

# 被爆二世健康影響調査報告

平成 19 年 3 月

被爆二世健康影響調査 科学・倫理合同委員会

## 目次

報告のまとめ	...	1
1. 健康影響調査の背景	...	3
2. 郵便調査		
・ 目的	...	4
・ 対象および方法	...	4
- 調査対象	...	4
- 調査方法	...	6
・ 結果	...	7
・ データの管理及び個人情報の保護	...	8
・ 倫理的配慮	...	8
3. 臨床健康診断調査		
・ 目的	...	10
・ 対象および方法	...	10
- 調査対象	...	10
- 調査方法	...	11
・ 倫理的配慮	...	12
4. 解析		
・ 解析手法	...	14
- 結果変数	...	14
- 親の被曝線量	...	15
- バックグラウンドモデル	...	15
- 影響修飾因子	...	15
- 家族クラスタ	...	15
- 自己選択バイアスの評価	...	16
・ 解析結果	...	17
- 推定結果	...	17
- 交絡の調整	...	18
- 影響修飾の検定結果	...	18
- 家族クラスタを考慮した解析結果	...	19
・ 結果のまとめ	...	19
5. 評価と提言	...	20
6. 参考		
・ 委員会メンバー	...	21
・ 被爆二世健康影響調査 科学・倫理委員会開催経過	...	22

## 報告のまとめ

### 調査の概要

被爆二世健康影響調査は、成人期に発症する多因子疾患（高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、狭心症、脳卒中）の有病率と親の放射線被曝との関連性の有無を調べるために、2000年から7年間にわたって調査が行われた。

多因子疾患は、遺伝的要因やライフスタイル要因によって発症すると考えられている。多因子疾患の有病率は成人期に高くなるので、放射線の遺伝的影響メカニズムとの関連性を評価する意義は大きい。しかし、実際にヒトを対象にした研究はなく、この調査は世界で初めての研究となった。

この調査の実施にあたっては、計画段階から、外部の専門家からなる科学委員会、倫理委員会、解析部会が設置され、研究目的、計画の妥当性や調査方法の倫理性を検証することとした。結果的に、現在までに5回の科学委員会、4回の倫理委員会、6回の科学・倫理合同委員会、4回の解析部会を開催した。

### 調査対象

調査対象者は、放影研ですすめている被爆二世調査集団約 77,000 人の中から、広島市・長崎市およびその周辺地域に本籍をおき、かつ、この地域に現住所をおいている人で、両親またはどちらかの被曝線量が 5mGy 以上の人、および両親の線量とも 5mGy 未満または両親とも非被曝の親から生まれ、性、市、年齢が前者とマッチした人、合計 24,673 人を抽出し、被爆二世健康影響調査の郵便調査対象集団とした。郵便調査では、本人の健康状態、喫煙、飲酒、食生活、運動、家族構成、職業、教育歴、妊娠・出産などを自記式質問票に記入してもらった。更に、健康影響調査の目的である臨床健康診断調査への参加を募るために、健康診断受診の意思を尋ね、受診希望者に健診の勧奨をした。郵便調査において受診希望した人は 57.3% で、その内 84.5% の 11,951 人の方々が実際に受診した。また、質問票の回答で得た生活習慣データについては、健康診断で得られた多因子疾患の解析に組み入れる情報とした。

### 統計解析方法

高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、狭心症、脳卒中のうちいずれかの所見がある場合、「多因子疾患を有する」と定義し、その有無を結果変数として、ロジスティック回帰法により親の被曝線量（父親、母親別）との関係を解析した。その際、年齢、性別、BMI、飲酒・喫煙習慣、閉経情報（女性のみ）、親の多因子疾患既往歴など、多因子疾患リスクとして一般的によく知られている因子を解析に含めた。また、放射線影響を修飾し得ると考えられる、性別、親の被曝時年齢、被曝から出生までの時間などの要因について影響の程度を検討した。なお、本人の健康状態や親の被曝状態などの条件が受診率へ及ぼす影響を確かめるため、実際に受診した人と受診しなかった人の比較を行った。

## 解析結果

- 今回の調査で得られたデータの解析では、親の放射線被曝に関連した子供の多因子疾患を一括して見た場合に、リスクの増加を示す証拠は見られなかった（父親線量 1Gy のオッズ比 0.91、母親線量 1Gy のオッズ比 0.98 で、いずれも統計学的に有意でなかった）。
- 男性において、父親の線量と多因子疾患有病率に負の関連が示唆された。ただし、これに関しては、注意深い解釈が必要である。

## 評価と提言

今回の被爆二世健康影響調査は、科学委員会が承認した方法に基づき、倫理委員会の定めた条件のもとで的確に実施された。また、集められた調査データは、解析部会で承認された統計的手法に基づいて、適正な解析が行われたことを確認した。

現時点では、親の被曝と二世への健康影響の関連はほとんど見出されなかったが、父親の被曝線量と二世男性の多因子疾患との間にのみ、有病率が有意に低い負の関連が認められた。これらの結果については、対象者の平均年齢が 48.6 歳と比較的低いことを考慮すると、有意の差が認められなかった調査項目を含めて、引き続き調査を行い、注意深い検討が求められる。

調査対象者の受診率は 48.4% であった。対象者は男性が女性より約 19% 多かったのに対し、受診者は女性が男性より約 10% 多かった。結果の解釈にあたってはこの点も考慮する必要がある。

多因子疾患を一括する解析に加え、可能なものについては、個別の解析を行うことを勧奨する。

今後、対象者の高齢化に伴い、これまでの調査項目以外の健康指標の調査が必要となる可能性を考慮しなければならない。また、遺伝子解析技術の進歩などによって、遺伝的素質と発症の関連など、新しい視点の導入が求められることなども予測され、調査研究の継続を望みたい。

上記のことを考慮すると、被爆二世固定集団の臨床健康調査を前向きに継続することを勧奨する。

今回の一連の調査、研究に協力いただいた被爆二世の方々に感謝する。

## 1. 健康影響調査の背景

放射線の遺伝的影響については、1920年代以降、多様な実験系を用いた研究によって、電離放射線は遺伝性疾患をもたらす生殖細胞突然変異および染色体異常を誘発し得ることが示されている。

ヒトを対象にした遺伝的影響については、原爆傷害調査委員会（ABCC）-放射線影響研究所（放影研）で、幾つかの調査が行われてきた。初期には、先天性奇形、死産、出生直後の死亡について、その後、染色体異常の調査、一次元電気泳動法による蛋白質変化および酵素活性の変化に関する調査が実施された。更に、被爆者の子供の大規模集団における死亡率およびがん罹患率に関する長期追跡調査も継続されている。これらの調査からは、現在までのところ、放射線被曝と関連した遺伝的影響が存在するという証拠は得られていない。

遺伝性疾患は、単一な遺伝子変異によって発症するいわゆる単一遺伝子性疾患、染色体性疾患、および多因子疾患に大別される。多因子疾患の例としては、出生時によく認められる先天的異常（例：神経管欠損、心臓血管奇形、唇裂または口蓋裂など）および成人期によく認められる多くの疾患（冠動脈性心疾患、糖尿病、本態性高血圧、がんなど）が挙げられる。

放射線の遺伝的リスク推定は、1980年代半ばまでは主に単一遺伝子性疾患に関する実験およびヒトのデータに基づいて行われていたが、1996年国際放射線防護委員会（ICRP）の「多因子疾患のリスク評価に関するタスクグループ」は、動物実験データに基づき多因子疾患の放射線誘発変異を予知する統計学的モデルを発表した。しかし、ヒトを対象に、多因子疾患に対する遺伝的リスクを評価した調査はないため、1996年にブルーリボン委員会は、放影研の研究をレビューし、「被爆者の子供（F<sub>1</sub>集団）の健康についての更なる調査は、特に新しい分子遺伝学的技法を用いた研究と併せて実施すると、遺伝的影響に関する価値ある情報を提供するかもしれないので、これについて検討すること」を勧告した。この委員会の勧告に応じて、放影研は、郵便調査と臨床調査から成る被爆二世健康影響調査を計画し、調査を開始した。

## 2. 郵便調査

### 目 的

被爆二世健康影響調査における郵便調査の目的は、放影研の調査対象者として登録されているながら、これまで直接コンタクトする機会がほとんどなかった被爆二世に対し、初めて直接コンタクトする機会を持ち、かつ両親の被曝による多因子疾患の遺伝的影響を調べる臨床健康診断調査への参加の意思を確認することにあつた。また、その中で参加の意思を示した人については、臨床健康診断調査対象者に組み入れるとともに、受診者の生活習慣要因を解析に用いる質問票で調査した。また、質問票に回答した者のデータを、放影研で現在進行中の被爆二世集団における死亡率およびがん罹患率調査に有用な生活習慣要因の情報として収集することも郵便調査の目的のひとつである。

### 対象および方法

#### 1) 調査対象

##### (1) 健康影響調査に必要な調査数の設計

臨床健康診断調査の目的が、多因子疾患に対する両親の被曝による影響を調べることであるため、この目的にかなう健康診断調査数の設計を行った。

本調査開始時点で、ICRP のタスクグループからヒトと動物のデータにもとづいたすべての多因子疾患を総じた場合における有病率に対する放射線の遺伝的影響の推定リスクが提案されていたため、これにもとづき受診者数が最低でも 10,000 人を超えることを目標とした。

##### (2) 対象者の設定

郵便調査基本集団は当初、被爆二世死亡率追跡集団 76,814 人(表 1)の中で生存、かつ、両親またはどちらかの被曝線量が 0.005Gy 以上の人、および両親の線量とも 0.005Gy 未満または両親とも非被曝の親から生まれ、性、市、年齢が前者とマッチした対象者 33,786 人を設定した(表 2)。

表 1. 被爆二世死亡率追跡集団の都市・性別構成

	広島	長崎	計
男	24,824 51.7%	14,574 50.6%	39,398 51.3%
女	23,190 48.3%	14,226 49.4%	37,416 48.7%
計	48,014 100.0%	28,800 100.0%	76,814 100.0%

表 2. 郵便調査基本集団の都市・性別構成

	広島	長崎	計
男	10,978 50.6%	6,222 51.5%	17,200 50.9%
女	10,716 49.4%	5,870 48.5%	16,586 49.1%
計	21,694 100.0%	12,092 100.0%	33,786 100.0%

これらのものと一部戸籍附票が取得済みであった者を含め、広島市あるいは長崎市に本籍を持ち、現在両市内、あるいは周辺部の連絡区域内に居住する者を郵便調査対象者集団として17,698人を抽出した(表3)。この結果、広島の性別構成にアンバランスが生じたが、この原因は、結婚に伴う本籍変更や就業による住所の移動の条件が広島と長崎で違いがあるためと考えられる。しかし、同一条件による抽出の結果であるので、この集団をまず、基本対象集団として設定した。

表 3. 郵便調査対象集団の都市・性別構成

	広島	長崎	計
男	7,040 59.8%	3,050 51.4%	10,090 57.0%
女	4,727 40.2%	2,881 48.6%	7,608 43.0%
計	11,767 100.0%	5,931 100.0%	17,698 100.0%

次いで、これらの中から、300人を抽出し最初にパイロット郵便調査を実施したところ、その半数が健康診断の受診希望を示した。このパイロット調査にもとづくと、前述した必要な健康診断受診者数10,000人以上を見込むためには、郵便調査対象者総数が少なくとも20,000人以上必要と考えられた。

そのため、両親のどちらかが被曝し、0.005-0.999GyのDS86被曝線量を受けたが、片方の親の被曝状況が不明、あるいはDS86被曝線量が推定できない者、合計9,813人を組み入れ、基本集団を拡大した。さらに、本籍条件を連絡区域まで拡大するとともに、1Gy以上の高線量群については特に、本籍条件を全国に拡大して戸籍附票を取り寄せ、広島・長崎市内および連絡区域に居住する者を対象者に加えた。

その結果、最終的に郵便調査対象者集団は総数24,673人、うち広島16,348人(男性9,238人、女性7,110人)、長崎8,325人(男性4,151人、女性4,174人)となり(表4)、本調査の目標標本数を満たすこととなった。



表 4. 都市・性・年齢階級別 郵便調査対象者構成割合

		年齢階級				合計	%
		29	30 39	40 49	50		
広島	男性	426	1,540	3,755	3,517	9,238	56.5
	女性	470	1,274	2,692	2,674	7,110	43.5
	小計	896	2,814	6,447	6,191	16,348	100.0
長崎	男性	205	815	1,911	1,220	4,151	49.9
	女性	252	868	1,899	1,155	4,174	50.1
	小計	457	1,683	3,810	2,375	8,325	100.0
合計	男性	631	2,355	5,666	4,737	13,389	54.3
	女性	722	2,142	4,591	3,829	11,284	45.7
	小計	1,353	4,497	10,257	8,566	24,673	100.0

表 5. 本格郵便調査対象者と選択経緯

		母親線量 (Gy)					計	
		No Info Unexposed	<0.005	0.005-0.999	>=1.0	Unknown		
父親線量 (Gy)	No Info			1,821	140		1,961	
	Unexposed	3,773	3,236	3,847	379		11,235	
	<0.005	1,142	1,773	1,179	108		4,202	
	0.005-0.999	2,012	1,309	1,043	1,346	50	266	6,026
	>=1.0	169	217	201	95	24	34	740
	Unknown			360		35	114	509
計		2,181	6,441	6,253	8,648	736	414	24,673

選択線量区分体系：DS86

- 1) 当初線量区分の対象者：
- 2) 拡大線量区分対象者：

## 2) 調査方法

### (1) 質問票および関連資料

自己記入式の質問票と協力依頼の手紙および小冊子を郵便調査対象者 24,673 人に送付した。協力依頼の手紙においては、本調査の対象者には被爆者の子供だけでなく、比較のために非被爆者の子供も含まれていることを示し、対象者選出方法についても説明を行った。小冊子では調査の背景、目的、理由、健康診断調査の概要および個人情報の取り扱いについて詳細に説明を行った。

質問票では次の質問項目をたずねた。(a)対象者の氏名、性、生年月日および現住所、(b)現病歴、既往歴、(c)喫煙、飲酒、食事、運動の習慣、(d)職業および学歴を含む社会経済的状態、(e)産科・婦人科歴(女性のみ)、(f)健康診断調査参加の意思。



## (2) 郵送

質問票は学術目的にもとづく戸籍附票取得により把握された現住所情報に従って郵便調査対象者 24,673 人全員に送付した。送付はパイロット調査を 2000 年に実施し、それらをのぞく 24,373 人について 2001 年、2003 年、2004 年、2005 年の 4 回にわけて実施した。対象者は性、年齢、現住所、および両親の被曝区分によって無作為に分割された

未返送者に対しては 2 回を限度として催促状と質問票を送付し、返送された質問票のうち主要質問項目への回答に不備があれば郵便または電話によって補完調査を実施した。

宛先不明により質問票が戻ってきた場合には、放影研が戸籍附票により把握した現住所情報の取得時点以後に転居した可能性もあるため、再度戸籍附票を取得して現住所を再確認した後に郵送しなおした。

2006 年には上記の 2005 年までの段階で調査への明確な拒否の意思を示した者をのぞいたすべての対象者に調査概況の小冊子を郵送し、健康診断が 2006 年 9 月末まで受診可能であることを説明した上で、これらの者へ調査参加勧奨を行った。また、未返送者については、調査に対する意見をさしつかえない範囲でたずねるためアンケートを作成し同封した。

調査に対する様々な質問に対応するため、フリーダイヤルを設置して対処した。また質問票の回答者には謝辞を述べた手紙と謝礼の商品券を郵送した。

## 結果

郵便調査による最終結果は、質問票（アンケート）を返送してきた者 16,368 人（66.3%）、電話などによって放影研に連絡をしてきた者 388 人（1.6%）となり、これらの小計は 16,756 人（67.9%）であった。（表 6）

表 6. 郵便調査および健康診断の概況

	対象者数		連絡	健診希望		健康診断		
				なし	あり	受診	未受診	
アンケートによる返送	16,368	66.3%	あり	16,756	2,611	14,145	11,951	4,805
				(67.9%)	(10.6%)	(57.3%)	(48.4%)	(19.5%)
電話などによる連絡	388	1.6%						
死亡・宛先不明・県外	718	2.9%	なし	7,917	7,917	0	0	7,917
未返送	7,199	29.2%		(32.1%)	(32.1%)	(0.0%)	(0.0%)	(32.1%)
合計	24,673	100.0%		24,673	10,528	14,145	11,951	12,722

%は対象者 24,673 人に対する割合

居住条件を市内・連絡区域内に設定したが、調査実施期間内にこれらより転居した者、あるいは取得した現住所情報に質問票が届かず返送されてきた者、あるいは当初生存であった者が調査実施期間中に死亡した者があり、これらは 718 人（2.9%）であった。

未返送者への催促努力は 2006 年の調査勸奨を含めると最大 3 回実施したが、最終的に未返送者は 7,199 人(29.2%)となった。

連絡があった 16,756 人において、健康診断の受診の希望を示したものが 14,145 人(57.3%)で、うち受診したものが 11,951 人(48.4%)となった。この 11,951 人の都市別・男女別構成を表 7 に示す。

**表 7. 健康診断受診者の都市・性別構成**

	広島	長崎	計
男	4,018 50.4%	1,684 42.3%	5,702 47.7%
女	3,955 49.6%	2,294 57.7%	6,249 52.3%
計	7,973 100.0%	3,978 100.0%	11,951 100.0%

この結果、本調査の目標である必要受診者数 10,000 人以上となり、郵便調査による健康診断調査の対象者の設定を行う目的は達成することができた。

男女別の構成割合については、被爆二世死亡率追跡集団(表 1)では、男女の割合はほぼ一致しているが、本籍・居住条件を考慮したため、郵便調査対象者 24,673 人では男女比でみると女性 11,284 人に対し男性 13,389 人と 19%ほど男性が多くなっていた(総数割合で男性が 54%、女性が 46%)。しかし、健康診断調査受診者 11,951 人においては、男女比でみると女性 6,249 人に対し男性 5,702 人と 10%女性が多く(総数割合で男性が 48%、女性が 52%)なっている。

郵便調査集団で男女構成割合に差が生じたのは本籍・居住条件によるものと考えられる。

## データの管理及び個人情報保護

質問票の回答で得た生活習慣データについては、データ入力時に定義マニュアルを作成し、ダブルエントリーおよび PC による自動チェックでデータチェックをはかった。また、最終段階でクリーニング定義マニュアルを作成し、分布・回答矛盾のチェックをはかったあとで郵便調査のデータベースを完成し、こののち、健康診断で得られた多因子疾患の解析に組み入れる情報とした。

名前、住所、電話番号以外のデータは、連結可能匿名化を施しデータベースに保管された。個人同定項目へのアクセスは許可された職員に限定され、質問票などは施錠されたキャビネットおよび 2 重のロック機構の備わった部屋に収納された。このほかすべての個人情報事項は、疫学研究に関する倫理指針に準拠して保護された。

## 倫理的配慮

被爆二世死亡率追跡集団における本調査の対象者にとって、郵便調査は放影研とのはじめて

の直接的な接触であり、親の原爆被爆を知らない者や親の被爆歴を明らかにしたくない者に接触するために倫理的な配慮が必要であった。

#### (1) 調査様式、実施の手段に対する倫理的配慮

調査様式や手段、特に対象者の現住所の取得方法などについては、前述の背景から慎重に配慮した。

前述したように本調査の対象者となった理由について、同封の手紙の中に、被爆者の子供だけでなく、比較を目的として被爆者と同時期に非被爆者から生まれた子供も含まれていることを示し、対象者選出方法については郵送時に同封した小冊子の中に放影研の被爆二世死亡率追跡集団の中から選び現住所の確認方法については、戸籍附票により現住所確認を実施したことの説明をし、個人情報取り扱いについて詳細に説明を施した。

また、対象者の人権擁護、および疫学研究に関する倫理指針の遵守の立場から、アンケートの中の学歴などの社会経済的項目、および産科・婦人科歴など女性に質問する項目については、答えなくても良いことを伝え、人権について特に慎重に説明を行うようにした。また、調査開始後においても、郵送やフリーダイアルなどを通じて把握できた対象者からの意見をふまえ倫理委員会の審議の下に郵便調査を実施した。

#### (2) 返送率向上のための催促に対する倫理的配慮

前述したように 2006 年に調査拒否者をのぞく全対象者に調査概況の小冊子を郵送し、調査勧奨を行った。この実施にあたり、対象者に事前に説明した調査の実施方法を満たしながら、調査勧奨をおこなうために、倫理委員会の審議を経た。

#### (3) 兄弟姉妹情報の解析利用についての倫理的配慮

多因子疾患は兄弟姉妹の間の集積がみられることから、解析対象者において兄弟姉妹情報を組み入れなければならない。過去に行った死亡率追跡集団の構成の方法、放影研が受けている調査の許可事項などにもとづき、兄弟姉妹情報の利用が倫理的に支障がないことについて倫理委員会の承認を受けた。

### 3. 臨床健康診断調査

#### 目的

臨床健康診断調査（以下「健診調査」とする）の目的は、親の原爆放射線被曝が子供の多因子疾患の発症に及ぼす影響を疫学的に検討し、将来の分子生物学的研究のために血液を得て保存し、健康診断や健康指導などを通じて、被爆二世の健康と福祉に貢献することであった。

#### 対象および方法

##### 1) 調査対象

臨床健康調査対象者は、郵便調査で受診を拒否した人以外に電話連絡し、受診を勧めた。郵便調査において受診希望した人は 57.3%で、その内 84.5%の 11,951 人の方々が実際に受診した（表 8）。郵便調査対象者における健診受診率は 48.4%（男 43%、女 55%、広島 48.8%、長崎 47.8%）であった（表 6、表 9）。

表 8. 臨床健康診断調査受診者

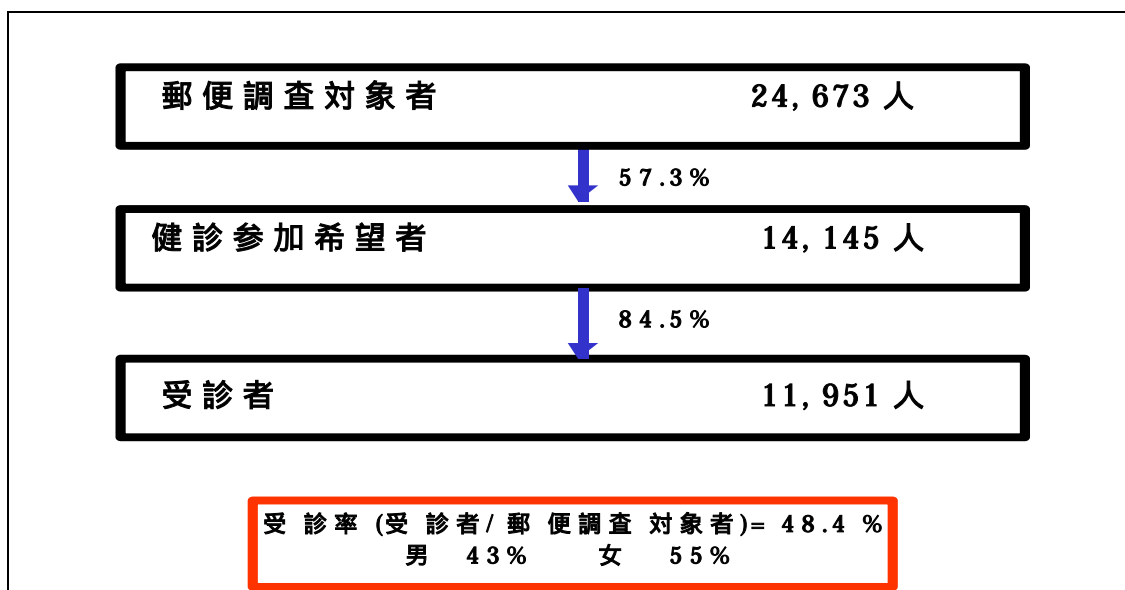


表 9. 臨床健康診断調査の対象者と受診者数（広島、長崎別）

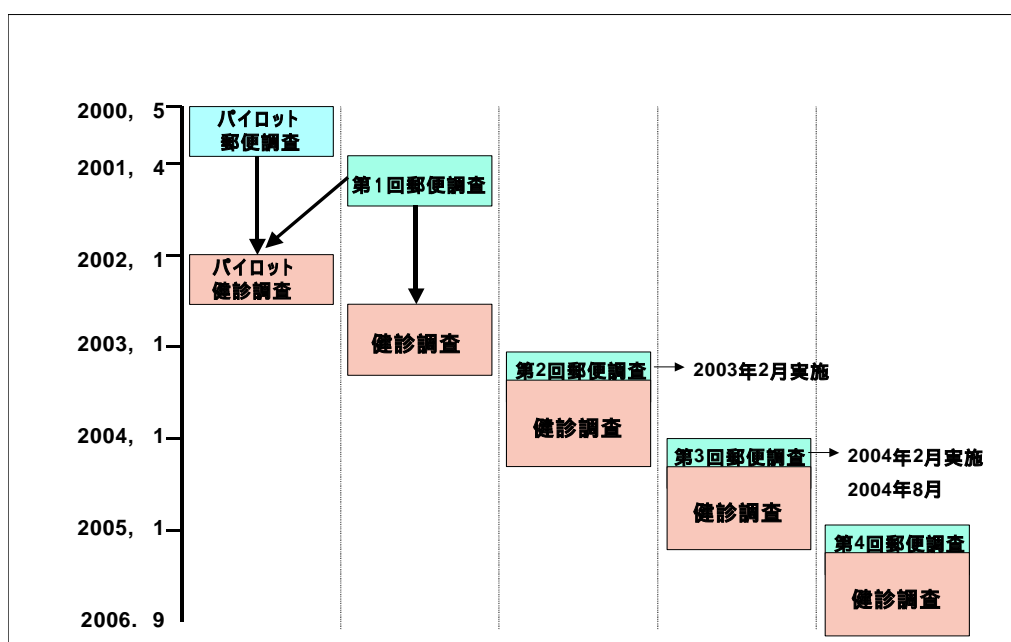
	郵便調査(1)	郵便調査で受診希望と回答(2)	受診者(3)	受診率(%)	
				(3)/(2)	(3)/(1)
広島	16,348	9,495	7,973	84.0	48.8
長崎	8,325	4,650	3,978	85.5	47.8
合計	24,673	14,145	11,951	84.5	48.4

## 2) 調査方法

科学委員会および倫理委員会は、郵便調査・健診調査の流れ、健診項目、質問票、インフォームド・コンセント等について、科学的、倫理的に検討を重ね、次のように調査を行った。

パイロット健診調査は、500人を対象に2002年1月から6月まで行った(表10)。本格健診調査は、パイロット調査結果に基づき、健診調査の流れ、健診項目、質問票、インフォームド・コンセント等に修正を加えた上で、2002年7月から2006年9月まで行った。対象者の便宜を図るため、夜間診察および土曜日診察を行った。

表10. 被爆二世健康影響調査



健診内容を表11に示す。病歴は、訓練された看護婦によって聴取した。

ルーチン検査の内容は、身長、体重、血圧、検尿、便潜血、末梢血球数算定、血液生化学検査、糖代謝関連検査、肝炎ウイルス検査、炎症関連検査、胸部X線検査、胃がんスクリーニング(ヘリコバクター・ピロリ感染検査(呼気テスト)、血清ペプシノーゲン、)、心電図、腹部超音波検査、甲状腺超音波検査、乳がん検診(触診、必要があれば乳房超音波検査)、喀痰細胞診(多量喫煙者)、骨粗鬆症検査である。

薬剤情報は、持参された薬剤(医師に処方された薬[医療用医薬品]、薬局で購入した薬[一般用医薬品]、健康食品)について、薬剤師が薬剤コードを調べ、量、内服開始時期、終了時期を聞いた。

本人の希望や医師が必要と判断した場合には、他の医療機関に紹介して、内視鏡検査、CT、MRIなどの特殊検査を行った。

診断は、広島、長崎で標準化された診断基準を用いた(表12)。治療を受けている疾患については、持参した薬剤で確認した。他の医療機関に紹介した場合には、最終診断の情報を紹介病院から得た。

表 11. 健診内容

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 診察</li> <li>2. 病歴問診</li> <li>3. 自己記入式質問票調査 食習慣、運動、家族歴、産科・婦人科歴など</li> <li>4. 同意を得た全員に行う検査 血圧、検尿、便潜血、抹消血液、血液生化学、心電図 胸部 X 線、腹部超音波、糖代謝関連、肝炎ウイルスなど</li> <li>5. 本人の希望や医師が必要と判断する場合に行う検査等             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 婦人科検診</li> <li>2. 食事指導</li> <li>3. 特殊検査（他の医療機関に紹介）</li> </ol> </li> </ol>
--

表 12. 診断基準

糖尿病	糖負荷試験に基づく診断基準, or 糖尿病治療中, or HbA1c 6.5 or (食後 10 時間以上の血糖 126 mg/dL) or (10 時間以内で血糖 200 mg/dL)
高コレステロール血症	高コレステロール血症治療中, or 総コレステロール 220 mg/dL
高血圧症	高血圧症治療中, or (1 回目測定収縮期血圧 140 or 拡張期血圧 90 ) and (2 回目測定収縮期血圧 140 or 拡張期血圧 90 )
心筋梗塞	心筋梗塞の病歴 and ( PTCA、ステント挿入, or 冠動脈バイパス手術, or 冠動脈アンジオグラフィー etc. )
狭心症	狭心症の病歴 and ( PTCA、ステント挿入, or 冠動脈バイパス手術, or 冠動脈アンジオグラフィー etc. )
脳卒中	脳卒中の病歴 and CT、MRI 所見があった, or 片まひ, etc.

### 倫理的配慮

インフォームド・コンセントの取得の手順は、まず、健診受診前に、健診希望者に 3 種類の同意書（健診項目に関する同意書、将来の研究 [ 遺伝子研究を含まない ] のために血清・血漿・尿を保存し使用することに対する同意書、将来の遺伝子研究に対する同意書）を送付し、健診受診時に、訓練された看護師が同意文書を説明して、受診者から同意を得た。事前に同意書を送付することで、受診者に考える時間を提供した。試料の保存、使用について同意した人には、試料の保存、使用についての中止請求ができることを説明した。

将来の遺伝子研究に対する同意文書は、文部科学省、厚生労働省、経済産業省により策定、2001 年 4 月 1 日に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じて作成された。同意書の項目のうち、「提供した資料が将来、放射線影響研究所で行われる他の調査

研究に使用されることに」に関しては、倫理委員会の勧奨により、「同意する。ただし、再度説明を受けた上で、新たな同意書に署名を希望する」「同意する。再度の説明および同意書は不要です」「同意しない」の3つの選択肢を作った。

将来の研究のための血液、尿保存・使用に関するインフォームド・コンセントの取得率を表13に示す。遺伝子解析を含まない将来の研究のための血清・血漿及び尿の保存・使用では、それぞれ97.1%、96.7%であった。遺伝子解析を含む将来の研究のための血液の保存・使用については97%が同意したが、そのうち約20%は、「提供した資料が将来、放射線影響研究所で行われる他の調査研究に使用される時に再度説明が必要」との条件付で同意が得られた。健診時に同意して、その後、中止請求した人は、4人であった。

得られた健診結果は、基本名簿番号から連結可能な匿名化番号に変換して、放影研データベースのテーブルに保存された。健診で得られた検査結果、診察所見はチャートにファイルし、施錠された部屋に保管された。

遺伝子解析研究を目的とする血液保存は、基本名簿番号から連結可能な匿名化番号に変換後、さらに固有な匿名化番号に変換して保存した。基本名簿番号と固有な匿名化番号の接続ファイルは個人識別情報管理者のみがその連結を行い、接続ファイルは切り離された外部記憶装置に保管する。なお、この匿名化および情報管理の方法は、先に紹介した「倫理指針」に則している。

健診調査の結果発表では、集計結果のみを報告し、個人を特定できる情報は発表しない。

表 13. 将来の研究のための血液、尿保存・使用の同意取得状況

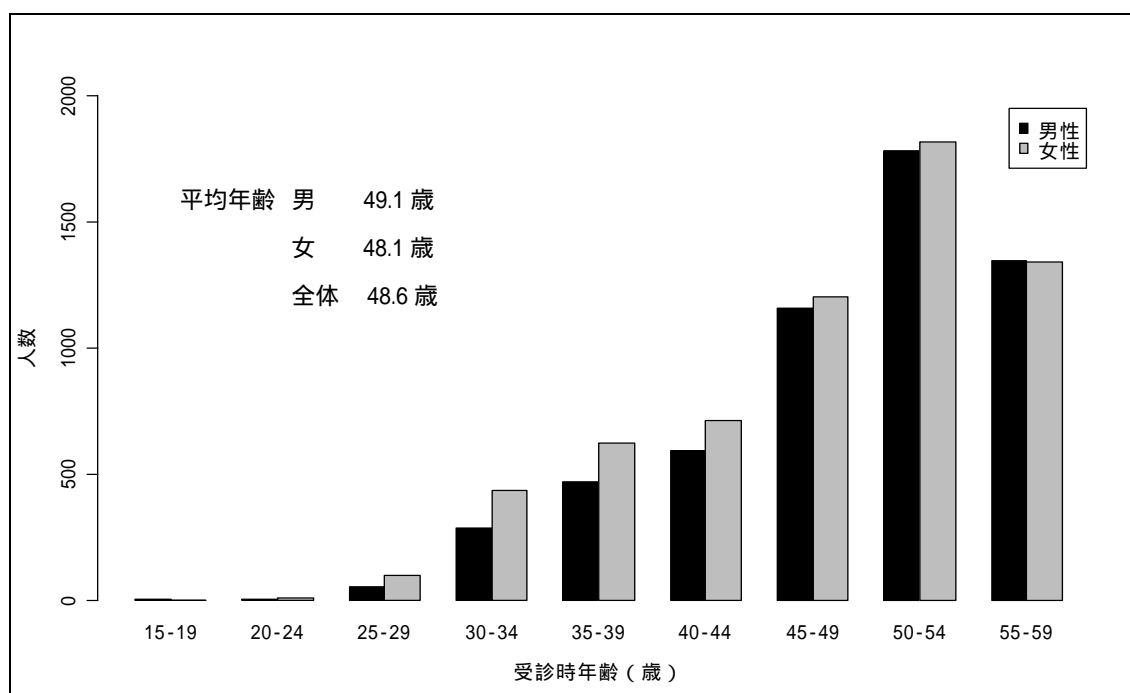
		受診者数	同意率 (%)		
			遺伝子解析を含まない研究		遺伝子解析
			血清・血漿	尿	血液
広島	男	4,020	98.5	98.4	98.3
	女	3,967	97.1	96.2	96.8
	計	7,987	97.8	97.3	97.6
長崎	男	1,682	98.1	97.9	97.7
	女	2,282	94.2	93.4	94.4
	計	3,964	95.9	95.3	95.8
合計	男	5,702	98.4	98.2	98.1
	女	6,249	96.0	95.2	95.9
	計	11,951	97.1	96.7	97.0

## 4. 解析

### 解析手法

2006年9月末までに健康診断を受診した対象者11,951人から得られた調査データをもとに、親の放射線被曝と子の多因子疾患発症の関連を、ロジスティック回帰法を用いて解析した。表14に、健康診断受診者の受診時年齢分布を示す。

表 14. 健康診断受診者の受診時年齢分布



### 1) 結果変数

糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、心筋梗塞、狭心症、脳卒中のうちいずれかの所見がある場合、「多因子疾患を有する」と定義し、各受診者の多因子疾患の有無を結果変数とした。表15に各疾患別の症例数(有病率)を示す。高血圧と高コレステロール血症の有病率が比較的高い一方で、心筋梗塞、狭心症、脳卒中の症例数は少なかった。

表 15. 多因子疾患の症例数と有病率

	受診者全体	男性	女性
糖尿病	768 (6.4%)	553 (9.7%)	215 (3.4%)
高コレステロール血症	4,622 (38.7%)	2,096 (36.8%)	2,526 (40.4%)
高血圧	3,152 (26.4%)	1,931 (33.9%)	1,221 (19.5%)
狭心症	91 (0.8%)	61 (1.1%)	30 (0.5%)
心筋梗塞	46 (0.4%)	44 (0.8%)	2 (0.0%)
脳卒中	81 (0.7%)	50 (0.9%)	31 (0.5%)
多因子疾患	6,530 (54.6%)	3,410 (59.8%)	3,120 (49.9%)



## 2) 親の被曝線量

リスク解析の主要な対象である親の被曝放射線量は、父親と母親の線量を個別にモデルに組み入れた。ただし、線量の分からない者（「情報なし」、または、「線量不明」カテゴリ）については別にダミー変数を用いて調整した。両親の線量間には、相関はほとんどない（相関係数は0.02）ため、これらの変数は独立関係にあるとみられる。つまり、一方の親の線量を含めることによって他方の線量反応の推定に偏りを生じる可能性は少ないと考えられる。

## 3) バックグラウンド・モデル

解析ではまず、親の被曝線量のほか、多因子疾患の共通リスクとして一般的によく知られている以下の因子の影響（交絡）を考慮しながら、バックグラウンド・モデルを構築した。

- 年齢、性別、都市
- BMI、飲酒・喫煙習慣
- 閉経の有無と閉経時年齢、ホルモン補充療法（女性のみ）
- 親の多因子疾患既往歴、出生時の親の年齢
- 家族人数、職業、生活状況

今回の解析の第一の目的は親の被曝線量の多因子疾患への影響推定であるため、線量以外の因子が放射線量との交絡因子であるかどうかを特に慎重に調べた（被曝放射線量と結果変数である多因子疾患の有無の両方に相関のある因子が交絡因子となる）。不適当なパラメトリック仮定によって生じ得るリスク推定結果への偏りを避けるため、これらの線量以外の因子は基本的にカテゴリ変数とした。

バックグラウンド・モデルに含む因子の選択は、尤度比検定に基づくステップワイズ選択手法を用いて行われた。ステップワイズ選択では、まず、年齢×性別、都市×性別のそれぞれの交互作用項に線量項を加えて基本モデルを設定した。そして、各ステップにおいて、他のリスク因子候補の中から一つずつモデルに加え、モデルフィットを行い、最小の p 値を持つ因子 ( $p < 0.1$  の場合) を含めた。各因子の性別との交互作用も調べ、有意であると考えられる場合、該当する交互作用項をモデルに含めた。

## 4) 影響修飾因子

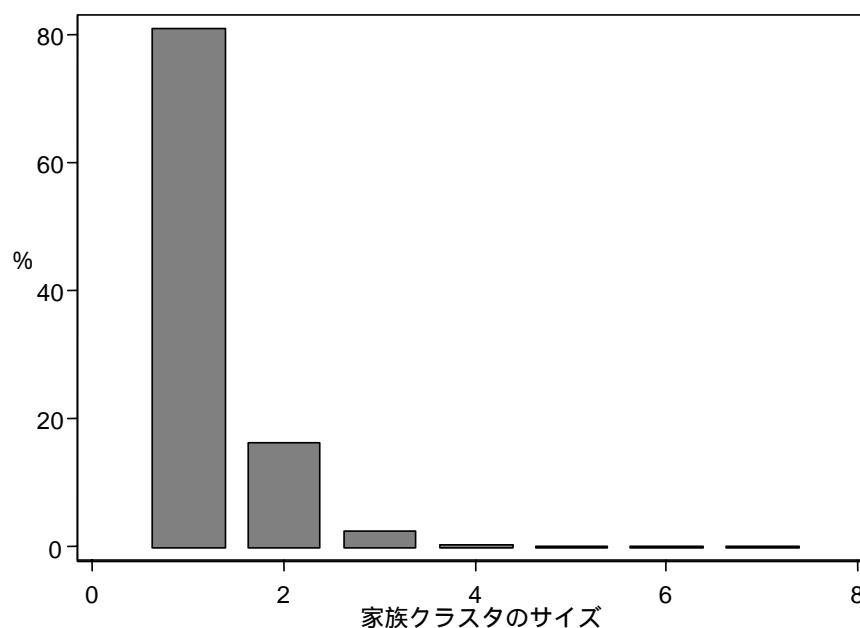
バックグラウンド・モデルを構築した後に、影響修飾因子の検討を行った。ここでは、放射線リスクを修飾し得る因子として、性別、親の被曝時年齢、被曝から受胎（出生）までの時間、親の多因子疾患既往歴の影響修飾の程度を調べた。影響修飾の評価は尤度比検定（p 値 0.05）によって行われた。影響修飾因子候補の選定、ならびにカテゴリ化にあたっては、遺伝学、放射線生物学の知識・情報などを考慮した。

## 5) 家族クラスタ

受診者内の家族クラスタのサイズ（人数）の分布を表16に示す。約80%のクラスタが一人のみで、言い換えると、約66%の受診には、本調査対象者内に兄弟姉妹が含まれていなかった。3人以上の兄弟姉妹のいるクラスタは非常に少ないが、最大で7人の兄弟姉妹が受

診している家族があった。このように解析対象集団内に兄弟姉妹が含まれる場合、兄弟姉妹間の疾患は相関があると考えられるため、各個人の結果変数を独立として扱う通常の統計手法の使用は厳密には適当でないと言える。今回の解析の場合、特にリスク推定の精度を過大評価することが予想される。そのため、一般化推定方程式（GEE）を用いて、兄弟姉妹関係（家族クラスタ）を考慮しながら、リスク推定を試みた。

表 16. 健康診断受診者集団における家族クラスタの大きさの分布



## 6) 自己選択バイアスの評価

本人の健康状態や親の被曝状態などの条件が受診の意思決定（自己選択）へ及ぼす影響を調べるため、実際に受診した人と受診しなかった人の比較を行った。リスク推定結果に偏り（バイアス）を生ずる可能性のある自己選択の段階は二つある。まず、郵便調査への非応答（未返送）による段階、そして、健康診断への非受診による段階であり、いずれの段階でも、もし応答、あるいは、受診の意思決定が、親の被曝状況（被曝線量）と本人の健康状態（多因子疾患の有無）の両方と関連がある場合、放射線リスクの推定結果に偏りを生じ得る。本調査の自己選択バイアスを評価するために可能なデータとして、郵便調査対象者全体に対しては、腫瘍登録から得られるがんなどの診断情報、郵便調査返送者に対しては、（郵便調査票の質問への回答としての）自己申告に基づく診断情報などが挙げられる。それらに加え、複数の郵便調査票送付の後に応答し、受診に至った対象者を未受診者（未返送者）の代理と見なし、結果変数（多因子疾患の有無）との関連を調べることも可能である。

### (1) 郵便調査対象者における評価

2001年までのがん登録データに基づいて自己選択バイアスを評価した結果、健康診断調査の受診率については、本人のがん既往歴と母親の被曝の有無との間に正の交互作用が見られた。

また、女性の対象者において、母親の線量と本人のがん既往のオッズ比は、受診者と非受診者の間で有意に異なっていた（線量 1Gy におけるオッズ比[95%信頼区間]は受診者内で 1.44

[1.01 2.06]、非受診者内で 0.88 [0.51, 1.52] )、ただし、男性の対象者において、あるいは、父親の線量反応についての有意性は見られなかった。

## (2) 郵便調査返送者における評価

多因子疾患に含まれる各個別疾患について、郵便調査票に記入された自己申告による診断と健康診断結果を比較した。高血圧、心筋梗塞、糖尿病、脳卒中は比較的高い一貫性 ( 係数 = 52~72% ) を示した一方、高脂血症 ( 高コレステロール血症との比較 ) と狭心症の一貫性は高くなかった ( 係数はそれぞれ 23% と 38% )。

自己申告による健康状態と受診決定の関連をみた場合、高脂血症を自己申告した人の受診率が、そうでない人より、高い傾向にあることが分かった。また、受診決定への影響では、母親線量との関連が見られる。すなわち、高脂血症を自己申告した人は 2%、母親線量が 0 より大きい人は 6%、( そうでない人との比較において ) それぞれ受診率が高くなっているが、母親が被曝し ( 線量 > 0mGy )、かつ高脂血症を自己申告した人は約 10% 高くなった。高脂血症は高コレステロール血症との関連が非常に強く、高コレステロール血症が多因子疾患の診断の大きな比率 ( 約 70% ) を占めている、という事実から、この結果が、自己選択バイアスの可能性を示唆していると見ることができよう。ただし、自己申告による高脂血症の診断と実際の高コレステロール血症診断の一貫性は高くないことから、この高脂血症に関連する自己選択評価の結果が、不参加によるバイアスの指標として、どの程度適当かは明らかでない。

未返送対象者に対して、郵便調査票 ( あるいは調査依頼 ) は最高 4 回送付され、約 3 分の 1 の受診者が 2 回目もしくはそれ以降の送付に対して返答し、受診に至った。受診者の中で郵便調査票の送付回数と疾患の関連を調べた結果、明らかな相関は見られなかった。

## 解析結果

### 1) 推定結果

最終的にモデルに含まれた因子は、父親・母親別の被曝線量に加えて、年齢、都市、性別、年齢×性別、都市×性別、BMI、父母別の多因子疾患既往歴、閉経の有無 ( 女性のみ )、喫煙習慣、飲酒習慣、飲酒習慣×性別、職業カテゴリであった。

最終モデルにおける、親の被曝線量 1 Gy における子の多因子疾患への影響推定結果を表 17 に示す。父親、母親線量別のリスク推定値に加え、両親の合計線量を用いたモデルに対する推定結果も同表に示す。受診者全体に対する解析 ( 表 17 左欄 ) では、父親線量 1Gy のオッズ比 0.91、母親線量 1Gy のオッズ比 0.98 で、いずれの線量反応も有意ではなかった。また、男女別に行った結果、男性のみに対する解析 ( 表 17 中欄 ) において、父親の線量と多因子疾患有病率に負の関連が示唆された ( オッズ比 : 0.76、95% 信頼区間 : 0.65 - 0.89 )。

最後に、選択されたモデル、すなわち、線形の線量項に基づいたロジスティック回帰モデルが実際データに十分適合しているかを、慎重に検証した。まず、放射線量カテゴリを用いたオッズ比を計算し、これらの結果が線形回帰モデルの結果と大きく異なることを確認した。また、fractional polynomials と locally weighted regression 手法により、選択されたモデルが適切にデータにフィットしていること ( 特に低線量域において ) を確かめた。

表 17. 親の放射線量の子の多因子疾患有病率との関連（オッズ比）の推定結果

	1 Gy におけるオッズ比推定と 95%信頼区間		
	受診者全体の解析	男性のみの解析	女性のみの解析
父親線量	0.91 0.81-1.01	0.76 0.65 - 0.89	1.04 0.90 - 1.21
母親線量	0.98 0.86-1.10	0.97 0.81 - 1.17	0.98 0.83 - 1.16
父母線量和	0.94 0.86-1.02	0.85 0.75 - 0.96	1.02 0.91 - 1.13

## 2) 交絡の調整

表 18 に、モデル構築の各ステップにおける親の放射線被曝のリスク推定値の変化を示す。

表18. モデル選択過程における親被曝線量の影響推定（オッズ比）の変化

（95%信頼下限、推定値、95%信頼上限）

モデル	父親線量	母親線量
線量のみ	0.72, 0.79, 0.88	0.80, 0.90, 1.00
年齢	0.79, 0.88, 0.97	0.85, 0.95, 1.07
年齢*性別	0.80, 0.89, 0.99	0.85, 0.96, 1.08
年齢*性別+都市*性別	0.80, 0.89, 0.99	0.86, 0.97, 1.09
+ BMI	0.80, 0.90, 1.00	0.87, 0.99, 1.12
+ 両親の疾患既往歴	0.81, 0.90, 1.01	0.87, 0.98, 1.11
+ 閉経有無（女性）	0.81, 0.91, 1.01	0.87, 0.98, 1.10
+ 喫煙習慣	0.81, 0.90, 1.01	0.86, 0.98, 1.10
+ 飲酒習慣*性別	0.81, 0.91, 1.01	0.86, 0.98, 1.10
+ 職業カテゴリ	0.81, 0.91, 1.01	0.86, 0.98, 1.10

上表に示すように、年齢以外では、モデルに加えることによる放射線リスク（オッズ比）推定の変化が極めて少なかった（オッズ比推定値は2%以下の変化）。よって、交絡を示すリスク因子は年齢以外になかったと見られる。

## 3) 影響修飾の検定結果

前述の影響修飾因子候補の中では、性別のみが、父親線量の影響を有意( $p = 0.0056$ )に修飾していることが示唆された(母親線量に対しては、 $p = 0.99$ )。線量と性別の交互作用オッズ比は、父親線量については 1.35 (95%信頼区間 : 1.09-1.67)、母親線量については 1.00 (95%信頼区間 : 0.79-1.27)であった。

#### 4) 家族クラスタを考慮した解析結果

家族クラスタを考慮しない解析と考慮した解析、それに、一家族につき一人を無作為抽出したサンプルに基づく解析(200回試行の平均)をそれぞれ行い結果を比較した。例として、父親の被曝線量リスクと性別との交互作用項の推定結果を表19に示す。家族クラスタが存在することの影響は、リスク推定値だけでなく、その精度に対してもほとんどなかった。

表19 家族クラスタのリスク推定結果への影響

手法	父親線量 (男性)		性別との交互作用 (女性)	
	オッズ比(OR)	標準誤差	オッズ比(OR)	標準誤差
	[95%信頼区間]	log(OR)	[95%信頼区間]	log(OR)
家族クラスタを考慮せず(N=11,951)	0.769 [0.66, 0.90]	0.081	1.35 [1.09, 1.67]	0.109
家族クラスタを考慮(N=11,951)	0.769 [0.65, 0.91]	0.083	1.35 [1.09, 1.68]	0.109
一家族につき一人を無作為抽出 (N=9,779)	0.768 [0.64, 0.92]	0.091	1.30 [1.01, 1.66]	0.126

#### 結果のまとめ

今回の調査で得られたデータの解析では、親の放射線被曝に関連した子供の多因子疾患を一括して見た場合に、リスクの増加を示す証拠は見られなかった(父親線量 1Gy のオッズ比 0.91、母親線量 1Gy のオッズ比 0.98 で、いずれも統計学的に有意でなかった)。

男性のみの解析において、父親の線量と多因子疾患有病率に負の関連が示唆された。この結果が生物学的立場から意味のあるものか、あるいは受診に至る段階での自己選択に関わるバイアスによるものかどうか簡単に判断できないため、結果の解釈には多分の注意が必要である。今回の調査のように、大きくはないと予想されるリスクに対する疫学研究では、一般に、潜在的なバイアス要因について慎重に検討することが重要である。

また、対象者集団に兄弟姉妹が含まれることの、リスク推定値、ならびに、その精度推定への影響は、ほとんどなかった。

## 5. 評価と提言

被爆二世健康影響調査は、成人期に発症する多因子疾患（高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、狭心症、脳卒中）の有病率と親の放射線被曝との関連性の有無を調べるために、2000年から7年間にわたって調査が行われた。調査は、科学委員会が承認した方法に基づき、倫理委員会の定めた条件のもとでの確に実施された。また、集められた調査データは、解析部会で承認された統計的手法に基づいて、適正な解析が行われたことを確認した。

これまで原爆放射線の二世世代への健康影響については、大規模、かつ詳細な調査研究がなされてきたが、子供の性比、いくつかの遺伝子の変異などに関する先駆的な研究においては統計学的に有意な所見は見られていない。しかしながら、理論的には、それらの影響調査では、調査対象となる二世世代の数や被曝線量などの関係で有意の差が見られなかった可能性もあると考えられる。今回の調査は、いずれも高齢者に見られる健康指標が対象であり、理論あるいは動物実験などでは推測することのできない健康影響調査であった。

今回の調査で得られたデータの解析では、子供の多因子疾患を一括して見た場合に、親の放射線被曝に関連したリスクの増加を示す証拠は得られなかった。ただし、男性においては父親の被曝線量と多因子疾患有病率との間に負の関連が示唆された。今回それ以外に有意の差が見られなかったことは、対象者の年齢が平均48.6歳と比較的低かったためとも考えられるが、これから現れるかもしれない影響の基礎となるデータが得られたことの意義は極めて大きい。今後、調査の対象となる方々の高齢化に伴って影響が見られる可能性は否定できないし、遺伝子解析研究技術の進歩などによって、これまでの調査項目に加えて新しい視点の導入が求められることも予測される。また、疾患によっては個別の評価を行うことが求められるかもしれないし、遺伝的素質と発症の関連の研究が必要となることもあり得るであろう。被爆二世健康影響調査の評価を担当した両委員会としては、このような観点から引き続き継続調査と注意深い検討を求めたい。

最後に、今回の一連の調査、研究に協力いただいた被爆二世の方々に心から感謝する。

平成19年3月30日

被爆二世健康影響調査

科学委員会 委員長 島尾 忠男

倫理委員会 委員長 武部 啓

## 被爆二世健康影響調査 科学委員会メンバー

### 委員長 *Chairman*

- ・ 島尾 忠男 (財)結核予防会 顧問

### 委員 *Committee Members*

- ・ 市川 定夫 埼玉大学 名誉教授
- ・ 伊藤 千賀子 グランドタワーメディカルコート ライフケアクリニック 所長
- ・ 上島 弘嗣 滋賀医科大学医学部社会医学講座(福祉保健医学部門) 教授
- ・ 江口 勝美 長崎大学医学部・歯学部附属病院 院長
- ・ 朝長 万左男 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 科長
- ・ 新川 詔夫 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属  
原爆後障害医療研究施設 教授
- ・ 野村 大成 大阪大学 名誉教授
- ・ 早川 式彦 広島大学 名誉教授
- ・ 廣畑 富雄 九州大学医学部 名誉教授
- ・ 山木戸 道郎 呉共済病院 院長

## 被爆二世健康影響調査 倫理委員会メンバー

### 委員長 *Chairman*

- ・ 武部 啓 近畿大学大学院総合理工学研究科 客員教授

### 委員 *Committee Members*

- ・ 川本 隆史 東京大学大学院教育学研究科 教授
- ・ 木村 晋介 木村晋介法律事務所 弁護士
- ・ 中根 允文 長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科 教授
- ・ 丸山 英二 神戸大学大学院法学研究科 教授

## 被爆二世健康影響調査 科学・倫理合同委員会解析部会メンバー

### 委員長 *Chairman*

- ・ 早川 式彦 広島大学 名誉教授

### 副委員長 *Vice-Chairman*

- ・ 廣畑 富雄 九州大学医学部 名誉教授

### 委員 *Committee Members*

- ・ 上島 弘嗣 滋賀医科大学医学部社会医学講座（福祉保健医学部門）教授
- ・ 大瀧 慈 広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線システム医学研究部門 教授
- ・ 田島 和雄 愛知県がんセンター研究所 所長
- ・ 橋本 修二 藤田保健衛生大学医学部 教授
- ・ 藤井 良宜 宮崎大学教育文化学部数学教育講座 助教授
- ・ 山本 英二 岡山理科大学総合情報学部情報科学科 教授
- ・ スティーブ ウイング ノースカロライナ大学公衆衛生学部疫学科 助教授



被爆二世健康影響調査 科学・倫理委員会開催経過

	日時	場所	委員会
1	1999.12.13	広島	第一回科学委員会
2	2000.01.24	広島	第一回倫理委員会
3	2000.09.19	広島	第二回科学委員会
4	2000.10.10	広島	第二回倫理委員会
5	2001.04.24	広島	第一回科学・倫理合同委員会（第三回）
6	2001.07.06	広島	第四回倫理委員会
7	2001.07.10	広島	第四回科学委員会
8	2001.12.06	広島	第五回科学委員会
9	2002.05.28	広島	第六回科学委員会
10	2002.06.03	広島	第五回倫理委員会
11	2003.02.18	広島	第二回科学・倫理合同委員会
12	2004.02.19	広島	第三回科学・倫理合同委員会
13	2005.02.04	広島	第四回科学・倫理合同委員会
14	2005.04.20	広島	第一回解析部会
15	2006.02.03	広島	第二回解析部会
16	2006.02.21	広島	第五回科学・倫理合同委員会
17	2006.12.08	広島	第三回解析部会
18	2007.02.27	広島	第四回解析部会
19	2007.02.27	広島	第六回科学・倫理合同委員会