約 12% 減少し、EF も同様に減少します。

表 2 2. WLM 当たりのリスクおよび EF 推計値の小児リスク係数への依存性

Table 22: Dependence of the risk per WLM and EF estimates on the childhood risk coefficient (β_c)

Estimate	Childhood Risk Coefficient ^a		
	$\beta_c = 0.5\beta$	$\beta_c = \beta$	$\beta_c = 2\beta$
Risk per WLM (10^{-4})	4.7	5.4	6.7
EF	0.12	0.14	0.17

^a $\beta = 0.0634$ is the risk coefficient for the scaled concentration model. The childhood risk coefficient, β_c , is the risk coefficient for exposures before the 18th birthday.

最後に、相対リスクが曝露後経過期間に依存しているという仮定に対するリスク推定値の感受性を検討します。調整濃度モデルでは、与えられた到達年齢における相対リスクは、曝露後経過期間が 25 年を過ぎると ($\theta_{25+}=0.51$)、51%の最大値でプラトーに達します。しかしながら、リスクモデルは、これらの相対リスクは 25 年以降も曝露後経過期間に応じて低下し続けるという可能性を取り入れて一般化することが可能です。仮に

$$ERR(a) = \beta(W_{5-14} + \theta_{15-24} W_{15-24} + \theta_{25-34} W_{25-34} + \theta_{35+} W_{35+}) \Phi(a)$$

ここで θ_{25-34} および θ_{35+} は 25 年から 34 年までの期間および 35 年以降の曝露後経過期間パラメータとします。これは、仮に $\theta_{25-34} = \theta_{35+}$ と仮定すれば、我々の調整濃度モデルで用いた公式に相当します。表 23 に示すように、 θ_{35+} を 50% 低下させ $\theta_{35+} = 0.5 \times \theta_{25-34} = 0.255$ とすると、推計リスク値は約 20% 小さくなります。この感受性解析結果は、モンテカルロ・シミュレーションで得られた結果に基づくリスク値のレンジ内に良く収まります。このように、調整濃度モデルは、リスクが曝露後経過期間に依存する仮想上の依存形式を取り込んではいないにもかかわらず、このモデルの不確実性は定量されている他の不確実性を上回ることはなさそうです。

表 23 相対リスクが曝露後期間に応じて低下する状態に関する仮定への WLM 当たりのリスク推計値および EF 推計値の依存性

Table 23: Dependence of the estimated risk per WLM and EF estimates on assumptions on how relative risks fall off with time-since-exposure.

Estimate	Smoking Status	Time-since-exposure coefficient ^a	
		$\theta_{35+} = 0.5 \times \theta_{25-34}$	$\theta_{35+} = \theta_{25-34}$
Risk per WLM (10^{-4})	NS	1.3	1.7
	ES	7.8	9.7
	All	4.3	5.4
EF	NS	0.21	0.26
	ES	0.10	0.12
	All	0.11	0.14

^a θ_{25-34} (equals 0.51) and θ_{35+} are time-since-exposure coefficients for the intervals 25 through 34 y and 35y or greater.

補遺 A. 年齢別既喫煙者率の推計

1990年の性別年齢階級別ESの推計値計算は以下の3段階で行われた。第1段階として、国立衛生研究所(NIH)が行った暦年1987年および1988年のES率推計値を使って1990年の白人男女のES率を演繹した。これらのNIHの推計値は、6つのNHISサーベイ結果(DHHS 1997)に基づいており、1885-89年から1965-69年までの範囲をカバーする17の出生児コホートから計算された。第2段階として、これらの推計値をOSHおよび1990年国勢調査データを使って、全男性および全女性集団(全ての人種を包含)のES率に調整した。最後に、平滑化スプライン関数を使ってスムージングを行い、各々の年齢別の率を出した。

最初の2段階のプロセスは、表A1および表A2にデータを示した。表の第3列及び第4列は、1987年と1988年の6つのNHISサーベイから推計された白人のES率である。我々は、暦年 y における各年齢階層のES率を変化率が一定との仮定の下に以下の式で演繹した。

$$p(y) = p(y_0 - 1) \cdot \left(\frac{p(y_0)}{p(y_0 - 1)} \right)^{(y - y_0)}$$

ここで $p(y)$ は暦年 y における出生コホートのES率であり、 y_0 はその年齢グループに対応したNIH喫煙率推定値をもっている最後の年をさす。我々の目的のためには、 $y=1990$ である。

例を挙げれば、1990年における20.5歳から25.5歳の階層の白人男性ES率の演繹される値は、

$$0.3705 = 0.3611(0.3611 / 0.3565)^2$$

この年齢グループに対応するNIH喫煙率推定値が得られたのは1988年であることに注目します(表A1)。すると、 $y_0=1988$ 、 $p(y_0)=0.3611$ 、 $p(y_0-1)=0.3565$ 、 $y=1990$ となるので、結果は上記の式から得られる。

次に、OSHおよび1990年国勢調査データを使って、人種を越えた全ての男性と女性集団のES率推定値が得られる。OSHでは、1990年の率は、男性で58.7%、女性で42.3%であった。1990年国勢調査データによって、表A1および表A2の5番目の列に

書かれた ES 率推定値を統合することが出来た。17 年年齢区分の ES 率の荷重平均推定値は、男性で 58.77%、女性で 46.04%となるが、これらの値は、各 17 年年齢グループの 1990 年米国国勢調査における男性と女性の割合と等しい荷重を使って得られた。各年齢グループの ES 率推定値は、以下の式で得た。

$$p_i = \left(\frac{0.587}{0.5877} \right) p_{i,whites} \text{ for males}$$

$$p_i = \left(\frac{0.423}{0.4604} \right) p_{i,whites} \text{ for females}$$

ここで、 $p_{i,whites}$ は i 番目の年齢グループの白人男性あるいは女性の ES 率を指し、 p_i は、全ての人種を含む全集団の ES 率を指す。例を挙げれば、30.5 歳から 35.5 歳の男性 ES 率は、

$$0.5285 = (0.587 / 0.5877) \times 0.5291$$

最後に、平滑化スプライン関数によって表 A3 に示す年齢別の ES 率が得られた。我々は、表 A1 および表 A2 の調整 ES 率推定値のロジットを合致させるために、Newton-Raphson 反復法 (Hastie ら、1990 参照) を用いてこれを成し遂げた。これには、MATLAB spline toolbox 手法 “spaps” をロジットに応用した。ここでロジットは、対応する年齢区分の中央値(年)の関数として導入された。これらの中央値は 23, 28,...103 などである。この手法にさらに導入した事は、1990 年国勢調査から得られた各年齢グループの生存する男性ないし女性の割合と等しい初期荷重値、および、女性 0.001 および男性 0.0003 のトレランス値である。

表 A1. 年齢グループ別男性の既喫煙者（ES）率の推計

Table A1: Ever-smoking prevalence estimates for males by age group.

Cohort (Birth year)	Age (years) on July 1, 1990	Ever-smoking prevalence (%)			
		Whites			Adjusted ^b
		1987	1988	1990 ^a	1990
1965-69	20.5-25.5	35.65	36.11	37.05	37.00
1960-64	25.5-30.5	45.41	45.53	45.77	45.72
1955-59	30.5-35.5	52.91	52.91	52.91	52.85
1950-54	35.5-40.5	59.17	59.17	59.17	59.10
1945-49	40.5-45.5	66.25	66.31	66.43	66.35
1940-44	45.5-50.5	71.46	71.20	70.68	70.60
1935-39	50.5-55.5	73.29	73.02	72.48	72.40
1930-34	55.5-60.5	74.24	73.78	72.87	72.78
1925-29	60.5-65.5	76.77	76.39	75.64	75.55
1920-24	65.5-70.5	76.18	75.60	74.45	74.36
1915-19	70.5-75.5	74.72	74.13	72.96	72.88
1910-14	75.5-80.5	71.72	70.87	69.20	69.62
1905-09	80.5-85.5	66.80	65.75	63.70	63.62
1900-04	85.5-90.5	59.67	NA ^c	56.38	56.31
1895-99	90.5-95.5	NA	NA	50.56	50.50
1890-94	95.5-100.5	NA	NA	38.97	38.92
1885-89	100.5-105.5	NA	NA	39.09	39.04

^a Extrapolated from 1987 and 1988 data, as discussed in text.

^b Adjusted so that weighted average of age-grouped prevalence estimates equals OSH prevalence estimate of 58.7%.

^c Prevalence estimates for cohorts born before 1900 were extrapolated using regression on logarithmically transformed prevalence data.

表 A2. 年齢グループ別女性の既喫煙者率（ES）の推計

Table A2: Ever-smoking prevalence estimates for females by age group.

Cohort (Birth year)	Age (years) on July 1, 1990	Ever-smoking prevalence (%)			
		Whites			Adjusted ^b
		1987	1988	1990 ^a	
1965-69	20.5-25.5	37.78	38.23	39.15	35.97
1960-64	25.5-30.5	46.51	46.60	46.78	42.98
1955-59	30.5-35.5	50.37	50.41	50.49	46.39
1950-54	35.5-40.5	47.87	48.04	48.38	44.45
1945-49	40.5-45.5	51.78	51.83	51.93	47.71
1940-44	45.5-50.5	55.77	55.60	55.26	50.77
1935-39	50.5-55.5	54.39	54.19	53.79	49.42
1930-34	55.5-60.5	53.00	52.78	52.34	48.09
1925-29	60.5-65.5	50.24	49.93	49.32	45.31
1920-24	65.5-70.5	46.34	45.92	45.09	41.43
1915-19	70.5-75.5	42.69	42.08	40.89	37.56
1910-14	75.5-80.5	34.86	33.96	32.23	29.61
1905-09	80.5-85.5	26.31	25.55	24.10	22.14
1900-04	85.5-90.5	16.64	NA ^c	14.98	13.76
1895-99	90.5-95.5	NA	NA	10.62	9.75
1890-94	95.5-100.5	NA	NA	7.00	6.43
1885-89	100.5-105.5	NA	NA	6.70	6.15

^a Extrapolated from 1987 and 1988 data, as discussed in text.

^b Adjusted so that weighted average of age-grouped prevalence estimates equals OSH prevalence estimate of 42.3%.

^c Prevalence estimates for cohorts born before 1900 were extrapolated using regression on logarithmically transformed prevalence data.

Table A3: Smoothed age-specific ES prevalence estimates for males and females.

Age	Males	Females	Age	Males	Females	Age	Males	Females
18	0.2966	0.3075	48	0.7064	0.4974	77	0.7021	0.3118
19	0.3105	0.3169	49	0.7120	0.4991	78	0.6934	0.2966
20	0.3252	0.3276	50	0.7167	0.4997	79	0.6841	0.2813
21	0.3406	0.3392	51	0.7208	0.4994	80	0.6741	0.2658
22	0.3567	0.3516	52	0.7242	0.4983	81	0.6634	0.2504
23	0.3732	0.3644	53	0.7272	0.4966	82	0.6523	0.2351
24	0.3900	0.3774	54	0.7299	0.4943	83	0.6406	0.2201
25	0.4070	0.3902	55	0.7324	0.4915	84	0.6285	0.2055
26	0.4239	0.4025	56	0.7348	0.4882	85	0.6159	0.1914
27	0.4405	0.4141	57	0.7372	0.4844	86	0.6030	0.1778
28	0.4568	0.4245	58	0.7398	0.4803	87	0.5898	0.1649
29	0.4725	0.4334	59	0.7425	0.4757	88	0.5763	0.1526
30	0.4876	0.4409	60	0.7453	0.4707	89	0.5626	0.1411
31	0.5023	0.4469	61	0.7478	0.4653	90	0.5487	0.1303
32	0.5165	0.4513	62	0.7500	0.4595	91	0.5346	0.1202
33	0.5304	0.4542	63	0.7515	0.4533	92	0.5205	0.1107
34	0.5441	0.4556	64	0.7524	0.4468	93	0.5062	0.1019
35	0.5575	0.4561	65	0.7525	0.4399	94	0.4919	0.0938
36	0.5709	0.4561	66	0.7518	0.4327	95	0.4776	0.0862
37	0.5844	0.4563	67	0.7506	0.4250	96	0.4632	0.0792
38	0.5979	0.4573	68	0.7487	0.4168	97	0.4490	0.0727
39	0.6117	0.4595	69	0.7462	0.4082	98	0.4348	0.0667
40	0.6253	0.4627	70	0.7431	0.3990	99	0.4207	0.0611
41	0.6386	0.4668	71	0.7394	0.3891	100	0.4067	0.0560
42	0.6513	0.4714	72	0.7350	0.3783	101	0.3929	0.0513
43	0.6632	0.4764	73	0.7298	0.3667	102	0.3793	0.0470
44	0.6739	0.4815	74	0.7240	0.3541	103	0.3659	0.0430
45	0.6836	0.4864	75	0.7174	0.3406	104	0.3527	0.0394
46	0.6922	0.4909	76	0.7101	0.3265	105	0.3397	0.0360
47	0.6998	0.4946						

補遺 B BEIR VI 相対リスク関数のスムージング

パート III で述べたように、BEIR VI が推奨したモデルは、過剰相対リスク(相対リスクから 1 を引いたもの)は、曝露後期間、到達年齢そして曝露率(濃度)あるいは曝露期間の何れかに依存することを明確化し、それを以下の式に表した。

$$ERR = \beta (W_{5-14} + \theta_{15-24}W_{15-24} + \theta_{25+}W_{25+})\phi_{age}v_z$$

θ パラメータは、相対リスクが曝露後期間に依存している様態を具体的に示し、 ϕ_{age} は到達年齢への依存性を表します。ほとんど全ての住居被ばくにおいては、 v_z は濃度モデルでは 1 に等しく、期間モデルでは v_z は 40 歳以降 13.6 と等しい。 β は、両方のモデルでも一定で、実効曝露 effective exposure は、 $W_{eff} = W_{5-14} + \theta_{15-24}W_{15-24} + \theta_{25+}W_{25+}$ で表され、到達年齢の連続変数である。しかしながら、BEIR VI モデルでは、到達年齢の関数である Φ が不連続なため、ERR は到達年齢 55 歳、65 歳および 75 歳で不連続となっている。到達年齢カテゴリーの <55 y、55-65 y、65-75 y、>75y に対応する Φ の値は、期間モデルではそれぞれ 1、0.57、0.34 そして 0.28 であり、濃度モデルでは 1、0.65、0.38 そして 0.22 である。

我々はモデル化した ERR を到達年齢コンポーネントである Φ を平滑化するために平滑化スプライン関数 (Fritsch & Carlson, 1980) を使って平滑化した。我々は、年齢区分 50-80 歳、55-65 歳、そして 65-75 歳において Φ の積分値が保存されるような単調な曲線、それは 40 歳、50 歳、55 歳、65 歳、75 歳、80 歳及び 90 歳の接点部分を単調な曲線であるが、その結ぶ線を見いだした。結果は表 B1 に示す。

Table B1: Spline smoothed values for ϕ^a , from the BEIR VI concentration and duration models.

Age (y)	Duration model	Concentration model	Age (y)	Duration model	Concentration model
50	1.0000	1.0000	66	0.2831	0.3277
51	0.9882	0.9888	67	0.2819	0.3154
52	0.9574	0.9599	68	0.2811	0.3055
53	0.9147	0.9197	69	0.2805	0.2971
54	0.8672	0.8752	70	0.2801	0.2896
55	0.8219	0.8329	71	0.2796	0.2822
56	0.7731	0.7892	72	0.2790	0.2742
57	0.7130	0.7377	73	0.2781	0.2647
58	0.6455	0.6808	74	0.2768	0.2530
59	0.5743	0.6211	75	0.2749	0.2383
60	0.5033	0.5610	76	0.2585	0.2124
61	0.4364	0.5031	77	0.2224	0.1743
62	0.3772	0.4498	78	0.1800	0.1344
63	0.3297	0.4038	79	0.1447	0.1028
64	0.2976	0.3674	80	0.1300	0.0900
65	0.2847	0.3432			

^a This parameter describes the dependency of the modeled excess relative risks on attained age.

補遺 C 記号と数式 (略)

補遺 D ラドン・レベルおよび喫煙状況による肺がんリスク

表 D1 に、NS、現喫煙者および一般集団毎のラドン・レベルによる肺がん脂肪リスクの推計値を示す。セクション VI. H および VI. I および第 VII 章で議論したように、推計値は相当な不確実性を含んでいる。特に、BEIR VI 報告書のモデルでは、現喫煙者の過剰相対リスクは明確化しなかったことに注意して欲しい。過剰死亡率がいくつかのケースで非常に大きかったため、ベースラインの死亡率はラドン曝露に起因する過剰リスクに調整された。

Table D1: Lifetime risk of lung cancer death by radon level for never smokers, current smokers, and the general population.

Radon Level ^a (pCi/L)	Lifetime Risk of Lung Cancer Death from Radon Exposure in Homes		
	Never Smokers	Current Smokers	General Population
20	3.6%	26.3%	10.5%
10	1.8%	15.0%	5.6%
8	1.5%	12.0%	4.5%
4	0.7%	6.2%	2.3%
2	0.4%	3.2%	1.2%
1.25	0.2%	2.0%	0.7%
0.4	0.1%	0.6%	0.2%

^a Assumes constant lifetime exposure in homes at these levels.

^b Estimates are rounded to the nearest tenth of a percent. No indication of uncertainty should be inferred from this practice.

文献

Bergen, AW, N Caporaso. Cigarette smoking. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1365-1375, 1999.

Bettega, D, P Calzolari, GN. Chiorda and L Tallone-Lombardi. A transformation of C3H 10T. cells with 4.3 MeV alpha particles at low doses: effects of single and fractionated doses. *Radiat. Res.* 131, 66-71, 1992.

Bogen, KT. Do U.S. county data disprove linear no-threshold predictions of lung cancer risk for residential radon? . A preliminary assessment of biological plausibility. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 3, 157-186, 1997.

Brenner, DJ and RK Sachs. Do low dose-rate bystander effects influence radon risks? *Inter. J. Radiat. Biol.*, 78, 598-604, 2002.

Cavallo, A. The radon equilibrium factor and comparative dosimetry in homes and mines. *Radiat. Prot. Dosim.* 92, 295-298, 2000.

Cavallo, A. Reply to D. Krewski et al. Comment on protection of residential radon lung cancer risks: the BEIR VI risk models - (letter to the editor). *Radiat. Prot. Dosim.* 102, 373, 2002.

(CDC) Centers for Disease Control, Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta, Ga. -CDC Surveillance Summaries, 43 (SS-3). Surveillance for selected tobacco use behaviors - United States, 1900-94. Nov. 18, 1994. Also available at <http://www.cdc.gov/nccdphp/osh/adstat1.htm>

(CDC) Centers for Disease Control. Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta, Ga. Cigarette smoking among adults. United States 1993. 1995.

(CDC) Centers for Disease Control. Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta, Ga.-CDC Surveillance Summaries, 49 (SS-10) Youth tobacco surveillance . United States 1998-1999. Oct. 13, 2000.

Chemaud, J, R Perraud, R Masse and J Lafuma. Contribution of animal experimentation to the interpretation of human epidemiological data, pp. 551-557 in: Proceedings of the International Conference on Radiation Hazards in Mining: Control, Measurement and Medical Aspects. M. Gomez, ed., Kingsport Press Inc., Kingsport, TN, 1981.

Cohen, BL. A test of the linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis. *Environmental Res.* 53, 193-220, 1990.

Cohen, BL. Test of the linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Phys.* 68, 157-174, 1995.

Cohen, BL. Response to Lubin's proposed explanations of our discrepancy. *Health Phys.* 75, 18-22, 1998.

Cohen, BL. Response to criticisms of Smith et al. *Health Phys.* 75, 23-28, 1998a.

Cross, FT. Invited commentary: residential radon risks from perspective of experimental animal studies. *Am. J. Epidemiol.* 140, 333-339, 1994.

Cross, FT, RF Palmer, GE Dagle, RE Busch and RL Buschbom. Influence of radon daughter exposure rate, unattachment fraction, and disequilibrium on occurrence of lung tumors. *Radiat. Prot. Dosimetry* 7, 381-384, 1984.

de Boor, C. Spline Toolbox User's Guide. The MathWorks, Inc., Natick, MA, 1998.

(DHHS) Department of Health and Human Services. A report of the Surgeon General: Reducing the Health Consequences of Smoking. 25 Years of Progress. U.S. Government Printing Office, Washington DC, 1989.

(DHHS) Department of Health and Human Services. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. *National Institutes of Health* 92-2789. 1995.

(DHHS) Department of Health and Human Services. Public Health Service and National Cancer Institute. Burns, DM , L Garfinkel, and JM Samet, editors. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control. NIH 97-4213. *Smoking and Tobacco Control Monograph* 8. U.S. GPO, Bethesda, MD, 1997.

Elkind, MM. Radon-induced cancer: a cell-based model of tumorigenesis due to protracted exposures. *Int. J. Radiat. Biol.* 66, 649-653, 1994.

(EPA) Environmental Protection Agency. Risk Assessments Methodology, Environmental Impact Statement: NESHAPS for Radionuclides. Background Information Document, Volume I. EPA 520/1-89-005. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1989.

(EPA) Environmental Protection Agency. Technical Support Document for the 1992 Citizen's Guide to Radon. EPA 400-R-92-011. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1992.

(EPA) Environmental Protection Agency. Exposure Factors Handbook. EPA/600/P-95/002/a-c. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1997.

Field, RW, BJ Smith and CF Lynch. Ecologic bias revisited, a rejoinder to Cohen's response to "Residential ²²²Rn exposure and lung cancer: Testing the linear no-threshold theory with ecologic data." *Health Phys.* 75, 31-33, 1998.

Fritsch, FN and RE Carlson. Monotonic piecewise cubic interpolation. *SIAM J. Numer. Anal.* 17, 238-246, 1980.

George, AC and AJ Breslin. The distribution of ambient radon and radon daughters in residential buildings in the New Jersey-New York area, pp. 1272-1292 in: Natural Radiation Environment III, TF Gessell and WM Lowder, eds., U.S. DOE, 1980.

Goldsmith, JR. The residential radon-lung cancer association in U.S. Counties: a commentary. *Health Physics.* 76, 553-557, 1999.

Greenland, S and J Robins. Review and commentary: Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fraction. *Am. J. Epidemiol.* 128, 1185-97, 1988.

Greenland, S and J Robins. Invited commentary: Ecologic studies . biases, misconceptions and counterexamples. *Am. J. Epidemiol.* 139, 747-760, 1994.

Hastie, TJ and RJ Tibshirani. Generalized Additive Models. Chapman and Hall, New York, 1990, p.96-98.

Hill, CK, FJ Buonoguro, CP Myers, A Han and MM Elkind. Fission-spectrum neutrons at reduced dose rate enhance neoplastic transformation. *Nature* 298, 67-68, 1992.

Hopke, PK, B Jensen, CS Li, N Montassier, P Wasiolek, AJ Cavallo, K Gatsby, RH Socolow, AC James. Assessment of the exposure to and dose from radon decay products in normally occupied homes. *Environ. Sci. Technol.* 29, 1359-1364, 1995.

Hornung, RW and TJ Meinhardt. Quantitative risk assessment of lung cancer in U.S. uranium miners. *Health Phys.* 52, 417-430, 1987.

(ICRP) International Commission on Radiological Protection. Protection Against Radon-222 at Home and at Work. ICRP Publication 65. Pergamon, Tarrytown, NY, 1993.

Israeli, M. Deposition rates of Rn progeny in houses. *Health Phys.* 49, 1069-1083, 1985.

James, AC. Dosimetry of radon and thoron exposures: Implications for risks from indoor exposures. Pp. 167-198 in: Indoor Radon and Lung Cancer: Reality or Myth, FT Cross ed., Battelle Press, Columbus, Ohio, 1992.

James, AC, A Birchall, and GH Akabani. Comparative Dosimetry of BEIR VI Revisited. *Radiat*

Prot Dosim. 108, 3-26, 2004.

Krewski, D, JH Lubin, JM Samet, PK Hopke, AC James, KP Brand. Projection of residential radon lung cancer risks: The BEIR VI risk models - (Letter to the editor) . *Radiat. Prot. Dosim.* 102, 371-3, 2002.

Lubin, JH. On the discrepancy between epidemiologic studies in individuals of lung cancer and residential radon and Cohen's ecologic regression. *Health Phys.* 75, 4-10, 1998.

Lubin, JH. Rejoinder: Cohen's response to "On the discrepancy between epidemiologic studies in individuals of lung cancer and residential radon and Cohen's ecologic regression." *Health Phys.* 75, 29-30, 1998a.

Lubin, JH. The influence of residential radon exposure on the estimation of exposure-response trends for lung cancer in underground miners exposed to radon. *Radiat. Res.* 150, 259-261, 1998.

Lubin, J. DISCUSSION: Indoor radon and risk of lung cancer. *Radiat. Res.* 151, 105-106, 1999.

Lubin, JH and JD Boice, Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 89, 49-57, 1997.

Lubin, JH, JD Boice Jr., C Edling, RW Hornung, G Howe, E Kunz, RA Kusiak, HI Morrison, EP Radford, JM Samet, M Tirmarche, A Woodward, SX Yao and DA Pierce. Radon and Lung Cancer Risk: A Joint Analysis of 11 Underground Miners Studies. National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 94-3644. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC, 1994.

Luebeck, EG, WF Heidenreich, WD Hazelton, HG Paretzke and SH Moolgavkar. Biologically based analysis of the data for the Colorado uranium miners cohort: Age, dose and dose-rate effects. *Radiat. Res.* 152, 339-351, 1999.

Malarcher, AM, J Schulman, LA Epstein, MJ Thun, P Mowery, B Pierce, L Escobedo, and GA Giovino. Methodological Issues in Estimating Smoking-attributable Mortality in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 152, 573-584, 2000.

Moolgavkar, SH and A Knudson. Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 1037-1052, 1981.

Moolgavkar, SH and EG Luebeck. Two-event model for carcinogenesis: Biological, mathematical, and statistical considerations. *Risk Analysis* 10, 323-341, 1990.

Marcinowski, F, RM Lucas and WM Yeager. National and regional distributions of airborne radon concentrations in U.S. homes. *Health Phys.* 66, 699-706, 1994.

(NAS) National Academy of Sciences. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR IV. National Academy Press, Washington, DC, 1988.

(NAS) National Academy of Sciences. Comparative Dosimetry of Radon in Mines and Homes. National Academy Press, Washington, DC, 1991.

(NAS) National Academy of Sciences. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI National Academy Press, Washington, DC 1999.

(NCHS) National Center for Health Statistics. Vital Statistics Mortality Data, Detail, 1989. NTIS order number of datafile tapes: PB92-504554. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Hyattsville, Md., 1992.

(NCHS) National Center for Health Statistics. Vital Statistics Mortality Data, Detail, 1990. NTIS order number of datafile tapes: PB93-504777. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Hyattsville, Md., 1993a.

(NCHS) National Center for Health Statistics. Vital Statistics Mortality Data, Detail, 1991. NTIS order number of datafile tapes: PB93-506889. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Hyattsville, Md., 1993b.

(NCHS) National Center for Health Statistics. U.S. Decennial Life Tables for 1989-91. Vol. 1, No. 1. DHHS, PHS-98-1150-1. United States Life Tables. Public Health Service, Washington, DC, 1997.

Nelson, CB, JS Puskin and DJ Pawel. Adjustments to the baseline lung cancer mortality for radon-induced lung cancers in the BEIR VI risk models. *Radiat Res*, 156, 220-221, 2001.

(NJDEP) New Jersey Department of Environmental Protection. Highlights of the Statewide Scientific Study of Radon, New Jersey Department of Environmental Protection, Trenton, 1989.

Porstendorfer, J and A Reineking. Radon: Characteristics in Air and Dose Conversion Factors. *Health Phys.* 76, 300-305, 1999.

Puskin, JS. Smoking as a confounder in ecologic correlation of cancer mortality rates with average county radon levels. *Health Phys.* 84, 526-532, 2003.

Rogers, RG and Powell-Griner EP. Life expectancies of cigarette smokers and nonsmokers in the United States. *Social Science in Medicine* 32, 1151-59, 1991.

(SAB) Science Advisory Board. An SAB Advisory: Assessing Risks from Indoor Radon. An advisory prepared by the Radiation Advisory Committee (RAC) on Proposed EPA Methodology for Assessing Risks from Indoor Radon (EPA-SAB-RAC-ADV-99-010), Washington, DC, 1999

(SAB) Science Advisory Board. An SAB Report: Assessment of Risks in Homes. Review of the Draft Assessment of Risks from Radon in Homes by the Radiation Advisory Committee (RAC) of the Science Advisory Board (EPA-SAB-EC-00-010), Washington, DC,

Samet, JM, DR Pathak, MV Morgan, DB Coultas, DS James and WC Hunt. Silicosis and lung cancer risk in underground uranium miners. *Health Phys.* 61, 745-752, 1994.

Smith, BJ, RW Field and CF Lynch. Residential ²²²Rn exposure and lung cancer: Testing the linear no-threshold theory with ecologic data. *Health Phys.* 75, 11-17, 1998.

Thompson, DE, K Mabuchi, E Ron, M Soda, M Tokunaga, S Ochikubo, S Sugimoto, T Ikeda, M Terasaki, S Izumi and DL Preston. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid Tumors, 1958-1987. *Radiat. Res.* 137, S17-S67, 1994.

Tsang, AM and NE Klepeis. Results Tables from a Detailed Analysis of the National Human Activity Pattern Survey (NHAPS) Response. Draft report prepared for the U.S. Environmental Protection Agency by Lockheed Martin, 1996.

U.S. Census. 1990 Census data: Database C905TF3C1 from:
<http://venus.census.gov/cdrom/lookup/1040151632>

Xuan, XZ, JH Lubin, JY Li and WJ Blot. A cohort study in southern China of workers exposed to radon and radon decay products. *Health Phys.* 64, 120-131, 1993.

Zang, EA and EL Wynder. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 183-192, 1996.