

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

4. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員  
研究協力者 立川佳美 放射線影響研究所臨床研究部 副部長

研究要旨

放射線影響研究所の成人健康調査は 1958 年に開始され、健診対象者は被爆者とその対照からなる。2021 年度の対象者の年齢は 75 歳以上で、基礎疾患を有する割合が高い集団である。2 年サイクルの健診は個人毎に健診日を予約して実施される。本年度は 2020 年度に続いて健診における感染防止対策を行い、緊急事態宣言外出自粛期間（5-6 月、9 月）は健診を中止した。2020-2021 年を含む健診サイクルの健診実施数は直前のサイクルの約 70%であった。

肝臓が糖代謝において重要な役割をはたしている事は知られている。成人健康調査における長期追跡では肝臓に関連する指標として、1986 年から広島・長崎の受診者で肝機能検査、腹部超音波検査による脂肪肝の診断、2008 年から広島の受診者で肝線維化（フィブロスキャンで非侵襲的に測定した肝弾性度）の情報が得られている。肝臓に関連する指標と糖尿病発生の関連について検討するため、個別研究の初年度は、2008-2011 年にフィブロスキャンを実施した、慢性肝疾患の既往のない広島の健診参加者約 1,400 名（60 歳以上）を対象に肝弾性度に影響する因子について記述統計学的な分析を行い、肥満、肝機能異常、メタボリックシンドロームリスク因子の集簇や脂肪肝と肝線維化の関連を報告した。

本年度は脂肪肝、肝機能異常の有無が糖尿病発生リスクに及ぼす影響について肥満、非肥満者別に検討した。今回の調査対象者は 1994-96 年（ベースライン時）に糖尿病の既往がなく、2008-2011 年にも健診に参加した広島の受診者約 1,100 名、長崎の受診者約 900 名である。（ベースライン時年齢は 48-79 歳）糖尿病の家族歴、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT 上昇は、ベースライン時耐糖能が正常であっても将来の糖尿病発生と関係していた。肥満に関係なく、脂肪肝、ALT 上昇の場合は将来の糖尿病発生が増加した。調査期間中、脂肪肝の有病率は男女共に約 10%の増加を認め、糖尿病予防の観点からも脂肪肝に対する対策が必要である。

コロナ禍における健診の状況

放射線影響研究所の成人健康調査は 1958 年

に開始され、健診対象者は被爆者とその対照からなる集団である。2021 年に年齢 75 歳以上の

集団であり、基礎疾患を有する人の割合が高い。2年サイクルの健診は個人毎に健診日を予約して実施される。

本年度は健診対象者と健診担当職員の健康状態や移動の把握とウイルス感染防止対策を行い、健診実施数を制限して健診を実施した。緊急事態宣言外出自粛期間（5-6月、9月）は健診を中止した。地域感染状況を考慮して高リスクの対象者の健診予定時期の変更、移動に貸し切りタクシーを利用する等の対応をとった。2020-2021年を含む健診サイクルの健診実施数は直前のサイクルの約70%であった。

### A. 研究目的

放射線影響研究所の成人健康調査（被爆者とその対照からなる約2万人の集団）は1958年に開始され、広島、長崎で2年毎の健診による追跡を行い現在まで高い健診受診率を維持している。身体計測、理学所見、医療情報、検査結果（末梢血・生化学検査、腹部超音波検査等）の情報をデータベースに保存している。

本年度は脂肪肝、肝機能異常の有無が糖尿病発生リスクに及ぼす影響について検討した。

### B. 研究対象と方法

本年度の研究では、広島・長崎の健診に1994-1996年（年齢48-70歳）と2008-2011年参加した2,257名から、ベースライン時に糖尿病の既往のあった201名と、高血糖（空腹時血糖値 $\geq 100$  mg/dL または 随時 $\geq 140$ mg/dL）であった288名を除いた1,768名（男性576名、女性1,192名、平均年齢61.5歳）を対象とした。

#### 脂肪肝と肝機能異常

脂肪肝の診断は腹部超音波検査所見に基づき、放射線科医が診断した。肝機能異常はALT値を男女毎に3分位に分けて指標とした。

#### 糖尿病の診断

空腹時高血糖値 $\geq 126$  mg/dL または 随時血糖値 $\geq 200$ mg/dL または 糖尿病治療中 または 医師による糖尿病の診断（自己申告）を糖尿病

有とした。

#### 調整因子

質問票で得られた情報：糖尿病家族歴、喫煙、飲酒歴

#### 代謝異常の有無

1. 中性脂肪高値：空腹時 $\geq 150$ mg/dL または 随時 $\geq 200$ mg/dL
2. HDL コレステロール低値：男性 $<40$  mg/dL、女性 $<50$  mg/dL
3. 血圧高値：血圧 $\geq 130/85$  mm Hg または 高血圧治療中

その他の調整因子：年齢、性、都市（広島、長崎）放射線量、BMI

調査期間中に167名に新たな糖尿病発生が認められた。新規糖尿病発生の有無で分け、ベースライン時の特徴を比較した。新規糖尿病発生の共変数に対するオッズ比をロジスティック回帰分析により求めた。脂肪肝の有無とALT上昇の有無（T3 vs T1+T2）は単独で扱うと共に、両者の組み合わせに対するリスクも推定した。さらに $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を肥満有として対象者を肥満の有無で分け、同様に糖尿病発生リスクを推定した。1994-1996年と2008-2010年の脂肪肝の頻度を性、肥満の有無別に求めた。

（倫理面での配慮）

文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して行われ、放射線影響研究所の倫理委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報の漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

### C. 研究結果

①新規糖尿病発生の有無で分け、ベースライン時の特徴を比較した。（表1）

ベースライン時耐糖能が正常であっても、糖尿病の家族歴、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT上昇は将来の糖尿病発生と

関係していた。

②新規糖尿病発生の共変数に対するオッズ比を求めた。(表2)

糖尿病リスクは家族歴あり、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT 上昇で増加した。脂肪肝と ALT 上昇を組み合わせたオッズ比はいずれも無を基準として、ALT 上昇のみ (+)、脂肪肝のみ (+)、両者 (+) の順に 1.95、3.02、3.59 と上昇した。

③肥満の有無で対象を分け、新規糖尿病発生の共変数のオッズ比を求めた。(表3)

肥満の有無によらず②と類似した結果が認められ、肥満では ALT 上昇の影響が非肥満では脂肪肝の影響が顕著であった。

④脂肪肝の頻度

1994-1996 年の脂肪肝の頻度は BMI $\geq$ 25.0 では BMI $<$ 25.0 の約 3 倍であった。2008-2011 年の脂肪肝の頻度は、肥満有無に関わらず、男女共にベースライン時に比べ約 10%の増加が認められた。(図)

#### D.考察

今回の解析はベースライン時の糖尿病既往者と高血糖を示した者を除外して行った。ベースライン時に脂肪肝有の場合、約 14 年後の糖尿病発生のオッズ比は 2.2 であった。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と糖尿病発生の関連についてメタ解析を行った Mantovani らの報告では NAFLD では糖尿病の発生リスクは 2 倍に増加し、両者の関係は追跡期間が 5 年以上と長い場合や日本人/中国人集団で強かった。(1)肝アミトランスフェラーゼと糖尿病の関連についてメタ解析を行った Kunutsor の報告では ALT の上昇は糖尿病発生を増加したが、AST の影響は認められなかった。(2) しかし、これらの関係が因果関係と解釈できるかは議論が必要とされている。(1,2) 成人健康調査における他の調査においても近年の脂肪肝ならびに糖尿病の増加が報告されており、両者に共通のリスク要因が存在している。

(3,4)肝機能、脂肪肝、肝線維化と糖尿病の関係について、さらに検討したい。

#### E. 結論

糖尿病の家族歴、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT 上昇は、ベースライン時耐糖能が正常であっても将来の糖尿病発生と関係していた。

肥満に関係なく、脂肪肝、ALT 上昇の場合は将来の糖尿病発生が増加した。調査期間中、脂肪肝の有病率は男女共に約 10%の増加を認め、糖尿病予防の観点からも脂肪肝に対する対策が必要である。

#### 参考文献

1. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70(5):962-9.
  2. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2013;178(2):159-71.
  3. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res*. 2010;33(6):638-43.
  4. Tatsukawa Y, Cordova K, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, et al. Incidence of Diabetes in the Atomic Bomb Survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021.
- F: 健康危機情報** なし
- G: 研究発表**
- 1.論文発表  
Yoshida K, Misumi M, Kusunoki Y, Yamada M. Longitudinal changes in red blood cell distribution width decades after radiation exposure in atomic-bomb survivors. *Br J Haematol* 2021. 193(2): 406-409.  
Yamada M, Kato N, Kitamura H, Ishihara K, Hida

A. Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings. *Am J Med* 2021; 134(4): e264-e267.

Nakamizo T, Cologne J, Cordova K, Yamada M, Takahashi T, Misumi M, et al. Radiation effects on atherosclerosis in atomic bomb survivors: a cross-sectional study using structural equation modeling. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36(4): 401-414.

Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P. Congenital Malformations and Perinatal Deaths among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal. *Am J Epidemiol.* 2021. 190(11):2323-2333.

Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P. Respond to "Radiation and Reproductive Health" *Am J Epidemiol.* 2021. 190(11):2337-2338.

Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K, Pazzaglia S, Roy L, Thierry-Chef I, Vathaire F, Benotmane MA, Cardis E. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation – Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies. *Environ Int* 2021. 106295.

Tatsukawa Y, Cordova KA, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sposto R, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M. Incidence of diabetes in the atomic bomb survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 dgab902

## 2.学会発表

放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究—郵便調査 藤瀬瞳実、喜多村紘子、今泉美彩、山田美智子、大石和佳、大久保利晃 第31回日本産業衛生学会全国協議会 2021/12 津

H:知的所有権の出願・登録状況 なし

**表1. 1994–96年の健診時データ**

	2008-2011年に新たに糖尿病の診断		P
	なし (1,601名)	あり (167名)	
年齢	61.5 (5.9)	61.3 (5.5)	0.24
男性, %	31.7	40.7	0.02
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.8 (2.9)	24.2 (3.3)	<0.001
広島, %	54.0	57.5	0.39
AST, U/L	22.0 (9.8)	23.3 (8.5)	0.006
ALT, U/L	17.6 (12.3)	22.1 (12.5)	<0.001
γGTP, U/L	30.0 (34.8)	42.5 (48.3)	<0.001
脂肪肝, %	9.5	27.5	<0.001
喫煙, %	19.1	22.8	0.19
現飲酒, %	46.3	50.9	0.20
中性脂肪高値, %	19.3	26.3	0.03
HDLコレステロール低値, %	28.5	40.7	0.001
血圧高値, %	50.6	57.5	0.09

平均 (SD)

**表2. 新規糖尿病発生のリスク(全体)**

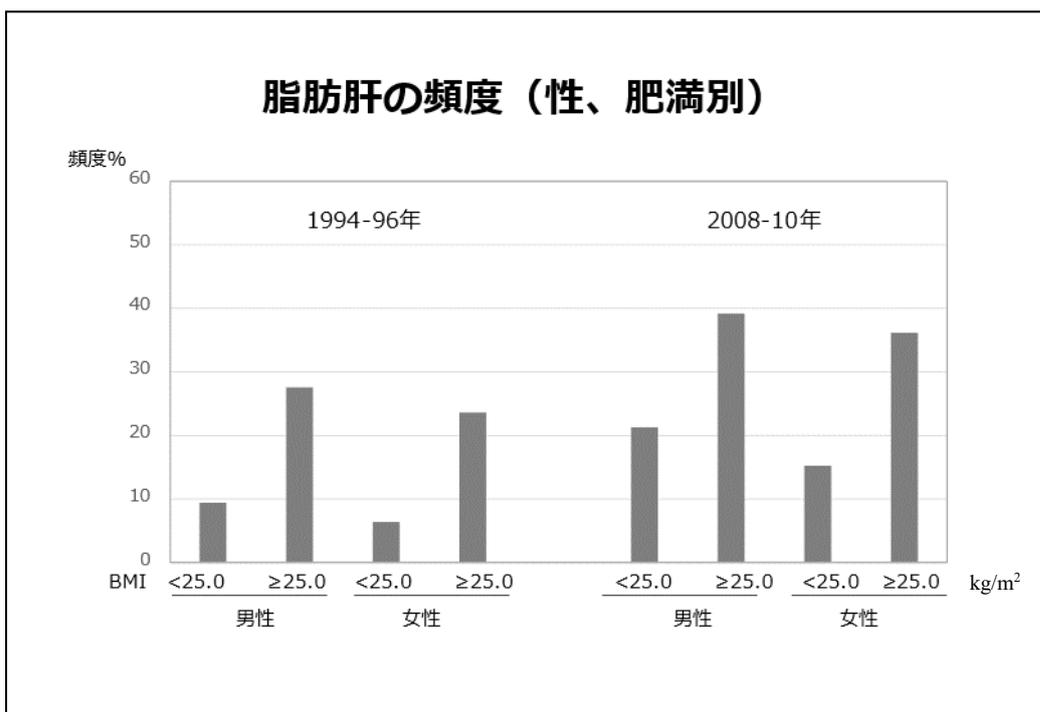
	オッズ比	
男性 (vs 女性)	1.50 (0.97-2.31)	0.07
糖尿病の家族歴あり (vs なし)	<b>2.51 (1.76-3.59)</b>	<b>&lt;0.001</b>
1994–96年時のBMI (1kg/m <sup>2</sup> あたり)	<b>1.10 (1.04-1.17)</b>	<b>0.002</b>
低HDL血症あり (vs なし)	<b>1.53 (1.05-2.22)</b>	<b>0.03</b>
脂肪肝あり (vs なし)	<b>2.20 (1.41-3.42)</b>	<b>&lt;0.001</b>
High ALT (T3) vs (T1+T2)	<b>1.75 (1.23-2.51)</b>	<b>0.002</b>
脂肪肝(-) High ALT (-)	1.00	
脂肪肝(-) High ALT (+)	<b>1.95 (1.31-2.91)</b>	<b>0.001</b>
脂肪肝(+ ) High ALT (-)	<b>3.02 (1.53-5.97)</b>	<b>0.002</b>
脂肪肝(+ ) High ALT (+)	<b>3.59 (2.12-6.10)</b>	<b>&lt;0.001</b>

年齢、性別、都市（広島、長崎）、放射線量、BMI、代謝異常の有無、糖尿病家族歴、脂肪肝、ALTで調整

**表3. 新規糖尿病発生のリスク (肥満の有無別)**

	非肥満 (BMI <25.0 kg/m <sup>2</sup> ) N=1,374		肥満 (BMI ≥25.0 kg/m <sup>2</sup> ) N=394	
	オッズ比	P	オッズ比	P
男性 (vs 女性)	1.62 (0.95-2.77)	0.08	1.47 (0.63-3.43)	0.38
糖尿病の家族歴あり (vs なし)	<b>2.35 (1.51-3.67)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.52 (1.82-6.80)</b>	<b>&lt;0.001</b>
1994-96年時のBMI (1kg/m <sup>2</sup> あたり)	1.07 (0.96-1.21)	0.24	<b>1.20 (1.03-1.40)</b>	<b>0.02</b>
低HDL血症あり (vs なし)	1.33 (0.82-2.16)	0.25	<b>2.07 (1.093-9.6)</b>	<b>0.03</b>
脂肪肝あり (vs なし)	<b>2.83 (1.57-5.10)</b>	<b>0.001</b>	1.60 (0.80-3.19)	0.19
High ALT (T3) vs (T1+T2)	1.56 (0.99-2.46)	0.05	<b>2.27 (1.20-4.28)</b>	<b>0.01</b>
脂肪肝(-) High ALT (-)	1.00		1.00	
脂肪肝(-) High ALT (+)	<b>1.75 (1.07-2.85)</b>	<b>0.03</b>	<b>2.53 (1.195-3.6)</b>	<b>0.02</b>
脂肪肝(+ ) High ALT (-)	<b>4.14 (1.73-9.92)</b>	<b>0.001</b>	2.05 (0.66-6.37)	0.21
脂肪肝(+ ) High ALT (+)	<b>3.88 (1.92-7.85)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.54 (1.488-4.9)</b>	<b>0.005</b>

年齢、性別、都市 (広島、長崎)、放射線量、BMI、代謝異常の有無、糖尿病家族歴、脂肪肝、ALTで調整



## 原爆被爆者の子供の先天性形成異常と周産期死亡：再評価

Congenital Malformations and Perinatal Deaths among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal. Am J Epi. 2021. DOI: 10.1093/aje/kwab099

RE: "Invited commentary: Ionizing Radiation and Future Reproductive Health; Old Cohorts Still Deserve Attention" Am J Epi. 2021. DOI: 10.1093/aje/kwab157

近年の放射線の利用や核施設の増加により、放射線被曝の遺伝的影響についての関心が高まっている。原爆被爆者の子供の出生時に重い障害（先天性形成異常、死産、新生児死亡）が増加するか否かについて、広島市・長崎市におけるほぼすべての妊娠例についての調査が原爆傷害調査委員会（放射線影響研究所の前身）によって1948-1954年に実施された。この調査に対する過去の複数回の解析では、放射線被ばくとの関連性の有無について、先天性形成異常、死産、新生児死亡それぞれについて、または3つを合わせた出生時障害として解析され、いずれの解析でも有意な関連は特定されなかった。今回の再評価では原爆被爆者の子供（対象者数 71,603 人）において、先天性形成異常と出生後7日以内および14日以内の周産期死亡（死産と新生児死亡）をエンドポイントとしてDS02線量推定システムに基づく親の被ばく（母親の卵巣線量、父親の精巣線量、両親の合計線量）の影響について解析した。解析結果は、母親線量、父親線量、合計線量が増加すると、先天性形成異常と周産期死亡の各々が増加傾向を示したが、両親線量と出生後14日以内の周産期死亡の関係を除いて統計的に有意なレベルに達していなかった。先天性形成異常や周産期死亡は、貧困等の社会的・経済的要因の影響を受けることがよく知られているが、当時の社会的・経済的要因の情報は対象者の全員には得られておらず、調整できなかった。原爆による社会的・経済的影響すなわち放射線以外の要因の影響により、放射線の関与が過大に推定されたかもしれず、今回得られたリスクの推定値をそのまま放射線の直接的影響（遺伝的影響）によるものであると解釈することはできない。一方、リスク推定値が一律に増加傾向を示していることから、原爆被爆者の子供において、放射線の直接的影響の有無をさらに追究することが放射線リスクの評価において必要である。

放射線以外のリスク因子について、先天性形成異常リスクは出産数が多い場合、近親婚の場合に高く、周産期死亡リスクは初産の場合、近親婚の場合に高かった。これらは出生時異常に関する一般集団の結果と矛盾せず、この集団の出生時調査を肯定する。被爆者とその子供の集団は幅広い年齢の被ばくした両親から構成され、個人の生殖腺線量が線量推定システムにより精緻に推定され、線量の幅が大きいので、放射線被曝の遺伝的リスクを推定するコホートとして貴重である。現在までに、人の形質に対する放射線被曝の有意な遺伝的影響は明らかでないが、放射線の遺伝的影響を追及するために全ゲノム配列解析を含む更なる研究の重要性が認識された。