

INCIDENCE OF STROKE AND CORONARY HEART DISEASE
IN ATOMIC BOMB SURVIVORS LIVING IN HIROSHIMA AND NAGASAKI,
1958-74

広島・長崎在住の原爆被爆者における脳卒中と
冠動脈性心疾患の発生率,
1958-74年

THOMAS L. ROBERTSON, M.D.
YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. 清水由紀子
HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫
KAZUNORI KODAMA, M.D. 児玉和紀
HIROSHI FURONAKA, M.D. 風呂中 弘
YASUO FUKUNAGA, M.D. 福永保夫
CHOW H. LIN, M.D. 林 朝河
MICHAEL D. DANZIG, M.D.
JOHN O. PASTORE, M.D.
SADAHISA KAWAMOTO, M.D. 河本定久



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所
A Cooperative Japan - United States Research Organization
日 米 共 同 研 究 機 関

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所（元 ABCC）は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。



INCIDENCE OF STROKE AND CORONARY HEART DISEASE IN ATOMIC BOMB SURVIVORS LIVING IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

広島・長崎在住の原爆被爆者における脳卒中と
冠動脈性心疾患の発生率,
1958-74年

THOMAS L. ROBERTSON, M.D.^{1*}; YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. (清水由紀子)²;
HIROO KATO, M.D. (加藤寛夫)²; KAZUNORI KODAMA, M.D. (児玉和紀)¹;
HIROSHI FURONAKA, M.D. (風呂中弘)¹; YASUO FUKUNAGA, M.D. (福永保夫)¹;
CHOW H. LIN, M.D. (林朝河)¹; MICHAEL D. DANZIG, M.D.^{1*};
JOHN O. PASTORE, M.D.^{1*}; SADAHISA KAWAMOTO, M.D. (河本定久)¹

Departments of Medicine¹ and Epidemiology & Statistics²

臨床部¹, 疫学統計部²

SUMMARY

The incidence of stroke and of coronary heart disease (CHD) between 1958 and 1974 in the Adult Health Study sample in Hiroshima and Nagasaki was investigated to observe possible late effects from exposure to ionizing radiation. The sample included 16,104 men and women in both cities who were free of disease at initial examination. For the 16 years of follow-up 621 cases of stroke, 218 cases of CHD, and 184,115 person-years were observed.

The incidence of stroke and of CHD were significantly higher in heavily exposed women in Hiroshima, but this was not observed in women in Nagasaki or in men in either city.

The radiation-associated excess in Hiroshima women could not be explained as a result of confounding by the major cardiovascular disease risk factors; to the contrary, hypertension, the most important cardiovascular risk factor, was less frequent in those who were heavily exposed in Hiroshima. A higher autopsy rate in heavily exposed Hiroshima women, however, was

要約

広島・長崎の成人健康調査対象者について、1958-74年における脳卒中と冠動脈性心疾患発生率を調べ原爆放射線被曝線量との関連を観察した。対象者は初診時に疾病の認められなかった広島・長崎の男女16,104人であった。16年間の追跡調査で184,115人年と脳卒中621例、冠動脈性心疾患218例が観察された。

広島的女性では、被曝線量とともに脳卒中と冠動脈性心疾患発生率は上昇するが、広島男性及び長崎の男女では、発生率の有意な増加は観察されなかった。

この広島的女性にのみ観察された放射線に関連した発生率の増加は、心臓血管疾患発生の主要な危険因子が放射線に関連していた結果によるものとは説明できなかった。逆に、心臓血管疾患発生の最も主要な危険因子である高血圧の頻度は、広島の高線量被爆者において低かった。しかし、広島的女性の

*US Public Health Service, assigned to ABCC-RERF by the Bureau of Radiological Health and the Environmental Protection Agency.

米国公衆衛生局所属で放射線衛生局及び環境保健庁により ABCC-放射線に派遣。

identified as a possible source of bias because a higher proportion of cases among heavily exposed Hiroshima women were ascertained with autopsy information and such information was more likely to meet the criteria for case classification. Conservative interpretation of the data preclude attribution of the observed excessive incidence to a late effect of ionizing radiation.

INTRODUCTION

The relationship between sublethal radiation exposure and the late occurrence of cardiovascular disease (CVD) is uncertain.¹ In general, survivors of the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki have not shown a significant radiation dose-related excess, but the prevalence of CHD in proximally exposed women and some electrocardiographic changes in proximally exposed men were excessive.^{2,3} Subsequently the incidence of stroke and of CHD in the first six years (1958-64) of surveillance of the Adult Health Study (AHS) sample were not significantly increased in the proximally exposed survivors.^{4,5} Cases were few, however, and present radiation dose estimates were not then available for analysis.⁶

After a 16-year period of follow-up by clinical examination, mortality surveillance, and autopsy procurement, a much larger case roster has accumulated. In this study fixed criteria to designate cases and subject-specific radiation dose estimates were used for a more detailed and specific analysis of the relation between radiation exposure and the incidence of stroke and CHD.

MATERIALS AND METHODS

Population

The biennially examined AHS sample is based on a defined population of A-bomb exposed men and women with residence in Hiroshima or Nagasaki on 1 October 1950, who were identified by a special addendum to the 1950 Japanese National Census.⁷ The sample also includes a control group of age- and sex-matched comparison subjects who were not in either city at the time of the bombs (ATB) in August 1945. This latter group, referred to as not-in-city, has distinctive socioeconomic and other characteristics.⁷⁻⁹ They are excluded from the present analysis of radiation effects. As controls for observation of radiation effects, survivors with low dose or virtually no exposure (0-9 rad) to A-bomb radiation are used.

高線量群では症例確認の資料となる剖検率が高く、症例の多くが剖検で確認されており、そのために高線量群の発生率が高くなっていることが考えられる。したがって、脳卒中及び冠動脈性心疾患の発生率と被曝線量との関連は認められなかったと結論するのが妥当であろう。

緒言

致死量以下の放射線被曝と心臓血管疾患の発生との関係は不明である。¹ 広島・長崎の原爆被爆者には、放射線量に関連した本疾患の有意な増加は見られていないが、近距離被爆女性では冠動脈性心疾患有病率の増加、及び近距離被爆男性では若干の心電図上の変化に増加を認めている。^{2,3} 成人健康調査対象者についての、最初の6年間(1958-64年)の検診で認められた脳卒中及び冠動脈性心疾患の発生率は、近距離被爆者においては有意に増加していなかった。^{4,5} しかし、症例は少なく、現行の放射線被曝線量推定値は解析に利用できなかった。⁶

臨床検査、死亡調査、剖検入手などによる16年間の追跡調査の結果、更に多くの症例が得られるに至った。この調査では、症例確認の一定基準及び各対象者の放射線量推定値を使用し、放射線被曝と脳卒中及び冠動脈性心疾患の発生率との関係について詳細な解析を行った。

材料及び方法

対象者

2年ごとに検診を受ける成人健康調査対象者は、1950年国勢調査の特別付帯調査によって確認された原爆被爆男女の固定集団で、同年10月1日現在広島あるいは長崎に在住していた者を基盤にしている。⁷ 対象者にはまた、被爆群と年齢及び性を一致させた1945年8月の原爆投下時に両市にいなかった比較対照群も含まれている。市内不在者と称するこの後者集団は、独自の社会経済状態及び特徴を有する。⁷⁻⁹ この市内不在者群は放射線影響に関する本調査の解析から除外されている。放射線影響の研究のための対照群としては、低線量被爆者あるいは放射線を受けていない者(0-9 rad)を使用している。

Individual radiation exposure dose estimates are available for over 97% of survivors in the sample. In Hiroshima the radiation exposure was to a mixture of neutron and gamma rays while in Nagasaki it was almost exclusively to gamma ray.^{6,10} Those without shielding histories or with exposure in a complex shielding configuration for which dose estimates are presently unavailable or inadequate (designated dose unknown), are excluded from analysis of radiation effects. The dose estimates resulted from extensive work at Oak Ridge National Laboratories and the National Institute of Radiological Science in Japan.⁶ The estimates are considered to be accurate for groups of survivors and correct within $\pm 30\%$ for the average individual.¹¹

General Procedures

The AHS examinations used set procedures to obtain questionnaires, medical histories, physical examinations, and laboratory tests which include urinalysis, complete blood count, blood chemistries (including serum cholesterol), chest roentgenograms, electrocardiograms (ECG), and special tests to confirm suspected diagnoses.⁸ After the medical records are completed and reviewed by a senior study physician, diagnoses and other data are entered on computer tape for storage and subsequent retrieval. Mortality surveillance of the AHS cohort has been continuous.^{8,10} Death certificates are available for virtually all deaths. Autopsies have been obtained in 30% of subjects who died in the period 1958-74.¹²

Ascertainment of Cases

Our intention was to identify all cases of stroke and CHD by comparable clinical criteria for the entire period 1958-74. These two manifestations account for a substantial majority of the clinically important new cases of CVD in this population.^{8,12} In the AHS examinations, cardiovascular diagnoses have been made in the usual clinical context with the information available at the time but without fixed criteria.⁸ In the present study fixed criteria were used to make diagnoses regardless of the time of examination or of the radiation exposure status. The radiation exposure doses for subjects were unknown to the AHS clinic personnel examining the subjects or to the reviewers. All medical records were reviewed where there was indication of stroke or CHD from any of the following sources of data: previous AHS diagnoses, ECGs, death certificates,

対象被爆者中97%以上については、放射線被曝線量推定値が得られている。広島の場合、被曝放射線の構成は中性子とガンマ線の混合であった。一方、長崎ではほとんどガンマ線のみであった。^{6,10} 遮蔽歴のない者、あるいは複雑な遮蔽状況下での被曝のため現在推定被曝線量が得られていない対象者(線量不明)は、放射線影響の解析から除外した。線量推定値は、米国 Oak Ridge 研究所及び日本の放射線医学総合研究所で行われた大規模な研究の結果得られた。⁶ この推定値は被爆者各群については正確であり、個人平均については誤差は $\pm 30\%$ 以内であると考えられる。¹¹

一般的調査要領

成人健康調査では、一定の要領を用いて質問票、病歴、診察、臨床検査(尿検査、完全血球数算定、血清コレステロールを含む血液化学検査、胸部X線撮影、心電図)及び、不明確な診断を確認するための特別検査などを実施している。⁸ 医学記録が完成し筆頭研究担当医がそれを検討し終わると、診断名その他の資料は、保存と将来の検索のためにコンピューターテープに収録される。成人健康調査対象者についての死亡調査は継続されている。^{8,10} 死亡者のほとんど全例について死亡診断書が得られている。1958-74年の間に死亡した対象者のうち30%については剖検が行われている。¹²

症例の確認

我々の目的は比較性のある臨床基準によって、1958-74年の全期間中にわたる脳卒中及び冠動脈性心疾患の全症例を確認することであった。これら二つの疾患は、この集団中における臨床的に重要な心臓血管疾患症例の大半を占めている。^{8,12} 成人健康調査においては、心臓血管疾患の診断は通常の臨床診察の段階で得られる情報を基になされるものであって、厳密な基準は設けていない。⁸ 本調査では一定の診断基準を用いて、検診時期あるいは放射線被曝状況とは関係なく、診断を行った。対象者の放射線被曝線量は、診察に当たる臨床部医師及び診断記録を検討する医師にも知らされていない。検討の対象とされた記録は、次の資料のうち脳卒中あるいは冠動脈性心疾患の記載のあるものすべてである。すなわち、成人健康調査のもとでの医師の診断、心電図、

and autopsy findings regardless of principal diagnosis. Using these sources approximately 3,500 subjects were indexed out of all those who attended at least one AHS examination in the period 1958-74. Additional surveillance activities begun in 1970 resulted in the identification of a few additional cases. These were distributed about evenly by radiation exposure so that their exclusion from the present analysis does not significantly affect the results. Using detailed criteria and coding rules which were applicable to the entire period of observation, indexed medical records were reviewed to identify cases meeting the criteria. Subsequently these were reviewed again by one of us (TLR) in a further effort to apply the criteria uniformly. Vascular events occurring in association with trauma and terminal vascular events occurring in patients with cancer or other wasting diseases were excluded. The date of onset was the date of the event.

Criteria

Stroke is limited here to degenerative cerebrovascular disease manifested by clinical or autopsy evidence of subarachnoid hemorrhage, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, or cerebral embolus. For this report these manifestations were grouped. Clinical diagnosis of stroke required a history of abrupt onset of localizing neurologic deficit¹³ (e.g., hemiparesis or aphasia) with confirming signs on physical examination; in those surviving the acute episode the criteria required that signs and symptoms persist for at least one week and that subsequent gradual progression not occur. A simple patient history of "stroke" has been confirmed as stroke by a neurological specialists's examination in 85% of such cases in this population sample. The unexpected onset of unconsciousness with blood pressure elevation, but without fever, progressing to death was considered to be stroke unless there was evidence of another disease such as trauma or cancer. A death certificate diagnosis of cerebrovascular disease (ICD 430-438) was not accepted unless there was confirming clinical evidence such as hemiplegia. In deceased cases autopsy evidence was given priority over clinical findings or death certificate information when there was disagreement. The autopsy manifestations of stroke were gross subarachnoid hemorrhage, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, or definite microscopic evidence of cerebral

死亡診断書及び剖検所見(主要診断であるか否にかかわらず)。これらの資料を用いて、1958-74年の間に成人健康調査の検診を少なくとも1回受診した者全員のうち、約3,500人が抽出された。1970年に始まった追加調査の結果、数例が確認された。これらの者は放射線被曝線量別にほぼ均等に分布していたので、本解析から除外しても結果に有意な影響を与えることはない。全観察期間に適用する詳細な基準及び符号化規則を用いて、基準に合致する症例を確認するために抽出された症例の医学記録を検討した。その後、更に基準の均一な適用を計るため、著者の1人(TLR)が記録を再度検討した。外傷に伴って起こった血管損傷、並びに癌あるいはその他の消耗性疾患患者に起こる末期的血管障害は除外した。発病年月日は疾患が発生した年月日とした。

基準

本調査では、脳卒中はクモ膜下出血、脳出血、脳梗塞、あるいは脳塞栓の臨床的又は剖検所見を示す退行性脳血管疾患に限定した。本報告では、これらの疾患をグループ別に分類した。臨床的に脳卒中と診断するには、診察で確実な徴候を伴う局局性神経学的異常¹³(例えば片麻痺あるいは失語症)の急激な発症の病歴があることを必要とし、死亡しなかった患者の場合、徴候及び症状が最低1週間持続し、それ以後漸次進行が起こっていないことを必要とした。症例のうち、神経科専門医の診察により、病歴だけで脳卒中となっていた者の85%が"脳卒中"であると確認された。血圧の上昇を伴う意識消失が突然起こったもので、発熱がなく、死に至った場合、外傷あるいは癌などの他の疾患がなければ、脳卒中であるとみなした。死亡診断書に脳血管疾患(ICD 430-438)となっても、片麻痺などの確実な臨床的徴候がない場合はそれと認めなかった。死亡例においては、診断に一致が得られない場合は、剖検所見を臨床所見あるいは死亡診断書資料に優先させた。脳卒中の剖検所見としては、肉眼的クモ膜下出血、脳出血、脳梗塞又は顕微鏡検査による明確な脳梗塞が挙げられ、単純な裂孔は脳卒中の徴候とは

infarction. Simple lacunae were not considered evidence of stroke.

CHD was defined as angina pectoris, myocardial infarction or death from CHD.¹³ The diagnosis of angina pectoris required steady substernal discomfort consistently brought on by exertion, persisting for between 2 and 30 minutes and relieved by rest or nitroglycerin. Cases were rejected when there was evidence that symptoms may have been caused by gastrointestinal, pulmonary or musculoskeletal disease. Myocardial infarction required the appearance of typical ECG changes on follow-up ECG by criteria previously reported.¹⁴ When the history of prolonged chest pain was typical of clinical myocardial infarction, ECG changes not meeting the strict criteria were accepted. Cardiac enzyme data were usually not available. Death from CHD was defined as death within 24 hours after the onset of chest pain in an ambulatory individual who had been considered well or, in the absence of a history of chest pain, death must have occurred within 3 hours of onset of the terminal illness.¹⁴ Cases were excluded if there was evidence that another serious disease such as pneumonia or ruptured aortic aneurysm could have been the cause of death. Pulmonary embolism as a cause of death in these circumstances has been observed rarely in Hiroshima.¹² Documented instances of death from stroke within three hours of onset have been few. Myocardial infarction by autopsy required the finding of an area of necrosis or discrete fibrosis measuring at least 1 cm in greatest dimension, or an unmeasured area of necrosis or fibrosis associated with 75% or more narrowing of the diameter of an extramural coronary artery.

Adequacy of Ascertainment

To investigate the completeness of case indexing by the computer search of coded diagnoses from the medical records, more than 4,000 records, including those of men in Hiroshima born between 1895-1924, were reviewed independently by hand. After matching it was found that 24 of the cases that had been indexed by the independent review had not been indexed by the computer search. This number is only 1.5% of the cases indexed by computer search of the data for this subsample. There was no indication of bias in the indexing by radiation exposure.

みなさなかった。

冠動脈性心疾患は、狭心症、心筋梗塞、あるいは冠動脈性心疾患による死亡と定義した。¹³ 狭心症と診断するには、胸骨下の持続性不快感があり、それは常に運動によって誘発され、2分から30分持続するが、休息あるいはニトログリセリンで軽快することが必要であるとした。症状が胃腸、肺あるいは筋骨格の疾患によって起こったと思われる徴候がある際、その症例は除外した。心筋梗塞と診断するには、追跡観察のための心電図上に、前に報告した基準¹⁴に照らして典型的な心電図変化の発現を必要とした。臨床的に心筋梗塞とするには、長期にわたる典型的な胸部痛の病歴があれば、心電図上の変化が厳密に基準に合致していなくても認められた。心臓脱酸素に関する資料は通常入手されていなかった。冠動脈性心疾患による死亡は、健康であるとみなされていた歩行可能な人に胸部痛が起こった後24時間以内に死亡した場合、又は胸部痛のなかった場合は本疾患発生から3時間以内に死亡した場合と定義した。¹⁴ 肺炎あるいは大動脈瘤破裂のような他の重篤な疾患があった場合、その症例は除外した。広島でのこのような調査研究では、肺動脈塞栓症は死因としてほとんど観察されなかった。¹² 発病後3時間以内の脳卒中による死亡例の記録もほとんどない。剖検による心筋梗塞と診断するには、最大径が少なくとも1 cmの壊死あるいは明確な線維化巣、また壊死果あるいは線維化巣の範囲が計測されていない場合は壁外冠動脈に直径の75%以上の狭窄が存在することが必要とされた。

症例確認の完全性

コンピューターによる症例の探索の完全性を調べるために、1895-1924年の間に広島で出生した男性を含む4,000人以上の医学記録について、符号化された診断名を基に1冊1冊手作業で検討した。突き合わせの結果、個々の検討によって抽出された症例のうち24件は、コンピューターの検索では抽出されなかったことがわかった。この数字は、この小集団についてのコンピューターによる資料検索で抽出された症例の1.5%にすぎない。放射線被曝状態別の抽出では、偏りを示すものはなかった。抽出の

This degree of completeness of indexing is considered good.

RESULTS

There were 19,961 persons selected for the original AHS sample. Due to deaths, migration from the contact areas, unwillingness to participate, etc., 16,711 persons were ultimately examined at least once in the period 1958-74 (Table 1). Of these 607 had evidence of CVD (definite or questionable) at the time of their first examination, and they were excluded from the population at risk. The remaining 16,104 persons were free of CVD.

完全性は良好であると考えられる。

結 果

成人健康調査対象者は19,961人である。死亡、連絡地域外への転出、参加拒否、その他により1958-74年の期間中少なくとも1回、検診を受けたのは16,711人であった(表1)。このうち607人が最初の検診時に心臓血管疾患の所見(診断確実、あるいは疑わしいもの)が認められ、観察集団から除外された。残りの16,104人には心臓血管疾患は認められなかった。

TABLE 1 EXAMINATION STATUS BY T65 DOSE
ADULT HEALTH STUDY, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表1 被曝線量別検診状態,
成人健康調査, 広島・長崎, 1958-74年

Examination Status	T65 Dose in Rad						Dose Unknown	Not-in-city	Total
	0-9	10-99	100-199	200-299	300+	Total			
Alive at 1st examination	5674	4045	1551	857	994	13121	725	4720	18566
Examined at least once	5141	3749	1432	784	912	12018	610	4083	16711
Prevalence cases	180	146	44	26	44	440	17	150	607
Subjects at risk	4961	3603	1388	758	868	11578	593	3933	16104
Alive in 1975	4252	2937	1169	637	713	9708	542	3353	13603
Died during 1958-74	709	666	219	121	155	1870	51	580	2501
Stroke*	145	135	45	24	21	370	9	117	496
CHD*	49	44	7	6	8	114	3	34	151
Other	515	487	167	91	126	1386	39	429	1854
Never examined	533	296	119	73	82	1103	115	637	1855
Alive in 1975	443	250	93	63	72	921	101	534	1556
Died during 1958-74	90	46	26	10	10	182	14	103	299
Stroke*	20	10	2	2	3	37	3	19	59
CHD*	5	6	2	0	1	14	0	7	21
Other	65	30	22	8	6	131	11	77	219

*Underlying cause of death by death certificate.

死亡診断書原死因

From this population at risk 714 were found to have definite incidence of CVD. Considered independently 621 had stroke and 218 had CHD. Of the cases with CHD about one-third had angina pectoris; the remainder had myocardial infarction or died from CHD. In addition to these incidence cases there were others with less specific manifestations that did not meet the criteria; by type of CVD manifestation in question there were 541 subjects with questionable stroke and 785 subjects with questionable CHD. Of the subjects with questionable CHD about half were considered for angina pectoris and the remainder for myocardial infarction or for death from CHD. The glance of evidence in the majority of these subjects with questionable findings was toward a noncardiovascular cause. With exceptions to be noted below, all those with questionable findings were excluded from the subsequent analyses.

In all tabulations the incidence of CVD is the incidence of stroke or the incidence of CHD as defined. In the tabulations stroke and CHD are also considered independently, and for these the populations at risk are independent of each other.

In Table 2 the number of AHS subjects, person-years at risk, and number of cases are shown separately for men and women in Hiroshima and Nagasaki by radiation dose from the A-bombs. Further analysis concerns the 11,578 subjects exposed directly to A-bomb radiation for whom dose estimates are available.

In Table 3 the age-adjusted incidence of CVD is shown by level of radiation exposure in survivors. In the total incidence for both cities and both sexes there is a suggestive increase with radiation dose ($0.05 < p < 0.10$). This relation can be explained largely by higher incidence of stroke and of CHD in the heavily exposed women in Hiroshima. Separately, there was no significant association of the 16-year incidence with radiation exposure in the men in Hiroshima or the men or women in Nagasaki.

この集団中に、714人の診断確実な心臓血管疾患が発生した。そのうち621人が脳卒中、218人が冠動脈性心疾患であった。冠動脈性心疾患の症例のうち約半が狭心症であり、残りは心筋梗塞か冠動脈性心疾患による死亡例であった。これらの診断の確実な症例のほかに、特徴的な症状が少なく、基準に合致しない症例があり、脳卒中の疑いがある者が541例、冠動脈性心疾患の疑いがある者が785例であった。冠動脈性心疾患の疑いを有する者のうち、約半数は狭心症、残りは心筋梗塞あるいは冠動脈性心疾患による死亡とみなされた。疑わしい所見の認められた者の大半は、心臓血管疾患ではなかった。特別に記述した例外を除き疑わしい症例は解析から除外した。

すべての表において心臓血管疾患の発生率とは、明記されているように、脳卒中あるいは冠動脈性心疾患のどちらかである者の発生率である。脳卒中と冠動脈性心疾患は、別々にも考えられており、観察人口も別々のものである。

表2には成人健康調査対象者数、観察年数及び症例数が広島・長崎市別、性別そして原爆放射線量別に示してある。解析は、被爆放射線量が入手されている11,578人について行われた。

表3には心臓血管疾患の年齢訂正発生率が、被爆者の放射線被曝線量別に示してある。両市及び両性の総発生率には、放射線量に伴って示唆的な増加($0.05 < p < 0.10$)がみられる。この関係は、広島の高線量被曝女性における脳卒中、及び冠動脈性心疾患の高い発生率によるものである。広島の男性、あるいは長崎の男性若しくは女性においては、被曝線量とこの16年間の発生率との間に有意な関係はみられなかった。

TABLE 2 NUMBER OF SUBJECTS, PERSON-YEARS AT RISK, AND NUMBER OF STROKE AND CHD CASES BY T65 DOSE, CITY, AND SEX

表2 対象者数, 観察人年, 及び脳卒中, 及び冠動脈性心疾患症例数,
T65線量, 都市及び性別

Sex		T65 Dose in Rad						Dose Unknown	Not-in-city	Total
		0-9	10-99	100-199	200-299	300+	Total			
TOTAL										
Total	Number	4961	3603	1388	758	868	11578	593	3933	16104
	Person-years	57383	40773	15702	8648	9834	132340	6930	44845	184115
	Stroke	181	161	54	27	35	458	19	144	621
	CHD	64	53	17	7	16	157	10	51	218
Male	Number	1878	1217	566	307	356	4324	278	1496	6098
	Person-years	20516	13166	6204	3394	3859	47139	3135	16854	67128
	Stroke	103	77	40	12	16	248	15	85	348
	CHD	34	30	10	6	9	89	7	36	132
Female	Number	3083	2386	822	451	512	7254	315	2437	10006
	Person-years	36867	27607	9498	5254	5975	85201	3795	27991	116987
	Stroke	78	84	14	15	19	210	4	59	273
	CHD	30	23	7	1	7	68	3	15	86
HIROSHIMA										
Total	Number	3609	2875	719	346	515	8064	272	2750	11086
	Person-years	42082	32319	8255	4017	5806	92479	3193	31625	127297
	Stroke	144	140	32	17	26	359	10	112	481
	CHD	50	49	12	3	13	127	5	36	168
Male	Number	1323	922	302	132	209	2888	113	1004	4005
	Person-years	14586	9864	3377	1539	2266	31632	1230	11329	44191
	Stroke	81	65	21	8	10	185	8	68	261
	CHD	24	28	7	3	6	68	3	24	95
Female	Number	2286	1953	417	214	306	5176	159	1746	7081
	Person-years	27496	22455	4878	2478	3540	60847	1963	20296	83106
	Stroke	63	75	11	9	16	174	2	44	220
	CHD	26	21	5	0	7	59	2	12	73
NAGASAKI										
Total	Number	1352	728	669	412	353	3514	321	1183	5018
	Person-years	15301	8454	7447	4631	4028	39861	3737	13220	56818
	Stroke	37	21	22	10	9	99	9	32	140
	CHD	14	4	5	4	3	30	5	15	50
Male	Number	555	295	264	175	147	1436	165	492	2093
	Person-years	5930	3302	2827	1855	1593	15507	1905	5525	22937
	Stroke	22	12	19	4	6	63	7	17	87
	CHD	10	2	3	3	3	21	4	12	37
Female	Number	797	433	405	237	206	2078	156	691	2925
	Person-years	9371	5152	4620	2776	2435	24354	1832	7695	33881
	Stroke	15	9	3	6	3	36	2	15	53
	CHD	4	2	2	1	0	9	1	3	13

CHD=Coronary heart disease.

CHD =冠動脈性心疾患

TABLE 3 AGE-ADJUSTED INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE (STROKE AND CHD)
PER 1000 PERSON-YEARS BY T65 DOSE, CITY, AND SEX

表3 1,000人年当たりの心臓血管疾患(脳卒中及び冠動脈性心疾患)の
年齢訂正発生率, T65線量, 都市及び性別

City	Sex	T65 Dose in Rad						Test	
		0-9	10-99	100-199	200-299	300+	Total	Homo	Trend
CARDIOVASCULAR DISEASE									
Hiroshima	Male	5.9	7.8	6.2	7.3	6.3	6.6	NS	NS
	Female	2.8	3.5	3.8	3.7	6.6	3.3	*	**
Nagasaki	Male	3.9	4.3	6.8	3.3	4.7	4.5	NS	NS
	Female	1.8	1.7	0.63	3.9	0.89	1.6	Sug	NS
Total		3.4	4.3	4.1	4.5	4.7	3.9	NS	Sug
STROKE									
Hiroshima	Male	5.3	6.0	5.2	5.5	4.4	5.5	NS	NS
	Female	2.2	3.0	2.4	3.5	5.4	2.7	*	**
Nagasaki	Male	3.4	3.6	6.9	2.2	3.4	3.9	Sug	NS
	Female	1.6	1.4	0.60	3.4	1.4	1.5	NS	NS
Total		3.0	3.6	3.4	3.6	3.8	3.3	NS	NS
CORONARY HEART DISEASE									
Hiroshima	Male	1.6	2.8	1.8	2.1	2.9	2.1	NS	NS
	Female	0.93	0.86	1.2	0.0	2.5	0.96	Sug	*
Nagasaki	Male	1.6	0.61	1.1	1.7	1.6	1.3	NS	NS
	Female	0.42	0.30	0.53	0.48	0.0	0.37	NS	NS
Total		1.1	1.2	1.2	0.98	1.8	1.2	NS	NS

NS: .10<P; Sug: .05<P≤.10; *: .01<P≤.05; **: .001<P≤.01.

To consider the influences of age at exposure and of secular trend on the incidence, the risk of Hiroshima women exposed to 200 rad or more relative to the risk at 0-9 rad was examined. The choice of the 200 rad rather than the 300 rad level was a compromise to obtain more subjects for statistical stability. In Table 4 the relative risk of stroke appears high in the heavily exposed Hiroshima women who were less than 50 years of age ATB, and this is true when age is further subdivided into those who were under 40 and those who were between 40-49 years of age ATB. The number of cases, however, is insufficient for adequate evaluation of CHD risk by age or of differences between age groups for stroke. No consistent trends were observed in relative risk by period of observation between 1958-74.

To observe whether differences in the incidence of CVD by radiation dose in Hiroshima women may have been confounded by other variables, we studied the distributions of the major CVD risk factors at first examination. The age-

発生率への放射線の影響を被爆時年齢及び年次別に考察するために, 200rad 以上の線量に被曝した広島女性の発生率の, 0-9 rad の女性のそれに対する相対危険度を観察した. 300rad でなく200rad を選んだのは, 統計的安定性の観点から対象者の数を多くするためである. 表4では, 脳卒中の相対危険度は, 被爆時年齢が50以下であった広島の高線量被曝女性において高いようであり, 年齢を更に細分し, 被爆時年齢40以下及び40-49にしても同様なことが言える. しかしながら, 冠動脈性心疾患の年齢別相対危険度, また脳卒中の年齢群間の相対危険度の相違を適切に評価するには, 症例数は不十分である. 1958-74年の観察期間別の相対危険度の差異に一定した傾向はみられなかった.

広島的女性における放射線量別の心臓血管疾患発生率の差異は, 他の危険因子が放射線量と関連があるためかどうかを見るために, 最初の検診時における主要な危険因子の分布を調査した. 収縮期高血圧の

TABLE 4 RELATIVE RESK[†] OF CARDIOVASCULAR DISEASE
(STROKE AND CHD) BY AGE ATB, CITY, AND SEX表4 心臓血管疾患(脳卒中及び冠動脈性心疾患)の
相対危険度, 被曝時年齢, 都市及び性別

City	Sex	Age ATB		
		<50	50+	Total
CARDIOVASCULAR DISEASE				
Hiroshima	Male	1.1	1.0	1.2
	Female	1.8 **	1.6 Sug	1.9 *
Nagasaki	Male	0.77	2.4	1.0
	Female	2.0	0.35 Sug	1.3
Total		1.2	1.3	1.3
STROKE				
Hiroshima	Male	0.95	0.62	0.91
	Female	2.1 ***	1.6	2.0 **
Nagasaki	Male	0.68	1.4	0.82
	Female	2.4	0.38 Sug	1.4
Total		1.2	0.98	1.2
CORONARY HEART DISEASE				
Hiroshima	Male	1.4	1.7	1.7
	Female	1.8	0.55	1.4
Nagasaki	Male	0.57	5.2	1.7
	Female	0.89	0.0 Sug	0.22
Total		1.1	1.4	1.3

[†]Tests are for difference between the incidence at 200+ rad and 0-9 rad.

200+rad 発生率及び0-9 rad の発生率間の差異についての検定.

Sug: .05<P≤.10 *: .01<P≤.05 **: .001<P≤.01 ***: P≤.001

adjusted frequencies of systolic hypertension and of mean systolic blood pressure in analyses of covariance (Table 5) were lower in those who had been heavily exposed. Diastolic hypertension was also less frequent. Mean serum cholesterol and frequency of cigarette smoking (Table 5) were higher in the heavily exposed women in Hiroshima. Differences in the distribution of relative body weight were not significant.

The possibility of interaction between radiation exposure and hypertension or hypercholesterolemia was evaluated in the Hiroshima women by three-way classification in which the incidence of stroke at 200 rad or more was contrasted with the incidence at 0-9 rad by level of each of these major risk factors (Figure 1). Differences tended to be greater in the lower ranges of the risk factors, and no statistical support for interaction was obtained. Cases of CHD were too few for adequate evaluation in this way.

年齢訂正分布及び共分散分析における平均収縮期血圧(表5)は, 高線量に被曝した者において低かった。拡張期高血圧の分布も低かった。平均血清コレステロール値及び喫煙頻度(表5)は, 広島の高線量被曝女性において高かった。相対的体重の分布の差異は有意ではなかった。

放射線被曝と高血圧あるいは高コレステロール血症との相互作用を評価するため, 三元分類法を用いてこれらの主要危険因子それぞれの値別に, 200rad以上の線量に被曝した広島的女性における脳卒中発生率と, 0-9 radの者におけるそれとを比較した(図1)。危険因子の値が低いところで差異が大きくなる傾向があり, 相互作用の存在を示す統計的証拠は得られなかった。この方法によって冠動脈性心疾患を評価するには症例数が少な過ぎた。

TABLE 5 AGE-ADJUSTED DISTRIBUTION AND MEANS OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE, SERUM CHOLESTEROL, AND SMOKING HABIT BY RADIATION DOSE FOR HIROSHIMA WOMEN

表5 広島的女性における収縮期血圧、血清コレステロール値及び喫煙習慣の
年齢訂正分布並びに平均値、被曝線量別

T65 Dose in Rad		<110	110-139	140-179	180+	Total	Age-adjusted mean	Test†
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)								
Total	Number %	1031 20.5	2720 54.1	944 18.8	331 6.6	5026 100.0	127.3	
0-9	Number %	21.6	54.1	18.4	6.0	2208 100.0	126.9	
10-99	Number %	19.5	53.6	19.1	7.7	1892 100.0	128.2	Sug
100-199	Number %	21.4	53.1	20.0	5.2	407 100.0	126.1	
200+	Number %	20.7	58.2	15.8	5.0	519 100.0	125.5	
		<125	125-179	180-219	220+	Total	Age-adjusted mean	Test†
SERUM CHOLESTEROL (mg/100 ml)								
Total	Number %	436 11.5	2124 56.3	906 24.0	310 8.2	3776 100.0	166.8	
0-9	Number %	12.3	56.4	24.2	7.1	1660 100.0	165.3	
10-99	Number %	11.4	56.2	23.5	8.9	1451 100.0	166.8	Sug
100-199	Number %	9.8	59.3	21.3	9.6	303 100.0	168.2	
200+	Number %	10.3	53.3	27.1	9.5	362 100.0	170.7	
		Nonsmokers		Cigarettes per day		Total	Test††	
				<20	20+			
SMOKING HABIT								
Total	Number %	3484 84.9		546 13.3	73 1.8	4103 100.0		
0-9	Number %	87.6		10.9	1.5	1824 100.0		
10-99	Number %	83.4		14.9	1.7	1532 100.0	***	
100-199	Number %	83.3		13.9	2.8	319 100.0		
200+	Number %	79.8		17.6	2.8	428 100.0		

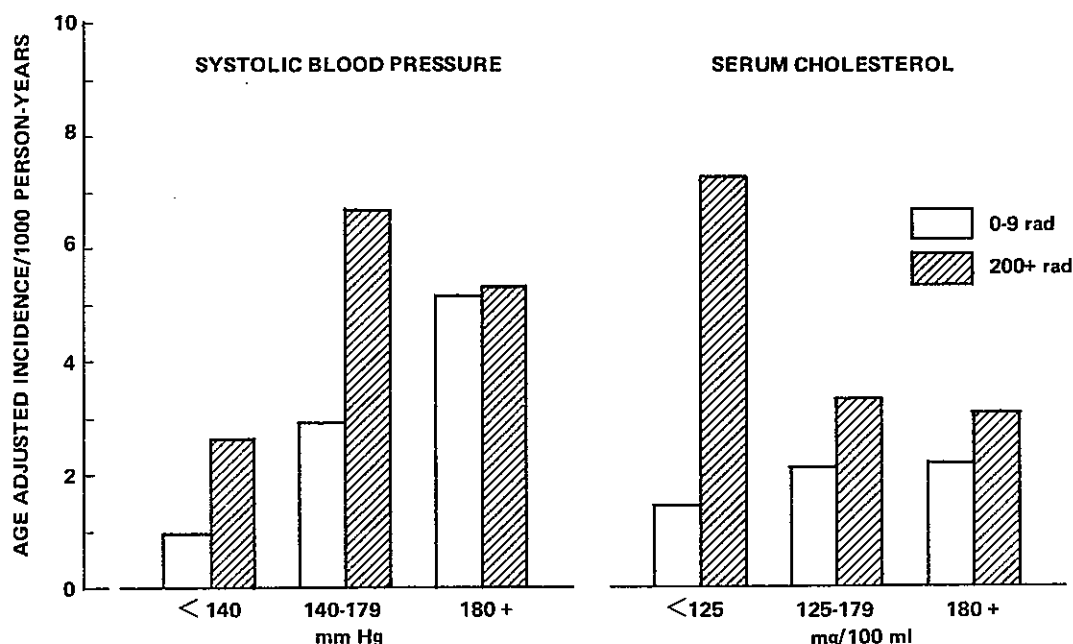
† Tests are on the age-adjusted means.
年齢訂正平均値についての検定

†† Test for homogeneity of smoking habit.
喫煙習慣の均一性の検定

See Table 4 for other abbreviations.
その他の略字については表4を見よ。

FIGURE 1 AGE-ADJUSTED INCIDENCE OF STROKE IN HEAVILY AND LIGHTLY EXPOSED HIROSHIMA WOMEN BY SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND SERUM CHOLESTEROL LEVELS, ADULT HEALTH STUDY, 1958-74

図1 広島の高線量及び低線量被曝女性における脳卒中の年齢訂正発生率，収縮期血圧及び血清コレステロール値別，成人健康調査，1958-74年



DISCUSSION

Because CVD is of multifactorial etiology^{13,15} and there may be important factors which have not been recognized, the requirements for consistency in the data must be stringent before a relation between a new factor such as sublethal radiation exposure and CVD incidence can be accepted.

The absence of an association between stroke mortality and radiation exposure in the Life Span Study (LSS) during 1950-78,¹⁰ does not necessarily conflict with the present findings which are based on incidence criteria. The mortality study was based on underlying causes of death only and did not consider disease, including stroke, which may have been present at the time of death. Death certificates in Hiroshima and Nagasaki have been shown to be good sources of data for accurate ascertainment of stroke although not of CHD.¹⁶

A significant relationship between radiation dose and incidence of CVD was observed only for

考 察

心臓血管疾患には多くの病因があり，^{13,15} その他にも確認されていない重要な因子があるかもしれないので，致死量以下の放射線被曝のような新しい因子と心臓血管疾患の発生率との関係を受け入れるには，資料の一貫性が条件である。

1950-78年の寿命調査における脳卒中による死亡率と放射線被曝との間に関連がみられないことは，¹⁰ 発生率に基づいている今回の所見と必ずしも相反するものではない。死亡率調査は原因のみに基づくもので，死亡時にあったかもしれないほかの疾患（脳卒中を含む）は考慮されていない。広島・長崎の死亡診断書は，脳卒中の正確な症例確認にはよい資料源であることが知られているが，冠動脈性心疾患の場合はそうではない。¹⁶

放射線量と心臓血管疾患発生率との間に有意な関係

women in Hiroshima. The absence of significant relationships in the other city-sex cohorts raises questions of bias in ascertainment or of confounding by other variables.

Question of Bias in the Ascertainment of Cases

The incidence reported here is based upon events observed in AHS subjects who were examined at least once in the period 1958-74. The proportions of unexamined subjects are 9.4% and 8.4% for those exposed to 0-9 rad and to 200 rad or more, respectively. The age-adjusted CVD mortality during the 16-year period of follow-up is 4.8% and 5.1% in examined and unexamined members, respectively, of the AHS sample exposed to 0-9 rad; for those exposed to 200 rad or more the corresponding values are 5.1% and 6.5%. These differences in CVD rates between the examined and unexamined members may be used to adjust CVD incidence in the examined members to CVD incidence for the total sample. The incidence of CVD would be increased by 0.7% and 2.2% in those exposed to 0-9 rad and to 200 rad or more, respectively, in the total AHS sample. Comparable consideration of the cohort of women in Hiroshima would yield increases of 2.7% and 2.6% for those exposed to 0-9 rad and to 200 rad or more, respectively. These differences result in trivial changes to the incidence rates by radiation dose.

In addition to information from clinical examinations, ascertainment of cases was obtained from information in death certificates and autopsy protocols. Death certificates were obtained for virtually all deaths regardless of exposure status.¹⁰ Autopsies, however, have been obtained more frequently in the heavily exposed.¹² In the distribution of cases by sources of ascertainment (Table 6), the proportion with autopsy information is higher in the heavily exposed group, and this is particularly remarkable for the Hiroshima women. Because the criteria used are more likely to result in classification as definite incidence cases when autopsy information is available, the excessive incidence among the Hiroshima women who were heavily exposed may be biased. The possibility of such bias is also suggested by a nominally smaller proportion of questionable cases among the Hiroshima women who were heavily exposed.

が認められたのは、広島的女性においてのみであった。その他の市、性別集団に有意な関係がみられないのは、症例確認における偏りか、他の因子と放射線との関連を疑わせる。

症例確認の偏り

ここに報告する発生率は、1958-74年に少なくとも1回受診した成人健康調査対象者に基づくものである。非受診者の割合は、0-9 radの被爆者では9.4%、200rad以上の被爆者では8.4%である。16年間の追跡調査の間の年齢訂正心臓血管疾患死亡率は、0-9 radに被曝した受診者が4.8%、非受診者が5.1%であり、200rad以上に被曝した対象者における対応する数値は、5.1%及び6.5%である。受診者と非受診者との心臓血管疾患死亡率におけるこの差異は、受診者の発生率を全対象者の発生率に訂正するのに用いることができる。全成人健康調査対象者の心臓血管疾患の発生率は、0-9 rad被爆者及び200rad以上被爆者において、それぞれ0.7%及び2.2%増加する。広島的女性集団においては、同発生率は0-9 rad及び200rad以上の被爆者において、それぞれ2.7%及び2.6%の増加がみられることになる。これらの差異は、線量別発生率に対してはごくわずかな変化しかもたらさない。

症例確認は臨床検査資料に加えて、死亡診断書及び解剖記録の資料からも得られた。死亡診断書は被爆状態に関係なく、ほとんど全死亡例について入手された。¹⁰ しかし、剖検は高線量被爆者に頻度が高かった。¹² 症例確認の方法の分布(表6)では、剖検資料の割合が高線量群に高く、特に広島的女性で顕著である。剖検資料が入手されると「診断確実」例と分類されやすいので、広島的女性の高線量群に発生率が高いのは偏りによるものであるかもしれない。このような偏りは「診断不確実」例の割合が高線量被曝広島女性に少ないということからも示唆される。

TABLE 6 DISTRIBUTION (%) OF STROKE AND CORONARY HEART DISEASE INCIDENCE CASES BY SOURCE OF ASCERTAINMENT AND RADIATION DOSE.

ADULT HEALTH STUDY, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-74

表6 脳卒中, 冠動脈性心疾患発生症例の確認方法別分布一被曝線量別,
成人健康調査, 広島・長崎, 1958-74年

T65 Dose in Rad	Source of ascertainment			
	Autopsy only	Autopsy & Clinical or Death Certificate	No Autopsy	Total
STROKE, HIROSHIMA FEMALE				
0-9	12.7	39.7	47.6	100.0 (63)
10-99	12.0	46.7	41.3	100.0 (75)
100-199	9.1	36.4	54.5	100.0 (11)
200+	16.0	56.0	28.0	100.0 (25)
Total	12.6	44.8	42.5	100.0 (174)
STROKE, OTHER CITY-SEX COHORTS				
0-9	10.2	31.4	58.5	100.0 (118)
10-99	12.8	39.5	47.7	100.0 (86)
100-199	9.3	37.2	53.5	100.0 (43)
200+	0.0	48.6	51.4	100.0 (37)
Total	9.5	37.0	53.5	100.0 (284)
CHD, HIROSHIMA FEMALE				
0-9	26.9	23.1	50.0	100.0 (26)
10-99	23.8	28.6	47.6	100.0 (21)
100-199	20.0	20.0	60.0	100.0 (5)
200+	14.3	42.9	42.9	100.0 (7)
Total	23.7	27.1	49.2	100.0 (59)
CHD, OTHER CITY-SEX COHORTS				
0-9	5.3	21.1	73.7	100.0 (38)
10-99	12.5	31.3	56.3	100.0 (32)
100-199	8.3	25.0	66.7	100.0 (12)
200+	18.8	18.8	62.5	100.0 (16)
Total	10.2	24.5	65.3	100.0 (98)

(): No. of incidence cases.
発生症例数.

The influence of exclusion of definite prevalence cases (Table 7) from the population at risk was considered. For Hiroshima women and for the other city-sex cohort the age-adjusted prevalence rates were normally higher at 300 rad or more, but the differences were not significant from these findings. From these findings the classification of prevalence cases appears to be an unlikely source for the excessive number of incidence cases among the heavily exposed women in Hiroshima.

調査開始時に診断確実な症例であったもの(有病症例)を調査対象から除外した場合の影響を検討した(表7). 広島的女性及び他の性・都市集団において, 年齢訂正有病率は300rad以上群で高いが, 有意ではない. これらの所見から, 有病症例の確認が広島的女性の高線量群における発生率を高くしている原因とは考えられない.

TABLE 7 AGE-ADJUSTED PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE
(PER 1000) BY T65 DOSE

表7 心臓血管疾患の年齢訂正有病率(1,000人当たり), T65線量別

	T65 Dose in Rad					Test	
	0-9	10-99	100-199	200-299	300+	Total	Homo Trend
Hiroshima Women	12.3 (28)	7.7 (17)	8.2 (3)	4.7 (1)	18.8 (5)	10.1 (54)	NS NS
Other City-Sex Cohorts	15.9 (45)	15.3 (30)	11.8 (11)	10.0 (4)	23.6 (13)	15.4 (103)	NS NS

(): No. of prevalence cases.
有病症例.NS: $P > 0.10$.**Possible Confounding by Risk Factors**

No substantial effect on the relationship between the incidence of CVD and radiation exposure dose should be anticipated from differences in the distributions of the major CVD risk factors in the heavily exposed Hiroshima women (Table 5). They were less frequently hypertensive, and they had higher serum cholesterol levels. Because serum cholesterol correlates in an inverse fashion with the risk of stroke in this population sample (manuscript in preparation) as in other population samples in Japan,¹⁷⁻¹⁹ and because, here, stroke is the predominant manifestation of CVD, the incidence of CVD should have been somewhat lower in these heavily exposed women. Although cigarette smoking was more frequent, this variable has not been found to have an important relation to the incidence of CVD in previous analyses for this population.^{4,5,15,17} Furthermore, no statistical support was obtained for potentiation of the effects of hypertension or hypercholesterolemia by radiation exposure (Figure 1).

Less well-established CVD risk factors include early onset of menopause and some evidence of early menopause has been observed in another sample of heavily exposed women in Hiroshima.²⁰ Furthermore the possibility of earlier menopause in the heavily exposed women in Hiroshima is suggested by higher serum cholesterol levels (Table 5). Serum lipids are higher after the menopause, especially at younger age.²¹ The higher levels of serum cholesterol after the menopause are attributable to higher levels of low-density lipoprotein which are thought to

他の危険因子と放射線との関連

広島の高線量被曝女性群における、主要な心臓血管疾患危険因子の被曝線量別分布の差異が、心臓血管疾患発生率と放射線被曝線量との関係に影響しているとは考えられない(表5)。高線量群では高血圧の頻度は低く、高血清コレステロールの頻度は高かった。日本の他の集団におけると同様に、この対象群においても血清コレステロール値は脳卒中と逆の関係にあり、¹⁷⁻¹⁹ この調査で、脳卒中は心臓血管疾患の主要な症状であるので、同疾患の発生率はこれら高線量被曝女性においては幾らか低くなっているべきであると考えられる。喫煙の頻度はやや高かったが、この集団について以前に実施した解析においては、この因子と心臓血管疾患の発生率との間に重要な関係は認められなかった。^{4,5,15,17} 更に、放射線被曝と高血圧、あるいは高コレステロール血症との相乗作用に関する統計的裏付けは得られなかった(図1)。

十分確認されていない危険因子として閉経の早期発現がある。広島の高線量被曝女性の別の集団中に早期閉経の徴候が認められている。²⁰ 更に、広島の高線量被曝女性における早期閉経は、高い血清コレステロール値により示唆されている(表5)。血清脂質値は閉経の後、特に若年において起こった場合は高くなる。²¹ 閉経後の血清コレステロールの高値は、粥状硬化発生の原因となると考えられる低濃度脂肪

be atherogenic.²² Excessive occurrence of CHD and stroke following early menopause, including radiation-induced menopause, has been found in several studies but not in all.²²⁻²⁴

Comparison with Other Studies

Excessive mortality from CVD was observed at an older age than excessive mortality from cancer among American radiologists who were compared with other men certified as medical specialists.²⁵ But differences in CVD rates among physician-specialist groups, and other professional-specialist groups as well, have been attributed to other factors also.²⁶ Furthermore, CVD mortality was not excessive in British radiologists in comparison with men of comparable social class.²⁷ CVD mortality was excessive in irradiated British patients with ankylosing spondylitis, but the excessive CVD has been attributed to spillover from undiagnosed cancer or to sequelae of ankylosing spondylitis.^{28,29} US Army radiology technicians in comparison with medical technicians have not experienced excessive CVD mortality.¹

A recent report on mortality in individuals exposed to low levels of ionizing radiation indicates an excess of CVD deaths.³⁰ This study has been criticized on methodological grounds.³¹ Furthermore, possible relationships to major CVD risk factors were not indicated. Subsamples groups may vary substantially with respect to risk of CVD, and adequate multivariate characterization of the members of a sample may be an essential first step to explain relationships in terms of a new factor such as radiation exposure.

Development of atherosclerosis with CHD and with stroke in therapeutically irradiated patients has been considered the result of interaction with high serum lipid levels.^{32,33} No evidence of interaction with hypercholesterolemia was observed in Hiroshima women (Figure 1) or the other studied here. It is conceivable, however, that the excessive mortality from CVD (predominantly CHD) in the American radiologists,²⁵ was contributed to by hyperlipemia whereas A-bomb survivors could have been protected from such an interaction by virtue of low serum lipid levels. Hyperlipemia is unusual among survivors; only 5% of the men and 10% of the women had serum cholesterol levels of 220 mg/100 ml or higher when measured 13 years or more after exposure to the A-bombs (Table 5).⁵ Earlier

蛋白質の高値によるものである。²² 放射線誘発の閉経を含めて、早期閉経に続発する冠動脈性心疾患及び脳卒中の過剰発生は他の調査でも認められているが、すべての調査において認められているものではない。²²⁻²⁴

その他の調査との比較

米国の放射線科医と他の専門医師との比較では、心臓血管疾患による死亡率増加は癌による死亡率増加よりは高年齢において観察された。²⁵ しかし、専門医群間及び他の専門職群間における心臓血管疾患死亡率の差異は、その他の因子にもよるものであると報告されている。²⁶ 更に、英国の放射線科医の心臓血管疾患による死亡率は、同等の社会階層の人と比較して増加していなかった。²⁷ 英国の放射線治療を受けた強直性脊椎炎患者において心臓血管疾患死亡率は増加していたが、この増加は診断漏れとなっていた癌、あるいは強直性脊椎炎の後遺症によるものであった。^{28,29} 米国防軍放射線技師は、医療技師と比較して心臓血管疾患死亡率は高くなかった。¹

低線量電離放射線被曝者の死亡率に関する最近の報告によると、心臓血管疾患による死亡が増加している。³⁰ この調査は方法論の見地から批判されている。³¹ 更に、主要な心臓血管疾患危険因子との関係については触れていない。小集団への分類によって、心臓血管疾患のリスクはかなり変動する可能性があり、対象者について十分な多変量的説明が、放射線被曝などのような新しい因子との関係を説明する重要な第一段階であると思われる。

治療用放射線を受けた患者における冠動脈性心疾患及び脳卒中に伴うアテローム性動脈硬化症の発生は、高血清脂質値との相互作用の結果であると考えられている。^{32,33} 広島的女性においてもその他の者においても、高コレステロール血症との相互作用は認められない(図1)。米国の放射線科医における心臓血管疾患による死亡率増加²⁵ (主に冠動脈性心疾患と思われる)は、高脂血症によるものと考えられるが、一方、原爆被爆者は血清脂質値が低かったために影響を受けなかったのかもしれない。高脂血症は被爆者にはまれで、原爆被爆後13年以上経過した時点での計測で、男性の5%、女性の10%にだけ220 mg/100 ml以上の血清コレステロール値が認められた(表5)。⁵ 初期の血清コレ

serum cholesterol levels were lower. CHD incidence in Hiroshima and Nagasaki is only 25% of that observed in Framingham.^{5,14}

Stroke has been the predominant manifestation of CVD in the AHS sample. In those who were autopsied, stroke has been found more often in association with small vessel disease within the parenchyma of the brain and less commonly in association with severe atherosclerosis in the circle of Willis.^{17,34} Rarely is stroke attributable to atherosclerosis of the extracranial vessels. Small vessel abnormalities have been observed more frequently in the superficial tissues of younger heavily exposed A-bomb survivors, and small vessel disease has been reported as a late sequela of cerebral irradiation in other studies but not in A-bomb survivors.^{35,36}

In the preceding decade secular trend of stroke incidence has been declining in the AHS sample³⁷ as in Japan generally.¹⁹ This decline may be attributable to more favorable environmental factors.¹⁷ It is conceivable that the heavily exposed women in Hiroshima, for unexplained reasons, have not participated fully in this more favorable environment; as a result they could continue to experience a higher incidence of stroke that is closer to the incidence characteristic of the immediately preceding years.

In the present analysis blood pressure levels at first examination were found to be lower in Hiroshima survivors, in men more so than in women. This finding cannot be explained by differences in the distribution of relative body weight. Among other possible explanations of the lower blood pressure in heavily exposed survivors is a late cardiac effect. Late cardiac effects have been observed in a small proportion of patients following radiation therapy with doses an order of magnitude higher than experienced by A-bomb survivors.^{38,39} While no evidence of excess cardiac disease has appeared in the previous mortality studies of survivors,^{1,10} the possibility of a functional cardiac effect may be investigated through studies in progress.⁴⁰

ステロール値は更に低かった。広島・長崎の冠動脈性心疾患発生率は Framingham のその25%にすぎない。^{5,14}

脳卒中は成人健康調査対象者における主要な心臓血管疾患である。剖検例中、脳卒中は脳実質内の小血管疾患とともに発見されることが多く、Willis 環内の重篤なアテローム性動脈硬化症とともにあまり見られなかった。^{17,34} 脳卒中が頭蓋内動脈以外のアテローム性動脈硬化症に起因することはほとんどない。脳内小動脈異常は、若年高線量被爆者の表在性組織に多く見られ、小動脈疾患は他の調査で脳の X 線照射の後遺症として報告されているが、原爆被爆者には報告されていない。^{35,36}

過去10年間における脳卒中発生率の年次推移は、一般の日本人¹⁹におけると同様、成人健康調査対象者においても下降を示している。³⁷ この発生率の下降は、環境因子の好転によるものであるかもしれない。¹⁷ 広島の高線量被曝女性では、理由は説明できないがこの環境の好転の影響を十分に享受しておらず、その結果、過去における発生率に近い値の高い発生率を維持し続けていると考えられる。

本解析において、初診時の血圧値は広島の高線量被爆者（女性よりも男性）において低かった。この所見は、比体重分布の差異によっては説明できない。高線量被爆者における低血圧について他に考えられる説明の一つとしては、放射線の心臓への後影響があげられる。後影響は、これまでに原爆被爆者の経験したよりも高い治療用放射線量を受けた少数の患者に観察されている。^{38,39} 被爆者の死亡率調査では心臓疾患増加の徴候はみられなかったが、^{1,10} 心臓への機能的影響の可能性は、進行中の調査によって究明できるかもしれない。⁴⁰

REFERENCES

参考文献

1. BEEBE GW, LAND CE, KATO H: The hypothesis of radiation-accelerated aging and the mortality of Japanese A-bomb victims. International Atomic Energy Agency, International Symposium of Late Biological Effects of Ionizing Radiation, Vol. 1, Vienna, March 13-17, 1978
2. YANO K, UEDA S: Cardiovascular studies, Hiroshima 1958-60. Report 4. Cardiovascular disease in relation to exposure to ionizing radiation. ABCC TR 22-62
3. YANO K, UEDA S: Cardiovascular studies, Hiroshima 1958-60. Report 2. Electrocardiographic findings related to aging. ABCC TR 20-62
4. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Cerebral Vascular Disease in Hiroshima, Japan. J Chronic Dis 20:545-59, 1967 (ABCC TR 23-66)
5. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima, Japan. A report of a six-year period of surveillance, 1958-64. Am J Public Health 58:1355-67, 1968 (ABCC TR 24-66)
6. MILTON, RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
7. BEEBE GW, FUJISAWA H, YAMASAKI M: ABCC-JNIH Adult Health Study. Reference papers. 1. Selection of the sample. 2. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
8. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: The health of atomic bomb survivors: A decade of examination in a fixed population. Yale J Biol Med 46:284-96, 1973 (ABCC TR 9-71)
9. MORIYAMA IM, KATO H: JNIIH-ABCC Life Span Study, Report 7. Mortality experience of A-bomb survivors, 1970-72, 1950-72. ABCC TR 15-73
10. KATO H, BROWN CC, HOEL DG, SCHULL WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. Report 7. Mortality, 1950-78; Part 2. Mortality from causes other than cancer and mortality in early entrants. Radiat Res 91:243-64, 1982 (RERF TR 5-81)
11. JABLON S, KATO H: Studies of mortality of A-bomb survivors. Report 5. Radiation dose and mortality, 1950-70. Radiat Res 50:649-98, 1972 (ABCC TR 10-71)
12. YAMAMOTO T, MORIYAMA IM, ASANO M, GURALNICK L: RERF Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki. Report 4. The Autopsy program and the Life Span Study, January 1961-December 1975. RERF TR 18-78
13. McGEE D: The probability of developing certain cardiovascular diseases in eight years at specified values of some characteristics. In, the *Framingham Study 18-year follow-up; An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Diseases*, ed by W.B. Kannel and T. Gordon. Washington, D.C., DHEW Publication No. (NIH) 74-618, 1973
14. ROBERTSON TL, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, MARMOT M, SYME SL, GORDON T, WORTH RM, BELSKY JL, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. Am J Cardiol 39:239-43, 1977 (RERF TR 2-76)
15. ROBERTSON TL, KATO H, GORDON T, KAGAN A, RHOADS GG, LAND CE, WORTH RM, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. Am J Cardiol 39:244-9, 1977 (RERF TR 1-76)

16. WORTH RM, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, SYME SL: Epidemiology of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Mortality. *Am J Epidemiol* 102: 481-90, 1975 (ABCC TR 9-74)
17. KATO H: NI-HON-SAN Study: Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and San Francisco. In, *Effects of Alterations of Dietary Patterns and Food Habits on Health*. Proceedings of the Symposium sponsored by the Malnutrition Panels of the United States-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Osaka, Japan, December 5-6, 1978. pp 45-55
18. KOMACHI Y: Interrelationship of food and stroke in Japan. In, *Annual Report of the Center for Adult Diseases*. Vol. 15, No. 2. Cardiovascular and Other Gerontal Diseases, Osaka, Japan, 1975. pp 82-93
19. HORIBE H: Epidemiologic risk factors for stroke: Symposium on CVD. *Nippon Rin Sho* 35:187-93, 1977
20. SAWADA H: Sexual function in female atomic bomb survivors, 1949-57, Hiroshima. ABCC TR 34-59
21. SHIBATA H, MATSUZAKI T, HATANO S: Relationship of relevant factors of atherosclerosis to menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol* 109:420-4, 1979
22. KANNEL WB, HJORTLAND MC, McNAMARA PM, GORDON T: Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 85:447-52, 1976
23. RANDALL CL, PALOUCZEK FP, GRAHAM JB, GRAHAM S: Causes of death in cases of preclimacteric menorrhagia. *Am J Gynec Obstet* 88:880, 1964
24. FEINLEIB M: Breast cancer and artificial menopause: A cohort study. *J Natl Cancer Inst* 41:315-29, 1968
25. MATANOSKI GM, SELTSEY R, SARTWELL P: The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: Specific causes of death. *Am J Epidemiol* 101:199-210, 1975
26. RUSSEK HI: Emotional stress and coronary heart disease in American physicians, dentists and lawyers. *Am J Med Sci* 243:716-25, 1962
27. COURT BROWN WM, DOLL R: Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Br Med J* 2:181-7, 1958
28. COURT BROWN WM, DOLL R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 2:1327-32, 1965
29. RADFORD EP, DOLL R: Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *New Engl J Med* 297:572, 1977
30. BROSS IDJ, BALL M, FALEN S: A dosage response curve for the one rad range: Adult risks from diagnostic radiation. *Am J Public Health* 69:130-6, 1979
31. BOICE JD, LAND CE: Adult leukemia following diagnostic X-ray (A review of report by Bross, Ball and Falen on a tri-state leukemia survey). *Am J Public Health* 69:137-45, 1979
32. McREYNOLDS RA, GOLD GL, ROBERTS WC: Coronary heart disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's Disease. *Am J Med* 60:39-45, 1976
33. SILVERBERG GD, BRITT RH, GOFFINET DR: Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 41:130-7, 1978
34. MITSUYAMA Y, THOMPSON LR, HAYASHI T, LEE KK, KEEHN RJ, RESCH JA, STEER A: An autopsy study of cerebrovascular disease in Japanese men who lived in Hiroshima, Japan, and Honolulu, Hawaii. RERF TR 6-78

35. TSUYA A, WAKANO Y, OTAKE M, DOCK DS: Capillary microscopic observations on the superficial minute vessels of atomic bomb survivors, Hiroshima, 1972-73. *Radiat Res* 72:353-63, 1977 (RERF TR 2-77).
36. LAMPERT PW, DAVIS RL: Delayed effects of radiation on the human central nervous system. "Early" and "Late" delayed reactions. *Neurology* 14:912-7, 1964
37. LIN CH, SHIMIZU Y, KATO H, ROBERTSON TL, FURONAKA H, FUKUNAGA Y: Cerebrovascular diseases in a fixed population, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 7-80
38. KANETAKE Y, TAMAKI M, ISHIGUCHI S: Reaction of the heart to therapeutic irradiation with special reference to radiation pericarditis. *Nippon Acta Radiol* 20:2706-22, 1960-61
39. FAJARDO LF, STEWART JR, COHN KE: Morphology of radiation-induced heart disease. *Arch Pathol* 86:512-9, 1968
40. ROBERTSON TL, PASTORE JO, BELSKY JL, TANIGUCHI B, FUKUSHIMA K, KATSUHARA K, KAWAMOTO S, OMORI Y, MIYANISHI M: Aging and circulatory disease in atomic bomb survivors. ABCC RP 5-71