

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

東京医療保健大学大学院看護学研究科博士課程
堀田 昇吾

目次

序章

研究目的	1
------------	---

第 1 章 虚血性心疾患の発症機構と放射線の影響

1-1 概要	4
--------------	---

1-2 方法	5
--------------	---

1-3 結果	6
--------------	---

1-3-1 IHD の発症機構	6
-----------------------	---

1-3-2 IHD 発症機構に関連する物質と細胞の機能への加齢による影響	14
---	----

1-3-3 IHD 発症機構への放射線の影響	16
------------------------------	----

1-3-4 IHD 発症機構への放射線の影響の時間的变化	23
------------------------------------	----

1-4 考察	26
--------------	----

1-4-1 IHD の発症プロセス	26
-------------------------	----

1-4-2 IHD 発症の線量反応関係	26
---------------------------	----

1-4-3 IHD 発症機構に関連する細胞と物質に対して加齢がもたらす 影響と放射線がもたらす影響の比較	27
---	----

1-4-4 数理モデルへの応用	27
-----------------------	----

第 1 章のまとめ	29
-----------------	----

引用文献	30
------------	----

第 2 章 虚血性心疾患に関する数理モデルの選定

2-1 概要	45
--------------	----

2-2 方法	46
--------------	----

2-2-1 数理モデルの選定	46
----------------------	----

2-2-2 数理モデルの選定に用いるデータ	48
-----------------------------	----

2-3 結果	50
--------------	----

2-3-1 分析に用いる国の人口動態統計データ	50
-------------------------------	----

2-3-2 AIC による数理モデルの選定	50
-----------------------------	----

2-3-3 6 か国の男女別パラメータ推定値	51
------------------------------	----

2-4 考察	53
--------------	----

2-4-1 数理モデル選択の妥当性	53
-------------------------	----

2-4-2 パラメータ推定値の解釈	53
第 2 章のまとめ	55
図表	56
データの引用元	73
引用文献	77
第 3 章 放射線による虚血性心疾患のリスク推定	79
3-1 概要	79
3-2 方法	80
3-2-1 IHD による死亡に関するベースライン設定における LSS データ の 特 徴	80
3-2-2 ベースラインの設定	81
3-2-3 放射線リスクモデルの構築	83
3-2-4 統計的解析手法	86
3-3 結果	91
3-3-1 Gompertz' s law を用いた IHD に関するベースラインの パラメータ推定値	91
3-3-2 非線形回帰分析によるワイブル分布のパラメータ(k)推定値 ..	92
3-3-3 放射線リスクモデルのパラメータ推定値	92
3-3-4 IHD による死亡の線量反応関係(相対リスク)	94
3-3-5 放射線が単独に作用した場合の IHD 累積死亡率	96
3-4 考察	97
3-4-1 放射線リスクモデルのパラメータ(α および k)推定値の解釈 ..	97
3-4-2 IHD 死亡の相対リスクの線量反応関係	98
3-4-3 放射線単独の影響による IHD 累積死亡率の推定値と しきい線量	98
3-4-4 放射線リスクモデルによる IHD 死亡リスクの線量反応関係 ...	99
第 3 章のまとめ	101
図表	103
データの引用元	139
引用文献	140

第 4 章	虚血性心疾患死亡に関するベースラインリスクの異なる 集団における、放射線被ばくに伴う虚血性心疾患死亡リス クの推定	141
4-1	概要	141
4-2	方法	142
4-2-1	シミュレーションに用いた人口動態統計データおよび パラメータ (α および k)	142
4-2-2	生涯リスクモデルの導出	143
4-2-3	40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡発現に関する時間分布の 算定方法	145
4-2-4	40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡生涯リスクおよび 生涯寄与リスクの算定方法	145
4-2-5	生涯寄与リスクの検出に必要なサンプルサイズの算定方法 ..	146
4-2-6	40 歳で被ばくした場合の 70 歳時点における IHD 死亡の 過剰相対リスク (ERR) の算定	148
4-3	結果	149
4-3-1	日米 40 歳以上の全死因の致死ハザード率を表す Gompertz' s law のパラメータ推定値	149
4-3-2	日米 40 歳以上の IHD による致死ハザード率を表す Gompertz' s law のパラメータ推定値	150
4-3-3	40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡リスクの発現時間分布	151
4-3-4	40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡生涯リスクと 生涯寄与リスク	151
4-3-5	生涯寄与リスク検出に必要なサンプルサイズ	152
4-3-6	70 歳時点の過剰相対リスク	152
4-4	考察	153
4-4-1	IHD のベースラインリスクが異なる集団の放射線の影響を表す 情報 (しきい線量、ERR)	153
4-4-2	放射線防護上の IHD の取り扱い	154
4-4-3	本研究の意義	157
4-4-4	今後の展開	158
図表		160

引用文献	171
謝 辞	172

序章

研究目的

放射線による健康への影響は放射線防護上、「組織反応(確定的影響)」と「確率的影響」の2つに区分されている。

組織反応(確定的影響)は、放射線によって組織・臓器を構成しているまとまった数の細胞が死滅することによって発症する影響である。そのため、組織反応はしきい線量とよばれる一定の線量以上に被ばくしなければ症状が見られず、線量反応関係はしきい線量が存在するシグモイド型の曲線で示すことができる。

一方で、確率的影響には発がんおよび遺伝性影響が含まれている。確率的影響は、1つの細胞の変異をきっかけに生じる影響であり、放射線の飛跡一本によっても起こり得ると考えられている。そのため、放射線防護上、確率的影響の線量反応関係は「しきい線量の存在しない直線性の線量反応関係 (Linear Non-Threshold: LNTモデル)」を仮定している。

しきい線量や線量反応曲線は、放射線防護基準を策定する際の重要な情報であり、これらの情報は放射線によってのみ当該事象が生じると仮定した時を想定している。

近年の疫学調査では、これまで組織反応であると考えられてきた心疾患や白内障にしきい線量がないことが示唆されている。特に心疾患は、放射線治療等によって縦隔部が高い線量を受けた場合に心筋梗塞を中心とする虚血性心疾患(Ischemic heart disease: IHD)を生じると考えられてきた。しかし、近年の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、IHDについて1Gy以下の線量領域での線量反応関係については不確かさが大きく、研究間で必ずしも結果は一貫していないが、数Gy以下の総線量で心疾患の罹患/死亡リスクの上昇が指摘されており、線量反応関係も直線的であることが示唆されている(Shimizu et al, 2010, Azizova et al, 2015)。

IHDの発症と放射線被ばくの関係については、動物実験やインビトロの実験が行われている。しかし、多くの動物実験で使用されている野生型のマウスはそもそも血管内にプラークを生じることがなく、IHDに関する動物モデルとして適さないという問題がある。また、遺

伝子操作によって脂質代謝異常を発症させた ApoE 欠損マウスを用いた研究が報告されているが (Mancuso et al, 2015)、ApoE 欠損マウスでも形成されたプラークが破綻することはない。このように、動物実験では IHD と放射線被ばくとの関係を明らかにすることはできない。

一方、臨床においては IHD の病態に関する説明が進んでおり、心筋虚血に至るプロセスは冠動脈の血管内皮に変性が起きてプラークが形成・成長し、血管内腔とプラークの境界が破綻することによって血栓が生じることが定説となっている。実際に放射線が IHD の発症に寄与するならば、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が、IHD は発がんのように一つの細胞の変異では説明できないことから、放射線による IHD はメカニズムとしては組織反応であると考えられる。

このように、放射線による IHD のメカニズムと線量反応関係の見え方に矛盾が生じる背景に、放射線以外の IHD のリスク要因の影響が関連していると考えられる。IHD には放射線以外に加齢、血圧、喫煙や過度の飲酒など、様々なリスク要因が存在する。しかし、従来の放射線防護の枠組みでは放射線単独の作用によって IHD が起こると仮定し、その線量反応関係からしきい線量など放射線防護基準を策定するために必要な情報を得ている。そのため、従来の放射線防護の枠組みでは IHD はしきい線量が存在するが、放射線以外の様々なリスク要因によって線量反応関係が歪められ、しきい線量が見えなくなっているのではないかと考えた。

そこで本研究では、IHD に関する様々なリスク要因が存在するもとで、IHD に対する放射線の線量反応関係について数理モデルを用いて考察することを目的とした。

第 1 章で臨床的に明らかにされている IHD 発症のプロセスと、放射線が IHD の発症機構にどのような変化を及ぼし得るかという観点から、これまでに報告されている動物実験や培養細胞による実験データ等の文献情報を整理する。第 2 章では、文献調査の内容に基づいて IHD 死亡に関する数理モデルを選定する。第 3 章では、新たに放射線リスクモデルを構築し、原爆被爆者の疫学データに当てはめて放射線

リスクモデルのパラメータを推定する。また、疫学調査の結果が一貫しない背景には、集団間でリスク要因が異なることが影響している可能性がある。そのため、第4章では3章で構築した放射線リスクモデルを用いて、ベースラインリスクの異なる集団に対する放射線のリスク評価を行う。一連の結果を踏まえ、見かけ上の放射線リスクがベースラインリスクによってどのように変化するかを検討するとともに、放射線防護において IHD をどのように扱うべきか、合わせて考察を加える。

第 1 章 虚血性心疾患の発症機構と放射線の影響

1-1 概要

放射線が虚血性心疾患の発症に関連するのであれば、虚血性心疾患の発症機構に放射線が何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

そのため、本章では、虚血性心疾患 (Ischemic heart disease : IHD) の発症機構と、発症機構の各段階に対する放射線の影響を明らかにするために文献調査を行った。文献調査では、

- ① ヒトの虚血性心疾患の発症機構に関する情報
 - ② IHD の発症機構に関連する物質および細胞の加齢に伴う変化に関する情報
 - ③ IHD の発症機構に対する放射線の諸影響に関する情報
 - ④ 放射線による IHD 発症機構に対する諸影響の時間経過に伴う変化に関する情報
- を収集した。

1-2 方法

文献調査では、

① IHD の発症機構の情報について、PubMed で「虚血性心疾患」、「急性冠症候群」、「アテローム性動脈硬化」、「心血管疾患」をキーワードで検索し、関連する文献を収集した。

② IHD の発症機構に関連する物質および細胞の加齢に伴う変化に関する情報について、PubMed で「年齢」、「加齢」、「虚血性心疾患」、「急性冠症候群」、「アテローム性動脈硬化」、「心血管疾患」、「血管内皮細胞」、「血管内皮前駆細胞」、「単球」、「マクロファージ」、「平滑筋細胞」、「MMP」、「活性酸素種」、「サイトカイン」のキーワードを掛け合わせて検索し、関連する文献を収集した。

③ IHD の発症機構に対する放射線の諸影響に関する情報および、放射線による IHD 発症機構に対する諸影響の時間経過に伴う変化に関する情報について、PubMed で「放射線」、「虚血性心疾患」、「急性冠症候群」、「アテローム性動脈硬化」、「心血管疾患」、「血管内皮細胞」、「単球」、「マクロファージ」、「平滑筋細胞」、「MMP」のキーワードを掛け合わせて検索し、放射線が IHD 発症機構モデルの各段階に及ぼす影響の文献を収集した。

① から ③ の文献レビューにおいては、PubMed による文献検索で収集した文献に引用されている関連文献も対象文献としてレビューした。

1-3 結果

PubMed で検索された文献、および関連文献のうち、① IHD 発症機構に関する文献 51 編、② IHD の発症機構に関連する物質および細胞の加齢に伴う変化に関する文献 17 編、③ IHD の発症機構に対する放射線の影響に関する文献 42 編を対象にレビューし、IHD の発症について情報を整理した。

1-3-1 IHD の発症機構

IHD 発症のメカニズムとしてアテローム性動脈硬化に伴う不安定プラークの破綻またはびらんによる血栓の発生、それによる梗塞の結果、心筋虚血が生じると考えられている (Libby 2013)。アテローム性動脈硬化は、血管内皮細胞の剥離 (Endothelial denudation) を発端に起こるとする傷害反応仮説 (Ross 1973) をさらに発展させた炎症説 (Ross 1993) が広く受け入れられている。

文献レビューから明らかになった IHD の発症機構は以下の 3 つの段階に分けられる。

第一段階：「血管内皮の変性」

何らかの刺激により血管内皮に器質的な傷害または機能障害が生じ、血管内皮の変性が起こる。

第二段階：「プラークの形成・成長」

変性した血管内皮下に白血球が浸潤し、プラークが形成され、成長する。

第三段階：「プラークの破綻・IHD の発症」

プラークが破綻して血栓が生じ、血管内腔を閉塞することによって心筋虚血が起こる。

以下、各段階に関連する細胞や組織の変化及びサイトカインなどの物質について文献から得られた情報を整理する。

1) 血管内皮の変性

血管内皮の変性は器質的な変性、機能的な変性に分けることができる。器質的な変性は血管内皮の傷害であり、内皮細胞の剥離などが該当する。機能的な変性は血管内皮細胞からの一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) 分泌量の低下などである。

(1) 血管内皮の器質的な傷害

動物実験において人工的に血管内皮に傷害を起こすことにより、該当部位にプラークの前段階である脂質線条 (Fatty Streak: FS) や、脂質線条につながる内膜の肥厚が形成されることが報告されている (Koletsky et al, 1981, Stemerman et al, 1972)。

Walker ら (1984) は、ウサギ (New Zealand White rabbit: NZWR) を①普通食/血管内皮傷害群、②コレステロール負荷食/非血管内皮傷害群、③コレステロール負荷食/血管内皮傷害群の3群に分け、血管を経時的に観察した。その結果、①普通食/血管内皮傷害群、および、②コレステロール負荷食/非内皮傷害群では内皮傷害後11日間の観察では、血管に変化は見られなかった。しかし、③コレステロール負荷食/血管内皮傷害群では内皮傷害8日後、該当部位にマクロファージが大量のコレステロールを貪食した結果生じる泡沫細胞が見られた。この結果から、血管内皮の傷害と高コレステロール血症など他のリスク要因が重なることによって血管内皮傷害部位にプラークが形成されると考えられる。また、この Walker ら (1984) の実験は、ナイロンカテーテルを用いて内皮細胞を5~8個傷害したものであり、血管中膜など内膜以外の傷害がない状態の結果である。このことから、傷害が血管内皮に限局したものであってもプラークに進展しうると考えられる。

(2) 血管内皮の機能障害

血管内皮の機能障害 (Endothelial Dysfunction: ED) とは、内皮細胞の剥離など明らかな内皮細胞の傷害を伴わず、接着分子の発現亢進、バリア機能の低下 (白血球浸潤の増加)、内皮細胞より産生される NO の減少などに伴い、血管を構成する平滑筋の緊張増加 (血管収縮)、抗

血栓物質の産生が低下している状態である (Steyers et al. 2014)。ブタオザルを用いて、血管に機械的刺激は加えず、高コレステロール状態にした実験の結果、プラークが形成されたことが報告されている (Faggiotto et al, 1984)。また、ヒトにおいては、血管内皮機能のサロゲートマーカーとして、血管内皮細胞より産生される血中 NO 濃度およびそれによる血管の収縮程度を測定する血流依存性血管拡張反応 (Flow Mediated Dilation: FMD) が用いられている。NO と心血管イベント発症の関連についてメタアナリシスを行った報告では、血管内皮の機能低下と心血管イベントの発症の間に強い正の相関があったと示されており (Learman et al. 2005)、血管内皮の機能低下は IHD の発症につながると考えられる。

血管内皮の変性が生じると、血管内皮細胞はケモカインである Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (Chen et al. 2004) や、Interleukin-8 (IL-8) を分泌する。また、血管内皮に変性が生じると、細胞表面には Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) や Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、インテグリン (LFA-1、VLA-4) やセレクチンなどの接着分子の表出が増加する。分泌されたケモカインの濃度勾配に反応して血中の白血球が障害部位に集まり、接着分子を介して血管内膜下へ遊出する。実際、ApoE^{-/-}マウスと ApoE^{-/-}/CCR2^{-/-} (MCP-1 レセプター欠損) マウスでは、ApoE^{-/-}/CCR2^{-/-}マウスの動脈硬化病変の進行が著明に抑制され、特にプラーク内へのマクロファージの浸潤が抑制されていた (Boring et al. 1998)。同様に VCAM-1 や ICAM-1、セレクチンなどの接着分子を欠損させたマウスでは、プラーク面積が著しく小さい (Cybulsky et al. 2001, Dong et al. 1998, Johnson et al. 1997)。

これらのことから、血管内皮の機能障害によって MCP-1 を始めとするケモカインが分泌されて当該部位に白血球が誘導され、接着分子を介して血管内膜下へ白血球が浸潤し、プラークの形成につながると考えられる。

(3) 血管内皮の変性要因

体内で血管内皮に変性が生じる要因として活性酸素種 (Reactive oxygen species : ROS) が挙げられる。ROS はスーパーオキシド (O_2^-)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシラジカル (OH^-)、ペルオキシナイトライト ($ONOO^-$) などがあり、非常に反応性に富むため酵素の不活性化、細胞膜の破壊など血管内皮に重篤な損傷を与える (上野 2009)。血管内皮細胞の実験で用いられるヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (Human umbilical vein endothelial cell : HUVEC) に H_2O_2 や $ONOO^-$ を暴露させると、細胞の生存率が低下することが報告されており (Mathews et al 2008, Song et al. 2014, Wen et al. 2013)、ROS によって内皮細胞がアポトーシスを起こし、血管内皮が傷害されと考えられる。

また、HUVEC に H_2O_2 を暴露させると、ICAM-1 やセレクチンなどの接着分子の表出が増加することが報告されており (Lo et al, 1993, Palluy et al. 1992)、ROS は血管内皮の機能障害も引き起こすと考えられる。

(4) 変性した血管内皮の修復

血管内皮の変性が修復される過程は 2 つ考えられる。一つは内皮細胞の増殖、二つ目は血管内皮前駆細胞 (Endothelial Progenitor Cell : EPC) による修復である。

① 内皮細胞の増殖

血管内皮細胞は成熟細胞であるが、増殖能を有している。ウサギの腹部大動脈をナイロンカテーテルで機械的に刺激し、内皮細胞を部分的に剥離すると、周囲の内皮細胞が剥離部位に移動し、48 時間後にはほぼ元の状態に戻っており、7 日後には痕跡すらない状態であった (Ramsay et al. 1982)。また、バルーンカテーテルを用いてウサギの頸動脈の内皮を剥離した実験においても内皮の増殖による修復が見られた (Fenton et al. 2001)。これらのことから、生体内において血管内皮の傷害が生じた場合、傷害部周囲の内皮細胞が増殖することによって修復されと考えられる。

② EPC による修復

EPC は、骨髄由来の前駆細胞と考えられ、変性した血管内皮に接着して内皮細胞に分化する。動物モデルにおいて、片足を虚血状態にしたマウスに血管内皮前駆細胞を静注したところ、虚血が改善することが確認されている。また、バルーンカテーテルで内皮を剥離したマウスに Green Fluorescent Protein(GFP)マウスの骨髄を移植したところ、GFP マウスの骨髄から内皮細胞がミグレートすることが報告されている(Tsuzuki 2009, Werner et al. 2002)。

これらのことから、血管内皮の器質的な傷害や機能障害による血管内皮の変性を発端にプラークが形成されると考えられる。また、血管内皮に変性を生ずる要因として、ROS による酸化ストレスの増加が考えられる。血管内皮の変性は、不可逆的ではなく、血管内皮細胞の増殖や血管内皮前駆細胞によって修復されることが考えられる。そのため、変性した血管内皮が必ずプラーク形成につながるのではなく、修復機能が低下することによって変性部位がプラークへ進展する確率が上昇すると考えられる。

3) プラークの形成と成長

(1) プラークの形成

血管内皮の変性に伴って動員された単球や T 細胞が血管内皮下に浸潤した後、単球はマクロファージに分化して貪食能が高まる。

剖検やアテレクトミーの結果では増大したプラーク内部は脂質に富んでおり、アテレクトミーした標本において不安定狭心症例の標本では、泡沫化したマクロファージの中に酸化 LDL が高度に陽性であること(Ehara et al. 2001)から、変性した血管内皮下に浸潤したマクロファージが低比重リポタンパク (Low density lipoprotein: LDL) を貪食することで、プラークに脂質が蓄積すると考えられる。LDL は内皮細胞の結合部から内皮下に浸潤し、LDL に含まれる apolipoproteinB(apoB)が内皮細胞下に存在しているプロテオグリカンと結合する(Borén et al. 1998)。マクロファージは LDL も取り込むが、泡沫細胞には至らない。一方で、マクロファージ表面にある Scavenger receptor A(SRA)や CD36 を介して酸化 LDL をはじめとする

修飾 LDL を無尽蔵に貪食することで泡沫化し、プラーク内に脂質が沈着する (Kodama et al. 1990)。

(2) プラークの成長

プラークの成長に関しては、不明な点も多いが、現在では酸化 LDL 等の刺激により、プラーク内部が慢性的な炎症状態となり、血管内皮細胞やマクロファージ、T 細胞から Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) や Interleukin-1 (IL-1)、Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが放出され、プラークが成長すると考えられている (Boesten et al. 2005, Libby, 2002)。

Ohta ら (2005) は ApoE $^{-/-}$ マウスと ApoE $^{-/-}$ /TNF- α $^{-/-}$ マウスの腹部大動脈におけるプラーク面積を比較し、ApoE $^{-/-}$ マウスに比べて ApoE $^{-/-}$ /TNF- α $^{-/-}$ マウスのプラーク面積が有意に小さかったと報告している。同研究では、ApoE $^{-/-}$ マウスと ApoE $^{-/-}$ /TNF- α $^{-/-}$ マウスのマクロファージを比較しており、ApoE $^{-/-}$ /TNF- α $^{-/-}$ マウスのマクロファージの方が SRA の表出が少なく、酸化 LDL の含有量も少なかったと報告している。

また、Boesten ら (2005) は APOE*3-Leiden マウスと APOE*3-Leiden/TNF- α $^{-/-}$ マウスに高コレステロール食を負荷しプラークの成長段階ごとにプラークの面積を比較している。その結果、APOE*3-Leiden/TNF- α $^{-/-}$ マウスの方が進展したプラークの面積が小さかった。このことから、プラークの形成だけでなく、プラークの成長においても TNF- α は影響していると考えられる。

IL-1 については、ApoE $^{-/-}$ マウスと ApoE $^{-/-}$ /IL-1 β $^{-/-}$ マウスの腹部大動脈におけるプラークのサイズを比較し、ApoE $^{-/-}$ マウスに比べ、ApoE $^{-/-}$ /IL-1 β $^{-/-}$ マウスのプラークサイズが 30% 小さいことが報告されている (Kirii et al. 2003)。また、ApoE $^{-/-}$ マウスと ApoE $^{-/-}$ /IL-1R $^{-/-}$ マウスの腹部大動脈におけるプラークのサイズを比較し、ApoE $^{-/-}$ マウスに比べ、ApoE $^{-/-}$ /IL-1R $^{-/-}$ マウスのプラークサイズが小さいことを報告している (Alexander et al. 2012, Chamberlain et al. 2009)。

これら炎症性サイトカインは、マクロファージの活性化や、SRA などのスカベンジャーレセプターの発現増加を起こす。また、血管中膜に

存在する平滑筋細胞が血管内膜へ浸潤し、プラークの増大につながる。

従来、プラーク内部のマクロファージは常に血管内腔から取り込まれると考えられていたが、マクロファージ自体がプラーク内部で増殖しており (Robbins et al. 2013)、プラークの成長を促進させていると考えられる。

4) プラークの破綻と IHD の発症

(1) プラークの破綻

プラークの成長に伴って、プラークと血管内腔の境界にある被膜 (Fibrous cap) が菲薄化し、破綻する。

剖検から得た標本では、安定型プラークの被膜の厚さが $84\mu\text{m}$ 以上であったのに対し、破綻したプラークの被膜は $55\mu\text{m}$ 以下であったと報告されており (Narula et al. 2013)、研究によって具体的な数値は異なる ($50\sim 65\mu\text{m}$) が、被膜の菲薄化に伴って、破綻しやすくなると考えられる。菲薄化した被膜の特徴として、マクロファージおよび T 細胞の集積があり (Wal et al. 1994) コラーゲンなどの細胞外基質が少ない。

このような被膜の菲薄化をもたらす要因として CD40、CD40L、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、Interferon gamma (IFN- γ) がある。ApoE^{-/-}マウスにマクロファージが表出する CD40 の抗体を投与したところ、アテローム化の初期病変の頻度に変化はなかったが、プラークのコラーゲン含有量が増加し、被膜も厚みが増して、プラークの安定化につながったと報告されている (Lutgens et al. 2000)。また、マクロファージの CD40 に T 細胞が表出する CD40L (CD154) が結合するとマクロファージが活性化され、コラーゲンやゼラチン、エラスチンといった細胞外基質を分解する MMP を産生する。マクロファージが産生する MMP にはサブタイプがあり、MMP1, 8, 13 は被膜のコラーゲン繊維を分解し、その分解産物をさらに MMP2, 9 が分解する (Libby 2008)。実際、ヒトのプラーク被膜部分には MMP9 の表出が正常な動脈部分に比べ増加しており (Galis et al. 1994; Pasterkamp et al. 2000)、血中の MMP9 濃度が高い患者ほど心血管イベントの発症が増加することが報告されている (Blankenberg et al. 2003)。一方で酸化 LDL な

どを抗原として活性化した T 細胞は IFN- γ を分泌する (Libby 2002)。培養したヒト平滑筋細胞に T 細胞由来の IFN- γ を暴露させると線維性被膜の統合性を保ち修復するコラーゲンの新生を極端に阻害することから (Amento et al. 1991)、T 細胞は IFN- γ の分泌を介して被膜の菲薄化に関連していると考えられる。

(2) IHD の発症

通常、動脈における血栓形成機序として、内皮細胞が剥離すると、内皮下のコラーゲンに vonWillebrand 因子 (VWF) が Glycoprotein Ib α を介して血小板に結合して、血栓が形成されることが広く受け入れられており、フィブリノーゲンよりも VWF を介した凝集機序がより重要と考えられている (浅田 2012)。しかし、IHD 患者から吸引採取された血栓は、血小板に加えて、多量のフィブリンで構成されていることが報告されており (Yamashita et al. 2006)、凝固系の活性化が、IHD における血栓形成において重要と考えられる。この凝固系活性化の原因として、組織因子 (Tissue factor: TF) があげられる。TF は凝固系の外因系凝固反応を開始させる (浅田 2012) 膜蛋白質であり、主にマクロファージで産生される。マクロファージは、CD40L による刺激によって TF を産生していることがインビトロの実験からも明らかにされている (Mach et al. 1997)。剖検から得られた標本ではプラーク内部で、TF が大量に発現しており、動脈硬化のステージに伴って、その発現量が増加している (Hatakeyama et al. 1997)。動物実験では、ヒトのアテローム血栓症に類似した家兎動脈硬化性血栓モデルのアテロームがある腹部大動脈と健常な腹部大動脈に血栓を形成させて TF 経路阻害薬やトロンビン阻害薬を投与した際、アテロームがある部位で形成された血栓はフィブリンや血小板が著明に減少したが、健常部位で形成された血栓は血小板のみで構成される血栓であり、トロンビン阻害薬に反応しなかった。

これらのことから、プラークが破綻したのち、血栓が形成されて血栓が増大し、冠動脈の梗塞に至るにはプラーク内でマクロファージによって産生される TF が重要であると考えられる。

以上のことから、IHDの発症機構は3段階に分けることができ、活性酸素種 (ROS) 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などが相互に作用している。

1-3-2 IHD 発症機構に関連する物質と細胞の機能への加齢による影響

50歳以下のIHD罹患及び死亡は著しく少なく、加齢に伴って罹患率と死亡率は上昇することが知られている (Finegold et al. 2013, Moran et al. 2014, Nowbar et al. 2014)。そのため、前項で示したIHDの発症機構に関連する物質や細胞の機能が加齢に伴ってどのように変化するのか以下に示す4つの視点から文献調査を行った。

- 1) ROS産生量
- 2) 血管内皮細胞の増殖能及びEPCの機能
- 3) 血漿中サイトカイン濃度
- 4) 血漿中MMP濃度

1) ROS産生量への加齢の影響

血管内皮の変性を引き起こすROSは体内において、常に産生されており、抗酸化物質の働きにより、生体はROSの影響から守られている。しかし、加齢に伴って体内で産生されるROSは増加する。ROSを産生する細胞として好中球がある。健康な成人の好中球が産生するROSの量を年齢群別に比較した報告では、加齢に伴って、好中球が産生するROSの量は指数関数的に増加することが報告されている (Martins et al. 2000, Martins et al. 2002)。加えて、血漿中の酸化LDL濃度や、酸化ストレスの増加に伴って上昇する尿中の8-epi-PGF_{2α} も加齢に伴って上昇している (Paik et al. 2013)。

また、ROSを消去するカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素への加齢の影響として、健康な成人のリンパ球におけるカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼの活性は40代から低下することが報告されている (Niwa et al. 1990, Niwa et al. 1993)。

2) 血管内皮細胞の増殖能及びEPCの機能への加齢の影響

培養細胞 (HUVEC) において、増殖力は継代を重ねるごとに低下する (Cho et al. 2013)。また、臍帯血、20-30代、50-70代それぞれから採取したEPCの血管内皮傷害修復能力を比較した結果、加齢に伴って修復速度が低下し、EPCが血管内皮細胞に接着する際に必要なCXCR4の発現量が加齢に伴って減少していることが報告されている (Williamson et al. 2013)。

3) 血漿中サイトカイン濃度への加齢の影響

ヒトを対象とした疫学調査の結果、加齢に伴って、血漿中のTNF- α やIL-6、IFN- γ などの炎症性サイトカインが増加することが報告されており、(Bruunsgaard et al. 2000, Hayashi et al. 2003, Hayashi et al. 2012, Nakachi et al. 2004) TNF- α は10年あたり15%、IL-6は24%、IFN- γ は4%増加する。

4) 血漿中MMP濃度への加齢の影響

MMPはプラークと血管内腔の境界にある被膜の脆弱性に関与しており、中でもMMP9は、血中濃度が高いとその後のIHD発症リスクが上昇する (Blankenberg et al. 2003)。健康な成人の血漿MMP9の濃度は、年齢に伴う変化が見られなかった (Kusnierova et al. 2015, Tayebjee et al. 2005) と報告されている。

一方で、MMP2、MMP3は加齢に伴って若干上昇が見られている (Kusnierova et al. 2015, Tayebjee et al. 2005)。

以上のことから、IHDの発症機構に関連する物質や細胞の機能は、加齢に伴ってIHDの発症機構を促進させる方向に変化している。

1-3-3 IHD 発症機構への放射線の影響

前項では、IHD は 3 つの段階を経て発症する疾患であり、その発症機構には ROS や炎症性サイトカインなどの物質や、血管内皮細胞やマクロファージといった細胞が関連していることを明らかにした。本項では、前項で提起した IHD の発症機構の中で以下に示す 4 つの過程における放射線の影響について、文献調査を行った。

- 1) 血管内皮の変性
- 2) 変性した血管内皮の修復
- 3) プラークの成長
- 4) プラークの脆弱性

文献検索の結果、IHD 発症モデルの各段階に対する放射線の影響に関する報告は、動物実験または培養細胞を用いた研究、及び原爆被爆者の健康調査であった。文献レビューによって得られた IHD 発症機構への放射線の影響は以下の通りである。

1) 血管内皮の変性に対する放射線の影響

(1) 活性酸素種の産生

放射線の生物影響には、直接作用と間接作用がある。直接作用は、放射線が細胞等を構成している対象分子と直接的に相互作用することによって生じるものである。一方で、間接作用は水の放射線分解の結果生じた活性酸素種 (Reactive oxygen species : ROS) との相互作用による分子の化学的な作用によって生じるものである。線エネルギー付与の低い放射線 (低 LET 放射線) である X 線やガンマ線による生物への作用としては、間接作用による影響の割合が高い (青山ら 2014)。

動物実験において、ApoE^{-/-}マウスにガンマ線を 0.5Gy 及び 2Gy を全身照射した群とコントロール群では、体内の酸化ストレスマーカーである 8-イソプロスタニン及び、8-OHdG の値に有意差はなかった (Kumarathasan et al. 2013)。

一方で、ラットにガンマ線を 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.7、1Gy 照射し、酸化ストレスマーカーである血中のマロンジアルデヒド (MDA) を測定した結果では、コントロール群に比べて 0.1Gy から MDA が有意に上昇していることが報告されている (Shabon et al. 2008)。

インビトロ実験では、HUVEC へ X 線を 0.125、0.25、0.5Gy 照射した際、線量の増加に伴い ROS の産生量が増加することが報告されている (Cervelli et al. 2014)。

文献調査の結果から、動物実験では、放射線量が 2Gy 未満の場合は血中の酸化ストレスマーカーの変化について一貫した結果は得られていない。これは、生体内では ROS の反応性が著しく高いために、放射線の影響が検出しにくいことが関連していると考えられる。一方、インビトロ実験では、研究対象とする細胞等の数を多くすることができるので、微量の ROS も検出できるように放射線の影響も観察することができると考えられ、0.1Gy 程度の低い線量の放射線照射でも ROS の産生が増加すると結論づけることができる。

(2) 血管内皮の変性における放射線の影響

① 血管内皮細胞の細胞死・増殖死

Rhee ら (1986) は、牛の腹部大動脈血管内皮細胞に X 線 1、2、4、6Gy を照射し、線量-生存率の関係を報告しており、線量-生存率曲線に肩があり、1Gy 程度の線量では顕著な増殖死は認められない。しかし、上記研究と同様に牛の腹部大動脈血管内皮細胞にガンマ線 0.5、2、5Gy を照射した際、0.5Gy から乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase: LDH) 濃度が線量の増加に伴って増加しており (Rubin et al. 1984)、牛の腹部大動脈血管内皮細胞が放射線照射によって傷害されていることを示唆している。

インビトロの実験で、HUVEC の線量-生存率曲線には若干肩があるものの、牛の腹部大動脈血管内皮細胞に比べて、細胞死に関する放射線感受性は高く (Hei et al. 1987, Hall et al. 1988)、より低い線量であっても増殖死が起こっている。また、HUVEC にガンマ線 0.5Gy 照射すると、アポトーシスを起こす細胞の割合が有意に増加することも報告されている (Rombouts et al. 2013)。

② 血管内皮の機能障害

X線を0.1Gy照射した細胞から得られたDNAを、放射線照射していないHUVECに暴露させたところ、HUVECのNO産生量が低下することが報告されており(Kostyuk et al. 2012)、限局した部位への低い線量の照射であっても、バイスタンダー効果として血管内皮の機能障害が引き起こされると考えられる。

血管内皮の機能障害の一つである接着分子の表出に関して、HUVECに0.125、0.25、0.5Gyを照射した後のICAM-1の発現量を測定し、0.25Gyでコントロール群の1.5倍程度であり、0.5Gyではコントロール群とほぼ同じ発現量であったことが報告されている(Cervelli et al. 2014)。また、2Gy以上の照射では、線量の増加に伴いICAM-1の発現量が増加することが報告されている(Gaugler et al. 1997, Kiyohara et al. 2011)。

一方、X線5Gy以下の照射ではICAM-1の有意な上昇は見られないとの報告(Hallahan et al. 1996)や、HUVECにガンマ線を1.4 mGy/hの線量率で総線量0.24、0.71、1.41、2.3 Gyの慢性照射をした際のICAM-1、VCAM-1の発現量はコントロール群と変化がないことが報告されている(Ebrahimian et al. 2015)。

VCAM-1に関しては、HUVECへ1Gy以上のX線やガンマ線を急性照射しても発現量の増加は見られなかった(Hallahan et al. 1996, Gaugler et al. 1997)。

ICAM-1同様、Eセレクトインの発現に関しても、一貫した結果は得られていない(Hallahan et al. 1996, Gaugler et al. 1997, Nübel et al. 2004)。

Pセレクトインに関しては、放射線による発現量の増加は見られなかったとされている(Hallahan et al. 1996)。

ApoE^{-/-}マウスにX線を14Gy照射し、ICAM-1及びVCAM-1の発現量と関連する可溶性ICAM-1とVCAM-1の血中濃度を比較したところ、コントロール群との間に差は見られなかったと報告されている(Stewart et al. 2006)。

IHD患者の血中で上昇がみられるプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター(PAI-1)に関しては、HUVECに2Gy照射するとmRNAが上昇

すると報告がある (Abderrahmani et al. 2012, Hneino et al. 2012)。しかし、mRNA の上昇と実際の PAI-1 の上昇は必ずしも相関が認められておらず、現状で放射線によって PAI-1 タンパクが上昇するとは言えない。

以上の文献調査の結果から、0.1～0.5Gy 程度の低い線量の放射線照射によって血管内皮細胞の器質的な傷害は起こると考えられる。また、血管内皮の機能障害として接着分子の表出量増加や、向血栓傾向に対する放射線の影響は現時点で評価することは困難であるが、バイスタンダー効果として NO の低下が見られており、低線量であっても、放射線は血管内皮の変性に寄与すると考えられる。

2) 変性した血管内皮の修復に対する放射線の影響

内皮細胞の増殖能への放射線の影響は上述した通り、肩のある線量-生存率曲線で描くことから (Hei et al. 1987, Hall et al. 1988)、1Gy 未満の線量域では細胞死に関する感受性は低いと考えられる。

一方で、臍帯血由来の EPC に X 線 3、10Gy 照射した後、アポトーシスを起こした細胞の割合は 3Gy ではコントロール群と変化がなく、10Gy ではアポトーシスを起こした細胞の割合が 20% 増加した。ただし、成人の末梢血から採取した EPC を用いた実験では、10Gy 照射してもアポトーシスの増加は見られなかった (Mendonca et al. 2011)。また、同研究で EPC の線量-生存率曲線は直線であると報告されている。さらに、2Gy 以下の X 線が EPC へ与える影響として、0.2Gy であっても EPC の倍加時間の延長や細胞数の減少が見られ、2Gy 照射しても LDH の上昇がないことが報告されている (Kinev et al. 2013)。

以上の結果から、血管内皮細胞は、1Gy 未満の放射線に対して増殖死に関する感受性が低く、増殖死は起こらないと考えられる。EPC への放射線による影響として、2Gy 未満では主に増殖死が起こり、より高い線量になるとアポトーシスが起こると考えられる。

3) プラークの成長に対する放射線の影響

プラークの成長過程には、慢性的な炎症が関与しており、内皮細胞、平滑筋細胞、単球・マクロファージが産生するサイトカインが重要な役割を呈していると考えられる。そのため、細胞に放射線を照射した際にプラークの成長に関連すると考えられるサイトカイン等、および実験動物に放射線を照射した際に観察されるプラークの大きさの変化について文献から明らかにした。

(1) 内皮細胞に起こる炎症に対する放射線の影響

HUVEC にガンマ線 2、5、10 Gy 照射した結果、いずれの線量でも TNF- α と IL-1 α ・ β は検出されなかったが、IL-8 は、5Gy 以上の線量で有意な濃度の上昇が認められた (Meeren et al. 1997)。

HUVEC にガンマ線を 1.4 mGy/h の線量率で総線量 0.24、0.71、1.41、2.3 Gy を慢性照射した際、TNF- α 、IL-6、MCP-1 の増加は認められなかった (Ebrahimian et al. 2015)。

(2) 平滑筋細胞に対する放射線の影響

平滑筋細胞の増殖死や細胞死がプラークの形成に関連する。平滑筋細胞の線量-生存率曲線は、肩のある曲線であり、低線量の放射線による増殖死および細胞死に関する感受性は低い (Gajdusek et al. 1996, Scott et al. 2001)。

ラットの平滑筋細胞に 16Gy の放射線を照射した場合に、RT-PCR と Western blot で TNF- α の発現が認められた (Zhang et al. 2005)。しかし、16Gy 未満の線量に対する平滑筋細胞のサイトカイン産生に関するデータは見られない。

平滑筋細胞は、ケモカインである MCP-1 を分泌するが、放射線の照射と MCP-1 産生量の間関係を明らかにした研究はない。しかし、平滑筋細胞は TNF- α や IL-1 に暴露すると MCP-1 を産生する (Jordan et al. 1997)。後述するように、単球・マクロファージに X 線を 2Gy 照射することで IL-1 の増加が見られることから、サイトカインを介して平滑筋細胞が MCP-1 を産生することは考えられる。

(3) 単球・マクロファージのサイトカイン産生に対する放射線の影響
C57BL/6 マウスのマクロファージに0.5、0.7Gy照射した結果、いずれの線量を照射してもTNF- α 、IL-1 β の有意な産生増加は見られないことが報告されている(Frischholz et al. 2013)。

WHT/Ht アルビノマウスから採取したマクロファージにX線0.1、0.5、2、5、10Gy照射した結果、2Gy以上の線量でIL-1 β のmRNAの上昇が認められた(Hosoi et al. 2001)。

ヒトの単球であるTHP-1細胞から分化したマクロファージにX線0.1、0.3、0.5、0.7、1Gyを照射した結果、いずれの線量を照射してもIL-1 β の濃度の上昇は観察されず、炎症に直接関連するNF- κ Bの活性も見られなかった(Lödermann et al. 2012)。

健康なヒトから採取したマクロファージにガンマ線5、10、20Gy照射した結果、いずれの線量を照射してもIL-1 β 、TNF- α の各mRNAの上昇は認められなかった(Pons et al. 1997)。同様に、健康なヒトから採取したマクロファージに2Gy $\times$ 5回(計10Gy)照射した結果、TNFの増加は認められなかった(Pinto et al. 2016)。

マウス由来のマクロファージ細胞株であるRAW264.7細胞に0.5Gy照射したのち、LPSで刺激すると、コントロール群に比べてTNF- α の産生量が低下することが報告されている(Tsukimoto et al. 2009)。

(4) 動物モデルを用いたプラークの成長への放射線の影響

X線14Gyを照射したApoE^{-/-}マウスを照射後34週まで観察した研究では、照射後28週以降のApoE^{-/-}マウスのプラーク断面積はコントロール群に比べおよそ2倍大きいことが報告されている(Stewart et al. 2006)。

また、頸部にX線8、14Gy照射したApoE^{-/-}マウスと、コントロールのApoE^{-/-}マウスのプラークの大きさを比較すると、8Gyではコントロール群と変わらないが、14Gy照射したApoE^{-/-}マウスはコントロール群に比べプラークの断面積が約2倍に増大していた(Hoving et al. 2008)。0.3、6Gyを全身照射したApoE^{-/-}マウスを照射後300日間観察した結果、0.3Gy及び6Gyどちらの照射群のプラーク断面積も、コントロール群に比べて有意な増大はなかった(Mancuso et al. 2015)。

0.025、0.05、0.1、0.5Gy 全身照射した ApoE^{-/-}マウスの各群とコントロールの ApoE^{-/-}マウスのプラークの大きさを比較すると、いずれの線量を照射したマウスであっても、プラークの大きさはコントロール群より小さい、または大きさに有意差は認められなかった (Mitchell et al. 2011)。

以上の結果から、2Gy 未満の線量ではプラークの成長に関連する炎症性サイトカインの産生量は増加しないと考えられる。さらに動物実験の結果からも 8Gy 以下の線量ではプラークの成長は認められなかったことから、プラークが成長する過程に対する放射線の影響は、8Gy より高い線量でないと認められないと考えられる。

4) プラークの脆弱性に対する放射線の影響

プラークの脆弱性に関しては、破綻したプラークの痕にマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) を高発現しているマクロファージ等が多いことから、MMP の発現量がプラークの脆弱性に影響していると考えられる。主に MMP を産生する細胞として、マクロファージが挙げられる。マクロファージは、CD40/CD40L を介した T 細胞による刺激 (Schönbeck et al. 2001) および、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 等) による刺激によって MMP を産生する (Zhang et al. 1998)。

放射線による MMP の増減に関して、ガンマ線 10Gy を RAW264.7 細胞に照射した際、MMP-9 の産生量が約 2 倍に上昇したことが報告されている (Zhou et al. 2010)。しかし、10Gy 未満の放射線による MMP 産生量への影響については明らかになっていない。

マクロファージの MMP 産生機序に基づいて 10Gy 未満の放射線が MMP の産生に関連するかどうか検討する。

ApoE^{-/-}マウスと ApoE^{-/-}CD40L^{-/-}マウスに 14Gy 照射した結果、アテローム病変の程度は両群に差はなく (Hoving et al. 2011)、放射線が、CD40 を介して IHD 発症機構に影響はするとは考え難い。

一方で、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 等) によるマクロファージへの MMP 産生誘導は、Western blot による測定では、炎症性サイトカインの濃度増加に伴い MMP の産生量が増加している (Zhang et al.

1998 , Vaday et al 2001)。そのため、炎症性サイトカインの濃度上昇に伴って MMP の産生量も上昇すると考えられる

以上の文献調査の結果から、10Gy 未満の照射による MMP 産生量への影響を直接報告したデータはないが、放射線によって各種細胞から産生されるサイトカインによってマクロファージの MMP 産生量が増加することが考えられ、放射線 2Gy 以上の照射によってマクロファージの MMP 産生量は増加すると考えられる。

5) 心臓以外の臓器の放射線被ばくによる虚血性心疾患への影響

高血圧は IHD のリスク要因である。原爆被爆者を対象とした疫学調査の結果、高血圧罹患率が線量に伴って増加することが報告されている (Yamada et al. 2004)。血圧が上昇するメカニズムとして、放射線被ばくに伴う腎機能の低下や腎不全の関連が示唆されている。原爆被爆者を対象とした別の報告では、慢性腎障害による死亡に線量依存性が見られており (Adams et al. 2012)、線量反応関係は、線形-二次曲線が最も適し、2.5Gy 前後で過剰相対リスクが有意になる。腎臓はレニン等のホルモンを通して血圧をコントロールしており、被ばくによって腎機能が低下し、高血圧が引き起こされて心血管疾患に寄与することが示唆されている。

1-3-4 IHD 発症機構への放射線の影響の時間的变化

1) 放射線による血管内皮傷害の持続性

放射線による血管内皮の傷害・機能障害は、ROS を介した反応である。ROS は極めて反応性が高く、産生後すぐに近隣の物質と反応して消失する。そのため、放射線による血管内皮の傷害への持続的な影響はない。

また、傷害した血管内皮細胞の修復には血管内皮の増殖能や EPC 数が関連する。血管内皮細胞の増殖能は、上述したように、HUVEC の線量-生存率曲線に若干肩があるものの (Hei et al. 1987, Hall et al. 1988)、低い線量であっても増殖死が生じている。また、EPC の増殖能は低線量の照射でも低下している。しかし、血管内皮細胞の場合、

1つの内皮細胞の増殖能が低下したとしても、その周囲の細胞の増殖によって損傷部位は修復されると考えられる。特に、年単位で修復の遅延が起こるとは考え難い。

2) 放射線によるプラーク破綻への寄与の持続性

(1) サイトカインの持続的な増加による MMP の産生量増加

先述したように、MMP を産生する細胞として、マクロファージが挙げられる。マクロファージは、CD40/CD40L を介した T 細胞による刺激 (Schönbeck et al. 2001) および、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 等) による刺激によって MMP を産生する (Zhang et al. 1998)。

放射線によるサイトカインの産生増加は、WHT/Ht アルビノマウスから採取したマクロファージに X 線 0.1、0.5、2、5、10Gy 照射した結果、2Gy 以上の線量で IL-1 β の mRNA の上昇が認められる。mRNA の上昇は、照射後 2～3 時間後にピークを迎えて、照射後 4 時間するとベースラインに戻る (Hosoi et al. 2001)。

そのため、放射線による MMP の増加にはサイトカインが関連していると考えられるが、サイトカインの産生量増加は数時間であり、年単位で考えるとその期間は一過性であると考えられる。

(2) MMP 濃度の持続

ガンマ線 10Gy を RAW264.7 細胞に照射した際、MMP-9 の産生量が約 2 倍に上昇し 48 時間後に低下したことが報告されている (Zhou et al. 2010)。そのため、2Gy 以上の放射線被ばくによって MMP が産生されたとしても、産生された MMP が放射線の作用によって残存し続けるということも考え難い。

(3) TIMP の阻害

MMP の内因性阻害因子として Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) がある。マクロファージに 10Gy 当てた後も TIMP タンパクの発現量は変わらなかった (Heckenkamp et al. 2004) ことから、放射線によって TIMP の発現が阻害され、MMP の発現が増加するとは考え難い。

(4) 平滑筋細胞による細胞外基質産生量の低下

平滑筋細胞は細胞外基質を産生する細胞であるが、平滑筋細胞の細胞外基質産生量への放射線の影響は 10Gy 照射しても見られなかった (Heckenkamp et al. 2004)。

また、平滑筋細胞の線量-生存率曲線は、肩のある曲線であり、低線量の放射線による細胞死に関する感受性は低い (Gajdusek et al. 1996, Scott et al. 2001)。

以上のことから、放射線はサイトカインの産生増加を介した MMP 濃度の増加によって破綻に寄与すると考えられるが、放射線によるサイトカインの増加は一過性のものであると考えられる。

これらの結果より、IHD 発症機構への放射線の影響は時間的に変化するのではなく、時間の経過を年単位で見た時、放射線が IHD 発症機構へもたらす影響は一過性のものであると考えられる。

1-4 考察

1-4-1 IHD の発症プロセス

文献調査の結果、IHD は血管内皮の変性を発端に、プラークが形成され、マクロファージをはじめとする免疫担当細胞による慢性的な炎症によってプラークが成長し、血管内腔のプラークの境界部分が破綻して、血栓が生じることによって発症することが明らかになった。また、IHD の発症機構に関連する物質や細胞の変化は加齢とともに IHD の発症機構を促進させる方向に変化する。

IHD の罹患率及び死亡率は、60 歳以降で急激に増加する (Finegold et al. 2013, Moran et al. 2014, Nowbar et al. 2014)。しかし、IHD 発症の 1 段階目である血管内皮の変性は 0 歳児から見られる (Virmani et al. 1987, Joseph et al. 1993, Berenson et al. 1998, Webber et al. 2012)。また、破綻したプラークの大きさを観察した結果では、破綻したプラークの 9 割以上が血管断面積に占めるプラークの割合 (Plaque burden) が 63% 以上であった (Fujii et al. 2006)。これらの報告を踏まえて考察すると、血管内皮の損傷から IHD の発症までは長い期間が必要であり、巨視的には、血管組織や免疫担当細胞の変化、およびサイトカインなどの物質の変化といった要因による血管への損傷が積み重なり、損傷の蓄積が一定量を超えると発症するとみなすことができる。

1-4-2 IHD 発症の線量反応関係

文献調査の結果から、IHD の発症機構への放射線の影響を次のように結論付けることができる。

①放射線は、ROS の産生を通して血管内皮の変性に寄与する。

②血管内皮細胞の増殖能低下、及び血管内皮前駆細胞の増殖能・細胞数の低下を引き起こすことで変性した血管内皮の修復を阻害し、変性した血管内皮のプラーク形成に放射線が寄与する。

③プラークの成長に寄与するサイトカイン産生量の増加は 2Gy から観察されるが、動物実験の結果では 8Gy 未満の照射によるプラークの増大は認められなかったことから、8Gy 未満の線量では放射線によ

るプラークの成長への放射線の寄与はない。

④プラークの脆弱性に関連する MMP の産生は 2Gy 以上の照射の場合、サイトカインの増加に伴って増加すると考えられる。そのため、2Gy 以上の放射線はプラークの脆弱性に寄与する。

以上のことから、1Gy 未満の被ばくであっても血管内皮の変性は起こりうる。しかし、IHD は多段階からなる疾患であり、血管内皮の変性だけでは IHD の発症には至らない。放射線の作用だけで IHD の一連のプロセスが進行していくためには、少なくとも 2Gy 以上必要であると考えられる。そのため、放射線による IHD 発症にはしきい線量が存在すると考えられる。

1-4-3 IHD 発症機構に関連する細胞と物質に対して加齢がもたらす影響と放射線がもたらす影響の比較

放射線による IHD 発症機構への影響は、ROS の増加や炎症性サイトカインの情報など、加齢に伴って生じる IHD 発症機構に関連する物質や細胞の変化と質的な違いはない。また、腎機能の低下を介した IHD への放射線の寄与について、腎機能および血圧の上昇は健康な成人の加齢においても見られ、放射線特異的なものではない。そのため、放射線は加齢による IHD 発症機構を加速させる形で寄与すると考えられる。

1-4-4 数理モデルへの応用

以上のことから、一般的な集団の加齢に伴う IHD 死亡ハザード率の変化を表す関数に放射線による影響を加えることで、放射線による IHD 死亡ハザード率への寄与を数理モデルで表すことができると考える。

また、IHD には多くの外的リスク要因があり、喫煙や、多量の飲酒など生活習慣に強く関連する。いずれのリスク要因も、酸化ストレスの増大や、高血圧を介して IHD の発症リスクを高めると考えられている。つまり、放射線による IHD 発症機構への影響と質的には同じであり、コホート集団の生活習慣によるベースラインリスクの違いが、放射線の影響として疫学調査の結果に反映されていることが考えられ

る。そのため、ベースラインリスクの異なる集団で放射線の影響を見ることによって、放射線に被ばくした場合の IHD リスクが疫学調査間で一致しない現状に示唆が得られると考えられる。

これらのことを踏まえ、第 2 章では、まず、一般的な集団の加齢に伴う IHD 死亡ハザード率を表す数理モデルを選定する。さらに、選択した数理モデルを用いてベースラインリスクの異なる集団の IHD 死亡ハザード関数のパラメータを推定する。

第 1 章のまとめ

第 1 章では、文献調査により、虚血性心疾患 (IHD) の発症機構および、発症機構に関連する細胞や物質の加齢に伴う変化、IHD の発症機構への放射線の影響を明らかにすることとした。

その結果、以下の結論を得た。

1) IHD は血管内皮に損傷が蓄積した結果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。

2) IHD の各段階においては、活性酸素種 (ROS) 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などが相互に作用し、加齢に伴って血管内皮の損傷は蓄積される。

3) 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の変化や物質の内的・外的リスク要因による変化と質的に同じものであり、放射線による IHD のリスクを検討する際には、加齢による損傷の蓄積を表す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。

4) 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ものと考えられる。

引用文献

Abderrahmani R, François A, Buard V, Tarlet G, Blirando K, Hneino M et al. (2012). PAI-1-Dependent Endothelial Cell Death Determines Severity of Radiation-Induced Intestinal Injury. PLOS ONE 7(4): e35740.

Adams M. J, Grant E. J, Kodama K, Shimizu Y, Kasagi F, Suyama A et al. (2012). Radiation Dose Associated with Renal Failure Mortality: A Potential Pathway to Partially Explain Increased Cardiovascular Disease Mortality Observed after Whole-Body Irradiation. Radiation Research 177(2): 220-228.

Alexander M. R, Moehle C. W, Johnson J. L, Yang Z, Lee J. K, Jackson C. L, et al. (2012). Genetic Inactivation of IL-1 Signaling Enhances Atherosclerotic Plaque Instability and Reduces Outward Vessel Remodeling in Advanced Atherosclerosis in Mice. Journal of Clinical Investigation 122(1): 70-79.

Amento E. P, Ehsani N, Palmer H, Libby P. (1991). Cytokines and Growth Factors Positively and Negatively Regulate Interstitial Collagen Gene Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells. Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology / American Heart Association 11(5): 1223-1230.

青山喬, 丹羽太貫編著 (2014). 放射線基礎医学(第 12 版), 金芳堂, 京都.

浅田祐士郎 (2012). 心血管イベントの発生における血栓形成機序の病理形態, 顕微鏡, 47(2), 87-91.

Azizova T. V, Grigoryeva E. S, Haylock R. G. E, Pikulina M. V, Moseeva M. B. (2015). Ischaemic Heart Disease Incidence and Mortality in an Extended Cohort of Mayak Workers First Employed in 1948-1982. The British Journal of Radiology 88(1054): 20150169.

Berenson G. S, Srinivasan S. R, Bao W, Newman W. P, Tracy R. E, Wattigney W. A. (1998). Association between Multiple

Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine* 338(23): 1650-1656.

Blankenberg S, Rupprecht H. J, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L (2003).

Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation* 107(12): 1579-1585.

Boesten L. S. M, Zadelaar A. S. M, Nieuwkoop A. van Gijbels M. J. J, Winther M. P. J. de Havekes L. M, Vlijmen B. J. M. van. (2005). Tumor Necrosis Factor- α Promotes Atherosclerotic Lesion Progression in APOE*3-Leiden Transgenic Mice. *Cardiovascular Research* 66(1): 179-185.

Borén J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight T. N, Innerarity T. L. (1998). Identification of the Principal Proteoglycan-Binding Site in LDL. A Single-Point Mutation in Apo-B100 Severely Affects Proteoglycan Interaction without Affecting LDL Receptor Binding. *The Journal of Clinical Investigation* 101(12): 2658-2664.

Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo, I.F. (1998). Decreased Lesion Formation in CCR2-/- Mice Reveals a Role for Chemokines in the Initiation of Atherosclerosis. *Nature* 394(6696): 894-897.

Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen A. N, Schroll M, Pedersen B. K. (2000). Ageing, Tumour Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) and Atherosclerosis. *Clinical and Experimental Immunology* 121(2): 255-260.

Cervelli T, Panetta D, Navarra T, Andreassi M. G, Basta G, Galli A et al. (2014). Effects of Single and Fractionated Low-Dose Irradiation on Vascular Endothelial Cells. *Atherosclerosis* 235(2): 510-518.

Chamberlain J, Francis S, Brookes Z, Shaw G, Graham D, Alp N. J et al. (2009). Interleukin-1 Regulates Multiple Atherogenic Mechanisms in Response to Fat Feeding. *PLOS ONE* 4(4): e5073.

Chen X.-L, Zhang Q, Zhao R, Medford R.M. (2004). Superoxide, H₂O₂, and Iron Are Required for TNF- α -Induced MCP-1 Gene Expression in Endothelial Cells: Role of Rac1 and NADPH Oxidase. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 286(3): H1001-H1007.

Cho S.-Y, Cho M, Seo D. B, Lee S. J, Suh Y. (2013). Identification of a Small Molecule Activator of SIRT1 Gene Expression. *Aging* 5(3): 174-182.

Cybulsky M.I, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. (2001). A Major Role for VCAM-1, but Not ICAM-1, in Early Atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 107(10): 1255-1262.

Dong Z.M, Chapman S.M, Brown A.A, Frenette P.S, Hynes R.O, Wagner D.D. (1998). The Combined Role of P- and E-Selectins in Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 102(1): 145-152.

Ebrahimian T, Le Gallic C, Stefani J, Dublineau I, Yentrapalli R, Harms-Ringdahl M, et al. (2015). Chronic Gamma-Irradiation Induces a Dose-Rate-Dependent Pro-Inflammatory Response and Associated Loss of Function in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Radiation Research* 183(4): 447-454.

Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, et al. (2001). Elevated Levels of Oxidized Low Density Lipoprotein Show a Positive Relationship with the Severity of Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 103(15): 1955-1960.

Faggitotto A, Ross R, Harker L. (1984). Studies of Hypercholesterolemia in the Nonhuman Primate. I. Changes That Lead to Fatty Streak Formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 4(4): 323-340.

Fenton M, Barker S, Kurz D. J, Erusalimsky J. D. (2001). Cellular Senescence After Single and Repeated Balloon Catheter

Denudations of Rabbit Carotid Arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21(2): 220-226.

Finegold J. A, Asaria P, Francis D. P. (2013). Mortality from Ischaemic Heart Disease by Country, Region, and Age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International Journal of Cardiology* 168(2): 934-945.

Frischholz B, Wunderlich R, Rühle P.-F, Schorn C, Rödel F, Keilholz L et al. (2013). Reduced Secretion of the Inflammatory Cytokine IL-1 β by Stimulated Peritoneal Macrophages of Radiosensitive Balb/C Mice after Exposure to 0.5 or 0.7 Gy of Ionizing Radiation. *Autoimmunity* 46(5): 323-328.

Fujii K, Mintz G.S, Carlier S.G, Costa J. di R, Kimura M, Sano K et al. (2006). Intravascular Ultrasound Profile Analysis of Ruptured Coronary Plaques. *The American Journal of Cardiology* 98(4): 429-435.

Gajdusek C. M, Tian H, London S, Zhou D, Rasey J, Mayberg M. R. (1996). Gamma Radiation Effect on Vascular Smooth Muscle Cells in Culture. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 36(4): 821-828.

Galis Z. S, Sukhova G. K, Lark M. W, Libby P. (1994). Increased Expression of Matrix Metalloproteinases and Matrix Degrading Activity in Vulnerable Regions of Human Atherosclerotic Plaques. *The Journal of Clinical Investigation* 94(6): 2493-2503.

Gaugler M. H, Squiban C, van der Meeren A, Bertho J. M, Vandamme M, Mouthon M. A. (1997). Late and Persistent up-Regulation of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Expression by Ionizing Radiation in Human Endothelial Cells in Vitro. *International Journal of Radiation Biology* 72(2): 201-209.

Hall E. J, Marchese M, Hei T. K, Zaider M. (1988). Radiation Response Characteristics of Human Cells in Vitro. *Radiation Research* 114(3): 415-424.

Hallahan D, Kuchibhotla J, Wyble C. (1996). Cell Adhesion Molecules Mediate Radiation-Induced Leukocyte Adhesion to the Vascular Endothelium. *Cancer Research* 56(22): 5150-5155.

Hatakeyama K, Asada Y, Marutsuka K, Sato Y, Kamikubo Y, Sumiyoshi A. (1997). Localization and Activity of Tissue Factor in Human Aortic Atherosclerotic Lesions. *Atherosclerosis* 133(2): 213-219.

Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M et al. (2003). Radiation Dose-Dependent Increases in Inflammatory Response Markers in A-Bomb Survivors. *International Journal of Radiation Biology* 79(2): 129-136.

Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, Misumi M, Sasaki K, Hayashi I et al. (2012). Evaluation of Systemic Markers of Inflammation in Atomic-Bomb Survivors with Special Reference to Radiation and Age Effects. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 26(11): 4765-4773.

Heckenkamp J, Nigri G. R, Waterman P. R, Overhaus M, Kossodo S. C, LaMuraglia G. M. (2004). γ -Irradiation Modulates Vascular Smooth Muscle Cell and Extracellular Matrix Function: Implications for Neointimal Development. *Journal of Vascular Surgery* 39(5): 1097-1103.

Hei T. K, Marchese M. J, Hall E. J. (1987). Radiosensitivity and Sublethal Damage Repair in Human Umbilical Cord Vein Endothelial Cells. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 13(6): 879-884.

Hneino M, François A, Buard V, Tarlet G, Abderrahmani R, Blirando K et al. (2012). The TGF- β /Smad Repressor TG-Interacting Factor 1 (TGIF1) Plays a Role in Radiation-Induced Intestinal Injury Independently of a Smad Signaling Pathway. *PLOS ONE* 7(5): e35672.

Hosoi Y, Miyachi H, Matsumoto Y, Enomoto A, Nakagawa K, Suzuki N et al. (2001). Induction of Interleukin-1 β and Interleukin-6 mRNA by Low Doses of Ionizing Radiation in Macrophages. International Journal of Cancer 96(5): 270-276.

Hoving S, Heeneman S, Gijbels M. J. J, te Poele J. A. M, Russell N. S, Daemen M. J. A. P, Stewart F. A. (2008). Single-Dose and Fractionated Irradiation Promote Initiation and Progression of Atherosclerosis and Induce an Inflammatory Plaque Phenotype in ApoE(-/-) Mice. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 71(3): 848-857.

Hoving S, Heeneman S, Gijbels M. J. J, te Poele J. A. M, Pol J. F. C, Gabriels K et al. (2011). Anti-Inflammatory and Anti-Thrombotic Intervention Strategies Using Atorvastatin, Clopidogrel and Knock-down of CD40L Do Not Modify Radiation-Induced Atherosclerosis in ApoE Null Mice. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 101(1): 100-108.

Johnson R.C, Chapman S.M, Dong Z.M, Ordovas J.M, Mayadas T.N, Herz J, et al. (1997). Absence of P-Selectin Delays Fatty Streak Formation in Mice. The Journal of Clinical Investigation 99(5): 1037-1043.

Jordan N. J, Watson M. L, Williams R. J, Roach A. G, Yoshimura T, Westwick J. (1997). Chemokine Production by Human Vascular Smooth Muscle Cells: Modulation by IL-13. British Journal of Pharmacology 122(4): 749-757.

Joseph A, Ackerman D, Talley J. D, Johnstone J, Kupersmith J. (1993). Manifestations of Coronary Atherosclerosis in Young Trauma victims-An Autopsy Study. Journal of the American College of Cardiology 22(2): 459-467.

Kinev A. V, Levering V, Young K, Ali-Osman F, Truskey G. A, Dewhirst M. W et al. (2013). Endothelial Colony Forming Cells (ECFCs) As a Model for Studying Effects of Low-Dose Ionizing

Radiation: Growth Inhibition by a Single Dose. *Cancer Investigation* 31(5): 359-364.

Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y et al. (2003). Lack of Interleukin-1 β Decreases the Severity of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23(4): 656-660.

Kiyohara H, Ishizaki Y, Suzuki Y, Katoh H, Hamada N, Ohno T et al. (2011). Radiation-Induced ICAM-1 Expression via TGF- β 1 Pathway on Human Umbilical Vein Endothelial Cells; Comparison between X-Ray and Carbon-Ion Beam Irradiation. *Journal of Radiation Research* 52(3): 287-292.

Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. (1990). Trend of Coronary Heart Disease and Its Relationship to Risk Factors in a Japanese Population: A 26-Year Follow-Up, Hiroshima/Nagasaki Study. *Japanese Circulation Journal* 54(4): 414-421.

Koletsky S, Snajdar R. M. (1981). Atherosclerosis Following Balloon Catheter Injury to the Carotid Artery and the Aorta of Hypertensive Rats with Normolipidemia or Hyperlipidemia. *The American Journal of Pathology* 103(1): 105-115.

Kostyuk S. V, Ermakov A. V, Alekseeva A. Y, Smirnova T. D, Glebova K. V, Efremova L. V, et al. (2012). Role of Extracellular DNA Oxidative Modification in Radiation Induced Bystander Effects in Human Endotheliocytes. *Mutation Research* 729(1-2): 52-60.

Kumarathasan P, Vincent R, Blais E, Saravanamuthu A, Gupta P, Wyatt H et al. (2013). Cardiovascular Changes in Atherosclerotic ApoE-Deficient Mice Exposed to Co60 (γ) Radiation. *PloS One* 8(6): e65486.

Kusnierova P, Vsiansky F, Pleva L, Plevova P, Safarcik K, Svagera Z. (2015). Reference Intervals of Plasma Matrix Metalloproteinases 2, 3, and 9 and Serum Asymmetric

Dimethylarginine Levels. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 75(6): 508-513.

Lerman A, Zeiher A. M. (2005). Endothelial Function Cardiac Events. Circulation 111(3): 363-368.

Libby P. (2008). The Molecular Mechanisms of the Thrombotic Complications of Atherosclerosis. Journal of Internal Medicine 263(5): 517-527.

Libby P. (2002). Inflammation in Atherosclerosis. Nature 420(6917): 868-874.

Libby P, Lichtman A. H, Hansson G. K. (2013). Immune Effector Mechanisms Implicated in Atherosclerosis: From Mice to Humans. Immunity 38(6): 1092-1104.

Lo S. K, Janakidevi K, Lai L, Malik A. B. (1993). Hydrogen Peroxide-Induced Increase in Endothelial Adhesiveness Is Dependent on ICAM-1 Activation. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology 264(4): L406-L412.

Lödermann B, Wunderlich R, Frey S, Schorn C, Stangl S, Rödel F et al. (2012). Low Dose Ionising Radiation Leads to a NF- κ B Dependent Decreased Secretion of Active IL-1 β by Activated Macrophages with a Discontinuous Dose-Dependency. International Journal of Radiation Biology 88(10): 727-734.

Lutgens E, Cleutjens K. B, Heeneman S, Koteliansky V. E, Burkly L. C, Daemen M. J. (2000). Both Early and Delayed Anti-CD40L Antibody Treatment Induces a Stable Plaque Phenotype. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97(13): 7464-7469.

Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy J. Y, Pober J. S, Libby P. (1997). Activation of Monocyte/Macrophage Functions Related to Acute Atheroma Complication by Ligation of CD40: Induction of Collagenase, Stromelysin, and Tissue Factor. Circulation 96(2): 396-399.

Mancuso M, Pasquali E, Braga-Tanaka Iii I, Tanaka S, Pannicelli A, Giardullo P et al. (2015). Acceleration of Atherogenesis in ApoE^{-/-} Mice Exposed to Acute or Low-Dose-Rate Ionizing Radiation. *Oncotarget*.

Marc S Mendonca H. C.-S. (2011). Differential Mechanisms of X-Ray-Induced Cell Death in Human Endothelial Progenitor Cells Isolated from Cord Blood and Adults. *Radiation Research* 176(2): 208-16.

Martins Chaves M, Prates Rodrigues A. L, Pereira dos Reis A, Gerzstein N. C, Nogueira-Machado J. A. (2002). Correlation between NADPH Oxidase and Protein Kinase C in the ROS Production by Human Granulocytes Related to Age. *Gerontology* 48(6): 354-359.

Martins Chaves M, Rocha-Vieira E, Pereira dos Reis A, de Lima e Silva R, Gerzstein N. C, Nogueira-Machado J. A. (2000). Increase of Reactive Oxygen (ROS) and Nitrogen (RNS) Species Generated by Phagocytosing Granulocytes Related to Age. *Mechanisms of Ageing and Development* 119(1-2): 1-8.

Mathews M. T, Berk B. C. (2008). PARP-1 Inhibition Prevents Oxidative and Nitrosative Stress-Induced Endothelial Cell Death via Transactivation of the VEGF Receptor 2. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28(4): 711-717.

Meeren A. V. D, Bertho J.-M, Vandamme M, Gaugler M.-H. (1997). Ionizing Radiation Enhances IL-6 and IL-8 Production by Human Endothelial Cells. *Mediators of Inflammation* 6(3): 185-193.

Mitchel R. E. J, Hasu M, Bugden M, Wyatt H, Little M. P, Gola A, et al. (2011). Low-Dose Radiation Exposure and Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Radiation Research* 175(5): 665-676.

Moran A. E, Forouzanfar M. H, Roth G, Mensah G, Ezzati M, Murray C. J. L et al. (2014). Temporal Trends in Ischemic Heart Disease Mortality in 21 World Regions, 1980-2010: The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation: CIRCULATIONAHA*.113.004042.

Nakachi K, Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y. (2004). Perspectives on Cancer Immuno-Epidemiology. *Cancer Science* 95(12): 921-929.

Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie F. D, Petersen R, Newcomb R et al. (2013). Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *Journal of the American College of Cardiology* 61(10): 1041-1051.

Niwa Y, Iizawa O, Ishimoto K, Akamatsu H, Kanoh T. (1993). Age-Dependent Basal Level and Induction Capacity of Copper-Zinc and Manganese Superoxide Dismutase and Other Scavenging Enzyme Activities in Leukocytes from Young and Elderly Adults. *The American Journal of Pathology* 143(1): 312-320.

Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T. (1990). Induction of Superoxide Dismutase in Leukocytes by Paraquat: Correlation with Age and Possible Predictor of Longevity. *Blood* 76(4): 835-841.

Nowbar A. N, Howard J. P, Finegold J. A, Asaria P, Francis D. P. (2014).

2014 Global Geographic Analysis of Mortality from Ischaemic Heart Disease by Country, Age and Income: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International Journal of Cardiology* 174(2): 293-298.

Nübel T, Dippold W, Kaina B, Fritz G. (2004). Ionizing Radiation-Induced E-Selectin Gene Expression and Tumor Cell Adhesion Is Inhibited by Lovastatin and All-Trans Retinoic Acid. *Carcinogenesis* 25(8): 1335-1344.

Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H et al. (2005). Disruption of Tumor Necrosis Factor- α Gene Diminishes the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Atherosclerosis* 180(1): 11-17.

Paik J. K, Chae J. S, Kang R, Kwon N, Lee S.-H, Lee J. H. (2013a). Effect of Age on Atherogenicity of LDL and Inflammatory Markers

in Healthy Women. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 23(10): 967-972.

Palluy O, Morliere L, Gris J. C, Bonne C, Modat G. (1992). Hypoxia/Reoxygenation Stimulates Endothelium to Promote Neutrophil Adhesion. Free Radical Biology & Medicine 13(1): 21-30.

Pasterkamp G, Schoneveld A. H, Hijnen D. J, de Kleijn D. P, Teepen H, van der Wal A. C, et al. (2000). Atherosclerotic Arterial Remodeling and the Localization of Macrophages and Matrix Metalloproteases 1, 2 and 9 in the Human Coronary Artery. Atherosclerosis 150(2): 245-253.

Pinto A.T, Pinto M.L, Velho S, Pinto M.T, Cardoso A.P, Figueira R et al. (2016). Intricate Macrophage-Colorectal Cancer Cell Communication in Response to Radiation. PLoS ONE 11(8).

Pons I, Gras G, Courberand S, Benveniste O, Dormont D. (1997). Consequences of Gamma-Irradiation on Inflammatory Cytokine Regulation in Human Monocytes/Macrophages. International Journal of Radiation Biology 71(2): 157-166.

Ramsay M. M, Walker L. N, Bowyer D. E. (1982). Narrow Superficial Injury to Rabbit Aortic Endothelium. The Healing Process as Observed by Scanning Electron Microscopy. Atherosclerosis 43(2-3): 233-243.

Rhee J. G, Lee I, Song C. W. (1986). The Clonogenic Response of Bovine Aortic Endothelial Cells in Culture to Radiation. Radiation Research 106(2): 182-189.

Robbins C.S, Hilgendorf I, Weber G.F, Theurl I, Iwamoto Y, Figueiredo J.-L et al. (2013). Local Proliferation Dominates Lesional Macrophage Accumulation in Atherosclerosis. Nature Medicine 19(9): 1166-1172.

Rombouts C, Aerts A, Beck M, De Vos W. H, Van Oostveldt P, Benotmane M. A, Baatout S. (2013). Differential Response to Acute

Low Dose Radiation in Primary and Immortalized Endothelial Cells. International Journal of Radiation Biology 89(10): 841-850.

Ross R, Glomset J. A. (1973). Atherosclerosis and the Arterial Smooth Muscle Cell: Proliferation of Smooth Muscle Is a Key Event in the Genesis of the Lesions of Atherosclerosis. Science (New York, N.Y.) 180(4093): 1332-1339.

Ross R. (1993). The Pathogenesis of Atherosclerosis: A Perspective for the 1990s. Nature 362(6423): 801-809.

Rubin D. B, Drab E. A, Ward W. F, Smith L. J, Fowell S. M. (1984). Enzymatic Responses to Radiation in Cultured Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. Radiation Research 99(2): 420-432.

Schönbeck U, Libby P. (2001). CD40 Signaling and Plaque Instability. Circulation Research 89(12): 1092-1103.

Scott N. A, Crocker I. R, Yin Q, Sorescu D, Wilcox J. N, Griendling K. K. (2001). Inhibition of Vascular Cell Growth by X-Ray Irradiation: Comparison with Gamma Radiation and Mechanism of Action. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 50(2): 485-493.

Shabon M. H, Sayed Z. S, El-Gawish M. A, Mahdy E. M. E, Shosha W. G. (2008). Effect of Low-Dose Irradiation on Biochemical and Immunological Responses.

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M et al. (2010). Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950-2003. BMJ 340: b5349.

Song Z, Liu Y, Hao B, Yu S, Zhang H, Liu D et al. (2014). Ginsenoside Rb1 Prevents H2O2-Induced HUVEC Senescence by Stimulating Sirtuin-1 Pathway. PLoS ONE 9(11).

Stemerman M. B, Ross R. (1972). Experimental Arteriosclerosis. I. Fibrous Plaque Formation in Primates, an Electron Microscope Study. The Journal of Experimental Medicine 136(4): 769-789.

Stewart F. A, Heeneman S, Te Poele J, Kruse J, Russell N. S, Gijbels M et al. (2006). Ionizing Radiation Accelerates the Development of Atherosclerotic Lesions in ApoE-/- Mice and Predisposes to an Inflammatory Plaque Phenotype Prone to Hemorrhage. The American Journal of Pathology 168(2): 649-658.

Steyers C. M, Miller F. J. (2014). Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. International Journal of Molecular Sciences 15(7): 11324-11349.

Tayebjee M. H, Lip G. Y. H, Blann A. D, Macfadyen R. J. (2005). Effects of Age, Gender, Ethnicity, Diurnal Variation and Exercise on Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and Their Inhibitors, Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. Thrombosis Research 115(3): 205-210.

Tsukimoto M, Homma T, Mutou Y, Kojima S. (2009). 0.5 Gy Gamma Radiation Suppresses Production of TNF- α through Up-Regulation of MKP-1 in Mouse Macrophage RAW264.7 Cells. Radiation Research 171(2): 219-224.

Tsuzuki M. (2009). Bone Marrow-Derived Cells Are Not Involved in Reendothelialized Endothelium as Endothelial Cells after Simple Endothelial Denudation in Mice. Basic Research in Cardiology 104(5): 601-611.

上野光 (2009). 酸化ストレスとは？. 動脈硬化予防, 8(3) : 31-36.

Vaday G. G, Schor H, Rahat M. A, Lahat N, Lider O. (2001). Transforming Growth Factor- β Suppresses Tumor Necrosis Factor α -Induced Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Monocytes. Journal of Leukocyte Biology 69(4): 613-621.

Virmani R, Robinowitz M, Geer J. C, Breslin P. P, Beyer J. C, McAllister H. A. (1987). Coronary Artery Atherosclerosis Revisited in Korean War Combat Casualties. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 111(10): 972-976.

Wal A. C. van der Becker A. E, Loos C. M. van der Das P. K. (1994). Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques Is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 89(1): 36-44.

Walker L. N, Bowyer D. E. (1984). Endothelial Healing in the Rabbit Aorta and the Effect of Risk Factors for Atherosclerosis. Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 4(5): 479-488.

Webber BJ Seguin PG Burnett DG Clark LL Otto JL. (2012). Prevalence of and Risk Factors for Autopsy-Determined Atherosclerosis among Us Service Members, 2001-2011. *JAMA* 308(24): 2577-2583.

Wen Y.-D, Wang H, Kho S.-H, Rinkiko S, Sheng X, Shen H.-M et al. (2013). Hydrogen Sulfide Protects HUVECs against Hydrogen Peroxide Induced Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress. *PLoS ONE* 8(2): e53147.

Werner N, Priller J, Laufs U, Endres M, Böhm M, Dirnagl U, Nickenig G. (2002). Bone Marrow-Derived Progenitor Cells Modulate Vascular Reendothelialization and Neointimal Formation Effect of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 22(10): 1567-1572.

Williamson K. A, Hamilton A, Reynolds J. A, Sipos P, Crocker I, Stringer S. E et al. (2013). Age-Related Impairment of Endothelial Progenitor Cell Migration Correlates with Structural Alterations of Heparan Sulfate Proteoglycans. *Aging Cell* 12(1): 139-147.

Yamada M, Wong F. L, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. (2004). Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958-1998. *Radiation Research* 161(6): 622-632.

Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiba Y, Nishihira K, Kawamoto R et al. (2006). Detection of von Willebrand Factor and Tissue Factor in Platelets-Fibrin Rich Coronary Thrombi in Acute Myocardial Infarction. The American Journal of Cardiology 97(1): 26-28.

Zhang S.-Y, Park K.-W, Oh S, Cho H.-J, Cho H.-J, Park J.-S et al. (2005). NF- κ B Decoy Potentiates the Effects of Radiation on Vascular Smooth Muscle Cells by Enhancing Apoptosis. Experimental & Molecular Medicine 37(1): 18-26.

Zhang Y, McCluskey K, Fujii K, Wahl L. M. (1998). Differential Regulation of Monocyte Matrix Metalloproteinase and TIMP-1 Production by TNF- α , Granulocyte-Macrophage CSF, and IL-1 β Through Prostaglandin-Dependent and -Independent Mechanisms. The Journal of Immunology 161(6): 3071-3076.

Zhou Y, Xia L, He Z. S, Ouyang W, Z H, Xie C. H. (2010). Modulation of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in RAW264.7 Cells by Irradiation. Molecular Medicine Reports 3(5): 809-813.

第2章 虚血性心疾患に関する数理モデルの選定

2-1 概要

1 章では文献調査によって虚血性心疾患 (Ischemic heart disease:IHD) の発症過程を細胞・組織レベルおよび、サイトカインなどの物質レベルに注目して明らかにした。その結果、巨視的には、IHD は加齢に伴う血管内皮の損傷が蓄積し、損傷が一定量を超えると発症することが明らかとなった。

また、放射線が IHD 発症過程に与える影響は、他の要因による影響と質的な違いはなく、加齢に伴う血管内皮の損傷を促進しているものと考えられた。そのため、放射線の影響がない集団の加齢に伴う IHD 致死ハザード関数に放射線の影響を加えることで、IHD への放射線の影響を表すことができると考える。

そこで本章では、まず放射線の影響がない集団の IHD 致死ハザード関数を明らかにすることを目的とする。

具体的には、致死ハザード率を年齢の関数で表す既存の数理モデルのうち、加齢に伴う IHD 致死ハザード率を表す数理モデルとして適当なモデルを検討した。

また、諸外国の人口動態統計データを数理モデルに当てはめ、各国の IHD ハザード率を、選定した数理モデルで表した時のパラメータを推定した。推定したパラメータを比較することで、各国の IHD による死亡の傾向を検討した。

2-2 方法

本研究では、まず既存の数理モデルの中から致死ハザード率を年齢の関数で表す数理モデルを抽出した。そして、年齢に伴う IHD の致死ハザード率の変化がポアソン分布に従うと仮定し、それぞれの数理モデルに各国のデータを当てはめて最もよいモデルを選択した。

選択したモデルのパラメータは、R version 3.3.0 (2016-05-03) を用いて最尤推定法によって推定した。パラメータの推定に用いたデータは、選考基準を満たした国のデータとした。

推定したパラメータを比較し、各国の IHD による死亡の傾向を比較した。以下その詳細を述べる。

2-2-1 数理モデルの選定

死亡率は年齢と密接に関連しており、年齢の数学的関数によって生命表関数を表現するものは死亡法則とも言われる(石井 2013)。

死亡法則には、年齢の指数関数でハザード(死力)を表す Gompertz' s law や年齢のべき乗でハザードを表す Power モデルがある。本研究では Gompertz' s law と Power モデルに、本研究で対象疾患とした IHD の 1 年あたりの致死ハザード率データをフィッティングさせ、IHD 致死ハザード率を予測でき、データを表すことができるより良いモデルを選択した。

1) Gompertz' s law

Gompertz' s law は①で表される。

$$\exp(a+bt) \cdot \cdot \cdot \textcircled{1}$$

a は Baseline mortality

b は Senescent component

とされる。

各年齢階級を i 、その年齢階級における 1 年あたりの IHD 死亡のハザードを h_i 、人年を N_i とした場合、IHD 死亡期待数 λ_i は次式で表される。

$$\lambda_i = h_i * N_i \cdot \cdot \cdot \textcircled{2}$$

各年齢階級の IHD のハザード h_i を、当該階級の年齢の中央値 $\tilde{t}_i$ におけるハザードで代表できると考えるとする、

$$h_i = \exp(a + b\tilde{t}_i) \cdot \cdot \cdot \textcircled{3}$$

と表せる。また、第 i 番目の年齢階級 $t = [m_i, m_{i+1})$ とすると、

$$\tilde{t}_i = \frac{m_i + m_{i+1}}{2} \cdot \cdot \cdot \textcircled{4}$$

である。そこで、IHD 死亡期待数 λ_i は

$$\log \lambda_i = a + b\tilde{t}_i + \log N_i \cdot \cdot \cdot \textcircled{5}$$

と表すことができる。

以上のことから、IHD 死亡期待数 λ_i の対数は、パラメータ a 、 b による一次結合で表せる。

そのため、年齢階級 i における IHD の実死亡数 IHD_i を応答変数とし、 $\log N_i$ をオフセットとしてハザード率がポアソン分布に従うと仮定すると、

$$IHD_i \approx h_i * N_i \cdot \cdot \cdot \textcircled{6}$$

と表すことができるため、式⑥に各国の IHD 死亡数および各年齢階級の人年をフィッティングさせてパラメータ a 、 b を推定した。

2) Power モデル

Power モデルは死亡のハザードを年齢のべき乗で表せるとするモデルであり、

$$h_p(t) = ct^d \cdot \cdot \cdot \textcircled{7}$$

で表せる。

各年齢階級を i 、その年齢階級における年あたりの IHD 死亡のハザード h_{pi} を当該階級の年齢の中央値 $\tilde{t}_i$ に対するハザード率で代表させると、人年を N_i とした場合、IHD 死亡期待数 λ_i は

$$\log \lambda_i = c + \log d\tilde{t}_i + \log N_i$$

と表すことができる。

以上のことから、IHD 死亡期待数 λ_i は、 $\log$ をリンク関数とし、パラメータ c 、 d による一次結合で表せる。

そのため、年齢階級 i における IHD の実死亡数 IHD_i を応答変数とし、 $\log N_i$ をオフセットとし、ハザード率がポアソン分布に従うと仮定すると、

$$IHD_i \approx h_{p_i} * N_i \cdot \cdot \cdot \textcircled{8}$$

と表すことができるため、式⑧に各国の IHD 死亡数および各年齢階級の人年をフィッティングさせてパラメータ c 、 d を推定した。

3) モデルの比較

モデルの選定基準として赤池情報量基準(AIC)を用いた。AIC は複数のモデルを選択する際、ハザードを予測できるよりよいモデルか評価する指標を示すものであり、

$$AIC = -2(\log L - k)$$

と定義されている。この時、 $\log L$ は最大対数尤度、 k は最尤推定する際のパラメータ数である。AIC は同データを用いた際に異なるモデルで値を比較し、より低い AIC を示すモデルが、データを予測できるよりよいモデルであると判断する。

本研究では、Gompertz's law と Power モデルで各国のデータを当てはめた際の AIC を比較し、モデルを選択した。

2-2-2 数理モデルの選定に用いるデータ

1) 分析に用いたデータの選考

各国が公表している人口動態調査および国勢調査の報告から、人口に関するデータおよび IHD に関するデータを用いた。

また、国の選定は以下の選定基準を設けて行った。

- ・ 国勢調査を施行している
- ・ 人口 5 千万人以上
- ・ 国家機関によって年齢階級別人口(5 歳)及び ICD-10(国際疾病分類第 10 版)分類に基づいて死亡数を公表している※

※ 「～歳以上」となる階級は除き、下限と上限が定まった年齢階級のデータのみを対象とした。

2) 観察人年の算出

本研究で用いた各国のデータは国勢調査が行われた 1 年間のデータであり、年齢階級ごとの人口及び IHD 死亡数が公開されている。IHD 死亡のハザード率を表す場合、観察人数ではなく観察人年 (Person・year: PY) のデータが必要になる。観察人年は、観察人数に観察期間(年)を乗じて表される。

ここで、各年齢階級において、全死因による死亡数を X とした場合 X 人が年間で、いつ死亡したかは不明である。しかし、1 年間のうち死亡数が時期によって著しく偏りがあるとは考え難い。そのため、本研究では、各年齢階級の死亡者が平均すると 0.5 年生存したと考えた。そのため、各年齢階級における年間の人口を P_0 とすると、観察人年 (PY) は次式で表される。

$$PY = (P_0 - X) + X * 0.5$$

そのため、本研究では、PY の算出に上記式を用いた。

3) 対象疾患の定義

本研究における IHD とは、ICD-10 における ICD コードが I20-I25 (虚血性心疾患) のものとした。

2-3 結果

2-3-1 分析に用いる国の人口動態統計データ

選定基準に基づいて以下 6 か国男女のデータを用いた。分析に用いたデータは、国勢調査が行われ、実際の人口が把握できる年のものを使用した。

- ① 日本 (Japan) 2010 年
- ② アメリカ (USA) 2010 年
- ③ イギリス (イングランド、ウェールズ) (UK (E+W)) 2011 年
- ④ 韓国 (Korea) 2010 年
- ⑤ イタリア (Italy) 2011 年
- ⑥ ドイツ (Germany) 2011 年

分析対象とした各国のデータを Table2-1~6 に示す。

ここで、ドイツは 1~15 歳までの死亡数を一つの階級としてまとめている。しかし、1~15 歳までの IHD による死亡数は 0 人であることから、データとして用いることとした。

2-3-2 AIC による数理モデルの選定

6 か国の男女の人口動態統計データを Gompertz' s law 及び、Power モデルへフィッティングした (Table2-7)。

その結果、Gompertz' s law を用いた際の AIC は日本、アメリカ、イギリス、韓国、イタリア、ドイツでそれぞれ男性では 617、6189、5499、223、637、852、852 であった。

女性では 474、2414、147、105、359、451 であった。

また、Power モデルを用いた際の AIC は日本、アメリカ、イギリス、韓国、イタリア、ドイツでそれぞれ男性では 1601、12135、924、287、1769、1342 であった。

女性では 1342、12254、509、196、1154、1384 であった。

いずれの国と性別のデータでも AIC は Gompertz' s law の方が Power モデルよりも低かった。

そのため、以下 Gompertz' s law のパラメータについて述べる。

2-3-3 6 か国の男女別パラメータ推定値

各国の年齢階級別 IHD 致死ハザードを表す Gompertz' s law のパラメータを、ポアソン回帰分析で推定した (Fig2-1~2、Table2-8)。

1) a (Baseline mortality)

男性の a (Baseline mortality) はそれぞれ、

日本 -13.2114 (-13.2682 ~ -13.1545)

アメリカ -12.4224 (-12.4453 ~ -12.3995)

イギリス -12.9279 (-12.9938 ~ -12.8621)

韓国 -13.6402 (-13.7709 ~ -13.5094)

イタリア -14.2271 (-14.3070 ~ -14.1472)

ドイツ -13.6099 (-13.6741 ~ -13.5457) であった。

女性の a (Baseline mortality) はそれぞれ、

日本 -16.1972 (-16.2828 ~ -16.1116)

アメリカ -14.7497 (-14.7829 ~ -14.7164)

イギリス -15.8556 (-15.9738 ~ -15.7373)

韓国 -17.8875 (-18.1544 ~ -17.6206)

イタリア -18.3714 (-18.5144 ~ -18.2283)

ドイツ -17.2043 (-17.3302 ~ -17.0785)

であった (95%信頼区間)。

男女ともにイタリアが最も低く、アメリカが最も高かった。

2) b (Senescent component)

男性の b (Senescent component) はそれぞれ、

日本 0.0952 (0.0945 ~ 0.0960)

アメリカ 0.0999 (0.0996 ~ 0.1003)

イギリス 0.1040 (0.1032 ~ 0.1049)

韓国 0.1002 (0.0983 ~ 0.1022)

イタリア 0.1174 (0.1164 ~ 0.1184)

ドイツ 0.1139 (0.1130 ~ 0.1147) であった。

女性の b (Senescent component) はそれぞれ、
日本 0.1234 (0.1224 ~ 0.1244)
アメリカ 0.1216 (0.1212 ~ 0.1220)
イギリス 0.1313 (0.1299 ~ 0.1328)
韓国 0.1489 (0.1453 ~ 0.1524)
イタリア 0.1605 (0.1588 ~ 0.1623)
ドイツ 0.1500 (0.1483 ~ 0.1516)
であった (95%信頼区間)。

男女ともにイタリアが最も高かった。また、男性では日本、女性ではアメリカが最も低かった。

各国の年齢階級別 IHD 致死ハザードをプロットしたグラフに、各国のパラメータ推定値を代入した Gompertz' s law を重ねて視覚的にも Gompertz' s law による近似を確認した。グラフを Fig2-3~8 に示す。

また、各国のパラメータ推定値を代入した Gompertz' s law を重ねて国による IHD 死亡ハザード率の傾向を確認した (Fig2-9~10)。

その結果、男性では、80 歳頃までアメリカの IHD 致死ハザード率が最も高いが、85 歳を過ぎた頃にドイツがアメリカよりも IHD 致死ハザード率が高くなっていた。

片対数グラフを見ると、日本は韓国よりもベースラインは高いが、90 歳頃に韓国の IHD 致死ハザード率が日本よりも高くなっていた。また、イタリアは最もベースラインが低い、40 歳頃に韓国、50 歳頃に日本よりも IHD 死亡率は高くなっていた。女性では男性と同様の傾向が見られたことに加え、90 歳頃にイタリアがアメリカよりも IHD 致死ハザード率が高くなっていた。

2-4 考察

2-4-1 数理モデル選択の妥当性

本章では、各国の人口動態統計データを年齢で致死ハザード率を表す数理モデルである Gompertz' s law と Power モデルの 2 つのモデルにフィッティングさせ、各モデルの致死ハザード率に対する適性を検討し、放射線による影響がないベースラインを示すモデルとして用いることを検討した。

その結果、いずれの国・性別のデータを用いても Gompertz' s law の方が Power モデルに比べ AIC が低かった。このことから、IHD の致死ハザードを表すモデルとして Gompertz' s law が適していると考えられる。

また、Fig2-3～8 より、各国の年齢階級別 IHD 死亡率の実測値と Gompertz' s law による推定値の差は片対数軸で見ると、40 歳以下の部分で若干観測値とモデルとのズレが見られる。しかし、40 歳以下の IHD 死亡率は少なく、最も IHD 死亡率が高いアメリカであっても 2×10^{-4} ほどである。IHD による死亡数が増加し始める 40 歳より高齢では、Gompertz' s law はデータをよく近似できており、線形軸、片対数軸いずれのグラフにおいても Gompertz' s law は各国の IHD 致死ハザード率を、よく表現できていると考えられる。このことから、Gompertz' s law は放射線による影響がないベースラインを示すモデルとして妥当なモデルであると判断できる。

2-4-2 パラメータ推定値の解釈

1) a (Baseline mortality)

各国の a (Baseline mortality) を比較すると、男女ともに、アメリカ、イギリス、日本、ドイツ、韓国、イタリアの順で a (Baseline mortality) は高かった。

また、男性では、韓国とドイツで、女性では韓国とイタリアの 95% 信頼区間が重複しているが、その他は重なることはなく、各国の a (Baseline mortality) には違いがあると考えられる。

一般に、a (Baseline mortality) は食生活や運動といった生活習慣

によって変化する。アメリカ、イギリスは IHD の危険因子である脂質異常症や肥満者の割合が多く (Coronary heart disease statistics, 2012, Tóth et al. 2012) 、それら生活習慣が a (Baseline mortality) に寄与していると考えられる。

一方で、日本はアメリカ、イギリスに次いで a (Baseline mortality) が高かった。日本における肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常などの冠危険因子保有者は戦後上昇しており (Kubo et al. 2008)、これは近年の食の欧米化に伴い脂質異常症患者数の上昇がみられていることが関連していると考えられる。

2) b (Senescent component)

各国の b (Senescent component) を比較すると男性は、日本、アメリカ、韓国、イギリス、ドイツ、イタリア、の順で低く、女性はアメリカ、日本、イギリス、韓国、ドイツ、イタリア、の順で低かった

男性では、アメリカと韓国で、女性では、韓国とドイツで 95%信頼区間が重複しているが、その他の重複は見られず各国の b (Senescent component) には差異があると考えられる。

全死因における Gompertz' s law の b (Senescent component) は、集団による違いはなく生物種固有の値であるとされている。しかし、本分析の結果、b (Senescent component) の値は国ごとに異なっていた。この背景として、各国の救命率に代表される医療水準の違いが各国の b (Senescent component) に影響していると考えられる。

b (Senescent component) の低い日本やアメリカは IHD 患者に対して経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を行う割合が高く、長期の生命予後が良好であることが報告されている (Okura et al, 2012, Shiga et al. 2009)。また、アメリカでは PCI を始めとする急性期治療技術の進歩に伴って、治療後の心原性ショック及び死亡率の低下が見られたと報告されている (Fox et al, 2007 , Jeger et al. 2008)。

このように、医療技術の進歩によって IHD を発症しても死に至らない事例が増えた結果、b (Senescent component) の低下が生じており、医療水準の違いが、各国の b (Senescent component) の違いとして現れていると考えられる。

第 2 章のまとめ

第 1 章の文献調査の結果から、IHD は血管内皮の損傷の蓄積が一定の値に達した時に発症する疾患であるとした。血管内皮の損傷は、加齢に伴って蓄積していくことから、IHD の死亡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。

そこで、第 2 章では、加齢に伴う IHD 死亡ハザード関数を示す数理モデルを決定し、各国の人口動態統計データをフィッティングさせて数理モデルのパラメータを推定することを目的とした。

数理モデルは、年齢の関数でハザード率を表す Gompertz' s law と Power モデルから選択することとした。

分析は日本(2010)、アメリカ(2010)、イギリス(2011)、韓国(2010)、イタリア(2011)、ドイツ(2011)の計 6 か国男女のデータを用いた。

第 2 章では、以下の結論を得た。

1) IHD の死亡ハザード率を表す関数として、6 か国の人口動態統計データと Gompertz' s law と Power モデルを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 のほうが Power モデルよりも IHD の死亡ハザード率を表す関数としてよいモデルであった。そのため、本研究では、IHD の死亡ハザード率($h_{(t)}$)を表す数理モデルとして、下記に示す Gompertz' s law を用いることとした。

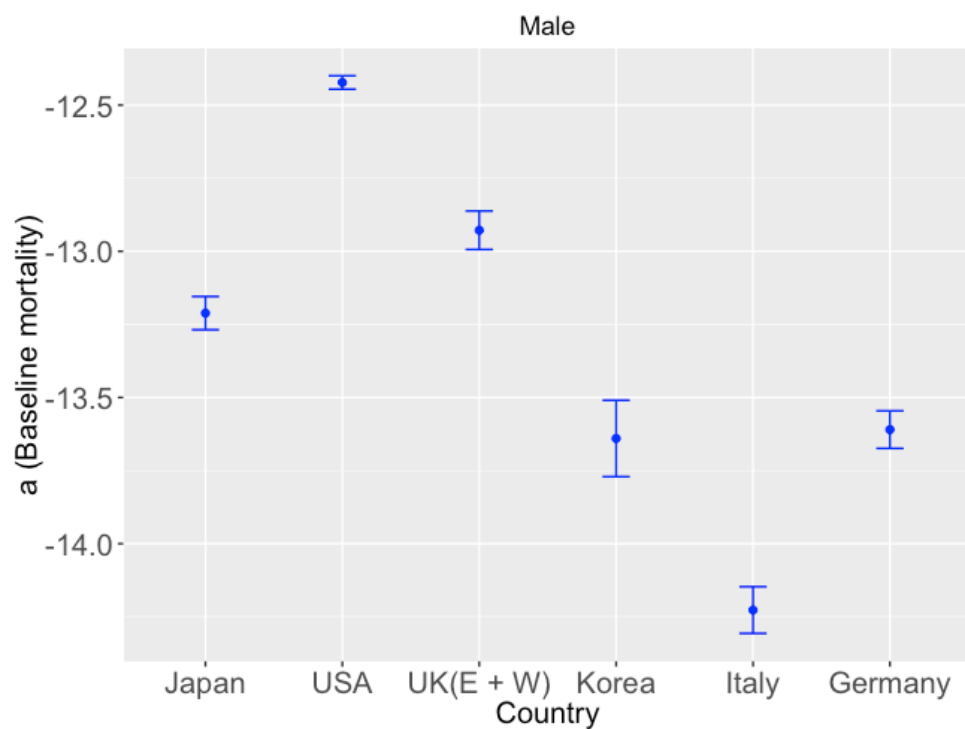
$$h(t)=\exp(a+bt) \cdots \text{Gompertz' s law}$$

2) 各国のデータを用いて Gompertz' s law のパラメータ(a および b)をポアソン回帰分析を行い推定した。その結果、Gompertz' s law のパラメータ(a および b)は、同じ国の男女で比較すると、いずれの国でも a は男性の方が高く、b は女性の方が高いことから、性別によってパラメータは異なると考えられた。

3) Gompertz' s law のパラメータ(a 及び b)推定値は各国で異なり、IHD による死亡のリスクは、それぞれの国の生活習慣や医療水準によって異なると考えられた

图 表

A



B

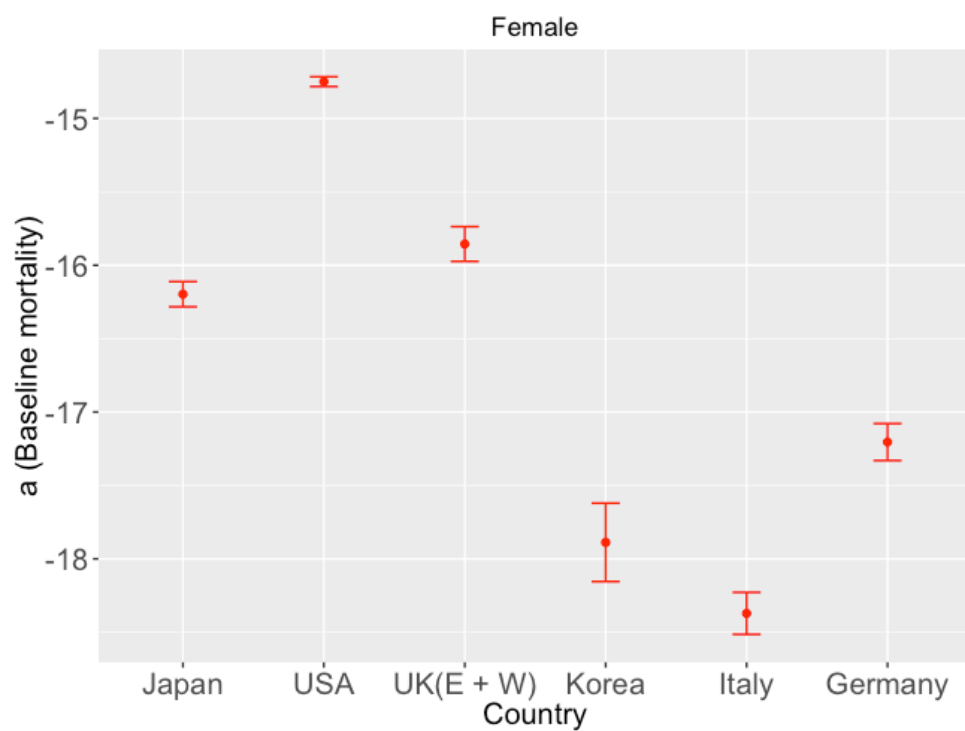
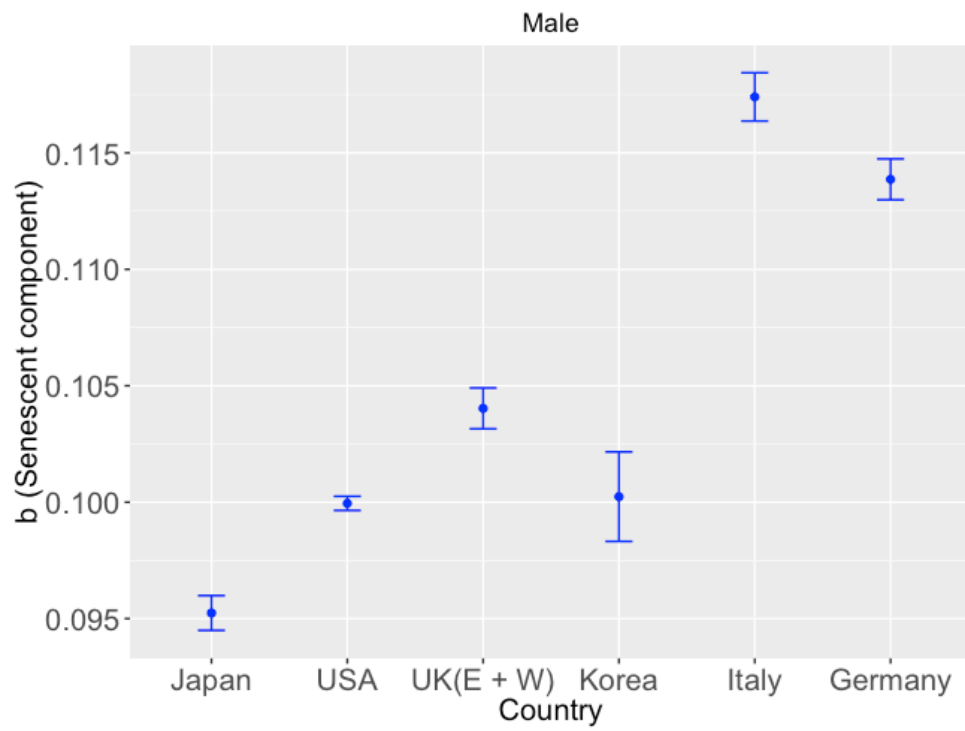


Fig2-1 Comparison of parameter “a”(Baseline mortality)
Between countries (A:Male B:Female)

A



B

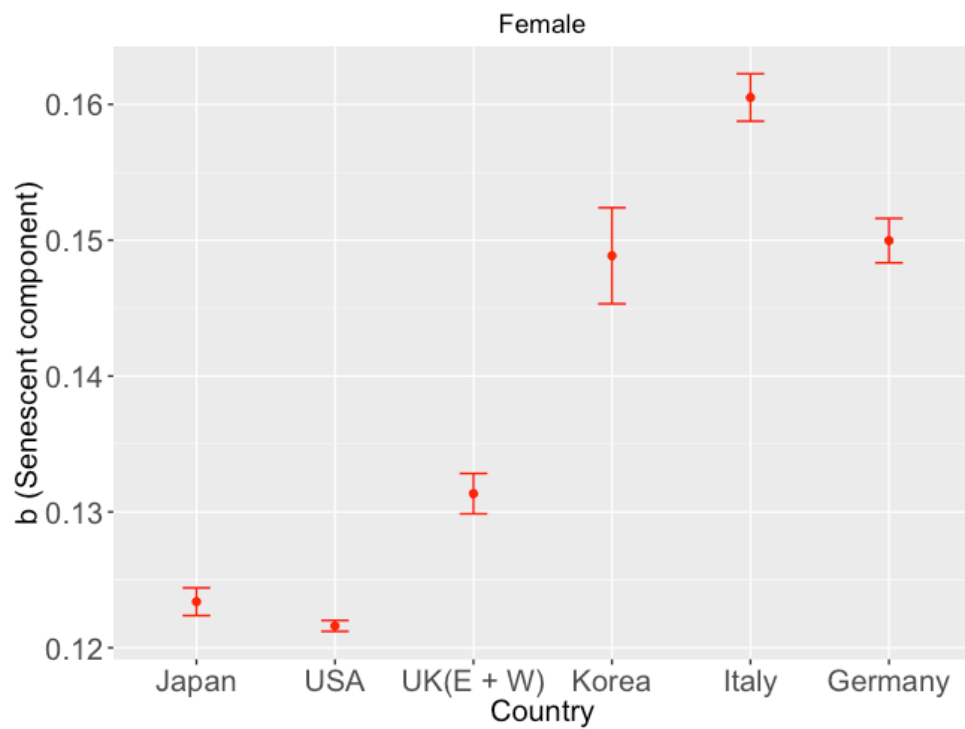
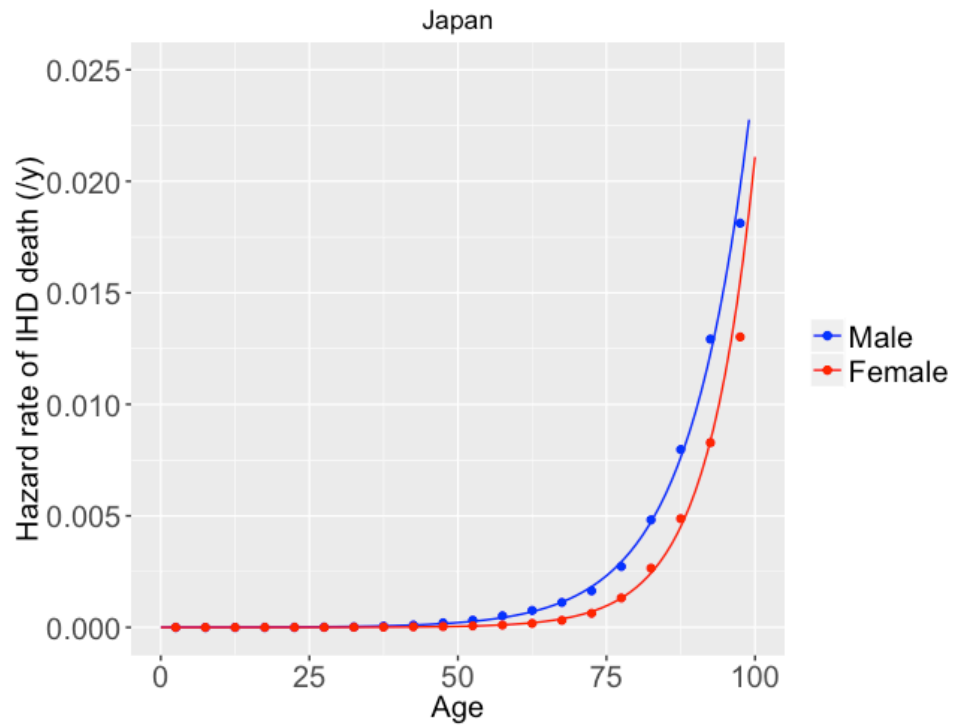


Fig2-2 Comparison of parameter “b”(Senescent component)
Between countries (A:Male B:Female)

A



B

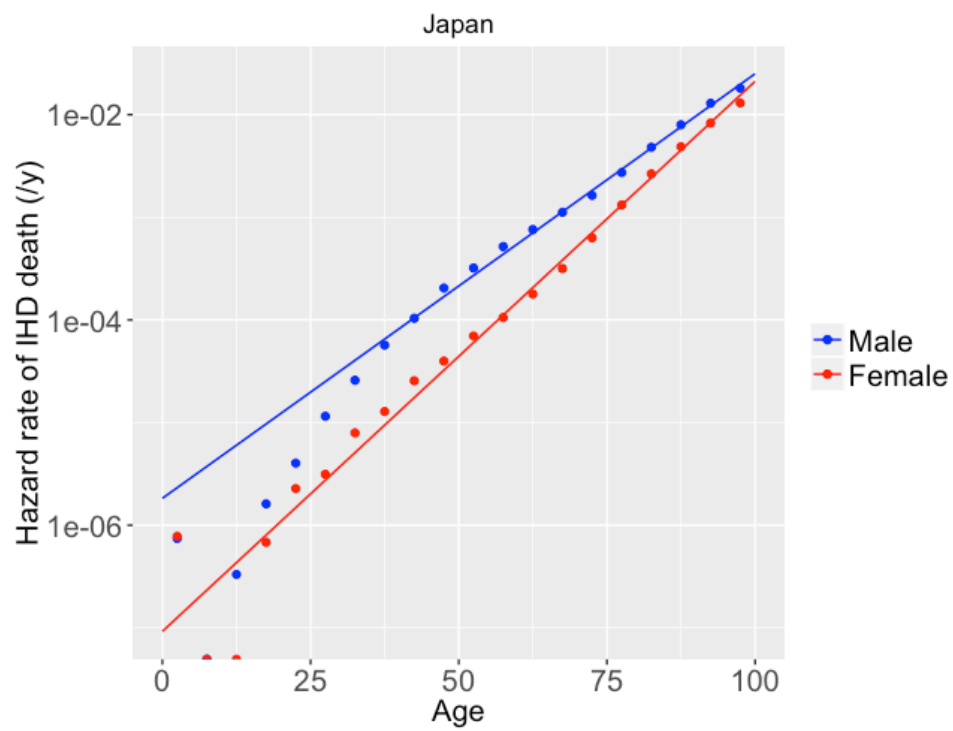
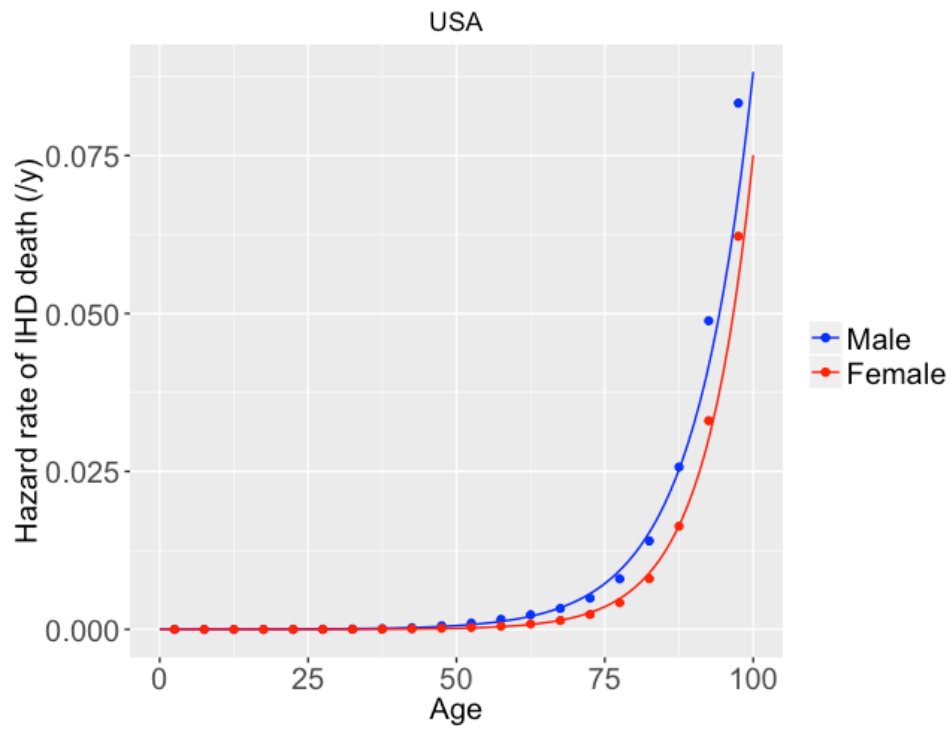


Fig 2-3 Application of Gompertz's law to IHD mortality data (Japan) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

A



B

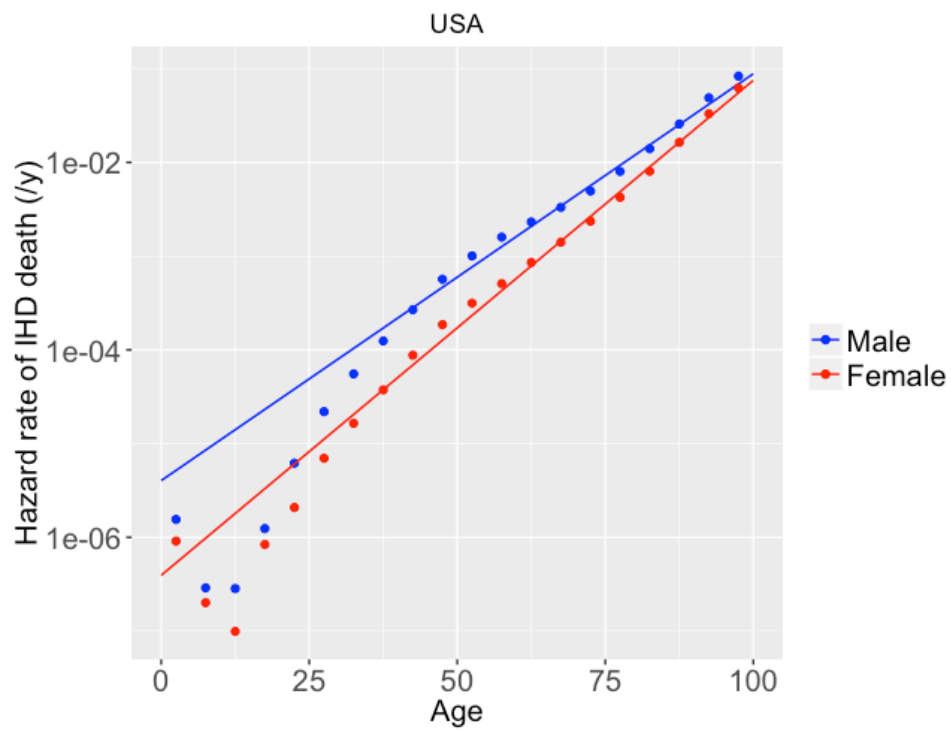


Fig 2-4 Application of Gompertz's law to IHD mortality data (USA) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

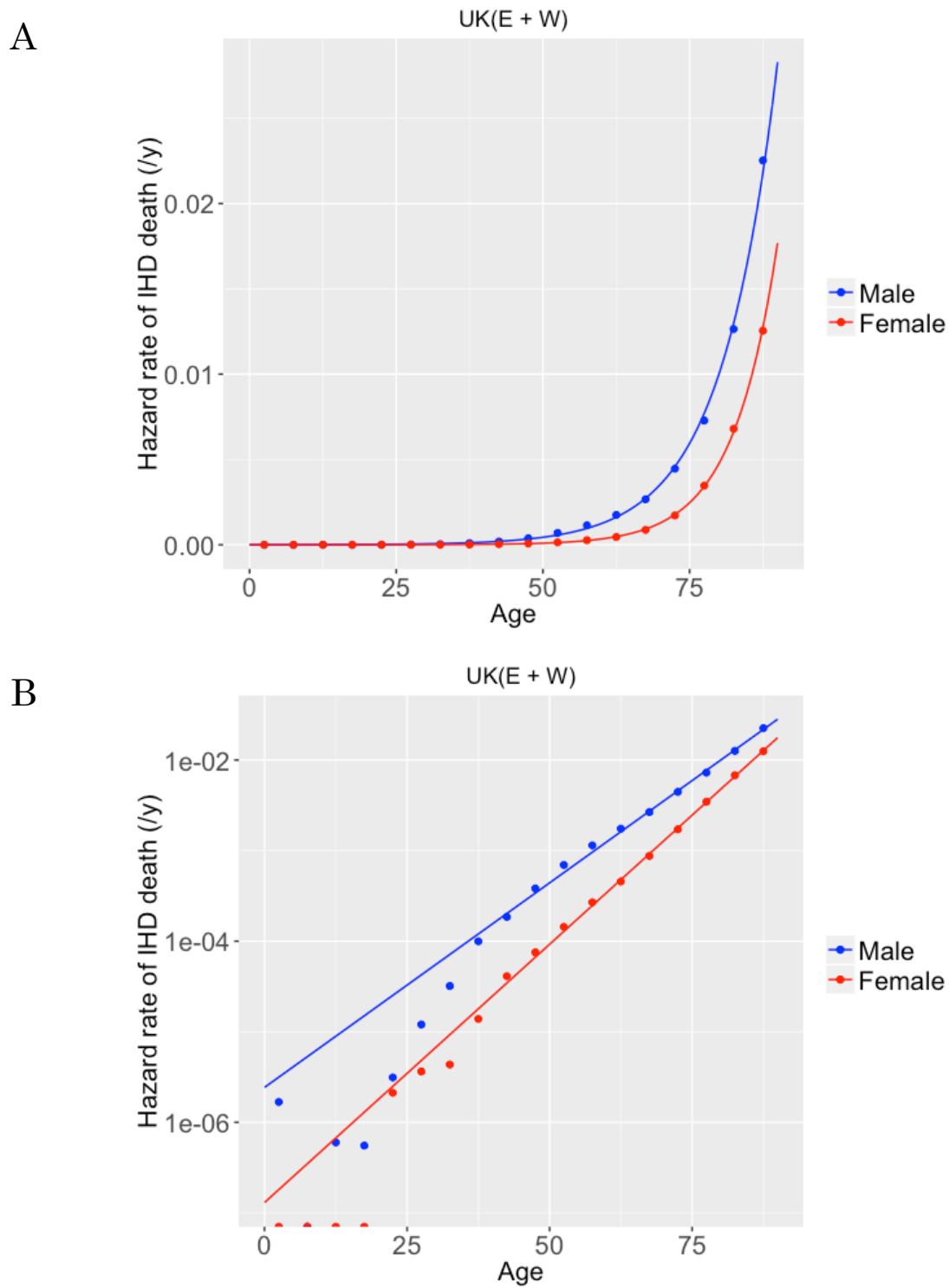


Fig 2-5 Application of Gompertz's law to IHD mortality data (UK(E+W)) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

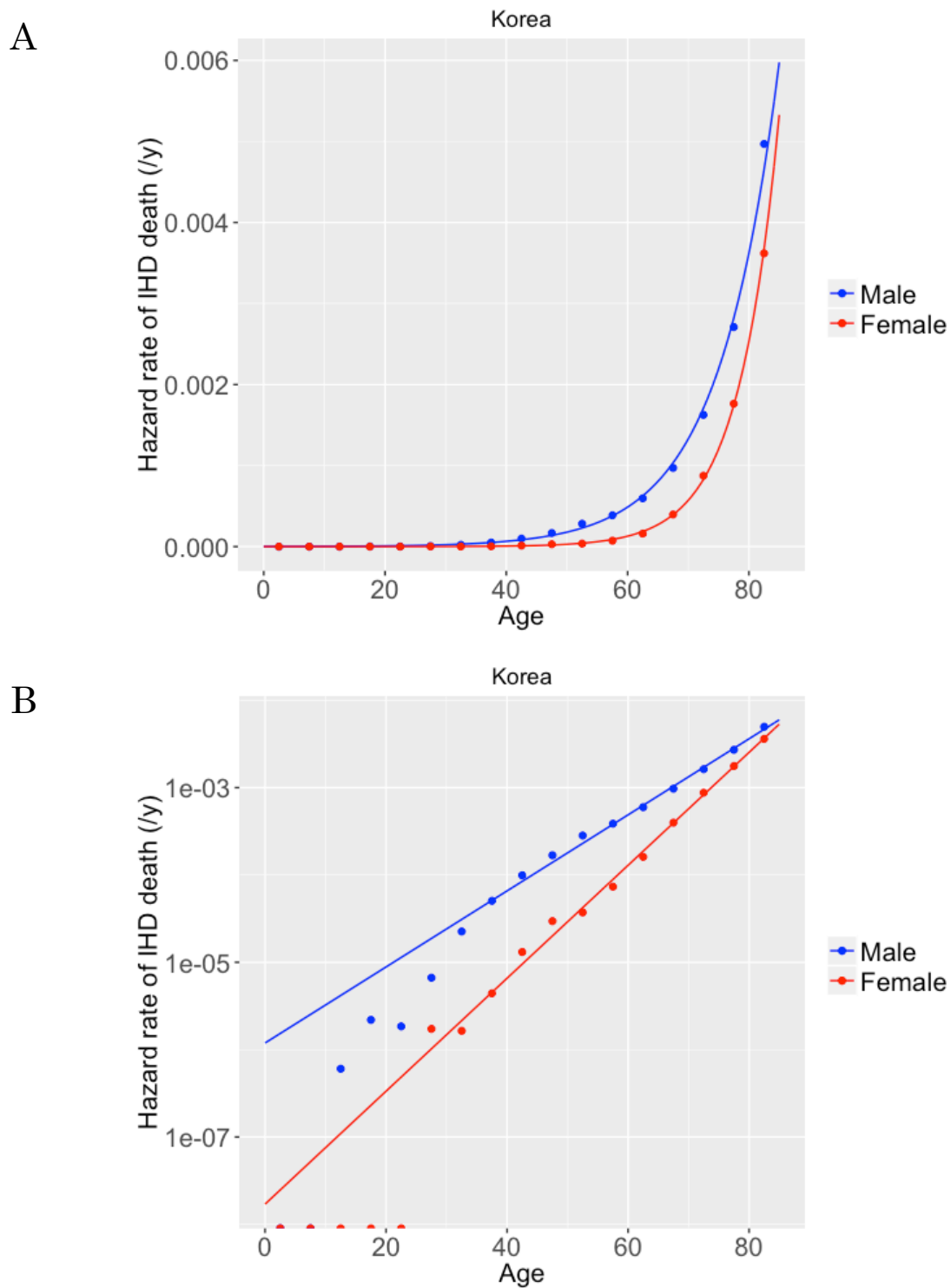
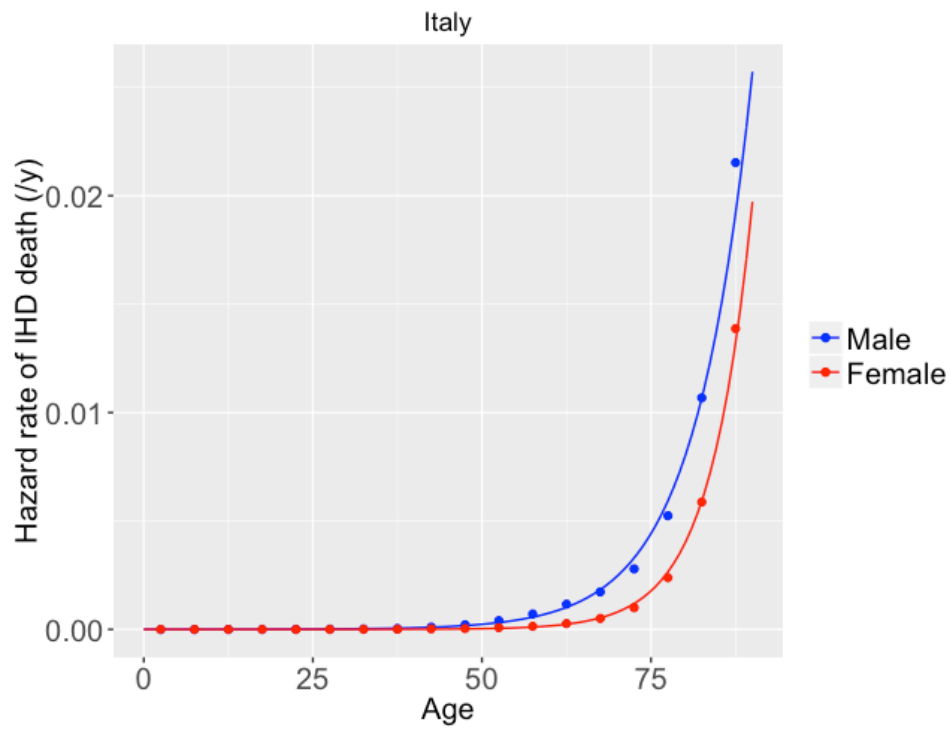


Fig 2-6 Application of Gompertz's law to IHD mortality data (Korea) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

A



B

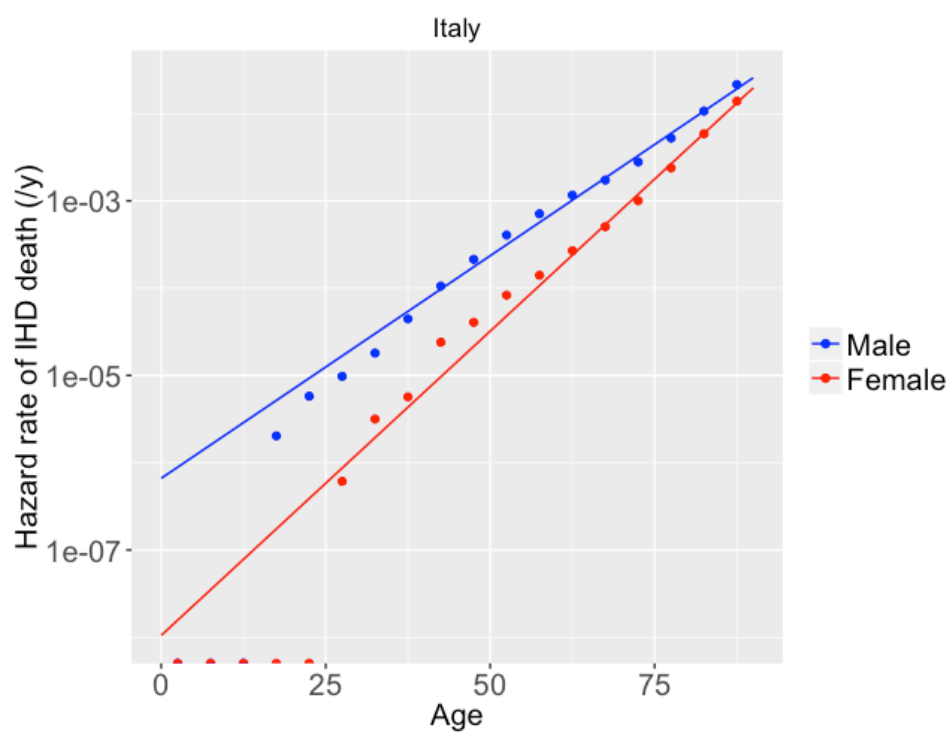
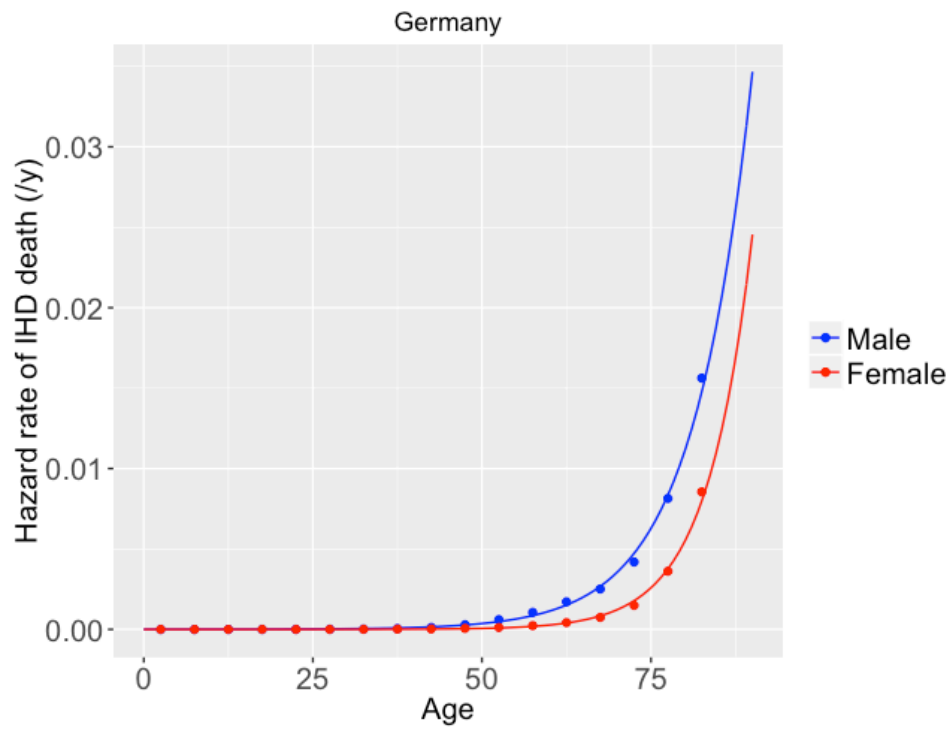


Fig 2-7 Application of Gompertz's law to IHD mortality data (Italy) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

A



B

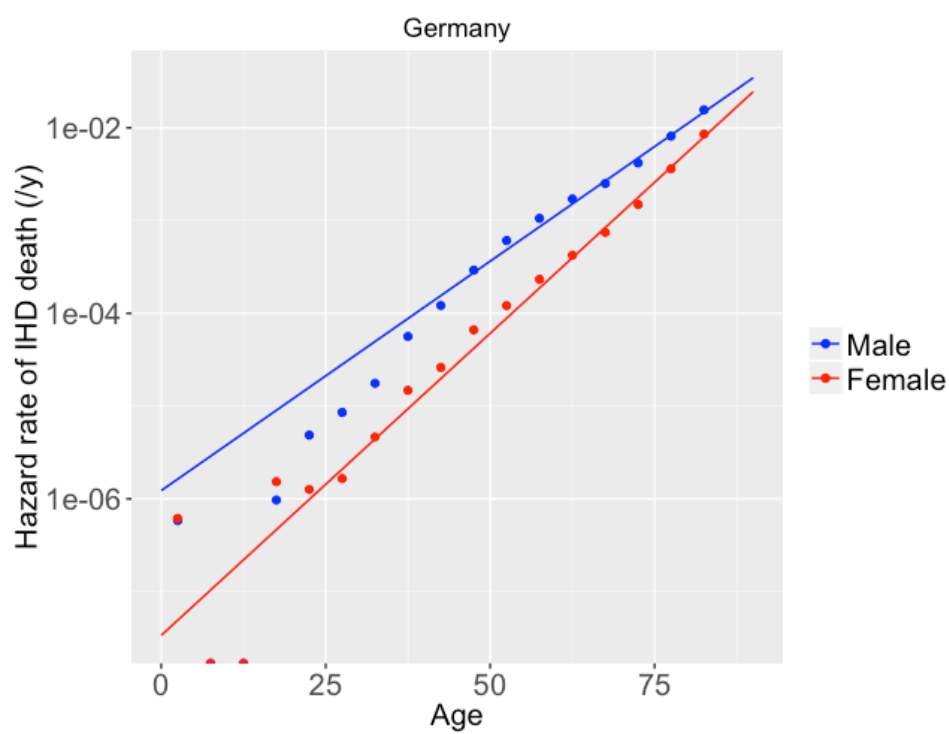
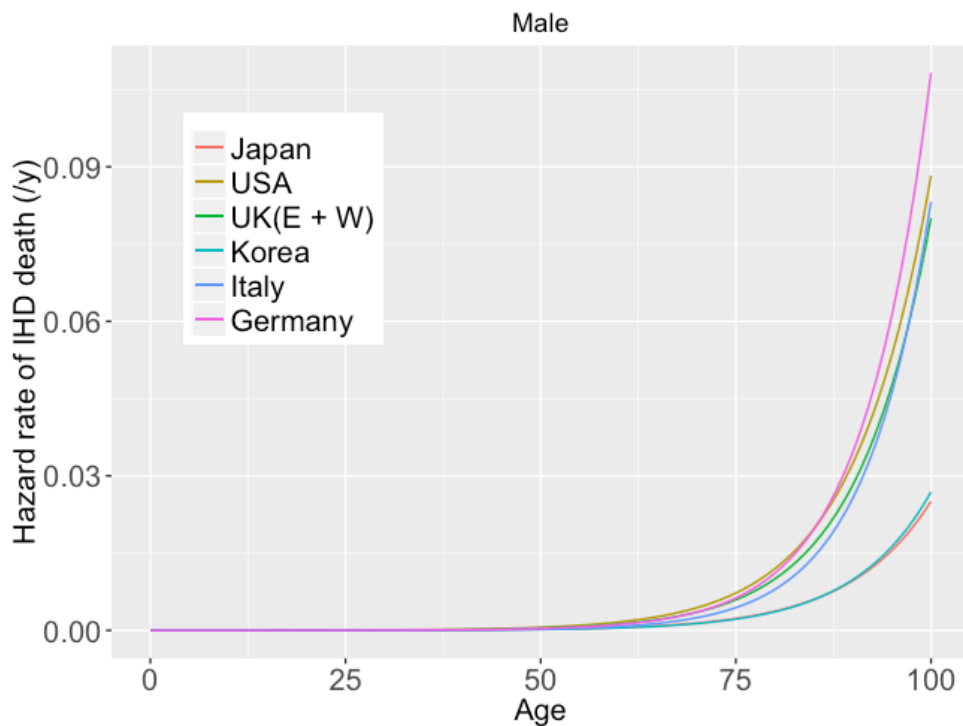


Fig 2-8 Application of Gompertz's law to IHD mortality data (Germany) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

A



B

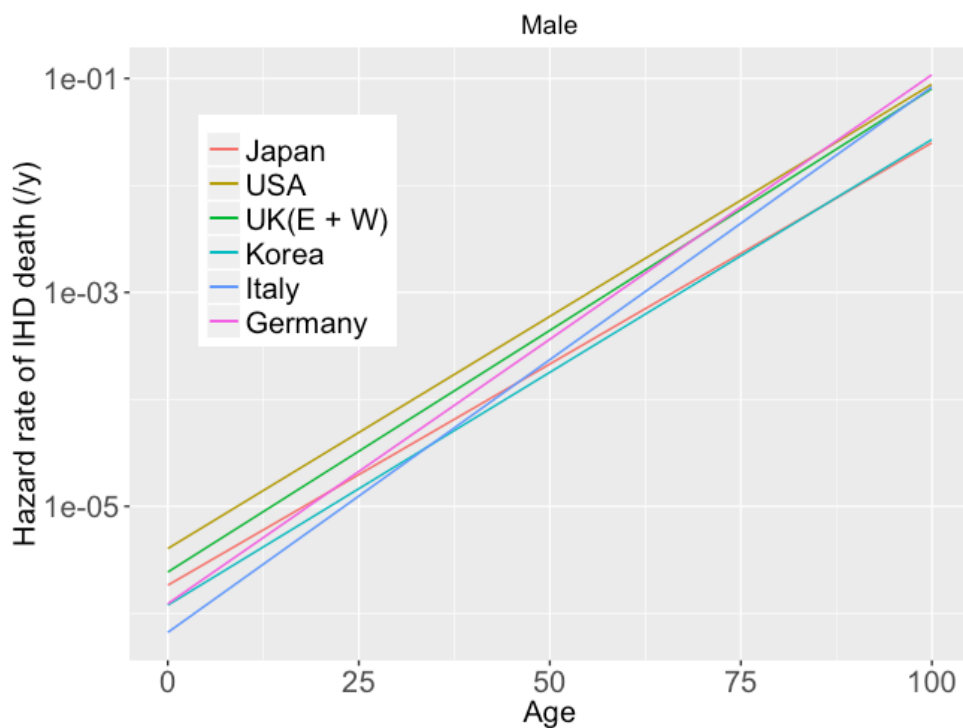
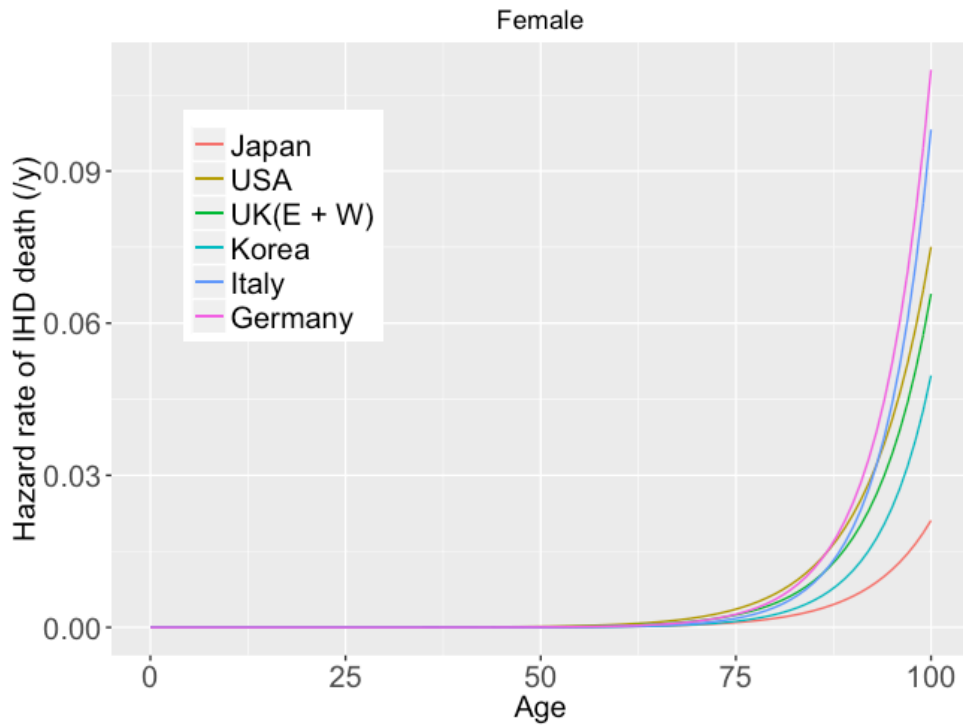


Fig 2-9 Comparison of fitted hazard rate for IHD death between countries (Male) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

A



B

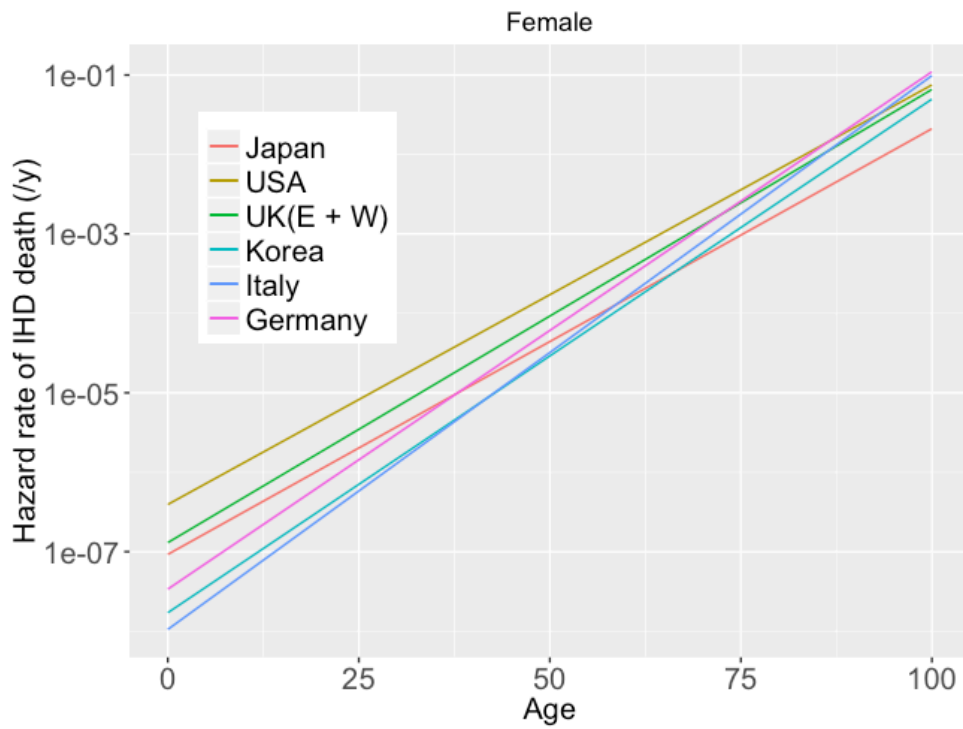


Fig 2-10 Comparison of fitted hazard rate for IHD death between countries (Female) (A: Linear plot, B: Semilog plot)

Table 2-1 Vital statistics (Japan 2010)

Age-group (Year)	Male population (No)	Female population (No)	Male all cause death (No)	Female all cause death (No)	Male IHD death (No)	Female IHD death (No)
0~4	2,689,162	2,565,299	1,873	1,509	2	2
5~9	2,841,813	2,708,194	261	219	0	0
10~14	3,013,782	2,870,493	350	203	1	0
15~19	3,096,387	2,932,213	941	481	5	2
20~24	3,228,469	3,076,411	1,962	791	13	7
25~29	3,642,952	3,511,714	2,412	1,025	42	11
30~34	4,180,032	4,033,928	3,177	1,660	108	32
35~39	4,926,663	4,761,382	4,867	2,688	280	61
40~44	4,381,848	4,268,754	6,629	3,533	455	109
45~49	4,015,388	3,950,745	9,566	4,966	821	157
50~54	3,807,362	3,800,955	14,638	7,376	1,220	265
55~59	4,296,539	4,359,516	27,134	12,192	2,223	459
60~64	4,936,772	5,117,803	46,155	19,941	3,735	913
65~69	3,933,785	4,296,437	57,468	25,619	4,370	1,358
70~74	3,235,341	3,752,050	73,470	36,778	5,236	2,355
75~79	2,593,169	3,379,056	102,673	60,415	6,942	4,423
80~84	1,700,191	2,663,083	119,801	91,456	7,904	6,947
85~89	747,287	1,698,910	89,905	117,382	5,600	7,996
90~94	242,932	783,377	49,199	102,760	2,822	6,063
95~99	55,994	241,639	17,849	57,537	853	2,772

Table 2-2 Vital statistics (USA 2010)

Age-group (Year)	Male population (No)	Female population (No)	Male all cause death (No)	Female all cause death (No)	Male IHD death (No)	Female IHD death (No)
0~4	10,319,427	9,881,935	16,162	12,740	16	9
5~9	10,389,638	9,959,019	1,325	1,005	3	2
10~14	10,579,862	10,097,332	1,729	1,220	3	1
15~19	11,303,666	10,736,677	7,866	3,021	14	9
20~24	11,014,176	10,571,823	13,924	4,740	68	22
25~29	10,635,591	10,466,258	14,429	5,834	233	73
30~34	9,996,500	9,965,599	14,763	7,233	553	164
35~39	10,042,022	10,137,620	17,614	10,398	1,249	379
40~44	10,393,977	10,496,987	25,820	16,201	2,782	920
45~49	11,209,085	11,499,506	44,946	28,623	6,341	2,135
50~54	10,933,274	11,364,851	67,072	42,566	10,961	3,571
55~59	9,523,648	10,141,157	86,775	53,186	15,133	5,145
60~64	8,077,500	8,740,424	102,520	68,321	18,566	7,447
65~69	5,852,547	6,582,716	109,519	80,443	19,232	9,220
70~74	4,243,972	5,034,194	120,185	97,004	20,726	11,756
75~79	3,182,388	4,135,407	143,006	130,342	24,891	17,248
80~84	2,294,374	3,448,953	168,824	183,479	30,945	26,972
85~89	1,273,867	2,346,592	157,700	221,737	30,715	36,498
90~94	424,387	1,023,979	88,586	170,938	18,569	31,002
95~99	82,263	288,981	25,973	78,711	5,771	15,531

Table 2-3 Vital statistics (UK (E+W) 2011)

Age-group (Year)	Male population (No)	Female population (No)	Male all cause death (No)	Female all cause death (No)	Male IHD death (No)	Female IHD death (No)
0~4	1,789,744	1,707,006	2,123	1,543	3	0
5~9	1,604,914	1,530,797	162	97	0	0
10~14	1,668,191	1,590,486	163	125	1	0
15~19	1,808,009	1,731,376	557	262	1	0
20~24	1,919,169	1,888,076	958	425	6	4
25~29	1,914,298	1,922,311	1,165	567	23	7
30~34	1,842,456	1,841,459	1,453	824	59	8
35~39	1,855,920	1,876,241	2,197	1,219	185	26
40~44	2,027,932	2,071,157	3,514	2,201	376	85
45~49	2,028,286	2,072,240	5,005	3,369	774	156
50~54	1,786,690	1,815,004	6,878	4,736	1,239	261
55~59	1,573,599	1,610,316	9,726	6,480	1,793	432
60~64	1,658,007	1,719,155	15,766	10,736	2,884	782
65~69	1,299,081	1,375,080	19,867	13,720	3,440	1,198
70~74	1,032,457	1,146,215	26,277	18,727	4,545	1,956
75~79	804,697	972,850	33,466	27,769	5,736	3,324
80~84	552,538	785,467	40,705	41,482	6,729	5,200
85~89	292,882	532,789	37,624	51,643	6,174	6,362

Table 2-4 Vital statistics (Korea 2010)

Age-group (Year)	Male population (No)	Female population (No)	Male all cause death (No)	Female all cause death (No)	Male IHD death (No)	Female IHD death (No)
0~4	1,142,220	1,076,864	1,101	793	0	0
5~9	1,243,294	1,151,369	175	102	0	0
10~14	1,654,964	1,518,262	254	163	1	0
15~19	1,826,179	1,612,235	705	329	4	0
20~24	1,625,371	1,430,049	914	497	3	0
25~29	1,802,805	1,736,144	1,470	879	12	3
30~34	1,866,397	1,828,951	1,786	1,023	42	3
35~39	2,060,233	2,038,914	2,911	1,553	104	9
40~44	2,071,431	2,059,992	4,902	1,988	205	27
45~49	2,044,641	2,028,717	7,795	2,894	343	60
50~54	1,887,973	1,910,158	10,484	3,633	532	71
55~59	1,360,747	1,405,948	10,646	3,541	524	103
60~64	1,057,035	1,125,201	11,889	4,508	627	181
65~69	833,242	978,926	15,923	7,448	802	387
70~74	672,894	893,120	20,638	11,903	1,077	776
75~79	410,726	673,641	19,766	17,221	1,086	1,173
80~84	186,008	409,501	15,443	20,948	886	1,444

Table 2-5 Vital statistics (Italy 2011)

Age-group (Year)	Male population (No)	Female population (No)	Male all cause death (No)	Female all cause death (No)	Male IHD death (No)	Female IHD death (No)
0~4	1,413,825	1,336,103	1,149	935	0	0
5~9	1,431,307	1,349,788	136	118	0	0
10~14	1,439,901	1,355,119	185	99	0	0
15~19	1,479,402	1,390,063	550	208	3	0
20~24	1,556,725	1,495,624	910	329	9	0
25~29	1,640,679	1,634,863	1,053	309	16	1
30~34	1,883,743	1,897,630	1,311	579	34	6
35~39	2,271,544	2,292,622	1,931	1,023	101	13
40~44	2,378,283	2,417,302	3,100	1,808	251	58
45~49	2,355,807	2,416,476	5,057	3,062	502	98
50~54	2,025,787	2,120,508	6,999	4,347	820	176
55~59	1,808,932	1,916,607	10,174	5,950	1,282	269
60~64	1,804,883	1,935,249	16,547	9,260	2,088	518
65~69	1,481,923	1,638,106	21,688	12,183	2,547	827
70~74	1,427,644	1,684,886	33,033	20,622	3,938	1,682
75~79	1,082,384	1,434,064	44,608	33,548	5,558	3,380
80~84	749,254	1,195,566	56,098	55,933	7,702	6,858
85~89	381,106	791,886	51,145	75,205	7,654	10,464

Table 2-6 Vital statistics (Germany 2011)

Age-group (Year)	Male population (No)	Female population (No)	Male all cause death (No)	Female all cause death (No)	Male IHD death (No)	Female IHD death (No)
0~4	1,714,872	1,624,023	1,347	1,061	1	1
5~9	1,809,024	1,716,806		521	0	0
10~14	2,021,305	1,919,261	648		0	0
15~19	2,057,155	1,956,725	718	316	2	3
20~24	2,463,932	2,371,707	1,432	492	12	3
25~29	2,455,885	2,416,648	1,425	607	21	4
30~34	2,385,305	2,366,606	1,776	832	42	11
35~39	2,378,055	2,364,838	2,314	1,250	134	35
40~44	3,209,481	3,141,708	5,108	2,840	390	82
45~49	3,547,254	3,452,425	9,852	5,530	1,034	229
50~54	3,113,463	3,092,831	15,659	8,353	1,893	374
55~59	2,668,976	2,750,474	21,709	11,427	2,812	639
60~64	2,298,903	2,403,912	27,808	15,394	3,913	1,014
65~69	1,999,287	2,174,064	36,276	20,300	4,980	1,617
70~74	2,247,196	2,614,043	61,233	38,154	9,281	3,868
75~79	1,413,881	1,856,402	66,131	51,002	11,244	6,625
80~84	878,797	1,449,286	71,698	79,771	13,170	12,049

Table 2-7 AIC values for the Power model and the Gompertz's law

	Male		Female	
	Gompertz	Power	Gompertz	Power
Japan	617	1601	474	1342
USA	6189	12135	2414	12254
UK (E+W)	549	924	147	509
Korea	223	287	105	196
Italy	637	1769	359	1154
Germany	852	1342	451	1384

Table 2–8 Parameters estimate (Gompertz's law)

	a		b	
	(Baseline mortality) (95%CI)		(Senescent component) (95%CI)	
	Male	Female	Male	Female
Japan	-13.2114 (-13.2682 ~ -13.1545)	-16.1972 (-16.2828 ~ -16.1116)	0.0952 (0.0945 ~ 0.0960)	0.1234 (0.1224 ~ 0.1244)
USA	-12.4224 (-12.4453 ~ -12.3995)	-14.7497 (-14.7829 ~ -14.7164)	0.0999 (0.0996 ~ 0.1003)	0.1216 (0.1212 ~ 0.1220)
UK (E+W)	-12.9279 (-12.9938 ~ -12.8621)	-15.8556 (-15.9738 ~ -15.7373)	0.1040 (0.1032 ~ 0.1049)	0.1313 (0.1299 ~ 0.1328)
Korea	-13.6402 (-13.7709 ~ -13.5094)	-17.8875 (-18.1544 ~ -17.6206)	0.1002 (0.0983 ~ 0.1022)	0.1489 (0.1453 ~ 0.1524)
Italy	-14.2271 (-14.3070 ~ -14.1472)	-18.3714 (-18.5144 ~ -18.2283)	0.1174 (0.1164 ~ 0.1184)	0.1605 (0.1588 ~ 0.1623)
Germany	-13.6099 (-13.6740 ~ -13.5457)	-17.2043 (-17.3302 ~ -17.0785)	0.1139 (0.1130 ~ 0.1147)	0.1500 (0.1483 ~ 0.1516)

データの引用元

[人口]

日本

総務省統計局ホームページ 政府統計の総合窓口 人口動態調査
(2016/12/01 検索)

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101831&disp=Other&requestSender=dsearch

アメリカ

United Stats Census Bureau, Age and Sex Composition:
2010 (2016/12/01 検索)

<http://www.census.gov/prod/cen2010/briefs/c2010br-03.pdf>

イギリス

Office for National Statistics, 2011 Census: Usual resident
population by five-year age group and sex, United Kingdom and
constituent countries (2016/12/01 検索)

<http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/datasets/2011censuspopulationandhouseholdestimatesfortheunitedkingdom>

韓国

Korea Statistics National Service, statistics
Database (2016/12/01 検索)

http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parentId=A#SubCont

イタリア

Italian National Institute of Statistics (ISTAT) (2016/12/01
検索)

<http://dati.istat.it/?lang=en>

ドイツ

Statistische Ämter des Bundes und der Länder,
zensus2011(2016/12/01 検索)

<https://ergebnisse.zensus2011.de/?locale=en#>

[死亡数]

日本

総務省統計局ホームページ 政府統計の総合窓口 人口動態調査
(2016/12/01 検索)

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101825&disp=0ther&requestSender=dsearch

アメリカ

Centers for Disease Control and Prevention, Wide-ranging Online
Data for Epidemiologic Research (WONDER) (2016/12/01 検索)

<https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D76;jsessionId=433CEAF10D043E3A8978A0855D6C16AE>

イギリス

Office for National Statistics, All data related to Deaths
registered in England and Wales (Series DR): 2011

<http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsregisteredinenglandandwalesseriesdr/2012-11-06/relateddata>

韓国

Korea Statistics National Service, statistics
Database(2016/12/01 検索)

http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parentId=A#SubCont

イタリア

Italian National Institute of Statistics (ISTAT) (2016/12/01
検索)

<http://dati.istat.it/?lang=en>

ドイツ

Federal Statistical Office, D_STATIS Statistisches Bundesamt, Data
Base GENESIS (2016/12/01 検索)

[https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language
=en](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language=en)

引用文献

British Heart Foundation (2012). Coronary Heart Disease Statistics 2012.

<https://www.bhf.org.uk/publications/statistics/coronary-heart-disease-statistics-2012>, accessed December 1, 2016.

Fox K.A.A, Steg P.G, Eagle K.A, Goodman S.G, Anderson F.A, Granger C.B et al. (2007). DEcline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. JAMA 297(17): 1892-1900.

石井太(2013). 死亡率曲線の自由な方向への変化を表現する数理モデルとわが国の将来生命表への応用 (特集 全国将来人口推計とその応用に関する研究(その1)). 人口問題研究 69(3): 3-26.

Jeger R.V, Radovanovic D, Hunziker P.R, Pfisterer M.E, Stauffer J.-C, Erne P, et al. (2008). Ten-Year Trends in the Incidence and Treatment of Cardiogenic Shock. Annals of Internal Medicine 149(9): 618-626.

Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. (2008). Secular Trends in the Incidence of and Risk Factors for Ischemic Stroke and Its Subtypes in Japanese Population. Circulation 118(25): 2672-2678.

Okura N, Ogawa H, Katoh J, Yamauchi T, Hagiwara N. (2012). Long-Term Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction in the Era of Acute Revascularization (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). International Journal of Cardiology 159(3): 205-210.

Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, Takagi A, Nagashima M, Yamauchi T et al. (2009). Sudden Cardiac Death and Left Ventricular Ejection Fraction during Long-Term Follow-up after Acute Myocardial Infarction in the Primary Percutaneous Coronary Intervention Era: Results from the HIJAMI-II Registry. Heart (British Cardiac Society) 95(3): 216-220.

Tóth P.P, Potter D, and Ming E.E. (2012). Prevalence of Lipid Abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Journal of Clinical Lipidology* 6(4): 325-330.

第 3 章 放射線による虚血性心疾患のリスク推定

3-1 概要

第 1 章では、虚血性心疾患 (Ischemic heart disease: IHD) の発症過程を文献調査を基に明らかにした。さらに、IHD の発症過程に与える放射線の影響についての文献調査を行い、分析した。その結果、巨視的視点から、IHD は加齢に伴って血管内皮に蓄積した損傷が、一定量を超えると発症すると考えられ、IHD のリスクは年齢に依存して増加することが明らかとなった。また、放射線が IHD 発症機構に与える影響は、放射線以外の内的・外的リスク要因による影響と質的な違いはなく、加齢に伴う IHD への影響を促進しているものと考えられた。そのため、放射線による IHD の致死ハザード率はベースラインのハザード関数に放射線の影響を加えることで表すことができると判断した。

第 1 章を踏まえ、第 2 章ではベースラインの IHD の致死ハザード率を数理モデルで表すことを目的に人口動態調査のデータとの適合性を検討した。その結果、致死ハザード率を年齢の指数関数で表す Gompertz' s law が IHD の致死ハザード率を表す数理モデルとして最適であると判断し、各国の IHD のベースラインを表す数理モデルであるとした。

本章では、IHD 死亡のベースラインリスクが Gompertz' s law で近似できることを基に、導出した IHD の致死ハザード関数に放射線の影響を加えた、放射線リスクモデルを提案し、放射線リスクモデルを原爆被爆者の疫学調査結果にフィッティングすることで放射線リスクモデルのパラメータを推定し、推定したパラメータの値をもとに、IHD による死亡の線量反応関係を推定することとした。

さらに、従来の組織反応の枠組み通り、放射線のみが血管へ損傷を与えると仮定した場合の IHD 死亡リスクの線量反応関係を検討することとした。

3-2 方法

本研究では、IHDによる致死ハザード率、すなわちベースラインデータ、及び、IHDに対する放射線の影響(線量反応関係、相対リスクなどの推定)を解析するにあたり、公表されている原爆被爆者を対象にした疫学調査(Life span study:LSS)の結果を用いることとした。

ベースラインデータは、国全体のデータ(人口動態統計)ではなく、原爆被爆者(被ばく線量 5mGy 未満の集団)のデータを用いることとした。その理由として、IHDの発症には、生活習慣、地域的な特殊性など様々な要因が関係するが、コントロール集団として内部コントロール集団を用いることにより、これらの要因を排除することができるからである。放射線防護領域で国際的に利用されている原爆被爆者を対象にしたがんのリスク評価でもすでにこの方法が採用されている。

3-2-1 IHDによる死亡に関するベースライン設定におけるLSSデータの特徴

本章では、原爆被爆者を対象にした疫学調査、すなわち寿命調査(Life span study:LSS)のデータを用いた。そこで、本研究での解析にあたって必要とされる視点に関してLSSのデータの特徴を概説する。

LSSは放射線影響研究所が広島・長崎の原爆被爆者を対象として1950年より行っているコホート研究である。循環器疾患に関しては、Shimizuら(2010)の報告に用いられた循環器疾患に関する調査データが公開されている。本研究ではLSSの86,611人を対象に1950年から2003年までの期間中に、虚血性心疾患(IHD)を含む心疾患で死亡した被爆者のデータ(以下LSSデータ)を用いた(Table3-1)。

LSSデータは①性別、②被爆地別(広島または長崎)、③診断時期別(1950年から2003年までの5年区切りの11カテゴリ)、④被爆時年齢階級別(0～70歳以上の5歳区切り、15カテゴリ)、⑤到達時年齢階級別(0～100歳以上の5歳区切り、21カテゴリ)、⑥被ばく線量別(0～5、5～20、20～40、40～60、60～80、80～100、100～125、125～150、150～175、175～200、200～250、250～300、300～500、500～750、750

～1000、1000～1250、1250～1500、1500～1750、1750～2000、2000～2500、2500～3000、3000 mGy < の22カテゴリ)に分かれ、各群の観察人年数、被爆時年齢(人年加重値)、到達時年齢(人年加重値)、人年加重結腸線量、心疾患による死亡数が記載されている。死因分類はICD9に基づいて行われており、心疾患は390～429(401:本態性高血圧、403:高血圧性腎疾患、405:二次性高血圧を除く)による死亡が含まれている。

公開されているLSSデータでは、診断名は細分化されておらず、心疾患の中にIHD、心不全等含まれている。ただし、LSSデータの心疾患の約40%はIHDによる死亡であり、ついで心不全が35%をしめている。1995年の死亡診断書の改定に伴い、国内において心不全による死亡数が減少し、IHDによる死亡数が上昇したと報告されている(厚生労働省)。LSSデータにおいても1995年以前に心不全と診断された患者の多くがIHDによる死亡であったと考えられる。そのため、本章では、LSSデータにおける心疾患をIHDとして、解析を行った。

3-2-2 ベースラインの設定

IHDによる死亡のリスクおよびIHDによる死亡への放射線の影響を推定するためには、ベースラインの設定が極めて重要となる。

IHDの発症には、生活習慣、地域的な特殊性など様々な要因が関係するが、コントロール集団としてLSSの内部コントロール集団を用いることにより、これらの要因を排除できることから、LSSデータにおいて、被ばく線量(加重結腸線量)が0～5mGyの集団をベースライン集団(コントロール群)とした。

また、ベースラインの設定に際し、①性別、②被爆地(広島または長崎)、③診断時期、④出生年(被爆時年齢)によって死亡の傾向が異なるか確認するため、代表的条件について作図し、比較検討を行った。

①性別

LSSデータにおいて、男女それぞれの年齢階級別IHD致死ハザード率を比較したところ、女性に比べ男性の方が同年齢におけるIHD致死ハザード率が高かった(Fig3-1)。

第2章において、各国のベースラインデータを検討した際にも女性

より男性のほうが、致死ハザード率が高く、LSS データにおいても同様に、IHD 致死ハザード率には男女差があった。

② 被爆地

被爆地ごとに年齢階級別の IHD 致死ハザード率を算定し、広島と長崎で同性・同年齢における IHD 致死ハザード率を比較した (Fig3-2～3)。その結果、男女ともに、同年齢における広島と長崎の IHD の致死ハザード率は 95%信頼区間が重なっており、被爆地による IHD 致死ハザード率の差は認められなかった。

③ 診断時期

男女それぞれ診断時期を分け、IHD 致死ハザード率を算定し、同性・同年齢における IHD 致死ハザード率を診断時期ごとに比較した (Fig3-4～5)。その結果、概ね各診断時期の致死ハザード率は重なっており、同じ傾向であるように見える。しかし、1970～1980 年代の IHD 致死ハザード率は 1996 年以降の IHD 致死ハザード率に比べ、全体的に上方にシフトしている。これは、1995 年の死亡診断書の改定に伴う影響が考えられる。また、1970 年以前の IHD 致死ハザード率は 1996 年以降の IHD 致死ハザード率に比べ上方にシフトしているが、85 歳以上の致死ハザード率が低下しているなど、1970～1980 年代の傾向とも若干異なる。

④ 出生年 (被爆時年齢)

LSS データには出生年のデータは記載されていない。しかし、被爆時の年齢から、出生年による IHD 致死ハザード率の違いを検討することができる。そこで、出生年 (被爆時年齢) を分けて IHD 致死ハザード率を算定し、同年齢における IHD 致死ハザード率を比較した (Fig3-6～7)。その結果、出生年 (被爆時年齢) に関係なく、IHD 致死ハザード率は一貫した結果を示していた。ただし、30 歳代の被爆者に比べ 50 歳代の被爆者は高齢において IHD 致死ハザード率が高い傾向が見られた。

①～④より、IHD 致死ハザード率は被爆地によるの違いはなく、性差、診断時期、出生年によって異なることがわかった。

これらを踏まえ、本研究においては、診断時期を分けてベースラインを設定することで出生年による IHD 致死ハザード率の違いを網羅できると判断した。

また、診断時期については、LSS データで既存の 11 グループに分けるのではなく、診断時期ごとの IHD 致死ハザード率の傾向から、1950～1970 年、1971～1995 年、1996～2003 年の 3 グループに分けてベースラインを設定することが妥当であると判断した。

以上のことから、本研究における IHD の死亡ベースラインは、男女それぞれの診断時期 3 グループ、計 6 つの集団に設定することとし、6 群それぞれの被ばく線量が 5mGy 未満のデータをベースラインとして設定した。

3-2-3 放射線リスクモデルの構築

第 1 章より、IHD 発症過程への放射線の影響は加齢など内的要因や、喫煙などの外的要因による影響と質的に同じであることが明らかとなった。そのため、まず放射線の影響がない状態における年齢 t の血管内皮の累積損傷量 $x(t)$ と、IHD による死亡との関係をモデル化し、累積損傷量 $x(t)$ に放射線の影響を加えることで放射線による影響を加味したリスクモデルを構築できると考えた。

ここで、IHD でのみヒトは死亡するという仮想的条件を考え、年齢 t における累積死亡率を $F(t)$ 、IHD 致死ハザード率を $h(t)$ とすると

$$h(t) = \frac{1}{1-F} * \frac{dF}{dt} \quad \dots \textcircled{1}$$

と表すことができる。

また、IHD による致死ハザード率 $h(t)$ は Gompertz' s law に従う(第 2 章)ことから、

$$h(t) = \exp(a+bt) \quad \dots \textcircled{2}$$

と表すことができる。

① ② より、

$$\frac{1}{1-F} * \frac{dF}{dt} = \exp(a+bt)$$

$$\int \frac{1}{1-F} * \frac{dF}{dt} dt = \int \exp(a+bt) dt \cdot \cdot \cdot \textcircled{3}$$

であり、式③の左辺は

$$\begin{aligned} \int \frac{1}{1-F} * \frac{dF}{dt} dt &= \int \frac{1}{S(t)} \left(-\frac{d}{dt} S(t) \right) dt \\ &= -\int \frac{1}{S(t)} dS(t) \\ &= -\log(S(t)) + M \end{aligned}$$

と表すことができる。この時、Mは積分定数である。

ここで、S(t)は時刻 t における生存関数であり、t=0 の時 1 である。
そのため、

$$\begin{aligned} \int h(t) dt &= -\log(S(t)) + M \\ S(t) &= \exp\left(M - \int h(t) dt\right) \\ S(0) &= \exp(M - 0) = 1 \\ \therefore M &= 0 \end{aligned}$$

また、式③の右辺は

$$\int a * \exp(bt) dt = \frac{a}{b} \exp(bt) + C$$

である。Cは積分定数である。

以上のことから、

$$-\log(S(t)) = \frac{a}{b} \exp(bt) + C$$

であり、t=0 の時、F=0 であるから、C=a/b となる。

そのため、累積死亡率 F は

$$F = 1 - \exp\left(-\frac{\exp(a)}{b} (\exp(bt) - 1)\right) \cdot \cdot \cdot \textcircled{4}$$

と表すことができる。

内的・外的要因によって生じる血管の損傷は、血管全体に蓄積するが、最終的には冠動脈のどこか一ヶ所のプラークが破綻することによって IHD による死亡は起こると考えられる。このことを表すモデルとしてワイブル分布がある。ワイブル分布は、事象が起こる確率が対象の期間内で変化する際、その事象が起こるまでの時間を確率変数とみなす分布である。ワイブル分布は医療において、手術後の再発のモデル化等に用いられている。累積死亡率 F は血管内皮の累積損傷量 $x(t)$ のワイブル分布に従うと考えられ、年齢 t における累積死亡率 F は

$$F = 1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{\gamma}\right)^k\right) \cdot \cdot \cdot \quad (5)$$

と表すことができる。この時、 γ と k は定数である。

④⑤より、

$$\begin{aligned} 1 - \exp\left(-\frac{a}{b}(\exp(bt) - 1)\right) &= 1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{\gamma}\right)^k\right) \\ \exp\left(-\left(\frac{x}{\gamma}\right)^k\right) &= \exp\left(-\frac{a}{b}(\exp(bt) - 1)\right) \end{aligned}$$

ゆえに

$$x = \gamma \left(\frac{\exp(a)}{b} (\exp(bt) - 1) \right)^{\frac{1}{k}} \cdot \cdot \cdot \quad (6)$$

となる。

次に、①に⑤を代入すると、

$$h = \exp\left(\left(\frac{x}{\gamma}\right)^k\right) * \frac{dF}{dt} \cdot \cdot \cdot \quad (7)$$

ここで、合成関数の微分公式より、 $\frac{dF}{dt} = \frac{dF}{dx} * \frac{dx}{dt}$

$$\frac{dF}{dx} = \exp\left(-\left(\frac{x}{\gamma}\right)^k\right) \frac{k}{\gamma} x^{k-1} \cdot \cdot \cdot \quad (8)$$

であるため、IHD 致死ハザード率 $h(t)$ は、

$$h(t) = \left(\frac{x}{\gamma}\right)^{k-1} \left(\frac{\exp(a)}{b} (\exp(bt) - 1)\right)^{\frac{1}{k}-1} \exp(a+bt) \cdot \cdot \cdot \quad (9)$$

と表すことができる。

放射線が血管に与える影響は他の要因による影響と質的な違いがないと考えられることから、⑥式に放射線の影響を加えることで、IHDの致死ハザードへの放射線の影響を表すことができる。血管の損傷量は放射線の線量に比例すると考え、第1章で示したように、放射線の作用は数日を超えて持続するものではないことから、年齢 t_0 において線量 D を被ばくしたとすると、放射線による血管への影響 x は

$$x = \gamma \left(\frac{\exp(a)}{b} (\exp(bt) - 1) \right)^{\frac{1}{k}} + \gamma \alpha D \cdots \textcircled{10}$$

と表すことができる。この時、 α は定数である。

⑨に⑩を代入すると、

$$h(t) = \frac{1}{s \left(\exp \left(-\frac{x-m}{s} \right) + 1 \right)} \frac{a s \exp \left(\frac{a}{b} (\exp(bt) - 1) + bt \right)}{\exp \left(\frac{a}{b} (\exp(bt) - 1) \right) - 1}$$

$$= \left(1 + \left(\frac{b}{\exp(a+bt) - \exp(a)} \right)^{\frac{1}{k}} \alpha D \right)^{k-1} \exp(a+bt) \cdots \textcircled{11}$$

と表すことができる。

本研究では、上記の過程を経て導きだされた⑪式をIHDに対する放射線リスクモデルとして放射線被ばくに伴うIHD死亡のリスク推定に用いる。

3-2-4 統計的解析手法

1) Gompertz' s law のパラメータ推定

本解析では、性別および診断時期別に6つの集団のベースラインを設定することとした。それぞれのベースラインを算定するために、6つの集団で被ばく線量が5mGy未満のデータを用いて、ポアソン回帰分析を行い、Gompertz' s law のパラメータ(a, b)を推定した。ポアソン回帰分析はR version 3.3.0 (2016-05-03)を使用して行った。

2) ワイブル分布のパラメータ(k)推定

k は IHD の累積死亡率(F)をワイブル分布で表した際のパラメータである。この時、ワイブル分布は血管の損傷の蓄積量を表すものであり、動脈硬化の進展を表している。各人の動脈硬化の程度を測定する方法として、脈波伝播速度(Pulse wave velocity: PWV)がある。本研究では、PWV を血管の損傷の蓄積を表す指標として捉えることができると考えた。

Inoue ら (2009)は、50 から 69 歳の男性 3960 人を対象に PWV とその後の心血管疾患による死亡率を前向きに調査しており、PWV を 4 群に分けると、PWV の早さに伴って心血管疾患死亡率が上昇していることを明らかにしている。そこで、この報告のデータを用いて非線形回帰分析(最小二乗法)を行い、k を推定した。非線形回帰分析は R version 3.3.0 (2016-05-03)を使用して行った。

3) マルコフ連鎖モンテカルロ法によるパラメータの推定

放射線リスクモデルのパラメータ推定にはマルコフ連鎖モンテカルロ法(Markov Chain Monte Carlo methods: MCMC 法)を用いた。MCMC 法は RSTAN version 2.9.0-3 を用いた。MCMC 法によるパラメータ推定の条件として、

- ① MCMC サンプルングのステップ数 = 100,000
 - ② warmup(サンプルング開始から結果に含めないステップ数) = 2,000
 - ③ 間引き間隔 = 10
 - ④ マルコフ連鎖の数 = 3
- を設定した。

MCMC 法におけるパラメータの推定では、パラメータが確率分布に従っていることを前提に推定を行い、その確率分布を事前分布という。本解析では、a、b、k の事前分布として正規分布を用いた。

ベースラインのパラメータである a、b については、ポアソン回帰分析によって得られた Gompertz' s law の最尤推定値を平均、標準誤差(SE)を標準偏差(SD)とする正規分布を事前分布とした。

また、k の事前分布は Inoue ら (2009)のデータを用いて非線形回帰分析によって得られた k の推定値及び標準誤差を、MCMC 法によるパ

ラメータ推定の k の事前分布である正規分布の平均値及び標準偏差として用いた。

α の事前分布は一様分布とした。

MCMC 法による事後分布収束の判断は、パラメータ事後分布のヒストグラムによる確認と収束判定指標 ($\hat{R}$)、自己相関 (Auto correlation)、trace plot によって評価した。 $\hat{R}$ は、マルコフ連鎖間とマルコフ連鎖内の散らばりを評価するものである。本解析では、 $\hat{R} < 1.05$ の時、収束と判断した。

有効サンプル数が 25,000 以上の時に意味あるパラメータの推定値が算定できたとした。

3) 相対リスクの算定

相対リスクは、観測値と推定値を算定した。

(1) 観測値

LSS データに示されているデータから、性別及び診断時期別 (3 グループ) ごと合計 6 グループについて、線量グループごとに相対リスクを算定した。

具体的には、被ばく線量が 5mGy 未満の集団の IHD 死亡ハザード率をベースラインとし、各被ばく線量グループの IHD 死亡ハザード率の値をベースラインの値で除した値を相対リスク (観測値) とし、式 ⑫ で算定した。

$$\text{相対リスク(観測値)} = \frac{\text{各被ばく線量グループごとの} \frac{\text{IHD死亡者数}}{\text{観察人年(年)}}}{\text{被ばく線量5mGy未満の集団における} \frac{\text{IHD死亡者数}}{\text{観察人年(年)}}} \quad \dots \text{⑫}$$

また、相対リスクの 95%信頼区間は R の `rateratio.test(version1.0 - 2)` を用いて算定した。

(2) 推定値

放射線リスクモデルを用いて、性別及び診断時期別(3グループ)ごとと合計6グループの線量に伴う相対リスクの変化を算定した。

具体的には、放射線リスクモデルを、ベースラインを示す Gompertz' s law で除すことで、相対リスク(推定値)を表すことができる。つまり、相対リスク(推定値)は

$$RR = \frac{\left(1 + \left(\frac{b}{\exp(a+bt) - \exp(a)}\right)^{\frac{1}{k}} \alpha D\right)^{k-1} * \exp(a+bt)}{\exp(a+bt)}$$
$$= \left(1 + \left(\frac{b}{\exp(a+bt) - \exp(a)}\right)^{\frac{1}{k}} \alpha D\right)^{k-1} \cdot \cdot \cdot \textcircled{13}$$

と表すことができる。

式⑬に、MCMC によって推定した性別及び診断時期別(3グループ)ごとと合計6グループのパラメータ a、b、 α 、k を代入し、6グループごとの被ばく線量 D に伴う相対リスク(推定値)を算定した。

相対リスク(観測値及び推定値)の算定にあたって、年齢 t を固定する必要がある。IHD の好発年齢は 70 歳以降であることから、本研究では到達時年齢 70～74 歳の集団における相対リスク(観測値・推定値)を算定した。

4) 放射線単独の影響によって血管の損傷が生じると仮定した場合の IHD 累積死亡率の算定

ベースラインのパラメータ推定値(a、b)には、加齢によるハザード率の変化や、各集団における生活習慣や、医療技術の違いによる差が含まれている。そのため、数理モデルにおいてベースラインのパラメータを含む項を除外することで、放射線単独の作用による IHD 死亡への影響を見ることができる。つまり、上述した式⑥は、血管内皮の累積損傷量 x が加齢および各集団における生活習慣や、医療技術の違いに伴って変化することを表す式であり、式⑩は血管内皮の累積損傷量

が加齢等と放射線の影響によることを表す式である。そのため、式⑩の初項を除いた

$$x = \gamma \alpha D$$

を式⑤に代入すると

$$F = 1 - \exp\left(-(\alpha D)^k\right) \cdot \cdot \cdot \text{⑭}$$

と表すことができる。

ここで、式⑭は放射線単独の作用による IHD の累積死亡率 (F) を表す。

そこで、式⑭を用いて、ベースラインに関係なく放射線が単独で血管へ損傷を与える場合の IHD の累積死亡率を推定した。

また、推定値の不確かさを示すために、IHD の累積死亡率の推定値の変動を 95% 予測区間で表した。具体的には、性別及び各診断時期グループの α と k の値を、MCMC によって得られた分布に沿って 0.1 Gy ごとに 100,000 個発生させ、発生させた α と k の値を式⑭に代入して 0.1 Gy ごとの IHD 累積死亡率 (F) を 100,000 個計算し、その 95 パーセンタイル値をその線量の 95% 予測区間とした。

その際、放射線によって IHD の死亡リスクは上昇すると仮定し、 α は 0 以上に設定して解析した。また、 α の最良推定値が負の値である場合は解析から除外した。

さらに、放射線の影響は、放射線防護の目的から、放射線の線量と健康影響の出現確率および重症度に着目して、確率的影響と確定的影響に区分されている。なかでも、確定的影響は、着目する影響ごとに異なる、ある一定の線量に至るまでは該当する健康影響が出現しない。ある線量とは、放射線によってのみ該当する健康影響が発生すると仮定した場合、その累積発生(死亡)率が集団の 1%(0.01)に達する線量を指し、しきい線量と呼ばれている。IHD は従来から放射線防護上確定的影響に位置付けられてきた。そこで、本章では式⑭を用いて以下の値を推定した。

1) 性別及び各診断時期グループのしきい線量

(1) α と k の最良推定値を用いたしきい線量

(2) 95 パーセンタイル値を用いたしきい線量

3-3 結果

3-3-1 Gompertz' s law を用いた IHD に関するベースラインのパラメータ推定値

本研究では、広島・長崎の原爆被爆者の疫学調査 LSS データを用いて男女それぞれについて 3 つの診断時期、合計 6 つのグループに分けて IHD のベースラインを設定することとした。

各グループにおいて、被ばく線量が 5mGy 未満のデータを対象にポアソン回帰分析を行い、パラメータ (a および b) を推定した。その結果を Fig3-8～9、Table3-2 に示す。

1) パラメータ a (Baseline mortality)

式②の IHD の Baseline mortality を示すパラメータ a の値は、男性の診断時期グループ 1 (1950～1970 年) で

-11.4518 (-11.9329 ～ -10.9707)

診断時期グループ 2 (1971～1995 年) で

-13.1389 (-13.5890 ～ -12.6888)

診断時期グループ 3 (1996～2003 年) で

-12.9839 (-13.9838 ～ -11.984) であった (95%信頼区間)。

女性は診断時期グループ 1 で -12.6331 (-13.1288 ～ -12.1373)

診断時期グループ 2 で -15.1477 (-15.5836 ～ -14.7118)

診断時期グループ 3 で -16.2850 (-17.154 ～ -15.416)

であった (95%信頼区間)。

2) パラメータ b (Senescent component)

式②の IHD の Senescent component を示すパラメータ b の値は、男性は診断時期グループ 1 で 0.0913 (0.0842 ～ 0.0983)

診断時期グループ 2 で 0.1137 (0.1078 ～ 0.1195)

診断時期グループ 3 で 0.1034 (0.0904 ～ 0.1164)

であった (95%信頼区間)。

女性は診断時期グループ 1 で 0.1018 (0.0947 ～ 0.1088)

診断時期グループ 2 で 0.1338 (0.1285 ～ 0.1392)

診断時期グループ 3 で 0.1406 (0.1304 ~ 0.1507)であった (95%信頼区間)。

3-3-2 非線形回帰分析によるワイブル分布のパラメータ(k)推定値

Inoue ら (2009) のデータをもとに、血管内皮損傷量と死亡率の関係を表すワイブル分布のパラメータ(k)を、非線形回帰分析により推定した。その結果、k は 4.2 (SE: 0.64)であった。

3-3-3 放射線リスクモデルのパラメータ推定値

LSS データをもとに検討した IHD 致死ハザード率のベースラインは、性別(男性・女性)及び診断時期別(3 グループ)によって異なっていた。そのため、IHD 致死ハザード率への放射線の影響を表すパラメータ α の推定については、性別及び 3 つの診断時期(1950~1970 年、1971~1995 年、1996~2003 年)のグループごとに 3-3-1 で求めたパラメータ a と b を用いて解析した。

本研究で提案した放射線リスクモデルの、被ばく線量 D の係数である α はヒトの医学生物学的特性を表す係数であり、男女の違いはあり得るが、診断の時期によって異なることは考え難い。そのため、被ばく線量 D の係数である α は、本来は診断時期によらず、一定であると考えるのが妥当である。しかし、Ozasa ら (2015) は、LSS データにおいて 1995 年以前の心疾患による死亡者には悪性腫瘍など他の死因も紛れている可能性を指摘している。そのため、まず、男女別々に α 及び k を推定した。続いて、男女それぞれ診断時期グループ(3 グループ)ごとに α 及び k を推定し、推定値に差があるか否かを検討した。

1) 男女別のパラメータ(α および k)推定値

(1) 事後分布の収束診断結果

MCMC 法によって推定したパラメータ α の $R^{\wedge}$ は男女ともに 1 であり、trace plot を確認しても、目立った逸脱は見られず、各マルコフ連鎖の間に乖離はなかった。また、有効サンプル数は α で男女ともに 30,000、k で 29,097 であった。また、Auto correlation は lag5 以降ほぼ 0 であった。パラメータごとに事後分布のヒストグラムを確認す

ると、Fig3-10～12 に示すように単峰性であった。

(2) パラメータ推定値

MCMC を用いて解析したパラメータ推定値を、Fig3-20(α)、Table3-3 に示す。

男女ともに k は 4.0175(SD: 0.5863)であり、 α の最良推定値は男性 0.0066(SD: 0.0087)、女性 0.0249(SD: 0.0075)であった。

α の 95%信用区間(2.5 パーセンタイル値から 97.5 パーセンタイル値の区間)は男性-0.0101～0.0239、女性 0.0104～0.0398 であった。男性の 95%信用区間は 0 を含み、女性の 95%信用区間の下限は 0 よりも大きかった。

2) 男女・診断時期グループ別のパラメータ推定値

(1) 事後分布の収束診断結果

MCMC 法によって推定したパラメータ α の $R^{\wedge}$ は男女ともに 3つの診断時期グループで 1 であり、trace plot を確認しても、目立った逸脱は見られず、各マルコフ連鎖の間に乖離はなかった。また、 α の有効サンプル数は、診断時期ごとに男性 29,143、29,349、29,443、女性 30,000、29,944、30,000 であり、 k は 27,987 であった。

Auto correlation はいずれのグループ及びパラメータにおいても lag5 以降ほぼ 0 であった。パラメータごとに事後分布のヒストグラムを確認すると、単峰性であった(Fig3-13～19)。

(2) パラメータ推定値

MCMC を用いて解析したパラメータ推定値を Fig3-21(α)、Table3-4 に示す。

男女それぞれ 3つの診断時期グループの、 k は 4.0175(SD: 0.5863)で同じであり、診断時期(1 グループ: 1950～1970 年、2 グループ: 1971～1995 年、3 グループ: 1996～2003 年)別の男性の α の最良推定値は

診断時期グループ 1 で-0.0074(SD: 0.0130)

診断時期グループ 2 で 0.0158(SD: 0.0121)

診断時期グループ 3 で 0.0153 (SD : 0.0247) であった。

女性の α の最良推定値は

診断時期グループ 1 で 0.0286 (SD : 0.0138)

診断時期グループ 2 で 0.0269 (SD : 0.0100)

診断時期グループ 3 で 0.0104 (SD : 0.0205)

であった。

診断時期別の α の 95%信用区間 (2.5 パーセンタイル値から 97.5 パーセンタイル値の区間) は男性でそれぞれ -0.0306 ~ 0.0196、-0.0075 ~ 0.0400、-0.0329 ~ 0.0646、女性は 0.0017 ~ 0.0559、0.0076 ~ 0.0471、-0.0294 ~ 0.0506 であった。男女ともに、95%信用区間は重なっているが、診断時期グループごとに α の値が若干異なっている。

男性の場合、いずれの診断時期グループにおいても、 α の 95%信用区間は 0 を含んでいる。一方で、女性の診断時期グループ 1 および 2 で 95%信用区間の下限は 0 よりも大きかったが、診断時期グループ 3 の女性の 95%信用区間は 0 を含んでいる。

これらのことから、 α の値の推定の結果、95%信用区間が 0 を含むグループと 95%信用区間の下限が 0 よりも大きいグループがあるため、性別及び診断時期別 (計 6 グループ) に推定した α を用いて放射線による IHD 死亡のリスクを解析した。

3-3-4 IHD による死亡の線量反応関係 (相対リスク)

1) 相対リスク (観測値)

性別及び診断時期グループごとに解析した。到達時年齢が 70 ~ 74 歳の被爆者を含む年齢階級層の相対リスクを Fig3-22 ~ 27 に示す。

到達時年齢の人年加重平均は、男女それぞれ 3 つの診断時期グループともおよそ 72 歳であった。

Fig3-22 ~ 27 の黒いプロット及びエラーバーは、被ばく線量が 5mGy 未満の集団の IHD 死亡のハザード率をベースラインとした場合、各線量グループの IHD 死亡のハザード率の相対リスク (観測値) を示す。

図から、観測値は女性の診断時期グループ 2、人年加重平均線量 1.3516Gy において、95%信頼区間の下限値が 1.0324 であり、唯一、

相対リスク（観測値）の下限値が1を上回り、統計的に有意差が認められた。しかし、男性はいずれの診断時期グループ、線量においても相対リスクの下限は1未満であり、女性も診断時期グループ1、3ではいずれの線量においても相対リスクの95%信頼区間の下限は1未満であり、有意差は認められなかった。

2) 相対リスク（推定値）

本研究で提案した放射線リスクモデルを用いて相対リスク（推定値）を算定した。その結果、1Gyあたりの相対リスク（RR/Gy）は、男性の診断時期グループ1で0.9594
診断時期グループ2で1.0969
診断時期グループ3で1.1076であった。

女性は診断時期グループ1で1.1936
診断時期グループ2で1.2038
診断時期グループ3で1.0906であった。

男性の診断時期グループ1のみ、被ばく線量の増加に伴って相対リスクが減少した。その他のグループでは被ばく線量の増加に伴い、相対リスクは上昇していた。

また、男女それぞれ3つの診断時期グループにおいて、推定値は観測値の95%信頼区間に含まれていた。

線量反応曲線は、男女それぞれ3つの診断時期グループにおいて、相対リスク（推定値）を示す曲線にしきい線量は見られなかった。

3-3-5 放射線が単独に作用した場合の IHD 累積死亡率

式⑭に、性別及び各診断時期グループの α 及び k を代入した結果、いずれの性別及び診断時期グループにおいても IHD 累積死亡率 (F) の線量反応関係は曲線であった (Fig3-28～32)。

1) 性別及び各診断時期グループのしきい線量の推定

(1) α と k の最良推定値を用いたしきい線量の推定

式⑭に、MCMC によって得られた性別及び各診断時期グループにおける α 及び k の最良推定値を代入した結果、男性の診断時期グループ 2 は 20.1783Gy、診断時期グループ 3 は 20.7710Gy の時 $F=0.01$ に達していた。女性では、診断時期グループ 1 は 11.1302Gy、診断時期グループ 2 では 11.8427Gy、診断時期グループ 3 では 30.6563Gy の時 $F=0.01$ に達していた (Table3-5)。

(2) 95 パーセンタイル値を用いたしきい線量の推定

性別及び各診断時期グループの 95 パーセンタイル値が IHD 累積死亡率 $F=0.01$ に達する線量をしきい線量とした。その結果、男性の診断時期グループ 2 は 8.2～8.3Gy、診断時期グループ 3 は 5.3～5.4Gy の区間で $F=0.01$ に達していた。女性の診断時期グループ 1 は 5.5～5.6Gy、診断時期グループ 2 では 6.4～6.5Gy、診断時期グループ 3 では 6.7～6.8Gy の区間で $F=0.01$ に達していた (Table3-6)。

いずれの性別及び診断時期グループにおいても、IHD 累積死亡率のしきい線量は 5Gy 以上であった。

3-4 考察

3-4-1 放射線リスクモデルのパラメータ(α および k)推定値の解釈

本章では、IHD に関する放射線リスクモデルを構築し、LSS データを用いてパラメータ(α および k)の推定を行った。各パラメータ推定値を放射線リスクモデルに代入し、相対リスクの線量反応関係を求めた結果、男女それぞれの診断時期グループ(本研究では 3 つのグループに区分)においても、相対リスクは LSS データの観測値の 95%信頼区間内を通る。このことから、本解析に用いた放射線リスクモデルは、放射線と IHD 死亡リスクの関係をよく表現することができていると考える。

また、放射線の影響を表すパラメータ α (線量 D の係数)は、男性のすべての診断時期グループにおいて 95%信用区間が 0 を含んでいた。女性は診断時期グループ 1、2 の 95%信用区間の下限が 0 よりも大きく、診断時期グループ 3 では 0 を含んでいた。つまり、原爆被爆者の疫学調査データを用いて解析した結果からは、女性の診断時期グループ 1、2 以外の集団では、放射線が IHD 死亡のリスクを増加させる積極的な証拠は得られなかった。

Shimizu ら(2010)は本章で用いたデータと同じデータを用いて解析を行い、被ばくに伴う心疾患死亡リスクの上昇が認められたと報告している。しかし、Shimizu ら(2010)は心疾患のベースラインの性別、被爆地、診断時期による差異は考慮していない。本研究第 2 章において、IHD 死亡のベースラインリスクは、性別や医療技術レベルによって異なることが明らかになっている。LSS データは 1950 年から 2003 年の間約 53 年間もの長期間観察を行っている研究であり、その間に医療技術の発展は目覚ましい。また、Shimizu ら(2010)も述べているが、1995 年の死亡診断書の改訂に伴い、日本全国において心不全による死亡が減少し、IHD による死亡は増加するという現象がおきている。また、Ozasa ら(2015)は、1995 年以前の LSS データにおいては、心疾患による死亡の中に、悪性新生物等、心疾患以外の死因による死亡もふくまれている可能性を示唆している。

これらのことを踏まえると、LSS データを用いる際には性別及び診

断時期別にベースラインの差異を確認し、リスクを推定する必要がある、本研究で用いた方法がリスクを推定する上でより妥当な方法であると考ええる。

また、Ozasa ら (2015) の報告を踏まえ、LSS データの精度を考慮すると、本研究においては、男女ともに診断時期グループ 3 (1996～2003 年) のパラメータ (α) が最も精度が高く、実際の IHD への放射線の影響を反映したものであると考えられる。

3-4-2 IHD 死亡の相対リスクの線量反応関係

Fig3-22～27 に示したように、放射線リスクモデルのパラメータ α および k に、最良推定値 (α は男女それぞれの診断時期グループにおける分布の平均の値、 k は 4.017) を代入した場合、放射線リスクモデルによって推定した IHD の相対リスクは、被ばく線量の増加に伴って増加しており、放射線の影響による IHD の死亡リスクの線量反応関係は、一見、しきい線量のない、確率的影響であることを示唆しているように見える。この結果は、IHD 死亡の相対リスクの線量反応関係が直線で近似できるとする報告 (Azizova et al. 2015) と類似するものである。

3-4-3 放射線単独の影響による IHD 累積死亡率の推定値としきい線量

Fig3-28～32 及び Table3-5 より、放射線単独の影響によって血管の損傷が生じて蓄積すると仮定した場合の IHD 累積死亡率の線量反応関係は、しきい線量が存在する曲線で示すことができた。また、放射線の影響を反映するパラメータ α と、血管への損傷の累積に関連するパラメータ k の値を、最良推定値 (α は男女それぞれの診断時期グループにおける分布の平均の値、 k は 4.017) にした場合、いずれの性別及び診断時期グループにおいても、しきい線量は 11Gy を超えていた。つまり、従来の影響区分の枠組みの通り、血管の損傷は放射線によってのみ生じるとして IHD 累積死亡率の線量反応関係を示すと、IHD による死亡はしきい線量のある確定的影響であり、しきい線量は 10Gy 以上ということになる。なかでも、死亡診断書の改定以降の診

断時期グループ 3(1996～2003)のパラメータ(α 及び k)を用いた際、男女のしきい線量はそれぞれ男性 20.7710Gy、女性 30.6563Gy であった。

疫学調査によって放射線単独の作用による影響を明らかにすることはできないが、リスク要因への曝露が少ない集団として子どもがあげられる。子どもを対象に IHD 発症と放射線の被ばく線量の関係性を明らかにした調査として、小児がん経験者を対象としたコホート研究がある。Mulrooney ら(2009)は、小児がん経験者が放射線治療に伴って被ばくした線量と、その後の心筋梗塞罹患リスクを検討しており、被ばく線量が 15Gy 未満の小児がん経験者に心筋梗塞罹患リスクの上昇は見られず、15Gy 以上被ばくした小児がん経験者では心筋梗塞罹患リスクが有意に上昇していたと報告している。このことから、本研究で確定的影響として仮定した線量反応関係から得られたしきい線量 20Gy は、妥当な値と考えられる。

また、推定値の 95%予測区間と IHD 累積死亡率(F)が交差する線量はいずれの性別・診断時期グループにおいても 5Gy 以上であり(Table3-6)、従来の枠組みで放射線による IHD 累積死亡率の線量反応関係をとらえる場合、本研究で提案した放射線リスクモデルの不確かさを考慮しても、しきい線量は 5Gy 以上であると判断できる。

3-4-4 放射線リスクモデルによる IHD 死亡リスクの線量反応関係

1) 放射線リスクモデルにおける IHD 死亡の相対リスクの線量反応曲線と放射線単独の影響における線量反応曲線の差異

放射線リスクモデルによる相対リスクの推定値は、被ばく線量の増加に伴って増加しており、しきい線量のない曲線で示すことができた。一方で、従来の枠組み通り、放射線単独の影響によって血管の損傷が生じると仮定した場合の IHD 累積死亡率を示したグラフでは、放射線リスクモデルの不確かさを考慮しても、しきい線量が存在する曲線で示すことができた。

このように、放射線による IHD の線量反応関係に、見かけ上の差異が生じる理由として、ベースラインリスクによる影響が考えられる。第 2 章で述べたように、ベースラインリスクには生活習慣や医療水準

などの IHD 死亡に対する様々なリスク要因による影響が含まれており、IHD 死亡に対する放射線の影響に比べ、IHD 死亡への影響が大きい。そのため、ベースラインリスクを含めた IHD の放射線影響に関する線量反応関係は歪み、見かけ上しきい線量が見えなくなったと考えられる。

つまり、近年報告されている放射線と IHD 死亡リスクの線量反応関係は、ベースラインリスクを含めた結果を可視化し、放射線の被ばくによるリスクとして捉えており、従来の放射線の健康影響の捉え方である放射線単独の影響による IHD 死亡リスクの変化を見ているわけではないと考えられる。

2) IHD 死亡のベースラインリスクの違いがもたらす放射線による IHD 死亡リスクの見え方の差異

相対リスクの線量に伴う変化を表す式⑬では、すでにベースラインハザード率のパラメータ(a、b)が含まれている。つまり、相対リスクの線量に伴う変化はベースライン集団のリスクによって見え方が異なることを意味している。

ベースラインハザード率のパラメータ(a、b)は、第2章で示したように、生活習慣や、集団が属する地域の医療水準によって異なる。これは、各集団によって、放射線による IHD 死亡のリスクの見え方が異なることを意味しており、ある特定の集団における線量反応関係のみを見ても、それは汎用性に乏しいと考えられる。

以上のことから、リスク要因が多く、生活習慣による影響が大きい IHD 死亡への放射線の影響は、従前より放射線の影響を区分する際に用いられている、確定的影響及び確率的影響という枠組みでは捉えきれないと考えられる。

そのため、放射線防護上、IHD をこれまでの枠組みで確定的影響か確率的影響かに区分するのではなく、IHD 死亡に関連する様々なリスク要因とともに放射線によるリスクを捉えていく必要がある。

第 3 章のまとめ

第 1～2 章の結果、IHD 死亡ハザード関数 (Gompertz' s law) に放射線の影響を加えることによって、放射線が関連する IHD 死亡のハザード率を表すことができる考えた。

そこで、第 3 章では、放射線が関連する IHD 死亡のハザード率を表す数理モデルを構築し、同モデルを用いて放射線による IHD 死亡のリスクを推定することを目的とした。

放射線が関連する IHD 死亡のハザード率を表す数理モデルとして、第 2 章で選定した Gompertz' s law を基に、下記に示す放射線リスクモデル $h(t)$ を構築した。

$$h(t) = \left(1 + \left(\frac{b}{\exp(a+bt) - \exp(a)} \right)^{\frac{1}{k}} \alpha D \right)^{k-1} \exp(a+bt) \cdots \text{放射線リスクモデル}$$

放射線リスクモデルのパラメータ推定には、原爆被爆者の疫学調査 (LSS) データを用いた。

LSS の内部コントロール集団である被ばく線量 (加重結腸線量) が 0 ～ 5mGy の集団をベースライン集団 (コントロール群) とし、IHD 死亡の傾向の違いから、性別と診断時期 (1950～1970 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。

推定した放射線リスクモデルのパラメータの値を用いて、相対リスクの線量反応関係と、従来放射線の健康影響を判断する際に用いられてきた放射線が単独で血管の損傷を起こすと仮定したときの IHD 累積死亡率を算定した。

本章の結論を以下に挙げる。

1) 本章で構築した放射線リスクモデルは LSS データにおける被ばく線量と IHD 死亡の関係をよく表せており、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る。

2) 診断時期が 1950～1970 年および、1971～1995 年の女性以外は 95% 信用区間に 0 を含んでいたため、積極的に放射線と IHD 死亡の関係があるとは考え難い。

3) 放射線単独の影響による IHD 累積死亡率はしきい線量がある曲線で示すことができ、しきい線量はパラメータの不確かさを考慮しても 5Gy 以上であった。

4) 相対リスクの線量反応関係にしきい線量がなく、放射線単独の影響による IHD 累積死亡率の線量反応関係にしきい線量が見られたことから、ベースラインのリスクが放射線による IHD 死亡への影響よりも支配的である場合、放射線による IHD 死亡のしきい線量は消失する。

5) 本章で構築した放射線リスクモデルは、モデルの中にベースラインリスクのモデルである Gompertz' s law のパラメータ (a、b) を含んでいる。そのため、ベースラインのパラメータが異なることによって放射線による IHD 死亡のリスクが変動する。

図表

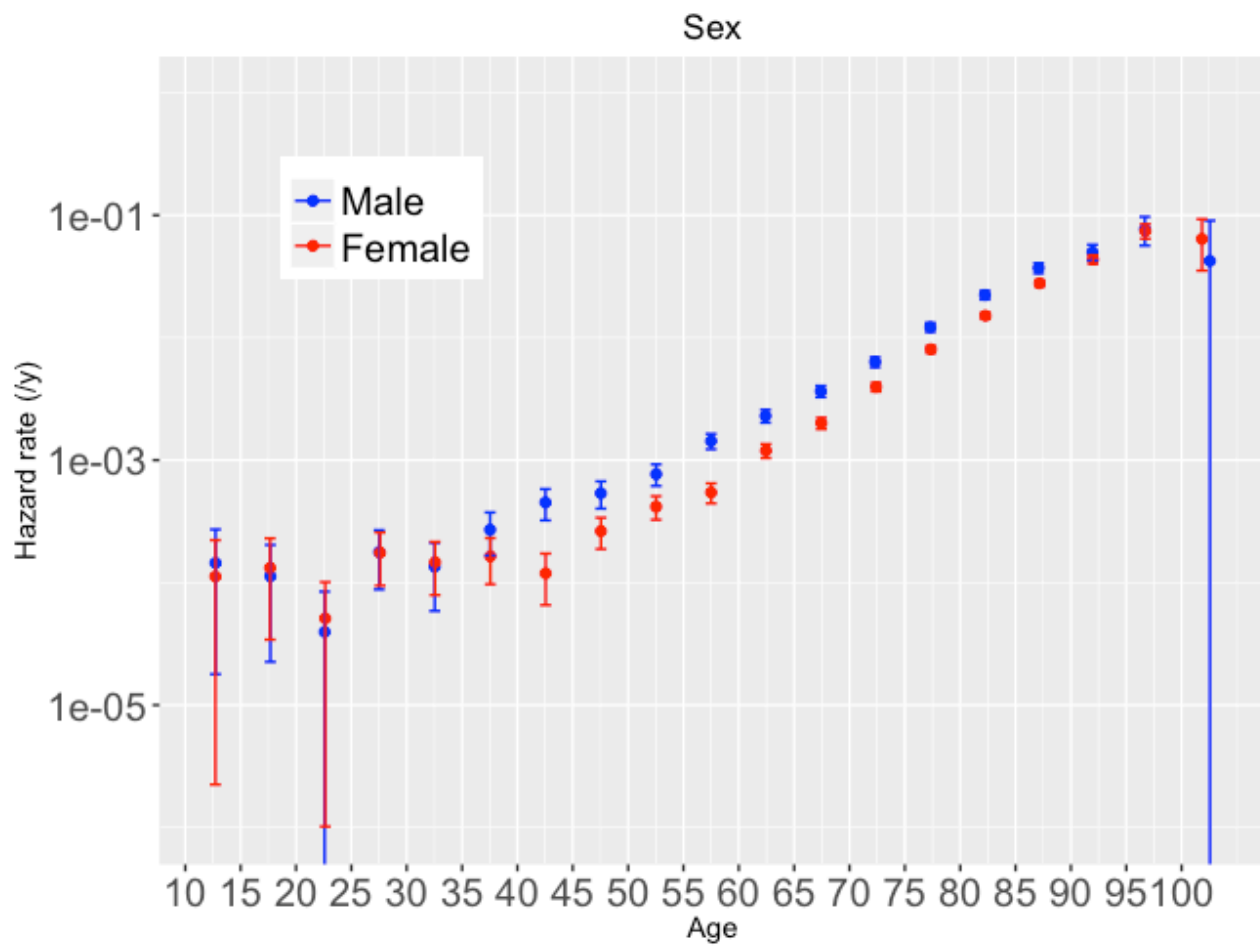


Fig3-1 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Sex)

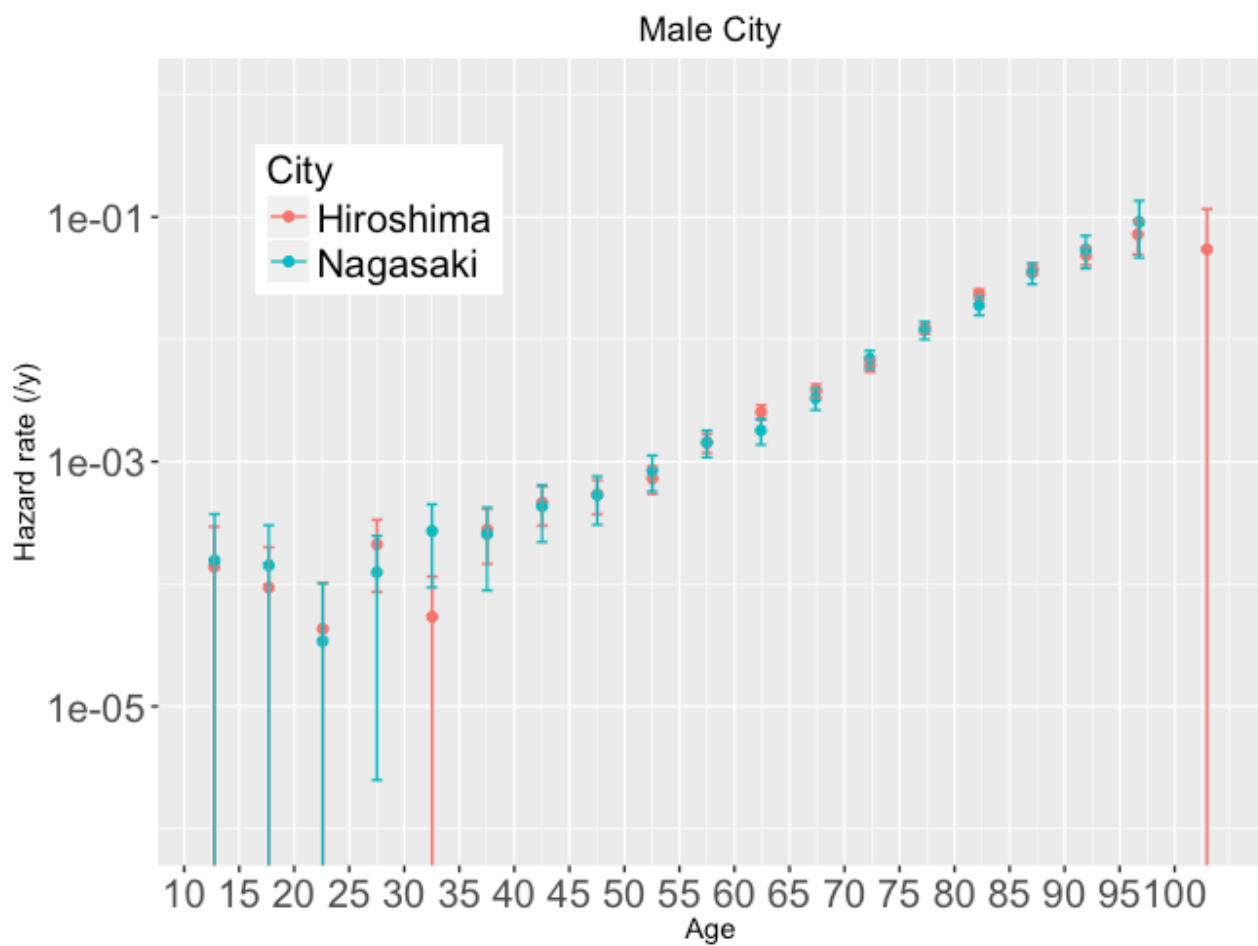


Fig3-2 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Male, City)

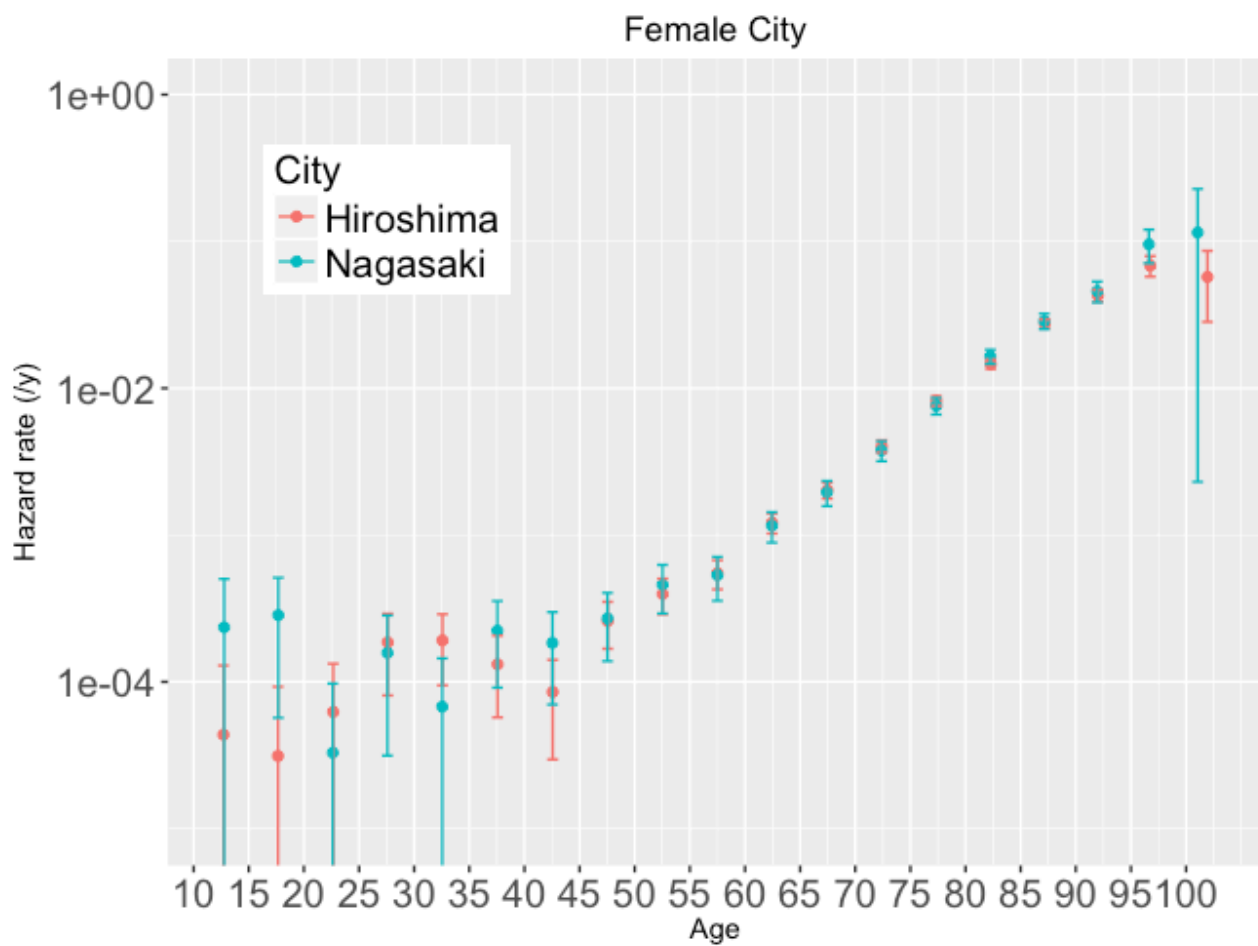


Fig3-3 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Female, City)

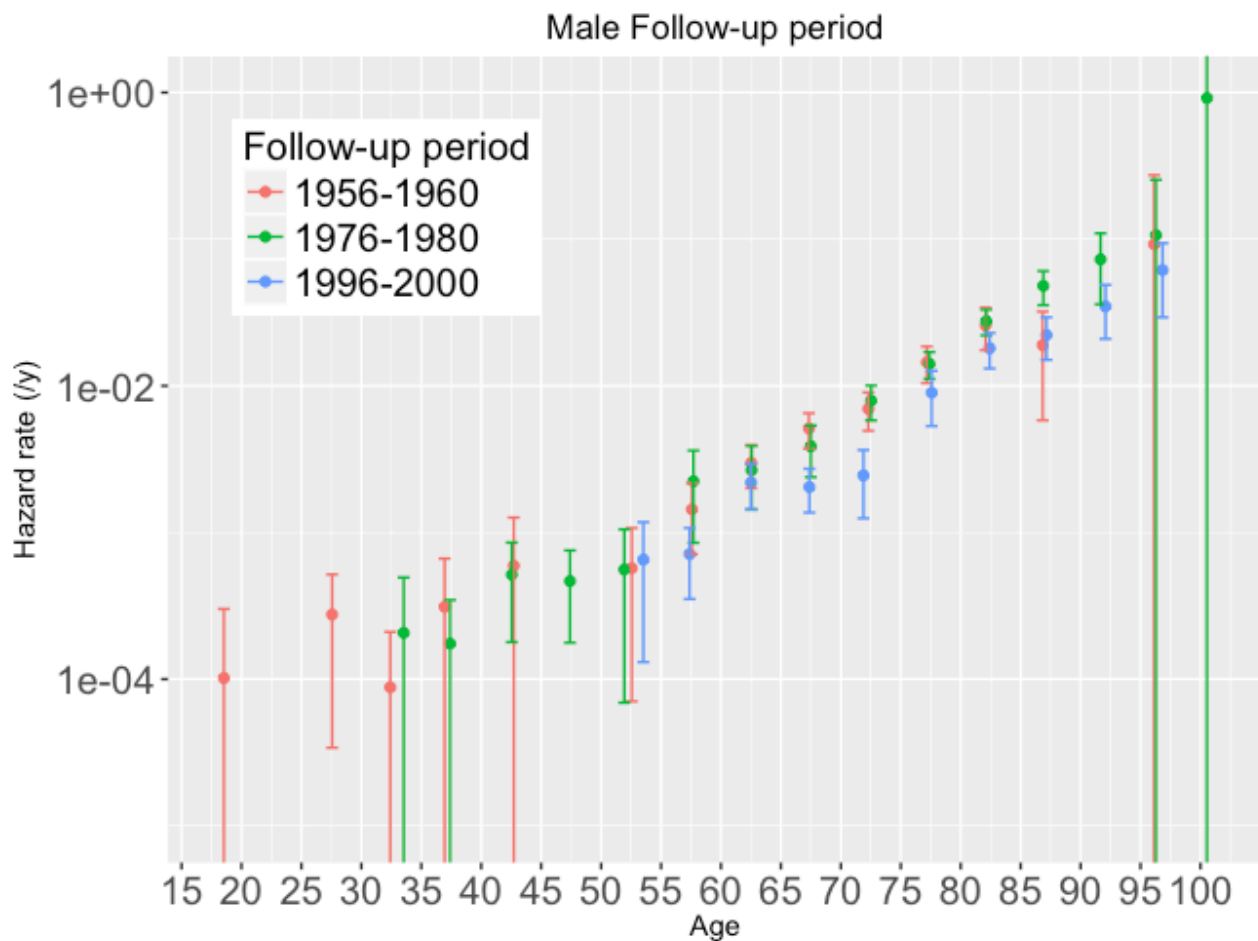


Fig3-4 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Male, Follow-up period)

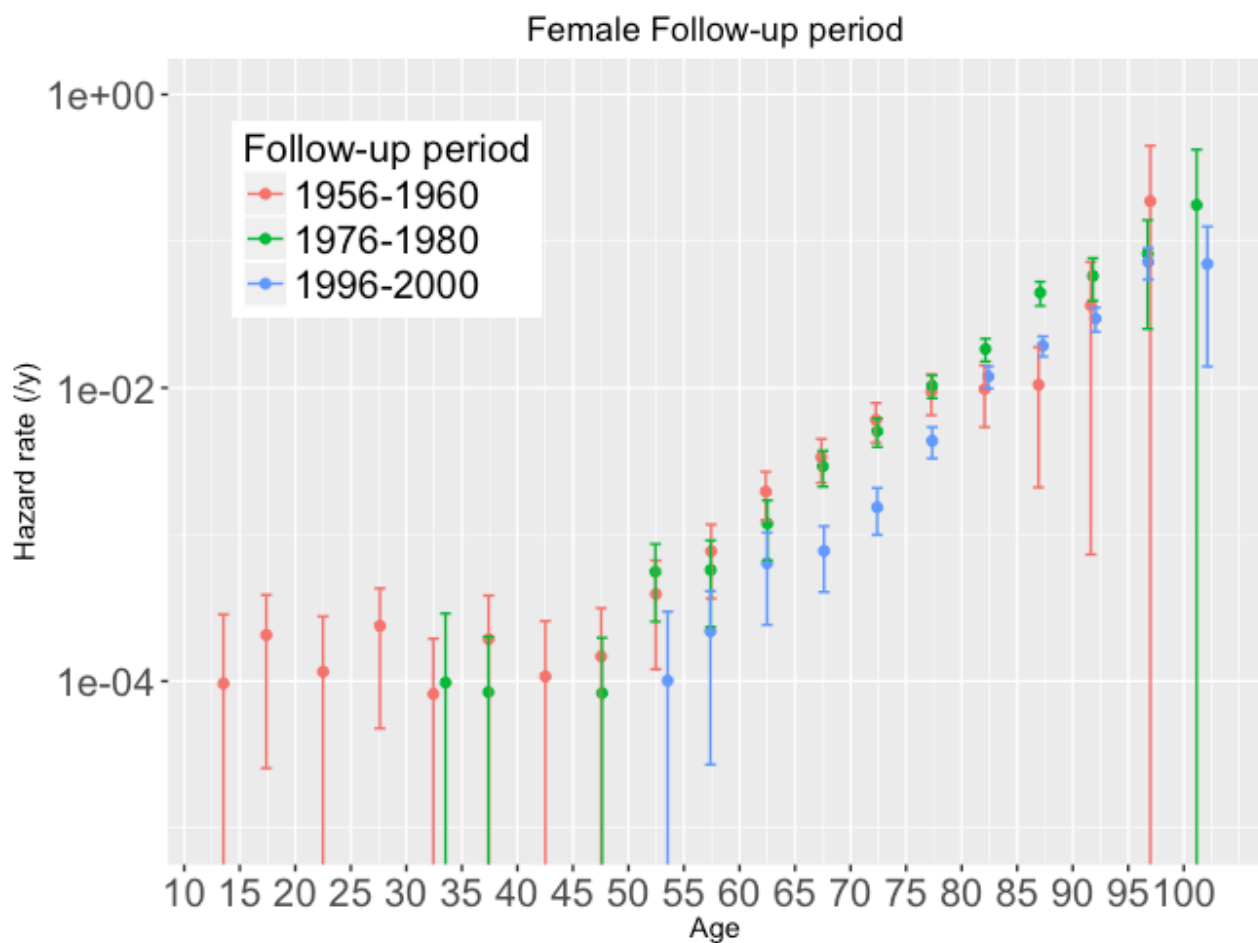


Fig3-5 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Female, Follow-up period)

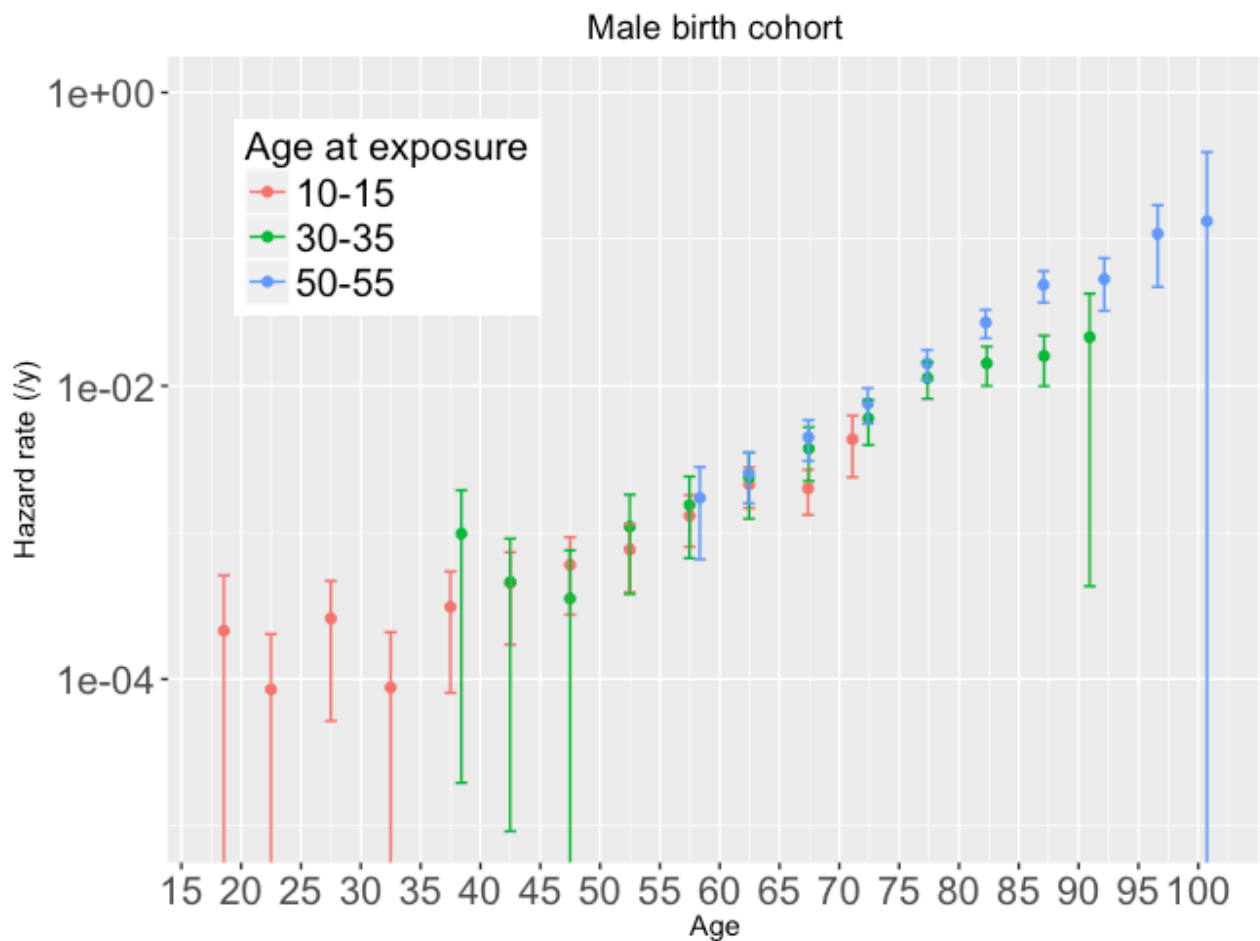


Fig3-6 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Male, Birth cohort)



Fig3-7 Hazard rate for IHD death among A-bomb survivors (Female, Birth cohort)

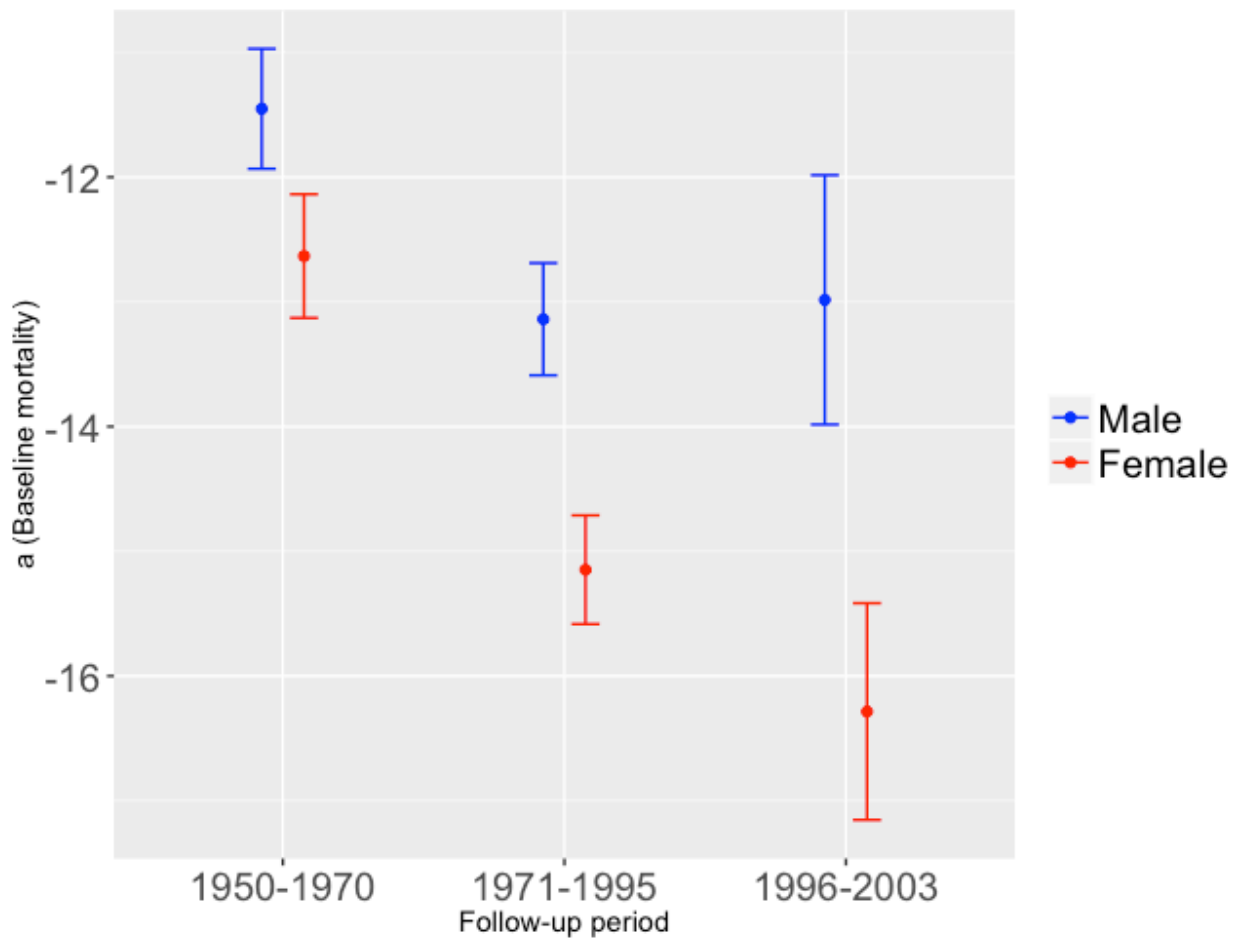


Fig3-8 Comparison of the parameter “a” (Baseline mortality) between Follow-up period groups

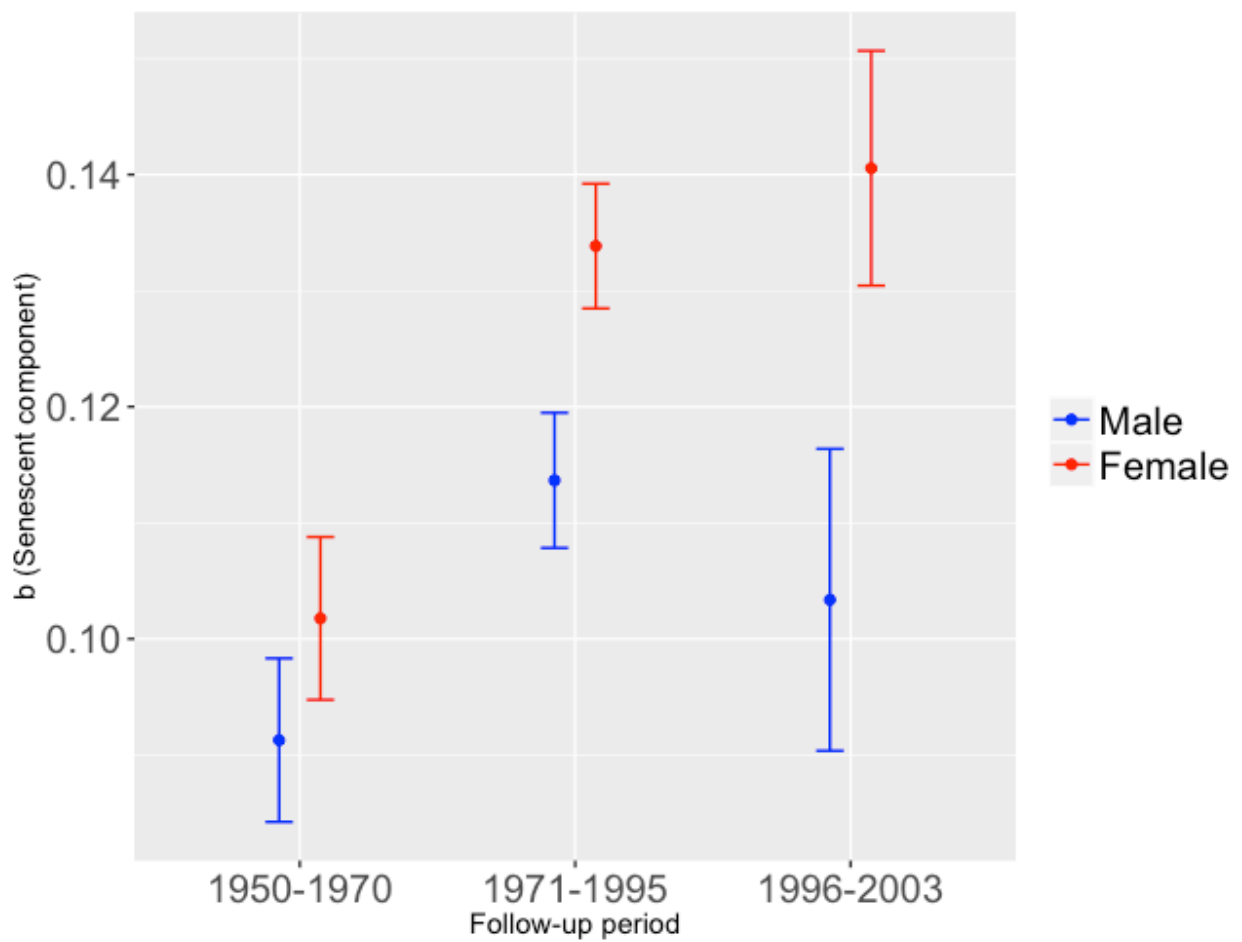


Fig3-9 Comparison of the parameter “b” (Senescent component) between Follow-up period groups

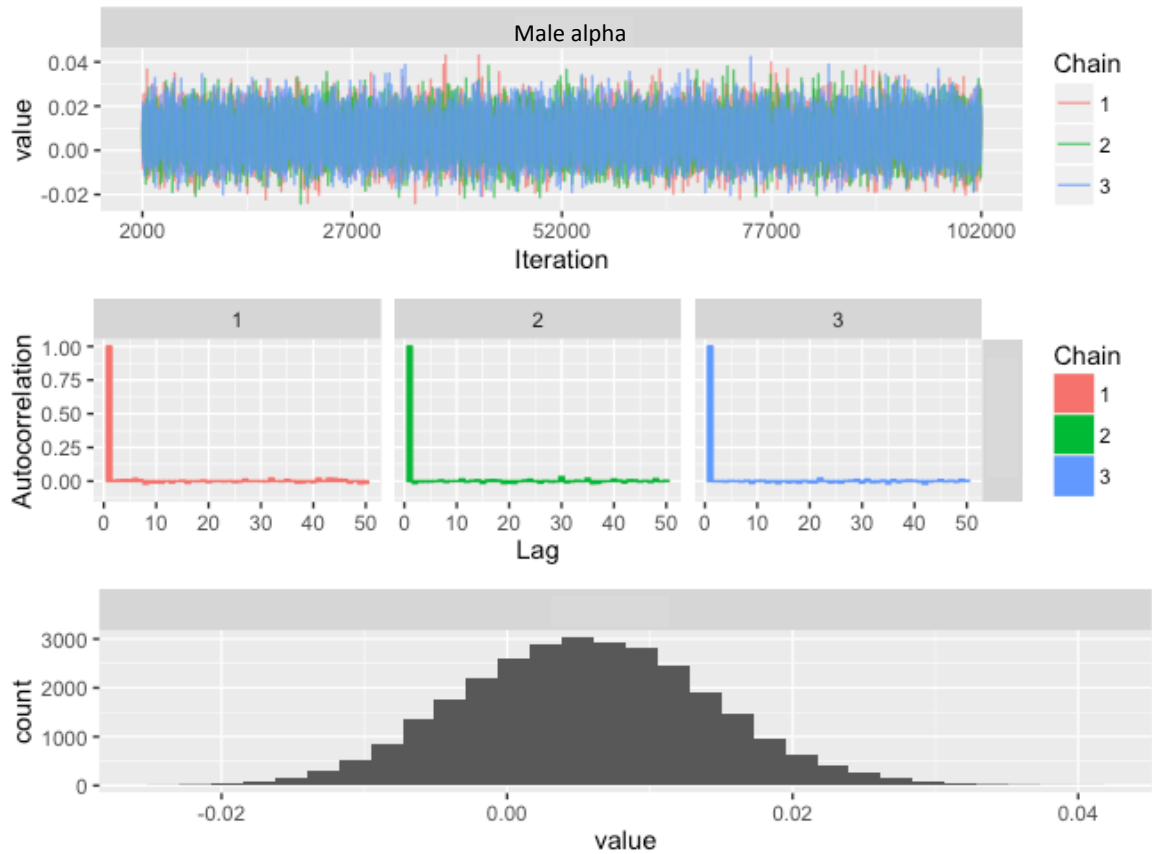


Fig3-10 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert " α " (Male)

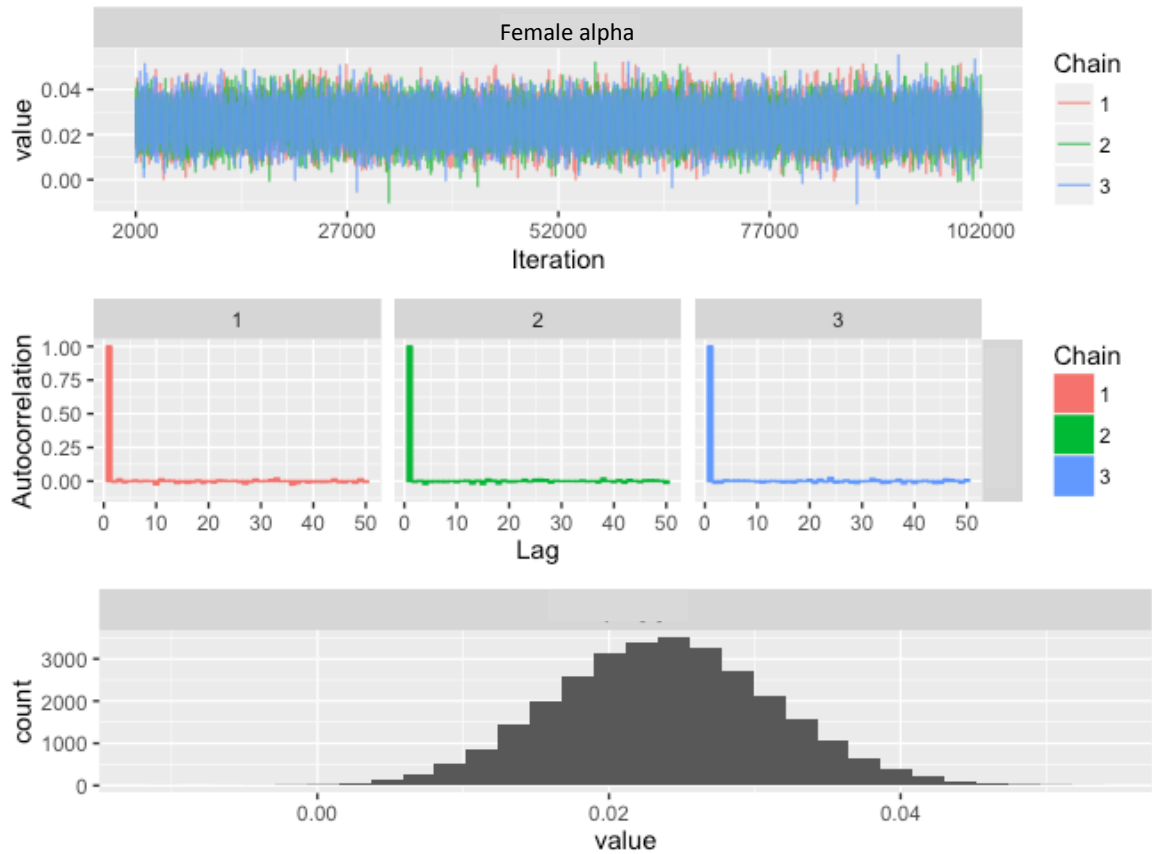


Fig3-11 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert " α " (Female)

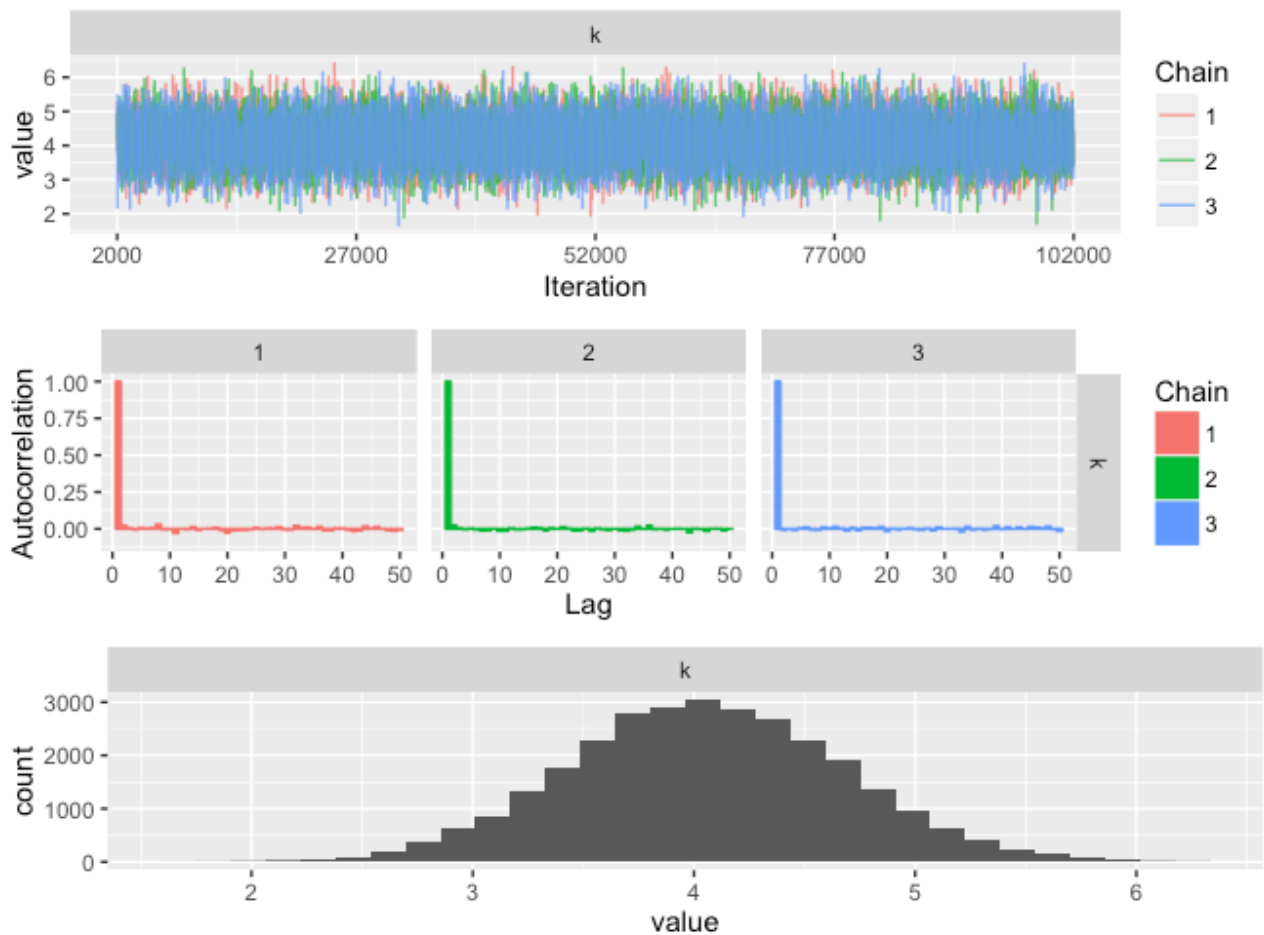


Fig3-12 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “k”

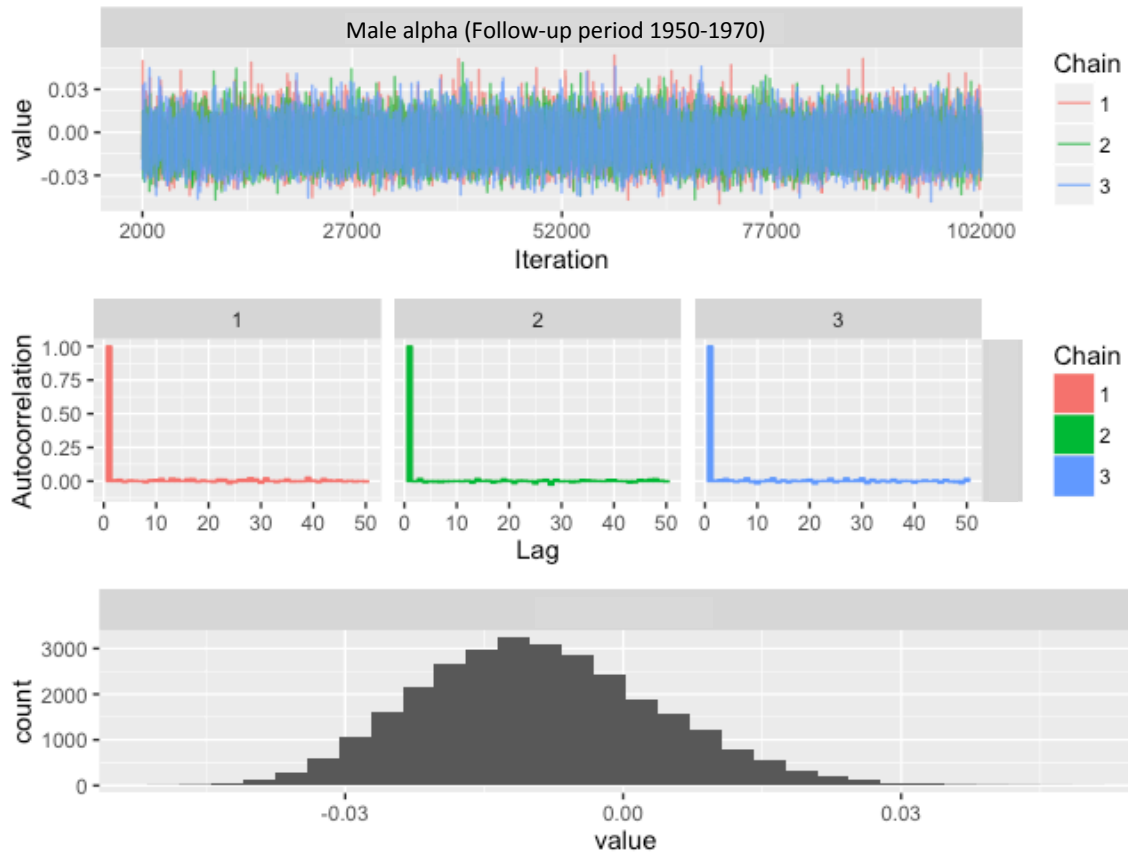


Fig3-13 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “ α ” (Male, Follow-up period 1950-1970)

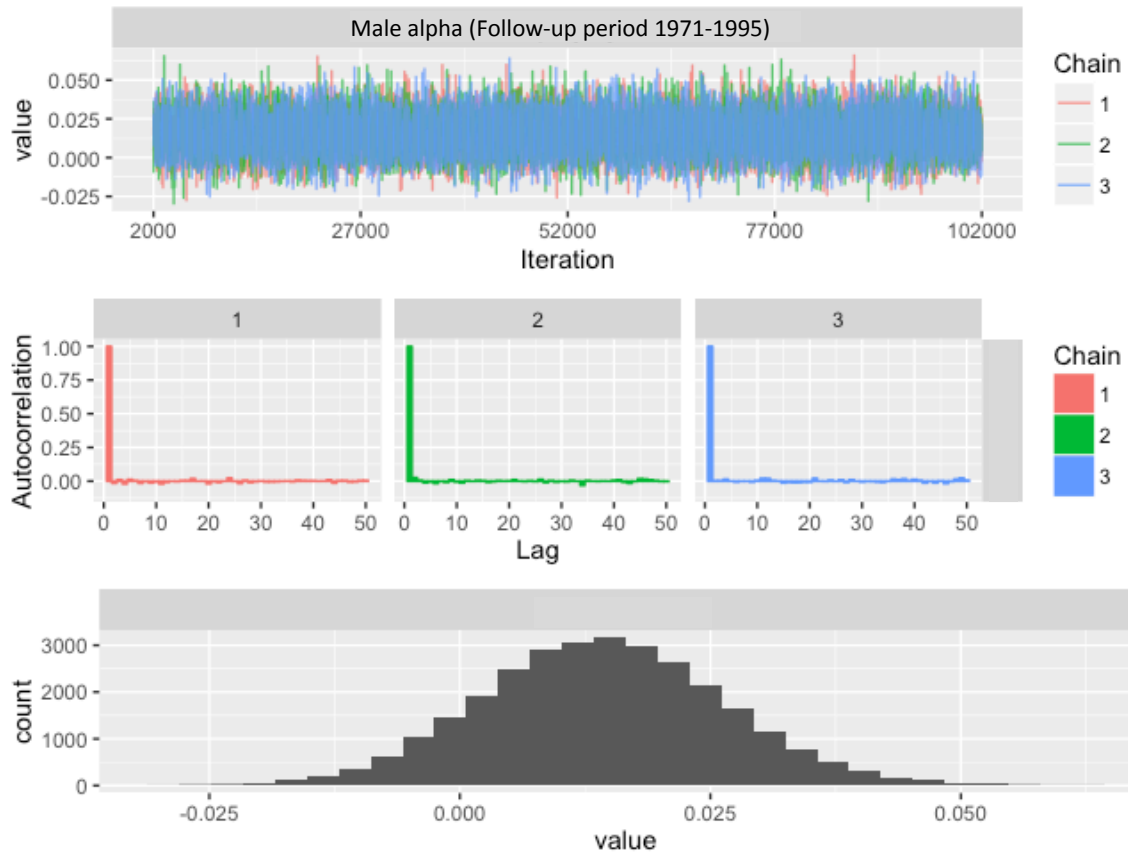


Fig3-14 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “ α ” (Male, Follow-up period 1971-1995)

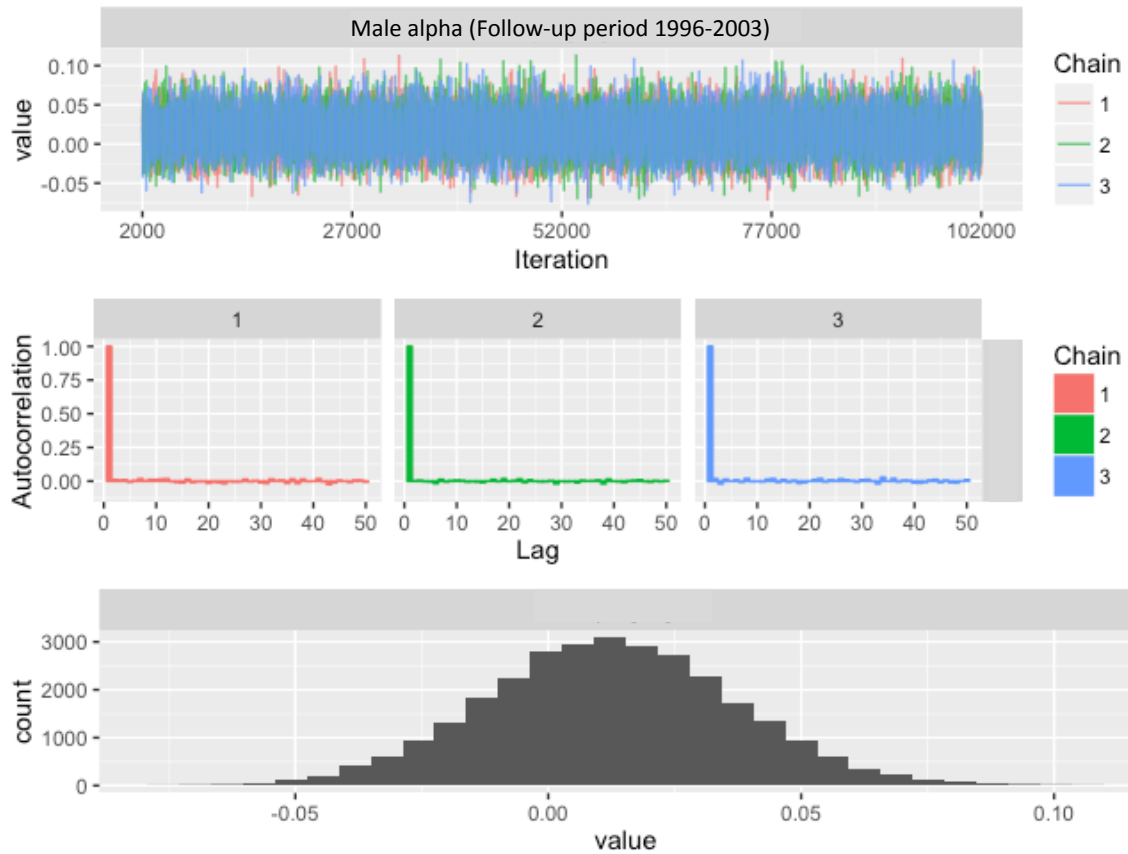


Fig3-15 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “ α ” (Male, Follow-up period 1996-2003)

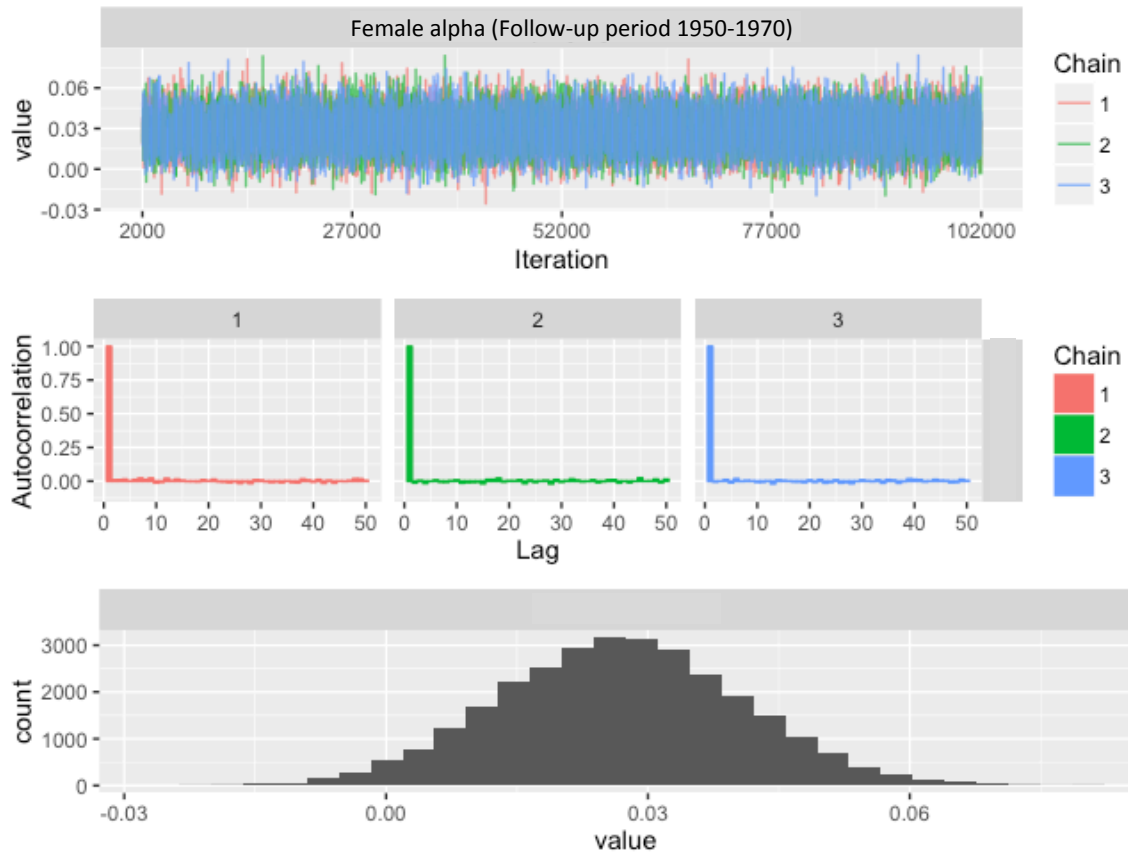


Fig3-16 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “ α ” (Female, Follow-up period 1950-1970)

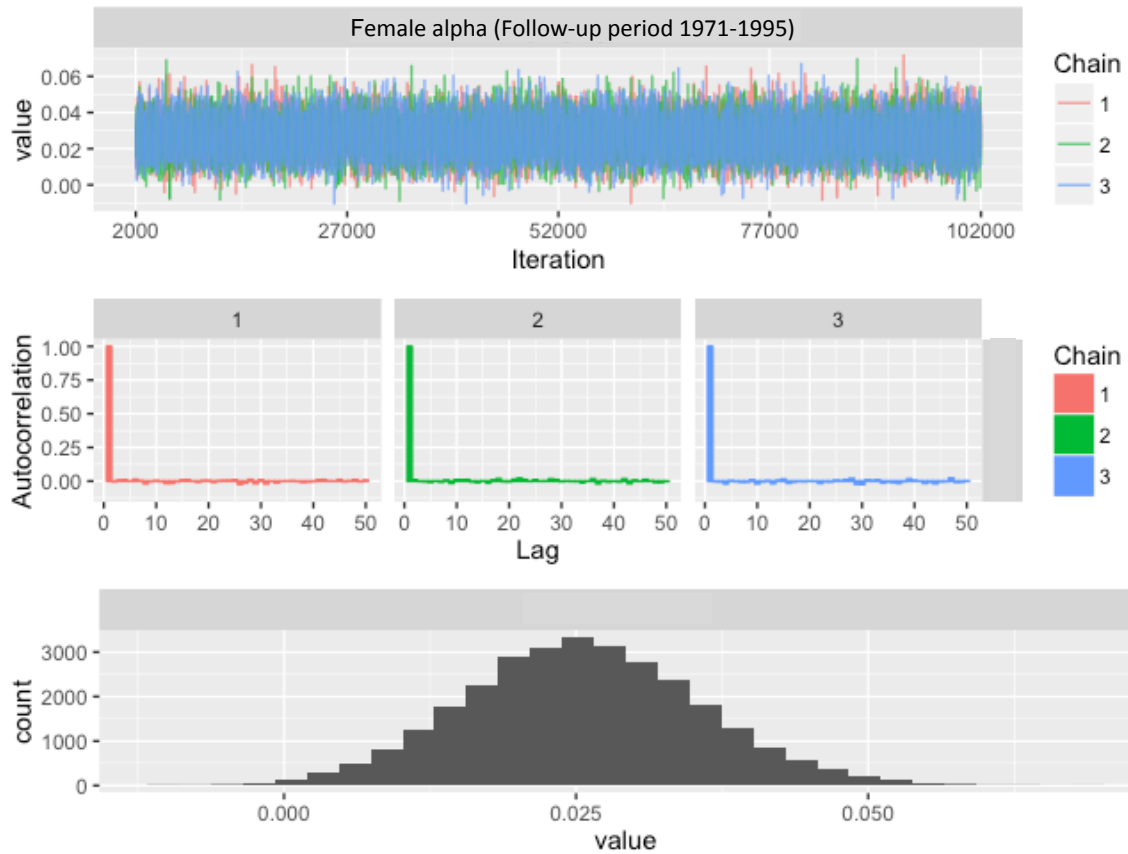


Fig3-17 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “ α ” (Female, Follow-up period 1971-1995)

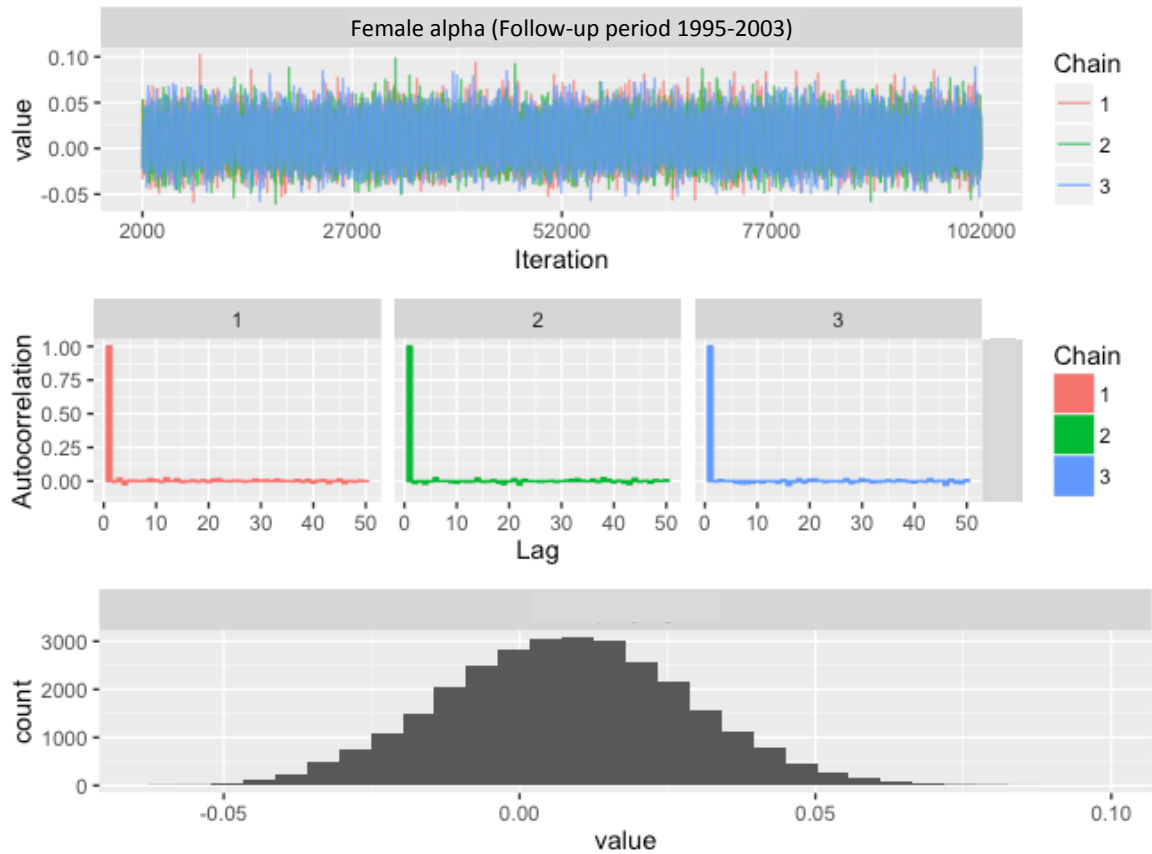


Fig3-18 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “ α ” (Female, Follow-up period 1996-2003)

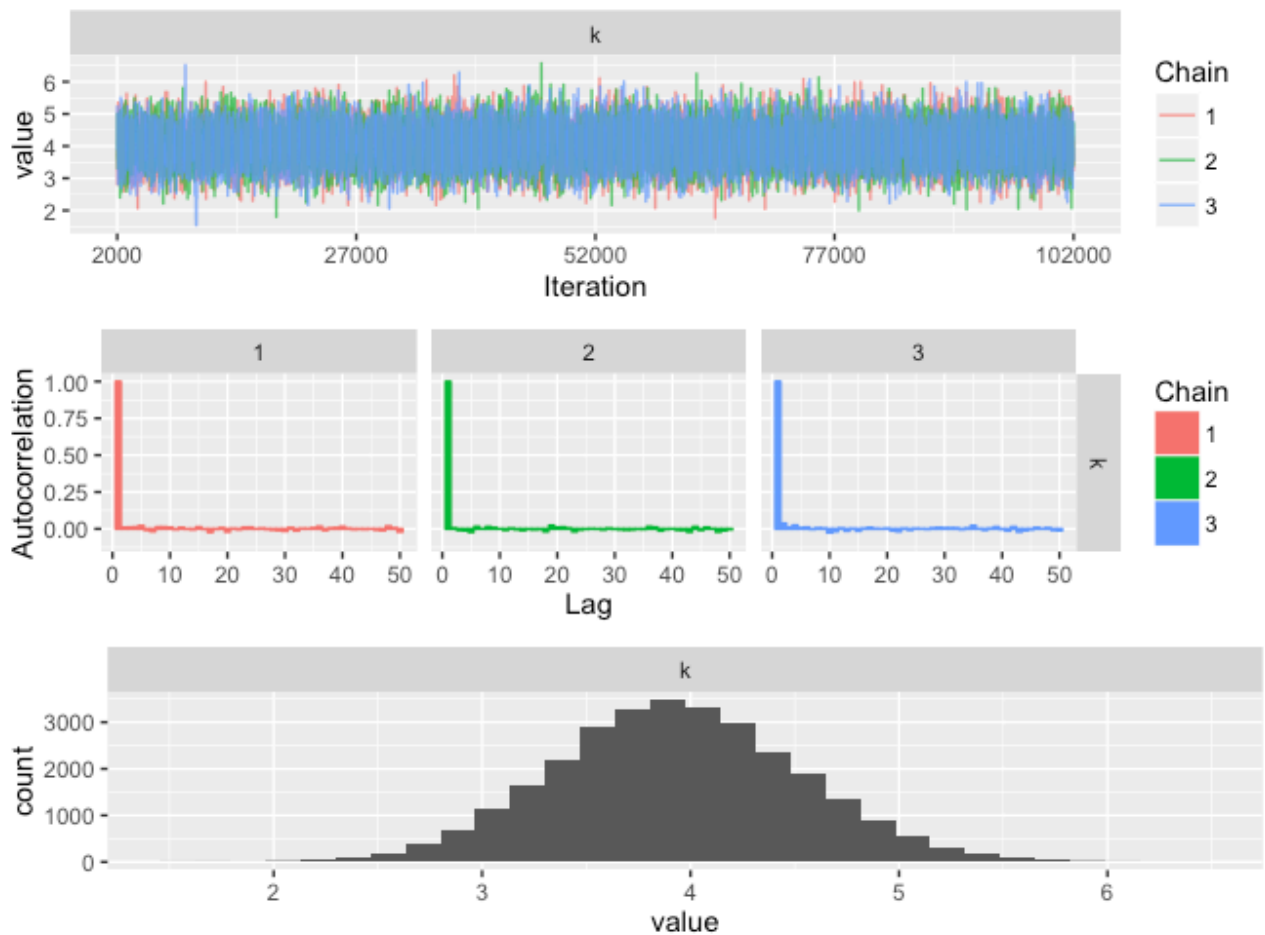


Fig3-19 MCMC Convergence diagnostics (trace plot, Autocorrelation, histogram to check the distribution of the values and the shape of the posterior distribution) of paramert “k”

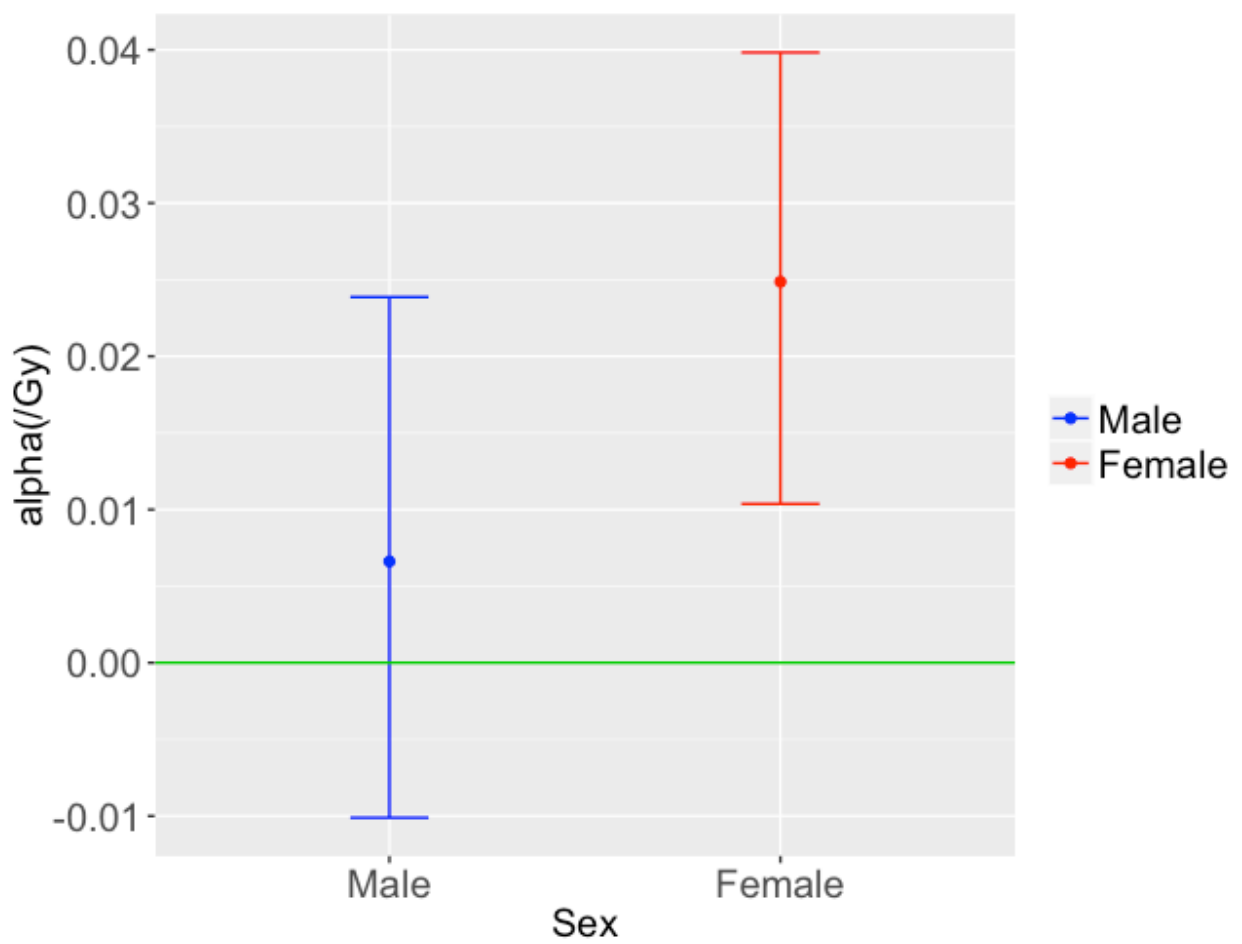


Fig3-20 Comparison of estimated parameter “ α ” (Sex)

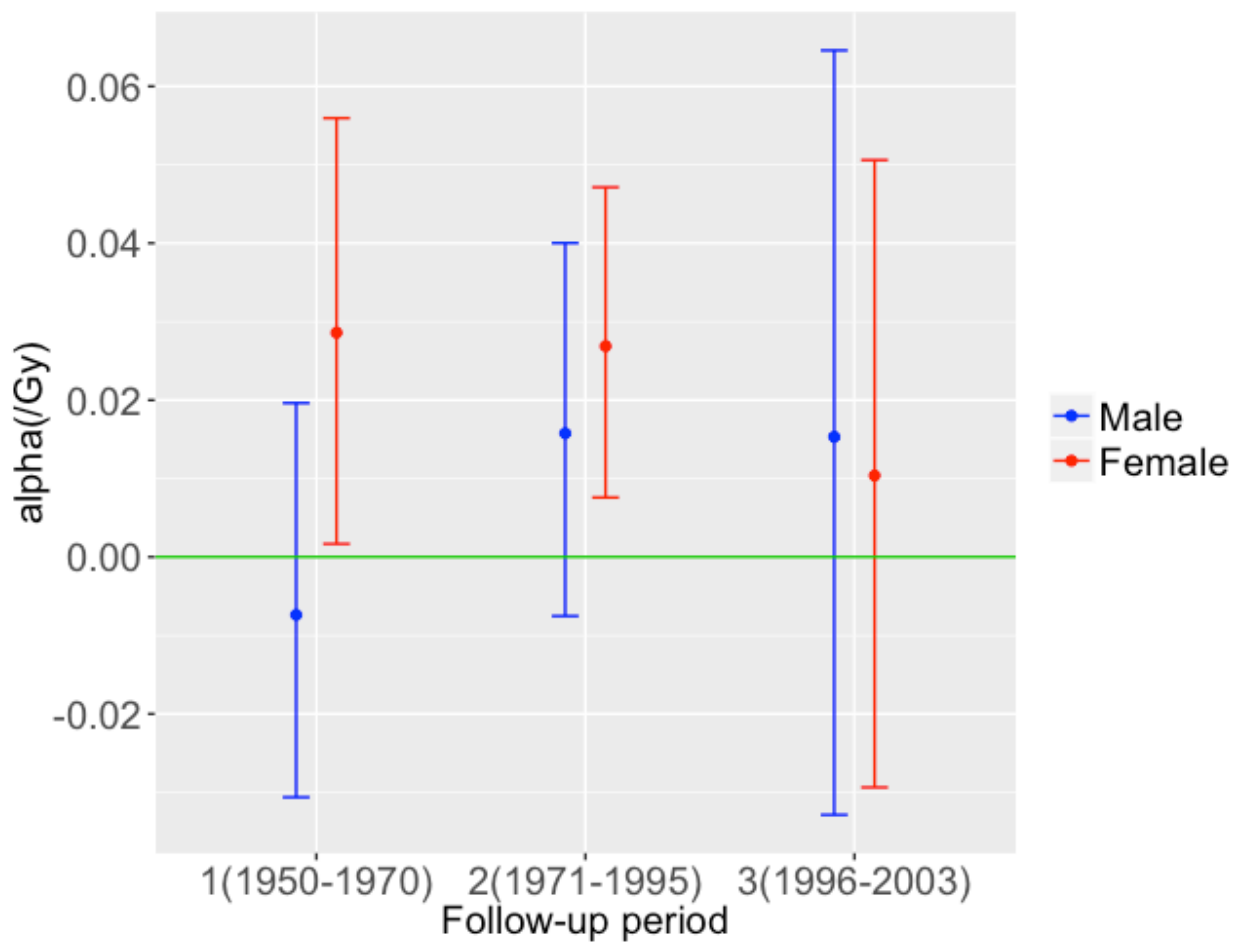


Fig3-21 Comparison of estimated parameter “ α ”
(Sex, Follow-up period)

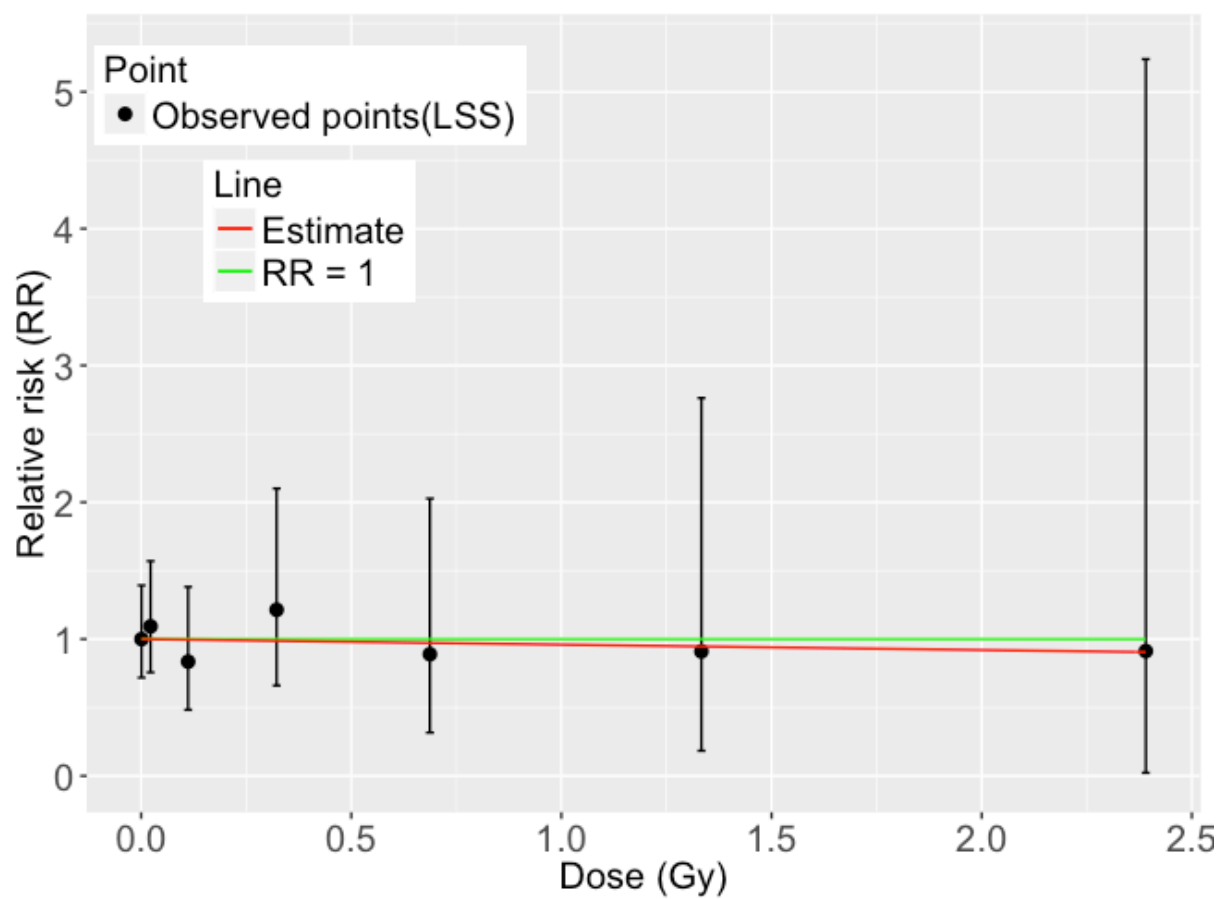


Fig3-22 Radiation dose-response for death
from IHD at age of 72
(Male, Follow-up period: 1950-1970)

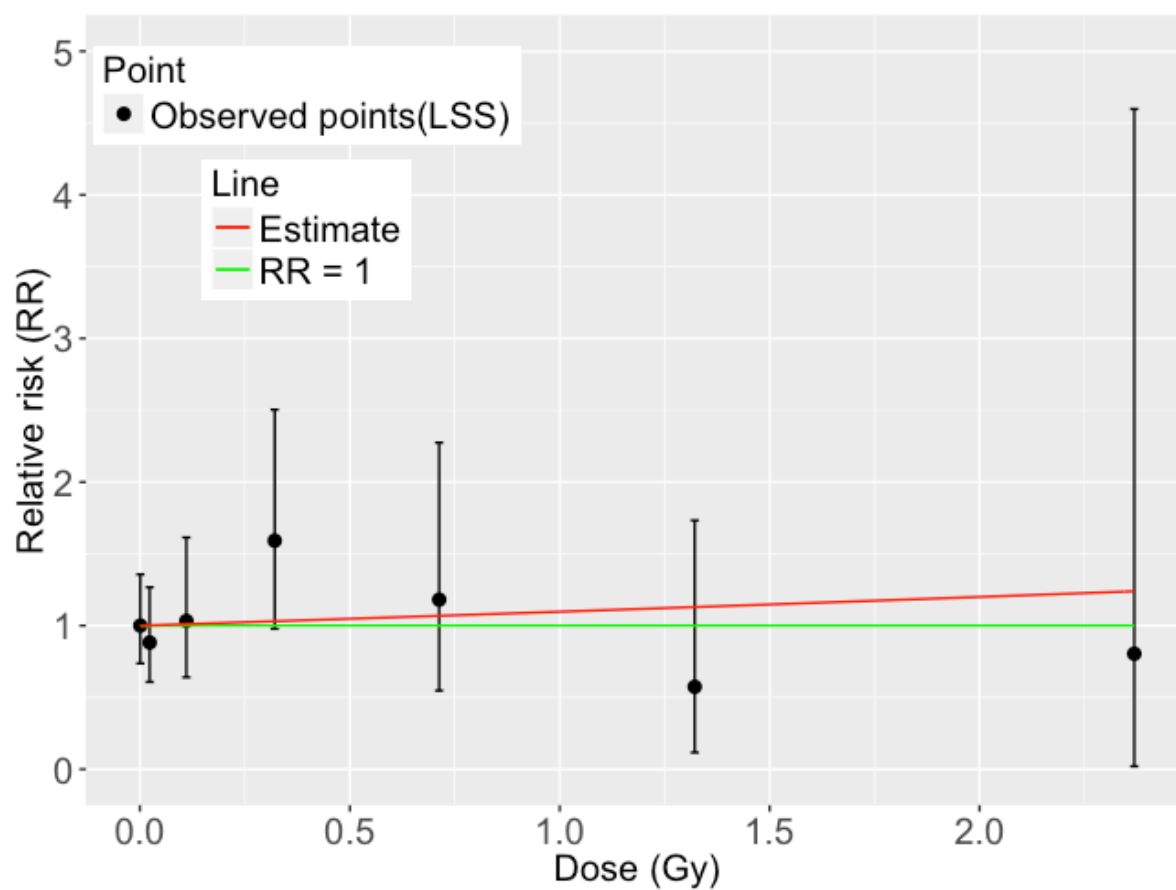


Fig3-23 Radiation dose-response for death
from IHD at age of 72
(Male, Follow-up period: 1971-1995)

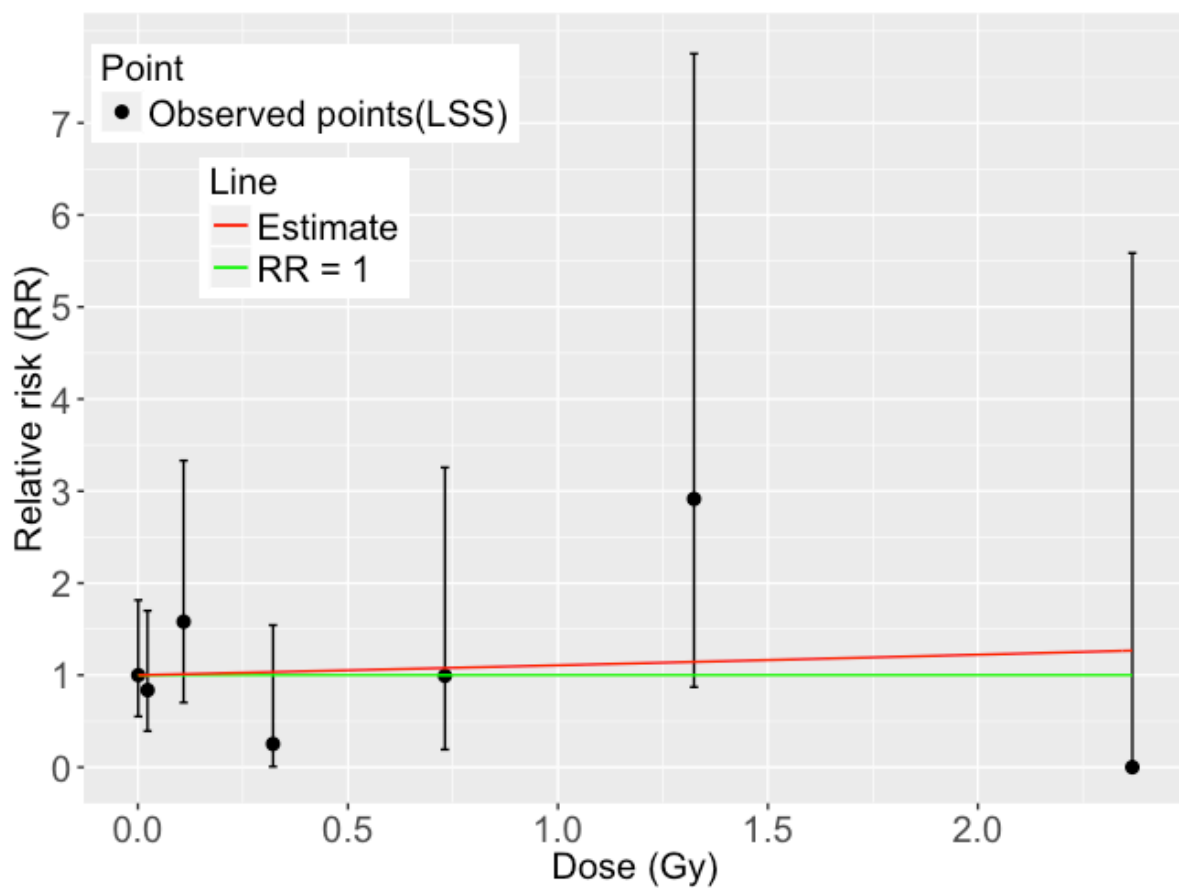


Fig3-24 Radiation dose-response for death
from IHD at age of 72
(Male, Follow-up period: 1996-2003)

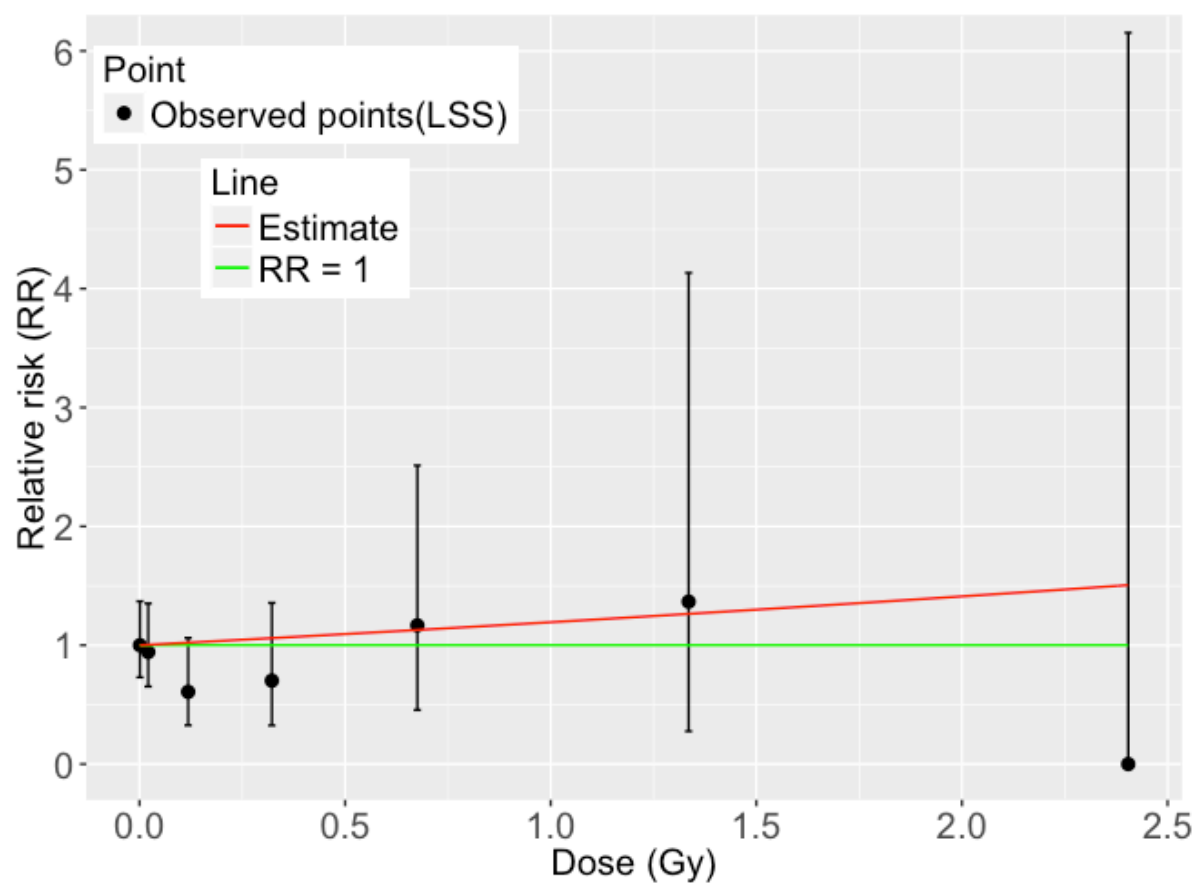


Fig3-25 Radiation dose-response for death
from IHD at age of 72
(Female, Follow-up period: 1950-1970)

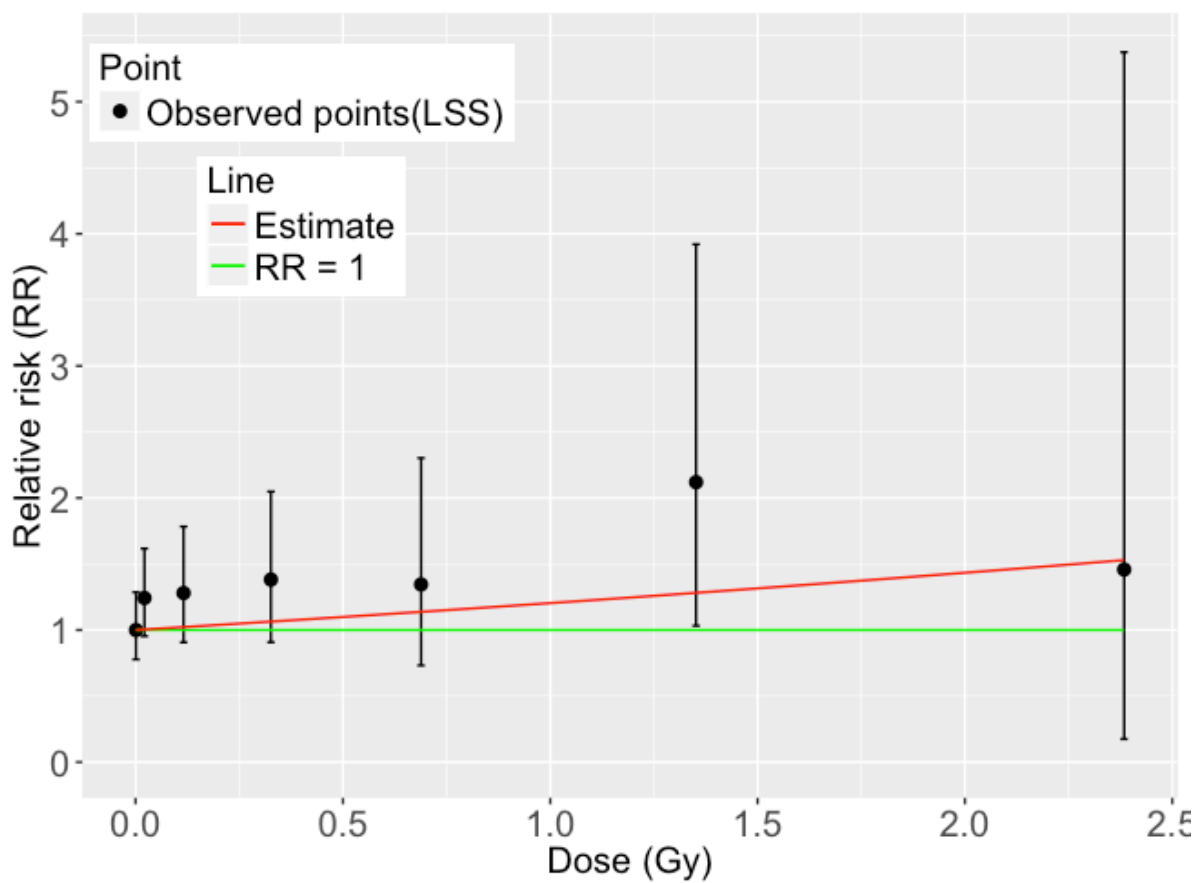


Fig3-26 Radiation dose-response for death
from IHD at age of 72
(Female, Follow-up period: 1971-1995)

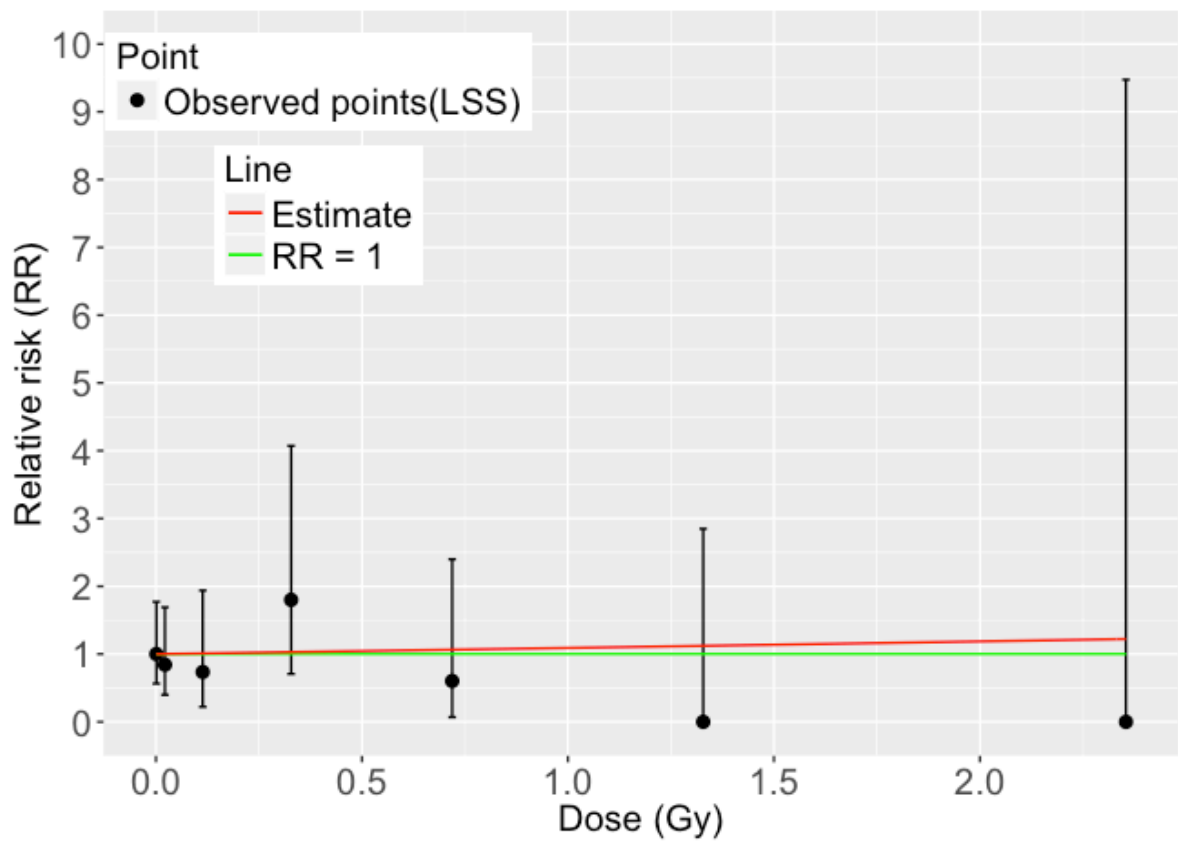


Fig3-27 Radiation dose-response for death
from IHD at age of 72
(Female, Follow-up period: 1996-2003)

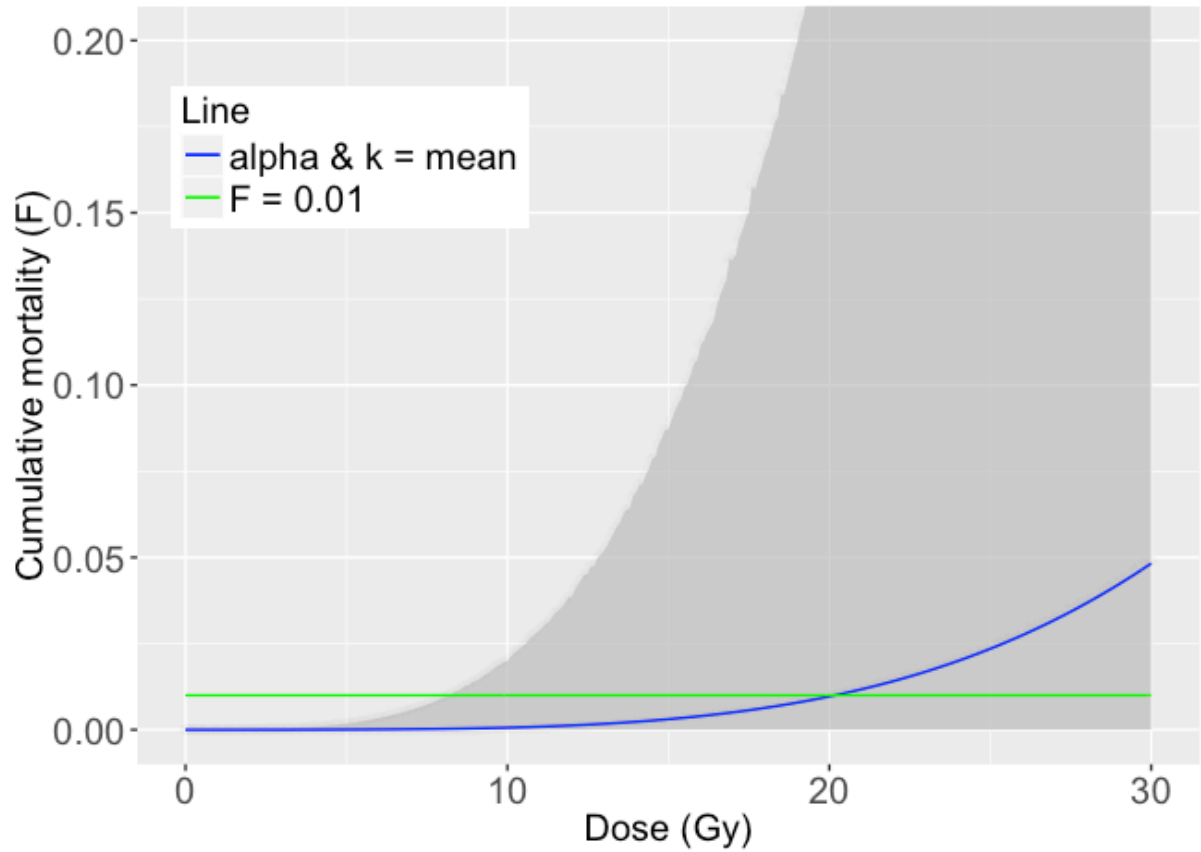


Fig3-28 Estimated dose response for IHD death
under the assumption that radiation is a
sole cause of the disease
(Male, Follow-up period: 1971-1995)

Blue line shows the estimated dose-response curve,
and the shaded area represents 95% prediction
interval. The green line shows 1% mortality.

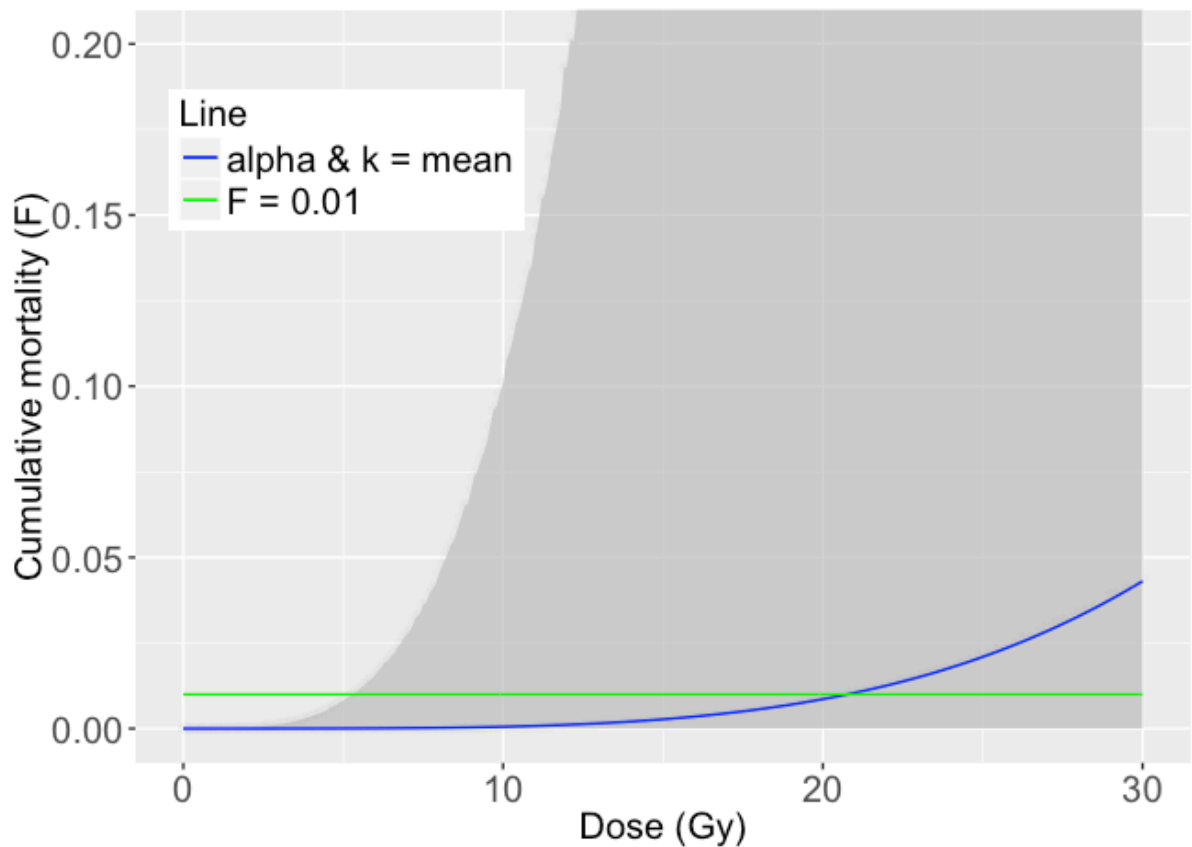


Fig3-29 Estimated dose response for IHD death
under the assumption that radiation is a
sole cause of the disease

(Male, Follow-up period: 1996-2003)

Blue line shows the estimated dose-response curve,
and the shaded area represents 95% prediction
interval. The green line shows 1% mortality.

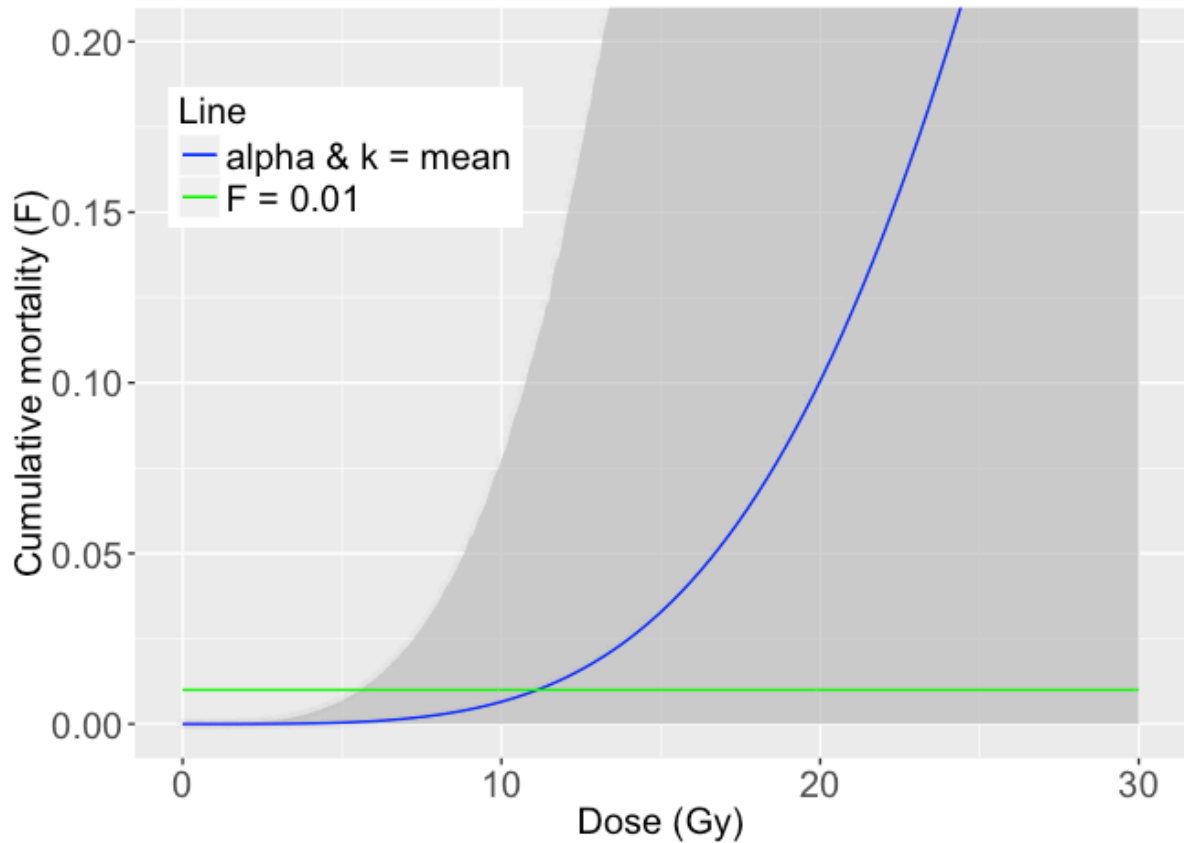


Fig3-30 Estimated dose response for IHD death
under the assumption that radiation is a
sole cause of the disease

(Female, Follow-up period: 1950-1970)

Blue line shows the estimated dose-response curve,
and the shaded area represents 95% prediction
interval. The green line shows 1% mortality.

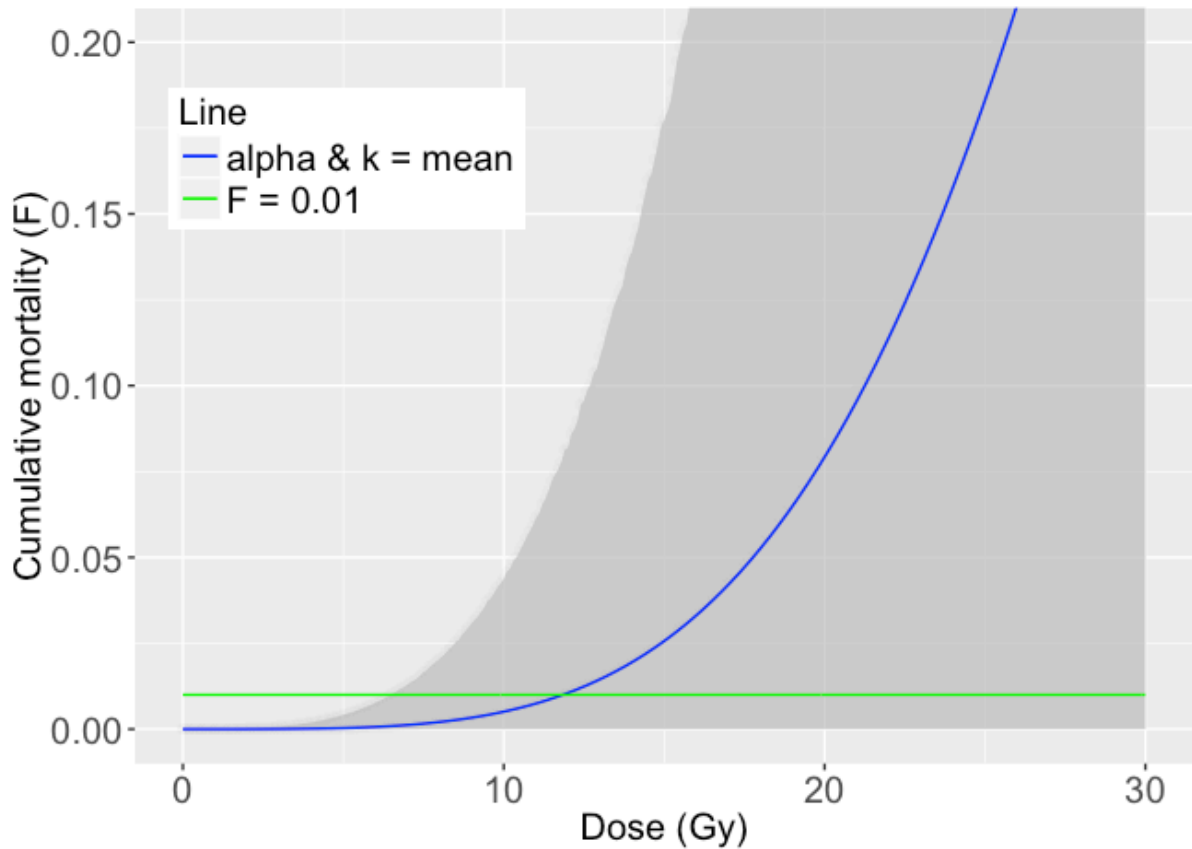


Fig3-31 Estimated dose response for IHD death
under the assumption that radiation is a
sole cause of the disease

(Female, Follow-up period: 1971-1995)

Blue line shows the estimated dose-response curve,
and the shaded area represents 95% prediction
interval. The green line shows 1% mortality.

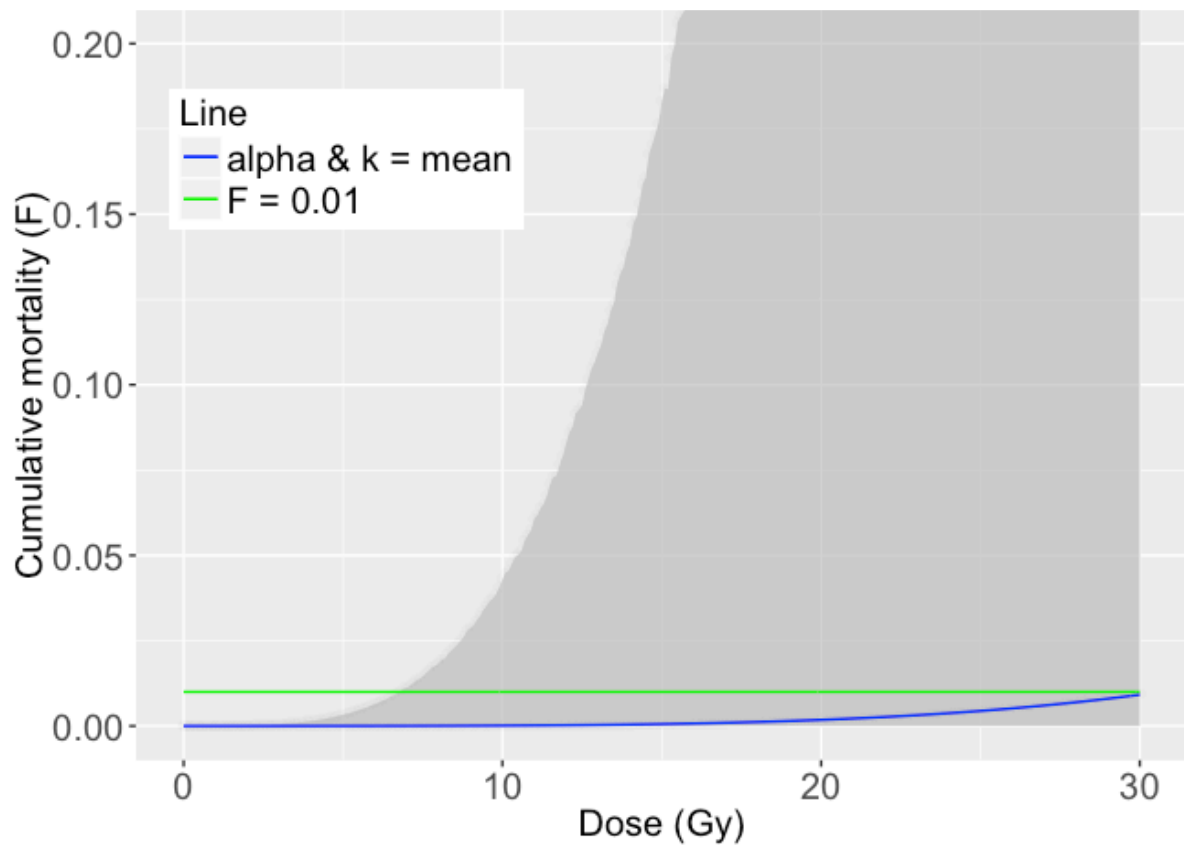


Fig3-32 Estimated dose response for IHD death
under the assumption that radiation is a
sole cause of the disease

(Female, Follow-up period: 1996-2003)

Blue line shows the estimated dose-response curve,
and the shaded area represents 95% prediction
interval. The green line shows 1% mortality.

Table 3-1 Number of participants

Characteristics	Male(No)	Female(No)	Total(No)
Population	35,687	50,924	86,611
IHD	3,261	5,202	8,463
City			
Hiroshima	23,964	34,530	58,494
Nagasaki	11,723	16,394	28,117
Weighted colon radiation dose(Gy)			
<0.005	15,951	22,558	38,509
0.005-	10,268	14,901	25,169
0.05-	4,456	6,310	10,766
0.2-	2,482	3,874	6,356
0.5-	1,414	2,010	3,424
1-	813	950	1,763
≥2	303	321	624
Calenderyear (Follow-up)		IHD(No)	
1950-1970	1,003	1,081	2,084
1971-1995	1,865	3,150	5,015
1996-2003	393	971	1,364

Table 3-2 Estimated value of parametas of Gompertz's law (each Sex & Follow-up period)

Follow-up	a		b	
	Baseline mortality (95%CI)		Senescent component (95%CI)	
	Male	Female	Male	Female
1 (1950-1970)	-11.4518 (-11.9329 ~ -10.9707)	-12.6331 (-13.1288 ~ -12.1373)	0.0913 (0.0842 ~ 0.0983)	0.1018 (0.0947 ~ 0.1088)
2 (1971-1995)	-13.1389 (-13.589 ~ -12.6888)	-15.1477 (-15.5836 ~ -14.7118)	0.1137 (0.1078 ~ 0.1195)	0.1338 (0.1285 ~ 0.1392)
3 (1996-2003)	-12.9839 (-13.9838 ~ -11.984)	-16.285 (-17.154 ~ -15.416)	0.1034 (0.0904 ~ 0.1164)	0.1406 (0.1304 ~ 0.1507)

Tabel 3–3 Estimated value of Parameter alphah & k (each Sex)

Sex	mean	sd	2.5%	25.0%	50.0%	75.0%	97.5%
Male	0.0066	0.0087	–0.0101	0.0007	0.0066	0.0124	0.0239
Female	0.0249	0.0075	0.0104	0.0198	0.0248	0.0299	0.0398
k	4.1341	0.6206	2.9285	3.7167	4.128	4.553	5.3615

Tabel 3–4 Estimated value of Parameter alphah & k (each Sex & Follow–up period group)

Sex	Follow–up periods	mean	sd	2.5%	25.0%	50.0%	75.0%	97.5%
Male	1 (1950–1970)	–0.0074	0.0130	–0.0306	–0.0166	–0.0081	0.0010	0.0196
	2 (1971–1995)	0.0158	0.0121	–0.0075	0.0077	0.0157	0.0238	0.0400
	3 (1996–2003)	0.0153	0.0247	–0.0329	–0.0013	0.0152	0.0317	0.0646
Female	1 (1950–1970)	0.0286	0.0138	0.0017	0.0190	0.0285	0.0378	0.0559
	2 (1971–1995)	0.0269	0.0100	0.0076	0.0201	0.0268	0.0335	0.0471
	3 (1996–2003)	0.0104	0.0205	–0.0294	–0.0037	0.0103	0.0243	0.0506
	k	4.0175	0.5863	2.8888	3.6215	4.0094	4.4054	5.1916

Table3–5 Threshold dose of radiation for IHD death estimated with Radiation risk model (alpha & k is best estimated value) (Gy)

Follow-up periods	Male	Female
1 (1950–1970)	–	11.1302
2 (1971–1995)	20.1783	11.8427
3 (1996–2003)	20.7710	30.6563

Table3–6 Threshold dose of radiation for IHD death estimated with Radiation risk model (alpha & k is 95 percentile value) (Gy)

Follow-up periods	Male	Female
1 (1950–1970)	–	5.5~5.6
2 (1971–1995)	8.2~8.3	6.4~6.5
3 (1996–2003)	5.3~5.4	6.7~6.8

データの引用元

[原爆被爆者 寿命調査データ]

公益財団法人放射線影響研究所 寿命調査 循環器疾患死亡率データ、1950-2003 (2017年1月25日検索)

<http://www.rerf.jp/library/dl/lsscvd10.html>

引用文献

Azizova T. V, Grigoryeva E. S, Haylock R. G. E, Pikulina M. V, Moseeva M. B. (2015). Ischaemic Heart Disease Incidence and Mortality in an Extended Cohort of Mayak Workers First Employed in 1948-1982. The British Journal of Radiology 88(1054): 20150169.

Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, et al. (2009). Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Middle-Aged and Elderly Japanese Men. Circulation Journal 73(3): 549-553.

厚生労働省. 人口動態統計心疾患の病類別にみた性・年次別死亡数・百分率・粗死亡率及び年齢調整死亡率（人口10万対）の年次推移(2017年1月4日検索).

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001158057>

Mulrooney D.A, Yeazel M.W, Kawashima T, Mertens A.C, Mitby P, Stovall M, et al. (2009). Cardiac Outcomes in a Cohort of Adult Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: Retrospective Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. BMJ 339: b4606.

Ozasa K, Takahashi I, and Grant E.J. (2016). Radiation-Related Risks of Non-Cancer Outcomes in the Atomic Bomb Survivors. Annals of the ICRP Proceedings of the Third International Symposium on the System of Radiological Protection: 253-261.

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M et al. (2010). Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950-2003. BMJ 340: b5349.

第 4 章 虚血性心疾患死亡に関するベースラインリスクの異なる集団における、放射線被ばくに伴う虚血性心疾患死亡リスクの推定

4-1 概要

第 1 章、第 2 章を踏まえ、第 3 章では、虚血性心疾患 (Ischemic heart disease: IHD) 死亡のハザード率 (ベースラインリスク) を表す関数へ放射線の影響を加えた放射線リスクモデルを構築し、原爆被爆者のデータと本研究で提案した放射線リスクモデルをフィッティングすることにより、推定したパラメータを用いて、IHD 死亡に対する放射線の相対リスクを推定した。その結果、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曲線はしきい線量のない曲線であらわすことができた。

一方、放射線防護上の影響区分としての、確定的影響は、放射線単独の影響によって当該事象が発生する確率がどのように変化するかを線量反応関係として見ている。第 3 章では、この前提に立って、放射線による IHD 死亡への影響を見るために、推定したパラメータを用いて、放射線単独の影響による IHD 累積死亡率を推定した。その結果、放射線単独の影響による IHD 累積死亡率の線量反応曲線はしきい線量のある曲線で示すことができた。

放射線被ばくに伴う IHD のリスクを推定するためには、IHD による死亡のベースラインを考慮したモデルが医学生物学的視点からも、第 3 章で提案した放射線リスクモデルを用いた推定からも妥当であることが示唆された。

そこで、本章では、IHD 死亡に対する放射線の影響に関する放射線防護上の取り扱いについて、第 3 章で提案した放射線リスクモデル、算定したパラメータ (α および k)、および日本とアメリカの人口動態統計データを用いてシミュレーションし、検討することとした。

4-2 方法

本章では、2010 年日米の人口動態統計データを用いて以下の事項についてシミュレーションを行った。

- ① 全死因データおよび IHD 死亡データを用いて、ベースラインとなる IHD 死亡の生涯リスクの算定
- ② 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡発現に関する時間分布
- ③ 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡生涯リスクおよび放射線による生涯寄与リスクの算定
- ④ 生涯寄与リスクの検出に必要なサンプルサイズ(人数)の算定
- ⑤ 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡の過剰相対リスク (Excess relative risk: ERR)の算定

4-2-1 シミュレーションに用いた人口動態統計データおよびパラメータ (α および k)

1) 人口動態統計データ

シミュレーションには以下の人口動態統計データ(第2章で用いたデータと同一)を用いた。

日本: 2010 年の年齢階級別全死因および IHD(ICD コード: I20-I25)による死亡データおよび、年齢階級別人口は、総務省統計局が公表している人口動態調査データ。

アメリカ: 2010 年の年齢階級別全死因および IHD(ICD コード: I20-I25)による死亡データは、アメリカ疾病予防管理センターが Wide-ranging Online Data for Epidemiologic Research (WONDER) 上で公表しているデータ、年齢階級別人口は、アメリカ国勢調査局が公表しているデータ。

2) パラメータ (α および k)

第3章ではパラメータ α (放射線リスクモデルにおける線量 D の係数)の推定値を、3つの診断時期ごとに求めた。本章では、1995 年に実施された死亡診断書の変更に伴う診断名の影響を考慮し、男女ともに診断時期グループ 3(1996~2003 年)の α の値を用いることとした。

3) シミュレーションにおける留意点

日米の人口動態統計データおよびパラメータ(α)には以下に示す特徴があることに留意する必要がある。

- ・ 2010 年の平均年齢は日本：45 歳、アメリカ：37 歳である
- ・ シミュレーションで用いるパラメータ α の値は、診断時期グループ 3 (1996～2003 年) のものであり、診断時期グループ 3 の集団は 50 歳以上の年齢層からなる
- ・ 全死因および IHD による死亡のデータを Gompertz' s law にフィッティングした際、40 歳以上では Gompertz' s law によって近似できる (Fig4-1, 4-2)。

これらを考慮し、本章においては被ばく時年齢を 40 歳としてシミュレーションを行った。

各シミュレーションの方法について以下に述べる。

4-2-2 生涯リスクモデルの導出

ベースラインに依存した被ばく後の生涯リスクを算定するために、非被ばく者の生存率の加齢に伴う変化を算定する必要がある。

ここで、年齢 x における生存率を $S(x)$ 、死亡のハザード率を $h(x)$ とすると、ハザード率 $h(x)$ は

$$h(x) = -\frac{1}{S(x)} * \frac{ds}{dx} \cdot \cdot \cdot \textcircled{1}$$

と表すことができる。

① 式の両辺を年齢 t_0 から t まで積分すると ($t_0 < t$)、

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t h(x) dx &= -\int_{t_0}^t \frac{1}{S} * dS \\ \int_{t_0}^t h(x) dx &= \log S(t_0) - \log S(t) \\ S(t) &= \exp\left(\log S(t_0) - \int_{t_0}^t h(x) dx\right) \end{aligned}$$

$$S(t) = S(t_0) \exp\left(-\int_{t_0}^t h(x) dx\right) \cdot \cdot \cdot \textcircled{2}$$

と表すことができ、年齢 t における生存率 $S(t)$ は年齢 t_0 における生存率 $S(t_0)$ および、全死因によるハザード率を年齢 t_0 から t まで積分

した値によって導出できる。

さらに、 $x \geq t_0$ において、Gompertz' s law で全死因による死亡のハザード率を表すことができるとした場合、

$$h(x) = \exp(a_{All} + b_{All}x) \cdot \cdot \cdot \quad (3)$$

と表すことができる。この時 a_{All} 、 b_{All} は定数である。

式③を式②に代入すると、生存率 $S(t)$ は

$$\begin{aligned} S(t) &= S(t_0) \exp\left(-\int_{t_0}^t \exp(a_{All} + b_{All}x) dx\right) \\ &= S(t_0) \exp\left(\left[\frac{\exp(a_{All} + b_{All}x)}{b_{All}}\right]_{t_0}^t\right) \\ &= S(t_0) \exp\left(\frac{\exp(a_{All} + b_{All}t)}{b_{All}} - \frac{\exp(a_{All} + b_{All}t_0)}{b_{All}}\right) \end{aligned}$$

となる。

ここで、年齢 t における IHD による死亡のハザード率が $h_{IHD}(t)$ であるとする、年齢 t_0 に達した者がその後の生涯で IHD によって死亡する確率 F_{IHD} は、

$$\begin{aligned} F_{IHD} &= \int_{t_0}^{t_{\max}} h_{IHD}(t) \frac{S(t)}{S(t_0)} dt \\ &= \int_{t_0}^{t_{\max}} h_{IHD}(t) \left(\frac{\exp(a_{All} + b_{All}t)}{b_{All}} - \frac{\exp(a_{All} + b_{All}t_0)}{b_{All}} \right) dt \cdot \cdot \cdot \quad (4) \end{aligned}$$

と表すことができる。この時 $t_{\max}$ は最大寿命である。

④式の $h_{IHD}(t)$ に第 3 章で導出した、放射線リスクモデルを代入することによって、放射線被ばくによる影響を加味した場合の生涯 IHD 死亡確率が算定できる。

④式では、Gompertz' s law で全死因による死亡のハザード率を表すことができることを前提にしている。そこで、40 歳以上の年齢階級別 (5 歳間隔) の人口および死亡数のデータを用いて、第 2 章と同様の方法で全死因の死亡ハザード率および、IHD 死亡ハザード率を算定し、さらに、算定した全死因および IHD の死亡ハザード率を Gompertz' s law で近似することができるか検討するため、ポアソン回帰分析を行った。その結果を Fig4-1~2 に示す。Fig4-1~2 から、40 歳以上のデータにおいて、Gompertz' s law で全死因による死亡の

ハザード率を近似できると判断した。そのため、以降のシミュレーションは、式④を用いて行った。

4-2-3 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡発現に関する時間分布の算定方法

式④を用いて、被ばく線量を 0、0.1、0.5、1Gy と変化させた場合の IHD による死亡確率の年齢による変化を検討した。

式④には、4-2-2 の方法で算定した日米男女それぞれのパラメータ (a_{A11} 、 b_{A11} 、 a 、 b) と第 3 章で導出した男女の診断時期グループ 3 (1996～2003 年) の α および k を代入した。

上記の数値を代入したのち、線量ごとに、 $t_0=40$ 、 $t_{max}=110$ の区間の IHD 死亡の分布を作図した。

4-2-4 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡生涯リスクおよび生涯寄与リスクの算定方法

1) IHD 死亡生涯リスクの算定

式④を用いて、被ばく線量を 0、0.1、0.5、1Gy と変化させた場合の、IHD によって生涯死亡する確率を検討した。

式④には、4-2-2 の方法で算定した日米男女それぞれのパラメータ (a_{A11} 、 b_{A11} 、 a 、 b) と第 3 章で算定した男女の診断時期グループ 3 (1996～2003 年) の α および k を代入した。

上記数値を代入したのち、式④を $t_0=40$ 、 $t_{max}=150$ の区間で積分し、IHD で 40 歳以降に死亡する確率 (生涯リスク) を各被ばく線量で算定した。

2) IHD 死亡生涯寄与リスク

40 歳で放射線に被ばくした場合に、IHD で生涯死亡する確率が放射線によってどれだけ増加したかを表す生涯寄与リスクを算定した。

IHD に対する放射線の生涯寄与リスクは、各線量 (0.1、0.5、1Gy) を被ばくした際の IHD による生涯リスクから、ベースラインである非被ばく群 (被ばく線量 0Gy) の IHD の生涯リスクを差し引いた値である。

4-2-5 生涯寄与リスクの検出に必要なサンプルサイズの算定方法

IHD に対する放射線の生涯寄与リスクを検出するために必要となる集団のサンプルサイズを算定した。サンプルサイズは、以下の方法で導出した式を用いて算定した。

1) サンプルサイズを算定する式の導出

本章では、IHD に対する放射線の影響のエンドポイントを IHD による死亡の有無としていることから、IHD による死亡の発生数は二項分布 $B(n, p)$ で表すことができる。この時、 n は標本数(サンプル数)、 p は発生確率である。

二項分布 $B(n, p)$ は、 n が十分に大きい時、 $N(np, np(1-p))$ の正規分布に近づく。この時、 np は平均、 $np(1-p)$ は分散である。したがって、IHD の死亡数は $N(p, p(1-p)/n)$ に従うとみなすことができる。

それぞれ n_1 、 n_2 の標本数からなる 2 つの群(集団)があり、第 1 群では、観察数 n_1 のうち r_1 に、第 2 群では観察数 n_2 のうち r_2 に IHD 死亡が認められたものとする、それぞれの群の IHD の死亡確率は、

$$p_1 = \frac{r_1}{n_1}, \quad p_2 = \frac{r_2}{n_2}$$

であり、両群を合わせた時に IHD によって死亡した者の比率を p とすると、

$$p = \frac{r_1 + r_2}{n_1 + n_2}$$

と表すことができる。

第 1 群と第 2 群に差がないとすれば、 n_1 および n_2 の標本を独立に観察した時、IHD によって死亡した者の比率はそれぞれ、

$$N\left(p, \frac{p(1-p)}{n_1}\right), \quad N\left(p, \frac{p(1-p)}{n_2}\right)$$

に従うと考えられる、その場合、両群の差は

$$N\left(0, \frac{p(1-p)}{n_1} + \frac{p(1-p)}{n_2}\right)$$

に従う。

観測した値を次のように標準化すると、この統計量は標準正規分布 $N(0, 1)$ に従う。

$$\frac{p_2 - p_1}{\sqrt{\frac{p(1-p)}{n_1} + \frac{p(1-p)}{n_2}}} = \frac{p_2 - p_1}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \cdots \textcircled{5}$$

このことから、有意水準を θ とする場合、片側検定であれば

$$\frac{|p_2 - p_1|}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \geq z_{1-\theta} \cdots \textcircled{6}$$

を満たす時、有意差ありと判断できる。この時、 Z_x は標準正規分布の累積分布関数 F に対して $F(Z_x) = x$ となる値である。

次に、第 1 群と第 2 群に差がある場合には、IHD によって死亡した者の比率はそれぞれ、

$$N\left(p_1, \frac{p_1(1-p_1)}{n_1}\right), \quad N\left(p_2, \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}\right)$$

に従うと考えられ、両群の差は

$$N\left(p_1 - p_2, \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}\right)$$

に従う。⑥式は

$$|p_2 - p_1| \geq z_{1-\theta} * \sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} \cdots \textcircled{7}$$

と表すことができ、 p_1 と p_2 の差が境界値である⑦式右辺以上である時に有意差ありと判断する。この時同時に、検出力が β 以上(第 2 種の過誤を犯す確率が $1-\beta$ 以下)であるためには、両群に差があると仮定した場合の p_1 と p_2 の累積分布関数に関して、この境界値における値が、 $1-\beta$ 以下である必要がある。つまり、

$$|p_2 - p_1| + z_{1-\beta} * \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}} \geq z_{1-\theta} * \sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

を満たす必要がある。

ここで、第 1 群と第 2 群の標本数が同じであり、 $n_1=n_2=n$ とすると次式が得られる。

$$|p_2 - p_1| + z_{1-\beta} * \sqrt{\frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{n}} \geq z_{1-\theta} * \sqrt{\frac{2p(1-p)}{n}}$$

$$|p_2 - p_1| \geq \frac{z_{1-\theta} * \sqrt{2p(1-p)} - z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{\sqrt{n}}$$

$$n \geq \left(\frac{z_{1-\theta} * \sqrt{2p(1-p)} - z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_2 - p_1} \right)^2 \cdot \cdot \cdot \textcircled{8}$$

本研究では、必要最小サンプルサイズの算定にあたり、有意水準 θ を 5%、検出力 β を 80% とし、式⑧の p_1 には非被ばく群の生涯リスクを、 p_2 には被ばく線量ごと (0.1、0.5、1Gy) に算定した生涯リスクを代入し、 p には $(p_1 + p_2)/2$ を代入した。

4-2-6 40 歳で被ばくした場合の 70 歳時点における IHD 死亡の過剰相対リスク (ERR) の算定

日米のデータを用いて、ベースラインリスクが異なる集団で、被ばく線量の変化に伴う過剰相対リスク (Excess relative risk: ERR) の変化を検討した。

ERR の算定には、第 3 章で導出した相対リスクの算定式である式⑬から 1 を引いた次式を用いた。

$$ERR = \left(1 + \left(\frac{b}{\exp(a+bt) - \exp(a)} \right)^{\frac{1}{k}} \alpha D \right)^{k-1} - 1 \cdot \cdot \cdot \textcircled{9}$$

式⑨のパラメータには 4-2-2 の方法で算定した日米男女それぞれのパラメータ (a 、 b) と第 3 章で導出した男女の診断時期グループ 3 (1996～2003 年) の α および k を代入した。

4-3 結果

4-3-1 日米 40 歳以上の全死因の致死ハザード率を表す Gompertz' s law のパラメータ推定値

日米 40 歳以上の男女において、全ての死因による致死ハザード率を Gompertz' s law で近似して求めたパラメータ (a_{All} 、 b_{All}) の推定値を Table4-1 に示す。

1) a_{All} (Baseline mortality)

男性では

日本 -11.1220 (-11.1393 ~ -11.1047)

アメリカ -9.9198 (-9.9303 ~ -9.9094)

女性では

日本 -13.0606 (-13.0822 ~ -13.0391)

アメリカ -10.8761 (-10.8873 ~ -10.8648)

であった(95%信頼区間)。

日米の同性間のパラメータ (a_{All}) を比較すると、男女ともにアメリカが高く、日米間で同性の 95%信頼区間が重なることはなかった。

2) b_{All} (Senescence component)

男性では、

日本 0.1030 (0.1028 ~ 0.1033)

アメリカ 0.0895 (0.0894 ~ 0.0897)

女性では、

日本 0.1190 (0.1187 ~ 0.1192)

アメリカ 0.0971 (0.0970 ~ 0.0972)

であった(95%信頼区間)。

日米の同性間のパラメータ (b_{All}) を比較すると、男女ともに日本が高く、日米間で同性の 95%信頼区間が重なることはなかった。

4-3-2 日米 40 歳以上の IHD による致死ハザード率を表す Gompertz' s law のパラメータ推定値

日米 40 歳以上の男女において、IHD による致死ハザード率を Gompertz' s law で近似した。パラメータ (a、b) の推定値を Table4-2 に示す。

1) a Baseline mortality

男性では

日本 -13.0410 (-13.1042 ~ -12.9778)

アメリカ -12.1671 (-12.1926 ~ -12.1416)

女性では、

日本 -16.2347 (-16.3233 ~ -16.1461)

アメリカ -14.5139 (-14.5483 ~ -14.4796)

であった (95%信頼区間)。

日米の同性間のパラメータ (a) を比較すると、男女ともにアメリカが高く、日米間で同性の 95%信頼区間が重なることはなかった。

2) b Senescence component

男性では

日本 0.0931 (0.0922 ~ 0.0939)

アメリカ 0.0967 (0.0964 ~ 0.0970)

女性では

日本 0.1238 (0.1228 ~ 0.1249)

アメリカ 0.1182 (0.1178 ~ 0.1186)

であった (95%信頼区間)。

日米の同性間のパラメータ (b) を比較すると、男性はアメリカが高く、女性は日本人が高かった。日米間で同性の 95%信頼区間が重なることはなかった。

4-3-3 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡リスクの発現時間分布

40 歳で 0.1、0.5、1 Gy 被ばくした場合、被ばくによって IHD による死亡のリスクが経時的にどのように変化するか検討した。結果を Fig4-3～6 に示す。

IHD による死亡のリスクのピークは非被ばく者(被ばく線量 = 0Gy)と被ばく者で同じ年齢であった。それぞれ IHD による死亡のリスクのピークは、日米の男性で約 85 歳、日本人女性で約 92 歳、アメリカ人女性で約 90 歳であった。

同じ年齢の非被ばく群と比べて、被ばく群の IHD による死亡のリスクが最も高くなる年齢は、男女、国、被ばく線量によらず、IHD による死亡のベースラインリスクがピークに達する年齢であった。

4-3-4 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡生涯リスクと生涯寄与リスク

40 歳で 0.1、0.5、1 Gy 被ばくした場合の IHD 死亡生涯リスクおよび生涯寄与リスクを検討した。結果を Table4-3～4 に示す。

日本人男性の IHD 死亡生涯リスクは非被ばく群で 0.0660 であり、0.1、0.5、1 Gy 被ばくした群でそれぞれ、0.0667、0.0697、0.0735 であった。生涯寄与リスクは 0.0007、0.0037、0.0075 であった。

アメリカ人男性の IHD 死亡生涯リスクは非被ばく群で 0.1857 であり、0.1、0.5、1 Gy 被ばくした群でそれぞれ、0.1872、0.1935、0.2015 であった。生涯寄与リスクは 0.0015、0.0078、0.0158 であった。

日本人女性の IHD 死亡生涯リスクは非被ばく群で 0.0640 であり、0.1、0.5、1 Gy 被ばく群でそれぞれ、0.0644、0.0664、0.0689 であった。生涯寄与リスクは 0.0005、0.0024、0.0049、であった。

アメリカ人女性の IHD 死亡生涯リスクは非被ばく群で 0.1545 であり、0.1、0.5、1 Gy 被ばく群でそれぞれ、0.1554、0.1591、0.1638 であった。生涯寄与リスクは 0.0009、0.0046、0.0093 であった。

被ばく線量の増加に伴って、IHD 死亡生涯寄与リスクも増加した。

また、いずれの被ばく線量においても、アメリカ人男性の生涯寄与リスクが最も高く、日本人女性の生涯寄与リスクが最も低かった。

4-3-5 生涯寄与リスク検出に必要なサンプルサイズ

40 歳で 0.1、0.5、1 Gy 被ばくした場合の IHD 死亡生涯寄与リスクを統計的に検出するために必要な最小サンプルサイズを検討した。結果を Table4-3～4 に示す。

被ばく線量が 0.1、0.5、1 Gy の場合、IHD 死亡生涯寄与リスクを検出するために必要な最小サンプルサイズは日本人男性でそれぞれ 1,465,989 人、57,968 人、14,290 人であった。アメリカ人男性でそれぞれ 791,633 人、31,297 人、7,711 人であった。日本人女性ではそれぞれ 3,203,927 人、127,018 人、31,408 人であった。アメリカ人女性ではそれぞれ 1,962,675 人、77,850 人、19,260 人であった。

いずれの集団でも、被ばく線量の増加に伴って、検出に必要な最小サンプルサイズは減少していた。

また、同じ被ばく線量で比較すると、最小サンプルサイズが最も大きかったのは日本人女性であり、最小サンプルサイズが最も小さかったのはアメリカ人男性であった。

4-3-6 70 歳時点の過剰相対リスク

40 歳で被ばくした場合の、70 歳における過剰相対リスクを検討した。結果を Fig4-7～8、Table4-5 に示す。

IHD の 1Gy あたりの過剰相対リスクは、日本人男性で 0.1357、アメリカ人男性で 0.1276 であった。また、日本人女性で 0.1024、アメリカ人女性で 0.0896 であった。

日米いずれの男女においても、線量に伴う過剰相対リスクの変化は、曲線で示されたが、しきい線量は見られなかった。

4-4 考察

本章では、第 3 章で導出した放射線リスクモデル、パラメータ (α および k) と、2010 年日米の人口動態統計データを用いて以下の事項についてシミュレーションを行い、各条件の結果を算定した。

- ・ 全死因データおよび IHD 死亡データを用いて、ベースラインとなる全死因および IHD の生涯リスク
- ・ 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡発現に関する時間分布
- ・ 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡の生涯リスクおよび生涯寄与リスク
- ・ 生涯寄与リスクの検出に必要なサンプルサイズ (人数)
- ・ 40 歳で被ばくした場合の IHD 死亡の過剰相対リスク (Excess relative risk: ERR)

本章で算定した結果をもとに、以下の考察を行う。

4-4-1 IHD のベースラインリスクが異なる集団の放射線の影響を表す情報 (しきい線量、ERR)

本章では、IHD のベースラインリスクが異なる日米の人口動態統計のデータを用いて、放射線による影響を表す情報 (しきい線量、ERR) を算定した。

その結果、

- ① しきい線量は、IHD 死亡の生涯寄与リスクで表すことができ、日米男性の IHD 死亡のしきい線量は、日本人男性では 1Gy より大きく、アメリカ人の男性では、0.5Gy から 1Gy の間に存在する。
- ② 1Gy あたりの ERR は男女ともに日本の方が高い。これはアメリカの IHD 死亡のベースラインリスクが高く、放射線への被ばくによって IHD 死亡数は増加するが、ベースライン集団の死亡数が多いために、ERR としては控えめに示されることを意味している。

本研究では上記のように、IHD のような、多くのリスク要因が関連して発症する疾患において、放射線影響を表すしきい線量および ERR の値はベースラインリスクによって異なることが明らかとなった。

各国の、IHD のベースラインリスクは異なるにもかかわらず、放射

線の影響を表す情報は、国際的に利用する放射線防護の基準(各国の放射線防護基準は国際放射線防護委員会(International Commission on Radiological Protection: ICRP)が示す基準を尊重して定められている)を設定する際に用いられている。そこで、IHD を、放射線防護上どのように取り扱うかは極めて重要な点である。

4-4-2 放射線防護上の IHD の取り扱い

ICRP は、放射線防護上、放射線による健康影響を組織反応(Tissue reaction)と確率的影響(Stochastic effect)に区分している。ICRP2007 年勧告の中で、組織反応は「しきい線量と、線量の増加に伴う反応の重篤度の増加によって特徴付けられる、細胞集団の傷害」と定義されており、放射線被ばくが一定線量(しきい線量)以上の時に生じる反応であり、しきい線量の値は集団の中の 1%に反応(症状)が発生する線量とされている。一方、確率的影響は、「発生する影響の確率が、その重篤度ではなく、しきい値なしの線量の関数とみなされるような悪性疾患及び遺伝性影響」と定義されている(ICRP. 2007)。

本研究結果を踏まえ、IHD を放射線防護区分(組織反応、確率的影響)の枠組みの中で、どのように位置づけるかについて考察する。

放射線防護上の影響の区分は、放射線防護の目標を達成するために「正当化」、「最適化」、「線量制限」の判断の際に用いられる、影響の線量反応関係は線量基準(線量限度、線量拘束値など)を設定する場合に用いられる。放射線防護の目標は、「放射線利用に伴う組織反応を防止(線量限度をしきい線量以下に設定する)し、確率的影響の発生を制限(被ばくする機会、被ばくする人々の人数、被ばくする個人の線量などを制限)すること」とされている。

放射線影響の区分にあたっては、

①科学的に説明できること

②安全・安心を確保する視点から、社会的な認知が得られること

が必要とされ、確率的影響のリスク評価に関しては、基本的に人を対象にした疫学調査の結果が用いられている。

ここで、以下の諸点に着目して考察する。

1) 発症のメカニズムの視点から

がんおよび遺伝性影響に関しては、関連する臓器・組織を構成する一つの細胞に生じた変化(突然変異など)が起点となって臨床的に明らかな疾患として発症する確率現象であるとされ、確率的影響に区分されてきた。

一方、組織反応は、前述したように臓器・組織を構成する複数の細胞集団が変化(細胞死、細胞変性など)した結果発症するとされ、しきい線量がある影響とされている。

IHDは、第1章で示したように、血管内皮の変性からプラークの形成・成長、破綻の段階を経て発症する疾患であり、血管内皮細胞や免疫細胞など複数の細胞が相互にかつ持続的に作用することによって発症に至ることから、発症のメカニズムの視点からはIHDの発症機構は組織反応である。

2) 線量反応関係の視点

線量反応関係については、

- ① しきい線量のない曲線
- ② 上に凸な曲線
- ③ 下に凸な曲線
- ④ しきい線量のある曲線
- ⑤ ホルミシス効果型のモデル

の考え方がある。

現在、ICRPでは、確率的影響に関しては「しきい線量の存在しない直線性の線量反応関係 (Linear Non-Threshold: LNTモデル)」を仮定して防護基準を設定している。

IHDは、第3章で示したように、しきい線量が存在しない線量反応関係が示唆された。そのため、線量反応関係の視点では、IHDは確率的影響に区分できる。

このように、これまでの確率的影響は、発症のメカニズムと線量反応関係は一体となって考えられていた。しかし、IHDの場合、発症のメカニズムと線量反応関係は一致しない。その背景には、放射線以外のリスク要因によって見かけ上のリスクが変動することが影響する。

3) 疫学調査におけるリスクの検出可能性

シミュレーションの結果から、同じ線量に被ばくしても対象集団のベースラインリスクによって被ばくによる影響を検出するのに必要となるサンプルサイズは異なっていた。

放射線による IHD のリスクについての疫学調査は、原爆被爆者を対象とした調査以外にも、各国の放射線作業者を対象とした調査が複数報告されている。しかし、それらの報告に一貫した結果は見られていない。

その背景には、本研究のシミュレーションで明らかになったように、各集団のベースラインリスクが異なることによって、必要となるサンプルサイズが異なることが影響していると考えられる。

ベースラインリスクが低い日本のデータである広島・長崎の原爆被爆者を対象とした疫学調査の結果では、放射線による IHD のリスクについてはっきりとした傾向は見られておらず、ウクライナやロシアといったベースラインリスクが高い国 (Finegold et al, 2013) の疫学調査では放射線による IHD のリスクの増加に有意差が認められている (Azizova et al, 2015 , Ivanov et al, 2006)。

これらのことから、被ばくのリスクを検出するのに必要なサンプルサイズが集団のベースラインリスクによって異なることが、疫学調査の結果が一貫しない要因であると考えられる。

また、IHD 死亡発現に関する時間分布から、被ばくした者の IHD 死亡の確率が非被ばく者に比べて顕著に増加するのは非被ばく者で最も IHD 死亡の確率が上昇する年齢と一致していた。このことは、若年層で被ばくしたとしても、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、IHD の好発年齢である高齢であり、高齢になって初めて放射線による IHD 死亡リスクの増加が顕著になることを意味しており、長期間に及ぶ前向きコホート研究が必要となる。

以上のことから、放射線による IHD 死亡のリスクを疫学調査で明らかにするためには、対象となる集団のベースラインリスクを踏まえてサンプルサイズを設定する必要があり、ベースラインのリスクが高くなる年齢まで追跡しなければ、放射線によるリスクを検出することが困難であると考えられる。

IHD は、発症メカニズムから考えると、組織反応であるが、線量反応関係に着目して判断するとしきい線量がない確率的影響であると考えることが妥当のように思われる。ただし、被ばくによる IHD 死亡リスクへの影響を疫学調査から検出するには各集団で必要なサンプルサイズが異なり、被ばくによる IHD の影響の検出可能性はベースラインリスクによる。

一方で、本研究第 3 章の結果より、放射線以外のリスク要因（ベースラインリスク）が存在することによって IHD 死亡リスクの線量反応関係にしきい線量は見られなかった。

このことから、IHD は従来の確率的影響のように発症メカニズムと線量反応関係を一体とした「確率的影響」の区分には該当しないが、放射線防護上、放射線影響の区分を行う際に必要な視点として上述した「②安全・安心を確保する視点から、社会的な認知が得られること」を考慮すると、確率的影響のように、LNT モデルでリスク評価を行う必要があると考える。

4-4-3 本研究の意義

1) ICRP が勧告する放射線によるリスクは、各国の放射線作業員などの職業被ばくや、患者の医療被ばくに伴う被ばく線量を管理する法律の策定の基準になるものである。そのため、放射線による健康影響の区分によっては線量限度等の防護基準の変更が必要となる。

IHD を含む心血管疾患による死亡は世界的に見ても死亡割合が大きく、放射線被ばくに伴う IHD の放射線防護上の取り扱いについては関心が高い。

しかし、現行の放射線による健康影響区分では、IHD はメカニズムと線量反応関係に矛盾が生じ、放射線防護上の取り扱いが難しい。そのため、ICRP 等は、今後、放射線防護の視点から放射線の健康影響区分の定義等を見直すことが考えられる。その際、本研究の結果は、ベースラインリスクの取り扱いや健康影響区分の定義を検討する上で有用な情報になると考える。

2) ICRP は、がんのリスクを検討する際、国や地域などによるベースラインの違いを平均化した仮想的な集団の値を提示してきた。IHD のリスクも、LNT 仮説に基づいて検討する際には、同様の手段がとられることが考えられる。それに先立って、ベースライン集団のリスクが変わることによる、RR あるいは ERR の値の変動幅がどれほどになるのか把握する必要がある、本研究で定量的に示したリスクの変動幅はリスクを検討する際に有用であると考ええる。

4-4-4 今後の展開

1) 本研究では、放射線影響研究所が公開している原爆被爆者のデータが IHD による死亡のみを記載していることから、IHD による死亡をエンドポイントとした。しかし、IHD の前駆症状である狭心症に着目した分析を通して、IHD の発症機構における放射線の影響について示唆が得られると考えられる。ビッグデータなどの活用により、狭心症等に関する分析に耐えうるデータが得られた際には、解析を行い、より発症機構に着目した解釈が可能になると考えられる。

2) 医療現場において、放射線は診断や治療は欠かすことのできないツールとなっている。しかし、放射線によるリスクについては患者に十分に説明がなされていない状況下で診療行為が行われているのが現状である。

IHD やがんのように放射線被ばくに関係なく発症している疾患、しかも放射線被ばくに伴うリスクが自然発症のリスクに比べて小さい疾患に関して不安を抱いている患者あるいは患者家族に対しては、疾病発症のリスクに大きな寄与をしているリスク要因すなわち生活習慣などのコントロールが重要であることを説明していく必要があると考える。

第 4 章のまとめ

第 4 章では、第 3 章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、放射線が関連した IHD を放射線防護上どのように区分するか検討することを目的とした。

第 4 章では以下の結論を得た。

- 1) ベースラインリスクが異なる集団では、放射線影響の情報(しきい線量、ERR)が異なる。
- 2) IHD 死亡の発症メカニズムは組織反応であるが、線量反応関係はしきい線量のない確率的影響である。放射線影響の区分を行う際に必要な視点である「安全・安心を確保する視点から、社会的な認知が得られること」を考慮すると、IHD 死亡は確率的影響として扱い、LNT モデルでリスク評価を行う必要がある。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情報(しきい線量、ERR)が異なることを考慮する必要がある。

図表

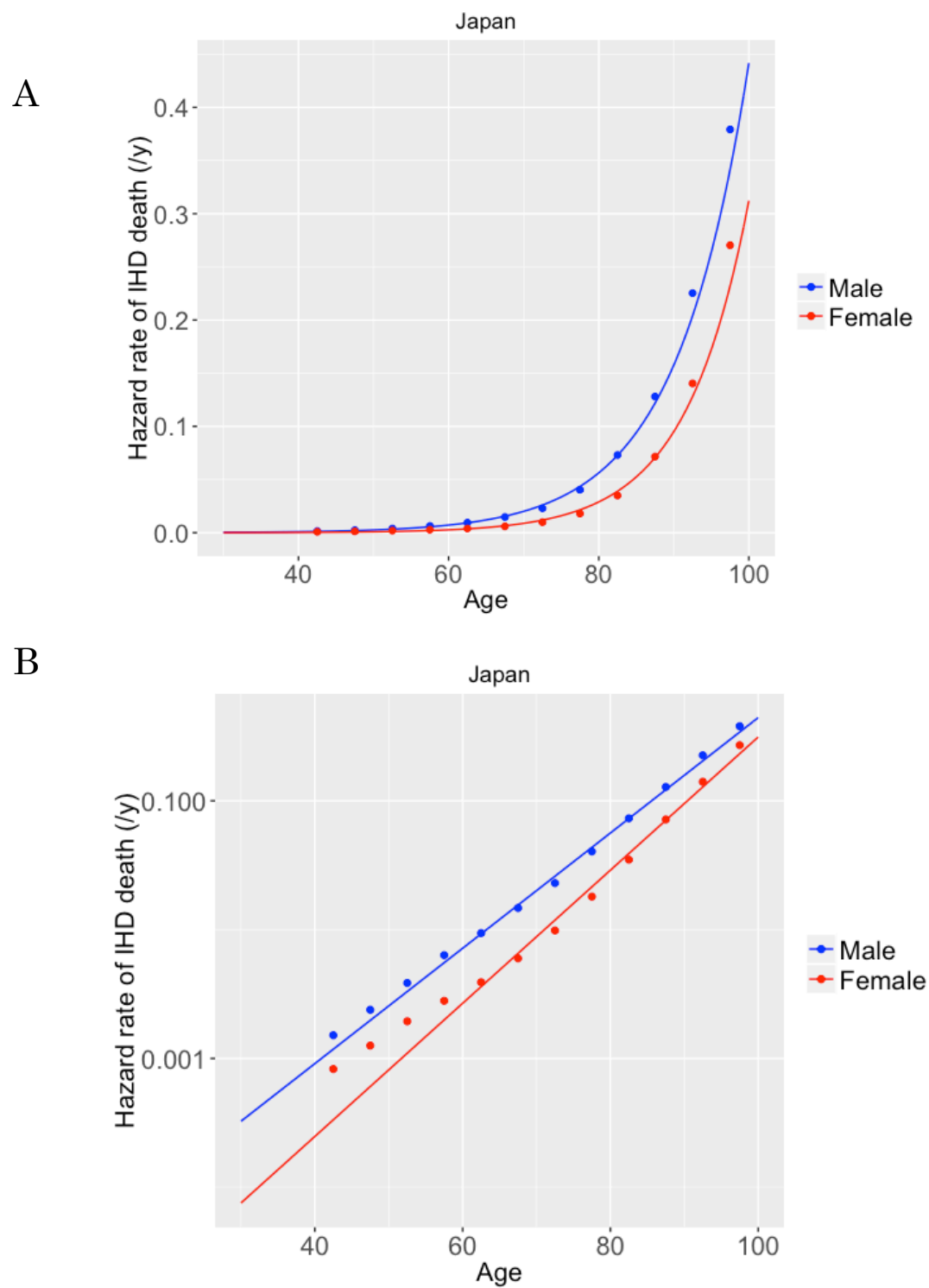
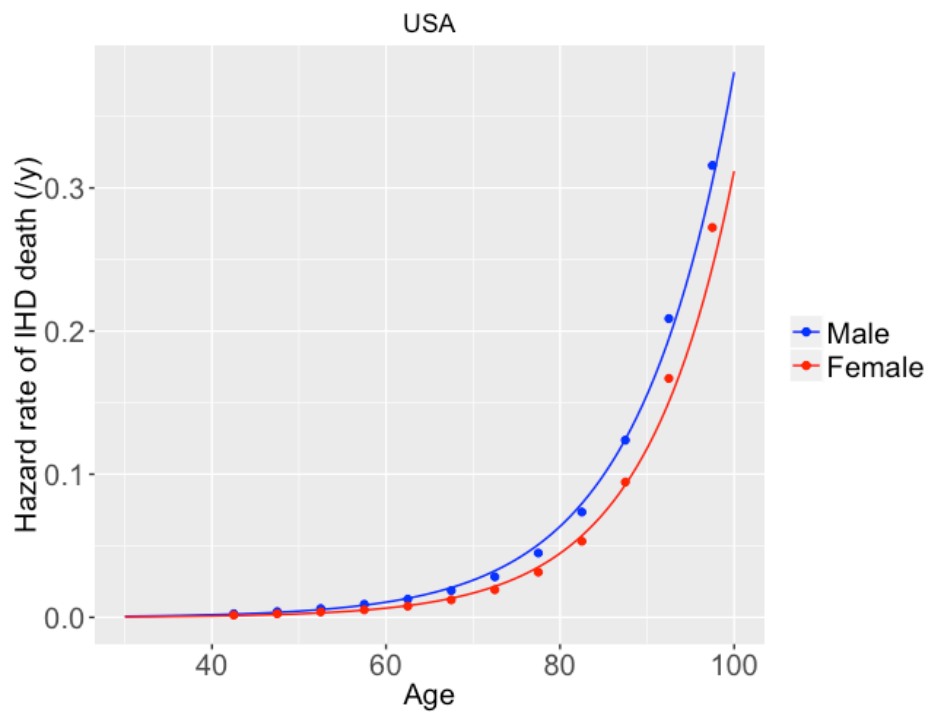


Fig4-1 Application of Gompertz's law to IHD mortality data over age 40(Japan) (A:Linear plot, B: Semilog plot)

A



B

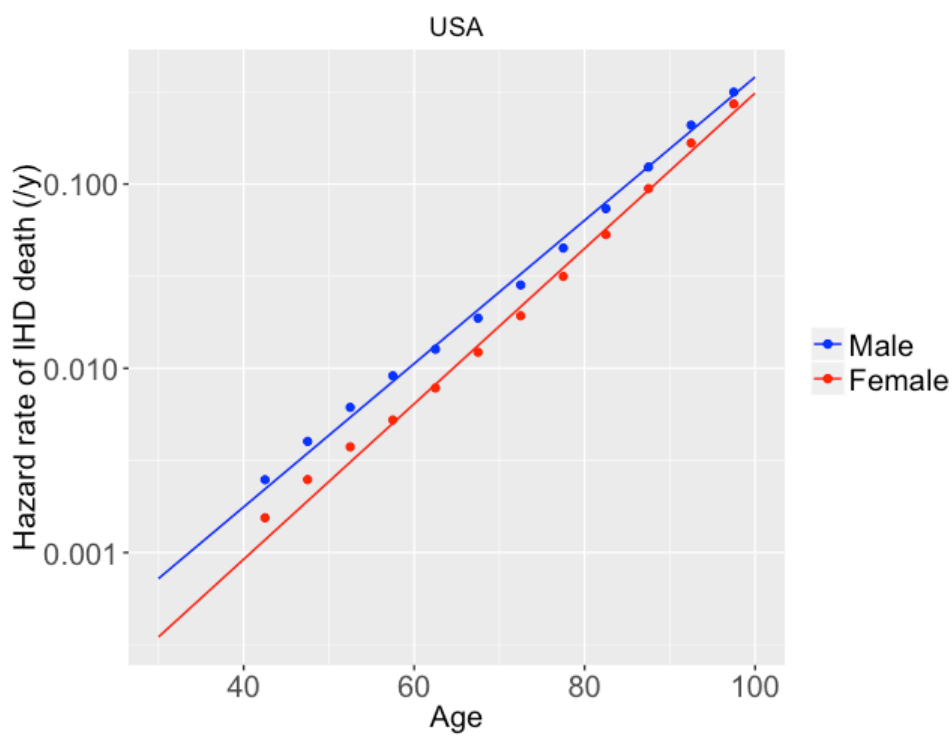


Fig4-2 Application of Gompertz's law to IHD mortality data over age 40(USA) (A:Linear plot, B: Semilog plot)

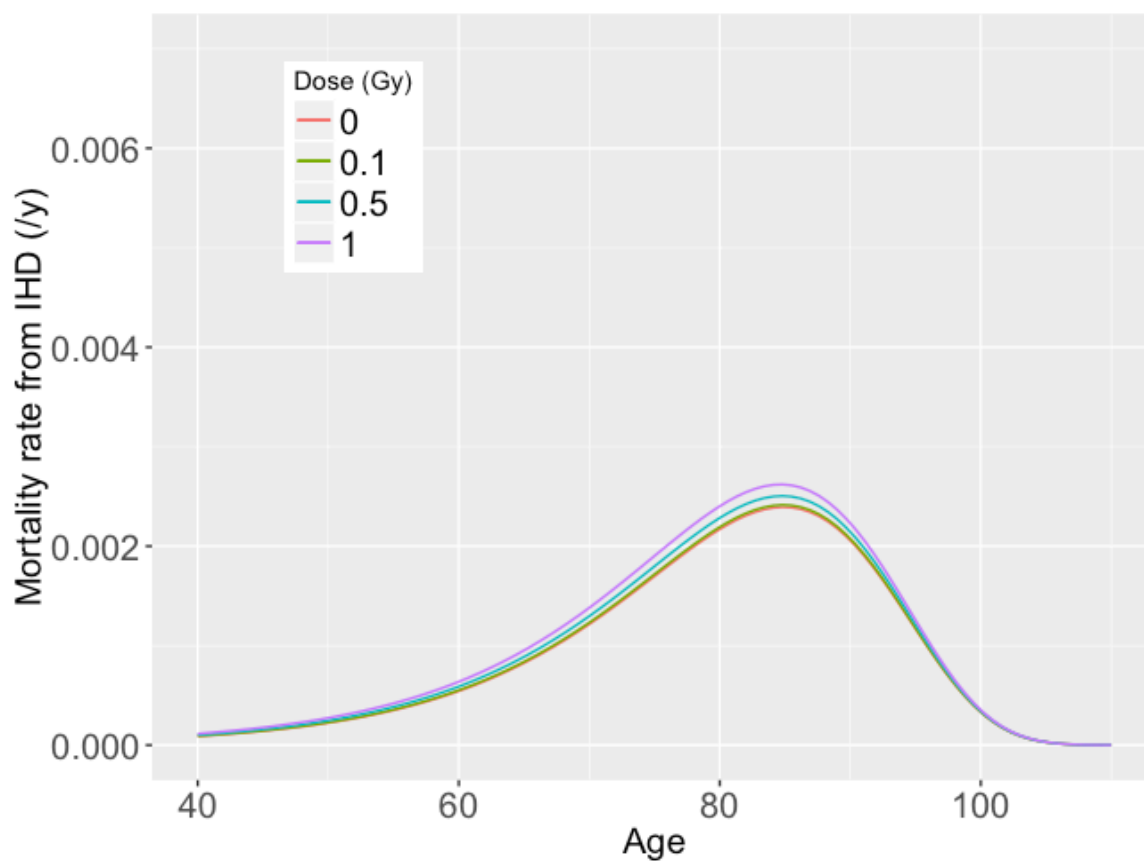


Fig 4-3 Mortality rate from IHD for those exposed at age 40 (Japan Male)

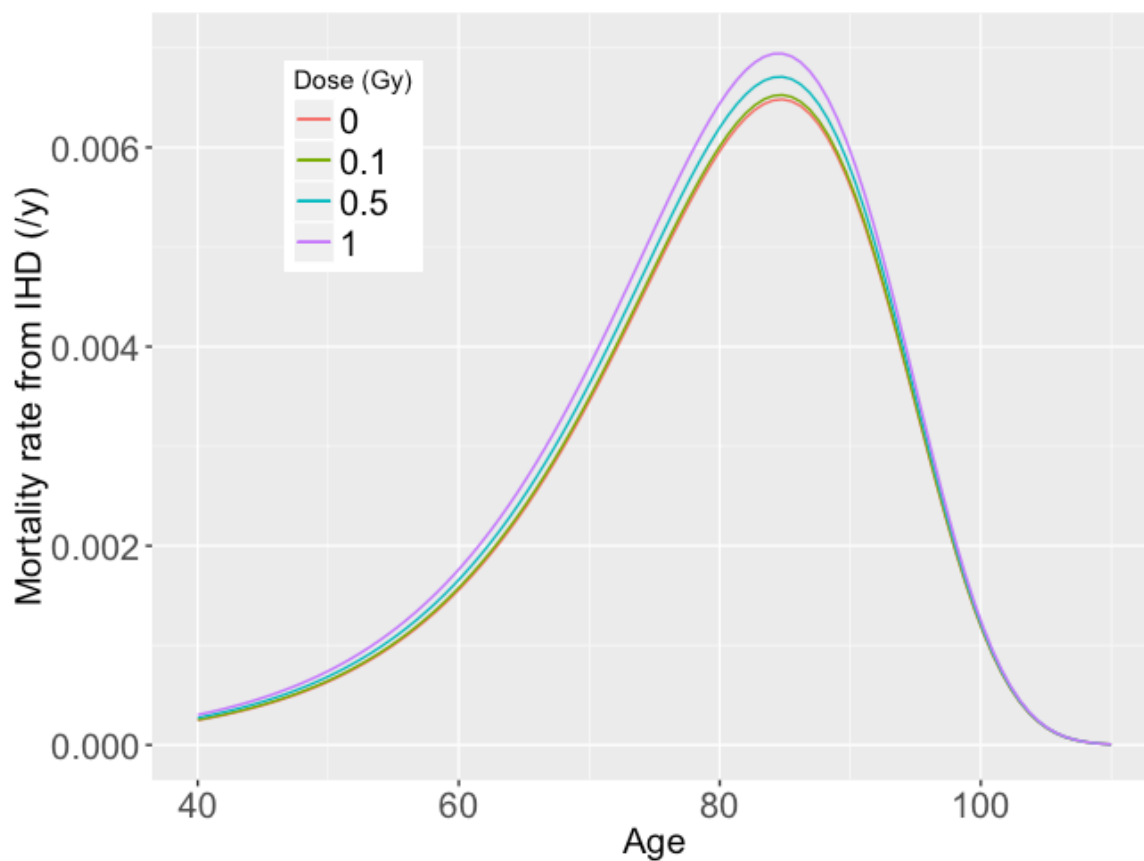


Fig 4-4 Mortality rate from IHD for those exposed at age 40 (USA Male)

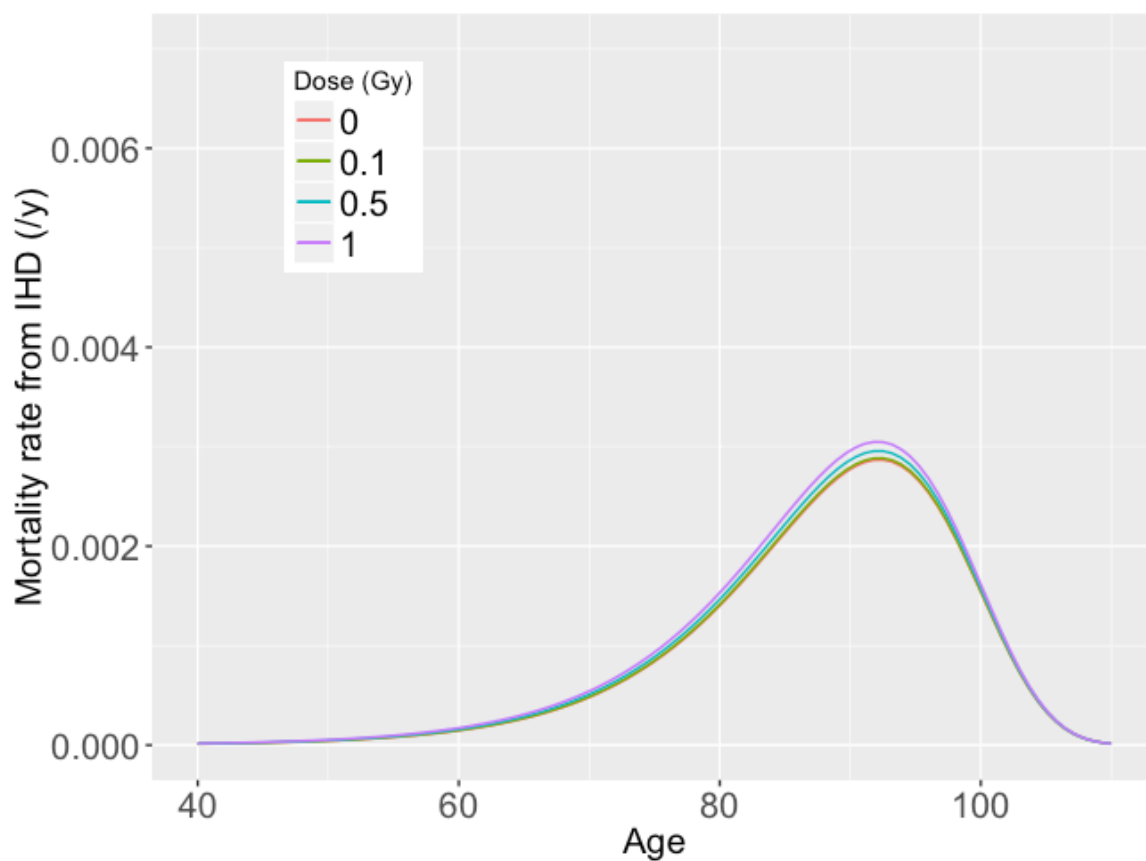


Fig 4-5 Mortality rate from IHD for those exposed at age 40 (Japan Female)

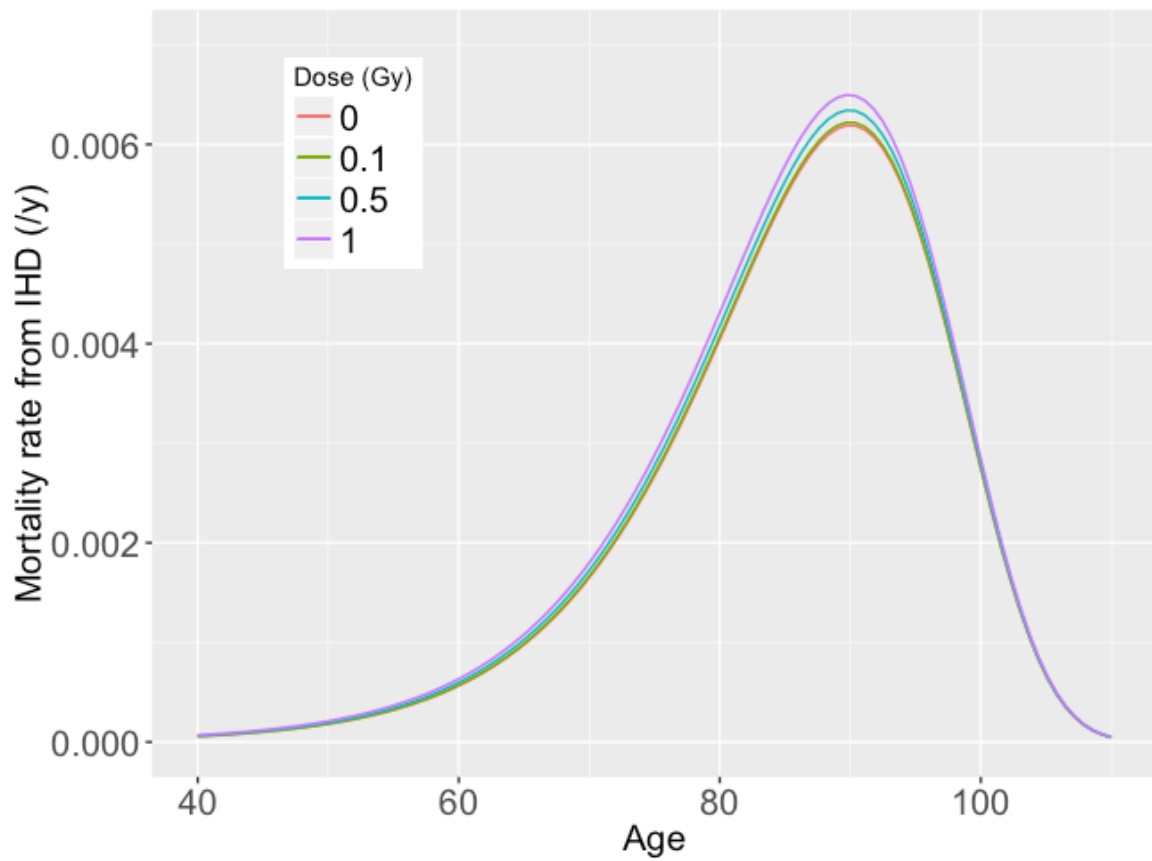


Fig 4-6 Mortality rate from IHD for those exposed at age 40 (USA Female)

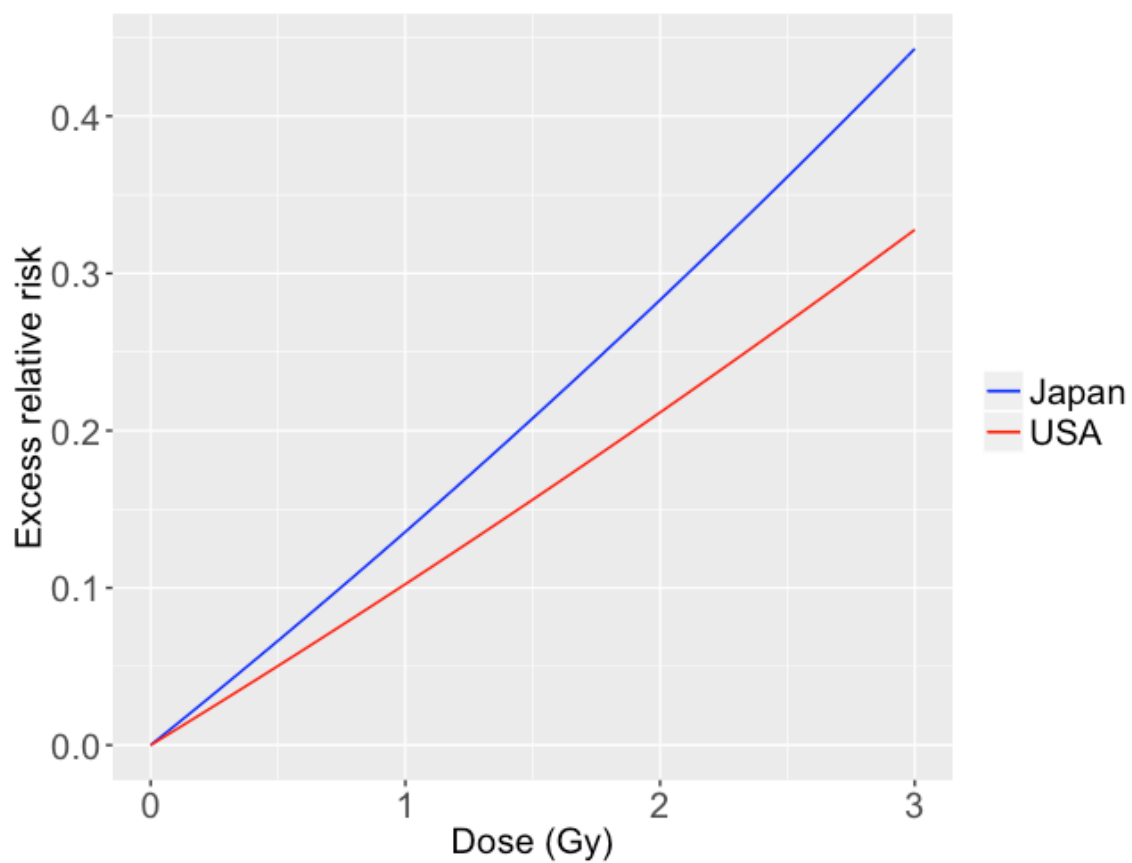


Fig 4-7 Excess relative risk for death from IHD at age 70 (Male)

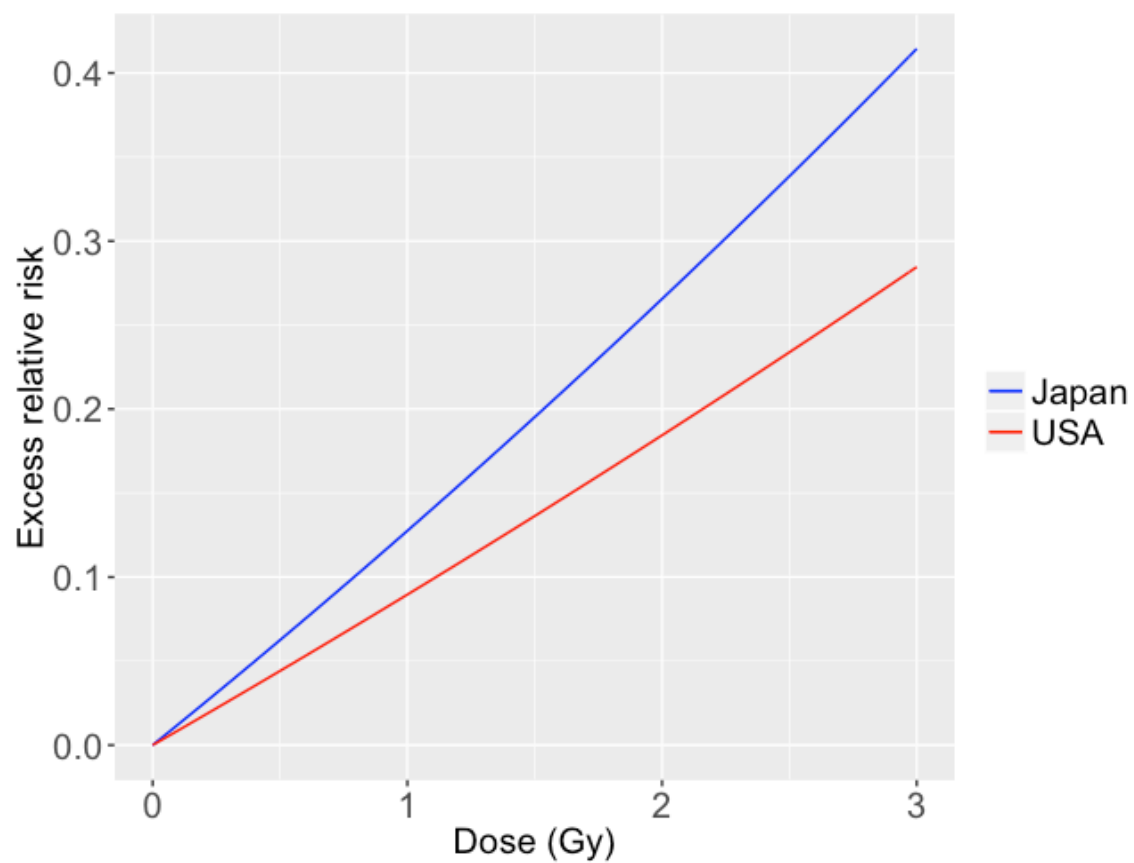


Fig 4-8 Excess relative risk for death from IHD at age 70 (Female)

Table 4-1 All cause death (Over 40 years old) Gompertz's law parameters

parameter	Male			Female		
	Japan	USA		Japan	USA	
a_{All} (95%CI)	-11.1220 (-11.1393 ~ -11.1047)	-9.9198(-9.9303 ~ -9.9094)		-13.0606(-13.0822 ~ -13.0391)	-10.8761 (-10.8873 ~ -10.8648)	
b_{All} (95%CI)	0.1030 (0.1028 ~ 0.1033)	0.0895 (0.0894 ~ 0.0897)		0.1190 (0.1187 ~ 0.1192)	0.0971 (0.0970 ~ 0.0972)	

Table 4-2 Death from IHD (Over 40 years old) Gompertz's law parameters

parameter	Male			Female		
	Japan	USA		Japan	USA	
a (95%CI)	-13.0410(-13.1042 ~ -12.9778)	-12.1671(-12.1926 ~ -12.1416)		-16.2347(-16.3233 ~ -16.1461)	-14.5139(-14.5483 ~ -14.4796)	
b (95%CI)	0.0931(0.0922 ~ 0.0939)	0.0967(0.0964 ~ 0.0970)		0.1238(0.1228 ~ 0.1249)	0.1182(0.1178 ~ 0.1186)	

Table 4-3 Excess lifetime risk and Minimum sample size of each country

Sex	Male					
	Japan			USA		
Nation	IHD death probability	Excess lifetime risk	Minimum sample size(No)	IHD death probability	Excess lifetime risk	Minimum sample size(No)
Dose (Gy)	0	0.0660	–	0.1857	–	–
	0.1	0.0667	1,465,989	0.1872	0.0015	791,633
	0.5	0.0697	57,968	0.1935	0.0078	31,297
	1	0.0735	14,290	0.2015	0.0158	7,711

Table 4-4 Excess lifetime risk and Minimum sample size of each country

Sex	Female					
	Japan			USA		
Nation	IHD death probability	Excess lifetime risk	Minimum sample size(No)	IHD death probability	Excess lifetime risk	Minimum sample size(No)
Dose (Gy)	0	0.0640	–	0.1545	–	–
	0.1	0.0644	3,203,927	0.1554	0.0009	1,962,675
	0.5	0.0664	127,018	0.1591	0.0046	77,850
	1	0.0689	31,408	0.1638	0.0093	19,260

Table4–5 Excess relative risk per Gy
for death from IHD

	Male	Female
Japan	0.1357	0.1276
USA	0.1024	0.0896

引用文献

Azizova T. V, Grigoryeva E. S, Haylock R. G. E, Pikulina M. V, Moseeva M. B. (2015). Ischaemic Heart Disease Incidence and Mortality in an Extended Cohort of Mayak Workers First Employed in 1948-1982. The British Journal of Radiology 88(1054): 20150169.

Finegold J. A, Asaria P, Francis D. P. (2013). Mortality from Ischaemic Heart Disease by Country, Region, and Age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. International Journal of Cardiology 168(2): 934-945.

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

Ivanov V.K, Maksioutov M.A, Chekin S.Y, Petrov A.V, Biryukov A.P, Kruglova Z.G, et al. (2006). The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers. Health Physics 90(3): 199-207.

謝 辞

本論文をまとめるにあたり、多くの方々にお世話になりました。心より感謝申し上げます。

草間朋子先生には、大局的見地からご指導いただくとともに、ご多用の中、論文の一字一句までご指導いただきました。本研究をまとめることができたのはひとえに草間先生のおかげです。

伴信彦先生には、研究の方向性やモデルの妥当性、本文や発表スライドに至るまで、終始きめ細やかなご指導をいただきました。また、原子力規制委員になられた後も、ご多用の中引き続きご指導くださり、どれだけ感謝しても言い尽くせません。

東京医療センター心血管・不整脈センターの樺山幸彦先生には、循環器医の立場から、本研究テーマを今後も発展させて追求していくために貴重なご意見やご助言をいただきました。

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所の島田義也先生には、放射線による生物学的な反応を数理モデルにすることについて貴重なご意見・ご助言をいただきました。

東京医療保健大学の田中留伊先生には、看護師として本研究結果をどのように臨床に還元することができるかについてご意見をいただきました。

東京医療保健大学の酒井一夫先生には、放射線防護の視点からコメントをいただき、本研究の意義を改めて確認することができました。

公益財団法人放射線影響研究所の児玉和紀先生、清水由貴子先生には、LSS データを用いるにあたり、戦後の循環器疾患治療の変遷や、LSS データの特徴についてご助言をいただくとともに、文献を提供いただき、大変参考になりました。

厚生労働省の小野孝二先生には、博士課程進学へのきっかけをいただくとともに、本研究に関連する文献をご提供いただきました。

博士ゼミにご参加いただいた先生方、および院生の皆さんには研究に関して様々な視点からご指摘をいただき、議論のたびに新たな視点で自身の研究に向き合うことができました。

さいごに、3年間、日々支えてくれた妻と子ども達にこころから感謝します。

原爆被爆者を対象にした疫学調査(Life span study : LSS)のデータ使用について

本研究で用いたデータは広島および長崎の放射線影響研究所(放影研)から入手したものである。放影研は、日本の厚生労働省ならびに米国の学士院を通じてエネルギー省により資金提供を受けている公益法人である。この報告書に示した結論は著者のものであり、必ずしも放影研またはその資金提供機関の判断を反映するものではない。