

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がん死の確率

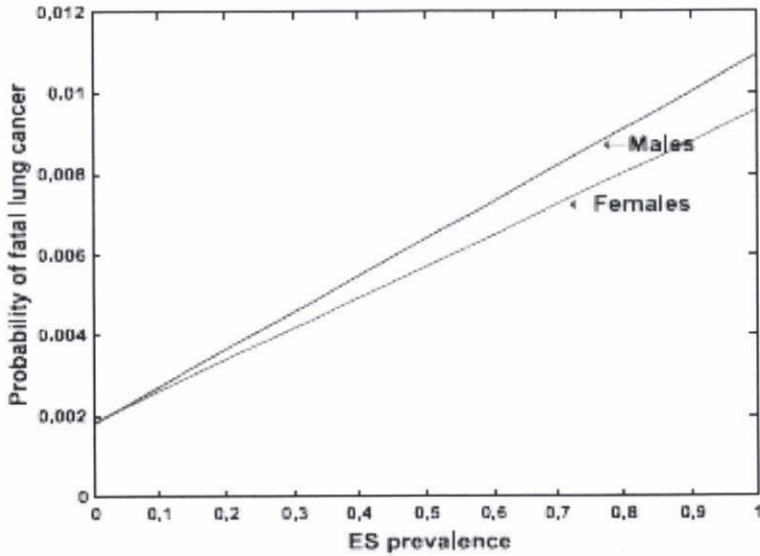


Figure 8: Probability of a premature lung cancer death from a lifelong exposure to radon at 1 pCi/L as a function of ES prevalence.

図 9 : 曝露年齢の関数としての WLM 当たりのリスク

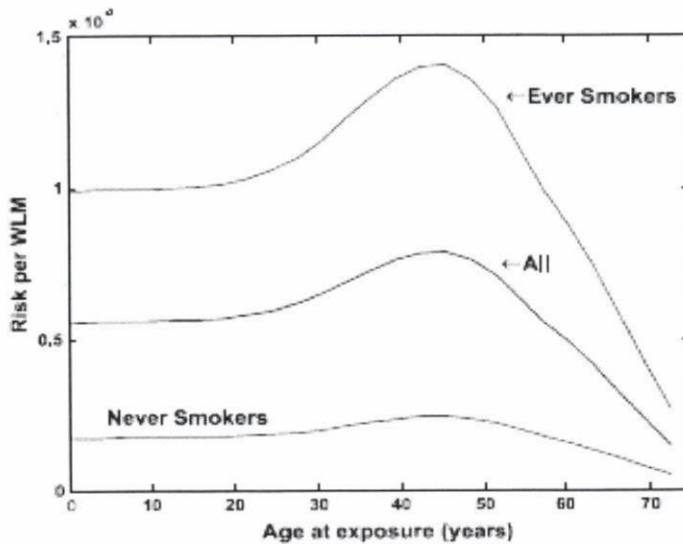


Figure 9: Risk per WLM as a function of age at exposure.

## E. がん死年齢と生命損失年

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

肺がん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。特に驚く様なことではありませんが、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：肺がん死の推定平均年齢

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：肺がん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	Median	Average	Median
Male	13.2 y	14.9 y	16.1 y	14.9 y
Female	14.4 y	17.6 y	18.6 y	17.6 y
Both	13.7 y	16.4 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

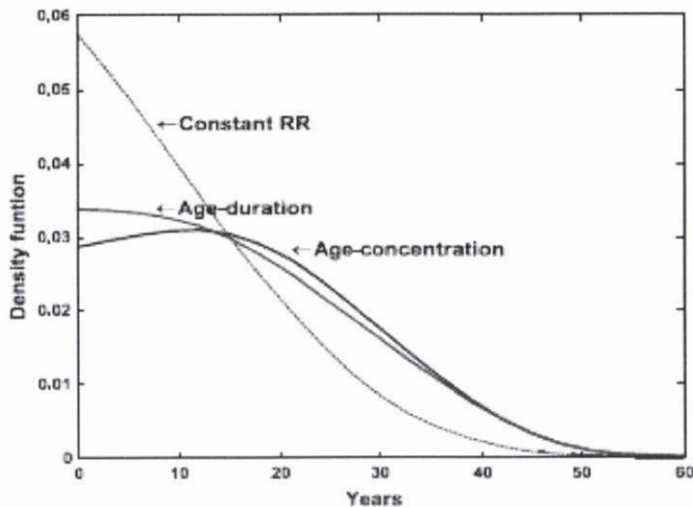


Figure 10: Density function for years of life lost from a radon-induced death

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

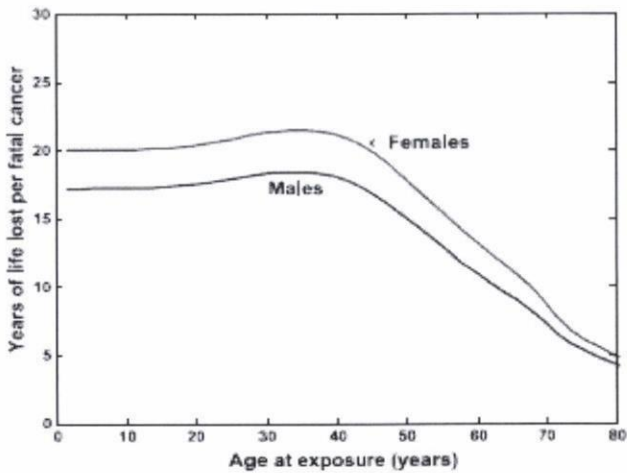


Figure 11: Years of life lost per fatal radon-induced cancer. Estimates based on scaled concentration model for exposures of one year duration as a function of age at exposure (midpoint of exposure interval).

## 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 ( $5.38 \times 10^{-4}$ ) は、従来の EPA 推定値  $2.24 \times 10^{-4}$  (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、 $C = 1.25$  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。

0.242 WLM/年から 0.181 WLM/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  $2.24 \times 10^{-4}$  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ありません。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	6.5%
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 (=21,100×1.12) 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、これは鉱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となります。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 (Malarcher 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
Male	Ever	90,600		0.129	11,700
	Current	50% of ES	45,300	0.129	5,850
	Former	50% of ES	45,300	0.129	5,850
Female	Ever	55,800		0.116	6,500
	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  $15 \times 10^{-4}$  と算出しました (最も近い  $5 \times 10^{-4}$  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、喫煙関連の肺がんでは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、CPS II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<sup>a</sup> and age-adjusted relative risks of fatal lung cancers for current and former smokers<sup>b</sup> versus never smokers for whites (from Malarcher et al. 2000).

Sex	Age (y)	NMFS/NHIS <sup>c</sup>		CPS II <sup>d</sup>	
		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)

<sup>a</sup> Central estimates of relative risks with 95% confidence intervals given in parentheses.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> NMFS, National Mortality Feedback Survey; NHIS, National Health Interview Survey  
<sup>d</sup> 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 ( $5.38 \times 10^{-4}$ )、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 の場合に比べて 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 モデルで得られております。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ため、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鉱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. 鉱夫データの不確実性

### 1. 曝露量推定における誤差

鉱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、鉱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。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られません (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、交絡ということではなく、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、マルムバーク、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、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の変動を定量的な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。基本的には、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す(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によって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なりません。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いと結論づけました。

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る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れます(Xuan et al. 1993)。ヒ素とラドン曝露が強く相関しているため、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 <sup>a</sup>	Age at first radon exposure (y)					
	<10	10-14	15-19	20-24	25-29	>30
None	1.0 <sup>b</sup>	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

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

<sup>b</sup> Baseline risk fixed at 1.0

<sup>c</sup> 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) 被曝でしたが、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曝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様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 (禁煙の後の場合) 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 VLF 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。

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

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、1.25 pCi/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 ( $\Omega$ ) 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、 $\Omega$  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、 $\Omega$  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  $\Lambda$  を明示的に加えました。我々のシミュレーションでは、 $\Lambda$  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  $\Lambda$  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、 $\geq 75$  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  $\beta$ 、 $\theta_{15-24}$ 、 $\theta_{25+}$ 、 $\Phi_{55-64}$ 、 $\Phi_{65-74}$ 、 $\Phi_{75+}$  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 1 8 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 1 9 の下半分に纏めてあります。WLM 当たりのリスクは、約  $2 \times 10^{-4}$  ~  $12 \times 10^{-4}$  で、YLL は約 1.5 ~ 2.0 年です。平均年間住居曝露は 0.12 ~ 0.21 WLM 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 1.25 pCi/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、 $\Lambda$  の分布様式の影響を受けますが、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 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

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

I. Estimated Parameter Values						
Parameter Value	$\log(\beta)$	$\theta_{15-24}$	$\theta_{25+}$	$\log(\phi_{65-84})$	$\log(\phi_{65-74})$	$\log(\phi_{75+})$
	-2.76	0.77	0.51	-0.56	-1.23	-2.38
II. Covariance Matrix						
	$\log(\beta)$	$\theta_{15-24}$	$\theta_{25+}$	$\log(\phi_{65-84})$	$\log(\phi_{65-74})$	$\log(\phi_{75+})$
$\log(\beta)$	9.47					
$\theta_{15-24}$	-0.36	0.77				
$\theta_{25+}$	-0.04	0.24	0.42			
$\log(\phi_{65-84})$	-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 (pC/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.<sup>a,b</sup>

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)

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

<sup>b</sup> 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、鉱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めました。BEIR VI 委員会の設定した最小の曝露率区分は <0.5WL 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 0.181WLM/y です。このように、鉱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。

鉱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鉱夫調査で得られた 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鉦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、線量率を下げてでも平準化せず、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、コロラド高原鉦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、 $\alpha$  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、 $\alpha$  線が発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。 $\alpha$  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。 $\beta_{NS}$ と $\beta_{ES}$ 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、 $\beta_{ES}/\beta$ 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を示しています。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( $2\beta$ から $4\beta$ 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、 $1.7 \times 10^{-4}$ から $3.3 \times 10^{-4}$ 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 $2\beta$ から $4\beta$ のとき、WLM当たりのリスクは $5.4 \times 10^{-4}$ から $6.3 \times 10^{-4}$ 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 $\beta$ 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 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

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

Estimate	Smoking Status	NS Risk Coefficient <sup>a</sup>		
		$\beta_{NS} = \beta$	$\beta_{NS} = 2\beta$	$\beta_{NS} = 4\beta$
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

<sup>a</sup> $\beta = 0.0634$  is the risk coefficient for the scaled concentration model.  $\beta_{NS}$  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 $\beta_C$ を定義した。すなわち

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

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、 $\beta_C$ 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 $5.6 \times 10^{-4}$ 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 ( $\beta$  から  $2\beta$  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  $5.4 \times 10^{-4}$  から  $6.7 \times 10^{-4}$  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  $0.5\beta$  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 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

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

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

<sup>a</sup>  $\beta = 0.0634$  is the risk coefficient for the scaled concentration model. The childhood risk coefficient,  $\beta_c$ , is the risk coefficient for exposures before the 18<sup>th</sup> 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  $\theta_{25-34}$  および  $\theta_{35+}$  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、 $\theta_{35+}$  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 <sup>a</sup>	
		$\theta_{35+} = 0.5 \times \theta_{25-34}$	$\theta_{35+} = \theta_{25-34}$
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

<sup>a</sup>  $\theta_{25-34}$  (equals 0.51) and  $\theta_{35+}$  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<sub>0</sub>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<sub>0</sub>=1988、p(y<sub>0</sub>)=0.3611、p(y<sub>0</sub>-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年齢グループの1990年米国情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<sub>i,whites</sub>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<sub>i</sub>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。