

はじめに

放射線影響研究所(以下;放影研)は、広島・長崎の原子爆弾(以下;原爆)の被爆者における放射線の健康影響を調査する日米共同の研究機関で、原爆傷害調査委員会(ABCC)を前身として1975年4月に発足した。財団法人である放影研の寄附行為には、平和目的の下に放射線の人に及ぼす影響を種々の側面から調査し、被爆者の健康保持および福祉に貢献すると共に人類の保健の向上に寄与することを使命とすることが謳われている。2005年は原爆投下後60周年、また放影研発足後30周年にあたる。本稿では原爆がもたらした健康影響を、放影研の研究成果を中心に概説する。なお文中の「被爆」は原爆に被弾したことを意味し、「被ばく」は放射線に曝露することを意味する。

放射線の早期影響

1. 原爆投下

1945(昭和20)年8月6日に広島に、8月9日に長崎に原爆が投下された。広島に投下された爆弾にはウラン235、長崎に投下された爆弾にはプルトニウム239が使用されており、通常の爆弾と異なり爆風のほかに強烈な熱線と放射線を伴った。そのエネルギー分布は広島、長崎の原爆とも爆風50%、熱線35%、放射線15%とされている。爆風の圧倒的破壊力と熱線により被爆当日に多数の方々が亡くなったが、放射線被ばくによる死亡は被爆当日以後も発生した。1945年12月31日までに広島市では全人口約36万人のうち約14万人が死亡し、長崎市では全人口約25万人のうち約7万人が死亡したと推定されている¹⁾。

2. 急性放射線症

急性放射線症と総称される疾患は高線量の放射線(約1-2 Gy~10 Gy)に被ばくした後、数ヵ月以内に現れたものを言う。なおここでの線量は線量体系DS86に基づき、ガンマ線量と中性子線量を重み付けせずに合計したものであ

る。主な症状は、被ばく後数時間以内に認められた原因不明の嘔吐、下痢、血液細胞数の減少、出血、脱毛、男性の一過性不妊症などである。下痢は腸の細胞に傷害が起きたために発生し、血液細胞数の減少は骨髄の造血幹細胞が失われたために生じた。出血は造血幹細胞から産生される血小板が減少したことにより生じた。また脱毛は毛根細胞が傷害を受けたため、毛髪は実際には抜けずに細くなり最後に折れた。男性の不妊症は、精子を造り出す細胞が傷害を受けた結果生じた。

これらの症状は嘔吐を除いて、いずれも細胞分裂の頻度と深い関係にある。つまり、分裂が緩慢な筋肉や神経組織などの細胞と比較すると、分裂の盛んな細胞は放射線による傷害を受けやすいためである。放射線の線量が少ない場合には通常放射線症は生じないが、線量が多い場合は被ばくの1~2ヵ月後に主に骨髄の傷害で、また線量が極めて多い場合には10~20日後に重度の腸および骨髄の傷害で、それぞれ死亡した。

放影研の寿命調査集団(後述)において重度脱毛(2/3以上の頭髮の脱毛)の頻度と爆心地からの距離の関係をみると、爆心地から2 km以内での脱毛の頻度は爆心地からの距離と共に急速に減少し、2~3 kmにかけて緩やかに減少し、3 km以遠では症状はわずかにみられるのみであった(図1)²⁾。また重度脱毛を示した人の割合と被ばく線量の関係をみると、1 Gy(線量の求め方については上記と同様)まではわずかな影響しか認めなかったが、1 Gy以上では線量と共に急激に増加した³⁾。

3. 放射線白内障(水晶体混濁)

白内障は水晶体の一部に濁りが生じるものであるが、放射線白内障は水晶体の前側表面を覆う細胞が傷害を受けることにより生じた。放射線被ばく後平均2~3年で症状が現れたが、老人性白内障とは異なり多くは進展せず、重度の視力障害を生じることは少なかった。放射線白内障については、ある線量以下では影響を生じない「しきい値」があると考えられている。

4. 急性死亡

通常被ばく後約2ヵ月以内の死亡を急性死亡として扱うが、急性死亡の確率は被ばく線量と関連していた、よく用

*1放射線影響研究所疫学部腫瘍組織登録室長

*2放射線影響研究所主席研究員・疫学部長

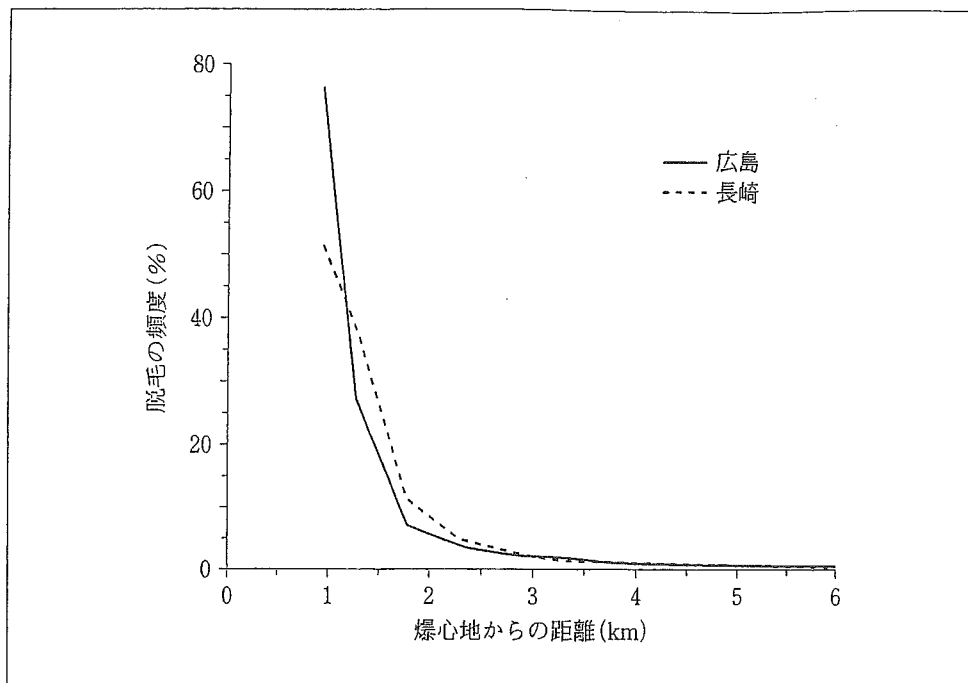


図1 寿命調査集団における脱毛の距離別頻度²⁾

いられる指標として、集団の50%が死亡する被ばく線量を表すLD₅₀(50%致死線量)がある。LD₅₀に近い線量を被ばくした場合、主たる死因は骨髄の傷害による免疫機能不全に起因する出血および感染症であった。死を免れた場合は、通常2ヵ月以内に傷害は回復した。

初期の調査では、生存者への面接を通じて、50%の人が亡くなったと考えられる爆心地からの距離(広島では1,000~1,200 m、長崎では1,000~1,300 m)からLD₅₀が求められた。しかし遮蔽状況に関する情報が十分でなかったため、被ばく線量への換算はできなかった。その後放影研を中心に、広島における爆心地から1,600 m以内の日本家屋内で被爆した2,500世帯の約7,600人のデータが収集され、このデータの解析により遮蔽に関する推定が可能になった⁴⁾。この結果、被ばく後2ヵ月以内の死亡率が50%になる被ばく線量(LD_{50/60}すなわち60日目におけるLD₅₀、ここではDS86に基づく遮蔽カーマによる骨髄線量)は2.7~3.1 Gyと推定された。なお、日本家屋内の被爆者に着目したのは、これらの家屋の構造がよく似ており個人の被ばく線量が求めやすかったためである。ただ、爆心地に近いほど爆風による家屋の崩壊や引き続き生じた火災の熱の影響も強かったため、原爆後数週間以内に放射線の影響により生じた死亡と、外傷、やけどによるものを区別するのは困難であった。

国連原子放射線影響科学委員会の報告では、原爆被爆者、放射線事故被ばく、および放射線治療の情報に基づいて、骨髄のLD_{50/60}を推定している。これによると、LD_{50/60}は医療がほとんど期待できない場合に約2.5 Gy、十分な医療が可能な場合には5 Gy以上とされている。

放射線の後影響

1. 寿命調査集団

原爆投下から5年経過した1950年に、国勢調査に併せて全国で原爆被爆者調査が実施された。原爆傷害調査委員会は1955年のフランシス委員会勧告を受けて、放射線の後影響に関する長期追跡調査(寿命調査)を行うため、この原爆被爆者調査から得られた資料を用いて対象者の包括的な名簿作成に着手した。その結果、全国で28万4千人の日本人被爆者が確認され、このうち19万5千人が1950年当時広島・長崎のいずれかに居住していたことが判明した(基本群)。寿命調査集団は、基本群に含まれる被爆者のうち本籍が広島か長崎にある者について、次の基準を満たす人々から構成された。すなわち、(1)爆心地から2,000 m以内で被爆した基本群被爆者全員から成る中心グループ(近距離被爆者)、(2)爆心地から2,000~2,500 mで被爆した基本群全員、(3)中心グループと年齢・性が一致するように選ばれた、爆心地から2,500~10,000 mで被爆した人(遠距離被爆者)、および(4)中心グループと年齢・性が一致するように選ばれた、1950年代前半に広島・長崎に在住していたが原爆時は市内にいなかった人である。(4)の群は原爆時市内不在者と呼ばれている。

このように寿命調査集団は当初99,393人で構成されたが、1960年代後半に本籍地に関わりなく2,500 m以内で被爆した基本群全員を対象者に含めることとした。さらに1980年に基本群に含まれる長崎の全被爆者を対象者に含め、今日では寿命調査集団の総数は120,321人となっている。その内訳は、爆心地から10,000 m以内で被爆した93,741人と原爆時市内不在者の26,580人である。このう

表1 寿命調査集団における被爆時年齢別の生死状況
(1950~1997年)⁶⁾

被爆時年齢(歳)	人数	死亡数	生存者の割合
0~9	17,824	1,581	91%
10~19	17,558	3,528	80%
20~29	10,883	3,725	66%
30~39	12,266	8,456	31%
40~49	13,491	12,942	4%
50~	14,550	14,539	0%
総数	86,572	44,771	48%

ち86,632人については被ばく線量推定値が得られているが、7,109人(このうち95%は2,500m以内で被爆している)については建物や地形による遮蔽計算が複雑であったり遮蔽データが不十分であったりしたため線量体系DS86では線量計算はできていない。なお寿命調査集団には基本群に入っている2,500m以内の被爆者がほぼ全員含まれるが、次に述べる近距離被爆者は除外されている。すなわち、1950年代後半までに転出した被爆者(1950年国勢調査の回答者の約30%)、1950年国勢調査の原爆被爆者調査に無回答の被爆者、原爆時に両市に駐屯中の日本軍関係者および外国人である。以上より、爆心地から2,500m以内の被爆者の約半数が調査の対象になっていると推測されている。

放射線の後影響に関する長期追跡調査のため、本寿命調査集団について死亡調査とがん罹患調査を行っている⁵⁾。死亡調査では、厚生労働省・法務省の認容を得て、国内における1950年以降の死亡については全て死因に関する情報を入手している。がん罹患調査では、広島・長崎の地域がん登録とレコードリンケージをすることにより、がん罹患の情報を入手している。この地域がん登録は、地元の市医師会と原爆傷害調査委員会との合意により広島では1957年に、長崎では1958年に開始された。このがん登録では、病院訪問により医療記録を閲覧しがん症例を見出すという症例確認法で高い精度を保っている。また広島では1973年、長崎では1974年に県医師会による組織登録も開始され、生検あるいは手術を受けた患者の情報も登録されるようになった。その後、長崎では1985年から全県をカバーした長崎県がん登録として、さらに1994年から新長崎がん登録として実施されている。なお2005年4月から、広島市医師会が実施してきたがん登録は広島市が実施主体に、また広島県腫瘍登録(組織登録)は2002年10月に開始された広島県地域がん登録とデータを共有するかたちで地方公共団体の関与を得ている。

原爆放射線の後影響としての健康影響についてのデータ解析は定期的に行われてきており、寿命調査集団の死亡率

表2 寿命調査集団における固形がんの被ばく線量群別死亡数
(1950~1997年)⁶⁾

線量(Sv)	人数	死亡数	推定過剰死亡数	放射線に起因する死亡割合
<0.005	37,458	3,833	0	0%
0.005~0.1	31,650	3,277	44	1%
0.1~0.2	5,732	668	39	6%
0.2~0.5	6,332	763	97	13%
0.5~1.0	3,299	438	109	25%
1.0~2.0	1,613	274	103	38%
2.0≤	488	82	48	59%
総数	86,572	9,335	440	5%

に関しては1997年までの解析結果が報告されている⁶⁾。寿命調査集団86,572人の1950~1997年まで47年間の追跡において、44,771人が死亡した。被爆時10歳未満だった者では90%以上が生存しているが、被爆時年齢が高くなるほど生存者の割合は低下し、50歳以上の者では生存者の割合はほぼ0%であった。総数では、生存者の割合は48%であった(表1)。なお寿命調査集団の罹患率については1958~1987年までの解析が報告されており^{7,8)}、最新の報告は現在準備中である。

2. 固形がん

原爆被爆者における放射線被ばくによる最も重要な後影響は、がんリスクの増加である。被ばくに起因すると考えられる白血病以外のがん(固形がん)リスクの増加は、被ばくの約10年後に始まった。1956年に広島の医師がこの問題を最初に取り上げ、それが発端となってがん死亡の総合的な継続的調査が開始され、腫瘍登録制度が広島・長崎両市の医師会により設けられることとなった。

寿命調査集団86,572人の1950~1997年まで47年間の追跡において、固形がんにより9,335人が死亡した⁶⁾。そのうち放射線による推定過剰死亡数は440人、放射線に起因する割合は5%とされている。被ばく線量群別の死亡数をみると、被ばく線量(結腸線量)が0.005Sv未満の群では放射線に起因する割合は0%であるが、被ばく線量が増加するに従ってその割合も増加し、被ばく線量が2Sv以上の群では59%であった(表2)。図2は、固形がんの線量群別死亡率の指標として過剰相対リスク(自然生涯リスクに対する過剰率)を用いて被ばく線量との関連を示したグラフである。被ばく線量(ここでは結腸線量)が増加するに従い過剰相対リスクが増加する、ほぼ直線的な関連が示されている。つまり線量反応関係は線形であり、しきい値は観察されていない。

原爆放射線によって生じる固形がんにより被爆者が死亡する確率(過剰生涯リスク)は、被ばく線量、被爆時年齢および性に依存する。寿命調査対象者のうち有意な線量(0.005Sv以上)に被爆した者について、性別被爆時年齢別

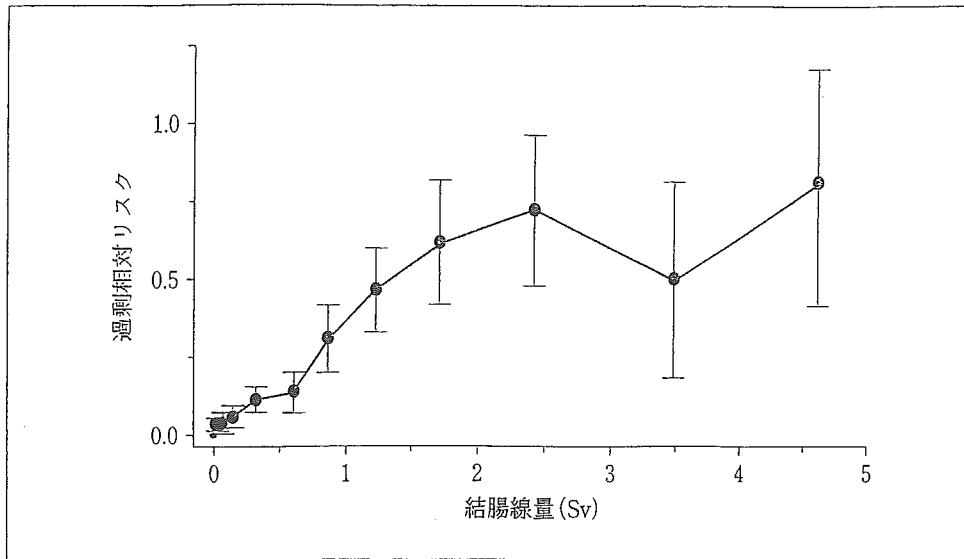


図2 寿命調査集団における被ばく線量と固形がん過剰相対リスクの関連(1950~1990年)⁹⁾ 注: 30歳で被曝した男性について計算。

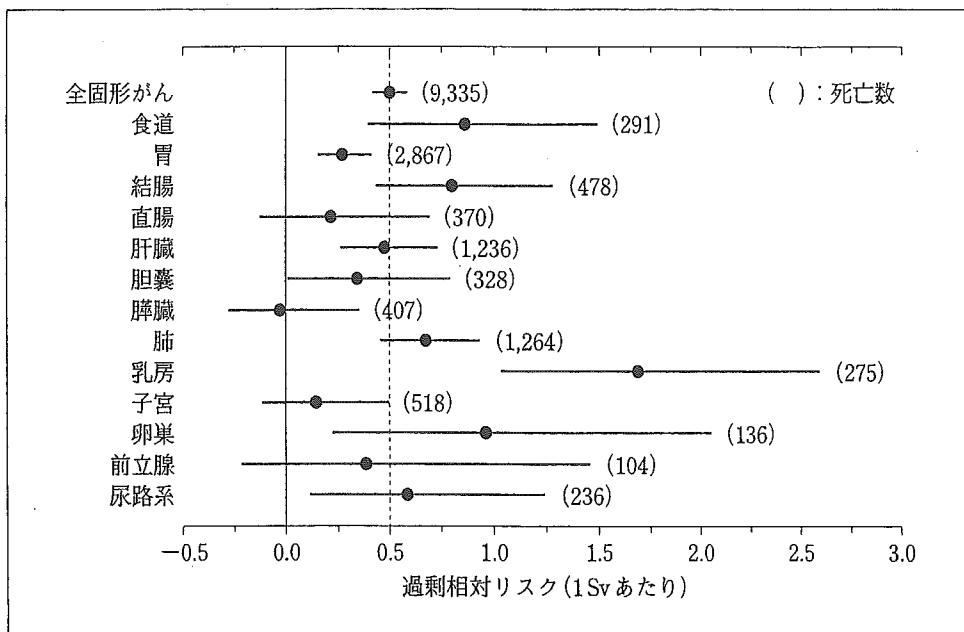


図3 寿命調査集団における部位別にみた固形がん過剰相対リスク(1950~1997年)⁶⁾ 注: 過剰相対リスクと90%信頼区間を表示。乳房, 子宮, 前立腺以外は男女平均のリスク。

にみた固形がんの過剰生涯リスクを表3に示す。参考のため、過剰相対リスクの推定値も併せて表に示す。いずれの過剰リスクも被曝時年齢が低いほどリスクが高くなることを示唆している。このように急性放射線被ばくは、被曝時年齢に関係なく生涯を通じてほとんどの固形がんのリスクを上昇させる。被曝者の加齢に伴い、死亡率の過剰分は自然死亡率に比例して増加するが、増加の程度は自然死亡率よりもやや緩慢である。2,500 m以内で被曝した人の平均被ばく線量(結腸線量)は約0.2 Svであるため、がんリスクは非被曝者の年齢別階級別の死亡率よりも平均で約10%高い。

図3に、部位別にみた固形がんの過剰相対リスクを示す。全固形がんの過剰相対リスクは0.50であり、これより高い過剰相対リスクを示している部位は食道、結腸、肺、乳房、卵巣、尿路系である。なお図には男女平均での

リスクを示しているが、全固形がんの過剰相対リスクを性別にみると、男は0.37(90%信頼区間: 0.26~0.49)、女は0.63(90%信頼区間: 0.49~0.79)であった。

部位別のがんのリスクを明らかにするには、死亡率だけでなく罹患率も検討する必要がある。1950~1990年までの40年間の追跡に基づく死亡率の報告⁹⁾と、1958~1987年までの29年の追跡についてのがん罹患リスクの報告⁷⁾でがん死亡リスクとがん罹患リスクの解析を比較した(表4)。胃がん、子宮頸がんといった死因データが比較的確ながんにおいては、リスク評価はかなり類似している。すなわち、胃がんについても過剰相対リスクはそれぞれ0.24と0.32で近い値が出ている。子宮頸がんでは死因データでも罹患データでも放射線被ばくに伴うリスクの上昇は認められていない。一方、肝臓がん、膵臓がん、尿路系のがんといった死因データがかなり不正確ながんにおいては、

表3 寿命調査集団における固形がんの生涯リスク (1950~1990年)⁹⁾

	被爆時年齢 (歳)	自然生涯 リスク	過剰生涯 リスク	過剰相対 リスク
男	10	26%	3%	0.12
	30	28%	2%	0.07
	50	18%	1%	0.06
女	10	19%	5%	0.26
	30	20%	3%	0.15
	50	15%	1%	0.07

注：結腸線量 0.2 Sv に被ばくした場合のリスクで計算。

罹患データが死因データの不備を補っている。例えば、肝臓がんでは死因データでは放射線被ばくに関わるリスクの上昇は統計学的には有意となっていないが、罹患データでは1Svあたりの過剰相対リスクは0.49と、放射線被ばくに伴うリスクの上昇が罹患データで確認されるに至っている。さらに、致命率の低い女性乳がん、甲状腺がんなどにおいては、死因データはリスク評価には不向きと考えられる。すなわち、女性乳がんの1Sv被ばくあたりの過剰相対リスクは死因データでは1.41であるのに対し、罹患データでは1.60とほぼ同程度となっているが、症例の把握は死因データが211例であるのに対し、罹患データでは追跡期間が短いにもかかわらず529例にも及び、罹患データではより精密なリスク評価が可能になっている。甲状腺がんにいたっては、死因データではほとんど症例の把握ができない状況である¹⁰⁾。

3. 白血病

白血病の過剰発生は、原爆被爆者に最も早く認められた放射線被ばくによる後影響である。1940年代後半に、臨床医により白血病症例数の増加が指摘された。それがきっかけとなって、白血病と関連疾患の症例登録制度が発足し、白血病リスクの増加に関する最初の論文が1950年代前半に発表された。

放射線に起因する白血病のリスクは、2つの点で多くの固形がんとは異なる。それは、放射線による白血病の死亡率増加は固形がんよりも大きいことと、白血病は原爆被爆後早期に増加し(特に子供で顕著)以後減少を続けたことである。

寿命調査集団は1950年の国勢調査を基に設定されたので、白血病リスクの解析も固形がんと同様1950年以降の期間に限られている。寿命調査集団のうち51,114人(骨髄への被ばく線量が0.005Sv以上の者)の1950~1990年まで40年間の追跡において、白血病により176人が死亡している⁹⁾。そのうち放射線による推定過剰死亡数は87人、放射線に起因する割合は49%とされている。被ばく線量群別の死亡数をみると、被ばく線量が0.005~1Svの群では放射線に起因する割合は8%であるが、被ばく線量が増加するに従ってその割合も増加し、被ばく線量が2Sv以上の群では90%であった(表5)。固形がんとは対照的に、白血病の線量反応関係は二次関数的であり、低線量では単純な線形線量反応で予測されるよりもリスクは低くなっている。しかし0.2~0.5Svの低い線量範囲においても白血病リスクの上昇が認められている(図4)。なお寿命調査集団においては、急性および慢性の骨髄性白血病と急性リンパ性白血病のみにリスクの増加が認められている。成人T細胞白血病(長崎では低い頻度で生じているが、広島ではほとんど発生していない)や、慢性リンパ性白血病(西欧諸国とは極めて対照的に日本では非常に稀)にはリスクの増加は認められていない。

白血病は稀な疾患であるため、原爆被爆者の過剰相対リ

表4 寿命調査集団における死亡率(1950~1990年)と罹患率(1958~1987年)のリスクの比較¹⁰⁾

部 位	死亡率		罹患率	
	症例数	過剰相対リスク	症例数	過剰相対リスク
胃	2,529	0.24 (0.10~0.40)	2,658	0.32 (0.16~0.50)
肝臓	140	0.29 (-0.19~1.12)	585	0.49 (0.16~0.92)
脾臓	297	-0.07 (NA~0.37)	240	0.18 (-0.25~0.82)
甲状腺	—	—	225	1.20 (0.48~2.10)
女性乳房	211	1.41 (0.73~2.36)	529	1.60 (1.10~2.20)
子宮	476	0.24 (-0.06~0.67)	724	-0.15 (-0.29~1.16)
尿路系	185	0.80 (0.16~1.74)	325	1.20 (0.62~2.10)

注：過剰相対リスクは1Svあたり。()内の信頼区間は死亡率90%、罹患率95%。

表5 寿命調査集団における白血病による線量群別死亡数 (1950~1990年)⁹⁾

線量(Sv)	人 数	死亡数	推定過剰死亡数	放射線に起因する死亡割合
0.005~0.1	32,915	59	5	8%
0.1~0.2	5,613	11	5	45%
0.2~0.5	6,342	27	13	48%
0.5~1.0	3,425	23	16	70%
1.0~2.0	1,914	26	21	81%
2.0≤	905	30	27	90%
合 計	51,114	176	87	49%

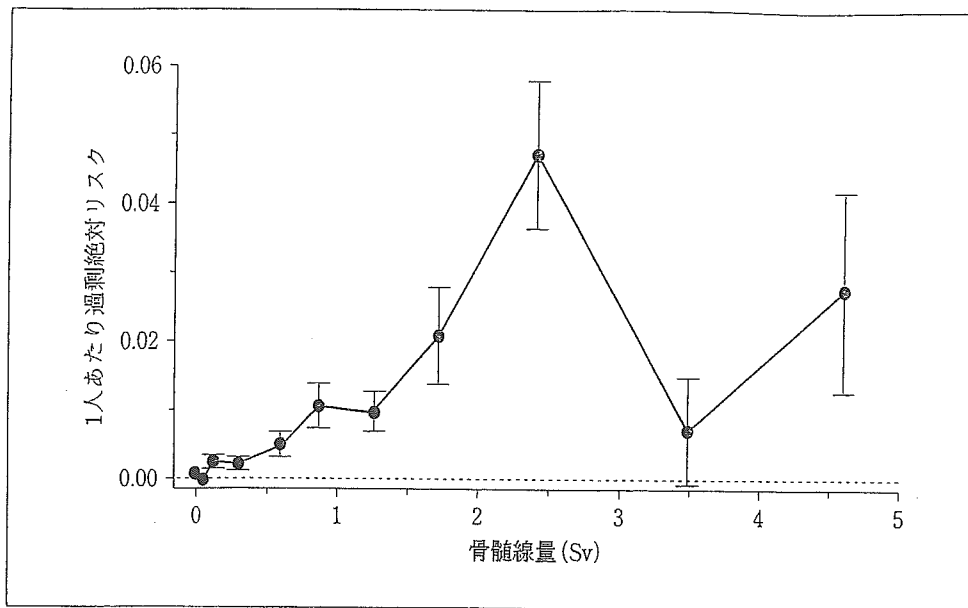


図4 寿命調査集団における被ばく線量と白血病過剰絶対リスクの関連 (1950~1990年)⁹⁾

スクは大きくても過剰発生の絶対数は小さい。すなわち、白血病は寿命調査集団の全てのがんによる死亡の約4%、および全死亡の1%未満にすぎない。白血病による過剰死亡数は、現在のところ寿命調査集団のがんによる過剰死亡者数の約20%を占めている。被爆していない日本人においては、白血病の生涯リスクは約7例/1,000人である。これに対して、寿命調査集団における0.005 Sv以上の線量を受けた者(平均被ばく線量約0.2 Sv)の生涯白血病リスクは約8例/1,000人である。

固形がんでみたと同様、1950~1990年までの40年間の追跡に基づく死亡率の報告と⁹⁾、1958~1987年までの29年の追跡についてのがん罹患リスクの報告⁹⁾でがん死亡リスクとがん罹患リスクの解析を比較すると、白血病の1 Sv被ばくあたりの過剰相対リスクは死因データでは4.62であるのに対し、罹患データでは3.90とほぼ同程度となっている。

4. 良性腫瘍

良性腫瘍に対する原爆放射線の影響に関する情報のほとんどは、寿命調査の一部の約2万人に対して実施されている成人健康調査(AHS)から得られている。甲状腺と副甲状腺および唾液腺の良性腫瘍、子宮筋腫、胃のポリープについて調査が行われている。いずれの場合にも被ばく線量との関係が認められた。同様の結果が、卵巣の良性腫瘍の疫学調査により示唆されたが、病理学的には確認されなかった。

成人健康調査における副甲状腺機能亢進症(良性副甲状腺腫瘍)の有病率データと放射線被ばくとの関係を見ると、組織(甲状腺)線量1 Sv当たりの全症例を合わせた有病率は、対照群と比較して4倍(95%信頼区間1.7~14.0)であった。有病率の増加は、特に若年被爆者において顕著であった。

5. がん以外の疾患

寿命調査集団の1950~1990年まで40年間の追跡において、がん以外の疾患による死亡が被ばく線量と共に統計的に有意に増加していることが明らかとなった。過剰症例は特定の疾患に限られてはいない。結腸線量が0.005 Sv以上の50,113人の中で、15,633人ががん以外の疾患で死亡している(血液疾患による死亡はこの中に含まれていない)。循環器疾患がこれらの死亡のほぼ半数を占め、消化器疾患(肝疾患を含む)と呼吸器疾患がそれぞれ全体の約10%を占めている。

血液疾患を除くがん以外の疾患による死亡の中で放射線被ばくに関連すると思われる過剰死亡数は、150~300例と推定されている。0.2 Sv(50,113人の被爆者の平均結腸線量)の放射線を受けた人における死亡率は、通常の死亡率より約2%高くなっている。これは固形がんの増加率(30歳で被爆した場合、男性で7%、女性で15%)と比べてかなり低いものである。この線量反応はおそらく非線形で、単純な線量反応モデルから予測されるよりも低線量域では影響が小さい。

がん以外の血液疾患による死亡についても放射線被ばくとの有意な関連がみられている。このような疾患に関しては、種々の血液の悪性腫瘍または前がん症状を意味している可能性がある。医療記録が入手でき、血液学診断が行われている128例のがん以外の疾病による死亡についてみると、約45%は明らかに悪性腫瘍以外の血液疾患に分類されており、6%は白血病または造血系のがんと診断されている。残りは前がん状態であった可能性がある。生物学的メカニズムが明らかではないため、ここで得られた結果が調査集団の偏りやがんによる死亡の誤分類によるものかどうかは引き続き検討が必要である。

おわりに

原爆がもたらした健康影響について、主に寿命調査集団における研究成果を紹介した。寿命調査集団は、人類史上稀な原爆被爆を経験した十万人規模のコホートである。この集団における研究成果は、国際的な放射線防護基準の設定に大きな役割を果たしている。

原爆投下後ほぼ60年が経過し、1950年国勢調査を基に設定した寿命調査集団も生存者の割合が50%以下となっている。放射線被ばくによる最も重要な後影響である固形がんの過剰発生については、さらに増加することが見込まれている。放影研の寿命調査集団における死亡調査、がん罹患調査は、今後も重要な知見を提供するものと思われる。

文 献

- 1) 重松逸造, 伊藤千賀子, 鎌田七男: 原爆放射線の人体影響 1992. 原爆放射線の人体影響 1992(放射線被曝者医療国際協力推進協議会 編), 文光堂, 東京, 1992, 3-19
- 2) Preston, D., 馬淵清彦, 児玉和紀 他: 原爆被爆者における脱毛と爆心地からの距離との関係. 長崎医学会誌 1998, 73(Suppl) : S251-S253
- 3) Stram, D., Mizuno, S.: Analysis of the DS86 atomic-bomb radiation dosimetry using data on

- severe epilation. Radiat Res 1989, 117 : 93-113
- 4) Fujita, S., Kato, H., Schull, W. J. : The LD₅₀ associated with exposure to the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki. J Radiat Res 1991, 32 (Suppl) : 154-161
- 5) Kodama, K., Mabuchi, K., Shigematsu, I. : A long-term cohort study of atomic bomb survivors. J Epidemiol 1996, 6(Suppl) : S95-S105
- 6) Preston, D., Shimizu, Y., Pierce, D. et al. : Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13 : solid cancer and noncancer disease mortality : 1950-1997. Radiat Res 2003, 160 : 381-407
- 7) Thompson, D., Mabuchi, K., Ron, E. et al. : Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part 2 : solid tumors, 1958-1987. Radiat Res 1994, 137 : S17-S67
- 8) Preston, D., Kusumi, S., Tomonaga, M. et al. : Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part 3 : leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. Radiat Res 1994, 137 : S68-S97
- 9) Pierce, D., Shimizu, Y., Preston, D. et al. : Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer : 1950-1990. Radiat Res 1996, 146 : 1-27
- 10) 児玉和紀, 笠置文善, 西 信雄 他: 大規模コホート研究と地域がん登録-6. 広島・長崎原爆被ばく者コホート. JACR Monograph 2005, 10 : 39-41

— ポ ス タ — 賞 —

広島市におけるがん登録の精度とがん罹患率

西 信雄¹・杉山 裕美¹・児玉 和紀¹
 小山幸次郎²・桑原 正雄³・平松 恵一³
 有田 健一⁴・碓井 静照⁴

1. 緒 言

広島県内では、三つのがん登録事業が実施されている¹⁾。歴史的に古い順に挙げると、1) 広島市医師会腫瘍統計事業 (1957 年開始)、2) 広島県腫瘍登録事業 (1973 年開始)、3) 広島県地域がん登録事業 (2002 年開始) の三つである。これらの概要を述べると、広島市医師会腫瘍統計事業は広島市医師会が実施主体となり、広島市を対象地域として主に出張採録方式により、がん (中枢神経系の良性腫瘍を含む) の登録を行っている。広島県腫瘍登録事業は別名組織登録と呼ばれているもので、広島県医師会が実施主体となり、広島県を対象地域として届出により良性・悪性腫瘍の登録を行っている (悪性腫瘍例のみ組織標本を収集している)。広島県地域がん登録事業は、三つのがん登録事業の中で唯一地方公共団体である広島県が実施主体となっているもので、広島県を対象地域として届出によりがん (中枢神経系の良性腫瘍を含む) の登録を行っている。なお、いずれのがん登録事業についても、放射線影響研究所が登録データの管理を委託されている。

このように広島県内に三つのがん登録事業が存在していることは、がん登録の精度という観点からすると、情報源が多いほど地域住民におけるがん罹患の実態を正確に把握することにつながると考えられる。しかし、氏名・性別・生年月日等の個人識別情報が不完全であると個人照合が困難となり、かえって地域住民のがん罹患の実態を反映しないことになってしまう。本研究では、広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業の資料を利用して、広島市におけるがん罹患の実態を、その精度とあわせて明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

(1) 広島市におけるがん登録の精度とがん罹患率

広島市医師会腫瘍統計事業および広島県腫瘍登録事業における 1998 年の広島市内分の資料について、個人識別情報をもとに照合作業を行い、がん罹患数を求め

た。さらに広島県腫瘍登録事業において得られた死亡小票情報にもとづき悪性腫瘍症例を補完した。がん登録の精度は、以下に示す方法により求めた。またがん罹患率は、全部位 (上皮内癌を含む) について世界人口で補正した人口 10 万人あたりの数値として求めた。

なお本研究のデータ分析は、広島市医師会腫瘍統計委員会および広島県腫瘍登録資料利用審議委員会の承認を得て行った。

(2) がん登録の精度の指標

がん登録の精度は、DCO (death certificate only) 割合で示される²⁾。DCO の求め方について、図 1 をもとに説明する。

一般的に届出による地域がん登録事業の場合、届出票と死亡小票によりがん罹患が登録される。登録例はこの届出票と死亡小票による登録の組み合わせ、すなわち届出票のみ (届出された生存例)、届出票および死

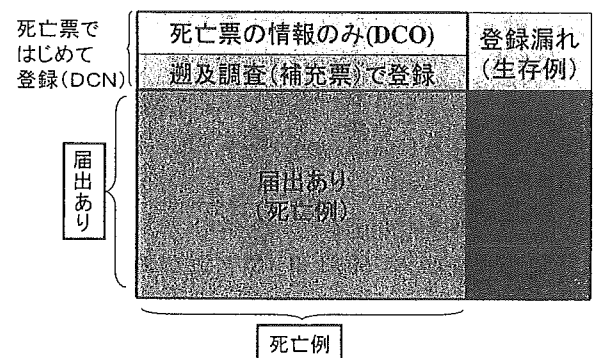


図 1 登録の精度に関する模式図

¹Nobuo Nishi, ¹Hiromi Sugiyama, ¹Kazunori Kodama, ²Kojiro Koyama, ³Masao Kuwabara, ³Kei-ichi Hiramatsu, ⁴Ken-ichi Arita, ⁴Shizuteru Usui: Quality of cancer registry and cancer incidence rates in Hiroshima City. ¹Radiation Effects Research Foundation, ²Matsumura General Hospital, ³Hiroshima City Medical Association, ⁴Hiroshima Prefectural Medical Association.

¹放射線影響研究所
²松村総合病院
³広島市医師会
⁴広島県医師会

亡小票 (届出された死亡例), 死亡小票のみ (死亡票ではじめて登録されたもの) の三つに大きく分けられる。「死亡票ではじめて登録されたもの」は DCN (death certificate notification) と呼ばれるが, 死亡小票の情報をもとに医療機関に補充票の記入を求めること (遡及調査という) によっても情報が得られないものを特に DCO と呼ぶ。また届出票でも死亡小票でも把握されない生存例は登録漏れとされ, この例数が精度を大きく左右するが, 上記三つの組み合わせからなる登録例数を, 便宜上罹患数として扱う。式で表すと,

$$\text{罹患数} = \text{真の登録数} - \text{登録漏れ数}$$

となる。そして DCO 割合は, 以下の式で求める。

$$\text{DCO 割合} = \text{DCO 数} / \text{罹患数}$$

ちなみに日本のがん罹患数の全国推計では, 登録精度の基準として DCO 割合が 25% 未満であることを求めている³⁾。なお, 広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業のいずれにおいて遡及調査は実施していないため, DCO 数と DCN 数は等しい。

III. 結 果

(1) 広島市におけるがん罹患率

1998 年の広島市におけるがん罹患件数は, 上皮内が

んと悪性腫瘍をあわせて 5,923 件 (男 3,415 件, 女 2,508 件) であった。世界人口で補正した人口 10 万人あたりの年齢調整罹患率は, 男 411.3, 女 261.2 であった (同年の全国推計値, 男 265.6, 女 170.1)⁴⁾。

性・年齢階級別の罹患数の分布を図 2 に示す。男女とも 65-69 歳の年齢階級において罹患数をもっとも多かった。また 20-24 歳から 45-49 歳の年齢階級と 85 歳以上では男より女の罹患数が多く, 50-54 歳から 80-84 歳の年齢階級では女より男の罹患数が多かった。

部位別にみた広島市のがん罹患割合 (上位 5 位まで) を図 3 に示す。男女で部位別の順位は異なり, 男では胃, 結腸, 気管・肺, 肝臓, 直腸, 女では乳房, 結腸, 胃, 気管・肺, 直腸の順であった。

(2) 広島市におけるがん登録の精度

広島市のがん罹患について, その情報の入手経路別に割合をみた (表 1)。死亡小票の情報のみで把握された割合 (DCO 割合) は 5.8% であった。また広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業の両者からがん罹患情報を入手したものが 6 割近くあったが, 広島県腫瘍登録事業のみから情報を入手したもの (22.7%) は, 広島市医師会腫瘍統計事業のみから情報を入手したもの (12.2%) より多かった。

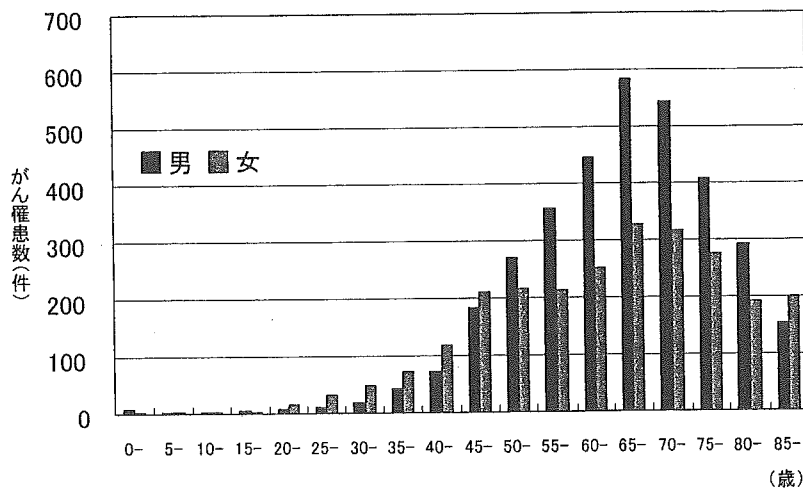


図 2 性・年齢階級別にみた広島市のがん罹患数 (1998 年)

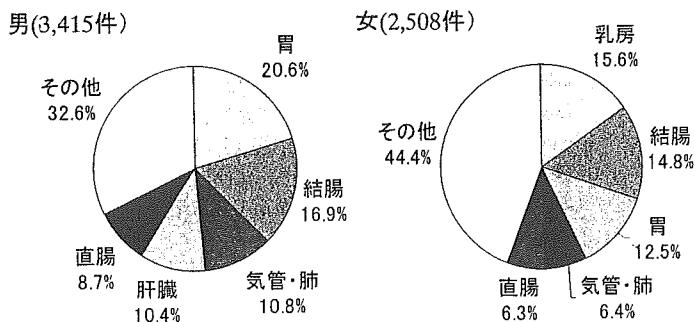


図 3 部位別にみた広島市のがん罹患割合 (1998 年)

表 1 がん罹患情報の入手経路別にみた罹患数

がん罹患情報の入手経路	件数	割合
広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業の両者	3,513	59.3%
広島市医師会腫瘍統計事業のみ	724	12.2%
広島県腫瘍登録事業のみ	1,345	22.7%
死亡票の情報のみ (DCO)	341	5.8%
総 数	5,923	100%

IV. 考 察

広島市医師会腫瘍統計事業および広島県腫瘍登録事業の資料を用いると DCO 割合は 5.8% であったことから、広島市におけるがん登録の精度は世界的にみても高い水準にあることがわかる。今後も高い精度が保たれるようこれらの事業を維持していくことが必要であるが、法的な裏付けという点で重大な問題に直面している。このがん登録に関する法的整備の状況については他で述べているが⁵⁾、概略をここで述べておきたい。

平成 14 年 6 月に文部科学省と厚生労働省により示された「疫学研究に関する倫理指針」では、別添の『「疫学研究に関する倫理指針」とがん登録事業の取扱いについて』で「がん登録事業については、本指針は適用されない」と明記された。また平成 15 年 5 月に施行された健康増進法の第 16 条では、生活習慣病の発生状況の把握に関して「国及び地方公共団体は、生活習慣とがん、循環器病その他の生活習慣病との相関関係を明らかにするため、生活習慣病の発生状況の把握に努めること。具体的な内容は、地域がん登録事業及び脳卒中登録事業であること」として地域がん登録事業を条文中に示した。さらに平成 16 年 1 月 8 日に出された厚生労働省健康局長通知では、「地域がん登録事業において、医療機関が国又は地方公共団体に診療情報を提供する場合は、個人情報の保護に関する法律の適用除外の事例に該当する」として、地域がん登録事業と個人情報保護法の関係について一定の見解を示した。

このように疫学研究に関する倫理指針、健康増進法でもがん登録の有用性を支持しているが、その中の位置づけとしてがん登録事業は「地方公共団体が実施している場合」に限られている。そのため平成 17 年 4 月に全面施行される個人情報の保護に関する法律において、広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業が適用除外にならないことが危惧されている。今後これら二つの事業は、自治体の関与のもとに実施されることが望ましい。

さて地域がん登録全国協議会事務局が全国の地域がん登録について 1998 年の登録精度と罹患数および罹患率をまとめた資料⁶⁾によると、昭和 60 年モデル人口を標準人口とした全部位（上皮内がんを含む）の年齢調整罹患率は全国平均で男 352.4、女 212.5 であった。今回と同様に広島市医師会腫瘍統計事業と広島県腫瘍登録事業の資料をもとに求めた広島市の年齢調整罹患率は男 569.5、女 345.0 で、全国平均値の約 1.6 倍であった。ちなみに長崎県においても長崎市を含む県南部で

組織登録が実施されているが、年齢調整罹患率は男 436.1、女 262.8 で、全国平均値の 1.2 倍にとどまっていた。広島市のがん罹患率が全国でも特異的に高いという要因について、今後検討が必要である。

V. 結 語

がん登録の精度を維持・向上させるためには、複数のがん罹患情報を統合させることが理想的である。そのためには現在広島県内で実施されている三つのがん登録事業は規模を縮小させることなく継続することが必要である。現在、平成 17 年 4 月に全面施行される個人情報の保護に関する法律の適用除外となることを当面の課題として関係者が努力されているところである。今後の経過を見守りたい。

本論文の要旨は第 57 回広島医学会総会において発表した。本総会のポスター賞受賞にあたり、学会長の広島大学医学部医師会神辺眞之会長をはじめ関係各位に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 西 信雄, 杉山裕美ら: 広島市・広島県におけるがん登録の現状と課題. JACR Monograph No.10 (印刷中)
- 2) 有田健一: 地域がん登録事業のその後の経緯と今後の取り組み. 広島県医師会速報 (第 1881 号) 附録 1-4, 2004.
- 3) 味木和喜子, 津熊秀明ら: 第 30 回 (2000 年) 地域がん登録罹患率・受療状況協同調査および第 10 回 (2000 年) がん患者進行度分布に関する協同調査. 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 15 年度報告書. 平成 16 年 3 月.
- 4) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1998: estimates based on data from 12 population-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol 33(5): 241-245, 2003.
- 5) 西 信雄, 杉山裕美ら: 地域がん登録事業と今後の課題. 日本医師会雑誌 133(3): 382-383, 2005.
- 6) 地域がん登録全国協議会事務局. 平成 15 年度道府県市がん登録調査: 平成 10 年度の登録精度と罹患数および罹患率. 厚生労働省「地域がん登録」研究班平成 16 年度第 1 回班会議資料.

(受付 2005-1-18)

広島市・広島県におけるがん登録の現状と課題

西 信雄* 杉山 裕美 笠置 文善 片山 博昭
 児玉 和紀 桑原 正雄 有田 健一

1. はじめに

わが国では基本的に都道府県単位で地域がん登録事業が実施されているが、広島県では広島市域を対象とする広島市医師会腫瘍統計事業（以下、「市腫瘍登録」と、広島県域を対象とする広島県腫瘍登録事業（以下、「県組織登録」）ならびに広島県地域がん登録事業（以下、「県地域がん登録」）の3つのがん登録事業が実施されている。

本稿はこれら3事業について、1) 概要の説明、2) 第3次対がん総合戦略研究事業「がん予防対策のためのがん罹患・死亡動向の実態把握の研究」班（主任研究者：祖父江友孝）が示す目標と基準に基づく評価、3) 地域がん登録の法的整備と関連する課題の整理を行うことを目的とする。なお本稿で紹介する現状と課題は2004年10月現在のもので、後に述べる個人情報保護に関する法律との関係で近々に変更される可能性があることをご了承いただきたい。

2. 広島市・広島県におけるがん登録の概要

市腫瘍登録、県組織登録、県地域がん登録の概要は表1に示す通りである。なお現在、地域がん登録全国協議会の会員となっているのは、市腫瘍登録と県組織登録である。

(1) 市腫瘍登録

1957年に開始されたがん登録で、わが国でも有数の歴史を持つ。対象地域は広島市で、実施主体は社団法人広島市医師会である。本事業に係る業務（採録、データ管理、集計）は財団法人放射線影響研究所に委託されている。

登録は主に出張採録方式で、現在16病院が協力している。また郵便書簡（腫瘍通知票）による届出も受け付けている。

本事業の運営のため年に2回程度、広島市医師会腫瘍統計委員会が開催されている。また収集された資料は、広く一般からの利用申請を受け付けており、資料利用申請に関する審議も同委員会の委員が行っている。

(2) 県組織登録

1973年に開始されたがん登録で、病理医を

表1. 広島市・広島県におけるがん登録の概要

	1) 市腫瘍登録	2) 県組織登録	3) 県地域がん登録
対象地域	広島市	広島県	広島県
実施主体	広島市医師会	広島県医師会	広島県
開始年	1957年	1973年	2002年
登録方法	主に採録	届出と病理組織	届出

*放射線影響研究所 疫学部腫瘍組織登録室長
 〒732-0815 広島市南区比治山公園 5-2

中心に実施しているユニークなものである。対象地域は広島市を含む広島県で、実施主体は社団法人広島県医師会である。本事業に係る業務は、財団法人放射線影響研究所に委託している。

登録は病理診断報告書と病理標本をもとに行っており、病理診断報告書については良性腫瘍も含めて収集している。収集された資料は、広島県医師会にて病理医らによって確認・コード化され、腫瘍ごとに集約される。コード化された資料は委託された財団法人放射線影響研究所にて管理、集計されている。

本事業の運営のためほぼ毎月、広島県腫瘍登録実務委員会が開催されている。資料利用申請については、広島県腫瘍登録資料利用審議委員会で審議している。

(3) 県地域がん登録

2002年10月に開始されたがん登録で、他の道府県で実施されている地域がん登録に相当するものである。対象地域は広島市を含む広島県で、実施主体は広島県である。

登録は届出票をもとに行っており、届出票の配布・回収は委託を受けた広島県医師会が行っている。

本事業の運営のため、広島県が主催するがん登録運営委員会が年に1回、また広島県医師会が主催する地域がん登録運営委員会が年に数回開かれている。資料利用申請についても一般からの利用申請を受け付けており、その申請については資料利用審査委員会で審議される。

3. 地域がん登録の目標と基準に基づく評価

第3次対がん総合戦略事業「がん予防対策のためのがん罹患・死亡動向の実態把握の研究」班（主任研究者：祖父江友孝）が本年度から実施されている。本研究班が示す8つの「目標と基準」の項目は以下の通りである。

- ①がん登録事業実施に関する公的承認を得ていること（公的承認）
- ②がん登録に必要な項目に関して、収集・管理・提供が可能なこと（必要な項目）
- ③登録の完全性に関する条件を満たしていること（完全性）
- ④登録の即時性に関する条件を満たしていること（即時性）
- ⑤登録の品質に関する条件を満たしていること（品質）

表2. 地域がん登録の標準化と精度向上に関する事前調査への回答に基づく評価

	1) 市腫瘍登録	2) 県組織登録	3) 県地域がん登録
①公的承認	× 得ていない	× 得ていない	○ 得ている
②必要な項目	△ 死亡票の情報なし	△ 死亡票の情報なし	○ 全項目が提出可能
③完全性	× 死亡票の情報なし	× 死亡票の情報なし	△ 2000年未実施
④即時性	△ 1998年まで確定	△ 1999年まで確定	△ 2000年未実施
⑤品質	△ ※ただし1998年データでの不詳割合は低い	○ 不詳割合は低い	△ 2000年未実施
⑥予後調査	× 行っていない	× 行っていない	○ 死亡票にもとづく
⑦報告書の作成	○ 行っている	○ 行っている	△ 作成予定(2006年)
⑧資料の研究的利用	○ 制度的に可能	○ 制度的に可能	○ 制度的に可能

○：基準をすべて満たす

△：基準を一部満たすが完全ではない

×：基準を全く満たしていない

- ⑥ 予後追跡調査を行い、追跡率が条件を満たしていること（予後調査）
- ⑦ 報告書作成を行っていること（報告書の作成）
- ⑧ 登録資料の研究的利用の手続きが整備されていること（資料の研究的利用）

ここでは同研究班が2004年7月に実施した「地域がん登録の標準化と精度向上に関する事前調査」への回答をもとに3つのがん登録を評価した（表2）。なお本調査では2000年の罹患データをもとに回答するよう求めていたが、採録方式の市腫瘍登録では2004年7月時点で1999年分を集計中であり、地域がん登録では2002年の事業実施より前であったため、基準を満たす項目が少なくなっている。

(1) 市腫瘍登録

市腫瘍登録は、⑦報告書の作成、⑧資料の研究的利用において基準を満たしていた。

一方、①公的承認については、実施主体が社団法人のため自治体における個人情報保護審議会等の承認を得ていないが、今後地方公共団体（広島県または広島市）が関与する方向に調整中であり、当該自治体の個人情報保護審議会等の承認を得たいとしている。また現時点では人口動態統計死亡票の目的外使用の認容が得られておらず、③完全性と⑥予後調査の項目は基準を全く満たしていなかった。地方公共団体の関与が何らかの形で実現すれば、これらの基準は満たすことができると考える。

さらに②必要な項目については死亡年月、DCN区分など死亡票から入手すべき項目が提出不可能であったこと、④即時性については1998年が罹患集計確定の年次であったこと、⑤品質については1998年データでは不詳割合は低いものの2000年の罹患データでの回答ができなかったことから基準を一部しか満たしていなかった。

(2) 県組織登録

県組織登録は、⑤品質、⑦報告書作成、⑧資料の研究的利用において基準を満たしていた。

一方、①公的承認については、実施主体が社団法人のため自治体における個人情報保護審議会等の承認を得ていないが、今後地方公共団体に関与する方向に調整中であり、当該自治体の個人情報保護審議会等の承認を得たいとしている。また1998年から2002年までは人口動態統計死亡票の目的外使用の認容が得られていたが、2003年以降は認容が得られておらず、③完全性と⑥予後調査の項目は基準を全く満たしていなかった。市腫瘍登録と同様に地方公共団体の関与が何らかの形で実現すれば、これらの基準も満たすことができると考える。

さらに②必要な項目については死亡年月、DCN区分など死亡票から入手すべき項目が提出不可能であったこと、④即時性については1999年が罹患集計確定の年次であったことから基準を一部しか満たしていなかった。

(3) 県地域がん登録

県地域がん登録は、①公的承認、②必要な項目、⑥予後調査、⑧資料の研究的利用において基準を満たしていた。公的承認について本事業は、広島県個人情報保護条例に基づいて広島県個人情報保護審議会に諮問し、本人以外からの情報収集を認める旨の答申を得ている。

一方③完全性、④即時性、⑤品質については、調査対象の2000年は事業が未実施であったことから回答できなかった。また⑦報告書作成についても、2002年10月の事業開始から2003年末までのデータについて2006年に集計予定であることから、回答できなかった。

4. 地域がん登録の法的整備と関連する課題

2002年6月の文部科学省・厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」では、参考2として「『疫学研究に関する倫理指針』とがん登録事業の取り扱いについて」を示し、都道府県が行うがん登録事業について本指針は適用されないと明記している。また2004年1月8日の厚生労働省健康局長通知では、健康増進法第16条に定める地域がん登録事業において、

医療機関が国又は地方公共団体に診療情報を提供する場合は、個人情報の保護に関する法律の適用除外の事例に該当するとしている。

個人情報の保護に関する法律は2005年4月に全面施行されるが、市腫瘍登録および県組織登録については実施主体が医師会であって地方公共団体ではないため、適用除外の事例に該当しないことが危惧されている。そのためどちらのがん登録も、地方公共団体が関与する方向に調整中であり、当該自治体の個人情報保護審議会等の承認を得たいとしている。

5. おわりに

以上のように広島県内に存在する3つのがん登録事業、特に市腫瘍登録と県組織登録は長い歴史を有し、広島市民・広島県民の保健福祉の向上に役立ってきた。ただ地域がん登録の8つの目標と基準の項目で評価すると、いずれの

がん登録も長所と短所があり、お互いに補完し合うことが望まれる。その一例として、県組織登録の2000年のデータにもとづいて求めたDCO割合は24%であったが、広島市域について1998年の市腫瘍登録と県組織登録のデータをあわせるとDCO割合は6%であった。このように、二つの登録情報を補完することでより精度の高いがん登録情報が提供できると考える。

2005年4月に個人情報の保護に関する法律が全面施行されるため、市腫瘍登録と県組織登録それぞれの実施主体である広島市医師会と広島県医師会は、相当な危機感を持って関係諸機関との調整に当たっている。「地域がん登録」研究班の協同調査や国際がん登録協会(IACR)の「五大陸のがん罹患」に精度の高いデータを報告してきた広島のがん登録を維持することは、重要な課題である。

Smoking and Alcohol Habits as Risk Factors for Benign Digestive Diseases in a Japanese Population: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study

Michiko Yamada^a F. Lennie Wong^b Saeko Fujiwara^a Yoshimi Tatsukawa^a
Gen Suzuki^a

Departments of ^aClinical Studies and ^bStatistics, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan

Key Words

Smoking · Alcohol · Gastric ulcer · Duodenal ulcer ·
Chronic liver diseases · Cholelithiasis

Abstract

Background: Although an association between benign digestive diseases and smoking or drinking habits was reported, consistent results have not been obtained either in European, American or Japanese populations. **Methods:** Smoking and alcohol habits as risk factors for the incidence of gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic liver disease and cirrhosis as well as cholelithiasis were examined using the longitudinal data of the Adult Health Study collected biennially between 1958 and 1998. During 1958–1998, 1,093 gastric ulcers, 437 duodenal ulcers, 2,054 chronic liver diseases and cirrhoses, and 1,136 cholelithiasis cases were newly detected based on medical history, fluoroscopy or endoscopy and ultrasonography. Smoking and drinking histories were obtained from five and three questionnaires, respectively, administered during different periods. The relative risks (RRs) for ever smoked to never smoked and that for ever drank to never drank were estimated after adjustment for city, sex, age, birth cohort, calendar time and radiation dose. **Results:** The analysis showed a positive association of smoking with gastric ulcer (RR: 2.03, 95% CI: 1.71–2.41),

duodenal ulcer (RR: 1.31, 95% CI: 0.99–1.72), chronic liver disease and cirrhosis (RR: 1.23, 95% CI: 1.08–1.39) and cholelithiasis (RR: 1.19, 95% CI: 1.02–1.40), and a positive association of drinking with chronic liver disease and cirrhosis (RR: 1.10, 95% CI: 0.99–1.23). **Conclusions:** The peptic ulcer, chronic liver disease and cholelithiasis incidence increased significantly with smoking, and the chronic liver disease incidence increased significantly with drinking simultaneously in a prospective study of a Japanese population.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

Introduction

Gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic liver disease and cirrhosis as well as cholelithiasis are common diseases in the Japanese population, as they are in other countries. The consistent results that cigarette smoking is associated with an increased risk for both gastric and duodenal ulcers [1–5] and chronic liver disease [6] have been obtained in past epidemiological studies. On the other hand, the relationship between cigarette smoking and cholelithiasis was inconsistent [7–11]. Harmful effects of alcohol on chronic liver disease [6, 12] have been shown, but the effects on other diseases were controversial [1, 2, 9–11].

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2005 S. Karger AG, Basel
0012-2823/05/0714-0231\$22.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/dig

Michiko Yamada
Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation
5-2 Hijiyama Park, Minami-ku
Hiroshima 732-0815 (Japan)
Tel. +81 82 261 3131, Fax +81 82 2637279, E-Mail yamada@rerf.or.jp

In the 1990s, the importance of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* in gastritis, peptic ulcer and gastric cancer [13], and of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) in chronic liver disease and cirrhosis and hepatocellular carcinoma [14] was recognized. The effects of smoking and drinking on such diseases acting synergistically with HBV or HCV infection have also become clear [15–21].

Previous investigations on the relationship between benign digestive diseases and smoking or drinking included various study designs (cross-sectional and prospective studies) and study populations (gender, age, general population and outpatient). Incidence studies are critical to assessing causal associations with potential risk factors. Although gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis are common diseases, and *H. pylori*, HBV and HCV infection show a higher prevalence in Asia [22–24], few epidemiological studies have examined the relationship between benign digestive disease and smoking or drinking in this region, and the design of most Japanese studies was of a cross-sectional nature [3, 5].

In this study, we examined the relationship between peptic ulcer, chronic liver disease and cholelithiasis with smoking and alcohol intake. The data are from the prospective cohort study of Japanese men and women who participated in the Radiation Effects Research Foundation (RERF) Adult Health Study (AHS) conducted from 1958 to 1998.

Subjects and Methods

Subjects

The AHS was begun in 1958 by the Atomic Bomb Casualty Commission, which was succeeded in 1975 by the RERF, as a long-term biennial clinical examination of the late effects of exposure to atomic-bomb radiation among the atomic-bomb survivors and their controls in Hiroshima and Nagasaki [25]. Two thirds of AHS subjects were within 2,000 m of the hypocenter, and one third of AHS subjects were beyond 3,000 m at the time of the atomic bombings. Subjects in the latter group were exposed minimally to the atomic-bomb radiation (dose = 0). The study subjects in this analysis are the 11,982 who attended at least 2 examinations between July 1, 1958, and June 30, 1998.

Women comprised 62% of the study participants, and 69% of the cohort were Hiroshima residents (table 1). About 50% of the AHS subjects had died by the end of June 1998. A high participation rate (75–90%) has been maintained in the AHS for subjects living in Hiroshima and Nagasaki cities and their neighboring towns. More than half of the study participants underwent 11 or more biennial clinical examinations.

A subject's follow-up began at the initial AHS visit and ended on the earlier of either the date of the last disease-free visit or the

date of the disease onset. The disease onset date was estimated as the midpoint between the first disease diagnosis date and the date of the previous disease-free examination. For each disease, prevalent cases at the initial visit were excluded. The person-years of follow-up for each disease are shown in table 2.

Clinical Procedures and Selection of Diseases for Study

The biennial health examinations, conducted with informed consent, consist of history taking, physical examination and laboratory tests. A detailed description of the clinical procedures is available elsewhere [25, 26]. The disease diagnosis code(s) was(were) entered in the AHS database using the International Classification of Diseases (ICD) codes [27]. The first three digits of the ICD codes, up to 6 diagnoses per person, were stored until June 1986; the four-digit codes, up to 12 per person, were stored thereafter. The Appendix shows the respective ICD codes for each disease. Gastric ulcer was diagnosed by medical history and fluoroscopy or endoscopy optionally conducted for subjects whose stool occult blood test was positive at the AHS routine examinations. Chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis were diagnosed by medical history, liver function test and ultrasonography. Ultrasonography was used optionally from 1981 to 1990 in Hiroshima and from 1984 to 1990 in Nagasaki. Since 1991, it has been performed routinely.

Cigarette Smoking and Alcohol Consumption Data

Cigarette smoking history was obtained from five self-administered questionnaires for participants during certain periods (administered to men in 1965, to women in 1969–1970, to both men and women in 1965–1966, in 1979–1980 and in 1991). The response rate was over 95% for all surveys. Due to differences in the questionnaires and the composition of the survey participants, the subjects were classified simply as 'never smoked', 'ever smoked' or 'missing smoking information'. Ever smoked individuals were indicated to have smoked any quantity of cigarettes in any of the surveys. Never smoked subjects were indicated to have not smoked at any time in all the surveys in which they participated. Nonparticipants of the surveys were put in the 'missing information' group.

Information on alcohol intake was obtained from three self-administered questionnaires (administered to both sexes in 1965–1966, in 1979–1980 and in 1991). The same classification for smoking was applied to define 'never drank', 'ever drank' and those with 'missing data'. Nondrinkers were subjects who did not drink any quantity of beer, whiskey, sake (Japanese rice wine), shochu (Japanese distilled liquor), wine or other liquor. It is likely that the never smoked and never drank groups included actual smokers and drinkers due to a lack of timely information.

Statistical Methods

Poisson regression methods for the longitudinal analysis of incidence data were applied, using Amfit of the Epicure package of programs [28]. The disease incidence rates were stratified by city (Hiroshima, Nagasaki), sex (male, female), age at examination in years (0–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+), age at atomic bombings in years (0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40+), calendar time (July 1, 1958, to June 30, 1978; July 1, 1978, to June 30, 1998), cigarette smoking (never smoked, ever smoked, missing data) and alcohol consumption status (never drank, ever drank, missing data). Atomic-bomb radiation dose based on DS86 total organ dose information in gray (missing, 0, 0.001–0.49, 0.5–1.49, 1.50+) was also included in disease rate stratification, especially since a small but significant posi-

Table 1. Characteristics of study subjects

	Hiroshima		Nagasaki	
	men	women	men	women
<i>Total</i>	2,984	5,265	1,561	2,172
Age in 1945, years				
Mean	31.0	30.0	25.5	23.6
SD	15.9	14.6	14.7	13.0
Age at examination				
Range, years	13–92	13–98	14–98	14–97
Radiation dose				
Dose = 0	1,003 (34)	1,746 (33)	514 (33)	691 (32)
Mean, Gy	0.38	0.33	0.41	0.40
Missing	286 (10)	388 (7)	450 (29)	519 (24)
Smoking				
Never smoked	300 (10)	3,709 (70)	205 (13)	1,658 (76)
Ever smoked	2,366 (79)	996 (19)	1,258 (80)	364 (17)
Missing data	318 (11)	560 (11)	98 (6)	150 (7)
Drinking				
Never drank	472 (16)	3,180 (60)	272 (17)	1,530 (70)
Ever drank	2,076 (70)	1,440 (27)	1,132 (73)	464 (21)
Missing data	436 (15)	645 (12)	157 (10)	178 (8)
<i>Number of cases</i>				
Gastric ulcer				
Before 6/1978	262 (66)	215 (55)	114 (63)	67 (54)
After 7/1978	132 (34)	179 (45)	68 (37)	56 (46)
Duodenal ulcer				
Before 6/1978	114 (67)	66 (57)	71 (76)	34 (58)
After 7/1978	55 (33)	49 (43)	23 (24)	25 (42)
Chronic liver disease, cirrhosis				
Before 6/1978	311 (52)	237 (31)	180 (55)	125 (34)
After 7/1978	286 (48)	531 (69)	145 (45)	239 (66)
Cholelithiasis				
Before 6/1978	44 (21)	154 (29)	27 (21)	71 (27)
After 7/1978	165 (79)	380 (71)	99 (79)	196 (73)

Figures in parentheses indicate percentages.

tive dose-response relationship was detected for chronic liver disease and cirrhosis (estimated relative risk, RR, at 1 Gy = 1.15, 95% confidence interval, CI: 1.06–1.25) in the previous AHS report [26]. Weighted liver dose (calculated as the sum of gamma rays and the neutron component given a weight of 10) was used for chronic liver disease and cirrhosis, and weighted stomach dose was used for all other diseases. A detailed description of the dose estimation is available elsewhere [26]. The number of disease cases in each stratum was assumed to be an independent Poisson variate with mean $PY_{ij}\gamma_{ij}$, where PY_{ij} is the person-years and γ_{ij} is the disease incidence rate in the ij -th stratum. γ_{ij} may also be represented by $\gamma_{ij} = \gamma_{i0} RR_{ij}$, where γ_{i0} is the incidence rate in the referent stratum, which is the first level of each covariate mentioned above, and RR_{ij} is the relative risk in the j -th level. An additive linear model was assumed for RR_{ij} : $RR_{ij} = 1 + \beta x_{ij}$, where x_{ij} is the j -th level of a covariate in stratum i , and β is the excess risk associated with that stratum relative to the referent level.

Generally, the covariates were treated as categorical except for age at the time of the bombings and radiation dose for which the cell-specific means were used. The likelihood ratio method was used for testing the significance of the coefficient of continuous variables and, for heterogeneity of the RR among covariate categories, for computing the 95% CI.

Results

The characteristics of study subjects are shown in table 1. Eleven percent of males never smoked, 80% ever smoked and 9% had no smoking information. Among females, 72% never smoked, 18% ever smoked and 10% had no smoking information. Among males, 16% never drank,

70% ever drank and 13% had missing drinking data. Among females, 63% never drank, 26% ever drank and 11% had missing drinking data. The distribution of smokers by atomic-bomb exposure did not vary significantly for males ($p = 0.14$), but there were significantly more smokers among the exposed females than among the nonexposed females (23 vs. 17%; $p < 0.0001$). The distribution of drinkers did not vary significantly by radiation exposure for males or females (data not shown).

The numbers of incidence cases of gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis during 1958–1998 were 1,093, 437, 2,054 and 1,136, respectively. Chronic liver disease ascertained using the three-digit ICD code (571) includes alcoholic liver disease (571.0–571.3), chronic hepatitis (571.4), cirrhosis without mention of alcohol (571.5), biliary cirrhosis (571.6) and other chronic nonalcoholic liver disease (571.8). The dramatic increase in the incidence of chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis in the latter period (after July 1978) was due to the use of ultrasonography in examinations. Nonalcoholic fatty liver detected by ultrasonography comprised about 70% of the incident cases of chronic liver disease and cirrhosis in the same period [26]. The crude incidence rates per 10,000 person-years for gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis were 69.7, 26.8, 100.2 and 33.6 in men and 28.0, 9.2, 62.7 and 43.8, in women, respectively.

The RR estimates are shown in table 2. For each risk factor, the first category was treated as the reference group. For analysis, the background rates were stratified by all the variables except the one for which the risk was being estimated.

Increased risk for ever smoked compared with never smoked was detected for all diseases. The RRs for gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis were 2.03 (95% CI: 1.71–2.41), 1.31 (95% CI: 0.99–1.72), 1.23 (95% CI: 1.08–1.39) and 1.19 (95% CI: 1.02–1.40), respectively. An increased risk among ever drank compared with never drank was detected for chronic liver disease and cirrhosis (RR: 1.10, 95% CI: 0.99–1.23). Gastric ulcer, duodenal ulcer and cholelithiasis were not associated with alcohol intake.

We examined the effects of smoking and drinking for chronic hepatitis and cirrhosis after June 1986 by excluding nonalcoholic fatty liver (571.8). An increased RR of 1.77 (95% CI: 1.24–2.52) was observed for ever smoked compared to never smoked. However, the risk for ever drank was not increased relative to never drank (RR: 0.99, 95% CI: 0.72–1.35).

In addition to smoking, the incidence of gastric ulcer was significantly higher for Hiroshima residence, men, younger birth cohort and older age. The incidence of duodenal ulcer was also higher in men, younger birth cohort and younger age. Significant period and birth cohort effects were shown for chronic liver disease and cirrhosis, and cholelithiasis. Use of ultrasonography may have increased the detection rate in the latter period and in the younger birth cohort. Age and sex effects were statistically significant for these diseases. A significant positive dose-response relationship for chronic liver disease and cirrhosis was detected, the same as in the previous AHS report [25, 26].

Discussion

Participants in the present analysis do not fully represent the general Japanese population because they comprise atomic-bomb survivors and their controls. However, the results from this analysis can be extrapolated to the general population, since one third of the participants were minimally exposed, with a radiation dose estimate of zero, and, even though radiation effects were found for chronic liver diseases and not for peptic ulcer and cholelithiasis [26], the effects were accounted for by including radiation dose as a covariate in the analysis. Higher incidence among men for peptic ulcer and chronic liver disease, and higher incidence among women for cholelithiasis were found in this study, as observed in previous studies [1, 3, 6, 29]. The patterns of the age effects were similar to those reported by other cohort studies [3, 7, 30]. The fact that the effects of demographic variables, such as age and gender, observed in this incidence analysis were consistent with the results of other studies conducted in the general population [1, 6, 7, 29, 30] shows the validity of this study.

Smoking and drinking information in this study were obtained from multiple questionnaires administered over some time. Although such data are capable of reflecting the changing habits over time compared to a one-time questionnaire, the lack of detailed temporal information necessitated the use of the ever smoked or drank categories rather than the current or past smoker/drinker classifications. The never smoked or drank group could include actual smokers or drinkers who adopted the habits after the last questionnaire or changed habits in between questionnaires. Since the amounts of cigarette or alcohol intake were not available in this study, it was not possible to perform dose response analysis either.

Table 2. Multivariate adjusted relative risks for gastric ulcer, duodenal ulcer, liver disease and cholelithiasis

Disease	Gastric ulcer	Duodenal ulcer	Liver disease	Cholelithiasis
Number of cases	1,093	437	2,054	1,136
Person-years	279,650	287,700	272,632	282,585
Crude incidence rate ($\times 10,000$ PY)	39.1	15.2	75.3	40.2
<i>Relative risk</i>				
City (Nagasaki/Hiroshima)	0.73	0.98	0.92	1.04
p value	<0.01	0.84	0.09	0.61
Sex (female/male)	0.69	0.39	0.71	1.35
p value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Period (late/early)	1.18	1.13	1.51	2.88
p value	0.13	0.48	<0.01	<0.01
Age in 1945				
0-9	1.00	1.00	1.00	1.00
10-19	1.01	1.01	0.74	1.49
20-29	1.03	0.75	0.48	1.57
30-39	0.69	0.51	0.29	1.70
40+	0.53	0.36	0.19	0.80
p value	<0.01	0.02	<0.01	<0.01
Age at examination				
15-39	1.00	1.00	1.00	1.00
40-49	1.94	1.87	1.76	2.70
50-59	2.37	1.51	3.04	4.46
60-69	2.32	0.92	4.17	4.35
70+	2.28	0.75	4.04	3.99
p value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Radiation dose				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
0.001-0.49 Gy	1.06	1.08	1.10	0.98
0.50-1.49 Gy	1.06	1.25	1.14	0.95
1.50+ Gy	0.97	0.90	1.21	1.00
p value	0.88	0.41	<0.01	0.98
Smoking				
Never	1.00	1.00	1.00	1.00
Ever	2.03	1.31	1.23	1.19
95% CI	1.71, 2.41	0.99, 1.72	1.08, 1.39	1.02, 1.40
Missing	1.48	0.25	0.71	0.46
p value	<0.01	0.03	<0.01	0.02
Drinking				
Never	1.00	1.00	1.00	1.00
Ever	1.04	1.08	1.10	1.02
95% CI	0.89, 1.20	0.85, 1.38	0.99, 1.23	0.89, 1.17
Missing	0.69	0.64	1.41	0.83
p value	0.27	0.40	0.04	0.74

Liver disease = Chronic liver disease and cirrhosis; PY = person-years. Early period = July 1958 to June 1978; late period = July 1978 to June 1998.

In spite of these limitations, this study is one of the few prospective epidemiological studies that examined the relationship between benign digestive disease and smoking or drinking among Asians. The follow-up duration here is the longest.

This study showed that the incidence of peptic ulcer, chronic liver disease and cholelithiasis increased significantly with smoking, and that of chronic liver disease increased significantly with drinking in a Japanese population.

The crude incidence of gastric ulcer was higher than that of duodenal ulcer in this population, which is consistent with previous reports from other Japanese populations [3, 5] and Japanese-Americans [2], but contradicts those from European countries [17, 31]. The incidence of peptic ulcer for the ever smoked group in this study was significantly higher than that for the never smoked group, although the RR estimates (2.0 for gastric and 1.3 for duodenal ulcer) were lower than those for current smoker versus nonsmoker in other Japanese reports (3.1–3.7 for gastric ulcer and 1.9–3.0 for duodenal ulcer) [2, 3, 5], since ex-smokers were included in the ever smoked group in this study. The RR for ever smoked to never smoked was higher in gastric ulcer than that in duodenal ulcer, the same finding as in studies of other Japanese [3, 5] and Japanese-Americans in Hawaii [2], and in a report by the US Surgeon General [32]. On the other hand, the RR was slightly greater for duodenal ulcer than for gastric ulcer among European countries [4, 17]. Participants in our study were born before 1945. Since the prevalence of *H. pylori* infection (70–80%) was high for those born before 1950 in Japan [33], smoking may affect peptic ulcer not only as an independent risk factor but also as an accelerator of the risk from *H. pylori* infection [17]. After adjusting for smoking history, alcohol was not related to incidence of peptic ulcer, a finding similar to those in previous studies [1, 2].

As reported in previous studies [6, 12], smoking and drinking were found to have statistically significant effects on chronic liver disease and cirrhosis. Inclusion of nonalcoholic fatty liver detected by ultrasonography under chronic liver disease and cirrhosis in the latter period due to the use of three-digit ICD codes for case detection might have affected the RR estimates. Analysis of the period after June 1986 excluding nonalcoholic fatty liver showed a positive association of smoking but no association of drinking. The prevalence rate of HBV surface antigen (1.1–2.0%) and that of HCV antibody (7.2–10.0%) in the previous AHS reports [34–36] was similar to that of other Japanese reports and higher than that of US or European countries [22, 24]. Since synergistic effects of cigarette smoking or alcohol intake with HBV or HCV infections on liver cirrhosis development were detected in some studies [18–21], subjects with HBV or HCV infection should be advised to reduce or stop smoking and drinking.

We found smoking to be associated with an increased risk for cholelithiasis, but drinking was not in the AHS. This study was a long-term population study, and cholelithiasis was detected by not only history but also by ultra-

sonography. The varying results on the relationship between smoking or drinking and cholelithiasis [7–11] may be due to differences in study population, study design, and method of case detection. Although the biological mechanisms of the relationship between smoking and cholelithiasis are unclear [11], increased liver diseases among the smoker group in this study may have caused increased cholelithiasis since some reports show a close relation between cirrhosis and gallstones [37, 38]. Kono et al. [11] reported a significant decrease in the prevalence of gallstone and postcholecystectomy status in moderate and heavy drinkers among Japanese men, but the present study showed no association of alcohol with cholelithiasis. The lack of information on the amount of alcohol intake might have led to undetected effects of alcohol in this study.

Previous investigations have reported an association between individual benign digestive disease and smoking habits. This long-term study of a Japanese cohort showed that smoking is associated with an increased risk for multiple benign digestive diseases. Since smoking was shown as the most important risk factor for digestive cancers [39–42] and increased risks of gastric cancer with gastric ulcer [43], hepatocellular carcinoma with cirrhosis [39] and gallbladder cancer with gallstone [40] were observed, future investigation on the role of smoking in the pathogenesis of benign and malignant digestive diseases in this cohort should be useful.

In conclusion, the incidence of peptic ulcer, chronic liver disease and cholelithiasis incidence were increased significantly with smoking, and the incidence of chronic liver disease increased significantly with drinking in a prospective study of a Japanese population.

Acknowledgments

This publication is based on research performed at the RERF, Hiroshima and Nagasaki, Japan. The RERF is a private nonprofit foundation funded equally by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and the US Department of Energy, the latter through the National Academy of Sciences. This publication was supported by RERF Research Protocol RP 2–75.