

## 第 8 号様式

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	松葉 潤治
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 High Initial-dose Dependency of Cerebrovascular Disease Mortality among Female Survivors of the Hiroshima Atomic Bomb Exposed in Teens: A Cohort Study, 1970-2010 (広島原爆被爆者における脳血管疾患死亡率の高い初期線量依存性が被爆時年齢 10 歳代の女性で検出された：コホート研究 1970-2010)			
論文審査担当者			
主査	教授	松浦 伸也	印
審査委員	教授	保田 浩志	
審査委員	准教授	丸山 博文	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>原爆被爆者のコホート研究により、さまざまな疾患の死亡危険度は被曝線量とともに有意に増加していることが明らかになった。しかし、原爆放射線被曝の脳血管疾患に及ぼす影響については把握できていない。原爆放射線による放射線被曝には原爆炸裂時に放出された初期放射線による直接被曝と残留放射線による間接被曝の 2 種類がある。従来、残留放射線による間接被曝の健康被害への影響は無視できるほどに軽微であるとされてきたが、近年、被爆者の疾病リスクの上昇が初期線量の寄与のみでは説明できないことが明らかになりつつある。本研究の目的は、広島原爆被爆者を対象として脳血管疾患死亡危険度を初期放射線被曝線量や間接被曝を含むその他の背景要因でいかに説明することができるのかを検討することである。</p> <p>広島大学には、原爆被爆者データベースがある。そのデータベースから以下の条件に適合する被爆者を抽出した。①1970 年 1 月 1 日の時点で広島県内に居住し生存していた被爆者健康手帳の所持者。②被曝距離が 3.5 km 以下であった者。③ABS93D により初期線量が推定できた者。結果として 30378 人（男性 11683 人、女性 18695 人）を解析対象とした。なお、観察開始は 1970 年 1 月 1 日、観察終了は 2010 年 12 月 31 日とした。</p> <p>コホートデータを被曝時年齢階級と性別によって層化し、各層における脳血管疾患により死亡しない確率（以下、生存確率）を Kaplan-Meier 法により算出し、生存曲線を描いた。次に低線量群（100 mSv 未満）と高線量群（1.0 Sv 以上）、近距離群（1.2 km 未満）と遠距離群（2.0 km 以上）との生存曲線の差を log-rank 検定により検討した。さらに、以下の 3 つの数理モデルによる時間依存型 Cox 回帰分析を行った。説明変数として初期線量を用いた初期線量モデル、被曝距離の関数を用いた被曝距離モデル、説明変数に初期線量も被曝距離関数も用いていない null モデルの 3 つのモデルをデータにあてはめ赤池情報量規準を用いて最適モデルを選択した。なお、本研究の追跡期間は 1970 年以降 41 年間に及ぶため、ベースライン危険度関数として同期間に対応した全日本の年齢別死亡率を用いて年齢および時代効果について調整している。</p> <p>結果は、以下のごとくまとめられる。男性の場合、初期線量、被曝距離のいずれに関する群間にも有意な生存曲線の違いは認められなかった。女性の場合、被曝時年齢 10 歳代で高線量群の生存曲線は低線量群よりも有意に低かった (<math>P &lt; 0.001</math>)。さらに被曝時年齢 10 歳代と 50 歳以上の群で近距離群の生存曲線は遠距離群よりも有意に低かった。その他の層では有意な差は認められなかった。男性では、被曝時年齢が 10 歳未満の場合、被曝距離モデルが最適モデルであったが、被曝距離の効果は有意ではなかった。女性では、被曝時年齢が 10 歳代の場合、初期線量モデルが最適モデルであり初期線量に有意な効果が検出</p>			

された（ハザード比：1.51、 $P < 0.001$ ）。その他の層では、null モデルが最適モデルであった。

残留放射線による被曝線量は、原爆炸裂時の遮蔽状況に大きくは影響されないと考えられる。遮蔽効果について平均化した場合、初期線量は被曝距離のべき乗で近似できることが知られており、被曝距離モデルは、遮蔽状況を考慮しない初期線量モデルの自然な拡張と考えられる。本研究の結果から、女性の被曝時年齢が 10 歳代の場合以外は、直接被曝の影響も間接被曝の影響も小さいことが示唆された。しかし、放射線被曝の影響が被曝時年齢が 10 歳代の女性にのみ特異的に作用するという論拠は乏しく、今後その背景や機序についての更なる調査・研究が必要と考えられる。

本研究では、脳血管疾患以外の病因による死亡は、事故死や自殺の場合と同様に打ち切りデータとして扱った。厳密には競合リスクとみなすことが適切である。特に脳血管疾患と多くの共通する危険因子を有する心疾患が原因で死亡したため、脳血管疾患による死亡が観測されなかった例も存在しうる。さらに観察開始は、原爆被曝から約 25 年経過した 1970 年であるため、観察開始前の死亡例も多数あったことが知られている。そのため、脳血管疾患死亡に関して相対的に高いリスクをもつものが選択的に除外されていたことにより、超過危険度が過小評価された可能性は否定できない。

本研究の結果は、放射線被曝が脳血管疾患死亡に影響を与える機序を論じる上で重要な知見になると思われ、予防医学の観点からも非常に高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。