

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 $\pm$ 1.06Sv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。喫煙で使用し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	症例数		10,000 PY 当たりのバックグラウンド発生率				
			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名しかいなかったの、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曝者で上昇したが($P<0.0001$ 、 $RR_{1Sv}=1.62$ 、95%CI:1.36～1.94)、飲酒被曝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。

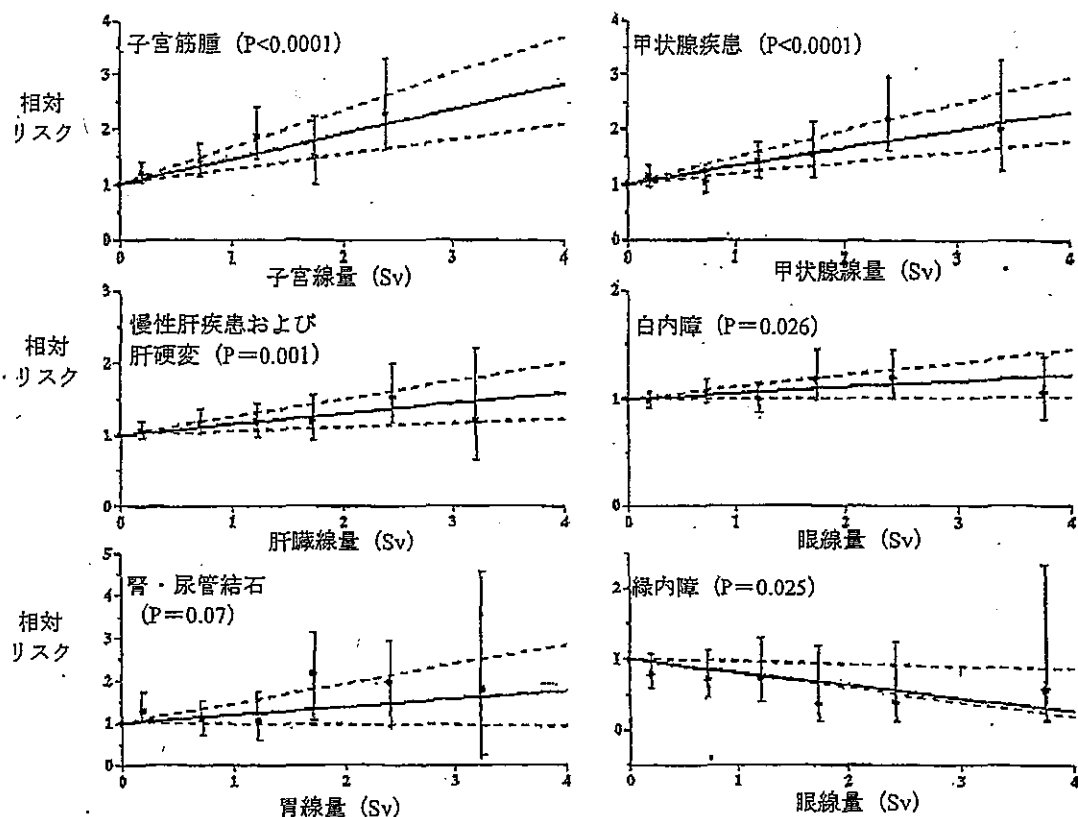


図1 1958~1998年での有意、または考えられ得る放射線影響に伴うがん以外の6つの疾患の発生率の推定された線形の線量反応(実線)。95%信頼限界が破線により示されている。推定相対リスク(●)および95%信頼区間が各線量カテゴリー毎に示されている。

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。