

図 1 3 a. 石綿曝露に関する各知識の十分さ

(そう思う:2、まあ思う:1、どちらでもない:0、あまり思わない:-1、思わない:-2 で算出し、各項目を相対評価)

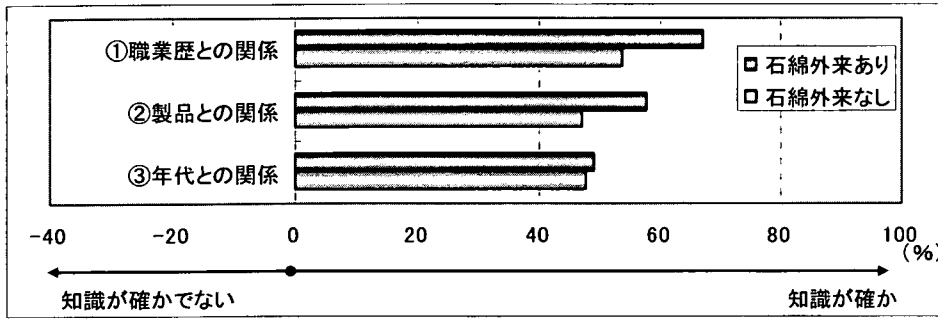
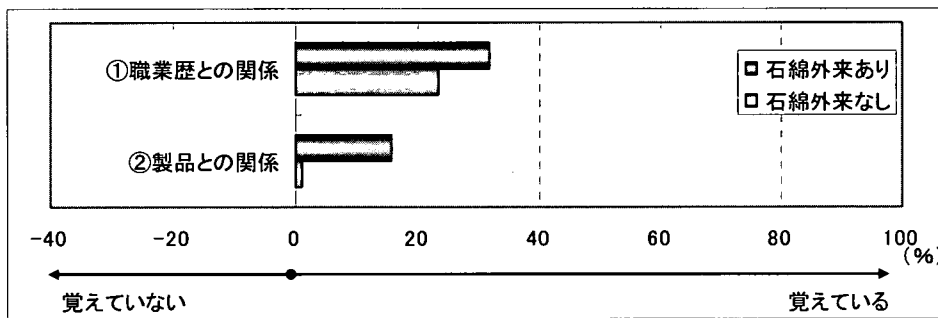


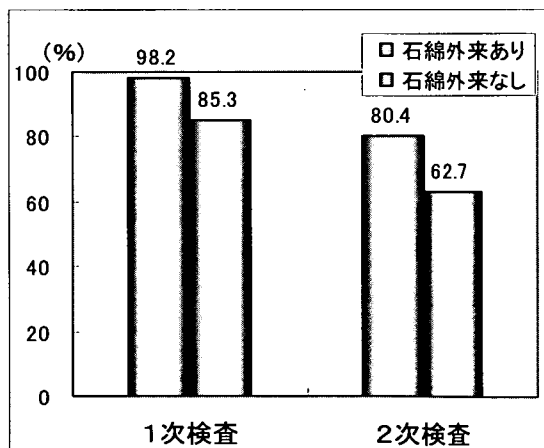
図 1 3 b. 石綿曝露に関する受診者の記憶の十分さ

(そう思う:2、まあ思う:1、どちらでもない:0、あまり思わない:-1、思わない:-2 で算出し、各項目を相対評価)



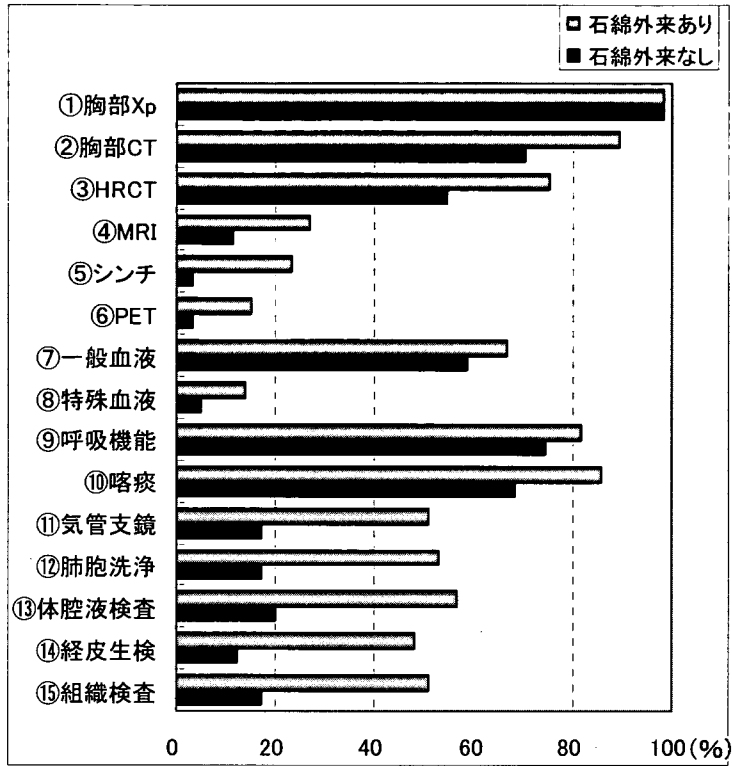
- 石綿外来等担当医の石綿曝露に関する知識は概ね良好だが、受診者の記憶は不確かな面もあるようだ。石綿関連疾患は数十年におよぶ長い潜伏期間を有するため、過去の曝露情報をいかに受診者から引き出すかが問診の場での鍵であり、問診時間に短時間しか割けないことを考慮すると、問診票の活用・修正はもちろんのこと、ひいては問診支援システムの導入も一考に価すると思われる。

図 1 4. 1次・2次検査の実施率



- 「石綿外来あり」の方が、1次・2次検査ともに実施率が高い傾向にある。

図 15. 各検査項目の実施率



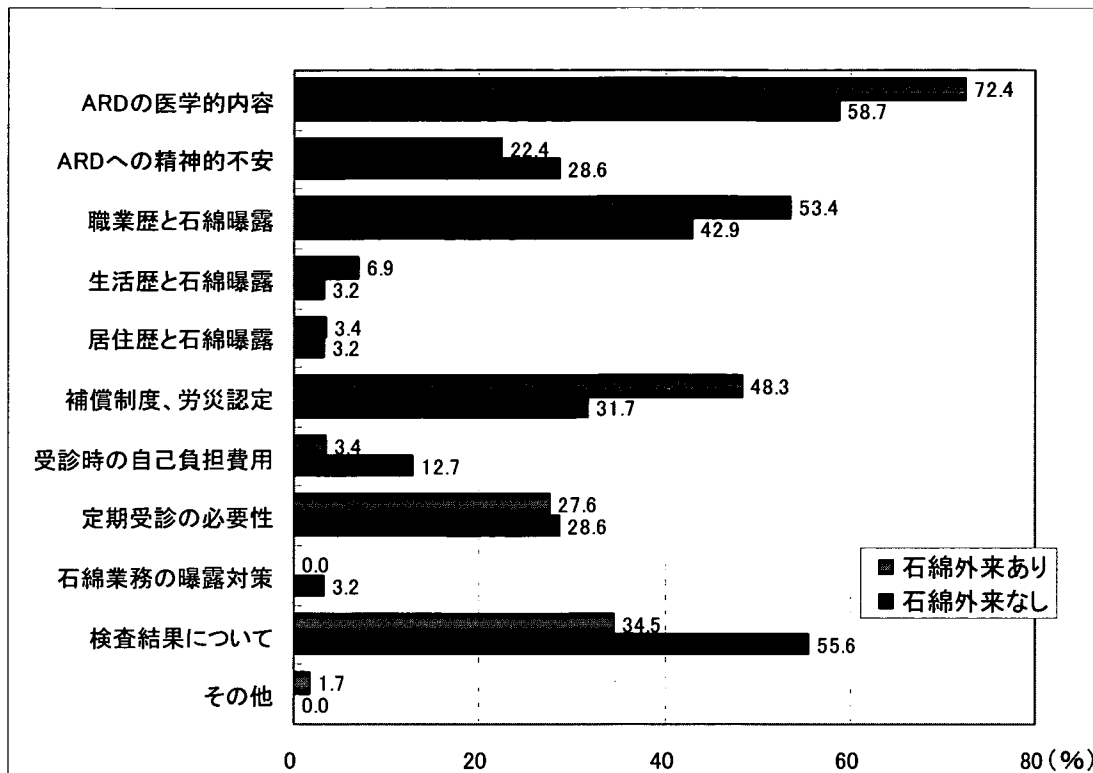
- 胸部 X 線、喀痰検査の他に、胸部 CT、呼吸機能検査、HRCT、一般血液検査の実施率が高い。
- 「石綿外来あり」の方が、全体的に精密検査の実施率が高く、侵襲のある検査ではその差が大きいことがわかる。

図 1 6. 各検査項目の各検査段階での実施率



- ・ 図 1 6 は、各検査項目を実施する場合、1次検査・2次検査・その他状況に応じて、3段階のうち、どの段階で実施するかを割合で示したものである（各検査の実施率は図 1 5 参照）。
- ・ 石綿外来の有無を問わず、胸部 X 線・一般血液検査・呼吸機能は 1 次検査で、胸部 CT・HRCT・喀痰検査は 2 次検査で実施する割合が高いが、「石綿外来あり」では、胸部 CT や HRCT といった精密画像検査を 1 次検査から行う割合が比較的高いことがわかる。これは、石綿外来受診者の石綿曝露リスクが相対的に高いことが誘因となっている可能性が考えられる。

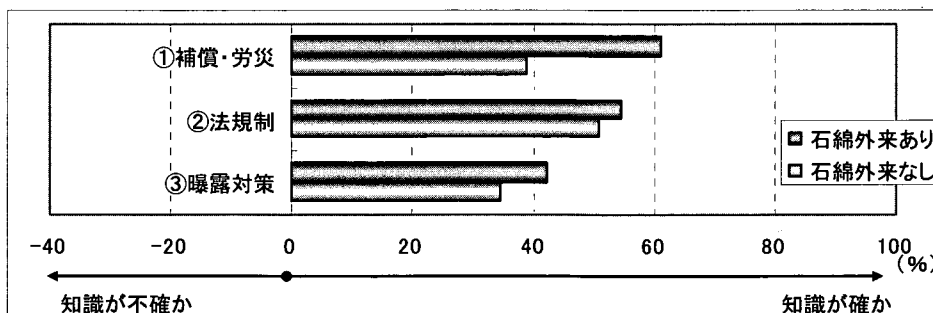
図 17. 受診者からの相談内容で多いもの（最大3つまで選択）



- ・ 石綿外来の有無を問わず、ARD（石綿関連疾患）、職業歴と石綿曝露、補償精度・労災認定、検査結果についての相談が多いことがわかる。
- ・ 職業歴と石綿曝露、補償制度・労災認定は直接的な臨床医学的知識とは異なるが、前者は図 1 3 a より、後者は次の図 1 8 より各担当医の知識は概ね良好であることがうかがえる。ただし、後述の図 2 0 では、「石綿外来なし」において、補償・労災に関して苦慮している傾向にあるので、よく聞かれる事柄についてはQ&Aのようなものを準備しておくともよいかもしれない。

図 1 8. 石綿関連の知識の十分さ

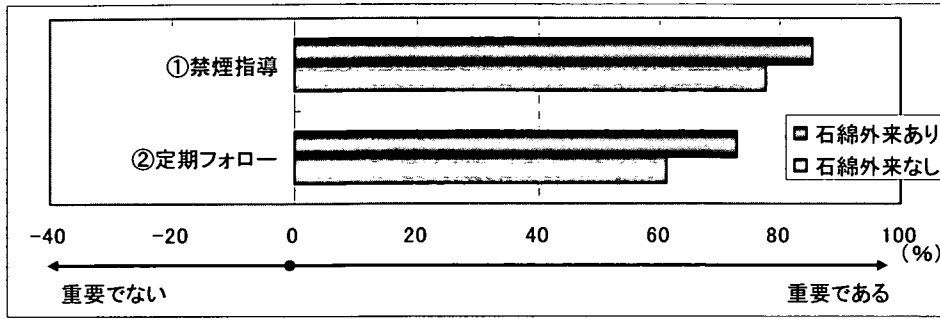
（そう思う:2、まあ思う:1、どちらでもない:0、あまり思わない:-1、思わない:-2 で算出し、各項目を相対評価）



- ・ 全体的に各知識は良好であり、「石綿外来あり」の方が評価は高い傾向にある。
- ・ 図 1 3 a（石綿曝露に関する知識を単独で尋ねた結果）と比べると、曝露対策に関する知識は低めの結果となったが、おそらく補償や法規制の知識と相対的に比較して回答したことに起因すると思われた。

図19. 石綿曝露者への各対応の重要性

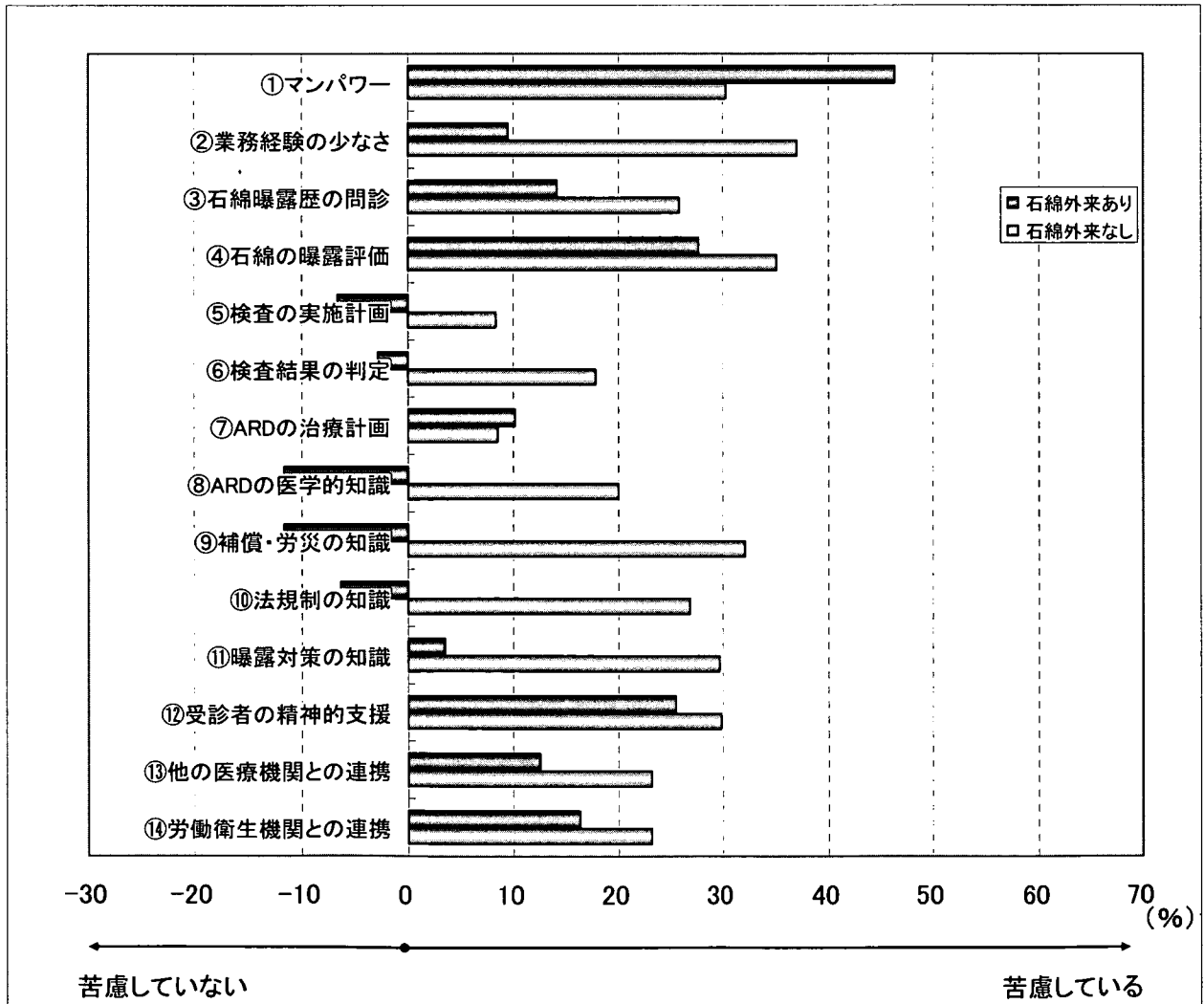
(そう思う:2、まあ思う:1、どちらでもない:0、あまり思わない:-1、思わない:-2 で算出し、各項目を相対評価)



- 禁煙指導・定期フォローともに重要と考えている割合は高く、それぞれ、石綿曝露と喫煙の肺がんへの相乗効果や石綿関連疾患の長い潜伏期間が主な判断根拠と思われる。ただし、図7より「石綿外来なし」のフォローアップ体制は3割程度であり、担当医の思いと施設の体制に乖離が存在している。

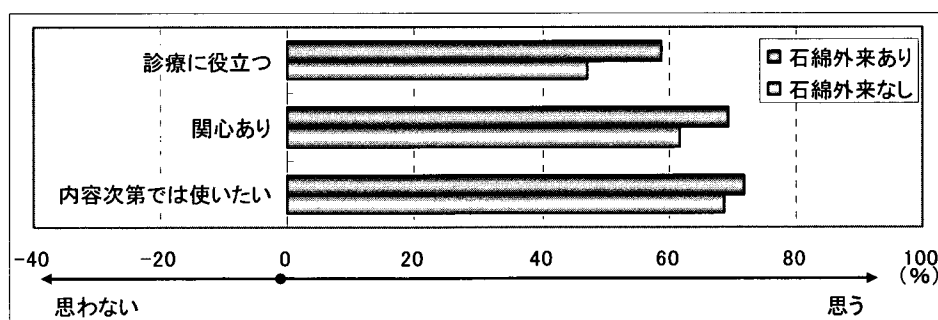
図20. 石綿外来・健診業務で苦慮すること

(そう思う:2、まあ思う:1、どちらでもない:0、あまり思わない:-1、思わない:-2 で算出し、各項目を相対評価)



- ・ マンパワー不足は石綿外来実施機関で顕著に実感されている。診断・治療・労災補償等の仕事が多岐にわたることが原因と思われる。国を挙げた人的支援や石綿外来の実施体制の効率化等が必要と思われる。
- ・ 石綿の曝露評価については、石綿外来の有無を問わず苦慮している傾向にある。石綿診療現場は、受診者から過去の石綿曝露歴を引き出すだけでなく、適切な曝露評価を行い、近い将来における発症リスクを評価することが求められているが、石綿診療経験の浅い担当医が大半である。石綿曝露評価や石綿関連疾患の発症リスク評価に対するツールの開発が期待される。
- ・ 石綿業務の経験不足で苦慮している傾向は、特に「石綿外来なし」で目立つ。図3・図5より、「石綿外来なし」の方が業務機会も少なく、経験年数も短い傾向にあることと関連していると思われる。石綿健診の質を高めるような施策が望まれる。
- ・ 労災補償や法規制については、「石綿外来なし」で苦慮している傾向にある。図18では、知識は概ね良好との評価であり、矛盾が生じている。
- ・ 受診者の精神的支援については、石綿外来の有無を問わず苦慮している傾向にある。代表的な石綿関連疾患である中皮腫が予後不良であることが原因の1つと考えられる。各担当医の専門科が内科や放射線科が主であることから、リエゾン医療として精神科医も石綿診療の支援体制に加わっていくことが必要と考えられる。
- ・ 他の医療機関や労働衛生機関との連携については、石綿外来の有無を問わず苦慮している傾向にある。「石綿外来あり」であっても治療体制のある施設は5割に満たないことから（図8）、治療が必要な病状であれば、必然的により高度な専門機関へ紹介していかなければならない。その点において、石綿診療機関の施設レベルのリスト情報が有用ではないかと考えられる。

図21. 石綿問診支援システムについて



- ・ 石綿問診支援システムのニーズは高く、言い換えれば、石綿診療現場は苦慮しながら問診を行っていると考えられた。
- ・ 県レベルで各医療機関で石綿の間診票を統一して使用する動きもあるようだ。これは、問診の質にばらつきをなくし、2度手間を防ぐという効果が期待できると考えられる。以上を踏まえると、石綿外来においても国レベルで統一した問診票を作成することは大きな意義があるように思われる。

### 3-2. 成果としての論文 (投稿準備中)

#### 4. わが国の将来の中皮腫発生を予測するためのモデル構築

##### ーアスベスト曝露による発がん危険度に関するデータ解析のためのコンピュータプログラム (CANDY)の開発ー

研究分担者 広島大学原爆放射線医科学研究所  
計量生物研究分野 大瀧 慈  
富田 哲治

##### 4-1. はじめに

本研究は、アスベストの曝露とその後における中皮腫や肺がんの発生危険度との定量的関係の解明を目指す一環のものである (e.g. Lin et al., 2007). 今回、多段階発がん仮説 (Muller, 1951, Noldling, 1953, Armitage and Doll, 1954, Vogelstein, 1988) に基づきポアソン過程を用いたモデルをコホートデータに適用する場合を想定し、アスベストと喫煙については“区間曝露”を仮定した場合のデータ解析を行うためのコンピュータプログラム (CANDY) を開発した。

##### 4-2. アスベストと喫煙の区間曝露に対応した発がん数理モデル

本節では、Armitage-Doll らの多段階発がん仮説に基づき、ある一定の強度のアスベストにある一定期間に曝露された場合の、その後の発がん危険度のための数理モデルを記述する。

腫瘍の前臨床期間の長さ  $w (> 0)$  を一定値とすると、時刻  $b$  (年単位) で生まれ年齢  $a$  から年齢  $e$  までの期間に一定強度  $c$  のアスベスト曝露を受けたヒトの時刻  $t$  (そのときの年齢は  $y = t - b > \max \{e, w\}$ ) での (中皮腫) 罹患に関する相対危険度は次式で表現されるものとする、

$$h(t, b, a, e, c, s | \theta) = \{1 + \beta c(e - a)\} \left[ 1 + \beta c(e - a) \left\{ 1 - \frac{e + a}{2(t - b - w)} \right\} + \frac{\gamma S}{t - b - w} \right]^{k-1}, \quad (1)$$

ただし、 $S$  は年齢  $y - w$  までの累積喫煙量 (なお、モデル(1)においては観察終了時点の近傍では非喫煙状況を仮定している)、 $\theta = (\beta, \gamma)'$  は未知の母数ベクトルであり、 $\beta$  はアスベスト曝露による発がん危険度への影響を表す母数、 $\gamma$  は喫煙の影響を表す母数である。このモデル(1)は、拡張型 Armitage-Doll モデル (Ohtaki, 1981, Ohtaki et al. 1985, 2001, Izumi and Ohtaki 2007, Pierce and Veath, 2003) の特別なものとして導かれるモデルである。アスベスト曝露の影響は累積的であり、喫煙などによる通常の曝露の場合とは異なった曝露強度の時間変動パターンを持つことが想定される。図1を参照のこと。拡張型 Armitage-Doll モデルに関する数理的詳細については、大瀧 (2007) で論じられている。

いま、観察データ  $\{(t_i, b_i, a_i, e_i, c_i, s_i) | i = 1, \dots, n\}$  において、 $m$  人の罹患者が存在しており、その発生時刻に関して  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(m)}$  であり、それぞれの時点でのリスク集合を  $R_{(i)}$ ,  $i = 1, \dots, m$ , とする。このとき、部分尤度法 (Cox, 1972) を適用すると、その部分尤度関数は

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^m \frac{h(t_{(i)}, b_{(i)}, a_{(i)}, e_{(i)}, c_{(i)}, s_{(i)} | \theta)}{\sum_{j \in R_{(i)}} h(t_{(i)}, b_j, a_j, e_j, c_j, s_j | \theta)}, \quad (2)$$

で与えられる。図2を参照のこと。未知母数ベクトル $\theta$ は式(2)で定められる尤度 $L(\theta)$ を最大化させることにより最適化される。

#### 4-3. コンピュータプログラム

拡張型数理モデル(1)を用いて、コホートデータの解析を実行するためのコンピュータプログラム CANDY (Ver1.0) を開発した。データファイルは、CSV形式のテキストファイルに対応している。解析に必要な変数は、以下の通りである。

- [I] IDN : 個体識別番号
- [B] Birth Time : 個体の出生時点 (yy/mm/dd 形式)
- [T] Event Time : イベント発生時点 (yy/mm/dd 形式)
- [A] Age at Beginning of Exposure : 曝露開始時年齢
- [E] Age at End of Exposure : 曝露終了時年齢
- [C] Intensity of Exposure : 一定強度の曝露量
- [S] Smoking : 累積喫煙量
- [R] Status of Event : 観察終了事由を表すダミー変数 (罹患の場合 1、それ以外は 0)
- [N] No Use : 解析で使わない変数

本プログラムを実行するに際して、プログラム起動直後の初期画面において、各変数に対して上記の [I] □ [N] のうちのどれかを入力し指定する。なお、[Q]を入力すると、変数指定の最初からやり直しとなる。図3を参照のこと。

次に、多段階発がん仮説のステージ数 [k] の値を入力する。[-1]を入力することでkの値も最適化の対象とされる。本プログラムでは、腫瘍の前臨床期間の長さは一定 (w = 5.0 年) としている。

#### REFERENCES

- Armitage, P. and Doll, R. (1954). The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British Journal of Cancer* **8**, 1-12.
- Cox D. R. (1972): Regression models and life tables. *Journal of Royal Statistics Society* **B34**, 187-220.
- Izumi, S. and Ohtaki, M. (2007). Incorporation of inter-individual heterogeneity into the multistage carcinogenesis model: approach to the analysis of cancer incidence data. *Biometrical Journal* (in press)
- Lin R.-T., Takahashi, K., Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, Chan C-C, Wen C-P, Furuya S, Higashi T, Chien L-C, Ohtaki M: Ecological relation between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: a global analysis. *The Lancet* **369**, 2007



Muller, H.J. (1951). Radiation damage to the genetic material. *Science in Progress* **7**, 1-93.

Nordling, C.O. (1953). A new theory of the cancer inducing mechanism. *British Journal of Cancer* **7**, 68-72.

Ohtaki, M. (1981). An approximation of the left tail of a distribution for waiting time in an irreversible point process. *Journal of Japan Statistical Society* **11**, 111-118.

Ohtaki, M., Fujita, S., Hayakawa, N., Kurihara, M. and Munaka, M. (1985). The age distribution of human adult cancer and an initiation-manifestation model for carcinogenesis. *Japanese Journal of Clinical Oncology* **15**, S325-343.

Ohtaki, M. and Niwa, O. (2001). A mathematical model of radiation carcinogenesis with induction of genomic instability and cell death. *Radiation Research* **156**, 672-677.

大瀧 慈 (2007). 発がんの数理モデル, 特集・統計科学のすすめ [その 1], 数学セミナー, 日本評論社, 2007 年 2 月号, 33-39.

Pierce, D.A. and Vaeth, M. (2003). Age-time patterns of cancer to be anticipated from exposure to general mutagens. *Biostatistics* **4**, 231-248.

Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., Kern S.E., Preisinger, A.C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smits, A.M. Bos J.L. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine* **319**, 525-532.

4-4. 付録：解析プログラム(CANDY Ver1.0)のソースコード (Pascal 言語)

Feb. 21, 2008/02/21 版

```
program CANDY;

{$APPTYPE CONSOLE}

uses
  Windows, Messages, SysUtils, Variants, Classes, Graphics,
  Controls, Forms, Dialogs, StdCtrls, SpiderOp, Math, DistOp;

var
  DataFileName, St :String;
  LSt :TStringList;
  F :TextFile;
  cl, cB, cT, cA, cE, cC, cS, cR, N, NParam, i, j, h, hsize, FixK :Integer;
  B, T :array of TDate;
  A, E, C :array of Extended;
  S, R :array of Integer;
  LL, LLO, LB95, UB95, TT :Extended;
  Param, LBP, UBP, MLE :TParam;
label
  LBL1, LBL2;

// アスベスト累積曝露量
function DE(const B, T:TDate;const A, E, C:Extended;const w:Integer):Extended;
var
  age, temp :Extended;
begin
  age:=(T-B)/365;
  if C=0 then begin
    temp:=0;
  end else begin
    if age-w<=A then temp:=0
    else if (A<age-w)and(age-w<=E) then temp:=sqr(age-A)*C/2
    else temp:=sqr(E-A)*C/2+(a-w-E)*C*(E-A);
  end;
  result:=temp;
end;

function Cur(const B, T:TDate;const A, E, C:Extended;const w:Integer):Extended;
var
  age, temp :Extended;
begin
  age:=(T-B)/365;
  if C=0 then begin
    temp:=0;
  end else begin
    if age-w<=A then temp:=0
```

```

    else if (A<age-w)and(age-w<=E) then temp:=(age-A)*C
    else temp:=(E-A)*C;
end;
result:=temp;
end;

// 対数部分尤度
function funcLPL(const NumParam:Integer;
                 var Param:TParam):Extended;
var
    i, j, w :Integer;
    k, bE, bS, LogPL, hi, RH, hj, DEi, DEr, ci, cr :Extended;
begin
    k:=Param[1];
    bE:=Param[2];
    bS:=Param[3];
    w:=5.0;

    LogPL:=0;
    for i:=1 to N do begin
        if R[i]=0 then continue;
        ci:=cur(B[i], T[i], A[i], E[i], C[i], w);
        DEi:=DE(B[i], T[i], A[i], E[i], C[i], w);
        hi:=(1+bE*ci+bE*S[i])*Power((T[i]-B[i])/365+bE*DEi+bS*S[i], k-1);
        RH:=0;
        for j:=1 to N do begin
            if T[j]>=T[i] then begin
                cr:=cur(B[j], T[i], A[j], E[j], C[j], w);
                DEr:=DE(B[j], T[i], A[j], E[j], C[j], w);
                hj:=(1+bE*cr+bS*S[j])*Power((T[i]-B[j])/365+bE*DEr+bS*S[j], k-1);
                RH:=RH+hj;
            end;
        end;
        LogPL:=LogPL+Ln(hi)-Ln(RH);
    end;
    Result:=LogPL;
end;

begin
    // データファイル
    Writeln(' CANDY Ver1.0 ');
    Writeln(' ----- ');
    Write(Format(' %-22s : ', ['Data file name']));
    Readln(DataFileName);
    Writeln(' ----- ');
    Writeln(' I : IDN ');
    Writeln(' B : Birth Date [yy/mm/dd] ');
    Writeln(' T : Event Date [yy/mm/dd] ');

```

```

WriteLn(' A : Age at Exposure ');
WriteLn(' E : Age at End of Exposure ');
WriteLn(' C : Intensity on Exposure ');
WriteLn(' S : Smoking ');
WriteLn(' R : Status of Event ');
WriteLn(' N : No Use ');
WriteLn(' Q : Quit ');

```

```
// 変数指定と読み込み
```

```
AssignFile(F, DataFileName);
```

```
Reset(F);
```

```
LSt:=TStringList.Create;
```

```
try
```

```
  ReadLn(F, St);
```

```
  LSt.CommaText:=St;
```

```
  LBL1:
```

```
  cC:=-9;
```

```
  WriteLn(' -----');
```

```
  for i:=0 to LSt.Count-1 do begin
```

```
    LBL2:
```

```
    Write(Format(' [%2d] %-20s: ', [i+1, LSt[i]]));
```

```
    ReadLn(St);
```

```
    if (St=' I') or (St=' i') then cI:=i
```

```
    else if (St=' B') or (St=' b') then cB:=i
```

```
    else if (St=' T') or (St=' t') then cT:=i
```

```
    else if (St=' A') or (St=' a') then cA:=i
```

```
    else if (St=' E') or (St=' e') then cE:=i
```

```
    else if (St=' C') or (St=' c') then cC:=i
```

```
    else if (St=' S') or (St=' s') then cS:=i
```

```
    else if (St=' R') or (St=' r') then cR:=i
```

```
    else if (St=' Q') or (St=' q') then goto LBL1
```

```
    else goto LBL2;
```

```
  end;
```

```
  WriteLn(' -----');
```

```
  Write(Format(' %s = ', ['Number of Stage: k (Auto:-1)']));
```

```
  ReadLn(St);
```

```
  FixK:=StrToInt(St);
```

```
  WriteLn(' -----');
```

```
  //
```

```
  N:=0;
```

```
  while not eof(F) do begin
```

```
    ReadLn(F, St);
```

```
    LSt.CommaText:=St;
```

```
    //
```

```
    Inc(N);
```

```
    SetLength(B, N+1);
```

```
    SetLength(T, N+1);
```

```
    SetLength(A, N+1);
```

```

SetLength(E, N+1);
SetLength(C, N+1);
SetLength(S, N+1);
SetLength(R, N+1);
//
B[N]:=StrToDate(LSt[cB]);
T[N]:=StrToDate(LSt[cT]);
A[N]:=StrToFloat(LSt[cA]);
E[N]:=StrToFloat(LSt[cE]);
if cC=-9 then C[N]:=1 else C[N]:=StrToFloat(LSt[cC]);
S[N]:=StrToInt(LSt[cS]);
R[N]:=StrToInt(LSt[cR]);
end;
finally
CloseFile(F);
LSt.Free;
end;

// パラメータ設定
NParam:=3;
if FixK=-1 then begin
LBP[1]:=3; UBP[1]:=8; Param[1]:=5;
end else begin
LBP[1]:=FixK; UBP[1]:=FixK; Param[1]:=FixK;
end;
LBP[2]:=0; UBP[2]:=20; Param[2]:=1;
LBP[3]:=0; UBP[3]:=5; Param[3]:=1;

// Spider による最適化
Spider(funcLPL, NParam, Param, LBP, UBP, 'Spider.txt');
LL:=funcLPL(NParam, Param);
for i:=1 to NParam do MLE[i]:=Param[i];

// 結果出力
Writeln(' ');
Writeln(' ----- ');
Writeln(Format(' %9s %10s, %10s, %10s', [' ', 'Estimate', 'LB95', 'UB95']));
Writeln(' ----- ');
for i:=1 to NParam do begin
hsize:=100;
h:=1;
repeat
for j:=1 to NParam do Param[j]:=MLE[j];
inc(h);
Param[i]:=MLE[i]-h/hsize;
LLO:=funcLPL(NParam, Param);
TT:=-2*(LLO-LL);
if TT<=0 then continue;

```

```

until 1-ProbChiSquare(1, TT)<0.05;
LB95:=Param[i];
repeat
  for j:=1 to NParam do Param[j]:=MLE[j];
  inc(h);
  Param[i]:=MLE[i]+h/hsize;
  LLO:=funcLPL(NParam, Param);
  TT:=-2*(LLO-LL);
  if TT<=0 then continue;
until 1-ProbChiSquare(1, TT)<0.05;
UB95:=Param[i];
WriteLn(Format('  Param[%d], %10.3f, %10.3f, %10.3f', [i, MLE[i], LB95, UB95]));
end;
WriteLn(' -----');
WriteLn(Format('  LogPL = %10.3f', [LL]));

ReadLn;
end.

```

- 【区間曝露】  
喫煙習慣のような、ある時点から一定量の曝露が続いている場合。
- 【蓄積型曝露】  
アスベストのような蓄積型曝露。

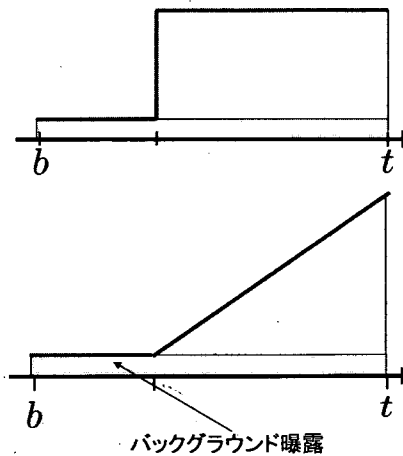


図 1. 曝露の種類別曝露強度関数のパターン

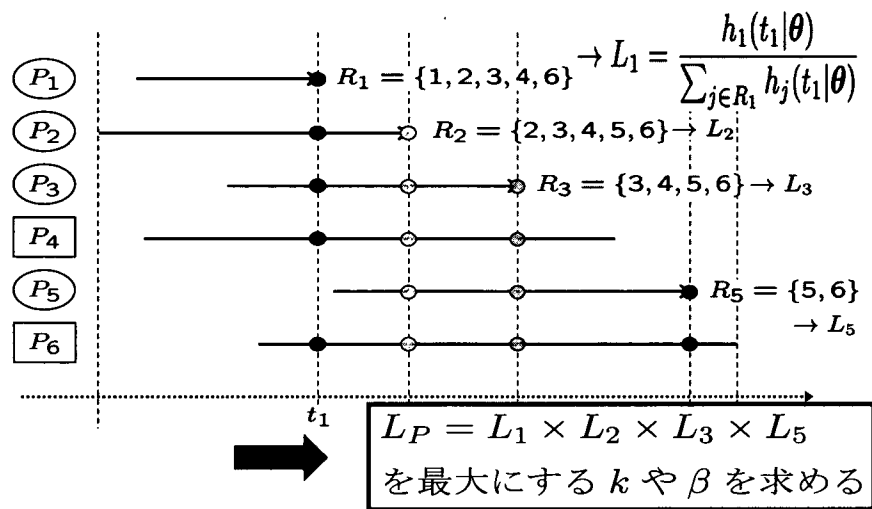


図 2. リスク集合と部分尤度合法の概念図



図 3. コンピュータソフトウェア (CANDY) での解析初期設定画面

原著リスト (大瀧 慈) 2005 年度～2007 年度

1. Hiyama, E., Sugimoto, T., Fukuzawa, M., Hayashi, Y., Sasaki, F., Sugiyama, X., Kondo, S., Tajiri, T., Yoneda, A., Iehara, T., Akazawa, K., Ohtaki, M. : Screening at 6 months of age reduced neuroblastoma incidence and mortality at elder age: Population based cohort study in Japan. *Lancet* (in press).
2. Fumoto, S., Shimokuni, T., Tanimoto, K., Hiyama, K., Otani, K., Ohtaki, M., Hihara, J., Yoshida, K., Hiyama, E., Noguchi, T., and Nishiyama, M.: Selection of a novel drug-response predictor in esophageal cancer: A novel screening method using microarray and identification of IFITM1 as a potent marker gene of CDDP response. *International Journal of Oncology* (in press)
3. Enomoto, Y., Ushijima, M., Miyata, S., Matsuura, M., Ohtaki, M.: Inference on biological mechanisms using an integrated phenotype prediction model. *Hiroshima Journal of Medical Sciences* (in press).
- 4. Izumi, S. and Ohtaki, M. (2007). Incorporation of inter-individual heterogeneity into the multistage carcinogenesis model: approach to the analysis of cancer incidence data. *Biometrical Journal*. **49**(4), 539-550, 2007
5. Otani K, Hiyama K., Satoh, K, Shimamoto, T., Mohamad D., Ando, M., Tonda, T., Kohda, M., OKazaki, Y., Nishiyama, M., Hiyama, E. and Ohtaki, M.: A mathematical model for Affymetrix Genechip probe level data *JP Journal of Biostatistics*. **1** (3), 283 – 306, 2007.
6. Zhu, L-X., Ohtaki M, Li, Y.: On hybrid methods of Inverse Regression-Based Algorithms. *Comp. Stat. and Data Anal*. **51**, 2621-2635, 2007.
- 7. Lin R.-T., Takahashi, K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, Chan C-C, Wen C-P, Furuya S, Higashi T, Chien L-C, Ohtaki M: Ecological relation between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: a global analysis. *Lancet* **369**, 844-849, 2007.
8. Chowdhury M, Mihara K., Yasunaga S., Ohtaki M., Takihara Y. and Kimura A.: Expression of Polycomb group (PcG) protein BMI-1 predicts prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* **35**, 283-288, 2007.
- 9. 大瀧 慈 : 発がんの数理モデル, 数学セミナー **46**, 33-39, 2007.
10. Fujikoshi Y., Kanda T. and Ohtaki M.: LR tests for some linear hypothesis in an extended growth curve model, *Amer. J. Math. Manage.* **26**, 211-227, 2006
11. Kawano N. and Ohtaki M.: Remarkable Experiences of the Nuclear Tests in Residents near the Semipalatinsk Nuclear Test Site: Analysis Based on the Questionnaire Surveys, *J. Radiat. Res.* **47**: Suppl., A199-A207, 2006.
12. 平林今日子, 川野徳幸, 埴岡康幸, Talgat Muldagaliyev, Kazbek Apsalikov, 松尾雅嗣, 大瀧 慈, 星 正治: セミパラチンスク核実験場近郊住民に対するアンケート調査による放射線障害に関する検討, 長崎医学会雑誌, **81** 卷(特集号), 276-280, 2006.
13. 川野徳幸, 平林今日子, 大瀧 慈: 原爆被爆者の「こころ」と「くらし」における



(継続的) 被害の実態：朝日新聞「被爆 60 年アンケート調査」結果を手がかりに、長崎医学会雑誌, **81** 卷(特集号), 195-200, 2006.

14. 大瀧 慈, 佐藤健一, 神田隆至, 藤越康祝: 繰り返し観察データの解析のためのランダム係数成長曲線モデルによる局所リッジ推定, 日本統計学会誌, 第 **36** 卷, 177-184, 2007. Kawano, N., Ohtaki, M.: Remarkable experiences of the nuclear tests in residents near the Semipalatinsk nuclear test site: Analysis based on the questionnaire surveys, *Journal of Radiation Research*, **47**, SUPPL, A199-A207, 2006.
15. 茂木浩未, 大瀧 慈: 測定データ解析のための統計学—基準範囲の求め方—, マウス表現型解析プロトコール, 第 2-5 章, 理化学研究所ゲノム科学総合研究センターゲノム機能情報研究グループ編, 秀潤社, pp70-pp77, 秀潤社, 2006
16. Rahman, M. M., Satoh, K., Otani, K., Kambe, M. and Ohtaki, M.: A Semi-parametric Method for Describing the Age-Specific Distribution of Clinical Measurements in Cross-sectional Study, *Hiroshima J. Med. Sci.* **55** (1), 17-28, 2006.
17. 鎌田七男, 大北 威, 蔵本 淳, 川上秀史, 島本武嗣, 富田哲治, 大瀧 慈: 8月6日入市被爆者白血病の発生増加について, 長崎医学会雑誌, **81** 卷(特集号), 245-249, 2006.
18. 檜山英三, 家原知子, 米田光宏, 鬼武美幸, 山岡裕明, 澤田 淳, 中山雅弘, 杉本 徹, 林 富, 福澤正洋, 升島 努, 赤澤宏平, 大瀧 慈: 神経芽細胞腫マス・スクリーニングで得られたエビデンスと今後、日本マス・スクリーニング学会誌、第 **16** 卷, 39-47, 2006.
19. Satoh, K. and Ohtaki, M.: Nonparametric Growth Curve Model with Local Linear Approximation, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, **34** (4), 641-648, 2006..
20. 佐藤健一, 早川式彦, 隅田治行, 大瀧慈: レコードリンケージにおける統計モデルによる個人同定処理の自動化について, 応用統計学, **34** (1), 1-13, 2005.
21. Yamasaki, F., Kurisu, K., Satoh, K., Arita, K., Sugiyama, K., Ohtaki, M., Takaba, J., Tominaga, A., Hanaya, R., Yoshioka, H., Hama, S., Ito, Y., Kajiwara, Y., Yahara, K., Saito, T., Thohar, M. A.: Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors, *Radiology*, **235** (3), 985-991, 2005.
22. Ohtaki, M., Otani, K., Satoh, K., Kawamura T., Hiyama K., and Nishiyama M.: Model-based analysis of microarray data: Exploration of Differentially expressed genes between two cell types based on a two-dimensional mixed normal model, *Jpn. J. of Biometrics*, **26**, 31-48, 2005.
23. Hiyama, K., Otani, K., Ohtaki, M., Satoh, K., Kumazaki, T., Takahashi, T., Mitsui, Y., Okazaki, Y., Hayashizaki, Y., Omatsu, H., Noguchi, T., Tanimoto, K. and Nishiyama, M.: Differentially expressed genes throughout the cellular immortalization process are quite different between normal human fibroblasts and endothelial cells, *Int. J. Onco*, **27**, 87-95, 2005.
24. Komatsu, M., Hiyama, K., Tanimoto, K., Yunokawa, M., Otani, K., Ohtaki, M., Hiyama, E., Kigawa, J., Ohwada, M., Suzuki, M., Nagai, N., Kudo, Y., Nishiyama, M.: Prediction of

individual response to platinum/paclitaxel combination using novel marker genes in ovarian cancer, *Mol. Cancer Ther.*, **5** (3), 1-9, 2006.

25. Kuroda, Y., Sakai, A., Okikawa, Y., Munemasa, S., Katayama, Y., Hyodo, H., Imagawa, J., Takimoto, Y., Okita, H., Ohtaki, M., Kimura, A.: The mutation of myeloma cells correlates with sensitivity to chemotherapeutic agents, *International Journal of Hematology*, **81**, 335-341, 2005.
26. Yamasaki, F., Takaba, J., Ohtaki, M., Abe, N., Kajiwara, Y., Saito, T., Yoshioka, H., Hama, S., Akimitsu, T., Sugiyama, K., Arita, K., Kurisu, K.: Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy, *Neurosurg. Rev.*, **28**, 267-277, 2005.
27. Kamei, N., Yamane, K., Nakanishi, S., Ishida, K., Ohtaki, M., Okubo, M., Kohno, N. : Effects of a westernized lifestyle on the association between fasting serum nonesterified fatty acids and insulin secretion in Japanese men, *Metabolism Clinical and Experimental*, **54**, 713-718, 2005.
28. Yanagihara, H., Ohtaki, M.: A family of regression models having partially additive and multiplicative covariate structure, *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, **37**, 49-54, 2005.
29. 大瀧 慈: 統計解析で何が得られるか, その可能性と危険性, *IVR 会誌*, **20**, 376-384, 2005.

#### 4. 付表.「石綿先進」国における中皮腫の将来予測

	近年の死亡者数	報告年	死亡者数(罹患者数)	ピーク年における	消費量(metric tonnes)		
			予想最高年	死亡者数(罹患者数)	ピーク年	同年の消費量	近年の消費量
日本	566(2003)	2006	2030-2034	平均4315(2030-39)	1974	350,000	110(2005年)
		1997	1996-2000	約2300	1973(全)	803,000	13100(2001年)
アメリカ	2430(2002)	2004	1994	-	1960代		
		2004	2000-2004	約2500	(アンフィホール)		
		1995	2020頃	2700 to 3300	1960代末	163,019	244(2000年)
イギリス	1795(2003)	1999	2020	約2,800			
		2003	2010-2015	約1,950-2,450			
		1999	2015-2019	1550	1975	152,357	15(2000年)
フランス	816(2002)	2000	2025-2040	1140-1300			
		1998	2025頃	約960	1975頃	35,663	0(2000年)
オランダ	356(2001)	1999	2020頃	930			
		2003	2017頃	少なくとも490			
		2004	2015-2021	約700			
イタリア	753(1999)	1999	2015-2020	940	1980頃	180529	87(2000年)
		2005	2012-2024	約800			
ドイツ	1094(2004)	1999	2020-2025	1370	1980頃	440,045	214(2000年)
フィンランド	平均 33 (1997-2002)	1993	around 2010	100	1970年代初頭	12,035	10(2005年)
		1997	2000年代初頭	100以下			
スウェーデン	115(2001)	2003	1991-1995 2005頃	平均117(1991-1995)	1970頃	18,646	0(2000年)
デンマーク	75(2001)	2000	2015頃	93	1970頃	28,627	0(2000年)
オーストラリア	620(2001)	2002	2010		1975	73,139	1246(2000年)
ニュージーランド	56(2000)	2004年	2005頃	-	1975頃	12,484	0(2000年)

## 5. リスク・コミュニケーション手法の確立と実践

### 「アスベスト・リスクコミュニケーション・マニュアルの基礎的整備の検討」

分担研究者 名取雄司

#### 5-1. 研究目的

アスベスト（石綿）に関するリスク・コミュニケーションは、関連する曝露の分野、相談が石綿曝露前か曝露後か、石綿関連疾患の発症前か発症後か、相談者と対応者の関係性、年代、事案等により変化すると想定されている。この20年間以上で、石綿産業やその他の産業や職種、環境、建物、家族等、様々な分野で個々の相談者・対応者において、短期間から長期間のリスク・コミュニケーション事案が既にあると考えられているが、それをまとめたものは極めて少ない現状にある。

日本では、石綿使用製品、使用産業、吹き付け石綿の所在の調査自体が2005年以降になり国がようやく本格的な調査を始めたが、諸外国と比し遅れた面は否めない。石綿製品、石綿含有建材、石綿関連疾患、補償制度の情報自体が十分調査や収集されていない場合も多いため、質問に応じた回答しようとする際に情報の収集や調査を始めないといけない事例もかなり見られる事が経験的にはわかっている。情報不足に起因する不安、適切な回答がされない事による不信感は、日本の石綿に関するリスク・コミュニケーションの現状とも思われる。

本研究では、2003年からアスベストに関する環境、建材、健康相談、石綿関連疾患に関する全国からの電話相談を実施している民間のNPO「中皮腫・じん肺・アスベストセンター」に着目し、その経験を広く活用する事を考えた。「中皮腫・じん肺・アスベストセンター」の相談票を収集する事により、クボタショック以前から以後の4年間の日本のアスベスト問題全体の相談範囲と、アスベストに関するリスク・コミュニケーションの全体像を把握できるからであり、把握する事を第一の目的とした。平成18年度にリスク・コミュニケーション事例を収集、平成19年度に石綿（アスベスト）相談窓口の相談事例をリスク・コミュニケーションの観点から分析、平成19年度から20年度にかけて、相談票に基き質問と回答内容を充実させ、石綿に関するリスク・コミュニケーションの基礎的なツールとなりうる、アスベスト・リスクコミュニケーション・マニュアル「石綿関連 質問・リスクQ&A」を作成する事を目的とした。

#### 5-2. 研究方法

##### 1. 石綿相談調査票の作成

平成18年度に、分担研究者である名取雄司が、委託先である「中皮腫・じん肺・アスベストセンター」担当者と相談検討し、**石綿・リスク相談調査票(図1)**を作成した。

##### 2. 石綿相談調査票の依頼、回収、集計