

論文題目 放射線による虚血性心疾患の発症機構とそのリスクに関する考察

指導教員 草間 朋子 教授

東京医療保健大学大学院看護学研究科

平成 26 年 4 月入学

博士課程看護学専攻

氏名 堀田 昇吾

I. はじめに

近年、原爆被爆者や放射線作業者を対象とした疫学研究において、数 Gy 以下の総線量で虚血性心疾患(Ischemic heart disease : IHD) の罹患／死亡リスクが増加することが報告されている。しかし、それぞれの疫学調査の結果は必ずしも一貫しておらず、1Gy 以下の線量反応関係については不確かさが大きい。

実験研究によるアプローチも行われているが、IHD に対する放射線の影響を十分に説明できる知見は得られておらず、線量反応関係についての示唆は得られていない。

一方で、IHD の病態に関する研究は進んでおり、冠動脈の血管内皮の変性をきっかけに IHD が発症するプロセスが定説となっている。放射線は、このプロセスのいずれかの段階を促進する形で作用すると考えられる。

そこで本研究では、IHD の発症モデルを基に放射線が関連する IHD 死亡の数理モデルを構築して、IHD に対する放射線の線量反応関係についての知見をまとめ、放射線防護上の IHD の取り扱いについて考察することとした。

II. 研究方法

本研究は次の手順ですすめた。(1) IHD の発症過程に関する現在の知見を概観し、IHD 発症に関連する細胞や組織の変化に対する放射線の作用について文献情報を整理する。(2) 文献調査の内容に基づいて既存の数理モデルから IHD 死亡に関する数理モデルを選定する。(3) 選定した IHD 死亡の数理モデルをもとに、放射線が関連する IHD 死亡の数理モデルを構築し、公開されている原爆被爆者の疫学データに当てはめて IHD 死亡の数理モデルのパラ

メータを推定する。(4)構築した放射線による IHD 死亡についての数理モデルを用いて、放射線が関連する IHD のリスク(相対リスク、しきい線量など)についてシミュレーションを行う。この結果をもとに、放射線防護の観点から放射線被ばくによる IHD 死亡の取り扱いについて考察を加える。

III. 研究結果

(1) IHD 発症機構および IHD 発症機構への放射線の影響に関する文献調査

文献調査から IHD は血管内皮の損傷の蓄積が一定量を超えると発症する疾患であり、①血管内皮の変性、②プラークの形成・成長、③プラークの破綻・発症の3段階のプロセスを経て発症する疾患であると結論づけた。

また、IHD 発症に至る各段階においては、活性酸素種やマクロファージに代表される免疫担当細胞と炎症性サイトカインが関連した炎症が相互に作用しており、加齢に伴って血管内皮の損傷は蓄積される。このことから、IHD 死亡のリスク(ハザード率)は年齢の関数で表すことができると判断した。

放射線が IHD の発症機構に与える影響として、2Gy 未満の被ばくが IHD の発症機構全体を促進させることはなく、IHD の線量反応関係にはしきい線量があると考えた。

放射線が IHD の発症機構に与える影響は、IHD の発症に関連する細胞や物質の加齢に伴う変化と質的に同じであり、放射線による IHD のリスクは、加齢による血管内皮の損傷の蓄積を表す IHD の数理モデルに放射線の影響を加えることで表すことができると考えた。

(2) IHD による死亡を表す数理モデルの選定

加齢に伴う IHD 死亡のハザード率を示す数理モデルを決定し、日本、アメリカ、イギリス、韓国、イタリア、ドイツの計6か国の人口動態統計データをフィッティングさせ、IHD 死亡のハザード率を示す数理モデルのパラメータを推定することとした。

IHD 死亡のハザード率を表す関数として、Gompertz's law と Power モデルを6か国の人口動態統計データとフィッティングさせた結果、いずれの国・性別のデータにおいても、Gompertz's law がより良いモデルであることを示した。そのため、本研究では年齢 t における IHD 死亡のハザード率 $h(t)$ を表す数理モデルとして、式①に示す Gompertz's law を用いることとした。

$$h(t) = \exp(a+bt) \cdots \textcircled{1}$$

6か国のデータを用いて Gompertz's law のパラメータ(式①の a および b) をポアソン回帰分析により推定した結果、Gompertz's law のパラメータ推定値は各国で異なり、IHD による死亡リスクは、それぞれの国の生活習慣や医療水準によって異なることが明らかとなった。また、同じ国の男女で比較した結果、いずれの国でも性別によってパラメータの値は異なると判断した。

(3) 放射線による IHD 死亡のリスク推定

選定した Gompertz's law を基に、上記(1)の文献調査の結果と合わせて、式②に示す放射線リスクモデルを構築し、同モデルと公開されている原爆被爆者の疫学データ (Life Span Study : LSS データ)を用いて、放射線による IHD 死亡のリスクを推定した。

$$h(t) = \left(1 + \left(\frac{b}{\exp(a+bt) - \exp(a)} \right)^{\frac{1}{k}} \alpha D \right)^{k-1} \exp(a+bt) \cdots \textcircled{2}$$

a 、 b 、 α 、 k はパラメータであり、 D は放射線の線量(Gy)、 t は年齢を表す

原爆被爆者の IHD 死亡のハザード率は、性別および診断時期によって差異が認められたため、男女および診断時期(1955～1970 年、1971～1995 年、1996～2003 年の 3 グループ)の計 6 グループに分けて解析を行った。

マルコフ連鎖モンテカルロ法を用いてパラメータを推定した結果、 α は診断時期が 1955～1970 年および、1971～1995 年の女性以外では 95%信用区間に 0 を含んでいたため、放射線が IHD 死亡のリスクを積極的に高めているとは言いきれない。しかし、 α の最良推定値は正の値をとるため、放射線による効果があると考え、 α の最良推定値を上記式②の放射線リスクモデルに代入して LSS データの観測値と比較した。その結果、放射線リスクモデルは、LSS データの IHD 死亡と被ばく線量の関係をよく表すことができた。また、放射線リスクモデルを用いて推定した相対リスクの線量反応関係は、しきい線量のない曲線で示すことができた(図 1)。

ここで、従来の放射線防護上の影響区分に従って、血管内皮の損傷の蓄積が放射線によってのみ起こると仮定した場合の IHD 累積死亡率の線量反応関係は、図 2 に示すようにしきい線量がある曲線で示すことができた(図 2)。

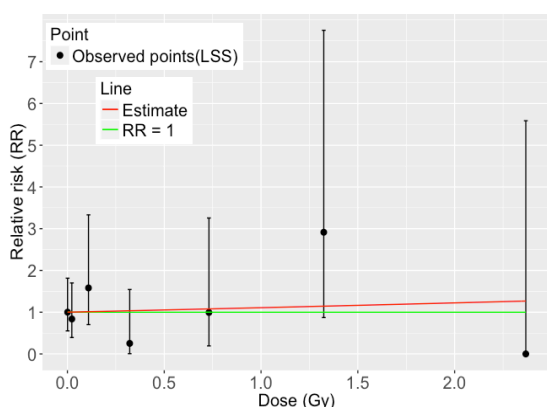


図 1 相対リスクの線量反応関係(到達年齢 70 歳の男性のうち診断時期が 1996-2003 年に属する集団)

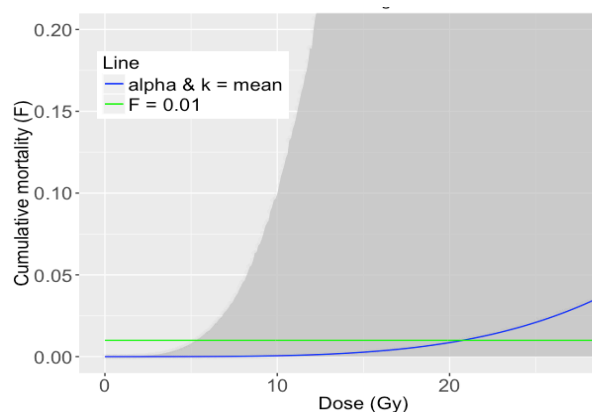


図 2 放射線によってのみ血管内皮の損傷の蓄積が起こると仮定した場合の IHD 累積死亡率の線量反応関係(男性 診断時期 1996-2003 年)

以上のことから、放射線以外の IHD 死亡のリスク要因が存在する場合、IHD 死亡リスクの線量反応関係を表す曲線は歪み、しきい線量がないように見えると考えられた。

また、放射線リスクモデルにはベースラインリスクを表す Gompertz's law のパラメータ (a, b) が含まれている。そのため、ベースラインリスクの値によって放射線による IHD 死亡のリスクは変化する。

(4) IHD 死亡のベースラインリスクが異なる集団における放射線被ばくに伴う IHD 死亡リスクの推定

上記(3)で導出した放射線リスクモデルおよび、推定したパラメータを用いて、日米の放射線が関連した IHD 死亡リスクのシミュレーションを行い、(1) から(4) までの結果を踏まえ、IHD 死亡を放射線防護上どのように扱うべきかについて検討し、以下の結論を得た。

シミュレーションにより、各線量(0.1、0.5、1Gy) を被ばくした場合の IHD 死亡の過剰相対リスク (Excess relative risk: ERR)、IHD 死亡の生涯リスクおよび生涯寄与リスク (Excess lifetime risk: ELR)、生涯寄与リスクの検出に必要なサンプルサイズ、IHD 死亡発現に関する時間分布を算定した。その結果、表に示すようにベースラインリスクが異なる日米では、放射線影響の指標 (ERR、ELR(しきい線量)) が異なることが明らかとなった。

また、疫学調査によって 1Gy 未満の生涯寄与リスクを検出するために必要なサンプルサイズも日米で異なることが明らかとなった。これは、世界中で行なわれている疫学調査の結果が一貫しない背景に、ベースラインリスクによって必要となるサンプルサイズが異なることが関連していることを示唆する。

さらに、IHD 死亡発現に関する時間分布から、被ばくによる IHD 死亡リスクの増加が顕著に見られるのはベースラインの IHD のリスクが最大となる 80 歳以降であり、長期間の調査が必要となることが明らかになった。

	Japan	USA
ERR/Gy	0.1357	0.1024
Excess lifetime risk		
0.1Gy	0.0007	0.0015
0.5Gy	0.0037	0.0078
1Gy	0.0075	0.0158

IV 結語

本研究の結果から、放射線による IHD 死亡のメカニズムは組織反応であるが、放射線以外の IHD 死亡のリスク要因によって線量反応関係は歪み、しきい線量のない確率的影響のようにふるまうことが明らかとなった。そのため、放射線防護上 IHD 死亡はしきい線量がないものとしてリスク評価を行う必要があると考えた。その場合、ベースラインリスクが異なる集団では放射線影響の指標(しきい線量、ERR) が異なることを考慮する必要がある。

また、放射線による IHD 死亡のリスクについて不安を抱く患者等に対しては、生活習慣など放射線以外のリスク要因のコントロールが重要であることを説明する必要があると考える。