

心筋梗塞に関する知見について

目 次

○ 放射線影響研究所の知見	1
原爆被爆者におけるがん以外の疾患の発生率 第8報	
原爆被爆者の死亡率調査 第13報〈心筋梗塞に関する部分のみ抜粋〉	
○ 心筋梗塞に関する知見	23
放射線治療と心筋梗塞に関する知見	
職業被曝と心筋梗塞に関する知見	
放射線被曝と心筋梗塞モデル動物に関する知見	
○ 国連科学委員会の報告	26
第50回日本放射線影響学会公開シンポジウム	
「UNSCEARの最新動向と放射線影響研究の展望」	

成人健康調査第 8 報

原爆被爆者におけるがん以外の疾患の発生率、1958–1998 年[§]

Adult Health Study Report 8.

Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors,
1958–1998山田美智子¹ F Lennie Wong² 藤原佐枝子¹ 赤星正純³ 鈴木 元¹

要 約

1958–1998 年の成人健康調査受診者から成る約 1 万人の長期データを用いて、がん以外の疾患の発生率と原爆放射線被曝線量との関係を調査した。今回の報告は、1993 年に報告した解析に 12 年間の追跡期間を追加して更新したものである。以前にも統計的に有意な正の線形線量反応が認められた甲状腺疾患 ($P < 0.0001$)、慢性肝炎および肝硬変 ($P = 0.001$)、子宮筋腫 ($P < 0.00001$) に加えて、白内障 ($P = 0.026$) に有意な正の線量反応を、緑内障 ($P = 0.025$) に負の線形線量反応を、高血圧症 ($P = 0.028$) と 40 歳未満で被曝した人の心筋梗塞 ($P = 0.049$) に有意な二次線量反応を認めた。腎・尿管結石での有意な線量効果は男性では認められたが、女性では認められなかった (性差検定 $P = 0.007$)。喫煙や飲酒で調整しても上記の結果は変わらなかった。白内障、緑内障、高血圧症、男性の腎・尿管結石での放射線影響は新しい知見である。これらの結果は、がん以外の疾患の発現における放射線被曝の影響を十分に明らかにするため、高齢化している被爆者の追跡調査を続けることの必要性を立証するものである。

[§]本報告書は研究計画書 RP 2-75 および論文原稿 MS 17-03 に基づく。本報告にはこの要約以外に日本語版はない。本報告は *Radiat Res* 161:622–32, 2004 に掲載され、別刷を出版社から購入した。

放影研 ¹臨床研究部 (広島)、²統計部、³臨床研究部 (長崎)

正 誤 表 Erratum

(正) 慢性肝疾患 (誤) 慢性肝炎 (Japanese only)

原爆被爆者におけるがん以外の疾患の発生率, 1958-1998 年

山田美智子^{a1}、F. Lennie Wong^b、藤原佐枝子^b、赤星正純^a、鈴木 元^a
放射線影響研究所 臨床研究部門^a・統計学部門^b、広島

対象と方法

1958-1998年の成人健康調査(AHS)受診者から成る約1万人の長期データを用いて、がん以外の疾患の発生率と原爆放射線被曝線量との関係を調査した。今回の報告は、1993年に報告した解析に12年間の追跡期間を追加して更新したものである。以前にも統計的に有意な正の線形線量反応が認められた甲状腺疾患($P<0.0001$)、慢性肝疾患および肝硬変($P=0.001$)、子宮筋腫($P<0.00001$)に加えて、白内障($P=0.026$)に有意な正の線量反応を、緑内障($P=0.025$)に負の線形線量反応関係を、高血圧症($P=0.028$)と40歳未満で被爆した人の心筋梗塞($P=0.049$)に有意な二次線量反応関係を認めた。腎・尿管結石での有意な線量効果は男性では認められたが、女性では認められなかった(性差検定 $P=0.007$)。喫煙や飲酒で調整しても上記の結果は変わらなかった。白内障、緑内障、高血圧症、男性での腎・尿管結石での放射能影響は新しい知見である。これらの結果は、がん以外の疾患の発現における放射線被曝の影響を十分に明らかにするため、高齢化している被爆者の追跡調査を続けることの必要性を立証するものである。

緒言

成人健康調査(AHS)は、原爆傷害調査委員会(ABCC)により1958年に開始され、1975年に放射線影響研究所(RERF)により引き継がれたもので、被爆後障害を調べるために寿命調査(LSS)コホートの一部に対し、隔年で臨床的検査を行うものである。1993年の報告(1)では、1958年から1986年までの期間で子宮筋腫、慢性肝疾患および肝硬変、甲状腺疾患の発生率が放射線量に応じて上昇し、過去に行われた研究結果(2)の一部を裏付けることを初めて示した。1958年から1998年の40年間にわたる今回の報告は、初回の発生率調査の結果に12年間の追跡調査とさらに2つの疾病を加えて、更新したものである。喫煙と飲酒も、潜在的交絡因子および線量反応の修飾因子として検証された。

被験者集団

AHSは1958年にLSSコホートの一部として始められ、広島、長崎の19,961人の被験者を含んでいる。AHSによる隔年での健康調査により、LSSの死亡および腫瘍登録データを補完する臨床情報が得られた。放射線影響の検出を向上させるため、AHSではLSSよりも、より高い線量を浴びた被爆者が過度に多く含まれていた。つまり、被爆時(ATB)、約半数は爆心地から2km以内(近距離被爆)、4分の1は3km以上(遠距離被爆)、4分の1は市外(NIC)にいた。

被験者は1958年7月1日から1998年6月30日までに少なくとも2回の検査を受診した。この報告では10,339人の被験者のデータを使用しているが(のべ 2.2×10^5 人年の経過観察)、これはNICの5,000人、線量評価システム86(DS86)による線量推定値のない2,064人(3)、および2回に満たない検査しか受診していなかった2,558人の被験者を除外した本来のコホートである。1993年の報告(1)と比較し、698人の追加被験者とのべ 3×10^4 人年(15.8%)が今回提示されている。症例の識別は、隔年での健康診断に基づいていたため、AHSのデータはLSSでの死亡、がん登録プログラムからのデータと定性的に異なっている。

被験者の63%は女性で、73%は広島市民であった(表1)。AHS被験者の約50%が1998年7月までに死亡していた。被爆時20歳未満の受診者の割合は、1958年から1960年までは1/3であったが、1996年から1998年までは60%へ増加し、加齢に伴う死亡率の増加を反映していた。反対に、被爆時40歳超の被験者は、1958年から1960年までの29%から1996年から1998年までの2%へ減少していた。高い受診率(75~90%)が、広島、長崎とその近隣町村在住の被験者に対する調査を通して保たれた。半数以上が11回以上の調査を受けていた。

被験者への経過観察はAHS初診時に開始され、最後に異常なしと診断された日、または発症を認めた日より前に終了した。発症日は最初の疾患診断日とその前の異常なしと診断された日の中間を設定した。各疾病について、初診時に診断されていた症例は除外された。

1)連絡先: 放射線影響研究所 臨床研究部門
〒732-0815
広島市南区比治山公園 5-2
Eメール yamada@rerf.or.jp

表1 DS86 荷重総遮蔽カーマ・カテゴリー (Sv) による10,339 人の AHS 受診者分布

	合計	Sv 値での DS86 カテゴリー (RBE=10)							
		0.0	0.001~0.49	0.5~0.99	1.0~1.49	1.5~1.99	2.0~2.49	2.5~2.99	3.0+
広島	7575	2750	2541	941	454	252	193	131	314
男性	2698	1004	823	335	174	102	77	48	136
女性	4877	1746	1718	606	280	150	116	83	178
平均線量	0.57	0	0.21	0.72	1.23	1.75	2.24	2.75	4.14
平均被爆時年齢	30.6	30.4	31.2	31.3	30.7	31.2	29.0	29.2	27.2
長崎	2964	1205	532	345	338	166	76	35	67
男性	1111	514	192	125	129	75	32	14	30
女性	1653	691	340	220	209	91	44	21	37
平均線量	0.58	0	0.22	0.76	1.23	1.74	2.18	2.70	3.83
平均被爆時年齢	24.5	24.2	26.5	24.5	24.1	23.8	23.3	22.4	22.1
合計	10,339	3954	3073	1286	792	418	269	166	381

調査のための臨床的手法と疾患の選択

隔年での健康診断は、インフォームド・コンセントを取って実施され、病歴調査、内科検査、臨床検査で構成されている。詳細は他で入手可能(1,2)。罹患症例は、AHSデータベースに保存されている初発時の3桁の国際疾病分類(ICD)コード(4)を調べて確認された。検査された21疾患のICDコードは付録に掲載されている。各検査で、1986年6月以前ではICDコードの上3桁で1人当たり6診断名まで保存され、それ以降では4桁のコードで1人当たり12診断名まで保存された。カルテと死亡診断書が症例検証のために再検討されることはなかった。

線量評価

我々は、DS86に基づき、被爆者の被曝地点および地形や体による遮蔽を考慮したカーマ線量および臓器線量の個人毎の推定値を用いた。カーマ線量および臓器線量はともに中性子成分の荷重係数を10として、グレイ値の γ 線と中性子成分の荷重和を算出し、シーベルト値で表された。荷重和が計算される前に、近距離被爆者の線量評価の不正確さを考慮し、DS86カーマ線量の推定値は4Gyまでとした(5)。推定された臓器線量は、リスク推定時のバイアスを減らすため、通常は約35%と考えられているランダムな線量誤差を調整した(5~7)。甲状腺線量を甲状腺疾患の分析に、眼線量を眼疾患、肝臓線量を肝臓疾患、子宮線量を婦人科疾患、膀胱線量を前立腺疾患、そして胃線量を他のすべての疾患に対して用いた。1993年の我々の報告(1)では甲状腺疾患、眼疾患、肝臓疾患、婦人科疾患、前立腺疾患、消化器疾患に対し非荷重臓器線量、そして残りの疾患に対して非荷重遮蔽カーマが、4Gyではなく6Gyを上限として、さらにランダムな線量誤差を調整せずに用いていた。結果として、今回使用された個人毎の線量推定値は、過去の報告と比較し、概して低かった。

表1はDS86カテゴリーによるAHS受診者の分布を示している。コホートの20%近くが、1 Sv以上の被曝線量であった。荷重遮蔽カーマでの平均値は、0.57 Sv $\pm$ 0.94 [平均値の標準偏差(SD)]であった。非被曝カテゴリー(線量=0)には調査コホートの38.2%が含まれた。被爆者において(線量>0)、荷重遮蔽カーマの平均値は0.92 $\pm$ 1.06 Svであった。

喫煙と飲酒

喫煙歴が、4回の郵便によるLSS調査(1965年に男性、1969~1970年に、1979~1980年と1991年に男女に対して実施)と1965~1966年のAHS検査での1回の調査からまとめられた。AHSの全受診者は、1991年より前の調査にも受診していたが、約15%しか1991年の調査には受診していなかった。すべての調査で回答率が95%を超えていた。喫煙および飲酒状態は時間依存性共変量と考えられた。経過観察の期間は喫煙状態の変化に応じて、「全く喫煙したことがない」、「現在喫煙している」、「過去に喫煙していた」に分類された。また便宜上、「全く喫煙したことがない」と「かつて喫煙していた」の複合分類も使用した。男性では、11%が全く喫煙せず、79%が時々喫煙し、10%については喫煙に関する情報は得られなかった。女性では、72%が全く喫煙せず、18%が時々喫煙し、10%については喫煙に関する情報は得られなかった。

1979~1980年と1991年の2回の郵便によるLSS調査と1965~1966年のAHS疫学的調査から飲酒に関する情報を得た。喫煙で使った分類体系を飲酒に対しても適用した。男性では、16%が全く飲酒せず、70%が時々飲酒し、14%については飲酒に関するデータは得られなかった。女性では、63%が全く飲酒せず、26%が時々飲酒し、11%については飲酒に関するデータは得られなかった。時期的な情報が不足していたため、非喫煙者および非飲酒者群に実際には喫煙者、飲酒者が含まれていた可能性はある。

女性での喫煙を除き、喫煙および飲酒分類における線量に有意差は存在しなかった。平均線量は全く喫煙経験のない人よりもかつて喫煙していた人において15%有意に高かった($P<0.01$)。

バックグラウンド疾患発生率は、心臓血管疾患、胃潰瘍、慢性肝疾患、胆石症において「全く喫煙経験のない」より「かつて喫煙していた」の被験者群において有意に高かった。しかし、白内障のバックグラウンド・リスクは、「かつて喫煙していた」群において有意に低かった。慢性肝疾患ではアルコールに関連するリスク上昇が見られ、前立腺肥大およびパーキンソン病では予防効果が見られた。

表2 疾患症例数と観察されたバックグラウンド発生率

疾患	10,000 PY 当たりのバックグラウンド発生率						
	症例数		合計	粗率		正規化率 ^a	
	男性	女性		男性	女性	男性	女性
高血圧	1792	3243	286.44	304.33	276.92	178.2	185.2
高血圧性心疾患	585	1301	80.73	80.13	81.06	38.0	42.3
虚血性心疾患	600	946	63.40	76.10	56.67	31.5	27.3
心筋梗塞	65	52	5.36	9.88	2.94	4.0	1.3
閉塞、狭窄	232	208	17.69	27.46	12.47	9.9	5.5
大動脈瘤	74	110	6.78	9.88	5.12	3.8	2.4
脳卒中 I	272	259	20.79	30.76	15.47	11.3	6.9
脳卒中 II	356	373	27.98	41.01	21.04	15.7	9.6
甲状腺疾患	182	782	36.99	19.82	46.66	12.9	48.5
白内障	975	2509	154.25	123.01	171.98	53.8	97.9
胃潰瘍	476	454	37.45	60.23	25.81	37.2	15.5
十二指腸潰瘍	219	152	14.46	25.96	8.47	22.3	6.3
慢性肝疾患および肝硬変	785	989	71.66	93.72	60.32	59.2	35.2
胆石症	271	688	40.64	35.59	43.38	16.3	22.6
腎・尿管結石	170	153	11.02	16.47	8.1	8.8	5.0
子宮筋腫	-	922	51.68	-	51.68	-	37.7
頸管ポリープ	-	281	15.48	-	15.48	-	11.8
前立腺肥大	461	-	60.68	60.68	-	22.7	-
痴呆	79	237	11.32	6.36	13.99	2.3	6.7
パーキンソン病	35	62	3.12	4.05	2.63	1.5	1.3
緑内障	52	159	10.16	6.67	12.03	2.9	5.4

^a 1985年の日本人口による正規化

統計的方法

我々はEPICUREプログラム・パッケージのAMFITを使用し、発生率データの縦断的解析にポアソン回帰法を適用した(8)。疾患発生率は都市(広島、長崎)、性別(男性、女性)、被曝時年齢(上限:10、20、30、40、50、60、60+)、調査時年齢(上限:20、30、40、50、60、70、80、80+)、暦時間(1958年7月1日～1967年12月31日; 1968年1月1日～1977年12月31日; 1978年1月1日～1987年12月31日; 1988年1月1日～1998年6月30日)、シーベルト値でのDS86総荷重臓器線量(上限:0、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、3.0+)により階層化された。いくつかの分析では、喫煙(全く喫煙したことがない、現在喫煙している、過去に喫煙していた)およびアルコール摂取(全く飲んだことがない、現在飲んでいる、過去に飲んでいた)も疾患発生率の階層化における時間依存性共変量として含まれた。各階層での疾患症例数は $PY_{ij}\gamma_{ij}$ を平均値とする独立ポアソン変量と仮定された。ここで PY_{ij} はのべ人・年であり、 γ_{ij} は番目の線量カテゴリーで、かつ他のクロス分類法で定義される i 番目のカテゴリーでの疾患発生率である。 γ_{ij} は $\gamma_{ij} = \gamma_{i0}RR_{ij}$ としても表すことができる。ここで γ_{i0} は被曝線量がない場合の i 層での発生率で RR_{ij} は j 番目の被曝レベルに関連する線量による相対リスクである。我々は加法線形線量反応モデル $RR_{ij} = 1 + \beta d_{ij} \exp[\alpha_k(Z_k)]$ を仮定した。ここで、 d_{ij} は i 層での j 番目の線量レベルで、 β は全層で平均化

した1シーベルト当たりの過剰リスク、 Z_k は効果修飾因子を表している。我々は各 ij 層において d_{ij} として平均線量を用いた。有意な線形の線量効果がみられる疾患には線形二次モデル $RR_{ij} = 1 + \beta d_{ij} + \eta d_{ij}^2$ の η の有意性で曲率の有無を評価した。また、モデル $RR_{ij} = 1 + \eta d_{ij}^2$ での η の有意性を検定することで、理論的な二次的効果も調べた。両側第1種過誤0.05を用いた。対照群はDS86線量推定値が0の3,954人で構成された。

放射線の主作用が有意、或いは疑われる疾患において、効果修飾因子(都市、性別、被曝時年齢、調査時年齢、暦時間、喫煙および飲酒)の有意性を評価した。概して、共変量はカテゴリーとして扱われたが、被曝時年齢と調査時年齢にはセル毎に特異的な平均値を使用した。有意性検定と95%信頼区間の計算のために尤度比法を使用した。

結果

21疾患の疾患症例数と2バックグラウンド発生率を表2に示す。被曝していない対象でバックグラウンド率を推定した。前回の報告(1)と同様に1985年の日本の人口を用いて(9)、正規化率を算出した。集団の高齢化や超音波検査法のような、より特異性の高い診断法の用いたにもかかわらず、正規化率は痴呆とパーキンソン病においてのみ上昇した。

表3には1Svでの推定相対リスク(RR_{1Sv})、 10^4 PY Sv当たりの平均過剰疾患症例、線形モデルに基づいた寄与リスクを示す。寄与リスクは0.001 Svを越える被曝に起因する疾患症例の百分率である。最後の2列には有意水準レベル、および喫煙および飲酒によりバックグラウンド率をさらに階層化することで得られた RR_{1Sv} も示している。1958～1998年に、放射線量に伴う有意な線形増加($P<0.05$)が甲状腺疾患、慢性肝疾患および肝硬変、子宮筋腫、白内障の発生率において認められ、また腎・尿管結石においても考えられた($P=0.07$)。有意な線形減少が緑内障発生率において認められた。これらの疾患では高線量でのリスクにおいて曲線的な増加や減少は示唆されなかった。適合した線形モデルおよび推定相対リスクを図1に示す。3Svを越える子宮筋腫の推定相対リスクは、この線量レベルの女性が3名しかいなかったため、省略した。これは非線形の線量反応関係が高血圧において明瞭であった(図2A)。有意な放射線影響は、心筋梗塞(MI)を含めた他の心臓血管疾患では認められなかった。しかし、我々の過去の結果(1)と一致して、被曝時40歳未満であった被爆者における1968年から1998年のMI発生率(MI^{40} 、78症例)は有意な曲線状の線量反応関係を示している(図2B)。喫煙および飲酒による調整は、高血圧、腎・尿管結石での線形線量反応の有意水準にわずかにしか影響しなかった。表4には、線量反応関係の修飾因子としての都市、性別、被曝時年齢、調査時年齢、暦時間の検証結果を示している；即ち、放射線影響の有意、或いは考えられ得る根拠が各疾患の結果毎に示されている。

甲状腺疾患

甲状腺疾患での1Svでの相対リスク(RR_{1Sv})は1.33であった($P<0.0001$ 、95%CI:1.19～1.49)。 10^4 PY Sv当たりの平均過剰疾患症例数は12であり、寄与リスクは18%であった。これらの推定値は、13.5%少ない症例数に基づいた、過去に得られたもの(1)に近いものであった。

放射線リスクはより低年齢で被曝した被験者およびより低年齢で調査を受けた被験者においてより高かった。被曝時年齢が最も顕著な効果修飾因子として含まれ、調査時年齢はそれほどには有意ではなく($P=0.58$)、被曝時年齢がより強い要因であることを示唆している。実際、放射線のリスクは20歳未満で被曝した者で顕著に増大したが($P<0.0001$ 、 $RR_{1Sv}=1.54$ 、95%CI:1.33～1.81)、より高齢で被曝した者では、そうではなかった($P=0.18$ 、 $RR_{1Sv}=1.11$ 、95%CI:0.96～1.30)。

慢性肝疾患および肝硬変

肝疾患での RR_{1Sv} は、1.15($P=0.001$ 、95%CI:1.06～1.25)であった。平均過剰リスクは 10^4 PY Sv当たり11症例で、寄与リスクは8%であった。同様の推定が、42%少ない症例数での以前の我々の報告において得られていた。効果修飾因子は有意ではなかった。

慢性肝疾患のICDコード(571)には、アルコール性肝疾患(571.1～571.3)、慢性肝炎(571.4)、飲酒歴のない肝硬変(571.5)、胆汁性肝硬変(571.6)、そして他の非アルコール性慢性肝疾患(571.8)が含まれる。1986年6

月以降の4桁のICD使用は、超音波検査法により検出された非アルコール性脂肪肝(571.8)を主とした1986年6月以降の大幅な症例数の増加を来し、発生症例数の69%を占めていた。超音波検査法は、1981年に広島の研究で、1984年には長崎の研究で使用され始めた。超音波検査法の受診は1991年より前は自主的で、線量関係のバイアスの可能性を高めていた。1991年以降、超音波検査法がルーチンに行われ、脂肪肝の診断を劇的に増加させる結果となったが、他の慢性肝疾患の診断に関しては顕著な変化はなかった。

1986年以降に発生した脂肪肝単独と、他のすべての慢性肝疾患での放射線影響を調べた。すべての肝疾患で、有意な線形線量反応があった($P=0.054$ 、 $RR_{1Sv}=1.14$ 、95%CI:1.0～1.32)。1986年6月前後でのリスクの推定値において有意な非均質性は見られなかった($P=0.76$)。脂肪肝のみでは(445症例)、線形線量反応が考えられた($P=0.073$ 、 $RR_{1Sv}=1.16$ 、95%CI:0.99～1.37)。他の慢性肝疾患の199症例では、放射線の影響は有意ではなかった($RR_{1Sv}=1.06$ 、 $P=0.64$ 、95%CI:0.84～1.40)。

子宮筋腫

子宮筋腫の RR_{1Sv} は1.46であった($P<0.00001$ 、95%CI:1.27～1.67)。 10^4 PY Sv当たり25例の過剰症例があり、寄与リスクは19%であった。23%少ない症例数において、同様の推定値が過去に得られている(1)。症例数増加の大半は超音波検査法の利用によると考えられた。

放射線リスクは暦時間、或いは、同程度に、被曝からの時間($P=0.015$)と被曝時年齢($P=0.042$)により有意に変動した。リスクは経過観察開始後30年間、着実に低下し($RR_{1Sv}=2.0$ 、1.7、1.1)、これは我々の過去のレポートで述べられていたが(1)、40年目にわずかに上昇した($RR_{1Sv}=1.3$)。

被曝時年齢および調査時年齢と比較し、被曝からの年数が最も有意な効果修飾因子であった。線量効果修飾因子として含まれた被曝時年齢($P=0.75$)と調査時年齢($P=0.75$)はともに、被曝からの年数ほどには有意ではなかった。

また、放射線のリスクは非飲酒被爆者で上昇したが($P<0.0001$ 、 $RR_{1Sv}=1.62$ 、95%CI:1.36～1.94)、飲酒被爆者では上昇しなかったことも見出した($P<0.50$ 、 $RR_{1Sv}=1.09$ 、95%CI:0.86～1.40)(異種混交検定、 $P=0.011$)。

白内障

有意な正の線形線量反応関係を認めた($P=0.026$ 、 $RR_{1Sv}=1.06$ 、95%CI:1.01～1.11)。 10^4 PY Sv当たりの推定された白内障過剰症例数は8例で、寄与リスクは4%であった。放射線のリスクは調査時年齢($P<0.001$)と恐らく経過観察期間($P=0.09$)により有意に変動した。前回の報告と同様、開始から30年間の減少傾向が今回も観察されたが、最近10年では RR_{1Sv} は1.08に上昇している。調査時年齢を効果修飾因子として同時に考慮すると、経過観察期間も有意であったが($P=0.012$)、それらの相互作用は有意ではなかった($P=0.78$)。水晶体混濁

は60歳以降に急増するので(11)、調査時年齢が60歳以下と60歳を越える者の間での線量反応における異種混交を検討した。放射線の影響は若年群において有意であったが($P=0.009$, $RR_{1Sv}=1.16$, 95%CI:1.04~1.32)、高齢群では有意ではなかった($P=0.24$, $RR_{1Sv}=1.03$, 95%CI:0.98~1.09)(異種混交検定、 $P=0.08$)。

緑内障

緑内障はこの報告で初めて調べられ、有意な負の線量反応関係が示された($P=0.025$, $RR_{1Sv}=0.82$, 95%CI:0.80~0.97)。95%信頼下限は、RRが負になる前に取り得る最低値であった。 10^4 PY Sv当たりで1.5症例の不足があり、率は0.001 Svを越える被曝線量での被験者において15%減少した。線量反応関係は、考察された共変量では変化しなかった。

ベースラインでの発生率の農村部と都市部での差異で放射線リスク推定値にバイアスがかかる可能性があるため(12)、調整のための代用として遠距離・近距離被曝の指標が使用された。この結果、 RR_{1Sv} は基本的に変化せず、線量反応はなくなった($P=0.14$)。

高血圧

放射能影響は線形の線量反応モデルで明瞭ではなかったが($P=0.15$)、理論的な二次モデルでは有意であった($P=0.028$, $RR_{1Sv}=1.03$, 95%CI:1.00~1.06)(図2A)。二次モデルに基づくと、 10^4 PY Sv当たりで高血圧の過剰症例は7例となり、放射線被曝の寄与リスクは2%となった。発生率は、前回の報告から16%増加した。非喫煙被曝者での高血圧のリスク上昇($RR_{1Sv}=1.04$)が考えられる根拠があったが($P=0.07$)、喫煙被曝者では存在しなかった($RR_{1Sv}=1.00$)。線量反応は他の共変量で有意に変化しなかった。

心臓血管疾患

心臓血管疾患のいずれも放射線量との有意な関係は示さなかった。線形の線量反応は、全MI($P=0.38$)およびMI^{<40}の発生率($P=0.10$)において有意ではなかったが、MI^{<40}において有意な二次関係が明瞭であった($P=0.05$, $RR_{1Sv}=1.25$, 95%CI:1.00~1.69)(図2B)。二次モデルで、 10^4 PY Sv当たりの過剰MI^{<40}症例数は1例で、放射線被曝の寄与リスクは16%であった。

腎・尿管結石

全体的な線形の線量反応が考えられた($P=0.07$):男性において有意であったが($RR_{1Sv}=1.47$, 95%CI:1.13~1.96)、女性では有意ではなかった($RR_{1Sv}=0.86$, 95%CI:0.73~1.17)(異種混交検定、 $P=0.007$)。喫煙と飲酒に関する調整後、線量反応は消失したが($P=0.13$)、男性では、放射線影響は調整後でも依然として有意であった。幼年期($P=0.0008$, $df=2$)に被曝し、若年時($P=0.019$, $df=2$)に検査された被験者はより高い放射線のリスクを示した。被曝時年齢が、男性のみでの分析と同様に、全般的な分析でも最も有意な効果修飾因子であった。

表3 1958~1998年の広島・長崎の男女のがん以外の疾患発生率に対する、都市、性別、被爆時年齢、検査時年齢、暦時間で階層化された線形の線量反応

疾患	症例数	階層化に喫煙と飲酒を含めない場合	
		P	1 Sv での RR 推定値
高血圧	5035	0.14	1.04 (0.99, 1.09) ^b
高血圧 ^f	5035	0.028	1.03 (1.00, 1.06)
高血圧性心疾患	1886	0.86	1.01 (0.92, 1.10)
虚血性心疾患	1546	0.47	1.04 (0.94, 1.14)
心筋梗塞 ^d	117	0.38	1.11 (0.90, 1.46)
心筋梗塞 ^{e,10g}	78	0.05	1.25 (1.00, 1.69)
閉塞、狭窄	440	0.61	1.05 (0.88, 1.27)
大動脈瘤	184	0.74	1.05 (0.88, 1.44)
脳卒中 I	531	0.52	1.05 (0.90, 1.25)
脳卒中 II	729	0.43	1.06 (0.92, 1.23)
甲状腺疾患	964	0.0000	1.33 (1.19, 1.49)
白内障	3484	0.026	1.06 (1.01, 1.11)
胃潰瘍	930	0.98	1.00 (0.89, 1.13)
十二指腸潰瘍	371	0.54	0.95 (0.81, 1.14)
慢性肝疾患および肝硬変	1774	0.0010	1.15 (1.06, 1.25)
胆石症	959	0.93	1.00 (0.89, 1.12)
腎・尿管結石	323	0.07	1.19 (0.98, 1.46)
子宮筋腫(女性)	922	0.0000	1.46 (1.27, 1.67)
頸管ポリープ(女性)	281	0.29	1.14 (0.90, 1.48)
前立腺肥大(男性)	461	0.26	0.91 (0.79, 1.07)
痴呆	316	0.22	1.17 (0.91, 1.52)
パーキンソン病	97	0.98	1.00 (0.72 ^e , 1.55)
緑内障	211	0.025	0.82 (0.80 ^e , 0.97)

^a 平均 PY: 合計=2.2×10⁵ PY、男性=8.1×10⁴ PY、女性=1.5×10⁵ PY(実際の数値は疾患による)

^b 95%信頼区間

^c 考えられ得る最小値

^d 1964年6月30日以降の発生率、MIのICDコードが1964年以前には利用できなかったため。

^e Waldの信頼区間に基づく:可能性に基づく実現可能な上限は推定できなかった。

^f 二次線量反応モデルに基づく。

^g 1968~1998年での発生率と被爆時年齢40歳未満に関する二次線量反応モデルに基づく。

考察

甲状腺疾患

放射線と関連した甲状腺異常が、延長された経過観察中に発生し続けた。悪性、良性の甲状腺腫瘍が原爆での被爆線量に伴い増加したにもかかわらず(10, 11)、大半の症例が複数の甲状腺異常を有しており、また甲状腺機能試験と超音波検査法が定期的に実施されなかったために、特定の甲状腺疾患に対する放射線の影響はこの段階では評価することは不可能であった。

統一した診断基準(超音波検査法、甲状腺機能試験、自己免疫抗体)を適用した最近の長崎のAHSでの甲状腺疾患の発生率調査では、特に若年で被爆した人において、女性の充実性の結節との有意な線量反応と自己免疫性甲状腺機能低下症の凹形の線量反応を示した(12)。しかし、他の甲状腺疾患では有意な放射線のリスクは認められなかった(12)。

また、甲状腺異常は、外部(13)や内部被曝(14)を含む他の電離放射線源の被曝後にも発生する。甲状腺機能低下症、または甲状腺炎の発生率は放射線治療を受けた患者において増加していたものの(15, 16)、比較的低い線量の外部放射線被曝の影響は不明瞭である(17)。2000年に開始された広島、長崎で進行中のAHS甲状腺研究は、特定の甲状腺疾患への放射線の影響を検証し、また甲状腺機能低下症と自己免疫性甲状腺疾患に関する最近のAHSの知見を確認するためには有用となるであろう(12)。

表3(続き)

階層化に喫煙と飲酒を含めない場合		階層化に喫煙と飲酒を含めた場合	
平均過剰疾患数×10 ⁴ PY Sv ^a	寄与リスク(%)	P	1 Sv での RR 推定値
10.59 (-3.41, 24.63)	2.2 (-0.7, 5.0)	0.08	1.05 (0.99, 1.10)
7.26 (0.76, 14.06)	1.8 (0.2, 3.6)	0.01	1.03 (1.01, 1.06)
0.61 (-5.92, 7.48)	0.42 (-4.2, 5.2)	0.87	0.99 (0.91, 1.09)
2.13 (-3.47, 8.10)	1.5 (-3.2, 6.5)	0.33	1.05 (0.95, 1.16)
0.57 (-0.59, 1.64)	8.5 (-8.8, 24.5)	0.48	1.12 (0.84, 1.60)
1.03 (0.01, 13.84)	15.6 (0.03, 30.8)	0.14	1.17 (0.97, 1.56)
0.76 (-2.00, 3.82)	2.5 (-6.6, 12.6)	0.52	1.06 (0.89, 1.30)
0.34 (-1.41, 2.49)	2.5 (-11.0, 18.9)	0.90	1.02 (0.78, 1.41)
1.05 (-2.02, 4.50)	2.8 (-5.4, 12.1)	0.41	1.08 (0.90, 1.31)
1.57 (-2.21, 5.84)	3.0 (-4.2, 11.2)	0.40	1.07 (0.92, 1.24)
11.99 (7.43, 16.32)	18.5 (11.5, 25.2)	<0.0001	1.38 (1.22, 1.57)
7.98 (0.95, 15.16)	3.8 (0.4, 7.2)	0.004	1.11 (1.03, 1.19)
-0.038 (-4.44, 4.76)	-0.06 (-6.5, 7.0)	0.89	1.00 (0.88, 1.12)
-0.89 (-3.38, 2.09)	-3.4 (-12.7, 7.8)	0.69	0.96 (0.82, 1.16)
10.90 (4.25, 17.79)	8.1 (3.2, 13.2)	0.0087	1.12 (1.03, 1.22)
-0.19 (-4.43, 4.31)	-0.3 (-6.6, 6.4)	0.94	1.00 (0.89, 1.12)
2.41 (-0.21, 5.39)	9.8 (-0.9, 21.9)	0.13	1.16 (0.96, 1.43)
25.02 (15.68, 34.66)	18.9 (11.8, 26.2)	<0.0001	1.39 (1.22, 1.60)
2.48 (-1.97, 7.41)	6.8 (-5.4, 20.4)	0.31	1.13 (0.90, 1.45)
-4.76 (-11.95, 3.58)	-5.8 (-14.6, 4.4)	0.21	0.90 (0.78, 1.06)
1.64 (-0.91, 4.63)	7.1 (-4.0, 20.1)	0.18	1.20 (0.92, 1.59)
0.020 (-1.06 ^c , 1.68)	0.3 (-14.2 ^c , 22.6)	0.95	0.99 (0.73, 1.58)
-1.47 (-1.74 ^c , -0.19)	-15.4 (-17.8 ^c , -2.0)	0.012	0.73 (0.72 ^c , 0.89 ^d)

慢性肝疾患および肝硬変

AHSでの放射線量に伴う慢性肝疾患および肝硬変の発生率の有意な上昇は、LSSでの知見と一致している(18)。日本での慢性肝炎および肝硬変の主因はHCVまたはHBV感染症、そして過度のアルコール摂取である(19)。抗HBV表面抗原陽性率は、1975～1977年の高線量被曝したAHSでの被験者において上昇した(20)。1993～1995年の抗HCV抗体陽性率に関するAHSの調査は線量反応を示さなかったが(全陽性率9%)、慢性肝疾患での放射線量と関連した上昇の可能性が、抗HCV抗体陽性の者に見られた(21)。我々の研究での慢性肝疾患および肝硬変の線量に関係した発生率の上昇は、高線量の被曝者でのHBV持続感染、または活性化したHCV感染の促進により、部分的には説明されるかも知れない。一方、1954～1997年に死亡した約1,100人に関する病理学的検討に基づく肝硬変のリスク因子の分析では、原爆被曝による肝硬変のリスクの上昇は見られなかった(G. Sharp, 私信による)。HCV-RNA測定を含む、さらなる研究で、線量に関係する慢性肝疾患および肝硬変の増加の原因が明らかになるであろう。今回の報告で示された1986年以降の脂肪肝に関する線量反応は、コリンエステラーゼなどの実験的測定を含めた、より包括的な将来の研究で確認されるべきであろう。

子宮筋腫

子宮筋腫に対する放射線リスクは被曝後、経時的に減少した。子宮筋腫は閉経期前後に発生率が最も高くなるホルモン依存性疾患なので、経過観察の早い時期により高い放射線リスクが見られたということは、高齢の被曝女性コホートでの発生率がより高いということになるかも知れない。

有意な放射線影響が被曝女性の、特に経過観察の初期において、より頻繁な婦人科診察によるバイアスとなるか否かを調べるために、広島で1991～1993年に超音波検査を用いた子宮結節の発生率調査が実施された(22)。この研究により有意な線量反応関係(1Svでの推定オッズ比1.61)、および仮定されたバイアスの誤りが証明された。

良性の結節ではなく、子宮内膜がん、または子宮肉腫が放射線治療後、何年も経過した後に発生することが報告されている(23, 24)。LSSでは有意な子宮がんのリスクは報告されていない(25)。子宮筋腫の病因は不明なので、原爆放射線被曝後の子宮筋腫発生機序を明瞭にするためにさらなる研究が必要である。

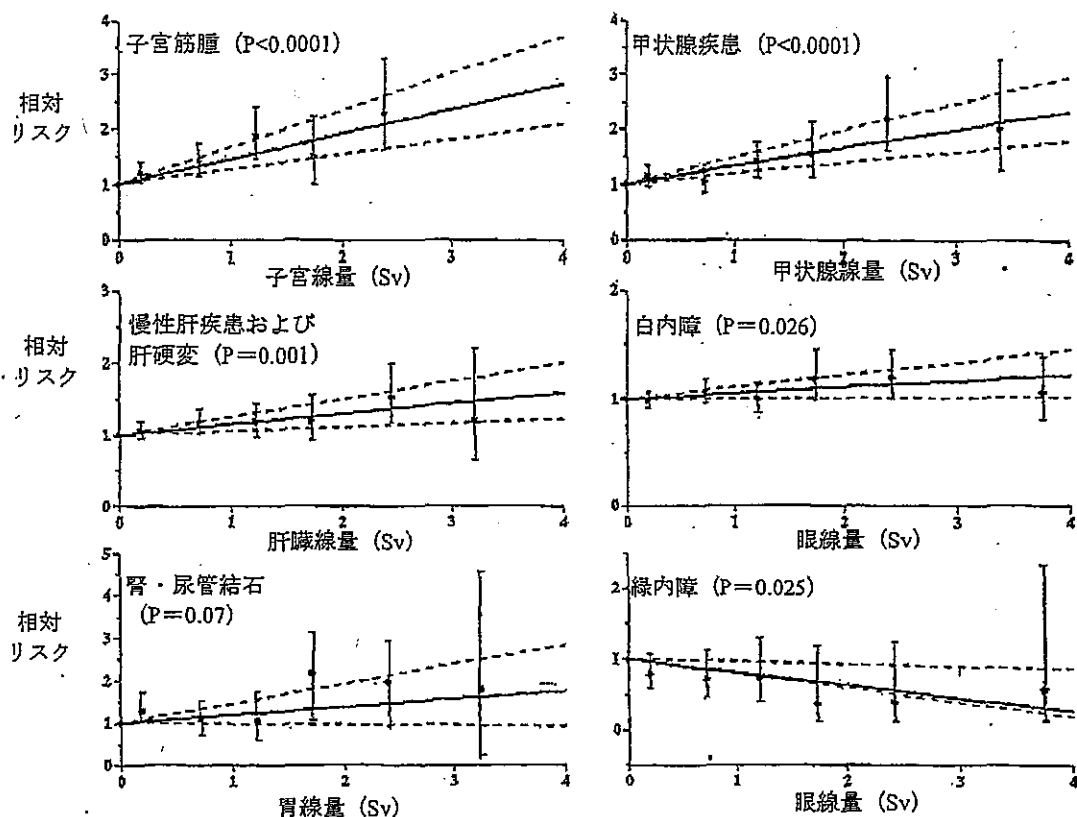


図1 1958~1998年での有意、または考えられ得る放射線影響に伴うがん以外の6つの疾患の発生率の推定された線形の線量反応(実線)。95%信頼限界が破線により示されている。推定相対リスク(●)および95%信頼区間が各線量カテゴリー毎に示されている。

白内障

過去のAHSの眼科調査により高線量被爆群、特に若年被爆者(26)において後囊下混濁の発生率の上昇が明らかにされたが、初期のAHSの眼科調査(27)や1958~1986年の以前の我々のAHSのがん以外の発生率調査(1)では白内障に関する放射線の付加的な影響は明らかにされなかった。しかしながら、さらに12年間の経過観察の追加により白内障の全体的な発生率が放射線量に伴い有意に上昇した。最新の経過観察における発症時60歳未満の白内障症例によって、放射線影響の検出が高まったかも知れない。最近の研究では、非常に遅延性の水晶体の変化が放射線治療後(28)、宇宙飛行士の宇宙放射線への被曝(29)、台湾での放射能汚染された建造物による被曝(30)において検出された。より若い受診者での水晶体混濁に対する放射線リスクの増加と長期の潜伏期間を伴うRRの上昇に関する我々の知見はこれらの知見(28~30)と一致している。

緑内障

今回の調査では緑内障症例が自己申告により確認された。シンガポール、米国で実施された緑内障発生率に関する最近の集団調査では、詳細な眼科的検査がなく、発生率が低く見積もられていたことが示された(31、32)。緑内障と放射線との関係に関する他の報告は文献としてみられないため、眼圧測定法や隅角鏡検査法の統一した適用で確認された症例のさらなる研究で確認されるものである。

高血圧

高血圧発生率が、特に2Sv以上の被爆者において、放射線量に伴い上昇した。放射線被曝と高血圧とを直接関連付けるヒトでの研究はないが(33)、放射線誘発性腎症(34)と動脈性高血圧(35)が報告されており、これらは今回の知見と関連しているかも知れない。

心臓血管疾患

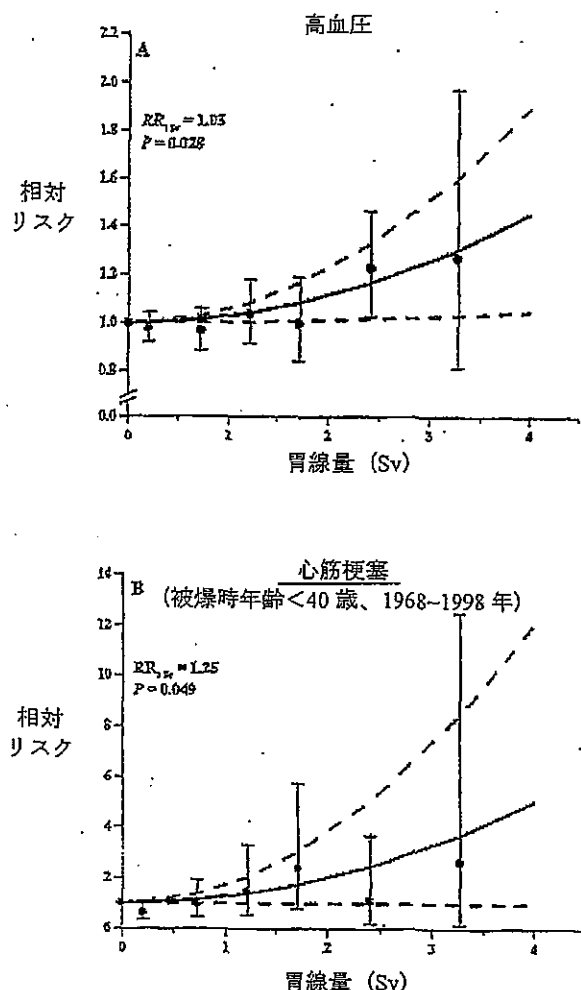


図2 パネル A: 1958~1998 年の本態性高血圧発生率に関して推定された二次線量反応。パネル B: 1968~1998 年の被爆時年齢 40 歳未満の AHS 受診者の心筋梗塞発生率に関して推定された二次線量反応。推定された相対リスク(●)と 95% 信頼区間が各線量カテゴリー毎に示されている。

1958~1986年の血圧に関するAHSの縦断的解析では、16歳未満の被爆者において、小さいながら、統計的に有意な血圧レベルの上昇を示した(36)。しかし、この傾向は高齢者コホートで逆であった。我々の今回の結果は、若年被爆者での血圧の縦断的な傾向と一致している。高齢者コホートでの矛盾は、部分的には高血圧発症後の投票や合併症による修飾によるものかも知れない。

アテローム性動脈硬化症と放射線誘発性心疾患の増加が、動物実験や1960~1970年代での放射線治療後の人、1950年以前の職業被曝において報告されている(37~39)。近年の技術による心筋梗塞のリスクの低下によって、比較的高い放射線被曝がアテローム性硬化病変の誘発に関与していることが考えられた(37, 40)。

血清総コレステロール値に関するAHSの縦断的解析では、被爆者のコレステロール値が非被爆者より有意に高いことを示しており(41)、同じ傾向が若年コホートの血圧傾向においてもみられた(36)。これらの増加は、本調査の若年被爆者の心筋梗塞の発生率の上昇をある程度説明するものかも知れない。

本研究での限界のひとつは、致死性MIと無症状のMIが含まなかったことである。現在進行中のAHS心臓血管疾患の発生率調査では、致死性心臓発作症例や頸動脈厚のようなアテローム性動脈硬化症のパラメータ測定値を含んだ厳密な基準を症例定義に適用しており、心臓血管疾患と放射線との関連を明瞭にするためのさらなる情報を提供すると思われる。

腎・尿管結石

放射線量に伴う危険性が、腎・尿管結石において増加することが初めて示され($P=0.07$)、男性への影響は有意に明瞭であった。AHSで副甲状腺機能亢進症の発生率(42)とカルシウム値(43)が放射線量に伴い上昇していたが、副甲状腺機能亢進症の少数症例では腎結石症の所見を十分に説明することはできない。また、放射線影響においてみられた性差はカルシウム代謝では説明できない。AHS受診者での腎・尿管結石発生はさらなる研究に値する。

要約すると、1958~1998年の原爆放射線とがん以外の疾患発生率との関係を検証した今回の最新調査は、統計的に有意な正の線形線量反応関係を甲状腺疾患、慢性肝疾患および肝硬変、子宮筋腫において示し、これは過去の我々の結果と一致している(1)。我々の新しい知見は、白内障での正の線形線量反応関係、緑内障での負の線形線量反応関係、高血圧と若年コホートにおけるMIでの二次線量反応関係、腎・尿管結石について考えられた正の線量反応関係である。本調査では、喫煙と飲酒を効果修飾因子として調べ、それらの影響は最小限であることを見出した。限られた症例の確認や非受診者を除外する必要性など、いくつか制限があったものの、本調査の結果はがん以外の特定の疾患発生に関する原爆放射線の晩発影響に関する重要な手掛りとなる。

表 4 放射線影響がみられた疾患の修飾因子による 1Sv あたりの推定された相対リスク(RR_{1Sv})

疾患	全 RR _{1Sv}	都市			性別			被爆時年齢(年)				
		広島	長崎	P	男性	女性	P	10	25	40	P	
甲状腺疾患	1.33	1.40	1.25	0.31	1.26	1.35	0.61	1.64	1.15	1.03	0.0005	
肝疾患	1.15	1.15	1.13	0.85	1.10	1.19	0.39	1.20	1.12	1.07	0.20	
子宮筋腫	1.46	1.42	1.55	0.55	-	-	-	1.36	1.63	2.10	0.042	
白内障	1.06	1.05	1.10	0.47	1.11	1.04	0.24	1.12	1.07	1.04	0.29	
緑内障	0.82	0.80	0.88	0.55	0.97	0.80	0.21	0.85	0.83	0.80	0.49	
腎・尿管結石	1.19	1.18	1.20	0.20 ^d	1.47	0.86	0.007 ^d	1.46	1.03	1.00	0.008 ^d	
高血圧 ^b	1.03	1.02	1.04	0.68	1.03	1.02	0.65	1.03	1.03	1.02	0.91	
心筋梗塞 ^c	1.25	1.27	1.02	0.62	1.22	1.30	0.84	1.27	1.24	1.22	0.92	

疾患	全 RR _{1Sv}	検査時年齢						暦時間 ^a				
		30	40	50	60	70	P	I	II	III	IV	P
甲状腺疾患	1.33	1.88	1.53	1.32	1.19	1.12	0.002	1.50	1.23	1.24	1.57	0.36
肝疾患	1.15	1.26	1.21	1.16	1.13	1.10	0.25	1.05	1.15	1.24	1.10	0.60
子宮筋腫	1.46	1.57	1.50	1.44	1.38	1.34	0.72	2.00	1.71	1.10	1.32	0.015
白内障	1.06	2.09	1.67	1.21	1.07	1.02	0.0005	1.17	1.04	1.00	1.08	0.086
緑内障	0.82	0.92	0.90	0.88	0.85	0.82	0.41	0.80	0.90	0.83	0.85	0.88
腎・尿管結石	1.19	2.30	1.53	1.21	1.09	1.04	0.019	0.72	1.09	1.31	1.29	0.13 ^c
高血圧 ^b	1.03	1.04	1.04	1.03	1.02	1.02	0.59	1.02	1.03	1.04	1.00	0.71
心筋梗塞 ^c	1.25	2.56	1.83	1.44	1.24	1.12	0.37	-	1.36	1.31	1.12	0.78

注:都市、性別、被爆時年齢、検査時年齢、暦時間で階層化されたバックグラウンド

^a 暦時間:1958年7月～1968年6月(I)、1968年7月～1978年6月(II)、1978年7月～1988年6月(III)、1988年7月～1998年6月(IV)^b 二次線量反応モデルに基づく^c 1968～1998年での発生率と被爆時年齢40歳未満に関する二次線量反応モデルに基づく^d χ^2 df=2 test^e χ^2 df=4 test

付録

21 種のがん以外の疾患とその経時的な国際疾病分類(ICD)コード

疾患	ICD 版		
	第 7 版	第 8 版	第 9 版
高血圧	444, 445	400, 401	401
高血圧性心疾患	440～443	402, 404	402, 404
虚血性心疾患	420	410～414	410～414
心筋梗塞	-	410	410
閉塞、狭窄	332	433, 434	433, 434
大動脈瘤	451, 452	441, 442	441, 442
脳卒中 I	330～332	430, 431, 433, 434	430, 431, 433, 434
脳卒中 II	330～332, 334	430, 431, 433, 434, 436	430, 431, 433, 434, 436
甲状腺疾患	250～254	240～245	226, 240～245
白内障	385	374	366
胃潰瘍	540	531	531
十二指腸潰瘍	541	532	532
慢性肝疾患および肝硬変	581, 583	571, 573	571
胆石症	584	574	574
腎・尿管結石	602	592	592
子宮筋腫	214	218	218
頸管ポリープ	215	219	216, 622
前立腺肥大	610	600	600
痴呆	304, 305	290	290
パーキンソン病	350	342	332
緑内障	387	375	365

注:心筋梗塞は 1964 年 6 月以降に確認された。

謝辞

船本幸代氏およびEric Grant氏にはデータ準備にご協力いただき、またDale Preston氏には助言をいただいたことについて感謝いたします。

放射線影響研究所(RERF、広島および長崎)は、日本の厚生労働省および米国エネルギー省・科学技術アカデミーにより設立された非営利団体です。本論文はRERFの研究プロトコールRP2-75に基づいております。

2003年8月28日受領、2004年2月11日受理

引用文献

1. F. L. Wong, M. Yamada, H. Sasaki, K. Kodama, S. Akiba, K. Shimaoka, and Y. Hosoda 「被爆者における非がん性疾患発生率:1958-1986年」*Radiat. Res.* 135, 418-430 (1993)
2. H. Sawada, K. Kodama, Y. Shimizu, and H. Kato 成人健康調査報告 6、6 検査サイクルでの結果、1968-80 年、広島、長崎放射能影響調査研究基金、広島、1986 年
3. S. Fujita, DS86 版、RERF 最新版 1, 3(1989)
4. 国際疾病分類、第 9 版(ICD-9)、世界保健機関、スイス、1977 年
5. D. A. Pierce, D. O. Stram and M. Vaeth, 「被爆者データの放射線量推定値におけるランダム誤差の考慮」*Radiat. Res.* 123, 275-284 (1990)
6. R. Sposto, D. O. Stram and A. A. Awa, 「染色体異常および重度脱毛データからの DS86 線量測定におけるランダム誤差の程度の推定値」*Radiat. Res.* 128, 157-169 (1991)
7. K. Neriishi, F. L. Wong, E. Nakashima, M. Otake, K. Kodama and K. Choshi 「被爆者における白内障と脱毛の関係」*Radiat. Res.* 144, 107-113 (1995)
8. D. L. Preston, J. H. Lubin and D. A. Pierce *Epicure User's Guide*. HiroSoft International Corp., ワシントン州シアトル 1993 年
9. 人口統計 1985 年日本、厚生省、東京、1986 年
10. D. R. Hollingsworth, H. B. Hamilton, H. Tamagaki and G. W. Beebe 「甲状腺疾患:日本、広島での調査」*Medicine* 42, 47-71 (1963) [日本語]
11. D. E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron, M. Soda, M. Tokunaga, S. Ochikubo, S. Sugimoto, T. Ikeda, M. Terasaki and D. L. Preston 「被爆者におけるがん発生率、その 2:固形がん」1958-1987 年、*Radiat. Res.* 137(Suppl.), S17-S67 (1994)
12. S. Nagataki, Y. Shibata, S. Inoue, N. Yokoyama, M. Izumi and K. Shimaoka 「長崎の被爆者における甲状腺疾患」*J. Am. Med. Assoc.* 272, 364-370 (1994)、訂正、*J. Am. Med. Assoc.* 273, 288 (1995)
13. E. Ron and B. Modan 「頭部白癬への小児期放射線療法後の良性および悪性甲状腺新生物」*J. Natl. Cancer Inst.* 65, 7-11 (1980)
14. T. E. Hamilton, G. van Belle and J. P. LoGerfo 「死の灰を浴びたマーシャル諸島民における甲状腺新生物」*J. Am. Med. Assoc.* 258, 629-635 (1987)
15. P. F. Spitalnik and F. H. Straus 「小児期での低線量被爆後の甲状腺実質における反応パターン」*Cancer* 41, 1098-1105 (1978)
16. K. Tamura, K. Shimaoka and M. Friedman 「悪性リンパ腫の治療と関係した甲状腺異常」*Cancer* 47, 2704-2711 (1981)
17. T. C. Chang, W. L. Chen, W. P. Chang and C. J. Chen 「⁶⁰Co 汚染された鉄筋建造物内の住民の甲状腺に対する長期被爆の影響」*Int. J. Radiat. Biol.* 77, 1117-1122 (2001)
18. Y. Shimizu, D. A. Pierce, D. L. Preston and K. Mabuchi 「被爆者の死亡率に関する研究。レポート 12、その 2、非がん性死亡率:1950-1990」*Radiat. Res.* 152, 374-389 (1999)
19. H. Nakajima, In *Progress in Hepatology* (M. Yamanaka, G. Toda, and T. Tanaka, Eds.), pp. 13-21, Elsevier, アムステルダム、1998 年
20. H. Kato, M. Mayumi, K. Nishioka and H. B. Hamilton 「1975-1977 年、成人健康調査での検体における原爆放射線への B 型肝炎表面抗原および抗体の関係」*Am. J. Epidemiol.* 117, 610-620 (1983)
21. S. Fujiwara, S. Kusumi, I. Cologne, M. Akahoshi, K. Kodama and H. Yoshizawa 「被爆者における抗 C 型肝炎ウイルス抗体保有率および慢性肝疾患発生率」*Radiat. Res.* 154, 12-19 (2000)
22. S. Kawamura, F. Kasagi, K. Kodama, S. Fujiwara, M. Yamada, K. Ohama and K. Oto 「被爆者における超音波検査により検出された子宮筋腫発生率」*Radiat. Res.* 147, 753-758 (1997)
23. F. E. Fehr and K. A. Prem 「子宮頸部扁平上皮がんへの放射線療法後の子宮体部悪性腫瘍」*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119, 685-692 (1974)
24. T. H. Kwon, T. Prempre, C. K. Tang, U. VillaSanta and R. M. Scott 「子宮頸がんへの放射線療法後の子宮体部がん」*Gynecol. Oncol.*, 11, 102-113 (1981)
25. D. A. Pierce, Y. Shimizu, D. L. Preston, M. Vaeth and K. Mabuchi 「被爆者の生存率調査、レポート 12、パート 1、がん:1950-1990」*Radiat. Res.* 146, 1-27 (1996)
26. K. Choshi, I. Takaku, H. Mishima, T. Takase, S. Neriishi, S. C. Finch and M. Otake 「広島、長崎の健常成人被験者における被爆および年齢と関連した眼科的变化」*Radiat. Res.* 96, 560-579 (1983)

27. M. D. Nefzger, R. J. Miller and T. Fujino. 「1963-1964 年、広島、長崎の被爆者の眼に関する知見」*Am. J. Epidemiol.* 89, 129-138 (1969)
28. P. Hall, F. Granath, M. Lundell, K. Olsson and L. E. Holm 「幼児期に被爆した人における水晶体混濁」*Radiat. Res.* 152, 190-195 (1999)
29. F. A. Cucinotta, F. K. Manuel, J. Jones, G. Iszard, J. Murrey, B. Djojonegro and M. Wear 「宇宙飛行士に対する宇宙放射線と白内障」*Radiat. Res.* 156, 460-466 (2001) 、訂正: *Radiat. Res.* 156, 811 (2001)
30. W. L. Chen, J. S. Hwang, T. H. Hu, M. S. Chen and W. P. Chang 「台湾での放射能汚染された建造物から慢性的に低線量率でγ線被曝した人々における水晶体混濁」*Radiat. Res.* 156, 71-77 (2001)
31. H. A. Quigley, S. K. West, J. Rodriguez, B. Munoz, R. Klein and R. Snyder 「ヒスパニック系被験者における集団ベースの調査での緑内障発生率」*Proyecto ver. Arch. Ophthalmol.* 119, 1819-1826 (2001)
32. P. J. Foster, F. T. Oen, D. Machin, T. P. Ng, J. G. Devereux, G. J. Johnson, P. T. Khaw and S. K. Seah 「シンガポール在住中国人における緑内障発生率」*Arch. Ophthalmol.* 118, 1105-1111 (2000)
33. M. Borg, T. Hughea, N. Horvath, M. Rice and A. C. Thomas 「全身被曝後の腎毒性」*Oncol. Biol. Phys.* 54, 1165-1173 (2002)
34. J. R. Cassady 「病院での被曝による腎症」*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1249-1256 (1995)
35. O. Koskimies 「ウィルムス腫瘍への放射線治療の10年後に発生した動脈性高血圧」*Br. Med. J.* 285, 996-998 (1982)
36. H. Sasaki, F. L. Wong, M. Yamada and K. Kodama 「加齢および被曝による被爆者の血圧値への影響」*J. Clin. Epidemiol.* 55, 974-981 (2002)
37. M. Hauptmann, A. K. Mohan, M. M. Doody, M. S. Liner and K. Mabuchi 「米国の放射線技師における循環器系疾患による死亡率」*Am. J. Epidemiol.* 157, 239-248 (2003)
38. J. F. Boivin, G. B. Hutchison, J. H. Lubin and P. Mauch 「ホジキン病治療を受けた患者における冠動脈疾患死亡率」*Cancer* 69, 1241-1247 (1992)
39. K. E. Cohn, J. R. Stewart, L. F. Fajardo and E. W. Hancock 「被曝後の心臓疾患」*Medicine* 46, 281-298 (1967)
40. A. J. Nixon, J. Manola, R. Gelman, B. Bornstein, A. Abner, S. Hetelelidis, A. Recht and J. R. Harris 「最新技術を利用した乳房温存手術および放射線治療後に心臓関連死亡率の長期的上昇はない」*J. Clin. Oncol.* 16, 1374-1379 (1998)
41. F. L. Wong, M. Yamada, H. Sasaki, K. Kodama and Y. Hosoda 「被爆者における血清総コレステロール値の経時的傾向への放射線の影響」*Radiat. Res.* 151, 736-746 (1999)
42. S. Fujiwara, R. Spoto, H. Ezaki, S. Akiba, K. Neriishi, K. Kodama, Y. Hosoda and K. Shimaoka 「広島での被爆者における副甲状腺機能亢進症」*Radiat. Res.* 130, 372-378 (1992)
43. S. Fujiwara, R. Spoto, M. Shiraki, N. Yokoyama, H. Sasaki, K. Kodama and K. Shimaoka 「被爆者における副甲状腺ホルモンおよびカルシトニンの血中濃度」*Radiat. Res.* 137, 96-103 (1994)

原爆被爆者の死亡率調査

第13報 固形がんおよびがん以外の疾患による死亡率： 1950—1997 年

Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors.

Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality:
1950—1997

Dale L Preston 清水由紀子 Donald A Pierce 陶山昭彦 馬淵清彦

原爆被爆者の死亡率調査

第13報 固形がんおよびがん以外の疾患による死亡率：
1950-1997年[§]Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors.
Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality:
1950-1997Dale L Preston¹ 清水由紀子² Donald A Pierce¹ 陶山昭彦³ 馬淵清彦⁴

要 約

この報告書は、放射線影響研究所が追跡調査している原爆被爆者集団の死亡率に関する一連の定期報告書の最新版である。この調査集団には個人線量が推定されている86,572人が含まれ、そのうち60%の個人推定線量は5 mSv以上である。追跡期間を更に7年間延長し、固形がんとうがん以外の疾患による死亡について検討した。47年間の追跡調査期間中、9,335人が固形がんで、31,881人ががん以外の疾患で死亡しており、固形がんによる死亡の19%、およびがん以外の疾患による死亡の15%が、今回延長した7年間の追跡調査期間中に発生した。約440例(5%)の固形がんによる死亡と250例(0.8%)のがん以外の疾患による死亡が、放射線被曝に関連していると考えられる。固形がんの過剰リスクは、0-150 mSvの線量範囲においても線量に関して線形であるようだ。放射線に関連した固形がんの過剰率は調査期間中を通して増加したが、新しい所見として、相対リスクは到達年齢と共に減少することが認められ、また、以前述べたように、子供の時に被爆した人において相対リスクは最も高い。典型的なリスク値としては、被爆時年齢が30歳の人の固形がんリスクは70歳で1 Sv当たり47%上昇した。固形がんの過剰相対リスクと過剰絶対リスクのいずれにおいても、両市の間に有意な差は認められなかった。部位別相対リスクの差異の同定は困難であり、またそれには注意を要することが部位別解析によって明らかになった。更に、これらの解析により、寿命調

[§]本報告書は研究計画書 RP 1-75 および論文原稿 MS 24-02 に基づく。本報告は *Radiat Res* 160:381-407, 2003 に掲載された。

放影研¹統計部、²疫学部(広島)、³疫学部(長崎) ⁴米国国立がん研究所がん疫学・遺伝学部放射線疫学部門

査(LSS)における被爆時年齢の影響の推定値の解釈および一般化が困難であることも明らかになった。がん以外の疾患による死亡率に対する放射線の影響については、追跡調査期間中の最後の30年間では、1 Sv当たり約14%の割合でリスクが増加しており、依然として統計的に確かな証拠が示された。心臓疾患、脳卒中、消化器官および呼吸器官の疾患に関して、統計的に有意な増加が見られた。がん以外の疾患の線量反応は、データの不確実性のため若干の非線形性にも矛盾しなかった。約0.5 Sv未満の線量については放射線影響の直接的な証拠は認められなかった。がん以外の疾患の相対リスクでは、年齢、被爆時年齢、および性について統計的に有意な変動はなかったが、これらの影響の推定値はがんの場合と同程度であった。LSS集団のがん以外の疾患に関する所見の不確実性を検討するために生涯リスクの要約を用いた。

1. 緒言

この報告書は、放射線影響研究所(放影研)が追跡調査している原爆被爆者で構成された寿命調査(LSS)集団の死亡率に関する一連の全般的な定期報告書の最新版である。今回の報告は、1950年から1997年までの期間のがんおよびがん以外の疾患による死亡率を検討したものであり、Pierceら¹および清水ら²により発表された結果を7年間延長したものである。LSS集団におけるがん罹患率についての最新の包括的報告書^{3,4}は1987年までの追跡調査に基づくものである。最近では、PierceおよびPreston⁵が1958年から1994年までの期間のLSSにおける固形がん罹患率データを低線量リスクの評価に用いた。近年、放射線に関連した白血病リスクの程度あるいは年齢-時間パターンに関する追加情報はほとんどなく、LSSにおける白血病の死亡率データと罹患率データは類似しているため、これらについては本報では検討せず、今後発表するがん罹患率についての報告書で取り扱う。

LSS集団は、爆心地から2.5 km以内で被爆した人の大部分と、これらの被爆者と年齢および性を一致させた、放射線量が極めて小さい爆心地から3-10 kmの距離にいたほぼ同数の人で構成されている。爆心地から3 km以内で被爆した人の85%、および3 km以遠にいた人全員について個人別放射線量推定値が得られている。この集団にはまた、広島・長崎の住民で、原爆時にはいずれの都市にもいなかった人が含まれている。LSS集団の多くの解析と同様、本報ではこのグループを使用しなかった。また多くの場合、爆心地から3 km以遠にいた人を解析から除外してもリスク推定値はほとんど変わらない。

本調査シリーズのこれまでの報告は、LSS集団におけるがんおよびがん以外の疾患による死亡について明瞭な放射線量反応を示している。更に、最近のLSS報告書および本報での我々の解析は、過剰死亡率が被爆者の生涯を通じて増加することを示唆している。追跡調査

状の有意差は選択影響のみに起因すると仮定して、計算を行った。しかし、その他の因子もこの差に関与している可能性がある。潜伏期間を20年と仮定すると、追跡調査期間の前半と後半における線量反応の特徴の差の影響を非常に簡単に評価することができる。潜伏期間を20年に変更しても、被爆時年齢が40歳前の人の推定生涯リスクにはほとんど影響はない。なぜなら、がん以外の疾患の死亡率はこの潜伏期間の間は低いからである。しかし、被爆時年齢が50歳の場合、この変更により生涯リスク推定値は約30%減少する。小児期に被爆した人では放射線に関連したがん以外の疾患のリスクは固形がん過剰リスクよりも低いが、中年期に被爆した人では幾分高い。

4.4 死因別リスク

表13は、がん以外の疾患の特定の死因群について、1968-1997年の追跡調査データに当てはめた線形線量反応モデルに基づく1 Sv当たりのERR推定値を示したものである。文献2に述べられている通り、心疾患、脳卒中、呼吸器疾患および消化器疾患に有意な過剰リスクが認められるが、感染症には過剰リスクは認められない。この表は、これらの死因群の中で、特によく認められる死因のリスク推定値を示す。より細かい分類の死因群のいずれにおいても、統計学的に有意なリスクは示されていないが、これらの特定の死因による死亡例数は比較的少なく、1 Sv当たり10-20%の影響を確認することは困難である。しかし、ERR推定値は、死亡例数がより多い疾患の結果に基づく推定値と全般的に類似している。

がん以外の疾患による六つの死亡区分について、死因別リスクの線量反応関係を図13に示す。この図には、20個の線量区分におけるERR推定値と線形モデルに当てはめた傾きの推定

表 13. 1968-1997 年の期間の LSS におけるがん以外の疾患の死因別 ERR 推定値

死 因	1 Sv 当たりの ERR	死亡数 ^a	放射線に関連した死亡の推定数
がん以外のすべての疾患 (001-139,240-279,290-799)	0.14 (0.08; 0.2) ^b	14,459	273 (176; 375) ^b
心疾患 (390-429,440-459)	0.17 (0.08; 0.26)	4,477	101 (47; 161)
脳卒中 (430-438)	0.12 (0.02; 0.22)	3,954	64 (14; 118)
呼吸器疾患 (460-519)	0.18 (0.06; 0.32)	2,266	57 (19; 98)
肺炎 (480-487)	0.16 (0.00; 0.32)	1,528	33 (4; 67)
消化器疾患 (520-579)	0.15 (0.00; 0.32)	1,292	27 (0; 58)
肝硬変 (571)	0.19 (-0.05; 0.5)	567	16 (-2; 37)
感染症 (001-139)	-0.02 (<-0.2; 0.25)	397	-1 (-14; 15)
結核 (010-018,137)	-0.01 (<-0.2; 0.4)	237	-0.5(-2; 13)
その他の疾患 ^c (240-279;290-389,580-799)	0.08 (-0.04; 0.23)	2,073	24 (-12; 64)
泌尿器疾患 (580-629)	0.25 (-0.01; 0.6)	515	17 (-1; 39)

^a 1968 年から 1997 年までの間の近距離被爆者における死亡

^b 90%信頼区間

^c 血液および造血器の疾患を除く

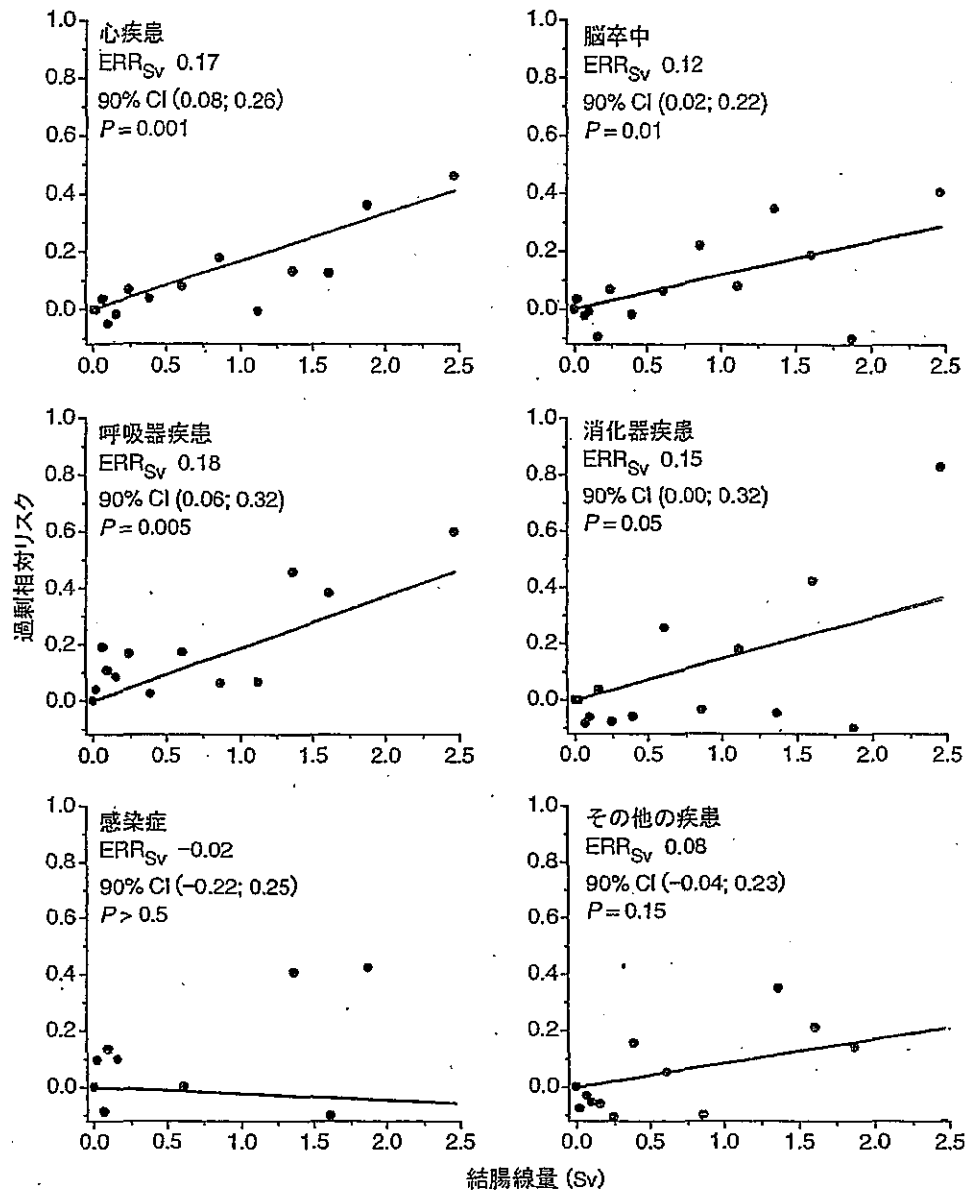


図13. がん以外の疾患についての死因別線量反応関数。プロットは、適合度が最も高い線形 ERR モデルおよび20の線量区分についてのノンパラメトリック ERR 推定値を示す。

値を示す (図中のプロットの最も高い線量区分は2 Sv 以上とした)。

本章で前述した通り、がん以外の血液および造血器官の疾患は解析から除外した。それは、これらの死因による222件の死亡の放射線に関連したリスクが、その他のがん以外の疾患(あるいは固形がん)のリスクよりも大幅に高いことが示唆されているためである。血液疾患による死亡リスクは文献2で詳細に検討されている。追跡期間を延長して得られたデータから、全追跡調査期間の最後の30年間における血液疾患の1 Sv 当たりの ERR は1.9と推定され(90%信頼区間 1.0; 3.2)、被爆時年齢に伴う ERR の変動が示唆されるが ($P = 0.08$)、到達

年齢 ($P > 0.5$) あるいは性 ($P > 0.5$) の影響は示唆されない。

5. 考察

5.1 LSS リスク推定値の一般化

この報告書全体で指摘してきた通り、放射線に関連した被爆時年齢の影響を解釈する上での難しさは重要な問題である。部位別解析においては、これらの影響とバックグラウンド率における出生コホートの経時的傾向との区別は、放射線がこれらの傾向の原因と相加的に作用するのか、あるいは相乗的に作用するのかが分からなければ、不可能である。このような難しさは、全固形がんの合計を扱う場合は見かけよりも重大である。なぜなら、主要ながん部位の出生コホート別のバックグラウンド率の経年変化の傾向は相殺されて、全固形がんでは、出生コホート別のバックグラウンド率の傾向が明らかではないからである。この報告書においては、このような問題の解決を試みることはせず指摘するだけにしたが、この問題の進展を図ることが重要である。我々はこの問題の解決に役立つ方法があると考え。第一に、被爆時年齢の影響に関してこれまで行われてきた検討と解釈はおおむね、ERRに対する影響を中心としたものだったが、ERRとEARとの比較がこの影響の特徴について重要な手掛かりとなるので、EARに対する被爆時年齢の影響にこれまで以上に注目すべきである。例えば、胃がん認められたパターン (図7) は、LSSのバックグラウンド胃がん死亡率において出生コホート影響に関与する主要な因子と放射線が相加的に作用することを示唆している。更に、がん罹患率データでの比較は、がん死亡率データでの比較よりも全般的により有益であると考えられる。理想的な目標は、死亡率データと罹患率データのいずれを検討しているのかということとは恐らく無関係に、また、ERRあるいはEARにおける影響のいずれを恣意的に検討しているのかということとは無関係に、真の生物学的影響を理解する、ということである。より限定的ではあるが恐らくより現実的な目標は、LSSの結果に基づいて、LSS集団とは異なる出生コホートの経時的傾向 (あるいは期間の影響) が認められる他の集団および他の期間への一般化をどのように行うか、という点に注目することである。

LSSに基づくリスク推定値が、生存による選択の結果として偏りを受けているかどうかということに懸念が生ずるのは当然である。我々は、がん以外の疾患のリスク推定については、このような選択影響を同定し、対処してきた。LSSに基づくがんリスク推定値に選択影響による偏りが生じているかどうかについては、顕著なかつ正当な懸念が持たれてきた。³⁷⁻⁴⁰ がん以外の疾患による死亡における偏りの同定に用いられた統計学的方法が、がん死亡については偏りの証拠を示さないということが判明したことは、この問題の解決へ向けての重要な進展と考えられる。がん以外の疾患による死亡率にかなり顕著な選択の影響が認められるということは、がん死亡率における選択の影響あるいはがんリスク推定値における偏りの存在

を意味するものではない。早期の死亡における選択が、がんリスク推定値に認知可能な偏りを生ずるためには、個人の発がん感受性と早期の死亡との間に強い相関関係が必要であろう。重大な偏りが生ずるような程度の相関関係は考えにくい。これらの問題は現在検討中であり、今後出版する論文の中で更に検討する予定である。

放射線発がんの機序モデルは引き続き開発中であり、^{23-25,41-43} これにより LSS の調査結果のモデル化と解釈のための知識が得られているが、この報告書は、線量、性、被曝時年齢および到達年齢に伴う変動を含めた、放射線影響の経験的記述のみに基づいている。このような記述においては、経験的な数理モデルが使われており、その数式とモデルを当てはめて得られた数値は追跡調査期間が延長されるにつれて適度に安定してきている。従って、これらのモデルは LSS 集団の今後の動向の予測には有益であるが、この調査集団の結果から、異なる文化、期間および放射線被曝状況への一般化を行う場合には最大の不確実性が生ずる。更に、上記のモデルにおける特定のパラメータ推定値の解釈、例えば、バックグラウンドがん死亡率における被曝時年齢、到達年齢および出生コホートの影響の区別においても不確実性が存在する。

5.2 その他の調査との関係

UNSCEARにより最近報告された通り、¹⁸ 固形がんリスクに対する放射線の影響についての情報は、医用被曝、職業被曝および環境被曝に関する幾つかの調査から得られている。医用被曝および多くの職業被曝の調査において、放射線被曝は大部分が特定の臓器に限定されている。従って、LSS 以外の調査で全固形がんのリスク推定値を提供するものはほとんどないが、その他の調査から得られる部位別リスクに関する調査結果は、幾つかの例外を除けば、LSS で得られた結果とおおむね一致している。これらのその他の調査は、線量分割照射、^{44,45} 遷延分割照射、⁴⁶ および高 LET 放射線被曝⁴⁷ など、LSS では得られない情報を提供し、異なるバックグラウンドがん死亡率を示す集団間での比較が可能となる。^{28,48} LSS で得られた所見と最も著しい対照を示す例の一つとして、繰り返し行われた透視検査によって多くの分割照射を受けた結核患者の肺がんに関する調査結果^{45,49} があり、この場合にはリスクの増加は示唆されていない。これらの調査集団は、長期の追跡調査と膨大な症例数が特徴であるが、肺がんリスクに明らかな増加は認められない。ただし、これらの集団における女性乳がんの過剰率は LSS の場合と同様に増加している。

一つの集団から得られた過剰リスクについて、いずれの記述(相対リスクまたは過剰率)が別の集団への適用に最も適しているかという問題を検討している報告書は多い。^{18,28,46,48,50} このような研究の主な目的は、LSS に基づくリスク推定値をどのように他の集団に適用でき

るかを検討することにあるが、その結果は、この問題に単純な答えはない、ということを示している。乳がん^{28,44,51,52}の場合、LSSにおける（年齢に依存した）EARがその他の集団におけるリスクの推定に最も有益であると考えられるが、胃⁵⁰および甲状腺⁴⁸を含めたその他の部位については、同じ目的のためにはERRが最適であると示唆されている。この報告書においては、様々な部位についてERRおよびEARに対する被爆時年齢の影響のパターンの比較を試みてきた。このような比較は最終的には、LSSに基づくリスク推定値をLSS集団以外の集団に当てはめる最も良い方法は何か、という問題を解決する上で有益ではあろうが、この分野については更なる検討が必要である。

LSSは、原爆被爆者におけるがん以外の疾患の死亡率が線量の上昇と共に増加することを示す強力な統計的証拠を引き続き提供しており、LSS集団におけるこの放射線に関連すると推定される死亡数は、固形がんにおける影響とほぼ同等であることを示唆している。がん以外の疾患のリスクは1 Sv以下の線量においても増加していることを示す強力な統計的証拠がある。低線量における線量反応の形状については著しい不確実性が認められ、特に約0.5 Sv以下ではリスクの存在を示す直接的証拠はほとんどないが、LSSデータはこの線量範囲で線形性に矛盾しない。以前の我々の報告書²と同様、主な解析はがん以外の疾患を一つのグループにまとめて行った。データをより詳細に検討すると、脳卒中、心疾患および呼吸器疾患などの、がん以外の疾患の幾つかの大きな区分にリスクの増加が認められるが、感染症あるいは内分泌系または神経系の疾患などその他の疾患のリスクの増加を示す証拠はほとんど得られていない。上述したリスク増加の全般的特徴から、また機序に関する知識が欠如していることから、因果関係については当然懸念が生ずるが、この点のみからLSSに基づく所見を不適当と見なすことはできない。疫学データおよび実験データは限られているが、多くの研究は、がん以外の幾つかの疾患に放射線影響が存在する可能性を示唆している。

放射線に起因する心疾患は主に、40–60 Gyの高線量放射線被曝の後、被曝した心臓の容積に応じて、心臓周囲の病変として現れる。^{53,54} これは、心疾患による過剰死亡率がホジキン病およびその他のがんのための放射線治療後に認められた1960年代に認識された。⁵⁵ それ以降のデータでも、ホジキン病^{56,57} および乳がん^{58–64} のための放射線治療を受けた患者に心筋梗塞あるいは冠状動脈性心疾患の過剰リスクが示されている。

やや低い線量の放射線被曝では、英国の強直性脊椎炎に関する調査⁶⁵ において、がん以外の疾患の死亡率の増加が認められたが、著者らはこれを疾患自体に起因するものと見なした。消化性潰瘍⁶⁶ および出血性メトロパシー^{67,68} に対する放射線治療を受けた患者に、予想よりも高い心疾患死亡率が認められた。消化性潰瘍患者については、重症の患者が放射線治療に選ばれたとする推測があった。しかし、最新のデータを用いた最近の解析によれば、喫煙お

よびその他のリスク因子について補正を行った冠状動脈性心疾患の相対リスクには、1 Sv 当たり 10% の統計的に有意な増加が認められている (Carr, 私信、出版用に提出)。胸部透視検査を複数回受けた結核患者に心疾患リスクの増加は認められなかった。⁶⁹

職業被曝集団に関する調査は、(低線量被曝であることから) 低検出力、信頼できる被曝線量推定法の欠如、あるいは交絡因子に関する情報不足ため、放射線に起因するがん以外の疾患による死亡率の増加を肯定あるいは否定する明確な証拠を提供していない。放射線科医に関する米国での調査⁷⁰は、これらの医師に、放射線以外の分野の医師と比較して、心臓血管疾患率の増加を認めている。それ以降の調査においては、被曝線量が高かった初期の放射線技師に循環器疾患による死亡率の増加が認められており、この過剰は幾つかの交絡因子を補正した後も有意であった。⁷¹ 他方、英国の放射線科医に関する長期調査⁷² では同様の増加は認められなかった。カナダ、英国および米国における原子力産業従事者のデータを集めた合同解析においては、循環器疾患死亡率と放射線量との間に有意な関連性が認められた。⁴⁶ 英国の原子力作業従事者⁷³ およびチェルノブイリ事故処理作業従事者⁷⁴ に関する最近の解析においても同様の影響が認められた。しかし、これらの報告書の著者が指摘しているように、認められた関連性が生活様式因子による交絡に起因しているという可能性を除外することはできない。日本の原子力作業従事者についての調査⁷⁵ では、がん以外の疾患に有意な影響は認められなかったが、この調査には大幅な制約があり、固形がんによる死亡率についても有意な影響は認められなかった。

LSS 集団の部分集団における臨床調査および検査研究によって、心臓血管疾患、脳卒中、慢性肝疾患およびその他種々の疾患の罹患率と放射線量との統計的関連性が示されており、死亡率調査の結果を補完するデータが得られている。⁷⁶⁻⁷⁸ 更に、被爆者において、大動脈弓石灰化、⁷⁹ 収縮期高血圧、⁸⁰ ならびにコレステロール⁸¹ および血圧⁸² の年齢に伴う変動など、がん以外の疾患の幾つかの前駆症状について長期にわたるわずかな放射線との関連が報告されている。最近の調査では、被爆者に持続性の免疫学的不均衡⁸³ および無症状性炎症^{84,85} と放射線との関連が認められた。これらは、がん以外の広範な疾患に対する放射線影響の機序と関連するものかもしれない。LSS におけるがん以外の疾患に関する所見は、これらの疾患の率に対する放射線影響の機序を同定あるいは否定する上で役立つであろう更なる調査の必要性を強調している。

5.3 LSS におけるがん死亡率の今後の動向

表 1 に示した通り、LSS 対象者の約半数が本追跡調査の終了時点で生存していた。この事実と共に、LSS 集団に観察されているがんおよびがん以外の疾患のリスクの生涯にわたる放

放射線治療と心筋梗塞に関する知見

- 1) Carr, Z.A., C.E. Land, R.A. Kleinerman et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61(3): 842-850 (2005).
- 2) Darby, S., P. McGale, R. Peto et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *Br. Med. J.* 326(7383): 256-257 (2003).
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 366(9503): 2087-2106 (2005).
- 4) Hancock, S.L., M.A. Tucker and R.T. Hoppe. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270(16): 1949-1955 (1993).
- 5) Højris, I., M. Overgaard, J.J. Christensen, J. Overgaard, Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet* 354: 1425-1430 (1999).
- 6) Inskip, P.D. Cancer Mortality Following Radiotherapy for Uterine Bleeding. DSc, Harvard School of Public Health, 1989.
- 7) Smith, P.G. and R. Doll. Late effects of x irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. *Br. J. Radiol.* 49(579): 224-232 (1976).

職業被曝と心筋梗塞に関する知見

- 1) Ashmore, J.P., D. Krewski, J.M. Zielinski et al. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 148(6): 564-574 (1998).
- 2) Berrington, A., S.C. Darby, H.A. Weiss et al. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br. J. Radiol.* 74: 507-519 (2001).
- 3) Cardis, E., E.S. Gilbert, L. Carpenter et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* 142(2): 117-132 (1995).
- 4) Hauptmann, M., A.K. Mohan, M.M. Doody et al. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 157(3): 239-248 (2003).
- 5) Howe, G.R., L.B. Zablotska, J.J. Fix et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 162(5): 517-526 (2004).
- 6) Matanoski, G.M., P. Sartwell, E. Elliott et al. Cancer risks in radiologists and radiation workers. p. 83-96 in: *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance* (J.D. Boice Jr. and J.F. Fraumeni Jr., eds.). Raven Press, New York, 1984.

放射線被曝と心筋梗塞モデル動物に関する知見

- 1) Stewart, J.R., L.F. Fajardo, K.E. Corn, et al. Experimental radiation-induced heart disease in rabbits. Radiology 1968; 91: 814-7.
- 2) Fajardo, L.F., J.R. Stewart. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. Lab. Invest. 1973; 29: 244-57.
- 3) Gold, H. Production of arteriosclerosis in the rat. Effect of X-ray and high fat diet. Arch. Pathol. 1961; 71: 269-72.
- 4) Artom, C, H.B. Lofton, T.B. Clarkson. Ionizing radiation atherosclerosis and lipid metabolism in pigeons. Radiat. Res. 1965; 26

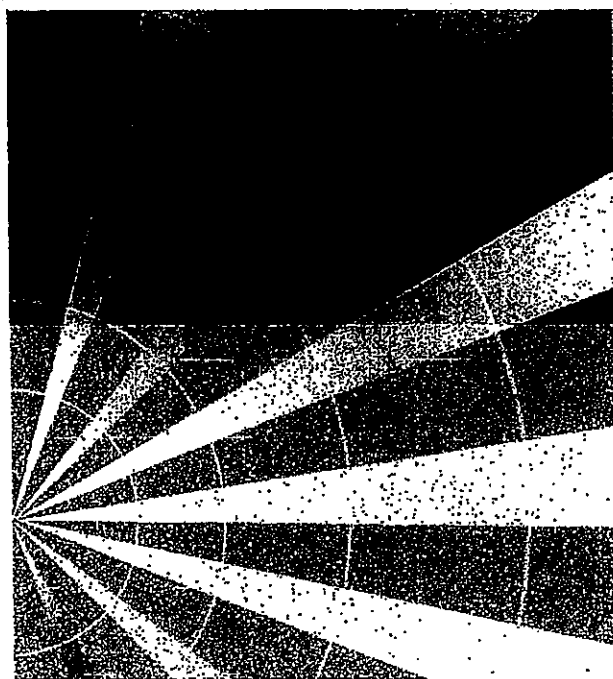


公開シンポジウム

UNSCEAR の最新動向と放射線影響研究の展望

Recent Achievements of UNSCEAR and Future Directions of Radiation Research

講演要旨集



2007 年 11 月 17 日 (土)

幕張メッセ国際会議場

主催：内閣府原子力安全委員会、(独)放射線医学総合研究所

後援：原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR)、外務省、文部科学省、
日本放射線影響学会、日本保健物理学会

講演 2

「がんの疫学研究に関する報告」及び 「がん以外の疾患における疫学研究に関する報告」

児玉和紀
放射線影響研究所

放射線とがんリスク

UNSCEAR 2000 年報告以降に、放射線被ばくを受けた集団からの疫学データの報告がいくつかなされている。たとえば、放射線影響研究所(放影研)寿命調査(LSS)からも固形がん罹患率ならびに全がん死亡率の新たな報告がなされた。新線量推定方式 DS02 の導入により、がんリスクは約8%減少したが、線量応答曲線の形状には変化なく、またリスクの経年変動にも変化は見られていない。

反復低線量被ばくについても、IARC 15 カ国核関連従業者、およびテチャ川ならびにセミパラチンスクからの新たな解析結果も報告されている。しかしながら、これら研究ではバイアスの存在が懸念されているため、リスク推定に問題を残している。

今回の報告書では、24 のがん部位について報告されたが、膵臓がん、皮膚の悪性黒色腫、前立腺がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫では放射線被ばくと関連を示す報告はほとんどみられない。また、小腸がん、直腸がん、腎臓がんは放射線治療のような高線量被ばくにおいてのみリスクの増加が見られている。

LSS の新たな解析結果でも全固形がんの線量応答は線形であるため、低線量領域でもリスクは線形として LSS データから外挿して推定することも、低線量リスク推定の最初のステップとしては使用できる方法であろう。

放射線と非がん疾患リスク

放射線治療に伴って心臓に高線量被ばくした後に心血管疾患リスクが増すことは既に知られている。しかしながら今日までに、1-2 Gy 以下の被ばくと血管疾患死亡率の関連が報告されているのは LSS のみである。他の疫学調査からはリスクが増しているとの明らかな報告はなく、また結果に一貫性も見られていない。

疫学的には関連の一致性に乏しく、かつ生物学的なメカニズムも不詳であるため、現時点のデータは1-2 Gy 以下の被ばくと血管疾患死亡率の間に因果関係を証明するには不十分であると、委員会では判断された。