

テーマ（2）事故に係る身体面・心理面の健康影響及び
そのメカニズムに関する研究（2／2）

2-8 福島県内外の疾病動向の把握に関する調査研究	
主任研究者：祖父江 友孝（大阪大学）	1
分担研究者：今野 弘規（大阪大学）	13
分担研究者：松田 智大（国立がん研究センター）	199
分担研究者：大野 ゆう子（大阪大学）	219
2-9 低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と 変異誘発機構の解析	
主任研究者：権藤 洋一（東海大学）	243
分担研究者：松本 義久（東京工業大学）	258
分担研究者：角山 雄一（京都大学）	269
2-10 ゲノム変異シグネチャー解析で紐解く低線量放射線の発がん寄与割合と メカニズム	
主任研究者：鈴木 啓司（長崎大学）	278
2-11 被ばくの分子指標を用いた低線量・低線量率放射線によるがんリスクの 直接評価	
主任研究者：臺野 和広（量子科学技術研究開発機構）	294
2-12 放射線による“ゲノム不安定性・がん”のリスク上昇メカニズムと、 リスク診断法・制御法の研究	
主任研究者：吉岡 研一（国立がん研究センター）	303
分担研究者：益谷 美都子（長崎大学）	309

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究の総括
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

氏名		所属機関・職名
主任研究者	祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科環境医学・教授
分担研究者	今野 弘規	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学・准教授
分担研究者	松田 智大	国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部・部長
分担研究者	大野 ゆう子	大阪大学大学院基礎工学研究科・特任教授
若手研究の活用状況	査 凌	大阪大学大学院医学系研究科環境医学・特任助教

氏名		所属機関・職名
研究協力者	安村 誠司	福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座・教授
研究協力者	坪倉 正治	福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座・主任教授
研究協力者	藤森 敬也	福島県立医科大学医学部産科婦人科学講座・教授
研究協力者	倉澤 健太郎	横浜市立大学医学部産婦人科学・准教授
研究協力者	柴田 亜希子	山形大学医学部放射線医学講座放射線診断学分野・講師
研究協力者	高橋 秀人	国立保健医療科学院・総括研究官
研究協力者	馬 恩博	福島県立医科大学医学部疫学講座・准教授
研究協力者	服部 聡	大阪大学大学院医学系研究科医学統計学・教授
研究協力者	北村 哲久	大阪大学大学院医学系研究科環境医学・准教授

研究要旨	<p>人口動態統計、地域（全国）がん登録、NDB 情報等を用いて、死亡率、がん罹患率などを指標として、動向について福島県内外で比較した。</p> <p>循環器疾患死亡（1995～2018）については、福島県および近隣9 県、全国、福島県内4 地域のいずれも震災後の変化は認められず、全期間を通じて有意に減少した。しかし、男性の心疾患死亡率県内比較では、避難地域と浜通りの差が拡大した。危険因子の動向分析（2008～2018）も死亡動向と同様に、震災後の変化は認めなかった。しかし、喫煙割合は、60 歳以上男性・60 歳未満女性において、福島県は震災以降に他県よりも増加した。</p> <p>がん罹患・死亡動向（2008～2018）は、震災前からの一様な増加・減少はあったが、震災前後で、福島県に限ってみられる増加傾向はなかった。県内比較では、避難区域で県全体に比べて全部位で減少傾向にあった。これは、患者住所として避難先住所が用いられることによる過小評価の可能性がある、今後検討を予定する。</p> <p>周産期分野では、都道府県を跨ぐ妊婦移動の有無別にみた在胎不当過小児（SGA）の動向について検討した結果、妊婦移動をした事例は、しなかった事例に比べ SGA が有意に減少する、あるいは、有意差はない、のいずれかであった。</p> <p>後期高齢者について、線形混合モデルを用いた短期的影響の検討では、2011 年の宮城県において脳卒中、肺炎、老衰の死亡リスクが有意に高くなったが、単年であった。Joinpoint 回帰分析を用いた長期的影響の検討では、肺炎、誤嚥性肺炎、老衰について、被災3 県に特有な影響はみられなかった。</p>
キーワード	福島県の疾病動向、循環器疾患、がん、在胎不当過小、高齢者

I 研究目的

2015～2017年度、2018～2020年度に本研究調査事業による「福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究」班を担当し、福島県において東京電力福島第一原子力発電所事故に関連する健康影響として、循環器疾患死亡・受療、がん死亡・罹患、周産期死亡、高齢者死亡、外因死等について、福島県内外の動向分析を行なった。その結果、①循環器疾患の動向について、男女とも、福島県・近隣9県いずれにおいても、1995～2016年全期間を通じて各年齢調整死亡率が減少から不変の傾向であった；②がんの動向について、原発事故の前後で、年齢調整罹患・死亡率の増減は、甲状腺を含むいくつかの部位において、特定の県の特定の年齢階級で増加や減少が観測されたが、2008～2015年を通じて一貫した傾向はなかった；③外因死の動向について、自殺の経年変化を季節周期性に考慮し、不連続ジャンプ点の有無により検討した結果、震災の影響による増加傾向は認められなかった；④後期高齢者を対象とした研究では、福島県、宮城県、岩手県において「不慮の損傷のその他の外因」死が、2011年に特異的な増加を示しており東日本大震災が後期高齢者の死因構成に大きく影響したことが示されたが、2012年以降、被災3県ともに全国と近似した死因構成に戻っており、後期高齢者の死因への長期的な影響はなかった。これらの結果をわかりやすくまとめて、大阪大学医学系研究科環境医学教室のホームページにて公開した。今後とも、最新データを更新して解析を進めるとともに、これらの結果を適切な解説を付けてホームページ等に公表することで、最新の解析結果を継続的に提供する予定である。

本研究を継続することにより、原発事故に伴う各種疾患の動向をより正確に把握することができる。また、被災地域での疾病の予防・管理対策を進めるためには、散在する既存情報を集約して、種々の疾病動向を把握し、専門的見地から適切な分析を行った後、迅速に結果を公表する仕組みが必要である。これにより、疾病動向に関する正確な情報を、タイムリーな形で、住民や自治体と共有することができる。さらに、これらの疾病動向と各種健診やアンケート調査の結果との関連を検討する際の基礎資料としても利用できる。

II 研究方法

既存統計を用いて、福島県内外の疾病動向を比較し、一般にも理解しやすい形に整理をして報告する。当班で検討した疾病と統計資料の概要を表1に示す。地域の区分は、福島県、近隣9県（岩手県、宮城県、山形県、茨城県、新潟県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県）、その他37都道府県とし、福島県内は避難地域および3地域（浜通り、中通り、会津）を基本とした。

1. 循環器疾患について

死亡動向は、人口動態統計による循環器疾患の病型別年齢調整死亡率を指標とし、福島県と近隣9県、全国の間における比較と、福島県の4地域（避難地域、浜通り、中通り、会津）と福島県全体の間における比較を行った。年齢調整死亡率の算出および経年的傾向の検定には、専用解析ソフト Joinpoint regression program 4.8.0.1 を用いた。

循環器疾患の危険因子の動向把握は、震災前後（2008～2018年度）のNDBの特定健診特別抽出データに含まれる生活習慣項目を用いて各年齢調整割合を、福島県と近隣9県および全国それぞれについて男女別に算出し、有意差検定を用いて経時的変化を検討した。

2. がんについて

2008年から2015年までの地域がん登録データに、2016～2018年の全国がん登録データを加えた11年間を観察期間とし、福島、岩手県、宮城県、近隣7県およびその他37件を対象地域とし、検討項目として、部位別（固形がんおよび血液がん）・性別・年齢階級別の罹患率および死亡率の増減を確認し、震災前後に増減傾向の変化があるかを検証した。すなわち、1) 観察期間中に、統計的に一様かつ有意な増減傾向があったか、2) 観察期間中に、Joinpoint回帰分析による変曲点（増減傾向が変化する観測点）があったか、あった場合のその前後の有意な増減傾向について検証した。

福島県内の動向観察においては、4地域（避難経験地域、浜通り、中通り、会津）に分割し、それぞれにおいて、県間比較と同様の分析を行った。

3. 周産期分野について

出産を目的とした都道府県を跨ぐ妊婦移動が、東日本大震災発生後有意に増加した昨年の成果から、本年度は妊婦移動の有無別にみた在胎不当過小児（SGA）の動向について検討を行った。検討方法については、出生日から妊娠期間を逆算した推定妊娠時点と出生日、震災発生日の3時点から、震災前出生、妊娠中被災、震災後妊娠に事例を区分し、短期的および長期的な影響について検討を行った。短期的検討では、震災前出生（2008年から2010年を参照）と妊娠中被災（妊娠段階別）を比較し、長期的検討では震災前出生と震災後妊娠（2011年から2018年の各年）を比較した。

4. 後期高齢者分野について

後期高齢者分野においては、東日本大震災による高齢者への①短期的・②長期的影響を死亡動向から検討した。①では2006年から2015年の人口動態調査死亡票を利用した。高齢者の主要死因である悪性新生物、心疾患（高血圧性疾患を除く）、脳卒中、肺炎、老衰を対象死因とし、65歳以上（老衰のみ75歳以上）を対象年齢とし、福島県、宮城県、岩手県、その他44県を対象地域とし、線形混合モデルを用いた短期的影響を検討した。一方、②では1995年から2018年の人口動態調査死亡票を利用した。肺炎、誤嚥性肺炎、老衰を対象死因とし、75歳以上の日本人を解析対象とし、福島、岩手、宮城、山形、茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉、新潟の各県とそれ以外の37都道府県を対象地域とし、Joinpoint回帰分析を用いた長期推移を検討した。

5. 若手研究について

全国がん登録を用いたがん患者の受療動向に関する研究を行った。2008～2015年の福島県地域がん登録情報、2016～2017年の全国がん登録情報福島県分を用い、福島県全体並びに4地域（避難地域、浜通り、中通り、会津）別に年齢調整罹患率（ASR）を算出した。また、避難地域12町（田村市、南相馬市、川俣町、広野町、楡葉町、富岡町、大熊町、双葉町、浪江町、川内村、葛尾村、飯舘村）における標準化罹患比（SIR）を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究においては人体から採取された資料は用いない。本研究で収集する各種データは、既存

の統計資料から集計値または「すでに連結不可能匿名化されたデータ」のみを用いるため、原則として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の運用とはならない。個人情報除かれた集計情報については、個人情報保護に関して問題は生じない。ほか、必要に応じて各研究実施機関で倫理審査を受け、その承認のもとに調査解析を実施した。

III 研究結果

1. 循環器疾患について

① 循環器疾患死亡の動向把握

分析の結果、福島県および近隣9県、全国、福島県内4地域のいずれも震災後の循環器疾患死亡率の変化は認められず、全期間を通じて有意に減少した。しかし、男性の心疾患死亡率の県内比較では、震災後の避難地域の減少幅が大きかったのに対して、浜通りは横ばいで推移し、避難地域と浜通りの差が拡大した。

② 循環器疾患の危険因子の動向把握

危険因子の動向分析も死亡動向と同様に、震災後の変化は認められなかった。しかし、喫煙の割合については、60歳以上男性および60歳未満女性において、福島県は震災以降に他の地域よりも増加し、順位が上昇した。

2. がんについて

福島県において、男性では、全部位（単調増加）、胃（単調減少）、大腸（2014年以降増加）、前立腺（単調増加）、甲状腺（2016年まで増加）で、女性では、全部位（単調増加）、胃（単調減少）、大腸（単調増加）、肺（単調増加）、乳房（2014年で増加傾向の変化）、子宮体（単調増加）、甲状腺（単調増加）、白血病（単調増加）が確認された。男女とも、2014年を変曲点とする部位はあったが、単調な増減や震災前から増えている部位が多く見られた。近隣7県やその他37都道府県では2010年-2011年に多くの部位で変曲点が確認できた。しかしながら、そのほとんどは変曲点以降、増加傾向が鈍化するか、減少傾向に転じるものであり、福島県でのみ増加傾向を示すがんの部位は観察されなかった。福島県内のがん罹患率を4地域別に観察した。男性の全部位、胃、肝臓、肺、女性の全部位、肺、乳房において、福島県全体に比べて、避難経験区域が相対的に減少する傾向が見られた。

3. 周産期分野について

出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向について、短期的、長期的な影響ともに、SGA発生に有意な増加は見られなかった。また、居住地移動に関する調整済オッズ比については、短期的、長期的検討ともに有意差は見られなかった。周辺県および37都道府県合計でも、福島県と同様に、SGA率への増加に対する影響は見られず、時代の経過とともにSGAは減少し、居住地移動の有意差は見られなかった。

4. 後期高齢者分野について

線形混合モデルでの解析結果では、固定効果における死亡年のリスク比（RR）を死因別にみると、老衰のみが漸増傾向にあり、それ以外の死因は漸減傾向であった。年齢カテゴリーのRRでは、全ての死因において高齢になるほど増加する傾向にあり、特に肺炎・老衰での年齢

による効果が大きくなっていった。性別では男性に比べ女性のRRは0.38～0.97と全ての死因において低く、特に肺炎（RR 0.38）、悪性新生物（RR 0.44）で特に男女差が大きかった。地域別のRRでは岩手県の脳卒中が1.37（95%CI 1.07-1.27）と44県に比べて有意に増加していたが、それ以外の死因、地域では有意な変化はみられなかった。さらに、交互作用項では、宮城県と2011年のRRにおいて、脳卒中 1.13（95%CI 1.01-1.27）、肺炎 1.17（95%CI 1.04-1.31）、老衰 1.28（95%CI 1.07-1.54）とわずかに有意な増加がみられた。一方で地域と2010年、地域と2012年の交互作用に有意な変化はみられなかった。また、宮城県と2013年、岩手県と2013年の肺炎、福島県と2013年の老衰においてRRの有意な減少がみられた。

Joinpoint回帰分析による死亡動向への長期的影響の検討では、男女別にいずれの地域においてASRは減少傾向であった。被災3県において2011年のみASRが高値を示したが、地震の犠牲者による単年の変化であったため、変曲点は観察されなかった。また、37都道府県の男女、福島県の女性を含む複数の県において変曲点（1箇所）がみられたが、いずれも2000～2005年付近であった。図5-a、図5-bの肺炎の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、いずれの地域においてもASRは概ね減少傾向であった。被災3県の男女では岩手県の男性のみ2015年、それ以外で2011～2012年に変曲点がみられ、減少傾向が加速していた。また、3県以外の対象地域でも同様に男女とも2011～2016年に変曲点が見られた。図6-a、図6-bの誤嚥性肺炎の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、1995年以降、多くの対象地域においてASRが増加傾向であったが、2015年付近に変曲点をみとめ、それ以降は減少に転じていた。変曲点の有無に関わらず、多くの地域で2017年と2018年にASRの低下がみられた。図7-a、図7-bに老衰の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、被災3県を含む多くの地域において、2000年～2010年付近を底とするV字もしくはU字の推移であった。また、多くの地域で2000年頃より増加傾向が続いていたが、群馬の男性、宮城の女性では2015年に変曲点をみられ、再減少へ転じていた。

5. 若手研究について

2016年にがん登録制度の変更で、県外診断例の届出が系統的行われるようになった。その変更に伴い、2016年以降の罹患数・率を増大する方向に働くはずと想定されている。2020年度の成果から、福島県内において避難地域では約10%、浜通りでは約8%のがん患者は福島県外の医療機関で診断されたことが分かった。従来から県外診断例の多い地域（避難地域、浜通り）では県外診断例の把握が良くなると、罹患率が見かけ上増えるのが想定されている。しかしながら、ASRの年次推移を県内4つの地域別にみると、避難地域においては2016年以降の県外登録例の増加が制度上の変化に応じて生じている一方、県内登録例が減少することが判明した。しかも、その減少は2011年以降継続して起こっている。浜通りにおいては2016年以降の県外登録例の増加により、ASRが制度上の変化に応じて増えている。県外診断例の割合の少ない中通りと会津においては、ASRに大きな変化がない。さらに、避難地域である12町別にSIRを算出すると、避難指示が継続している町（双葉町、大熊町）では、SIRの減少の程度が他の町より大きいことが判明できた。その原因は、2011年以降避難地域の人は住民票住所と避難先住所、2つの住所の取り扱いが問題であると考えられる。

IV 考察

循環器疾患の死亡動向の県間比較を行った結果、高血圧性疾患と肺塞栓を除く循環器疾患の年

齡調整死亡率は、福島県では男女ともに全期間を通じて有意な減少を示しており、震災以降に増加する等の震災による影響は認められなかった。全国並びに近隣9県においても福島県とほぼ同様の傾向が認められた。

循環器疾患の死亡動向について県内比較を行った結果、全循環器疾患において、避難地域は男女ともに全期間を通じて有意に減少していた。この傾向は、残りの3地域（中通り、浜通り、会津）並びに県全体も同様に認められ、震災以降の死亡率の増加は認められなかった。ただし、震災以降の避難地域は年間約5%の大幅な減少が認められたのに対し、浜通りは震災前と変わらない緩やかな減少が続き、避難地域と浜通りの差は拡大した。震災以降の避難地域と浜通りとの差の拡大は、心疾患死亡においても認められた。震災以降に認められた避難地域と浜通りとの差の拡大については、正確な理由は不明であるが、今後もこの2地域の差が拡大するの否かについて、継続的に調べる必要があると考えられる。

循環器疾患危険因子の動向について県間比較を行った結果、喫煙については、男女ともに年齢層に関係なく、ほぼ全ての地域で2010～2011年頃に変曲点が認められ、変曲点を境に減少から横ばい、もしくは増加に転じた。2010～2011年を境に推移に変化が認められた要因として、2010年にたばこの価格が大幅に値上げされたことによる喫煙率の減少による影響が考えられる。なお、福島県において、60歳以上男性と60歳未満女性では、変曲点以降、喫煙の割合が増加し続け、近年では全国や他の地域よりも高い割合となったことから、今後も動向を注視する必要がある。

がんの罹患率の動向については、福島県を含む、いくつかの県では、観察全期間を通しての増加や減少が確認されたものの、震災後に限定されたものではなかった。乳がんの増加、胃がん、肝がんの減少については、全国的に観察されており福島県特有の推移ではない。また、震災前からの増加は、がん罹患リスクの上昇と同時に、2000年代前半からのがん登録の精度向上に寄る部分が大きいと考えられる。ただし、2016年からの全国がん登録への移行に伴う登録精度の向上の影響（特に、県外診断例の影響が県内地域によって異なる点）については、検討が必要である。福島県内の地域別分析では、男女とも特に全部位において、福島県全体に比べて、避難経験区域が相対的に減少する傾向が見られた。これは、登録時に患者住所として、住民票住所ではなく避難先住所が用いられることによる過小評価の可能性があり、その影響の程度を今後検討する予定である。

出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向について、震災後妊娠および妊娠中被災者は身体的、精神的負担を強いられるものの、適切な妊娠管理が行えていた可能性が示唆された。居住地移動とSGAの関係については、居住地移動に対する妊婦への影響は短所と長所があると考えられ、本研究では居住地移動がSGAに対する悪影響が見られなかったと考えられる。また、妊娠中に居住地移動が可能な妊婦は、母体、胎児ともに比較的妊娠経過が安定していることが考えられ、居住地移動に伴う胎児成長への影響が少ない事例が対象となっている可能性がある。

高齢者の主要死因における死亡リスク比の検討について、宮城県でのみ2011年に脳卒中、肺炎、老衰のRRの増加を認め、被災3県間において結果が同一でなかった。宮城県は東日本大震災による人的・物的被害が大きい地域であったことが増加の一因と考えられるが、2011年の心疾患、脳卒中、肺炎の死亡RRは、被災3県において全て1以上と増加傾向にあり、被災地全体への影響が示唆された。一方、Joinpoint回帰分析による死亡動向への長期的影響の検討では、全死因においては、震災による死亡の増加はあったが、2011年以降に変曲点はなく、長期的影響は示されなかった。

肺炎においては、全国共通の傾向であり、なおかつ減少への変化であることから、震災の影響とは言い難い。また、死亡診断書の記載にあたり、肺炎、誤嚥性肺炎、老衰の診断はオーバーラップすることがあり、いずれの死因においても 2011年の大震災の影響と思われる変化はみられなかった。

V 結論

福島県およびそのほかの地域における東京電力福島第一原子力発電所事故が、疾病の動向に与える影響を検討するため、分担研究課題を設定し、既存の統計データを活用した研究を実施した。

VI 次年度以降の計画

次年度以降は、各分野において計画を立て、データを更新して解析を進める予定である。

循環器疾患について、

人口動態統計死亡票データ（1995～2019年）を用いて循環器疾患の年齢調整死亡率について、福島県と近隣9県および全国のそれぞれについて男女別に算出し、有意差検定を用いて長期的動向を検討する。また同様に、福島県内を避難地域および避難地域以外の浜通り、中通り、会津に4区分した場合の検討も行う。また、NDBの特定健診特別抽出データ（2008～2018年度）を用いて、循環器疾患の危険因子等の動向について、福島県と近隣9県および全国、さらに福島県内4地域における震災前後の経時的変化を検討する。さらに、NDBのレセプト特別抽出データ（2010～2018年度）を用いて、福島県と近隣9県における疾病分類別に震災前後の経時的変化を検討する。

がん罹患・死亡率については、2019年のデータを追加し、震災後の増減を確認する。福島県内の地域別比較を継続し、個別の罹患情報および死亡情報を用いて、福島県内および汚染状況重点調査地域、隣接地域の詳細住所での地理的分析を2019年まで延長して実施する。がん登録データの精度向上との関連、また被災者の移動にも着目し、観察されている変化を、可能な限り客観的に説明する。

後期高齢者分野では、死因内訳とJoinpoint回帰分析による死亡動向の検討を継続する。また、死亡ではなくより震災の影響を鋭敏に反映するアウトカムを設定し、介護保険データベースを用いた心身への影響について新たな検討を進めて行く。

若手研究について、福島県内の病院において、避難地域市町村に住民票を有するがん患者の住所をどのように管理しているか、実態を明らかにする。具体的には、住民票住所を系統的に記録している項目があるかどうか、系統的に記録している病院において調査を行い、院内がん登録はどの住所を使っているのかを調べる。また、上記管理方法を把握した上で、がん登録における2種類の住所の使用割合を明らかにし、罹患率に対する補正方法を検討する。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

(1) 論文発表

- 1) Yuta Inoue, Kazutomo Ohashi, Yuko Ohno, Takako Fujimaki, Anna Tsutsui, Ling Zha, Tomotaka Sobue; “Pregnant women’s migration patterns before childbirth after a large-scale earthquake and the added impact of concerns regarding radiation exposure in Fukushima and five prefectures”; *PLOS ONE*; Revising; Peer review

(2) 学会発表・講演

【2018 年度】

- 1) Tomohiro Matsuda, Kumiko Saika, Eisaku Sasaki, Emiko Ando, Tomotaka Sobue; “Monitoring of Incidence and Mortality of Cancers around Fukushima Nuclear Plant Accident Area: Update”; 40th Annual Scientific Conference of IACR; November 2018; Arequipa, Peru; Oral; International
- 2) 絹田皆子、今野弘規、坂庭嶺人、臼杵里恵、磯博康、祖父江友孝、「人口動態統計を用いた死亡率の長期的動向の県間比較における課題」、第 29 回日本疫学会学術総会、2019 年 1 月、東京都、ポスター、一般、国内
- 3) 祖父江友孝、「The monitoring system of cancer after the Great East Japan Earthquake」、NCC-IARC セミナー6「原子力事故とがん」、2019 年 3 月、東京都、国際
- 4) 雑賀公美子、「Cancer incidence and mortality of Fukushima prefecture before and after the Great East Japan Earthquake」、NCC-IARC セミナー6「原子力事故とがん」、2019 年 3 月、東京都、国際

【2019 年度】

- 5) Tomohiro Matsuda, Kumiko Saika, Eisaku Sasaki, Emiko Ando, Tomotaka Sobue; “Monitoring of Incidence and Mortality of Cancers around Fukushima Nuclear Plant Accident Area: Inter-Regional Analysis”; 41th Annual Scientific Conference of IACR; June 2019; Vancouver, Canada; Oral; International
- 6) 査凌、雑賀公美子、松田智大、佐々木栄作、安藤恵美子、祖父江友孝、「福島原子力発電所事故前後における県内地域別のがん罹患および死亡のモニタリング」、日本がん登録協議会第 28 回学術集会、2019 年 6 月、北海道札幌市、口頭、一般、国内
- 7) 中野裕紀、林史和、岡崎可奈子、長尾匡則、吉田知克、弓屋結、梅澤光政、小橋元、大平哲也、安村誠司、神谷 研二、「福島県脳卒中発症登録に関する報告：東日本大震災の影響」、第 78 回日本公衆衛生学会総会、2019 年 10 月、高知県高知市、ポスター、一般、国内
- 8) 岡崎可奈子、高橋敦史、大平哲也、中野裕紀、林史和、坂井晃、前田正治、矢部博興、安村誠司、神谷研二、「東日本大震災直後の避難区域住民のメタボリックシンドロームに関連する心理社会的要因」、第 78 回日本公衆衛生学会総会、2019 年 10 月、高知県高知市、ポスター、一般、国内
- 9) 藤牧貴子、井上勇太、田嶋哲也、藤井誠二、永安真弓、工藤榛香、大野ゆう子、祖父江友孝、「後期高齢者の死因の動向からみた東日本大震災の影響に関する研究」、第 78 回日本公衆衛生学会総会、2019 年 10 月、高知県高知市、ポスター、一般、国内
- 10) Ling Zha, Kumiko Saika, Tomohiro Matsuda, Eisaku Sasaki, Emiko Ando, Tomotaka Sobue; “Monitoring of Incidence of Cancers around Fukushima Nuclear Plant Accident Area: Inter-regional Analysis”; A joint symposium on public health and environment in southeastern China and Japan; November 2019; Fuzhou City, Fujian Province, China; Poster; Invited presentation; International
- 11) 高橋秀人、馬恩博、「福島県内外の自殺の経年変化福島県および隣接 6 県の周産期死亡率の経年変化」、第 30 回日本疫学会学術総会、2020 年 2 月、京都府京都市、ポスター、一般、国内

【2020 年度】

- 12) 高橋秀人、馬恩博、「福島県内外の自殺の経年変化における増加変化点検出の検討」、2020 年度統計関連学会連合大会、2020 年 9 月、オンライン（富山県富山市）、ポスター、一般、国内、オンライン
- 13) Ling Zha; “Trends in Thyroid Ultrasonography Examination and Thyroid Cancer Incidence by Prefecture in Japan, 2009-2016”; Enrico Anglesio Prize 2020 Virtual; November 2020; Online (Torino, Italy); Video presentation; International; Online

【2021 年度】

- 14) 井上勇太、大橋一友、大野ゆう子、藤牧貴子、査凌、祖父江友孝、「大規模地震時の出産前後の妊婦居住地の変化」、第 80 回日本公衆衛生学会総会、2021 年 12 月、東京、口頭、一般、国内、ハイブリッド
 - 15) 井上勇太、大橋一友、大野ゆう子、藤牧貴子、筒井杏奈、査凌、祖父江友孝、「東日本大震災前後の福島県とその周辺県における在胎不当過小児の動向」、第 32 回日本疫学会学会総会、2022 年 1 月、東京、口頭、一般、国内、オンライン
- (3) 受賞
- 1) 査凌、日本がん登録協議会第 28 回学術集会最優秀口演賞、2019 年 6 月、国内
- (4) 特許
- なし
- (5) 書籍・総説
- なし
- (6) 環境保健行政への活用・貢献実績
- 1) 研究成果が活用されるに至ったその他の内容：研究成果を報告書以外にタイムリーに公開する方法として、大阪大学環境医学教室のホームページに公開している。2018 年～毎年、大阪大学環境医学教室のホームページ、<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/envi/20180706/>
 - 2) 施策への反映状況：2017 年度の研究成果の一部を一般向けにまとめ、教室ホームページにて公開した原稿を福島県民健康調査甲状腺検査評価部会に提供した。2018 年 7 月、福島県
 - 3) 自治体向けの活動等：「福島県内外でのがん・循環器疾患等の疾病動向について — 研究班からの報告 —」シンポジウムを開催。2022 年 3 月、福島県医科大学+オンライン、オンデマンド公開予定
- (7) その他
- なし

引用文献

なし

Monitoring disease incidence and mortality trends in Fukushima and other areas of Japan

Tomotaka Sobue¹

1 Environmental Medicine and Population Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Japan

Keywords: disease trends in Fukushima; circulatory disease; cancer; small for gestational age; older adults

Abstract

In order to elucidate the effect of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident on the time trends of diseases, we collected the statistics for incidence and mortality of major diseases that already exist and compared them between Fukushima and other areas. Using the data from vital statistics, population-based and national cancer registry and National Database (NDB) for health insurance as data sources, we monitor the time trends for disease-specific mortality, cancer incidence and cardiovascular disease prevalence and compare them within and outside of Fukushima Prefecture.

For cardiovascular disease mortality (1995-2018), there was no change after the earthquake in Fukushima, nine neighboring prefectures, remaining 37 prefectures, and the four regions within Fukushima prefecture, despite a significant decline over the entire time period. However, a comparison of male cardiac mortality among the four regions in Fukushima revealed that the gap between evacuation area and Hamadori is widening. Similar to the trends in mortality, the analysis of risk factor trends (2008-2017) showed no change following the earthquake. However, after the earthquake, smoking rates increased more in Fukushima Prefecture than in other prefectures among men aged 60 and older and women under 60.

Cancer incidence and mortality trends (2008-2018) showed a uniform increase and decrease from before the earthquake, but there was no increase in Fukushima Prefecture between before and after the earthquake. Comparing to the whole Fukushima, the incidence of all cancers in the evacuation area showed a decreasing trend. It is considered that the use of evacuation addresses as patient addresses in cancer registry may result in underestimation.

In the perinatal field, the study examined trends in the number of small for gestational age (SGA) by the presence or absence of maternal migration across prefectures. The results showed that SGA was significantly reduced or not significantly different among pregnant women who moved across prefectures compared to those who did not move.

The short-term and long-term impacts of the accident among older adults were examined in mortality. The study of short-term impact using a linear mixed model showed that the risk ratios of stroke, pneumonia, and senility were significantly higher in Miyagi Prefecture in 2011. While, the study of long-term impact using Joinpoint regression analysis showed that no obvious long-term effect was found in pneumonia, aspiration pneumonia, and senility in the three earthquake-affected prefectures.

We intend to continue updating our analysis with the most recent data and to attempt to disseminate these findings with an appropriate explanation on our website.

表1 「福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究」班検討項目リスト

疾患	データソース	申請の有無*	指標 (性年齢別)	期間	対象地域	比較最小単位
循環器死亡	人口動態調査死亡票	必要	死亡率	1995～2018	全国 福島県	県 4地域
循環器危険因子	NDB（特定健診情報）	必要	割合	2008～2018	全国	県
がん死亡	人口動態調査死亡票	必要	死亡率	2008～2018	全国 福島県	県 4地域
がん罹患	全国がん罹患モニタリング 集計、全国がん登録	必要	罹患率	2008～2018	全国 福島県	県 4地域
周産期	人口動態調査出生票	必要	居住地・届出地 SGA	1995～2019	全国	県
高齢者死亡	人口動態調査死亡票	必要	死亡率	1995～2018	全国	県

* データの利用申請：①人口動態調査死亡票・出生票情報の利用にあたり、本研究班は統計法第33条に基づき厚生労働省に利用申請を行い、承認を得ております。②NDB（匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報）の利用にあたり、本研究班はレセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドラインに従って厚生労働省に利用申請を行い、承認を得ております。③全国がん登録情報の利用にあたり、がん登録等の推進に関する法律（がん登録推進法、平成25年法律第111号）に基づき国立がん研究センターに利用申請を行い、承認を得ております。

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究 「循環器疾患とその危険因子に関する県単位および福島県内地域単位での動向把握に関する調査研究」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科・教授
分担研究者	今野 弘規	大阪大学大学院医学系研究科・准教授

	氏名	所属機関・職名
研究参加者	磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科・教授
研究参加者	村木 功	大阪大学大学院医学系研究科・助教
研究参加者	董 加毅	大阪大学大学院医学系研究科・特任助教
研究参加者	田中 麻理	大阪大学大学院医学系研究科・特任助教
研究協力者	北村 明彦	八尾市健康福祉部健康まちづくり科学センター・総長
研究協力者	山岸 良匡	筑波大学医学医療系社会健康医学・教授
研究協力者	絹田 皆子	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究要旨	<p>本研究は、東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所事故による循環器疾患の死亡および危険因子への影響を検討するため、人口動態統計による循環器疾患の病型別年齢調整死亡率およびNDB（National Database）の特定健診特別抽出データによる各危険因子の年齢調整保有割合の動向分析を行った。死亡動向は、福島県と近隣9県、全国（福島県と近隣9県を除く37都道府県）の間における比較と、福島県の4地域（避難地域、浜通り、中通り、会津）と福島県全体の間における比較を行った。危険因子の動向は、福島県と近隣9県、全国の間における比較を行った。分析の結果、福島県および近隣9県、全国、福島県内4地域のいずれも震災後の循環器疾患死亡率の変化は認められず、全期間を通じて有意に減少した。しかし、男性の心疾患死亡率の県内比較では、震災後の避難地域の減少幅が大きかったのに対して、浜通りは横ばいで推移し、避難地域と浜通りの差が拡大した。危険因子の動向分析も死亡動向と同様に、震災後の変化は認められなかった。しかし、</p>
------	---

	喫煙の割合については、60歳以上男性および60歳未満女性において、福島県は震災以降に他の地域よりも増加し、順位が上昇した。
キーワード	福島第一原発事故、循環器疾患、人口動態統計、National Database、特定健診

I 研究目的

東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所事故による放射線拡散による直接的影響ならびに事故による急性および慢性のストレス、事故後の生活環境や生活習慣の変化、医療体制の変化等により、地域住民の循環器疾患のリスク上昇が懸念されることから、循環器疾患の詳細な病態別に地域ベースでの変化の程度を明らかにする必要がある。本研究は、福島県およびその他の地域における原発事故前後の長期的な循環器疾患リスクの動向を大規模な公的統計資料や保健・医療関連データをもとに、循環器疾患の死亡と受療、さらには循環器疾患の危険因子の保有状況についても多面的に評価することを目的とした。本年度は、人口動態統計の死亡票データを用いて、循環器疾患の病型別年齢調整死亡率を福島県と近隣9県（宮城、山形、岩手、新潟、茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉）および全国（福島県と近隣9県を除く37都道府県）、さらに福島県内4地域（避難地域、浜通り、中通り、会津）および福島県全体の比較を行うとともに、NDB（National Database）の特定健診特別抽出データを用いて、循環器疾患の危険因子の年齢調整保有割合を福島県と近隣9県および全国の比較を行い、原発事故後の循環器疾患の動向実態を明らかにする。

II 研究方法

循環器疾患の死亡および危険因子の動向は、入手可能な情報をもとに、福島県と近隣9県（宮城、山形、岩手、新潟、茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉）、全国の間で比較検討した。さらに、循環器疾患の死亡動向については、福島県内4地域（避難区域、浜通り、中通り、会津）と福島県全体の間における比較検討も行った。

1) 循環器疾患死亡の動向把握

原発事故発生時の2011年前後（1995～2018年）の人口動態統計死亡票データを用いて40歳以上の全循環器疾患並びに心疾患、脳血管疾患、脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血、高血圧性疾患、糖尿病、腎臓病（糸球体疾患・腎尿細管間質性疾患および腎不全）、肺塞栓症の各年齢調整死亡率を、福島県と近隣9県および全国それぞれについて男女別に算出し、有意差検定を用いて長期的動向を検討した。また、福島県について、県内を避難区域（12市町村）および避難区域以外の浜通り、中通り、会津に4区分し、これら4地域と県全体の間においても同様の検討を行った。年齢調整死亡率は、当該年の死亡数（国籍が日本人のみ）を当該年の人口で除した年齢階級別粗死亡率および基準人口（昭和60（1985）年の国勢調査人口を基に補正した人口）を用いて求めた。本研究は住民票をもとにした住民基本台帳による人口情報を用いた。国勢調査年は国勢調査の年齢階級別人口を、それ以外の年は国立がん研究センターから提供を受けたがん登録用推計人口（1996～2006年）と総務省に公表されている推計人口（2007～2014年）を用いて按分し、80歳以上の男女別推計住基人口を80～84歳、85歳以上別に算出した。年齢調整死亡率の算出および経年的傾向の検定には、専用解析ソフト joinpoint regression program 4.8.0.1 を用いた。Joinpoint analysis を用いた経年的傾向の検定として、統計学的に有意（ $p < 0.05$ ）な変曲点（増加もしくは減少に転じた点）を調べるとともに、変曲点と変曲点との間（変曲点がない場合は起点の1995年から終点の2018年）における年変化率（APC: Annual Percent Change）と全期間の平均年変化率（AAPC: Average Annual Percent Change）および、それらの95%信頼区間についても併せて示した。

また、循環器疾患の中でも死亡者数が少ない、脳内出血やくも膜下出血、高血圧性疾患、糖尿病、腎臓病、肺塞栓症の年齢調整死亡率について、県間比較並びに県内比較を行うにあたり、十

分な統計学的検出力（地域間に真に差がある場合に統計学的に有意差として正しく検出することが出来る確率）があるか否かを確認する目的で、専用解析ソフト PASS 2022、 Version 22.0.2 を用いて、震災発生年の 2011 年時点の人口および各疾患の年齢調整死亡率をもとに、地域間の割合の差に関する検出力を求めた。

2) 循環器疾患の危険因子の動向把握

原発事故発生前後（2008～2018 年度）の NDB の特定健診特別抽出データに含まれる生活習慣項目を用いて喫煙や飲酒、1 日 3 合以上の多量飲酒、運動習慣なし、睡眠不足の各年齢調整割合を、福島県と近隣 9 県および全国それぞれについて男女別に算出し、有意差検定を用いて経時の変化を検討した。さらに、特定健診受診者の年齢の中央値を境に 60 歳未満（40～59 歳）、60 歳以上（60～74 歳）に層別した検討も行った。年齢調整割合は、当該年の各危険因子の保有者数を当該年の特定健診受診者数で除した年齢階級別粗割合および基準人口（昭和 60（1985）年の国勢調査人口を基に補正した人口）を用いて求めた。年齢調整割合の算出および経年的傾向の検定には、循環器疾患の死亡動向と同様に、専用解析ソフト joinpoint regression program 4.8.0.1 を用いて、変曲点を調べるとともに、年変化率（APC）や平均年変化率（AAPC）および、それらの 95%信頼区間を算出した。

本報告書の研究結果欄に、年変化率（APC）並びに平均年変化率（AAPC）の結果を記述する際、便宜上、以下の基準を基に推移の変化を表記した。

表II-1 年変化率（APC）または平均年変化率（AAPC）の結果と推移の表記

APC または AAPC の結果	表記
有意な±2%以上の変化	有意に増加・減少
有意な±2%未満の変化	有意にやや増加・やや減少
有意ではない±2%以上の変化	増加傾向・減少傾向
有意ではない±2%未満の変化	横ばい

（倫理面への配慮）

本研究において、既存の統計資料から集計値または「すでに匿名化されたデータ」のみを用いる場合には、原則「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の適用とはならない。人口動態統計死亡の個票データや「匿名化されたデータ」を扱う場合には、法令や「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り適正に取り扱う。クロス集計を行う場合、表のセル内の集計数が一定数を下回らないなど、適宜集計単位を集約することにより個人が識別されないように配慮をする。本研究は大阪大学の倫理委員会の承認を得て実施する。（承認番号：15272-8 承認期間：2015年10月19日～2024年3月31日）

NDBデータの取扱については、厚労省が定めたレセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドラインを遵守する。なお、NDBデータを用いた成果に関する、班会議資料、報告書、学会発表資料、論文等は、全て事前に厚労省の確認と許可を得ることになっている。

III 研究結果

1. 循環器疾患死亡の動向把握

まず初めに、循環器疾患死亡の動向分析結果について、福島県並びに近隣9県（宮城、山形、岩手、新潟、茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉）、全国の結果を以下に述べる。

全循環器疾患の年齢調整死亡率の動向について、男性の結果を図III-1-1、表III-1-1、表III-1-2に、女性の結果を図III-1-2、表III-1-3、表III-1-4に示した。男性では、福島県は全期間を通じて有意な減少を示し、岩手県を除く近隣8県と全国も同様の傾向を示した。岩手県では、2002～2005年は横ばいで推移したが、平均年変化率は有意な減少を示した。女性も男性と同様に、福島県並びに全国、近隣9県は全期間を通じて有意な減少を示した。全国や宮城県、山形県、茨城県、栃木県、埼玉県、千葉県、新潟県で変曲点が認められたが、いずれも震災前のものであり、変曲点の前後ともに有意な減少を示した。

心疾患死亡について、男性の結果を図III-1-3、表III-1-5、表III-1-6に、女性の結果を図III-1-4、表III-1-7、表III-1-8に示した。男性では、福島県では震災発生年の2011年に変曲点を認めたが、変曲点の前後ともに有意な減少を示し、震災以降は減少幅がさらに拡大していた。福島県の他に変曲点が認められた千葉県を含む近隣9県も福島県と同様に全期間を通じて有意にやや減少した。一方、全国では、2016年の変曲点を境に有意なやや減少から横ばいに転じた。女性も男性と同様に、福島県は全期間を通じて有意なやや減少を示し、新潟県を除く近隣8県と全国も同様の傾向を示した。全国と千葉県、新潟県において変曲点が認められ、全国と千葉県は変曲点の前後ともに有意な減少を示していたが、新潟県は2016年の変曲点を境に有意な減少から横ばいに転じた。

脳血管疾患死亡について、男性の結果を図III-1-5、表III-1-9、表III-1-10に、女性の結果を図III-1-6、表III-1-11、表III-1-12に示した。男性では、福島県は全期間を通じて有意な減少を示し、全国並びに近隣9県も同様の傾向を示した。埼玉県において震災前に変曲点を認めたが、変曲点の前後ともに有意な減少を示した。女性も男性と同様に、福島県では全期間を通じて有意な減少を示し、全国並びに近隣9県も同様の傾向を示した。全国や宮城県、山形県、茨城県、新潟県において震災前に変曲点が認められたが、変曲点の前後ともに有意な減少を示した。

脳梗塞死亡について、男性の結果を図III-1-7、表III-1-13、表III-1-14に、女性の結果を図III-1-8、表III-1-15、表III-1-16に示した。男性では、福島県では全期間を通じて有意な減少を示し、全国並びに近隣9県も同様の傾向を示した。栃木県と埼玉県では震災前に変曲点を認めたが、いずれも変曲点の前後ともに有意な減少を示した。女性も男性と同様に、福島県並びに全国、近隣9県で全期間を通じて有意な減少を示した。宮城県と山形県では震災前に変曲点を認め、埼玉県では震災後に変曲点を認めたが、いずれも変曲点の前後ともに有意な減少を示した。

脳内出血死亡について、男性の結果を図III-1-9、表III-1-17、表III-1-18に、女性の結果を図III-1-10、表III-1-19、表III-1-20に示した。男性では、福島県では全期間を通じて有意な減少を示し、山形県を除く近隣8県も同様に、有意な減少又はやや減少を示した。全国と山形県では複数の変曲点を認め、近年、全国は横ばい、山形県は増加傾向を示した。女性も男性と同様に、福島県は全期間を通じて有意な減少を示し、岩手県と茨城県を除く近隣7県と全国も同様の傾向を示した。全国と宮城県、埼玉県では変曲点を認めたが、変曲点の前後ともに傾向は変わらず、有意な減少を示した。一方、岩手県と茨城県では複数の変曲点を認め、近年、岩手県では増加傾向、茨城県では横ばいで推移した。

くも膜下出血死亡について、男性の結果を図III-1-11、表III-1-21、表III-1-22に、女性の結果を図

III-1-12、表III-1-23、表III-1-24に示した。男性では、福島県では全期間を通じて有意な減少を示し、岩手県並びに山形県、栃木県、群馬県、埼玉県、新潟県も同様の傾向を示した。全国と茨城県は変曲点を境に横ばいから有意な減少に転じる等、推移に変化が認められたが、平均年変化率は有意な減少を示した。宮城県と千葉県は複数の変曲点を認め、近年は有意な減少から横ばいに転じた。女性では、福島県は全期間を通じて有意な減少を示し、宮城県を除く近隣8県並びに全国も同様の傾向を示した。全国と宮城県、栃木県では変曲点を認め、全国と栃木県は変曲点の前後ともに傾向は変わらなかったが、宮城県は2005年の変曲点を境に横ばいから有意な減少に転じた。

高血圧性疾患死亡について、男性の結果を図III-1-13、表III-1-25、表III-1-26に、女性の結果を図III-1-14、表III-1-27、表III-1-28に示した。男性では、福島県では震災前の2004年に変曲点を認め、変曲点を境に有意な減少から横ばいに転じたが、平均年変化率は有意な減少を示した。その他、全国並びに近隣9県の複数の地域で複数の変曲点を認め、震災より後の年に変曲点を認めた全国、岩手県、茨城県、群馬県、千葉県、新潟県では、それ以降、有意に増加あるいは増加傾向を認め、特に群馬県と千葉県は、急激に有意な増加に転じていた。一方、平均年変化率は、唯一有意に増加していた群馬県を除き、ほとんどが横ばいあるいは減少傾向、有意な減少を示した。女性では男性と同様の傾向を示しており、福島県では2007年と2011年、2014年に変曲点を認め、2007年以前は有意な減少、2007～2011年は増加傾向、2011～2014年は減少傾向、2014年以降は有意な増加と、減少と増加を繰り返していた。その他、新潟県を除く近隣8県や全国は、福島県と同様に変曲点を認め、近年に有意な増加もしくは増加傾向に転じた地域が多く、増加に転じていない地域も変曲点以降は横ばいで推移する等、減少幅が小さくなった地域が多かった。特に、群馬県と千葉県は、2016年以降、急激な増加が認められた。

糖尿病死亡について、男性の結果を図III-1-15、表III-1-29、表III-1-30に、女性の結果を図III-1-16、表III-1-31、表III-1-32に示した。男性では、福島県は全期間を通じて有意にやや減少を示し、山形県、茨城県、群馬県、埼玉県、新潟県も有意な減少またはやや減少を示した。全国と宮城県および栃木県は変曲点が複数あり、全国では2011年以前は有意な減少およびやや減少を示していたが、それ以降は減少傾向を経て2014年以降は横ばいに転じた。宮城県および栃木県では、途中増加傾向を一時認めたが、それ以外は有意に減少していた。千葉県は2016年を境に有意な減少から増加傾向に転じた。平均年変化率は、横ばいの岩手県と千葉県を除き、いずれも有意に減少あるいはやや減少していた。女性では男性よりも減少幅が大きく、福島県は全期間を通じて有意な減少を示し、埼玉県は一時期横ばいを示したが、全国およびほぼ全ての近隣県において福島県同様、有意な減少を示した。なお、変曲点を認めた全国、茨城県、埼玉県、新潟県のいずれにおいても後半は前半に比べて減少幅が小さくなっていた。平均年変化率は全て有意な減少を示した。

腎臓病（糸球体疾患・腎尿細管間質性疾患および腎不全）死亡について、男性の結果を図III-1-17、表III-1-33、表III-1-34に、女性の結果を図III-1-18、表III-1-35、表III-1-36に示した。男性では、福島県では全期間を通じて有意なやや減少を示し、山形県と埼玉県、新潟県を除く近隣6県と全国は同様に有意に減少またはやや減少を示した。山形県は全期間を通じて横ばい、埼玉県は一時期横ばいを挟んで有意に減少、新潟県は有意な減少と増加傾向を繰り返していた。平均年変化率は、横ばいの山形県を除き全て有意に減少またはやや減少していた。女性では、男性に比べて減少幅がやや大きく、福島県のみならず、全国および埼玉県以外の近隣8県は全期間を通じて有意な減少を示した。埼玉県も途中横ばいの時期を挟み、有意に減少していた。平均年変化率は全て有意な減少を示した。

肺塞栓死亡について、男性の結果を図III-1-19、表III-1-37、表III-1-38に、女性の結果を図III-1-20、表III-1-39、表III-1-40に示した。男性では、福島県は全期間を通じてほぼ横ばいで推移し、栃木県と千葉県も同様の傾向を示した。全国と岩手県では変曲点を認めたが、変曲点以降は減少傾向または有意な減少を示し、平均年変化率は有意な減少を示した。その他の地域では、全期間を通じて有意な減少を示した。女性では、男性とは異なり、福島県は全期間を通じて有意な減少を示した。岩手県並びに山形県、茨城県、埼玉県も同様の傾向を示した。全国と宮城県では震災前の変曲点以降、有意な減少あるいは減少傾向に転じた。その他の地域は、全期間を通じて横ばいで推移した。

以上について、福島県と全国（福島県と近隣9県を除く37都道府県）の結果を比較表（表III-1-41）にまとめた。

次に、福島県内4地域（避難地域、中通り、浜通り、会津）と福島県全体における死亡動向の分析結果を以下に述べる。

全循環器疾患死亡について、男性の結果を図III-1-21、表III-1-42、表III-1-43に、女性の結果を図III-1-22、表III-1-44、表III-1-45に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて有意な減少を示し、残りの3地域並びに県全体も同様の傾向を示した。避難地域では震災前の2010年に変曲点が存在したが、変曲点の前後ともに有意な減少を示した。本来浜通りに該当する地域が多い避難地域と避難地域以外の浜通りの推移を比較すると、震災前はほぼ同様の死亡率で推移していたが、震災発生年の2011年頃を境として、浜通りの減少幅が小さかったのに対して、避難地域の減少幅は大きく、この2地域間の減少傾向に乖離が見られた。女性では、男性と同様に、避難地域並びに残りの3地域、県全体は全期間を通じて有意な減少を示した。また、避難地域と浜通りの減少傾向の乖離も同様に認められた。

心疾患死亡について、男性の結果を図III-1-23、表III-1-46、表III-1-47に、女性の結果を図III-1-24、表III-1-48、表III-1-49に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて有意にやや減少を示し、会津も同様の傾向を示した。県全体と中通りは震災発生年の2011年に変曲点が存在し、県全体は変曲点を境に有意なやや減少から有意な減少へと減少幅が大きくなり、中通りは変曲点を境に横ばいから有意な減少に転じ、両者とも平均年変化率は有意なやや減少を示した。浜通りは、1997年の変曲点を境に減少傾向から横ばいに転じた。全循環器疾患死亡率の結果と同様に、避難地域の震災以降の減少幅は浜通りより大きく、両者の減少傾向に乖離が見られた。女性では、避難地域は震災前の2008年の変曲点を境に横ばいから有意な減少に転じ、平均年変化率は有意なやや減少を示した。残りの3地域並びに県全体は、全期間を通じて有意なやや減少を示した。男性と同様に、震災以降の避難地域と浜通りの減少傾向の乖離が認められた。

脳血管疾患死亡について、男性の結果を図III-1-25、表III-1-50、表III-1-51に、女性の結果を図III-1-26、表III-1-52、表III-1-53に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて有意な減少を示し、残りの3地域並びに県全体も同様の傾向を示した。女性も男性と同様に、避難地域は全期間を通じて有意な減少を示し、会津を除く残りの2地域と県全体は同様の傾向を示した。会津では複数の変曲点を認めたが、いずれも震災前のものであり、他の地域と同様に、平均年変化率は有意に減少した。

脳梗塞死亡について、男性の結果を図III-1-27、表III-1-54、表III-1-55に、女性の結果を図III-1-28、表III-1-56、表III-1-57に示した。男性では、避難地域並びに残りの3地域、県全体において、年間5～6%の減少が認められる等、全期間を通じて有意かつ比較的大幅な減少を示した。女性も男性と

同様に、避難地域並びに残りの3地域、県全体において、全期間を通じて有意かつ比較的大幅な減少を示した。

脳内出血死亡について、男性の結果を図III-1-29、表III-1-58、表III-1-59に、女性の結果を図III-1-30、表III-1-60、表III-1-61に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて有意な減少を示し、会津を除く残りの2地域と県全体は同様の傾向を示した。会津では、震災前に変曲点を認め、変曲点を境に横ばいから有意な減少に転じ、平均年変化率は他の地域と同様に有意な減少を示した。女性も男性と同様に、避難地域では全期間を通じて有意な減少を示し、中通りを除く2地域と県全体も同様の傾向を示した。中通りでは、震災発生年の2011年に変曲点が存在し、変曲点以降は有意な減少から横ばいに転じた。

くも膜下出血死亡について、男性の結果を図III-1-31、表III-1-62、表III-1-63に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて有意な減少を示した。残りの3地域並びに県全体も同様に、全期間を通じて有意な減少または有意なやや減少を示した。女性も男性と同様に、避難地域並びに残りの3地域、県全体ともに、全期間を通じて有意な減少を示した。

高血圧性疾患死亡について、男性の結果を図III-1-33、表III-1-66、表III-1-67に、女性の結果を図III-1-34、表III-1-68、表III-1-69に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて有意に減少し、中通りと会津も同様の傾向を示した。県全体では震災前2004年の変曲点を境に有意な減少から横ばいに転じたが、平均年変化率は有意な減少を示した。浜通りでは、震災後の2014年の変曲点を境に有意な減少から有意かつ大幅な増加に転じた。女性では、男避難地域は男性と同様に全期間を通じて有意に減少し、会津も同様の傾向を示した。中通りは男性とは異なり、全期間を通じて横ばいで推移した。県全体と浜通りは、複数の変曲点を認め、増減を繰り返していたが、2014年の変曲点以降は両者とも有意な増加に転じた。

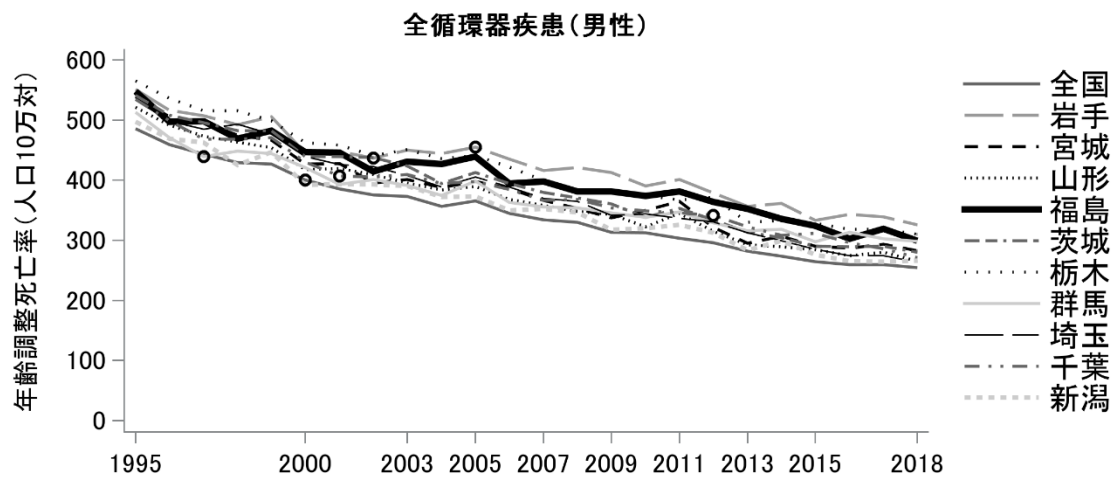
糖尿病死亡について、男性の結果を図III-1-35、表III-1-70、表III-1-71に、女性の結果を図III-1-36、表III-1-72、表III-1-73に示した。男性では、避難地域のみ、全期間を通じて横ばいで推移した。残りの3地域並びに県全体は、全期間を通じて有意なやや減少または減少を示した。女性では、男性よりも減少幅が大きく、避難地域は全期間を通じて有意な減少を示し、県全体並びに中通りも同様の傾向を示した。浜通りでは2016年の変曲点を境に有意な減少から増加傾向に転じた。会津では、2009～2013年の増加傾向を挟んで有意な減少を示し、特に2013年以降は有意かつ大幅に減少した。

腎臓病（糸球体疾患・腎尿細管間質性疾患および腎不全）死亡について、男性の結果を図III-1-37、表III-1-74、表III-1-75に、女性の結果を図III-1-38、表III-1-76、表III-1-77に示した。男性では、避難地域は全期間を通じて横ばいで推移した。県全体並びに浜通りでは、全期間を通じて有意にやや減少したが、会津では全期間を通じて有意にやや増加した。中通りでは、2009～2012年の増加傾向を挟んで有意なやや減少から有意な減少へと近年減少幅が拡大していた。女性は男性と異なり、避難地域は全期間を通じて有意なやや減少を示し、県全体および中通り、会津も同様で、浜通りは全期間を通じて有意な減少を示した。

肺塞栓死亡について、男性の結果を図III-1-39、表III-1-78、表III-1-79に、女性の結果を図III-1-40、表III-1-80、表III-1-81に示した。避難地域は、全期間を通じて横ばいで推移した。県全体並びに中通り、会津も同様であったが、浜通りは全期間を通じて有意に増加していた。女性は男性と異なり、避難地域で全期間を通じて有意に減少していた。県全体と中通りも同様であったが、浜通りと会津は全期間を通じて横ばいであった。

以上について、避難地域と福島県全体の結果を比較表（表Ⅲ-1-82）にまとめた。

循環器疾患の中でも死亡者数が少ない、脳内出血およびくも膜下出血、高血圧性疾患、糖尿病、腎臓病、肺塞栓における震災発生年（2011年）の年齢調整死亡率について、都道府県の県間比較に関する検出力の結果を表Ⅲ-1-83に、福島県内4地域の県内比較に関する検出力の結果を表Ⅲ-1-84に示した。県間比較については、男性では肺塞栓の検出力が35.2%、女性では腎臓病が40.2%、肺塞栓が48.4%と低かった。県内比較については、男女ともに脳内出血およびくも膜下出血、高血圧性疾患、糖尿病、腎臓病、肺塞栓の全ての検出力が80%未満であった。



○ : 変曲点、以下同様。

図III-1-1 40歳以上男性の全循環器疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-1 40歳以上男性の全循環器疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

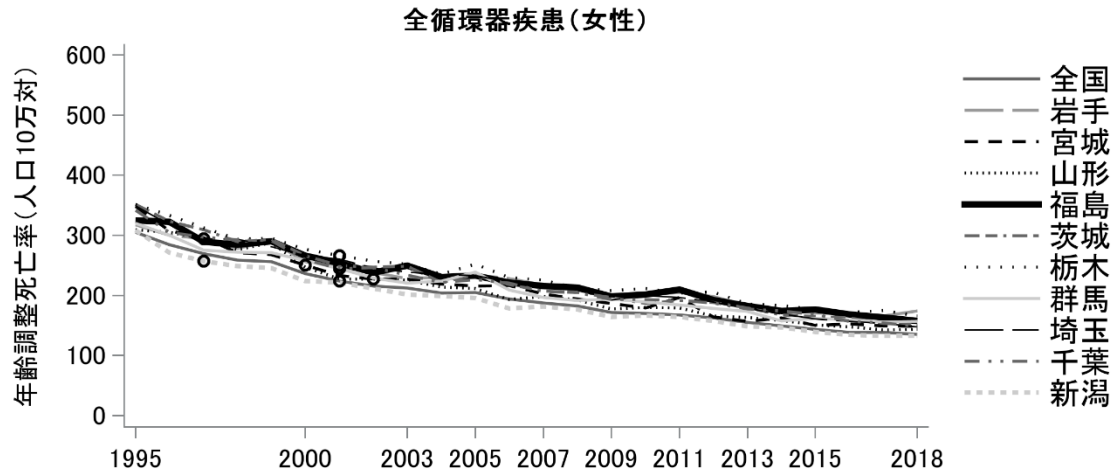
地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.8	(-3.0, -2.6)
岩手	-2.2	(-3.2, -1.2)
宮城	-2.7	(-2.9, -2.4)
山形	-2.8	(-2.9, -2.6)
福島	-2.2	(-2.5, -2.0)
茨城	-2.8	(-2.9, -2.6)
栃木	-2.5	(-2.7, -2.4)
群馬	-2.4	(-3.1, -1.7)
埼玉	-2.9	(-3.0, -2.7)
千葉	-2.8	(-3.2, -2.4)
新潟	-2.6	(-2.8, -2.4)

AAPC (Average Annual Percent Change): Joinpoint analysisによる全期間の平均年変化率、以下同様。

表III-1-2 40歳以上男性の全循環器疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2000	-3.5	(-4.5, -2.5)
	2000-2018	-2.6	(-2.8, -2.4)
岩手	1995-2002	-3.1	(-4.1, -2.0)
	2002-2005	1.0	(-6.6, 9.3)
	2005-2018	-2.5	(-2.9, -2.1)
宮城	1995-2018	-2.7	(-2.9, -2.4)
山形	1995-2018	-2.8	(-2.9, -2.6)
福島	1995-2018	-2.2	(-2.5, -2.0)
茨城	1995-2018	-2.8	(-2.9, -2.6)
栃木	1995-2018	-2.5	(-2.7, -2.4)
群馬	1995-1997	-6.8	(-14.1, 1.2)
	1997-2018	-2.0	(-2.2, -1.8)
埼玉	1995-2018	-2.9	(-3.0, -2.7)
千葉	1995-2001	-3.7	(-4.7, -2.6)
	2001-2012	-1.9	(-2.4, -1.5)
	2012-2018	-3.4	(-4.4, -2.4)
新潟	1995-2018	-2.6	(-2.8, -2.4)

APC (Annual Percent Change): Joinpoint analysisによる変曲点間の年変化率、以下同様。



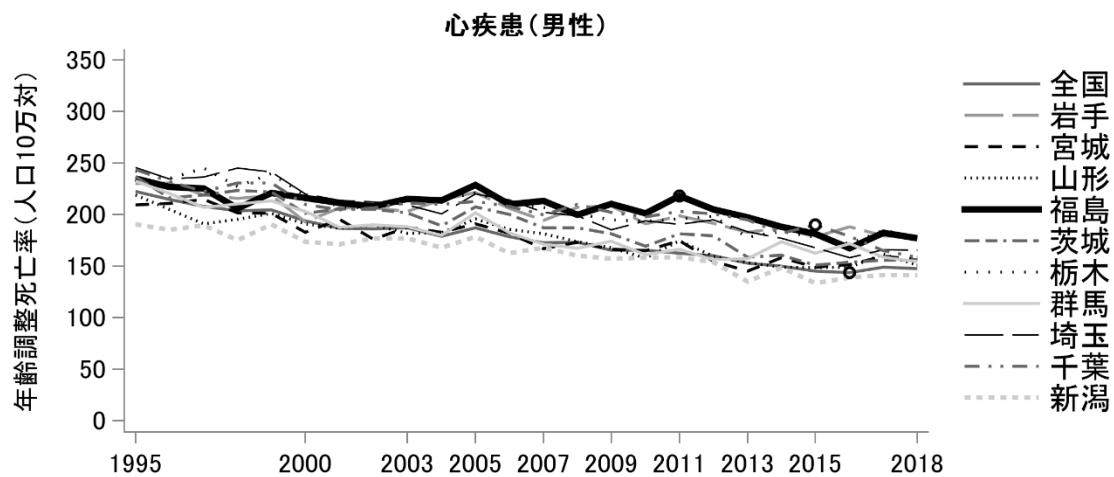
図III-1-2 40歳以上女性の全循環器疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-3 40歳以上女性の全循環器疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-3.5	(-3.7, -3.3)
岩手	-2.7	(-2.9, -2.5)
宮城	-3.6	(-4.2, -3.1)
山形	-3.5	(-4.0, -3.1)
福島	-3.0	(-3.2, -2.8)
茨城	-3.5	(-3.9, -3.2)
栃木	-3.1	(-3.5, -2.8)
群馬	-3.1	(-3.3, -2.8)
埼玉	-3.6	(-4.2, -3.0)
千葉	-3.4	(-3.7, -3.0)
新潟	-3.7	(-4.2, -3.2)

表III-1-4 40歳以上女性の全循環器疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2001	-4.7	(-5.4, -4.0)
	2001-2018	-3.1	(-3.2, -2.9)
岩手	1995-2018	-2.7	(-2.9, -2.5)
宮城	1995-2000	-6.0	(-8.3, -3.8)
	2000-2018	-3.0	(-3.3, -2.6)
山形	1995-2002	-4.7	(-5.9, -3.6)
	2002-2018	-3.0	(-3.4, -2.6)
福島	1995-2018	-3.0	(-3.2, -2.8)
茨城	1995-2001	-5.0	(-6.1, -3.8)
	2001-2018	-3.0	(-3.3, -2.8)
栃木	1995-2001	-4.4	(-5.6, -3.1)
	2001-2018	-2.7	(-3.0, -2.4)
群馬	1995-2018	-3.1	(-3.3, -2.8)
埼玉	1995-1997	-7.4	(-13.8, -0.6)
	1997-2018	-3.2	(-3.4, -3.0)
千葉	1995-2001	-4.6	(-5.8, -3.4)
	2001-2018	-2.9	(-3.2, -2.6)
新潟	1995-1997	-9.3	(-14.9, -3.4)
	1997-2018	-3.2	(-3.4, -3.0)



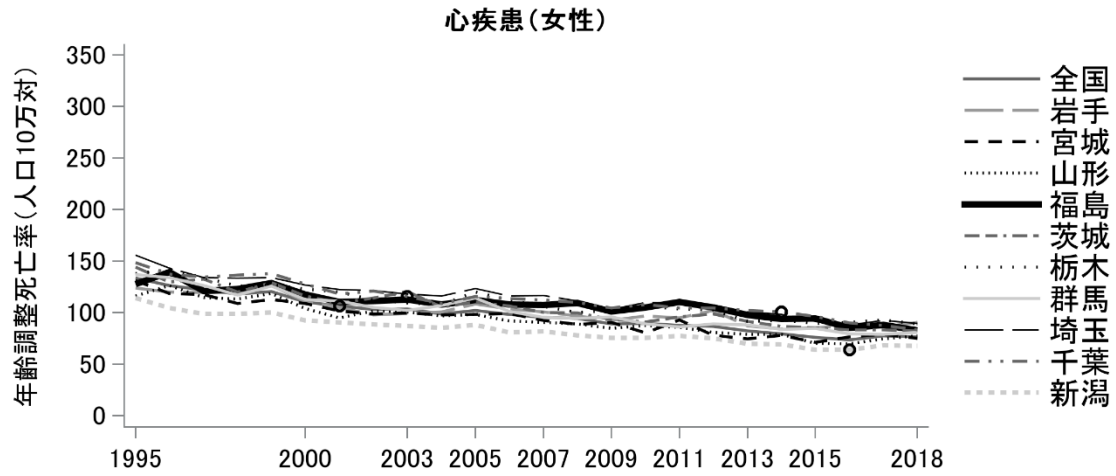
図III-1-3 40歳以上男性の心疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-5 40歳以上男性の心疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-1.7	(-2.1, -1.2)
岩手	-1.0	(-1.2, -0.7)
宮城	-1.5	(-1.8, -1.2)
山形	-1.5	(-1.8, -1.2)
福島	-1.2	(-1.7, -0.7)
茨城	-1.8	(-2.1, -1.6)
栃木	-1.4	(-1.6, -1.2)
群馬	-1.5	(-1.8, -1.2)
埼玉	-1.8	(-2.0, -1.5)
千葉	-1.7	(-2.2, -1.1)
新潟	-1.5	(-1.7, -1.2)

表III-1-6 40歳以上男性の心疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2016	-1.9	(-2.0, -1.8)
	2016-2018	1.0	(-4.5, 6.8)
岩手	1995-2018	-1.0	(-1.2, -0.7)
宮城	1995-2018	-1.5	(-1.8, -1.2)
山形	1995-2018	-1.5	(-1.8, -1.2)
福島	1995-2011	-0.5	(-0.9, -0.1)
	2011-2018	-2.7	(-4.1, -1.2)
茨城	1995-2018	-1.8	(-2.1, -1.6)
栃木	1995-2018	-1.4	(-1.6, -1.2)
群馬	1995-2018	-1.5	(-1.8, -1.2)
埼玉	1995-2018	-1.8	(-2.0, -1.5)
千葉	1995-2015	-1.0	(-1.3, -0.7)
	2015-2018	-6.0	(-10.0, -1.8)
新潟	1995-2018	-1.5	(-1.7, -1.2)



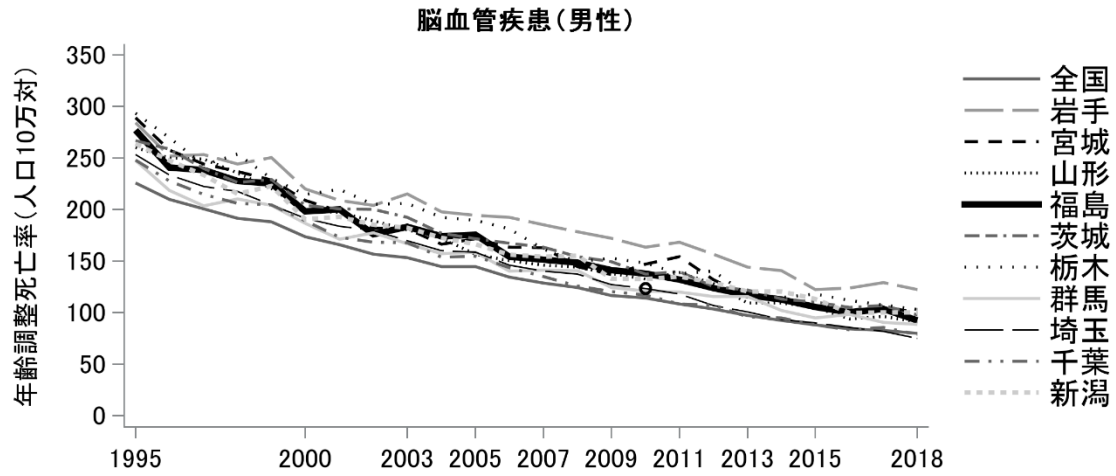
図III-1-4 40歳以上女性の心疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-7 40歳以上女性の心疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.5	(-2.8, -2.1)
岩手	-1.6	(-1.9, -1.3)
宮城	-2.3	(-2.6, -2.0)
山形	-2.3	(-2.6, -2.0)
福島	-1.7	(-2.0, -1.4)
茨城	-2.2	(-2.5, -2.0)
栃木	-1.9	(-2.1, -1.7)
群馬	-2.3	(-2.5, -2.0)
埼玉	-2.1	(-2.3, -1.8)
千葉	-2.4	(-3.0, -1.9)
新潟	-1.9	(-2.7, -1.1)

表III-1-8 40歳以上女性の心疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2001	-3.3	(-4.5, -2.0)
	2001-2018	-2.2	(-2.4, -1.9)
岩手	1995-2018	-1.6	(-1.9, -1.3)
宮城	1995-2018	-2.3	(-2.6, -2.0)
山形	1995-2018	-2.3	(-2.6, -2.0)
福島	1995-2018	-1.7	(-2.0, -1.4)
茨城	1995-2018	-2.2	(-2.5, -2.0)
栃木	1995-2018	-1.9	(-2.1, -1.7)
群馬	1995-2018	-2.3	(-2.5, -2.0)
埼玉	1995-2018	-2.1	(-2.3, -1.8)
千葉	1995-2003	-2.9	(-3.8, -1.9)
	2003-2014	-1.2	(-1.9, -0.6)
	2014-2018	-4.8	(-7.1, -2.4)
新潟	1995-2016	-2.4	(-2.6, -2.1)
	2016-2018	2.5	(-7.0, 12.9)



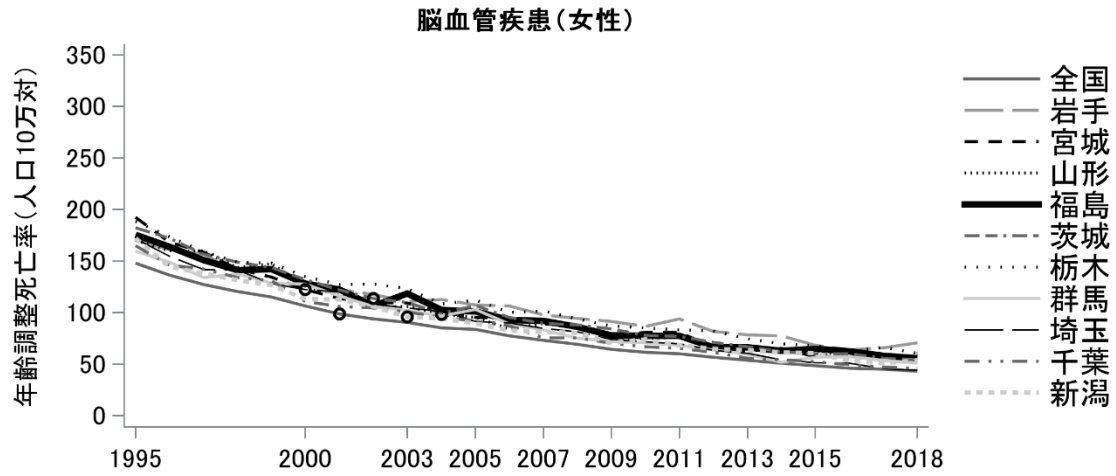
図III-1-5 40歳以上男性の脳血管疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-9 40歳以上男性の脳血管疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-4.4	(-4.5, -4.3)
岩手	-3.4	(-3.7, -3.2)
宮城	-4.3	(-4.6, -4.0)
山形	-4.5	(-4.7, -4.3)
福島	-4.3	(-4.5, -4.1)
茨城	-4.2	(-4.4, -4.1)
栃木	-4.4	(-4.6, -4.1)
群馬	-4.2	(-4.4, -4.0)
埼玉	-5.0	(-5.3, -4.8)
千葉	-4.8	(-5.0, -4.7)
新潟	-4.0	(-4.3, -3.8)

表III-1-10 40歳以上男性の脳血管疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2018	-4.4	(-4.5, -4.3)
岩手	1995-2018	-3.4	(-3.7, -3.2)
宮城	1995-2018	-4.3	(-4.6, -4.0)
山形	1995-2018	-4.5	(-4.7, -4.3)
福島	1995-2018	-4.3	(-4.5, -4.1)
茨城	1995-2018	-4.2	(-4.4, -4.1)
栃木	1995-2018	-4.4	(-4.6, -4.1)
群馬	1995-2018	-4.2	(-4.4, -4.0)
埼玉	1995-2010	-4.6	(-4.8, -4.4)
	2010-2018	-5.9	(-6.4, -5.4)
千葉	1995-2018	-4.8	(-5.0, -4.7)
新潟	1995-2018	-4.0	(-4.3, -3.8)



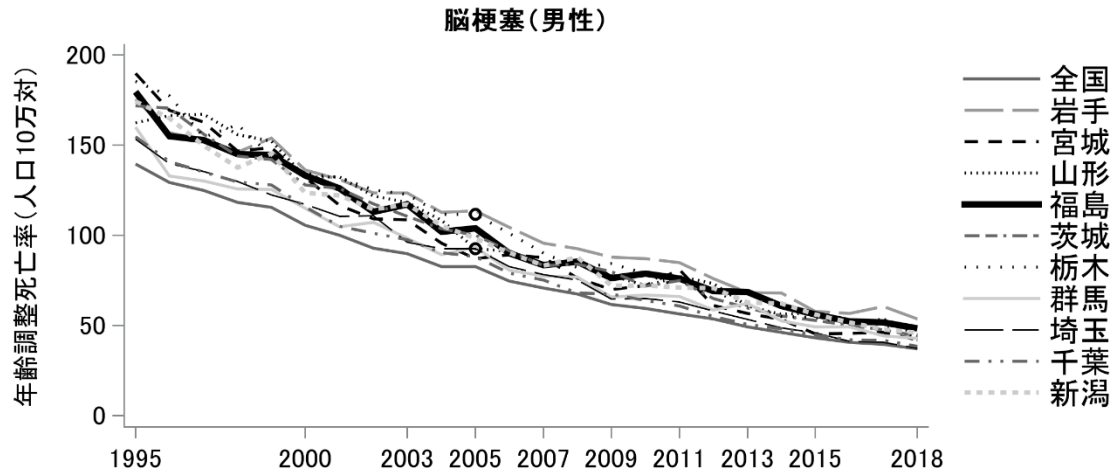
図III-1-6 40歳以上女性の脳血管疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-11 40歳以上女性の脳血管疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-5.3	(-5.5, -5.1)
岩手	-4.0	(-4.3, -3.7)
宮城	-5.3	(-5.9, -4.8)
山形	-5.1	(-5.6, -4.6)
福島	-4.9	(-5.2, -4.6)
茨城	-5.2	(-5.5, -4.9)
栃木	-4.7	(-4.9, -4.5)
群馬	-5.0	(-5.3, -4.8)
埼玉	-5.5	(-5.7, -5.4)
千葉	-5.4	(-5.6, -5.2)
新潟	-4.9	(-5.3, -4.5)

表III-1-12 40歳以上女性の脳血管疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2001	-6.3	(-6.9, -5.7)
	2001-2018	-5.0	(-5.1, -4.8)
岩手	1995-2018	-4.0	(-4.3, -3.7)
宮城	1995-2000	-8.3	(-10.5, -6.1)
	2000-2018	-4.5	(-4.9, -4.1)
山形	1995-2004	-6.2	(-7.1, -5.3)
	2004-2018	-4.3	(-5.0, -3.7)
福島	1995-2018	-4.9	(-5.2, -4.6)
茨城	1995-2002	-6.3	(-7.2, -5.4)
	2002-2018	-4.7	(-5.0, -4.4)
栃木	1995-2018	-4.7	(-4.9, -4.5)
群馬	1995-2018	-5.0	(-5.3, -4.8)
埼玉	1995-2018	-5.5	(-5.7, -5.4)
千葉	1995-2018	-5.4	(-5.6, -5.2)
新潟	1995-2003	-6.3	(-7.2, -5.3)
	2003-2018	-4.1	(-4.6, -3.6)



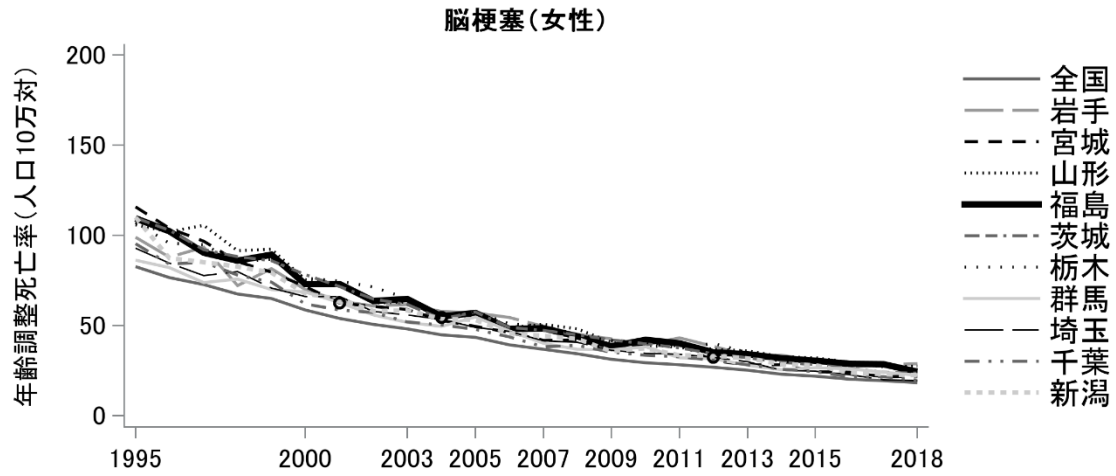
図III-1-7 40歳以上男性の脳梗塞における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-13 40歳以上男性の脳梗塞年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-5.6	(-5.7, -5.5)
岩手	-4.9	(-5.2, -4.6)
宮城	-6.2	(-6.6, -5.8)
山形	-5.7	(-6.0, -5.3)
福島	-5.3	(-5.6, -5.1)
茨城	-5.8	(-5.9, -5.6)
栃木	-6.0	(-6.4, -5.6)
群馬	-5.3	(-5.5, -5.0)
埼玉	-5.9	(-6.2, -5.5)
千葉	-5.9	(-6.1, -5.8)
新潟	-5.5	(-5.7, -5.2)

表III-1-14 40歳以上男性の脳梗塞年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2018	-5.6	(-5.7, -5.5)
岩手	1995-2018	-4.9	(-5.2, -4.6)
宮城	1995-2018	-6.2	(-6.6, -5.8)
山形	1995-2018	-5.7	(-6.0, -5.3)
福島	1995-2018	-5.3	(-5.6, -5.1)
茨城	1995-2018	-5.8	(-5.9, -5.6)
栃木	1995-2005	-5.2	(-5.9, -4.4)
	2005-2018	-6.6	(-7.1, -6.0)
群馬	1995-2018	-5.3	(-5.5, -5.0)
埼玉	1995-2005	-5.0	(-5.6, -4.4)
	2005-2018	-6.5	(-6.9, -6.1)
千葉	1995-2018	-5.9	(-6.1, -5.8)
新潟	1995-2018	-5.5	(-5.7, -5.2)



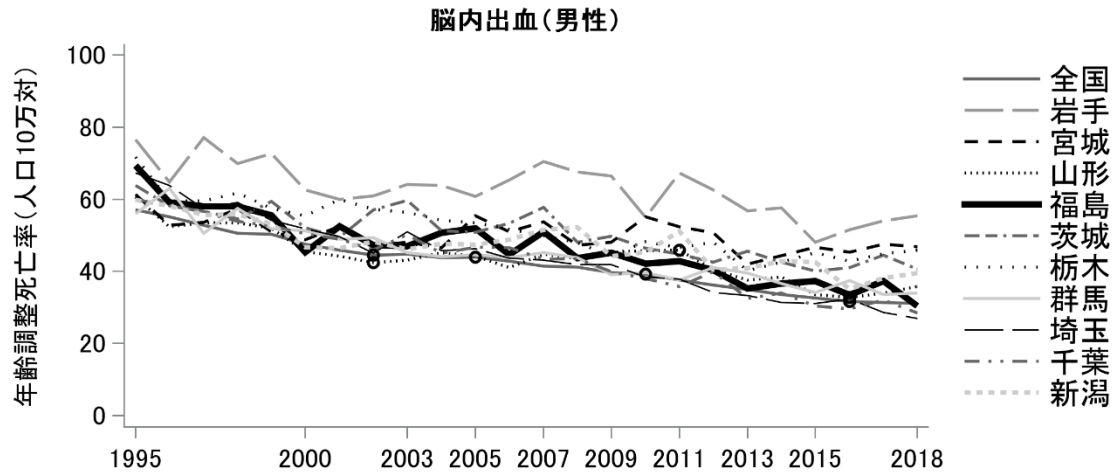
図III-1-8 40歳以上女性の脳梗塞における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-15 40歳以上女性の脳梗塞年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-6.4	(-6.5, -6.3)
岩手	-5.4	(-5.8, -5.1)
宮城	-7.1	(-7.7, -6.4)
山形	-6.2	(-6.8, -5.5)
福島	-6.1	(-6.4, -5.8)
茨城	-6.5	(-6.7, -6.3)
栃木	-6.1	(-6.3, -5.8)
群馬	-5.9	(-6.2, -5.5)
埼玉	-6.6	(-7.1, -6.2)
千葉	-6.5	(-6.7, -6.3)
新潟	-6.4	(-6.7, -6.1)

表III-1-16 40歳以上女性の脳梗塞年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2018	-6.4	(-6.5, -6.3)
岩手	1995-2018	-5.4	(-5.8, -5.1)
宮城	1995-2001	-9.1	(-11.2, -7.0)
	2001-2018	-6.3	(-6.9, -5.8)
山形	1995-2004	-7.4	(-8.6, -6.2)
	2004-2018	-5.3	(-6.1, -4.5)
福島	1995-2018	-6.1	(-6.4, -5.8)
茨城	1995-2018	-6.5	(-6.7, -6.3)
栃木	1995-2018	-6.1	(-6.3, -5.8)
群馬	1995-2018	-5.9	(-6.2, -5.5)
埼玉	1995-2012	-6.1	(-6.4, -5.8)
	2012-2018	-8.0	(-9.6, -6.4)
千葉	1995-2018	-6.5	(-6.7, -6.3)
新潟	1995-2018	-6.4	(-6.7, -6.1)



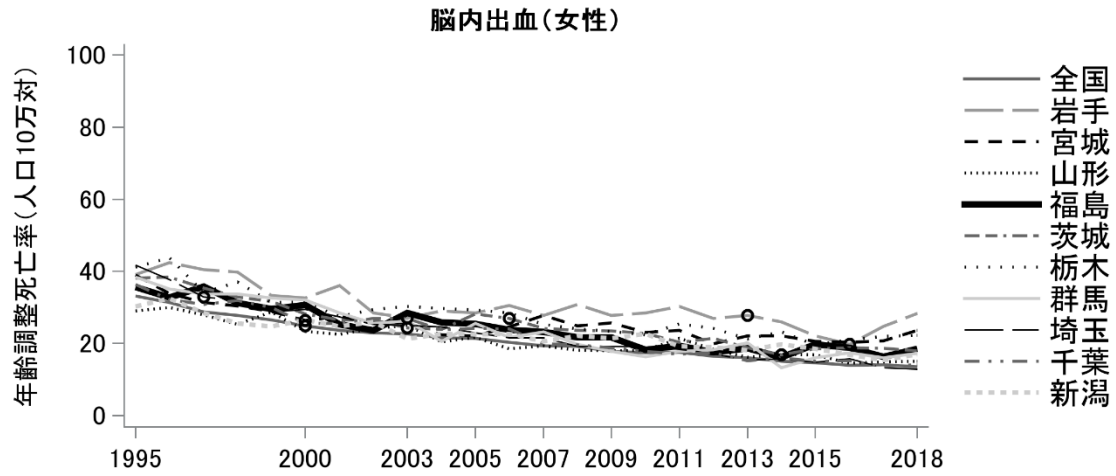
図III-1-9 40歳以上男性の脳内出血における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-17 40歳以上男性の脳内出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.6	(-3.0, -2.1)
岩手	-1.2	(-1.7, -0.7)
宮城	-0.8	(-1.2, -0.3)
山形	-2.2	(-3.7, -0.6)
福島	-2.6	(-3.1, -2.2)
茨城	-1.7	(-2.1, -1.3)
栃木	-1.9	(-2.2, -1.5)
群馬	-2.3	(-2.6, -2.0)
埼玉	-3.5	(-3.8, -3.2)
千葉	-3.0	(-3.3, -2.7)
新潟	-1.6	(-2.1, -1.2)

表III-1-18 40歳以上男性の脳内出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2002	-3.4	(-3.8, -3.1)
	2002-2005	-0.5	(-3.3, 2.3)
	2005-2010	-2.3	(-3.2, -1.5)
	2010-2016	-3.5	(-4.1, -2.9)
	2016-2018	-0.5	(-3.5, 2.5)
岩手	1995-2018	-1.2	(-1.7, -0.7)
宮城	1995-2018	-0.8	(-1.2, -0.3)
山形	1995-2002	-4.4	(-6.0, -2.8)
	2002-2011	0.5	(-0.9, 1.9)
	2011-2016	-6.5	(-10.6, -2.2)
	2016-2018	5.4	(-9.0, 22.0)
福島	1995-2018	-2.6	(-3.1, -2.2)
茨城	1995-2018	-1.7	(-2.1, -1.3)
栃木	1995-2018	-1.9	(-2.2, -1.5)
群馬	1995-2018	-2.3	(-2.6, -2.0)
埼玉	1995-2018	-3.5	(-3.8, -3.2)
千葉	1995-2018	-3.0	(-3.3, -2.7)
新潟	1995-2018	-1.6	(-2.1, -1.2)



図III-1-10 40歳以上女性の脳内出血における都道府県別・年齢調整死亡率

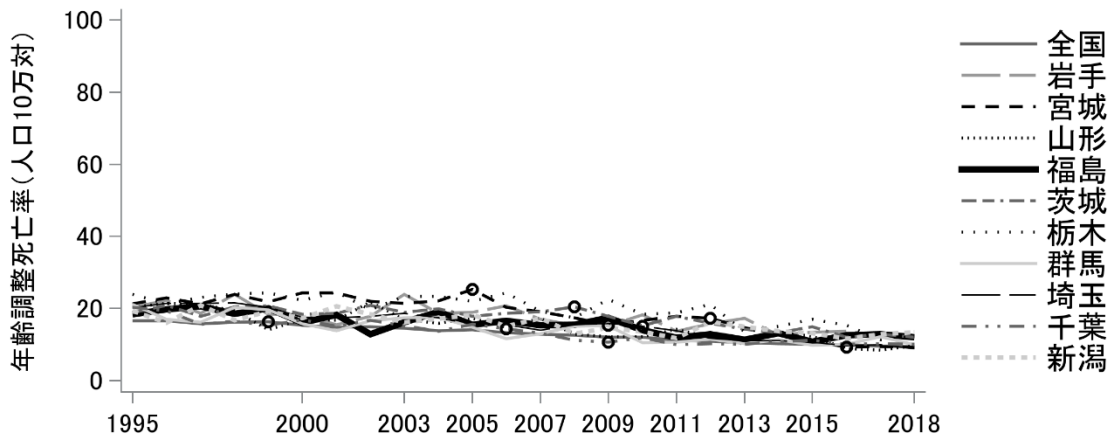
表III-1-19 40歳以上女性の脳内出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-3.8	(-4.1, -3.6)
岩手	-1.7	(-5.1, 1.7)
宮城	-2.5	(-3.5, -1.4)
山形	-3.0	(-3.4, -2.5)
福島	-3.3	(-3.8, -2.8)
茨城	-3.2	(-4.6, -1.8)
栃木	-2.9	(-3.3, -2.4)
群馬	-4.0	(-4.6, -3.4)
埼玉	-4.9	(-5.7, -4.2)
千葉	-4.1	(-4.4, -3.8)
新潟	-2.5	(-2.9, -2.1)

表III-1-20 40歳以上女性の脳内出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2000	-5.5	(-6.5, -4.5)
	2000-2018	-3.4	(-3.5, -3.2)
岩手	1995-2003	-4.8	(-6.8, -2.7)
	2003-2013	-0.2	(-2.1, 1.7)
	2013-2016	-11.0	(-29.4, 12.1)
	2016-2018	19.9	(-4.7, 50.9)
宮城	1995-2000	-6.7	(-10.9, -2.3)
	2000-2018	-1.3	(-2.0, -0.6)
山形	1995-2018	-3.0	(-3.4, -2.5)
福島	1995-2018	-3.3	(-3.8, -2.8)
茨城	1995-2003	-5.9	(-6.9, -4.9)
	2003-2006	3.5	(-6.5, 14.5)
	2006-2014	-4.9	(-6.2, -3.5)
	2014-2018	0.6	(-3.0, 4.3)
栃木	1995-2018	-2.9	(-3.3, -2.4)
群馬	1995-2018	-4.0	(-4.6, -3.4)
埼玉	1995-1997	-12.0	(-19.7, -3.6)
	1997-2018	-4.2	(-4.5, -4.0)
千葉	1995-2018	-4.1	(-4.4, -3.8)
新潟	1995-2018	-2.5	(-2.9, -2.1)

くも膜下出血(男性)



図III-1-11 40歳以上男性のくも膜下出血における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-21 40歳以上男性のくも膜下出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.5	(-2.8, -2.2)
岩手	-2.2	(-3.0, -1.4)
宮城	-3.7	(-7.0, -0.3)
山形	-3.3	(-4.1, -2.5)
福島	-2.3	(-3.0, -1.7)
茨城	-2.2	(-3.0, -1.4)
栃木	-2.4	(-3.2, -1.6)
群馬	-3.0	(-3.8, -2.3)
埼玉	-3.9	(-4.7, -3.1)
千葉	-2.6	(-5.4, 0.3)
新潟	-1.9	(-2.6, -1.3)

表III-1-22 40歳以上男性のくも膜下出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-1999	-0.6	(-2.2, 1.2)
	1999-2018	-2.9	(-3.0, -2.7)
岩手	1995-2018	-2.2	(-3.0, -1.4)
宮城	1995-2005	0.5	(-0.8, 1.8)
	2005-2009	-9.4	(-17.0, -1.1)
	2009-2012	4.1	(-13.3, 25.0)
	2012-2016	-14.8	(-23.1, -5.5)
宮城	2016-2018	0.0	(-20.8, 26.3)
山形	1995-2018	-3.3	(-4.1, -2.5)
福島	1995-2018	-2.3	(-3.0, -1.7)
茨城	1995-2008	-0.3	(-1.3, 0.7)
	2008-2018	-4.6	(-6.1, -3.1)
栃木	1995-2018	-2.4	(-3.2, -1.6)
群馬	1995-2018	-3.0	(-3.8, -2.3)
埼玉	1995-2010	-2.8	(-3.5, -2.1)
	2010-2018	-5.9	(-7.9, -3.9)
千葉	1995-2006	-2.4	(-3.8, -1.0)
	2006-2009	-8.7	(-27.3, 14.6)
	2009-2018	-0.6	(-2.7, 1.6)
新潟	1995-2018	-1.9	(-2.6, -1.3)

くも膜下出血(女性)



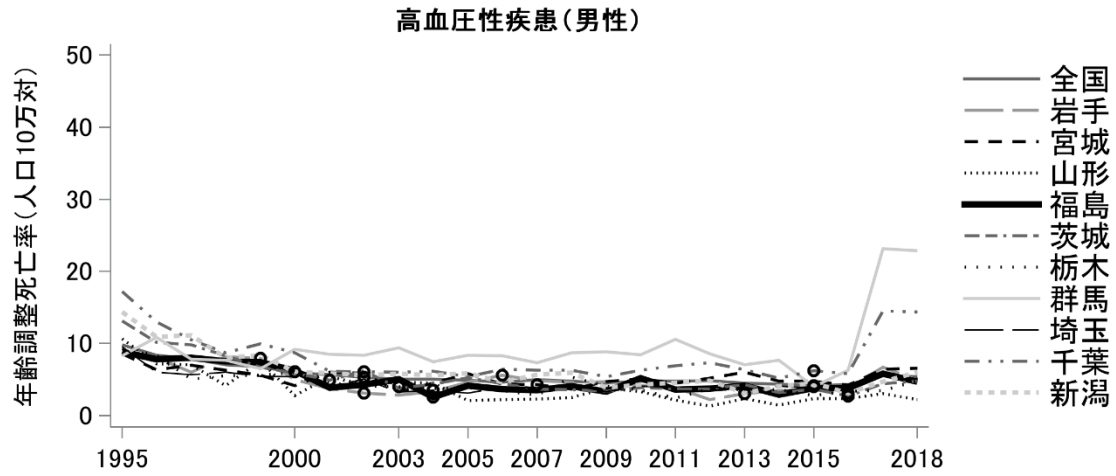
図III-1-12 40歳以上女性のくも膜下出血における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-23 40歳以上女性のくも膜下出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-3.3	(-3.6, -3.0)
岩手	-2.8	(-3.5, -2.2)
宮城	-3.6	(-4.7, -2.5)
山形	-3.2	(-3.9, -2.5)
福島	-2.7	(-3.3, -2.1)
茨城	-3.0	(-3.4, -2.6)
栃木	-3.3	(-4.4, -2.2)
群馬	-4.0	(-4.5, -3.5)
埼玉	-4.4	(-4.7, -4.0)
千葉	-3.3	(-3.6, -2.9)
新潟	-2.6	(-3.2, -1.9)

表III-1-24 40歳以上女性のくも膜下出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2005	-3.1	(-3.4, -2.8)
	2005-2013	-4.4	(-5.0, -3.9)
	2013-2018	-2.0	(-3.0, -0.9)
岩手	1995-2018	-2.8	(-3.5, -2.2)
宮城	1995-2005	-1.3	(-3.2, 0.6)
	2005-2018	-5.3	(-6.8, -3.8)
山形	1995-2018	-3.2	(-3.9, -2.5)
福島	1995-2018	-2.7	(-3.3, -2.1)
茨城	1995-2018	-3.0	(-3.4, -2.6)
栃木	1995-2009	-1.6	(-2.6, -0.5)
	2009-2018	-5.9	(-8.3, -3.5)
群馬	1995-2018	-4.0	(-4.5, -3.5)
埼玉	1995-2018	-4.4	(-4.7, -4.0)
千葉	1995-2018	-3.3	(-3.6, -2.9)
新潟	1995-2018	-2.6	(-3.2, -1.9)



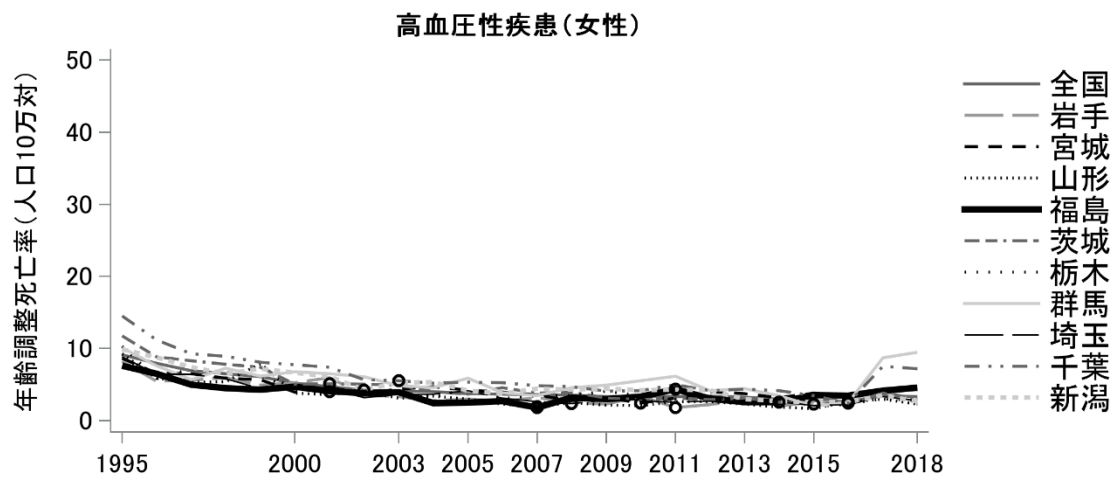
図III-1-13 40歳以上男性の高血圧性疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-25 40歳以上男性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.3	(-3.2, -1.3)
岩手	-1.3	(-11.4, 9.8)
宮城	-0.8	(-2.8, 1.2)
山形	-6.0	(-7.7, -4.3)
福島	-3.2	(-5.2, -1.2)
茨城	-4.0	(-7.0, -0.9)
栃木	-3.6	(-5.9, -1.2)
群馬	4.7	(1.2, 8.4)
埼玉	-2.3	(-4.0, -0.5)
千葉	0.1	(-3.5, 3.8)
新潟	-3.6	(-7.0, -0.1)

表III-1-26 40歳以上男性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2002	-8.2	(-9.8, -6.7)
	2002-2015	-1.3	(-2.1, -0.6)
	2015-2018	8.5	(2.0, 15.3)
岩手	1995-1999	-1.2	(-16.7, 17.0)
	1999-2002	-29.5	(-64.9, 41.7)
	2002-2006	20.4	(-16.1, 72.7)
	2006-2013	-8.8	(-18.1, 1.5)
宮城	2013-2018	14.9	(1.5, 29.9)
	1995-2007	-4.5	(-7.4, -1.6)
山形	2007-2018	3.4	(0.3, 6.6)
	1995-2018	-6.0	(-7.7, -4.3)
福島	1995-2004	-10.1	(-13.8, -6.2)
	2004-2018	1.5	(-0.9, 3.8)
茨城	1995-2001	-14.3	(-18.9, -9.4)
	2001-2016	-3.0	(-4.7, -1.2)
	2016-2018	25.3	(-10.1, 74.6)
栃木	1995-2003	-9.7	(-15.0, -4.1)
	2003-2018	-0.2	(-2.5, 2.2)
群馬	1995-2015	-0.8	(-2.6, 1.0)
	2015-2018	50.6	(17.3, 93.3)
埼玉	1995-2004	-9.2	(-12.9, -5.4)
	2004-2018	2.5	(0.6, 4.4)
千葉	1995-2002	-12.6	(-18.7, -6.1)
	2002-2015	0.3	(-3.0, 3.6)
	2015-2018	36.6	(11.1, 67.8)
新潟	1995-2000	-14.3	(-20.1, -8.1)
	2000-2016	-3.4	(-5.0, -1.8)
	2016-2018	27.0	(-13.7, 86.9)



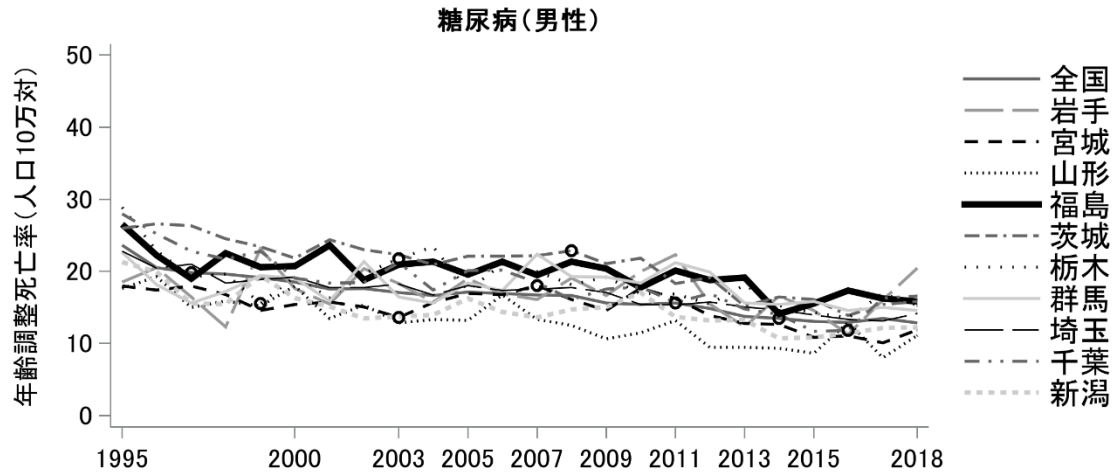
図III-1-14 40歳以上女性の高血圧性疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-27 40歳以上女性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-4.1	(-5.0, -3.1)
岩手	-3.3	(-6.0, -0.6)
宮城	-2.1	(-3.6, -0.7)
山形	-5.2	(-7.6, -2.7)
福島	-1.6	(-6.8, 3.9)
茨城	-5.0	(-7.6, -2.4)
栃木	-5.4	(-7.5, -3.3)
群馬	1.6	(-2.3, 5.6)
埼玉	-4.3	(-6.0, -2.7)
千葉	-1.8	(-3.7, 0.1)
新潟	-5.0	(-5.8, -4.2)

表III-1-28 40歳以上女性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2002	-10.3	(-11.5, -9.2)
	2002-2016	-2.7	(-3.3, -2.2)
	2016-2018	10.5	(-0.3, 22.4)
岩手	1995-2011	-7.1	(-9.0, -5.1)
	2011-2018	5.9	(-2.9, 15.5)
宮城	1995-2010	-6.0	(-7.4, -4.5)
	2010-2018	5.4	(1.7, 9.3)
山形	1995-2007	-10.3	(-13.2, -7.3)
	2007-2018	0.7	(-3.6, 5.2)
福島	1995-2007	-9.0	(-10.8, -7.1)
	2007-2011	15.6	(-5.4, 41.3)
	2011-2014	-14.2	(-39.1, 21.0)
	2014-2018	17.3	(6.6, 29.1)
茨城	1995-2001	-12.2	(-16.5, -7.6)
	2001-2015	-5.0	(-6.7, -3.2)
	2015-2018	10.7	(-8.0, 33.2)
栃木	1995-2001	-12.7	(-19.0, -6.0)
	2001-2018	-2.7	(-4.4, -1.0)
群馬	1995-2016	-3.9	(-5.4, -2.3)
	2016-2018	81.3	(16.0, 183.4)
埼玉	1995-2008	-8.0	(-9.9, -6.0)
	2008-2018	0.6	(-2.6, 3.8)
千葉	1995-2003	-10.2	(-12.5, -7.9)
	2003-2016	-2.9	(-4.3, -1.4)
	2016-2018	50.2	(23.9, 82.1)
新潟	1995-2018	-5.0	(-5.8, -4.2)



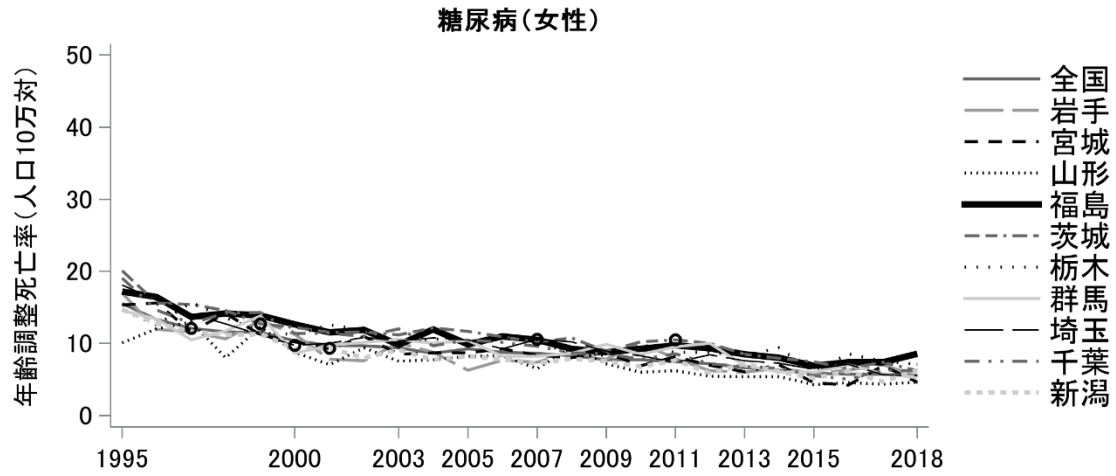
図III-1-15 40歳以上男性の糖尿病における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-29 40歳以上男性の糖尿病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.5	(-3.6, -1.4)
岩手	-0.6	(-1.7, 0.4)
宮城	-2.4	(-4.4, -0.2)
山形	-2.7	(-3.5, -1.9)
福島	-1.6	(-2.1, -1.0)
茨城	-2.5	(-3.3, -1.7)
栃木	-2.8	(-5.5, 0.1)
群馬	-0.9	(-1.7, -0.1)
埼玉	-1.9	(-2.2, -1.6)
千葉	-1.7	(-3.6, 0.3)
新潟	-2.0	(-2.7, -1.4)

表III-1-30 40歳以上男性の糖尿病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-1997	-8.7	(-15.2, -1.7)
	1997-2011	-1.6	(-2.0, -1.2)
	2011-2014	-4.8	(-11.7, 2.6)
	2014-2018	-0.5	(-2.9, 2.0)
岩手	1995-2018	-0.6	(-1.7, 0.4)
宮城	1995-2003	-2.8	(-5.4, -0.1)
	2003-2007	5.7	(-5.7, 18.5)
	2007-2018	-4.9	(-6.3, -3.3)
山形	1995-2018	-2.7	(-3.5, -1.9)
福島	1995-2018	-1.6	(-2.1, -1.0)
茨城	1995-2008	-1.3	(-2.3, -0.4)
	2008-2018	-4.0	(-5.4, -2.6)
栃木	1995-1999	-12.7	(-20.3, -4.3)
	1999-2003	7.5	(-7.3, 24.7)
	2003-2018	-2.6	(-3.7, -1.4)
群馬	1995-2018	-0.9	(-1.7, -0.1)
埼玉	1995-2018	-1.9	(-2.2, -1.6)
千葉	1995-2016	-3.0	(-3.6, -2.3)
	2016-2018	12.9	(-10.9, 43.0)
新潟	1995-2018	-2.0	(-2.7, -1.4)



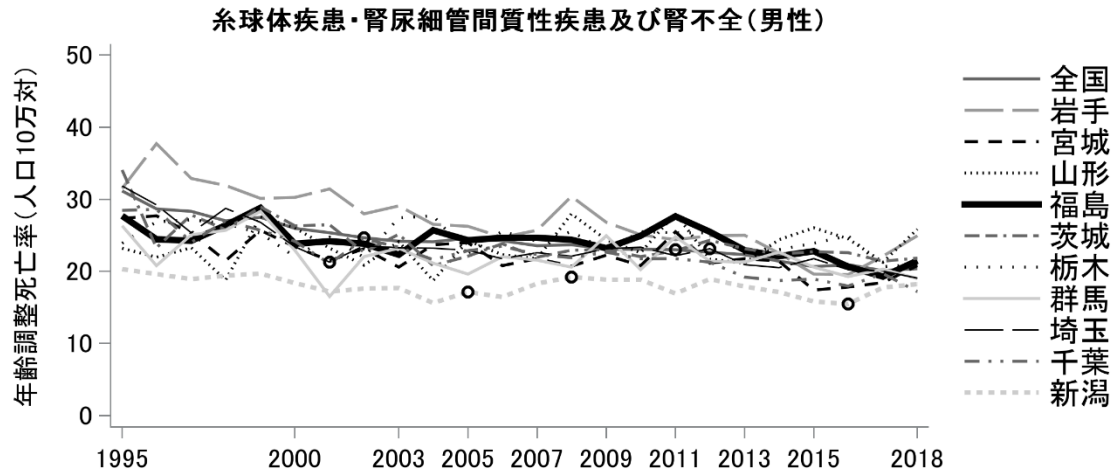
図III-1-16 40歳以上女性の糖尿病における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-31 40歳以上女性の糖尿病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-4.3	(-5.1, -3.6)
岩手	-3.6	(-4.6, -2.6)
宮城	-4.5	(-5.2, -3.7)
山形	-4.2	(-5.1, -3.3)
福島	-3.3	(-3.8, -2.9)
茨城	-4.7	(-6.0, -3.5)
栃木	-3.0	(-3.5, -2.4)
群馬	-3.2	(-4.1, -2.4)
埼玉	-4.9	(-6.1, -3.6)
千葉	-4.6	(-5.1, -4.1)
新潟	-4.0	(-5.1, -3.0)

表III-1-32 40歳以上女性の糖尿病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-1997	-12.0	(-19.9, -3.4)
	1997-2018	-3.6	(-3.8, -3.3)
岩手	1995-2018	-3.6	(-4.6, -2.6)
宮城	1995-2018	-4.5	(-5.2, -3.7)
山形	1995-2018	-4.2	(-5.1, -3.3)
福島	1995-2018	-3.3	(-3.8, -2.9)
茨城	1995-1999	-10.1	(-14.8, -5.1)
	1999-2011	-1.9	(-3.2, -0.6)
	2011-2018	-6.4	(-9.0, -3.7)
栃木	1995-2018	-3.0	(-3.5, -2.4)
群馬	1995-2018	-3.2	(-4.1, -2.4)
埼玉	1995-2000	-10.7	(-14.2, -7.1)
	2000-2007	0.2	(-2.9, 3.3)
	2007-2018	-5.2	(-6.4, -4.1)
千葉	1995-2018	-4.6	(-5.1, -4.1)
新潟	1995-2001	-7.3	(-10.6, -3.8)
	2001-2018	-2.8	(-3.7, -1.9)



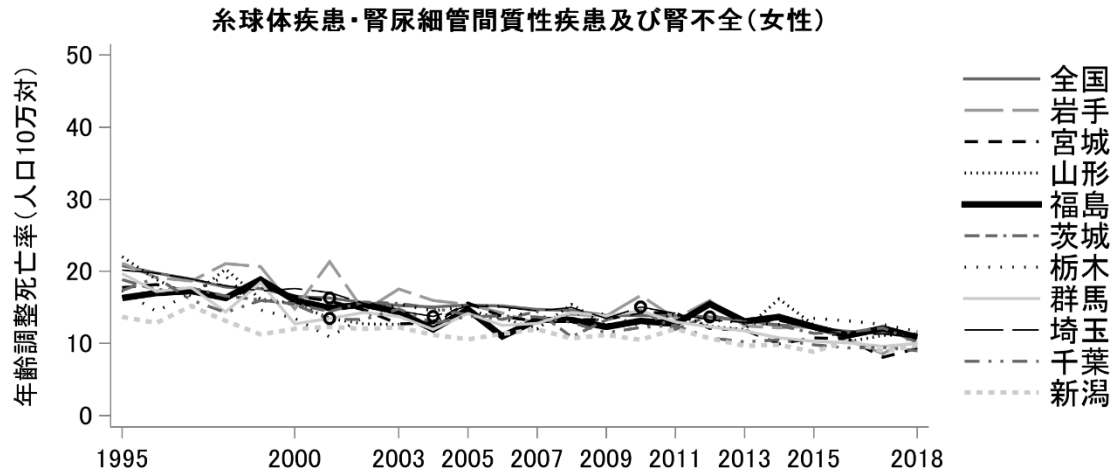
図III-1-17 40歳以上男性の腎臓病における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-33 40歳以上男性の腎臓病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-1.8	(-2.1, -1.4)
岩手	-2.0	(-2.4, -1.5)
宮城	-1.2	(-1.7, -0.7)
山形	0.3	(-0.4, 1.0)
福島	-0.8	(-1.3, -0.4)
茨城	-1.1	(-1.6, -0.6)
栃木	-0.6	(-1.1, -0.1)
群馬	-0.8	(-1.4, -0.2)
埼玉	-2.1	(-2.9, -1.3)
千葉	-1.8	(-2.1, -1.4)
新潟	-0.4	(-2.4, 1.6)

表III-1-34 40歳以上男性の腎臓病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2002	-2.9	(-3.6, -2.1)
	2002-2011	-0.8	(-1.4, -0.2)
	2011-2018	-1.9	(-2.6, -1.3)
岩手	1995-2018	-2.0	(-2.4, -1.5)
宮城	1995-2018	-1.2	(-1.7, -0.7)
山形	1995-2018	0.3	(-0.4, 1.0)
福島	1995-2018	-0.8	(-1.3, -0.4)
茨城	1995-2018	-1.1	(-1.6, -0.6)
栃木	1995-2018	-0.6	(-1.1, -0.1)
群馬	1995-2018	-0.8	(-1.4, -0.2)
埼玉	1995-2001	-5.0	(-7.3, -2.7)
	2001-2012	-0.2	(-1.1, 0.8)
	2012-2018	-2.5	(-4.2, -0.9)
千葉	1995-2018	-1.8	(-2.1, -1.4)
新潟	1995-2005	-2.2	(-3.3, -1.1)
	2005-2008	5.9	(-7.4, 21.2)
	2008-2016	-2.3	(-4.0, -0.7)
	2016-2018	7.4	(-4.6, 20.8)



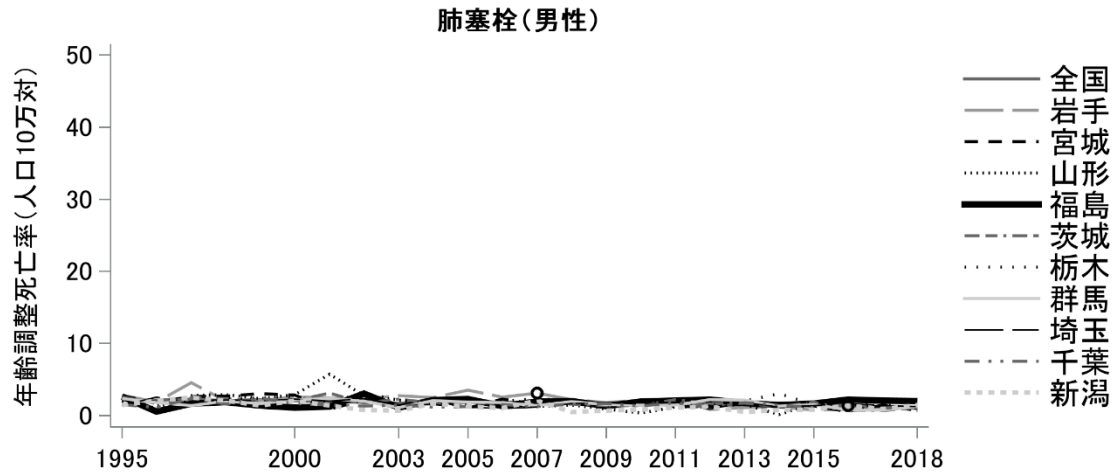
図III-1-18 40歳以上女性の腎臓病における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-35 40歳以上女性の腎臓病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.7	(-2.9, -2.4)
岩手	-2.8	(-3.6, -2.1)
宮城	-2.7	(-3.3, -2.1)
山形	-2.5	(-3.9, -1.1)
福島	-1.7	(-2.3, -1.1)
茨城	-2.0	(-2.4, -1.5)
栃木	-1.2	(-1.8, -0.6)
群馬	-2.4	(-3.0, -1.8)
埼玉	-2.8	(-3.4, -2.1)
千葉	-2.7	(-3.1, -2.4)
新潟	-1.6	(-2.0, -1.2)

表III-1-36 40歳以上女性の腎臓病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2001	-4.1	(-4.8, -3.4)
	2001-2012	-1.5	(-1.8, -1.2)
	2012-2018	-3.3	(-4.0, -2.6)
岩手	1995-2018	-2.8	(-3.6, -2.1)
宮城	1995-2018	-2.7	(-3.3, -2.1)
山形	1995-2001	-6.8	(-11.4, -2.0)
	2001-2018	-0.9	(-2.1, 0.2)
福島	1995-2018	-1.7	(-2.3, -1.1)
茨城	1995-2018	-2.0	(-2.4, -1.5)
栃木	1995-2018	-1.2	(-1.8, -0.6)
群馬	1995-2018	-2.4	(-3.0, -1.8)
埼玉	1995-2004	-3.7	(-4.6, -2.8)
	2004-2010	0.0	(-1.9, 2.0)
	2010-2018	-3.7	(-4.6, -2.9)
千葉	1995-2018	-2.7	(-3.1, -2.4)
新潟	1995-2018	-1.6	(-2.0, -1.2)



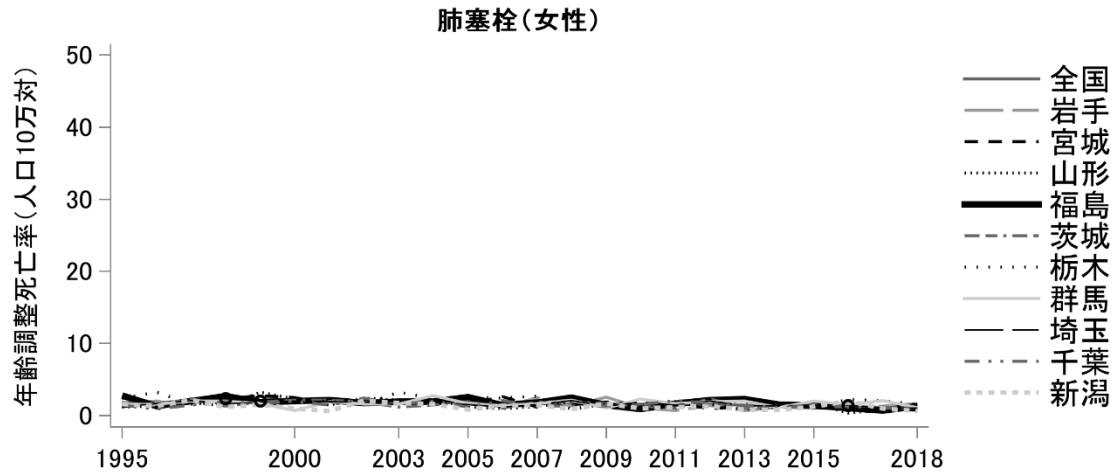
図III-1-19 40歳以上男性の肺塞栓における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-37 40歳以上男性の肺塞栓年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-3.5	(-5.0, -2.0)
岩手	-5.7	(-8.9, -2.3)
宮城	-3.7	(-5.5, -1.9)
山形	-5.3	(-8.5, -2.1)
福島	0.3	(-1.5, 2.1)
茨城	-3.1	(-4.6, -1.6)
栃木	-0.7	(-2.2, 1.0)
群馬	-2.1	(-3.7, -0.6)
埼玉	-2.0	(-3.3, -0.6)
千葉	-1.3	(-2.7, 0.0)
新潟	-3.3	(-5.3, -1.1)

表III-1-38 40歳以上男性の肺塞栓年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-2016	-2.3	(-2.7, -1.9)
	2016-2018	-15.2	(-30.1, 2.7)
岩手	1995-2007	0.0	(-4.1, 4.2)
	2007-2018	-11.4	(-17.0, -5.5)
宮城	1995-2018	-3.7	(-5.5, -1.9)
山形	1995-2018	-5.3	(-8.5, -2.1)
福島	1995-2018	0.3	(-1.5, 2.1)
茨城	1995-2018	-3.1	(-4.6, -1.6)
栃木	1995-2018	-0.7	(-2.2, 1.0)
群馬	1995-2018	-2.1	(-3.7, -0.6)
埼玉	1995-2018	-2.0	(-3.3, -0.6)
千葉	1995-2018	-1.3	(-2.7, 0.0)
新潟	1995-2018	-3.3	(-5.3, -1.1)



図III-1-20 40歳以上女性の肺塞栓における都道府県別・年齢調整死亡率

表III-1-39 40歳以上女性の肺塞栓年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-2.2	(-3.5, -1.0)
岩手	-3.4	(-5.4, -1.4)
宮城	-1.1	(-5.2, 3.2)
山形	-3.8	(-6.2, -1.4)
福島	-2.4	(-4.0, -0.8)
茨城	-1.8	(-3.4, -0.2)
栃木	-1.7	(-3.4, 0.1)
群馬	-0.3	(-2.0, 1.5)
埼玉	-1.6	(-2.7, -0.4)
千葉	-1.5	(-3.1, 0.0)
新潟	-1.9	(-4.0, 0.2)

表III-1-40 40歳以上女性の肺塞栓年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

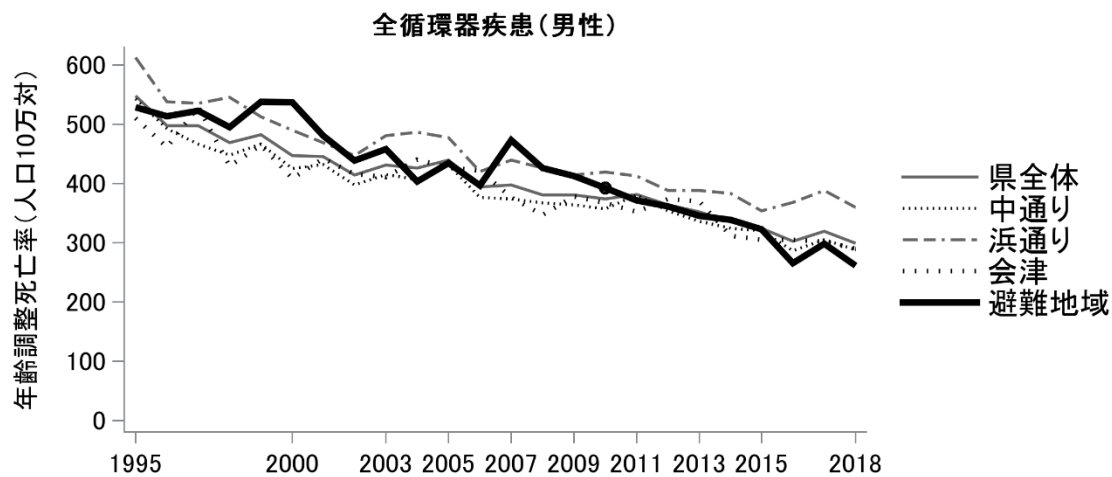
地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	1995-1999	4.1	(0.4, 7.8)
	1999-2016	-2.6	(-3.0, -2.1)
	2016-2018	-11.2	(-22.5, 1.8)
岩手	1995-2018	-3.4	(-5.4, -1.4)
宮城	1995-1998	27.3	(-8.6, 77.3)
	1998-2018	-4.7	(-6.3, -3.2)
山形	1995-2018	-3.8	(-6.2, -1.4)
福島	1995-2018	-2.4	(-4.0, -0.8)
茨城	1995-2018	-1.8	(-3.4, -0.2)
栃木	1995-2018	-1.7	(-3.4, 0.1)
群馬	1995-2018	-0.3	(-2.0, 1.5)
埼玉	1995-2018	-1.6	(-2.7, -0.4)
千葉	1995-2018	-1.5	(-3.1, 0.0)
新潟	1995-2018	-1.9	(-4.0, 0.2)

表III-1-41 循環器疾患の年齢調整死亡率の推移における福島県と全国の比較

1995～2018年における年齢調整死亡率の年変化率の動向			
	病名	福島県	全国
男性	全循環器疾患	↓	↓
	心疾患	↓	↓
	脳血管疾患	↓	↓
	脳梗塞	↓	↓
	脳内出血	↓	↓
	くも膜下出血	↓	↓
	高血圧性疾患	↓ (1995-2004年) → (2004-2018年)	↓ (1995-2015年) ↑ (2015-2018年)
	糖尿病	↓	↓ (1995-2011年) → (2011-2018年)
	腎臓病 (※)	↓	↓
	肺塞栓症	→	↓ (1995-2016年) → (2016-2018年)
女性	全循環器疾患	↓	↓
	心疾患	↓	↓
	脳血管疾患	↓	↓
	脳梗塞	↓	↓
	脳内出血	↓	↓
	くも膜下出血	↓	↓
	高血圧性疾患	↓ (1995-2014年) ↑ (2014-2018年)	↓
	糖尿病	↓	↓
	腎臓病 (※)	↓	↓
	肺塞栓症	↓	↑ (1995-1999年) ↓ (1999-2016年) → (2016-2018年)

(※) 糸球体疾患・腎尿細管間質性疾患及び腎不全

↑：統計学的有意な増加あり
↓：統計学的有意な減少あり
→：統計学的有意な増減なし



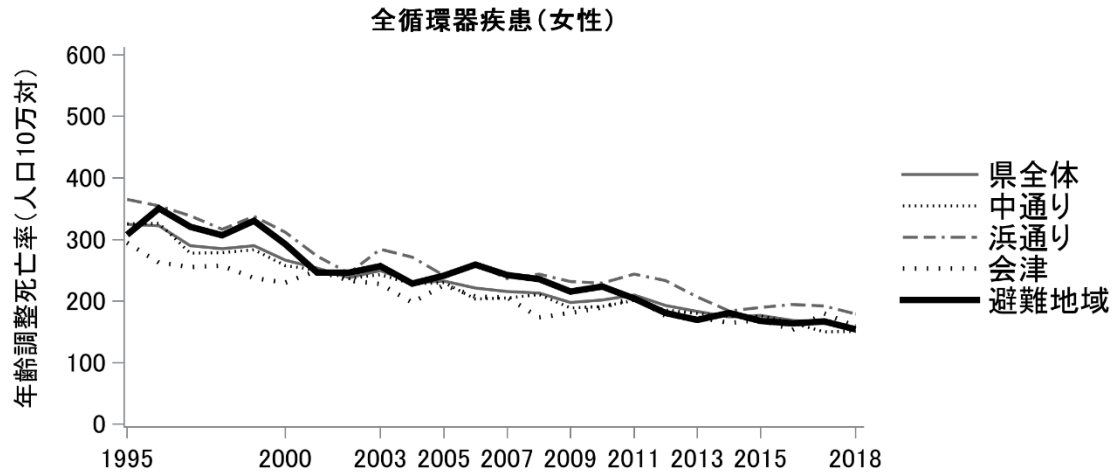
図III-1-21 40歳以上男性の全循環器疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-42 40歳以上男性の全循環器疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-2.2	(-2.5, -2.0)
中通り	-2.3	(-2.5, -2.0)
浜通り	-2.0	(-2.2, -1.7)
会津	-2.2	(-2.6, -1.8)
避難地域	-3.0	(-3.8, -2.2)

表III-1-43 40歳以上男性の全循環器疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-2.2	(-2.5, -2.0)
中通り	1995-2018	-2.3	(-2.5, -2.0)
浜通り	1995-2018	-2.0	(-2.2, -1.7)
会津	1995-2018	-2.2	(-2.6, -1.8)
避難地域	1995-2010	-2.0	(-2.7, -1.2)
	2010-2018	-4.9	(-7.0, -2.7)



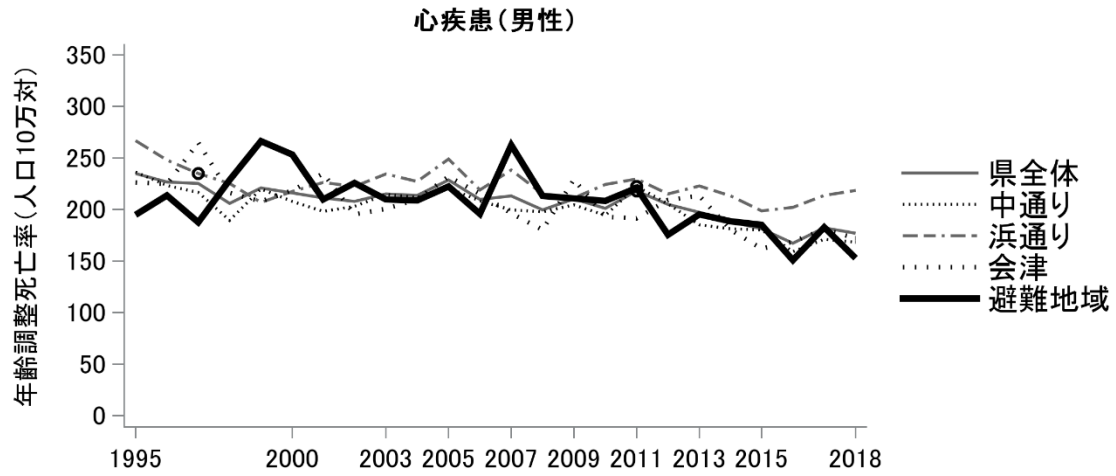
図III-1-22 40歳以上女性の全循環器疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-44 40歳以上女性の全循環器疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-3.0	(-3.2, -2.8)
中通り	-3.1	(-3.3, -2.8)
浜通り	-2.9	(-3.3, -2.5)
会津	-2.4	(-2.8, -2.1)
避難地域	-3.3	(-3.7, -2.9)

表III-1-45 40歳以上女性の全循環器疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-3.0	(-3.2, -2.8)
中通り	1995-2018	-3.1	(-3.3, -2.8)
浜通り	1995-2018	-2.9	(-3.3, -2.5)
会津	1995-2018	-2.4	(-2.8, -2.1)
避難地域	1995-2018	-3.3	(-3.7, -2.9)



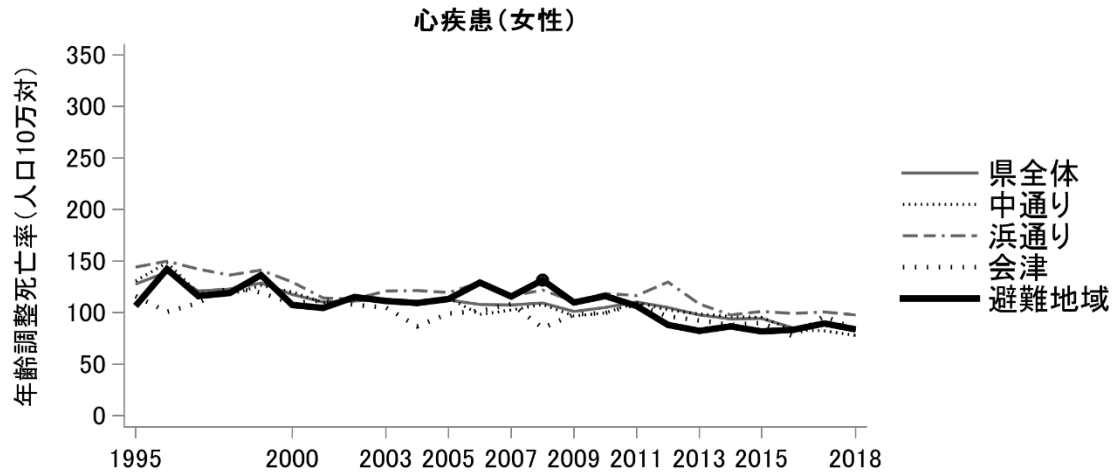
図III-1-23 40歳以上男性の心疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-46 40歳以上男性の心疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-1.2	(-1.7, -0.7)
中通り	-1.3	(-1.9, -0.6)
浜通り	-1.0	(-2.3, 0.3)
会津	-1.2	(-1.7, -0.7)
避難地域	-1.2	(-1.9, -0.5)

表III-1-47 40歳以上男性の心疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2011	-0.5	(-0.9, -0.1)
	2011-2018	-2.7	(-4.1, -1.2)
中通り	1995-2011	-0.4	(-1.0, 0.2)
	2011-2018	-3.2	(-5.0, -1.4)
浜通り	1995-1997	-7.0	(-20.6, 9.0)
	1997-2018	-0.4	(-0.8, 0.0)
会津	1995-2018	-1.2	(-1.7, -0.7)
避難地域	1995-2018	-1.2	(-1.9, -0.5)



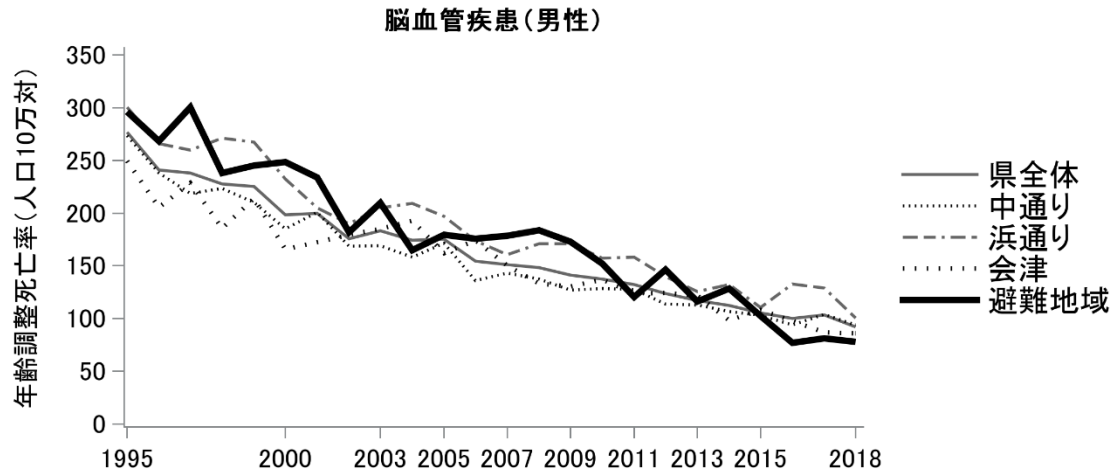
図III-1-24 40歳以上女性の心疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-48 40歳以上女性の心疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-1.7	(-2.0, -1.4)
中通り	-1.9	(-2.3, -1.5)
浜通り	-1.6	(-1.9, -1.2)
会津	-1.3	(-1.8, -0.8)
避難地域	-1.9	(-3.1, -0.8)

表III-1-49 40歳以上女性の心疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-1.7	(-2.0, -1.4)
中通り	1995-2018	-1.9	(-2.3, -1.5)
浜通り	1995-2018	-1.6	(-1.9, -1.2)
会津	1995-2018	-1.3	(-1.8, -0.8)
避難地域	1995-2008	-0.2	(-1.6, 1.2)
	2008-2018	-4.1	(-6.3, -1.9)



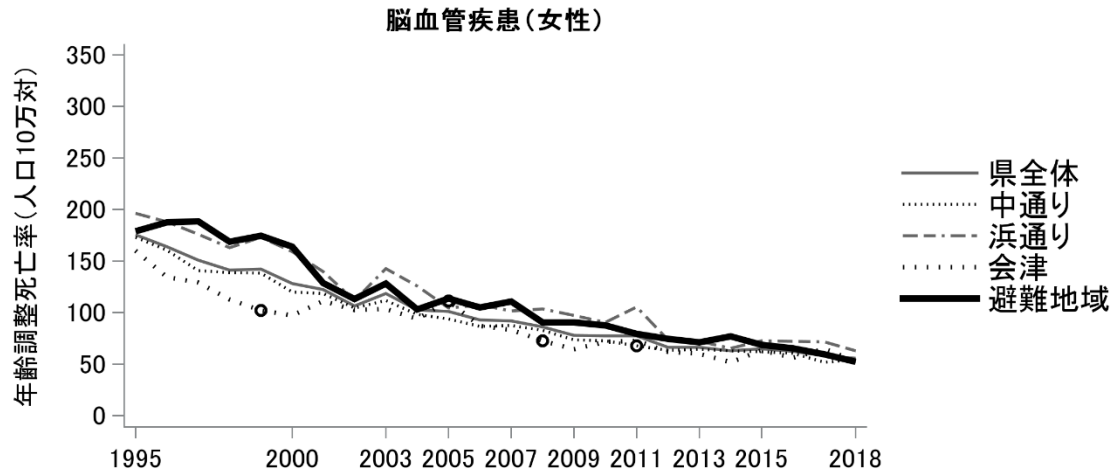
図III-1-25 40歳以上男性の脳血管疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-50 40歳以上男性の脳血管疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-4.3	(-4.5, -4.1)
中通り	-4.3	(-4.6, -4.0)
浜通り	-4.1	(-4.5, -3.7)
会津	-4.0	(-4.5, -3.4)
避難地域	-5.1	(-5.8, -4.4)

表III-1-51 40歳以上男性の脳血管疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-4.3	(-4.5, -4.1)
中通り	1995-2018	-4.3	(-4.6, -4.0)
浜通り	1995-2018	-4.1	(-4.5, -3.7)
会津	1995-2018	-4.0	(-4.5, -3.4)
避難地域	1995-2018	-5.1	(-5.8, -4.4)



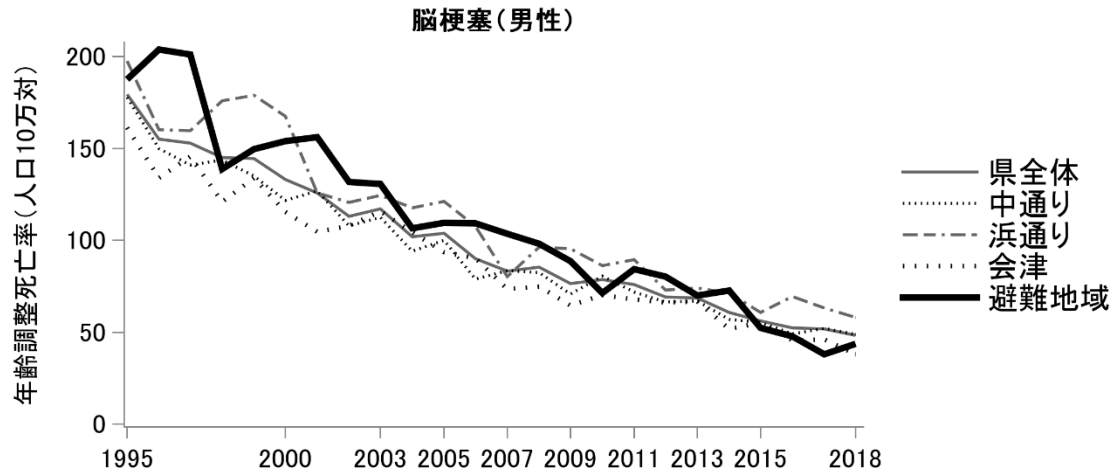
図III-1-26 40歳以上女性の脳血管疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-52 40歳以上女性の脳血管疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-4.9	(-5.2, -4.6)
中通り	-4.7	(-5.3, -4.1)
浜通り	-4.9	(-5.4, -4.4)
会津	-4.5	(-7.5, -1.4)
避難地域	-5.3	(-5.8, -4.8)

表III-1-53 40歳以上女性の脳血管疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-4.9	(-5.2, -4.6)
中通り	1995-2011	-5.5	(-5.9, -5.0)
	2011-2018	-3.1	(-5.0, -1.2)
浜通り	1995-2018	-4.9	(-5.4, -4.4)
会津	1995-1999	-10.2	(-15.4, -4.8)
	1999-2005	0.4	(-4.3, 5.3)
	2005-2008	-11.8	(-30.0, 11.1)
	2008-2018	-2.6	(-4.8, -0.4)
避難地域	1995-2018	-5.3	(-5.8, -4.8)



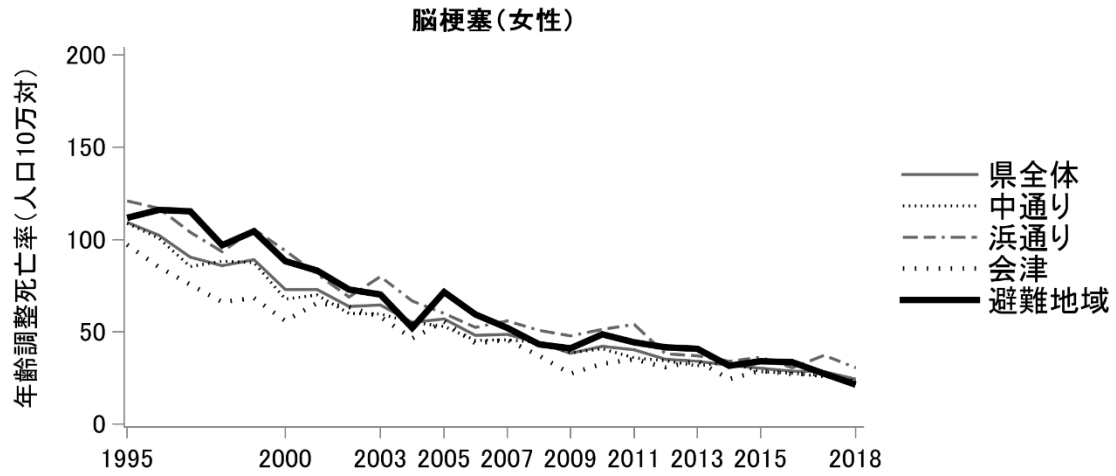
図III-1-27 40歳以上男性の脳梗塞における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-54 40歳以上男性の脳梗塞年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-5.3	(-5.6, -5.1)
中通り	-5.3	(-5.6, -4.9)
浜通り	-5.1	(-5.6, -4.6)
会津	-5.4	(-5.8, -4.9)
避難地域	-6.1	(-6.8, -5.5)

表III-1-55 40歳以上男性の脳梗塞年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-5.3	(-5.6, -5.1)
中通り	1995-2018	-5.3	(-5.6, -4.9)
浜通り	1995-2018	-5.1	(-5.6, -4.6)
会津	1995-2018	-5.4	(-5.8, -4.9)
避難地域	1995-2018	-6.1	(-6.8, -5.5)



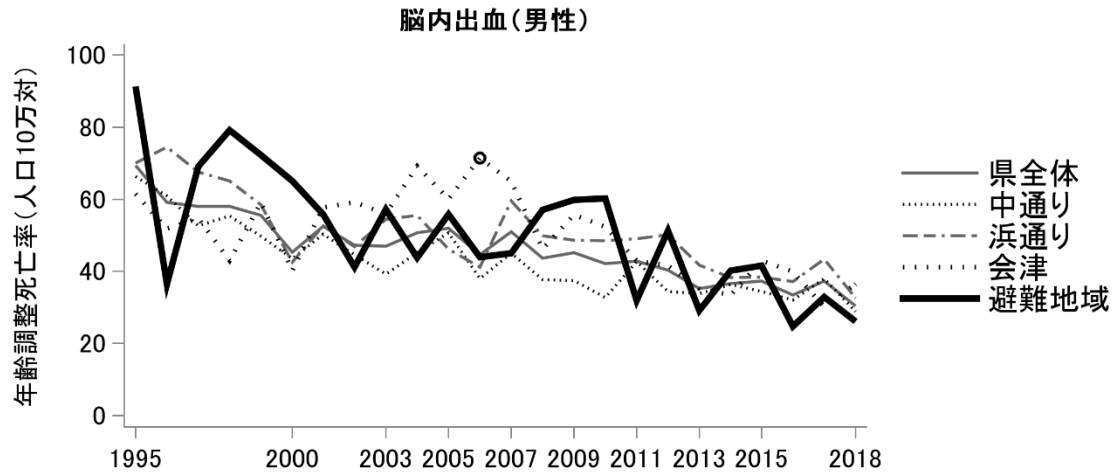
図III-1-28 40歳以上女性の脳梗塞における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-56 40歳以上女性の脳梗塞年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-6.1	(-6.4, -5.8)
中通り	-6.2	(-6.6, -5.9)
浜通り	-6.0	(-6.5, -5.4)
会津	-5.8	(-6.4, -5.1)
避難地域	-6.5	(-7.1, -5.9)

表III-1-57 40歳以上女性の脳梗塞年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-6.1	(-6.4, -5.8)
中通り	1995-2018	-6.2	(-6.6, -5.9)
浜通り	1995-2018	-6.0	(-6.5, -5.4)
会津	1995-2018	-5.8	(-6.4, -5.1)
避難地域	1995-2018	-6.5	(-7.1, -5.9)



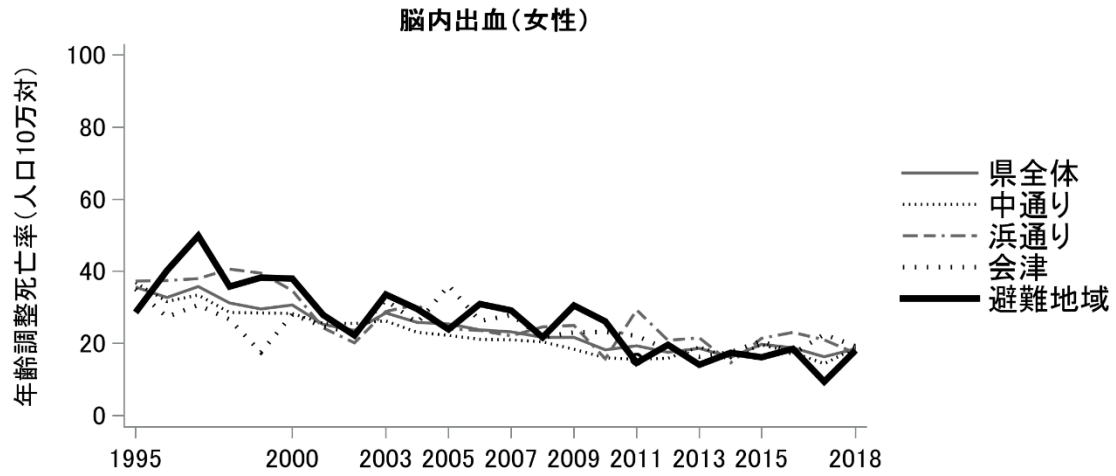
図III-1-29 40歳以上男性の脳内出血における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-58 40歳以上男性の脳内出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-2.6	(-3.1, -2.2)
中通り	-2.7	(-3.3, -2.1)
浜通り	-2.5	(-3.2, -1.8)
会津	-2.1	(-3.8, -0.4)
避難地域	-3.6	(-5.0, -2.2)

表III-1-59 40歳以上男性の脳内出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-2.6	(-3.1, -2.2)
中通り	1995-2018	-2.7	(-3.3, -2.1)
浜通り	1995-2018	-2.5	(-3.2, -1.8)
会津	1995-2006	1.9	(-0.7, 4.6)
	2006-2018	-5.7	(-8.1, -3.2)
避難地域	1995-2018	-3.6	(-5.0, -2.2)



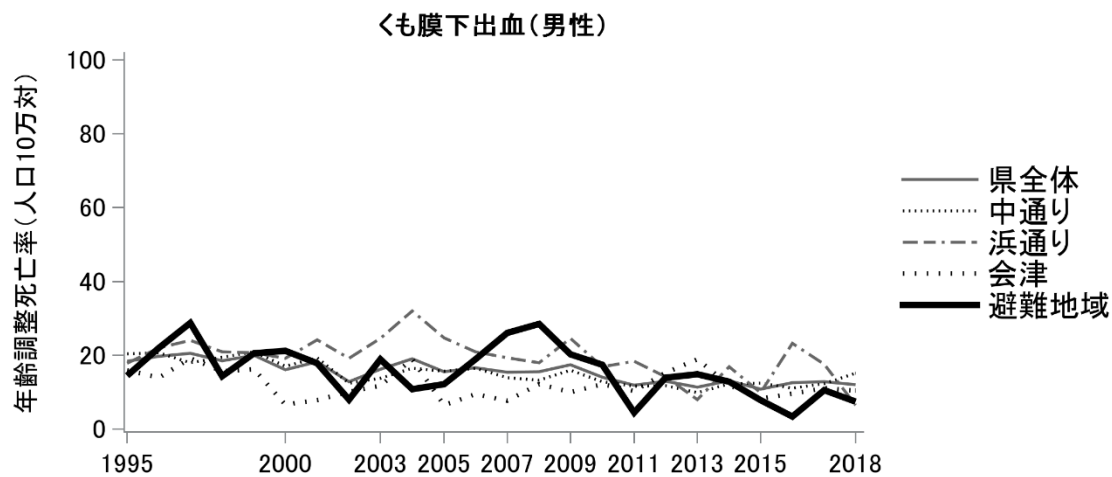
図III-1-30 40歳以上女性の脳内出血における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-60 40歳以上女性の脳内出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-3.3	(-3.8, -2.8)
中通り	-3.0	(-4.0, -2.0)
浜通り	-3.4	(-4.4, -2.3)
会津	-2.2	(-3.3, -1.1)
避難地域	-4.5	(-5.9, -3.2)

表III-1-61 40歳以上女性の脳内出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-3.3	(-3.8, -2.8)
中通り	1995-2011	-4.5	(-5.3, -3.8)
	2011-2018	0.6	(-2.5, 3.9)
浜通り	1995-2018	-3.4	(-4.4, -2.3)
会津	1995-2018	-2.2	(-3.3, -1.1)
避難地域	1995-2018	-4.5	(-5.9, -3.2)



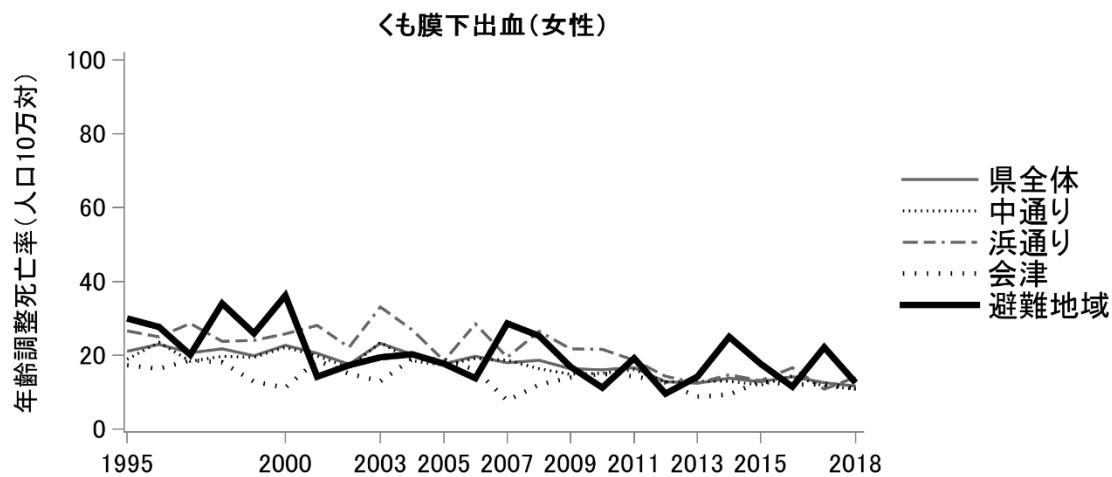
図III-1-31 40歳以上男性のくも膜下出血における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-62 40歳以上男性のくも膜下出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-2.3	(-3.0, -1.7)
中通り	-2.5	(-3.2, -1.7)
浜通り	-1.8	(-3.4, -0.1)
会津	-1.4	(-3.3, 0.5)
避難地域	-3.2	(-5.8, -0.5)

表III-1-63 40歳以上男性のくも膜下出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-2.3	(-3.0, -1.7)
中通り	1995-2018	-2.5	(-3.2, -1.7)
浜通り	1995-2018	-1.8	(-3.4, -0.1)
会津	1995-2018	-1.4	(-3.3, 0.5)
避難地域	1995-2018	-3.2	(-5.8, -0.5)



図III-1-32 40歳以上女性のくも膜下出血における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

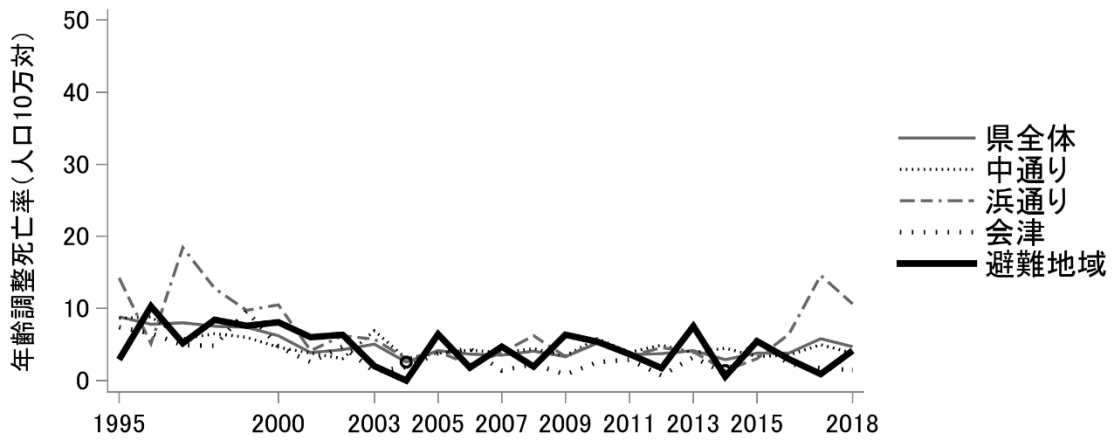
表III-1-64 40歳以上女性のくも膜下出血年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-2.7	(-3.3, -2.1)
中通り	-2.6	(-3.3, -1.9)
浜通り	-3.1	(-4.3, -1.9)
会津	-2.0	(-3.2, -0.8)
避難地域	-2.8	(-4.6, -0.9)

表III-1-65 40歳以上女性のくも膜下出血年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-2.7	(-3.3, -2.1)
中通り	1995-2018	-2.6	(-3.3, -1.9)
浜通り	1995-2018	-3.1	(-4.3, -1.9)
会津	1995-2018	-2.0	(-3.2, -0.8)
避難地域	1995-2018	-2.8	(-4.6, -0.9)

高血圧性疾患(男性)



図III-1-33 40歳以上男性の高血圧性疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-66 40歳以上男性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-3.2	(-5.2, -1.2)
中通り	-2.6	(-4.0, -1.2)
浜通り	0.4	(-6.4, 7.8)
会津	-5.8	(-8.7, -2.9)
避難地域	-4.2	(-7.1, -1.2)

表III-1-67 40歳以上男性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2004	-10.1	(-13.8, -6.2)
	2004-2018	1.5	(-0.9, 3.8)
中通り	1995-2018	-2.6	(-4.0, -1.2)
浜通り	1995-2014	-8.3	(-11.6, -4.9)
	2014-2018	54.3	(3.7, 129.8)
会津	1995-2018	-5.8	(-8.7, -2.9)
避難地域	1995-2018	-4.2	(-7.1, -1.2)

高血圧性疾患(女性)



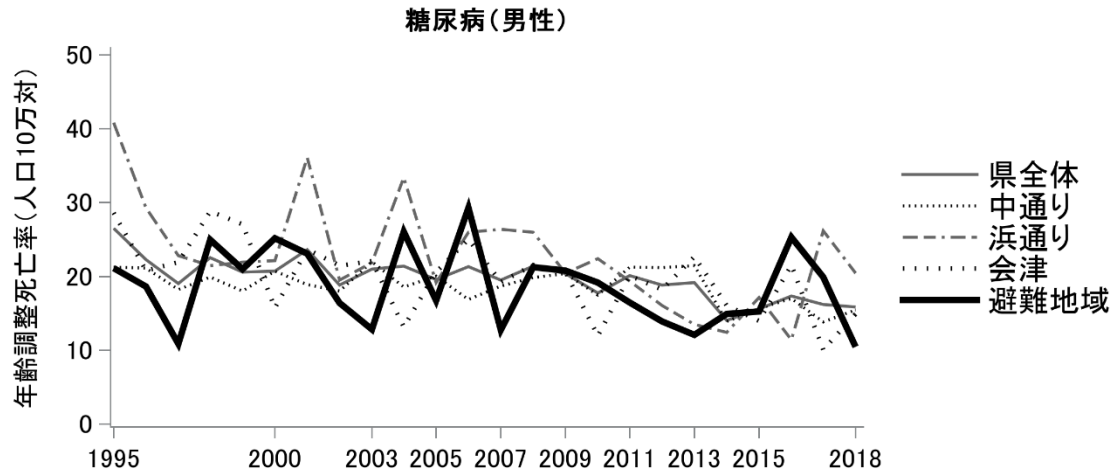
図III-1-34 40歳以上女性の高血圧性疾患における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-68 40歳以上女性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-1.6	(-6.8, 3.9)
中通り	-1.4	(-3.1, 0.3)
浜通り	-0.2	(-11.2, 12.1)
会津	-6.2	(-8.4, -3.9)
避難地域	-4.5	(-7.1, -1.9)

表III-1-69 40歳以上女性の高血圧性疾患年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2007	-9.0	(-10.8, -7.1)
	2007-2011	15.6	(-5.4, 41.3)
	2011-2014	-14.2	(-39.1, 21.0)
	2014-2018	17.3	(6.6, 29.1)
中通り	1995-2018	-1.4	(-3.1, 0.3)
浜通り	1995-2008	-11.8	(-15.0, -8.4)
	2008-2011	43.6	(-30.1, 195.0)
	2011-2014	-19.2	(-56.1, 48.5)
	2014-2018	32.6	(12.3, 56.5)
会津	1995-2018	-6.2	(-8.4, -3.9)
避難地域	1995-2018	-4.5	(-7.1, -1.9)



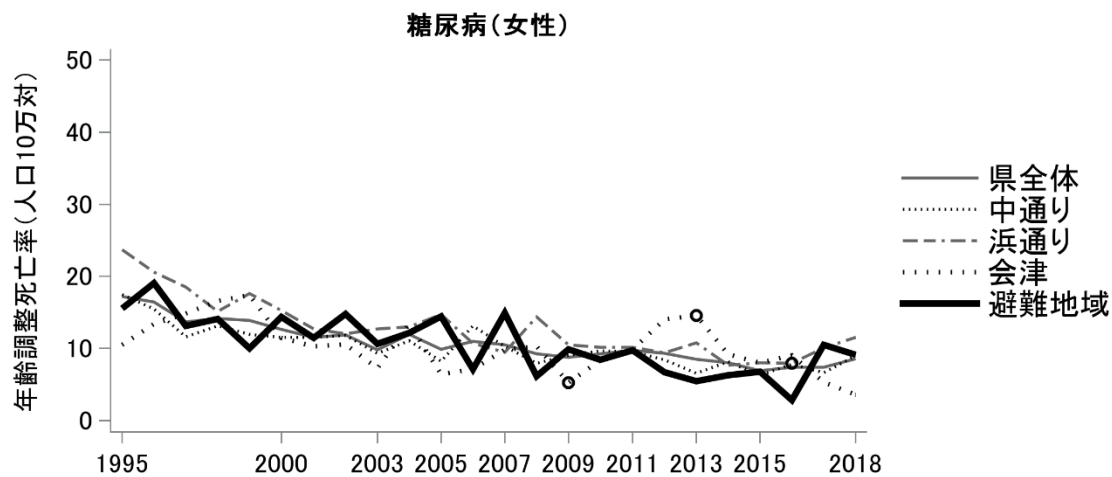
図III-1-35 40歳以上男性の糖尿病における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-70 40歳以上男性の糖尿病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-1.6	(-2.1, -1.0)
中通り	-0.9	(-1.7, -0.2)
浜通り	-2.5	(-4.0, -1.0)
会津	-2.1	(-3.4, -0.8)
避難地域	-1.4	(-3.1, 0.4)

表III-1-71 40歳以上男性の糖尿病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-1.6	(-2.1, -1.0)
中通り	1995-2018	-0.9	(-1.7, -0.2)
浜通り	1995-2018	-2.5	(-4.0, -1.0)
会津	1995-2018	-2.1	(-3.4, -0.8)
避難地域	1995-2018	-1.4	(-3.1, 0.4)



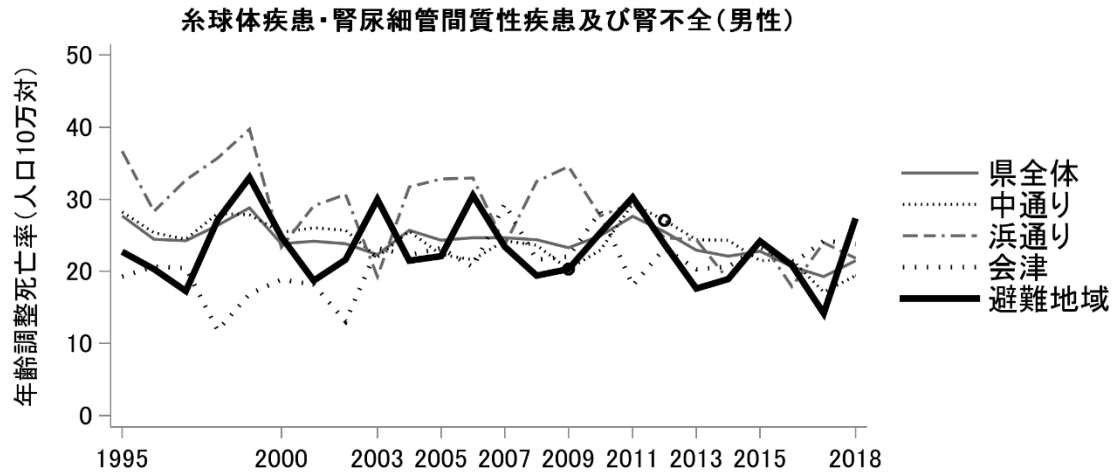
図III-1-36 40歳以上女性の糖尿病における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-72 40歳以上女性の糖尿病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-3.3	(-3.8, -2.9)
中通り	-3.2	(-4.0, -2.3)
浜通り	-2.3	(-5.7, 1.3)
会津	-5.6	(-13.0, 2.4)
避難地域	-4.3	(-5.9, -2.6)

表III-1-73 40歳以上女性の糖尿病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-3.3	(-3.8, -2.9)
中通り	1995-2018	-3.2	(-4.0, -2.3)
浜通り	1995-2016	-4.4	(-5.3, -3.4)
	2016-2018	23.0	(-19.4, 87.5)
会津	1995-2009	-4.9	(-8.2, -1.6)
	2009-2013	17.2	(-23.4, 79.2)
	2013-2018	-22.2	(-36.1, -5.4)
避難地域	1995-2018	-4.3	(-5.9, -2.6)



図III-1-37 40歳以上男性の腎臓病における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-74 40歳以上男性の腎臓病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-0.8	(-1.3, -0.4)
中通り	-1.9	(-4.2, 0.5)
浜通り	-1.9	(-3.0, -0.9)
会津	1.2	(0.1, 2.2)
避難地域	-0.6	(-1.9, 0.7)

表III-1-75 40歳以上男性の腎臓病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-0.8	(-1.3, -0.4)
中通り	1995-2009	-1.6	(-2.6, -0.6)
	2009-2012	7.9	(-10.0, 29.4)
	2012-2018	-7.1	(-10.0, -4.1)
浜通り	1995-2018	-1.9	(-3.0, -0.9)
会津	1995-2018	1.2	(0.1, 2.2)
避難地域	1995-2018	-0.6	(-1.9, 0.7)

糸球体疾患・腎尿細管間質性疾患及び腎不全(女性)



図III-1-38 40歳以上女性の腎臓病における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

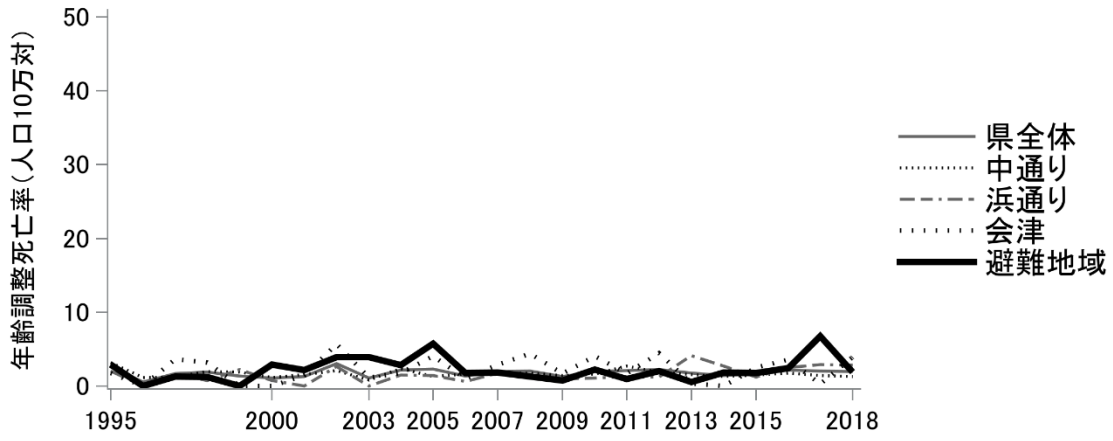
表III-1-76 40歳以上女性の腎臓病年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-1.7	(-2.3, -1.1)
中通り	-1.3	(-2.0, -0.6)
浜通り	-3.1	(-4.1, -2.1)
会津	-1.5	(-2.8, -0.2)
避難地域	-1.8	(-3.2, -0.5)

表III-1-77 40歳以上女性の腎臓病年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-1.7	(-2.3, -1.1)
中通り	1995-2018	-1.3	(-2.0, -0.6)
浜通り	1995-2018	-3.1	(-4.1, -2.1)
会津	1995-2018	-1.5	(-2.8, -0.2)
避難地域	1995-2018	-1.8	(-3.2, -0.5)

肺塞栓(男性)



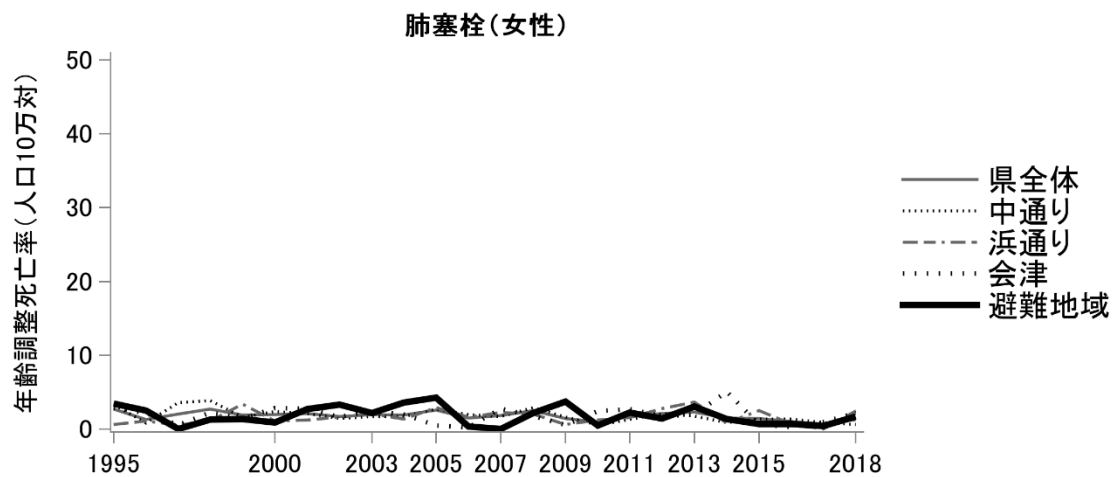
図III-1-39 40歳以上男性の肺塞栓における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-78 40歳以上男性の肺塞栓年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	0.3	(-1.5, 2.1)
中通り	-1.0	(-2.7, 0.8)
浜通り	2.9	(0.1, 5.8)
会津	-1.4	(-5.5, 2.8)
避難地域	-0.8	(-4.8, 3.4)

表III-1-79 40歳以上男性の肺塞栓年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	0.3	(-1.5, 2.1)
中通り	1995-2018	-1.0	(-2.7, 0.8)
浜通り	1995-2018	2.9	(0.1, 5.8)
会津	1995-2018	-1.4	(-5.5, 2.8)
避難地域	1995-2018	-0.8	(-4.8, 3.4)



図III-1-40 40歳以上女性の肺塞栓における福島県内4地域別・年齢調整死亡率

表III-1-80 40歳以上女性の肺塞栓年齢調整死亡率の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
県全体	-2.4	(-4.0, -0.8)
中通り	-5.0	(-7.3, -2.5)
浜通り	0.5	(-3.1, 4.4)
会津	-1.9	(-5.8, 2.1)
避難地域	-4.3	(-8.3, -0.2)

表III-1-81 40歳以上女性の肺塞栓年齢調整死亡率の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
県全体	1995-2018	-2.4	(-4.0, -0.8)
中通り	1995-2018	-5.0	(-7.3, -2.5)
浜通り	1995-2018	0.5	(-3.1, 4.4)
会津	1995-2018	-1.9	(-5.8, 2.1)
避難地域	1995-2018	-4.3	(-8.3, -0.2)

表III-1-82 循環器疾患の年齢調整死亡率の推移における福島県内の避難地域と県全体との比較

1995～2018年における年齢調整死亡率の年変化率の動向			
	病名	避難地域	福島県全体
男性	全循環器疾患	↓	↓
	心疾患	↓	↓
	脳血管疾患	↓	↓
	脳梗塞	↓	↓
	脳内出血	↓	↓
	くも膜下出血	↓	↓
	高血圧性疾患	↓	↓ (1995-2004年) → (2004-2018年)
	糖尿病	→	↓
	腎臓病 (※)	→	↓
	肺塞栓症	→	→
女性	全循環器疾患	↓	↓
	心疾患	→ (1995-2008年) ↓ (2008-2018年)	↓
	脳血管疾患	↓	↓
	脳梗塞	↓	↓
	脳内出血	↓	↓
	くも膜下出血	↓	↓
	高血圧性疾患	↓	↓ (1995-2007年) → (2005-2014年) ↑ (2014-2018年)
	糖尿病	↓	↓
	腎臓病 (※)	↓	↓
	肺塞栓症	↓	↓

(※) 糸球体疾患・腎尿細管間質性疾患及び腎不全

↑：統計学的有意な増加あり
↓：統計学的有意な減少あり
→：統計学的有意な増減なし

表III-1-83 循環器疾患のうち比較的死亡率が少ない疾患における
震災発生年（2011年）の男女別都道府県別の40歳以上の人口および
年齢調整死亡率と県間差に関する検出力

	人口	年齢調整死亡率（人口10万対）					
		脳内出血	くも膜下 出血	高血圧 性疾患	糖尿病	腎臓病	肺塞栓
男性							
全国	25,937,434	37.6	11.2	4.8	15.6	23.0	1.6
岩手	376,519	67.3	13.7	3.9	22.3	24.4	2.2
宮城	613,490	52.4	17.9	4.5	16.2	25.5	1.3
山形	330,703	45.9	14.2	2.2	13.2	28.0	1.2
福島	559,475	42.9	11.9	3.6	20.1	27.6	2.1
茨城	820,522	44.8	17.8	3.7	18.3	22.9	2.2
栃木	545,861	46.6	18.8	2.4	16.9	25.4	1.6
群馬	549,583	37.6	10.6	10.5	21.2	24.8	1.4
埼玉	1,939,492	37.8	13.8	4.0	15.3	22.2	1.9
千葉	1,676,006	35.8	9.9	6.9	15.7	21.8	1.8
新潟	666,331	51.1	11.8	4.6	13.7	16.9	1.1
検出力、%	-	100.0	100.0	100.0	98.97	96.1	35.2
女性							
全国	29,466,869	17.6	12.3	3.3	7.4	13.8	1.6
岩手	441,772	30.2	18.6	1.8	7.9	13.5	0.7
宮城	695,103	23.6	15.9	3.2	8.2	14.3	1.7
山形	384,809	21.5	13.8	2.7	6.2	14.0	1.6
福島	636,108	19.3	16.6	4.4	9.8	12.7	1.7
茨城	873,346	20.3	17.4	3.1	10.5	12.0	1.1
栃木	588,905	25.5	19.1	3.0	8.8	12.9	1.9
群馬	602,137	17.8	15.7	6.1	9.5	13.0	1.7
埼玉	2,005,384	18.3	14.7	2.6	7.4	14.1	1.5
千葉	1,758,030	17.0	14.7	5.0	8.5	12.5	2.1
新潟	763,092	19.2	14.3	4.3	7.7	12.0	1.2
検出力、%	-	100.0	100.0	99.5	89.4	40.2	48.4

表III-1-84 循環器疾患のうち比較的死亡率が少ない疾患における
 震災発生年（2011年）の男女別福島県内4地域別の40歳以上の人口および
 年齢調整死亡率と地域差に関する検出力

	人口	年齢調整死亡率（人口10万対）					
		脳内出血	くも膜下 出血	高血圧 性疾患	糖尿病	腎臓病	肺塞栓
男性							
県全体	559,475	42.9	11.9	3.6	20.1	27.6	2.1
中通り	306,732	42.7	11.6	4.0	21.3	29.3	2.7
浜通り	107,831	49.1	18.3	3.4	19.4	29.5	1.3
会津	85,352	42.9	10.2	2.9	20.1	18.1	1.7
避難地域	59,560	31.9	4.5	3.7	16.5	30.3	1.0
検出力、%	-	22.6	54.4	6.3	8.4	30.7	13.4
女性							
県全体	636,108	19.3	16.6	4.4	9.8	12.7	1.7
中通り	345,712	15.6	16.0	4.9	9.5	12.6	1.3
浜通り	122,939	29.3	18.6	5.9	10.1	14.1	1.6
会津	100,943	22.2	14.3	2.6	9.9	10.2	2.7
避難地域	66,514	14.6	19.2	3.0	9.8	14.5	2.2
検出力、%	-	68.4	10.2	17.6	5.2	9.9	10.5

2. 循環器疾患の危険因子の動向把握

循環器疾患の危険因子として、喫煙および飲酒、多量飲酒、運動習慣がない者、睡眠不足の年齢調整割合について、まずは男女別都道府県別の結果を以下に述べる。

喫煙の年齢調整割合の動向について、男性の結果を図III-2-1、表III-2-1、表III-2-2に、女性の結果を図III-2-2、表III-2-3、表III-2-4に示した。男性では、福島県は震災発生年2011年の変曲点を境に有意な減少から有意なやや増加に転じた。その他の近隣9県並びに全国も傾向は同様で、2010～2012年の間の変曲点を境に有意な減少から減少幅の縮小や横ばいあるいは有意なやや増加に転じた。女性も男性と同様の傾向が認められ、福島県では、2010年の変曲点を境に横ばいから有意な増加に転じた。全国を初め、過半数の地域が福島県と同様に、2010～2011年の間に変曲点が存在し、変曲点以降は減少幅の縮小あるいは有意な増加を示した。変曲点が存在しなかった地域は、山形県、栃木県、埼玉県および千葉県であった。山形県、栃木県、埼玉県は全期間を通じて有意な増加またはやや増加を示し、千葉県は横ばいで推移した。岩手県は、他の地域とは異なり、2015年の変曲点を境に有意かつ大幅な増加から横ばいに転じた。

飲酒について、男性の結果を図III-2-3、表III-2-5、表III-2-6に、女性の結果を図III-2-4、表III-2-7、表III-2-8に示した。男性では、福島県は全期間を通じて有意なやや減少を示し、宮城県と埼玉県を除く近隣7県と全国も同様の傾向を示した。宮城県は2012年、埼玉県は2010年の変曲点を境に、横ばいから有意なやや減少に転じた。平均年変化率は全て有意にやや減少していた。女性は男性とは異なり、福島県は全期間を通じて有意なやや増加を示し、茨城県と群馬県、埼玉県を除く近隣6県と全国も同様の傾向を示した。変曲点を認めた地域のうち、宮城県と新潟県は変曲点の前後ともに有意な増加あるいはやや増加を示した。茨城県と群馬県は震災前の2010年に変曲点が存在し、茨城県は変曲点を境に増加傾向から有意なやや増加に転じ、群馬県は有意な減少から有意なやや増加に転じた。埼玉県は2014年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じた。平均年変化率は横ばいだった群馬県を除き、いずれも有意にやや増加していた。

飲酒者のうち1日3合以上の多量飲酒者の割合について、男性の結果を図III-2-5、表III-2-9、表III-2-10に、女性の結果を図III-2-6、表III-2-11、表III-2-12に示した。男性では、福島県は2015年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じたが、平均年変化率は有意な増加を示した。近隣9県は、横ばいで推移した山形県を除き、いずれも全期間を通じて有意な増加あるいはやや増加を示した。全国では、2010年の変曲点を境に、横ばいから有意なやや増加に転じた。なお、福島県は全国並びに近隣9県よりも低い割合で推移していた。女性では、福島県は全期間を通じて有意に増加したが、男性と同様に、他の地域よりも比較的低い割合で推移していた。全国並びに栃木県、群馬県、埼玉県、新潟県では、福島県と同様に全期間を通じて有意な増加を示し、千葉県では震災前の2010年の変曲点を境に減少傾向から有意な増加に転じていた。岩手県、宮城県、山形県、茨城県は全期間を通じて横ばいで推移しており、男性と比べて横ばいを示す地域が多かった。

運動習慣がない者の割合について、男性の結果を図III-2-7、表III-2-13、表III-2-14に、女性の結果を図III-2-8、表III-2-15、表III-2-16に示した。男性では、福島県は全期間を通じて有意にやや増加した。全国並びに岩手県、宮城県、茨城県、千葉県においても福島県と同様の傾向が認められた。山形県並びに栃木県、群馬県、埼玉県、新潟県において変曲点が認められたが、いずれの地域も福島県の傾向と大きな違いはなかった。女性も男性と同様に、福島県では全期間を通じて有意なやや増加を示した。山形県並びに栃木県、群馬県、埼玉県において変曲点を認めたが、福島県の傾向と大きな違いはなかった。その他の地域も福島県と同様に、有意なやや増加を示した。

睡眠不足の割合については、男性の結果を図III-2-9、表III-2-17、表III-2-18に、女性の結果を図III-2-10、表III-2-19、表III-2-20に示した。男性では、福島県は全期間を通じて有意なやや増加を示した。全国並びに宮城県、群馬県、埼玉県、千葉県も同様の傾向を示した。山形県や茨城県は、全期間を通じて横ばいで推移した。岩手県は2016年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じ、栃木県は2010年、新潟県は2015年の変曲点を境に、それぞれ横ばいから有意な増加に転じる等、地域によって推移の仕方に違いが認められた。一方、平均年変化率は横ばいだった山形県と茨城県を除き、いずれも有意にやや増加していた。女性では、福島県は2016年の変曲点を境に有意なやや増加から横ばいに転じた。が、平均年変化率は有意なやや増加を示した。山形県は2013年の変曲点を境に減少傾向から増加傾向に転じ、栃木県と新潟県は変曲点を境に横ばいから有意な増加に転じた。千葉県は全期間を通じて横ばいで推移したが、その他の地域は有意なやや増加を示した。平均年変化率は、横ばいだった山形県と千葉県を除き、いずれも有意にやや増加していた。

次に、男女別の危険因子の年齢調整割合について、特定健診受診者の年齢の中央値で60歳未満（40～59歳）と60歳以上（60～74歳）に層別化した結果を以下に述べる。

男性の喫煙について、60歳未満の結果を図III-2-11、表III-2-21、表III-2-22に、60歳以上の結果を図III-2-12、表III-2-23、表III-2-24に示した。60歳未満では、男性全体の結果と同様に、福島県では2011年の変曲点を境に有意な減少から横ばいに転じた。全国並びに近隣9県においても、福島県と同様に、2010～2011年に変曲点が認められ、それを境に減少傾向または有意な減少から減少幅の縮小あるいは横ばいに転じた。60歳以上では、福島県は2011年の変曲点を境に有意な減少から有意なやや増加に転じた。この傾向は、全国並びに近隣9県にも同様に認められた。近年は、60歳未満同様60歳以上においても福島県の喫煙率は全体の中で上位を占めるようになった。

女性の喫煙について、60歳未満の結果を図III-2-13、表III-2-25、表III-2-26に、60歳以上の結果を図III-2-14、表III-2-27、表III-2-28に示した。60歳未満では、福島県では2010年の変曲点を境に横ばいから有意な増加に転じた。同様の傾向は茨城県においても認められたが、福島県の2010年以降の年変化率は他の地域よりも大きく、他の地域よりも喫煙率が高くなり、近年では全体の中で最上位を占めていた。全国は2011年の変曲点を境に有意な減少から横ばい、岩手県は2015年、山形県は2016年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じた。その他の地域では、全期間を通じて有意なやや増加を示した。60歳以上では、女性全体の結果と同様に、2011年頃に変曲点が存在する地域が多く存在し、福島県では2011年の変曲点を境に横ばいから有意な増加に転じた。福島県と同じく2011年に変曲点がある全国や山形県、茨城県、埼玉県、新潟県および2015年に変曲点がある栃木県も同様の傾向を示した。岩手県と宮城県では、全期間を通じて有意な増加を示した。

男性の飲酒について、60歳未満の結果を図III-2-15、表III-2-29、表III-2-30に、60歳以上の結果を図III-2-16、表III-2-31、表III-2-32に示した。60歳未満では、福島県は全期間を通じて有意なやや減少を示し、岩手県や宮城県、山形県、群馬県では変曲点が認められたが変曲点の前後で傾向に変わりは無く、全国並びに近隣9県いずれもほぼ同様の傾向を示した。60歳以上では、福島県は全期間を通じて横ばいで推移した。それ以外の地域では、全期間を通じて有意なやや増加を示した岩手県と横ばいだった山形県を除き、全期間あるいは変曲点以降有意にやや減少していた。

女性の飲酒について、60歳未満の結果を図III-2-17、表III-2-33、表III-2-34に、60歳以上の結果を図III-2-18、表III-2-35、表III-2-36に示した。60歳未満では、福島県は2010年の変曲点を境に増加傾向から有意なやや増加となった。同じく2010年に変曲点が見られた茨城県は増加傾向から横ばいに、震災年より後に変曲点が見られた全国、宮城県、埼玉県、千葉県、新潟県は有意なやや増加

から横ばいに転じた。岩手県、山形県、栃木県、群馬県は全期間を通じて有意にやや増加していた。平均年変化率は全て有意にやや増加していた。60歳以上では、福島県は全期間を通じて有意な増加を示し、宮城県と茨城県、新潟県も同様の傾向を示した。これら4地域以外は変曲点が存在し、変曲点以降はいずれも有意な増加を示した。平均年変化率は横ばいだった栃木県と群馬県を除き、いずれも有意に増加していた。

男性の多量飲酒について、60歳未満の結果を図III-2-19、表III-2-37、表III-2-38に、60歳以上の結果を図III-2-20、表III-2-39、表III-2-40に示した。60歳未満では、福島県は2015年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じたが、男性全体の結果と同様に、全期間を通じて他の地域よりも低い割合で推移した。全国は2010年の変曲点を境に減少傾向から有意なやや増加に転じた。それ以外では、全期間を通じて横ばいだった山形県と新潟県を除き、いずれも全期間を通じて有意にやや増加していた。60歳以上では、福島県は全期間を通じて有意な増加を示したが、60歳未満同様、他の地域よりも低い割合で推移した。山形県と群馬県は全期間を通じて横ばいで推移したが、その他の地域の平均年変化率は有意な増加を示した。

女性の多量飲酒について、60歳未満の結果を図III-2-21、表III-2-41、表III-2-42に、60歳以上の結果を図III-2-22、表III-2-43、表III-2-44に示した。60歳未満では、福島県は全期間を通じて有意な増加を示し、前半は他の地域よりも低い割合で推移したが後半は中位に上昇した。福島県同様、全期間を通じて栃木県、埼玉県、新潟県は有意な増加を、全国、茨城県、群馬県は有意なやや増加を示した。千葉県は、2010年の変曲点を境に減少傾向から有意な増加に転じ、岩手県、宮城県、山形県は、全期間を通じて横ばいで推移した。60歳以上では、福島県は全期間を通じて増加傾向を示した。栃木県、埼玉県、千葉県は全期間を通じて有意な増加を示したが、その他の地域では、60歳未満とは異なり、横ばいや減少傾向を示す地域が多く、山形県では有意に減少していた。

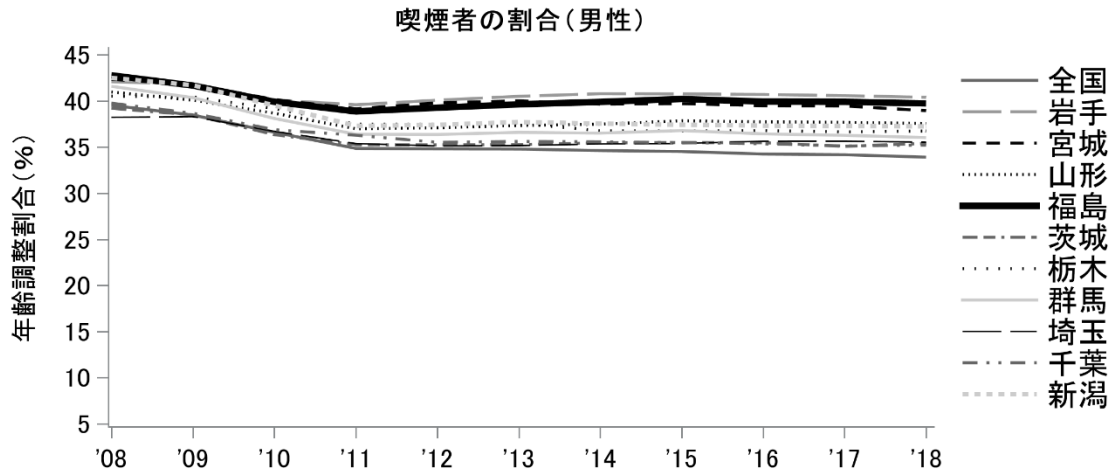
男性の運動習慣がない者に割合について、60歳未満の結果を図III-2-23、表III-2-43、表III-2-44に、60歳以上の結果を図III-2-24、表III-2-45、表III-2-46に示した。60歳未満では、福島県は全期間を通じて横ばいで推移した。福島県以外の地域でも、岩手県、宮城県、山形県で2012年の変曲点を境に多少変動が認められたが、福島県同様、全期間を通じて横ばいで推移していたところが多かった。60歳以上では、福島県は2010年の変曲点を境に、横ばいから有意なやや増加に転じた。千葉県も同様で、群馬県、埼玉県は変曲点を境に横ばいから有意な増加に転じた。また、全国は変曲点前後ともに有意にやや増加、栃木県は変曲点を境に有意な減少から有意なやや増加、岩手県、宮城県、茨城県、新潟県は全期間を通じて有意なやや増加と、ほとんどが増加の方向にあったが、山形県だけは2012年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じていた。なお、平均年変化率は全て有意にやや増加していた。

女性の運動習慣がない者の割合について、60歳未満の結果を図III-2-25、表III-2-49、表III-2-50に、60歳以上の結果を図III-2-26、表III-2-51、表III-2-52に示した。60歳未満では、福島県は全期間を通じて有意なやや増加を示した。2010年の変曲点を境に横ばいから有意なやや増加に転じた埼玉県も含め、福島県以外の多くの地域が増加の方向にあったが、全国は変曲点を境に有意なやや増加から横ばい、山形県は変曲点前後ともに横ばいで推移していた。60歳以上では、福島県では全期間を通じて有意なやや増加を示した。福島県以外の地域でも近年有意にやや増加しているところが多かったが、山形県は2012年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じていた。

男性の睡眠不足の割合について、60歳未満の結果を図III-2-27、表III-2-53、表III-2-54に、60歳以上の結果を図III-2-28、表III-2-55、表III-2-56に示した。60歳未満では、福島県は全期間を通じて有

意なやや増加を示した。福島県以外の地域でも、同様の推移を示すところが多かったが、茨城県では全期間を通じて横ばいを示し、岩手県は2016年の変曲点を境に有意なやや増加から横ばいに転じ、山形県は全期間を通じて唯一有意にやや減少していた。60歳以上では、福島県は全期間を通じて有意な増加を示した。福島県以外の地域でも、近年増加の方向にある地域がほとんどであったが、千葉県のみ全期間を通じて横ばいで推移していた。

女性の睡眠不足の割合について、60歳未満の結果を図III-2-29、表III-2-57、表III-2-58に、60歳以上の結果を図III-2-30、表III-2-59、表III-2-60に示した。福島県では、2016年の変曲点を境に有意な増加から横ばいに転じたが、平均年変化率は有意なやや増加を示した。一方、福島県以外の地域では、全期間を通じて有意なやや増加を示すところが多かったが、山形県は2013年の変曲点を境に減少傾向から横ばいに転じ、千葉県は全期間を通じて横ばいで推移していた。60歳以上では、福島県は全期間を通じて有意な増加を示した。福島県以外の地域でも近年増加の方向にあるところが多かったが、千葉県と新潟県は、全期間を通じて横ばいで推移していた。



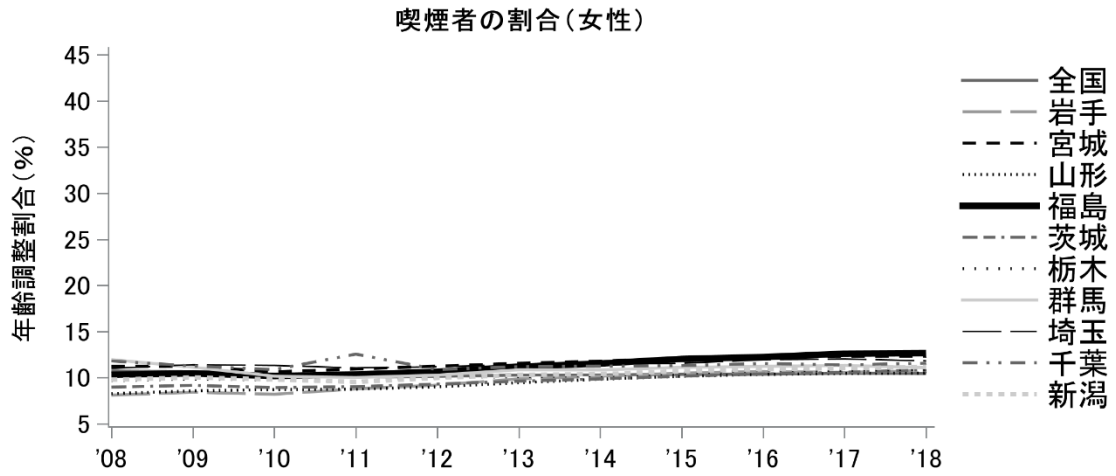
図III-2-1 男性健診受診者の喫煙の都道府県別・年齢調整割合

表III-2-1 男性健診受診者の喫煙の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-1.6	(-1.8, -1.4)
岩手	-0.4	(-1.0, 0.2)
宮城	-0.7	(-1.1, -0.4)
山形	-0.9	(-1.1, -0.6)
福島	-0.6	(-1.0, -0.3)
茨城	-1.1	(-1.5, -0.7)
栃木	-1.2	(-1.6, -0.8)
群馬	-1.4	(-1.8, -1.0)
埼玉	-0.8	(-1.2, -0.4)
千葉	-1.2	(-1.4, -1.0)
新潟	-1.4	(-1.7, -1.1)

表III-2-2 男性健診受診者の喫煙の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2011	-4.2	(-4.9, -3.4)
	2011-2018	-0.4	(-0.6, -0.2)
岩手	2008-2010	-2.7	(-5.9, 0.6)
	2010-2018	0.2	(-0.1, 0.5)
宮城	2008-2011	-2.2	(-3.3, -1.1)
	2011-2018	-0.1	(-0.4, 0.1)
山形	2008-2011	-3.4	(-4.3, -2.4)
	2011-2018	0.2	(0.0, 0.5)
福島	2008-2011	-2.9	(-4.1, -1.6)
	2011-2018	0.3	(0.0, 0.7)
茨城	2008-2011	-3.7	(-5.0, -2.3)
	2011-2018	0.0	(-0.3, 0.4)
栃木	2008-2011	-2.9	(-4.3, -1.4)
	2011-2018	-0.4	(-0.8, -0.1)
群馬	2008-2011	-4.3	(-5.6, -3.1)
	2011-2018	-0.1	(-0.4, 0.2)
埼玉	2008-2012	-2.4	(-3.4, -1.3)
	2012-2018	0.3	(-0.2, 0.8)
千葉	2008-2011	-3.4	(-4.1, -2.7)
	2011-2018	-0.3	(-0.5, -0.1)
新潟	2008-2011	-4.3	(-5.4, -3.2)
	2011-2018	-0.1	(-0.4, 0.2)



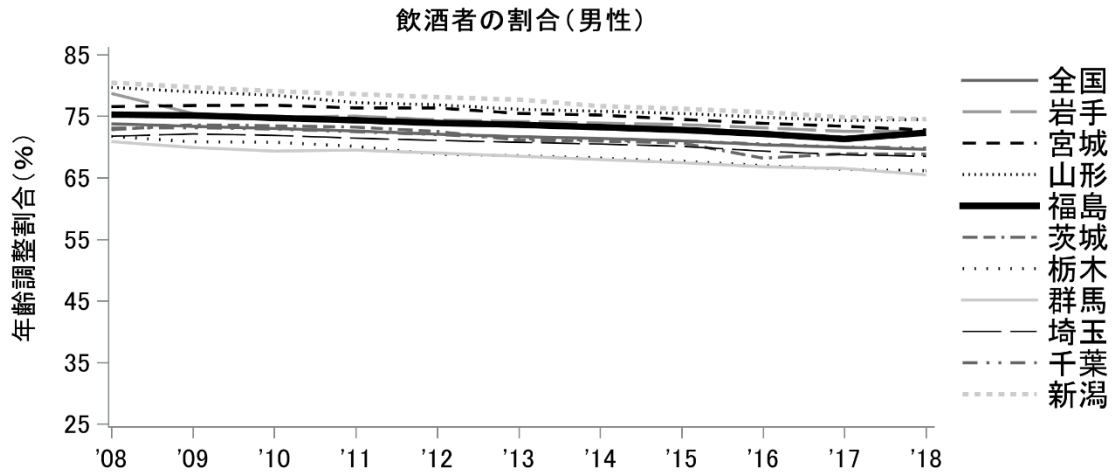
図III-2-2 女性健診受診者の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-3 女性健診受診者の喫煙の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.3	(-0.6, 0.1)
岩手	3.1	(2.0, 4.2)
宮城	1.1	(0.1, 2.0)
山形	2.6	(2.3, 3.0)
福島	2.2	(1.2, 3.2)
茨城	1.9	(1.4, 2.4)
栃木	1.4	(1.0, 1.7)
群馬	-0.5	(-1.9, 0.9)
埼玉	0.8	(0.5, 1.1)
千葉	-0.1	(-1.0, 0.9)
新潟	1.3	(0.8, 1.8)

表III-2-4 女性健診受診者の喫煙の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2011	-2.1	(-3.2, -0.9)
	2011-2018	0.5	(0.3, 0.8)
岩手	2008-2015	4.2	(3.0, 5.4)
	2015-2018	0.7	(-2.8, 4.2)
宮城	2008-2010	-2	(-7.1, 3.4)
	2010-2018	1.8	(1.3, 2.3)
山形	2008-2018	2.6	(2.3, 3.0)
福島	2008-2010	-1.0	(-6.6, 4.8)
	2010-2018	3.0	(2.4, 3.6)
茨城	2008-2011	0.2	(-1.5, 2.0)
	2011-2018	2.7	(2.3, 3.0)
栃木	2008-2018	1.4	(1.0, 1.7)
群馬	2008-2010	-8.0	(-15.3, -0.1)
	2010-2018	1.5	(0.6, 2.3)
埼玉	2008-2018	0.8	(0.5, 1.1)
千葉	2008-2018	-0.1	(-1.0, 0.9)
新潟	2008-2011	-0.4	(-2.4, 1.5)
	2011-2018	2.1	(1.6, 2.5)



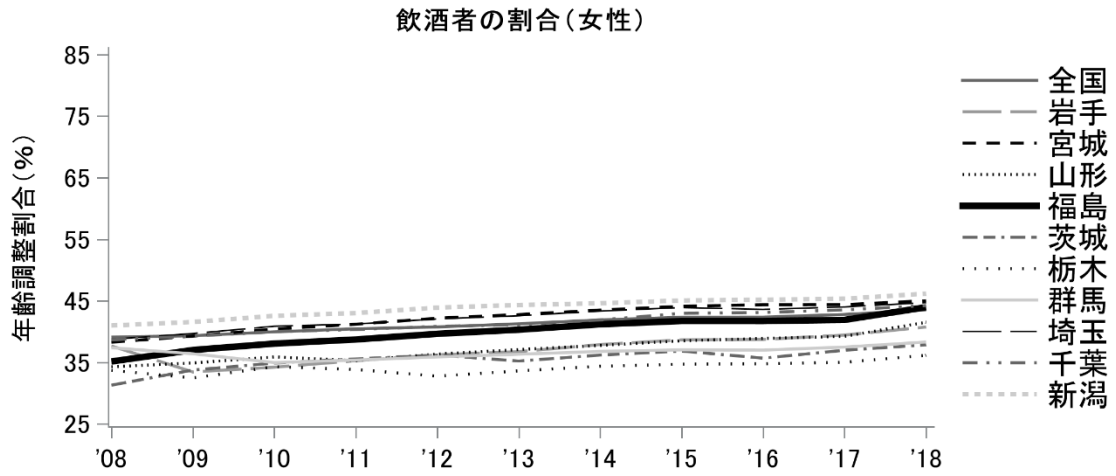
図III-2-3 男性健診受診者の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-5 男性健診受診者の飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.6	(-0.6, -0.6)
岩手	-0.7	(-0.9, -0.6)
宮城	-0.5	(-0.6, -0.4)
山形	-0.7	(-0.8, -0.6)
福島	-0.5	(-0.6, -0.4)
茨城	-0.8	(-1.0, -0.6)
栃木	-0.8	(-0.9, -0.7)
群馬	-0.7	(-0.8, -0.6)
埼玉	-0.5	(-0.7, -0.3)
千葉	-0.5	(-0.6, -0.5)
新潟	-0.8	(-0.8, -0.7)

表III-2-6 男性健診受診者の飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	-0.6	(-0.6, -0.6)
岩手	2008-2010	-2.0	(-2.9, -1.2)
	2010-2018	-0.4	(-0.5, -0.3)
宮城	2008-2012	-0.2	(-0.4, 0.1)
	2012-2018	-0.8	(-0.9, -0.7)
山形	2008-2013	-0.9	(-1.2, -0.7)
	2013-2018	-0.5	(-0.7, -0.3)
福島	2008-2018	-0.5	(-0.6, -0.4)
茨城	2008-2018	-0.8	(-1.0, -0.6)
栃木	2008-2018	-0.8	(-0.9, -0.7)
群馬	2008-2018	-0.7	(-0.8, -0.6)
埼玉	2008-2010	0.1	(-1.0, 1.3)
	2010-2018	-0.6	(-0.7, -0.5)
千葉	2008-2018	-0.5	(-0.6, -0.5)
新潟	2008-2018	-0.8	(-0.8, -0.7)



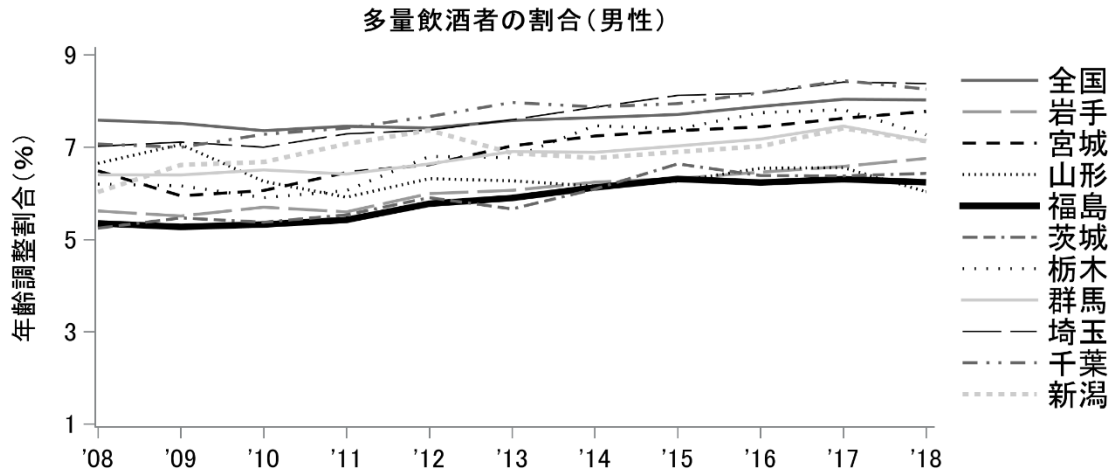
図III-2-4 女性健診受診者の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-7 女性健診受診者の飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	1.1	(1.0, 1.1)
岩手	1.6	(0.9, 2.3)
宮城	1.6	(1.4, 1.8)
山形	1.8	(1.5, 2.1)
福島	1.8	(1.5, 2.2)
茨城	1.7	(0.4, 3.0)
栃木	0.8	(0.4, 1.2)
群馬	0.2	(-0.2, 0.6)
埼玉	1.3	(1.0, 1.6)
千葉	1.3	(1.2, 1.4)
新潟	1.2	(1.0, 1.4)

表III-2-8 女性健診受診者の飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	1.1	(1.0, 1.1)
岩手	2008-2018	1.6	(0.9, 2.3)
宮城	2008-2013	2.3	(2.0, 2.7)
	2013-2018	0.9	(0.6, 1.1)
山形	2008-2018	1.8	(1.5, 2.1)
福島	2008-2018	1.8	(1.5, 2.2)
茨城	2008-2010	5.5	(-2.4, 14.0)
	2010-2018	0.8	(0.1, 1.4)
栃木	2008-2018	0.8	(0.4, 1.2)
群馬	2008-2010	-3.2	(-5.5, -0.8)
	2010-2018	1.0	(0.8, 1.3)
埼玉	2008-2014	1.8	(1.3, 2.2)
	2014-2018	0.6	(-0.1, 1.3)
千葉	2008-2018	1.3	(1.2, 1.4)
新潟	2008-2012	1.8	(1.2, 2.3)
	2012-2018	0.8	(0.5, 1.0)



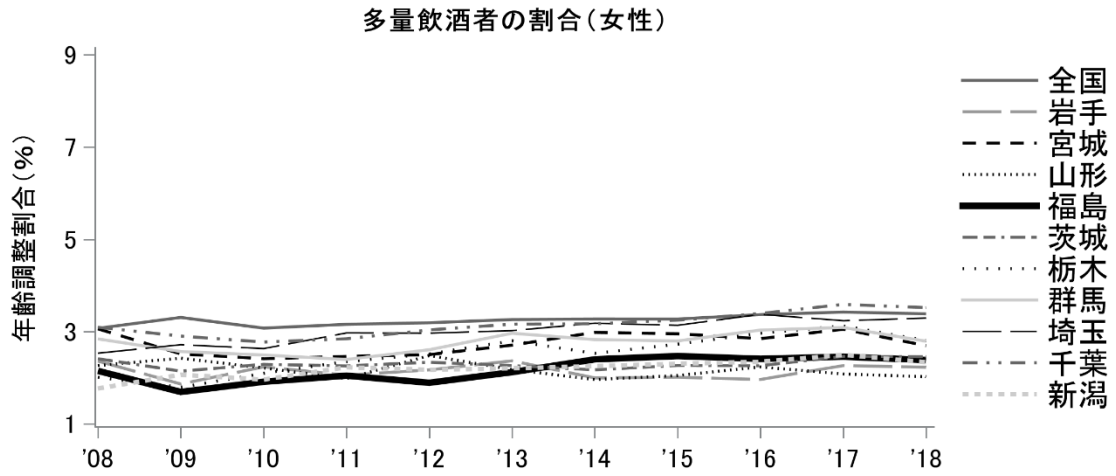
図III-2-5 男性健診受診者の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-9 男性健診受診者の多量飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.6	(0.0, 1.1)
岩手	2.2	(1.8, 2.5)
宮城	2.6	(2.0, 3.3)
山形	-0.5	(-1.5, 0.6)
福島	2.0	(1.0, 3.0)
茨城	2.3	(1.5, 3.1)
栃木	2.8	(1.6, 4.0)
群馬	1.6	(1.1, 2.0)
埼玉	2.1	(1.8, 2.5)
千葉	1.8	(1.4, 2.2)
新潟	1.0	(0.1, 2.0)

表III-2-10 男性健診受診者の多量飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2010	-1.9	(-4.9, 1.2)
	2010-2018	1.2	(0.9, 1.5)
岩手	2008-2018	2.2	(1.8, 2.5)
宮城	2008-2018	2.6	(2.0, 3.3)
山形	2008-2018	-0.5	(-1.5, 0.6)
福島	2008-2015	2.9	(1.8, 3.9)
	2015-2018	0.0	(-3.1, 3.2)
茨城	2008-2018	2.3	(1.5, 3.1)
栃木	2008-2018	2.8	(1.6, 4.0)
群馬	2008-2018	1.6	(1.1, 2.0)
埼玉	2008-2018	2.1	(1.8, 2.5)
千葉	2008-2018	1.8	(1.4, 2.2)
新潟	2008-2018	1.0	(0.1, 2.0)



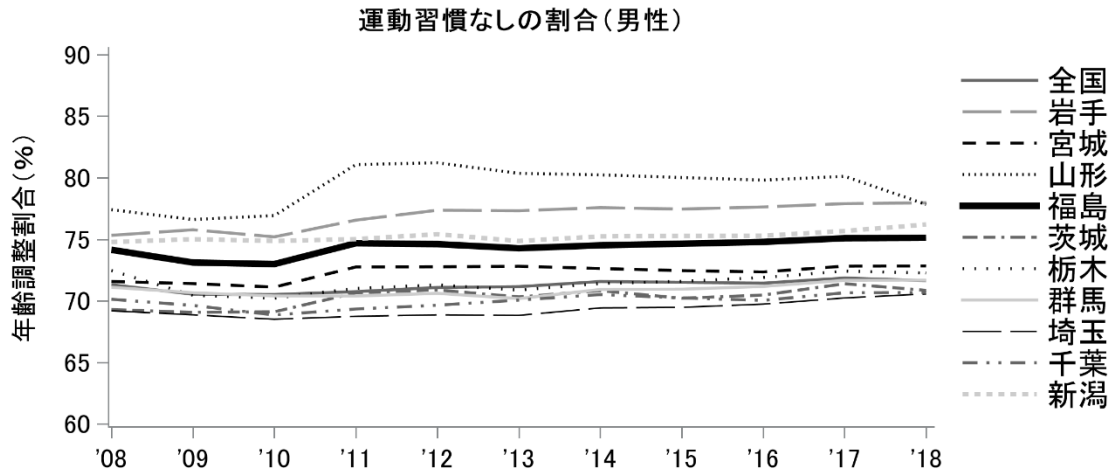
図III-2-6 女性健診受診者の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-11 女性健診受診者の多量飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.9	(0.5, 1.4)
岩手	0.1	(-1.7, 1.9)
宮城	1.1	(-0.7, 3.0)
山形	-1.2	(-2.7, 0.3)
福島	3.1	(1.4, 4.8)
茨城	0.7	(-0.2, 1.7)
栃木	4.4	(2.6, 6.2)
群馬	1.6	(0.1, 3.1)
埼玉	2.5	(1.7, 3.3)
千葉	1.6	(-0.1, 3.4)
新潟	2.3	(1.3, 3.3)

表III-2-12 女性健診受診者の多量飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.9	(0.5, 1.4)
岩手	2008-2018	0.1	(-1.7, 1.9)
宮城	2008-2018	1.1	(-0.7, 3.0)
山形	2008-2018	-1.2	(-2.7, 0.3)
福島	2008-2018	3.1	(1.4, 4.8)
茨城	2008-2018	0.7	(-0.2, 1.7)
栃木	2008-2018	4.4	(2.6, 6.2)
群馬	2008-2018	1.6	(0.1, 3.1)
埼玉	2008-2018	2.5	(1.7, 3.3)
千葉	2008-2010	-4.4	(-13.6, 5.8)
	2010-2018	3.2	(2.3, 4.0)
新潟	2008-2018	2.3	(1.3, 3.3)



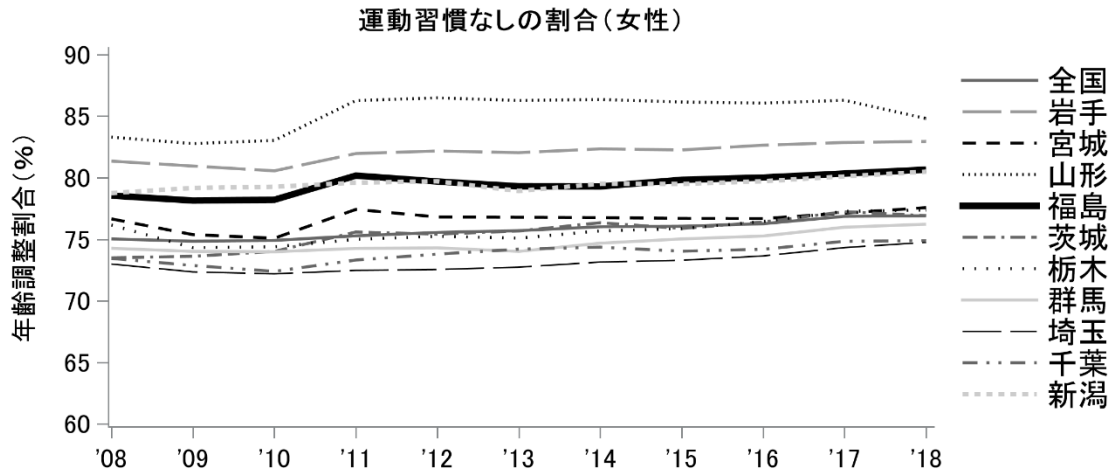
図III-2-7 男性健診受診者の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-13 男性健診受診者の運動習慣がない者の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.2	(0.1, 0.2)
岩手	0.3	(0.2, 0.5)
宮城	0.2	(0.0, 0.3)
山形	0.3	(-0.3, 1.0)
福島	0.2	(0.1, 0.4)
茨城	0.2	(0.1, 0.4)
栃木	0.1	(-0.2, 0.3)
群馬	0.1	(0.0, 0.3)
埼玉	0.2	(0.0, 0.3)
千葉	0.2	(0.1, 0.3)
新潟	0.2	(0.0, 0.3)

表III-2-14 男性健診受診者の運動習慣がない者の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.2	(0.1, 0.2)
岩手	2008-2018	0.3	(0.2, 0.5)
宮城	2008-2018	0.2	(0.0, 0.3)
山形	2008-2012	1.6	(-0.1, 3.4)
	2012-2018	-0.5	(-1.3, 0.3)
福島	2008-2018	0.2	(0.1, 0.4)
茨城	2008-2018	0.2	(0.1, 0.4)
栃木	2008-2010	-1.1	(-2.6, 0.4)
	2010-2018	0.4	(0.2, 0.5)
群馬	2008-2013	-0.1	(-0.4, 0.1)
	2013-2018	0.4	(0.2, 0.6)
埼玉	2008-2010	-0.6	(-1.7, 0.4)
	2010-2018	0.4	(0.3, 0.5)
千葉	2008-2018	0.2	(0.1, 0.3)
新潟	2008-2016	0.1	(0.0, 0.2)
	2016-2018	0.6	(-0.2, 1.4)



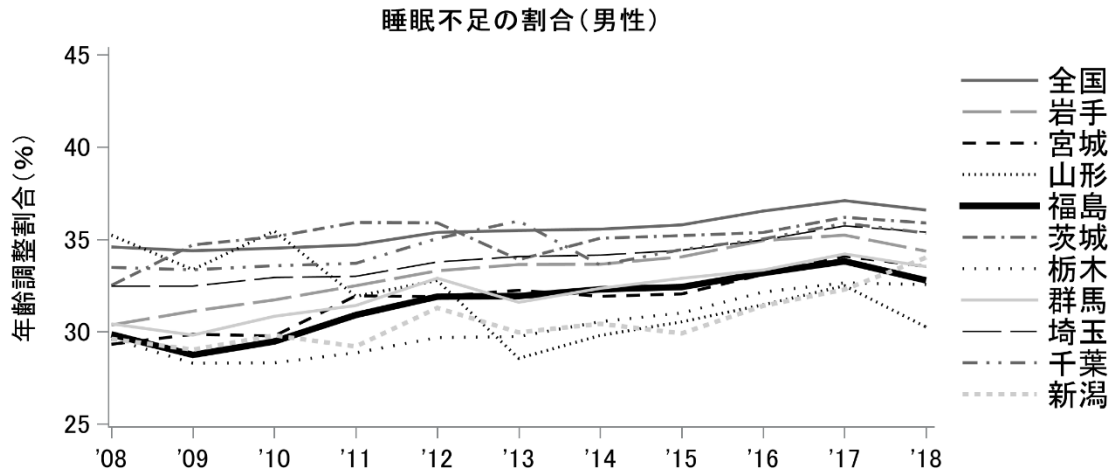
図III-2-8 女性健診受診者の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-15 女性健診受診者の運動習慣がない者の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.3	(0.2, 0.3)
岩手	0.2	(0.2, 0.3)
宮城	0.2	(0.0, 0.4)
山形	0.4	(-0.1, 0.9)
福島	0.3	(0.1, 0.4)
茨城	0.5	(0.3, 0.6)
栃木	0.2	(-0.1, 0.5)
群馬	0.3	(0.2, 0.4)
埼玉	0.2	(0.0, 0.4)
千葉	0.3	(0.2, 0.4)
新潟	0.2	(0.1, 0.2)

表III-2-16 女性健診受診者の運動習慣がない者の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.3	(0.2, 0.3)
岩手	2008-2018	0.2	(0.2, 0.3)
宮城	2008-2018	0.2	(0.0, 0.4)
山形	2008-2012	1.3	(0.1, 2.5)
	2012-2018	-0.2	(-0.8, 0.4)
福島	2008-2018	0.3	(0.1, 0.4)
茨城	2008-2018	0.5	(0.3, 0.6)
栃木	2008-2010	-1.0	(-2.6, 0.6)
	2010-2018	0.5	(0.4, 0.7)
群馬	2008-2013	0.0	(-0.2, 0.2)
	2013-2018	0.6	(0.4, 0.7)
埼玉	2008-2010	-0.7	(-1.8, 0.5)
	2010-2018	0.4	(0.3, 0.5)
千葉	2008-2018	0.3	(0.2, 0.4)
新潟	2008-2018	0.2	(0.1, 0.2)



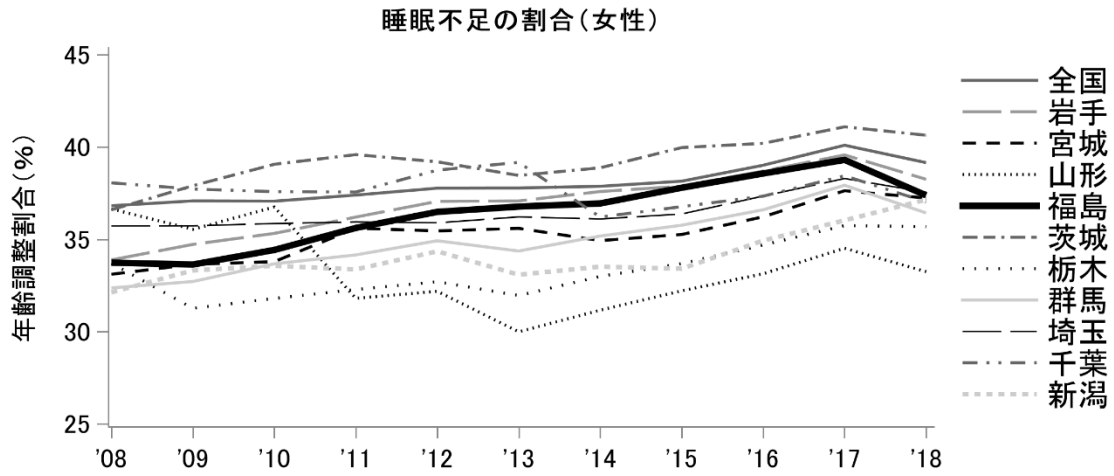
図III-2-9 男性健診受診者の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-17 男性健診受診者の睡眠不足の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.8	(0.6, 1.0)
岩手	1.2	(0.6, 1.8)
宮城	1.3	(0.9, 1.8)
山形	-1.2	(-2.4, 0.0)
福島	1.4	(0.9, 1.9)
茨城	0.5	(-0.1, 1.0)
栃木	1.2	(0.4, 2.0)
群馬	1.2	(0.8, 1.6)
埼玉	1.0	(0.8, 1.2)
千葉	0.6	(0.1, 1.1)
新潟	1.4	(0.4, 2.4)

表III-2-18 男性健診受診者の睡眠不足の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.8	(0.6, 1.0)
岩手	2008-2016	1.6	(1.2, 2.1)
	2016-2018	-0.7	(-3.8, 2.6)
宮城	2008-2018	1.3	(0.9, 1.8)
山形	2008-2018	-1.2	(-2.4, 0.0)
福島	2008-2018	1.4	(0.9, 1.9)
茨城	2008-2018	0.5	(-0.1, 1.0)
栃木	2008-2010	-1.8	(-6.3, 3.0)
	2010-2018	1.9	(1.5, 2.3)
群馬	2008-2018	1.2	(0.8, 1.6)
埼玉	2008-2012	1.0	(0.8, 1.2)
千葉	2008-2018	0.6	(0.1, 1.1)
新潟	2008-2015	0.4	(-0.6, 1.5)
	2015-2018	3.7	(0.5, 7.0)



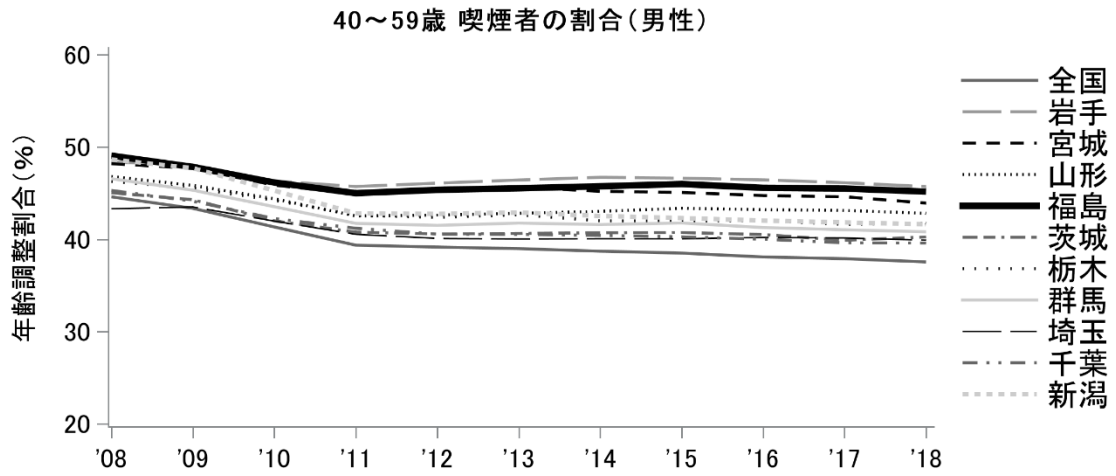
図III-2-10 女性健診受診者の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-19 女性健診受診者の睡眠不足の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.8	(0.5, 1.0)
岩手	1.3	(1.0, 1.7)
宮城	1.1	(0.7, 1.5)
山形	-0.9	(-2.5, 0.8)
福島	1.3	(0.7, 1.8)
茨城	0.8	(0.4, 1.2)
栃木	1.1	(0.1, 2.0)
群馬	1.4	(1.0, 1.8)
埼玉	0.7	(0.4, 0.9)
千葉	-0.2	(-0.7, 0.3)
新潟	1.2	(0.5, 1.9)

表III-2-20 女性健診受診者の睡眠不足の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.8	(0.5, 1.0)
岩手	2008-2018	1.3	(1.0, 1.7)
宮城	2008-2018	1.1	(0.7, 1.5)
山形	2008-2013	-3.9	(-6.8, -1.0)
	2013-2018	2.3	(-0.5, 5.2)
福島	2008-2016	1.9	(1.5, 2.3)
	2016-2018	-1.2	(-4.3, 1.9)
茨城	2008-2018	0.8	(0.4, 1.2)
栃木	2008-2013	-0.2	(-2.0, 1.7)
	2013-2018	2.3	(0.9, 3.8)
群馬	2008-2018	1.4	(1.0, 1.8)
埼玉	2008-2018	0.7	(0.4, 0.9)
千葉	2008-2018	-0.2	(-0.7, 0.3)
新潟	2008-2015	0.3	(-0.5, 1.1)
	2015-2018	3.3	(0.9, 5.9)



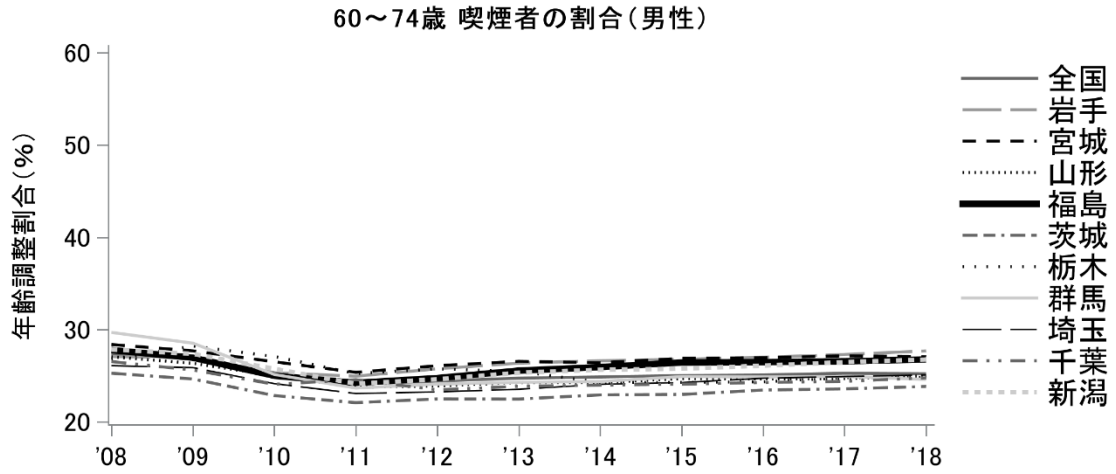
図III-2-11 男性健診受診者（60歳未満）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-21 男性健診受診者（60歳未満）の喫煙の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-1.8	(-1.9, -1.6)
岩手	-0.5	(-1.1, 0.1)
宮城	-0.9	(-1.4, -0.4)
山形	-0.9	(-1.2, -0.6)
福島	-0.7	(-1.0, -0.4)
茨城	-1.2	(-1.6, -0.8)
栃木	-1.1	(-1.4, -0.9)
群馬	-1.3	(-1.6, -1.0)
埼玉	-0.9	(-1.3, -0.5)
千葉	-1.4	(-1.6, -1.2)
新潟	-1.6	(-1.9, -1.4)

表III-2-22 男性健診受診者（60歳未満）の喫煙の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2011	-4.2	(-4.8, -3.5)
	2011-2018	-0.7	(-0.9, -0.6)
岩手	2008-2010	-2.4	(-5.8, 1.1)
	2010-2018	-0.1	(-0.4, 0.3)
宮城	2008-2010	-2.7	(-5.7, 0.5)
	2010-2018	-0.4	(-0.8, -0.1)
山形	2008-2011	-3.1	(-4.2, -2.1)
	2011-2018	0.1	(-0.2, 0.4)
福島	2008-2011	-2.6	(-3.6, -1.5)
	2011-2018	0.1	(-0.2, 0.4)
茨城	2008-2011	-3.4	(-4.9, -2.0)
	2011-2018	-0.2	(-0.6, 0.1)
栃木	2008-2011	-2.9	(-3.8, -1.9)
	2011-2018	-0.4	(-0.6, -0.2)
群馬	2008-2011	-3.6	(-4.6, -2.6)
	2011-2018	-0.3	(-0.6, -0.1)
埼玉	2008-2012	-2.2	(-3.2, -1.2)
	2012-2018	0.0	(-0.5, 0.5)
千葉	2008-2011	-3.4	(-4.1, -2.6)
	2011-2018	-0.5	(-0.7, -0.3)
新潟	2008-2011	-4.3	(-5.3, -3.2)
	2011-2018	-0.5	(-0.8, -0.2)



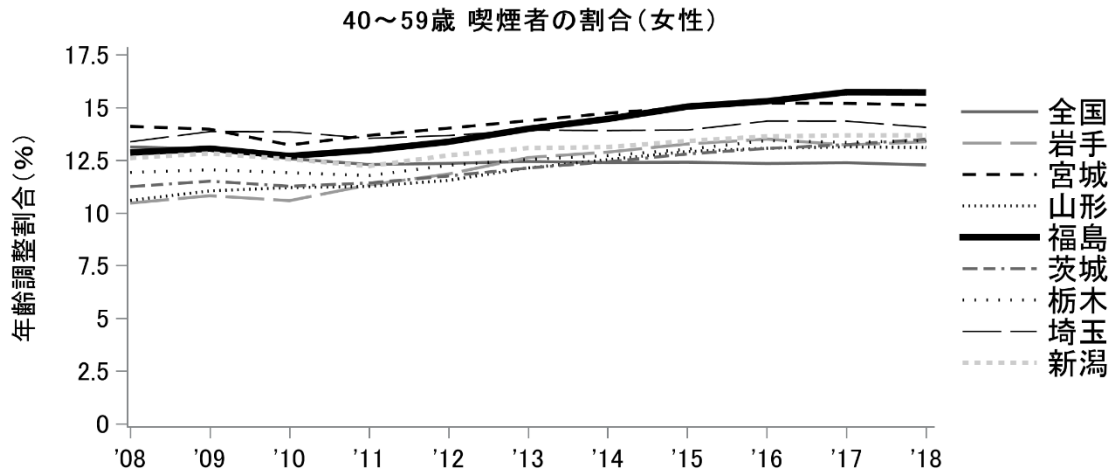
図III-2-12 男性健診受診者（60歳以上）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-23 男性健診受診者（60歳以上）の喫煙の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.8	(-1.2, -0.5)
岩手	0.2	(-0.3, 0.8)
宮城	-0.4	(-0.7, -0.1)
山形	-0.9	(-1.2, -0.6)
福島	-0.2	(-0.9, 0.4)
茨城	-0.6	(-1.1, -0.2)
栃木	-1.2	(-1.8, -0.5)
群馬	-1.8	(-2.6, -1.0)
埼玉	-0.5	(-1.0, 0.0)
千葉	-0.6	(-1.3, 0.1)
新潟	-0.5	(-0.9, -0.1)

表III-2-24 男性健診受診者（60歳以上）の喫煙の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2011	-4.2	(-5.4, -2.9)
	2011-2018	0.6	(0.3, 0.9)
岩手	2008-2011	-2.3	(-4.2, -0.4)
	2011-2018	1.4	(0.9, 1.8)
宮城	2008-2011	-3.2	(-4.4, -2.0)
	2011-2018	0.8	(0.5, 1.1)
山形	2008-2011	-4.4	(-5.5, -3.2)
	2011-2018	0.7	(0.4, 0.9)
福島	2008-2011	-4.1	(-6.3, -1.7)
	2011-2018	1.4	(0.9, 2.0)
茨城	2008-2011	-4.6	(-6.2, -2.9)
	2011-2018	1.1	(0.7, 1.5)
栃木	2008-2018	-1.2	(-1.8, -0.5)
群馬	2008-2011	-7.3	(-10.1, -4.5)
	2011-2018	0.7	(-0.1, 1.5)
埼玉	2008-2011	-4.5	(-6.3, -2.6)
	2011-2018	1.2	(0.7, 1.8)
千葉	2008-2012	-2.7	(-4.3, -1.1)
	2012-2018	0.8	(-0.1, 1.7)
新潟	2008-2011	-4.7	(-6.2, -3.1)
	2011-2018	1.3	(0.9, 1.7)



図III-2-13 女性健診受診者（60歳未満）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合（※）

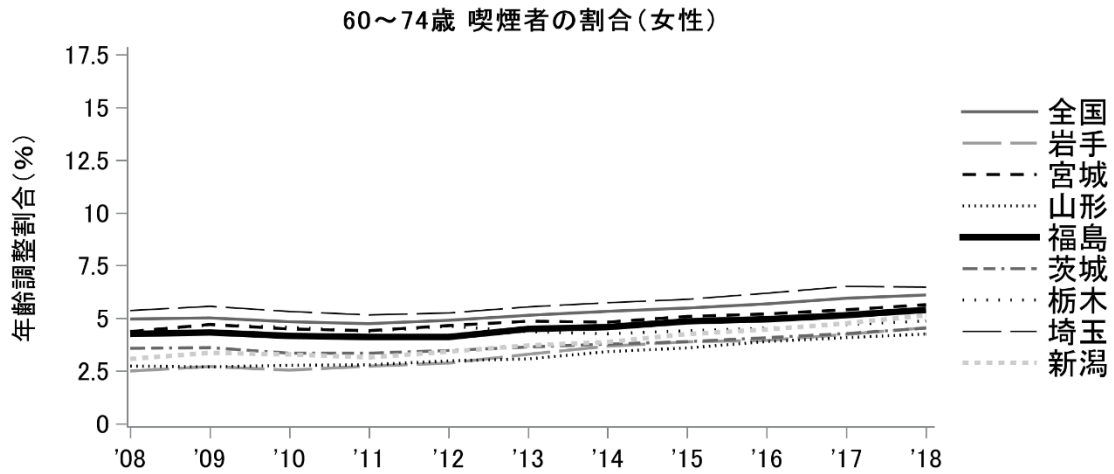
※ 群馬県と千葉県における喫煙の割合については、精査中であるため、年齢調整割合のグラフ並びに年変化率および平均年変化率の結果は示していない。

表III-2-25 女性健診受診者（60歳未満）の喫煙の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.7	(-1.0, -0.4)
岩手	2.7	(1.7, 3.7)
宮城	1.2	(0.7, 1.8)
山形	2.2	(1.4, 2.9)
福島	2.2	(1.1, 3.3)
茨城	1.8	(1.3, 2.4)
栃木	1.5	(1.1, 1.9)
群馬	-	-
埼玉	0.5	(0.2, 0.8)
千葉	-	-
新潟	1.1	(0.7, 1.5)

表III-2-26 女性健診受診者（60歳未満）の喫煙の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2011	-2.1	(-3.2, -1.0)
	2011-2018	0.0	(-0.3, 0.2)
岩手	2008-2015	3.9	(2.8, 5.0)
	2015-2018	0.0	(-3.2, 3.3)
宮城	2008-2018	1.2	(0.7, 1.8)
山形	2008-2016	2.7	(2.2, 3.3)
	2016-2018	-0.1	(-4.2, 4.2)
福島	2008-2010	-0.7	(-6.7, 5.7)
	2010-2018	2.9	(2.3, 3.5)
茨城	2008-2010	-0.3	(-3.4, 3.0)
	2010-2018	2.3	(2.0, 2.6)
栃木	2008-2018	1.5	(1.1, 1.9)
群馬	2008-2018	-	-
埼玉	2008-2018	0.5	(0.2, 0.8)
千葉	2008-2018	-	-
新潟	2008-2018	1.1	(0.7, 1.5)



図III-2-14 女性健診受診者（60歳以上）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合（※）

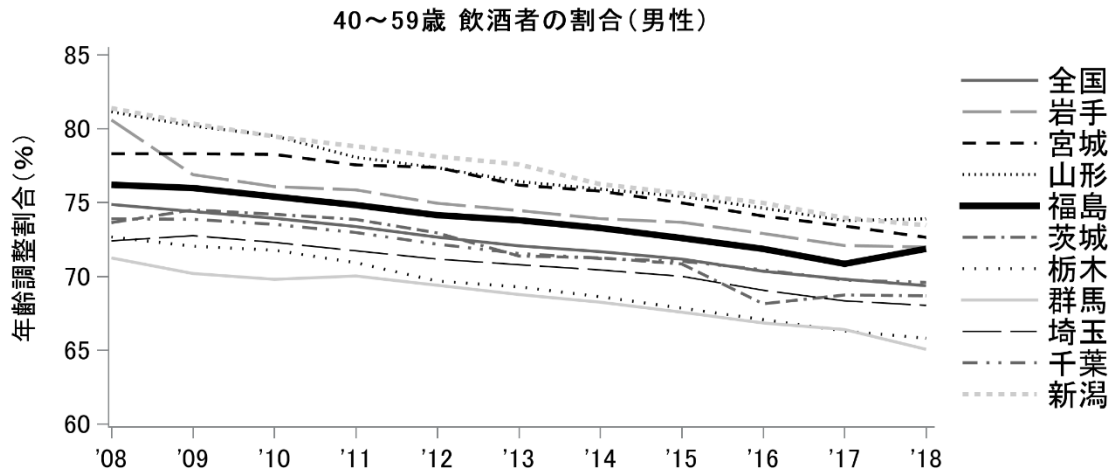
※ 群馬県と千葉県における喫煙の割合については、精査中であるため、年齢調整割合のグラフ並びに年変化率および平均年変化率の結果は示していない。

表III-2-27 女性健診受診者（60歳以上）の喫煙の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	2.0	(1.5, 2.5)
岩手	6.7	(5.6, 7.8)
宮城	2.4	(1.8, 3.1)
山形	4.8	(3.7, 5.9)
福島	2.2	(1.3, 3.2)
茨城	2.2	(1.3, 3.0)
栃木	0.7	(-0.8, 2.2)
群馬	-	-
埼玉	1.8	(0.8, 2.8)
千葉	-	-
新潟	4.8	(3.7, 5.9)

表III-2-28 女性健診受診者（60歳以上）の喫煙の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2011	-1.8	(-3.4, -0.1)
	2011-2018	3.7	(3.3, 4.1)
岩手	2008-2018	6.7	(5.6, 7.8)
宮城	2008-2018	2.4	(1.8, 3.1)
山形	2008-2011	1.0	(-3.0, 5.2)
	2011-2018	6.5	(5.6, 7.4)
福島	2008-2011	-1.8	(-5.2, 1.6)
	2011-2018	4.0	(3.2, 4.9)
茨城	2008-2011	-2.8	(-5.7, 0.2)
	2011-2018	4.4	(3.6, 5.1)
栃木	2008-2015	-0.6	(-2.1, 0.9)
	2015-2018	3.8	(-1.3, 9.1)
群馬	2008-2018	-	-
埼玉	2008-2011	-2.1	(-5.4, 1.4)
	2011-2018	3.5	(2.6, 4.4)
千葉	2008-2018	-	-
新潟	2008-2011	0.2	(-3.6, 4.1)
	2011-2018	6.8	(5.9, 7.7)



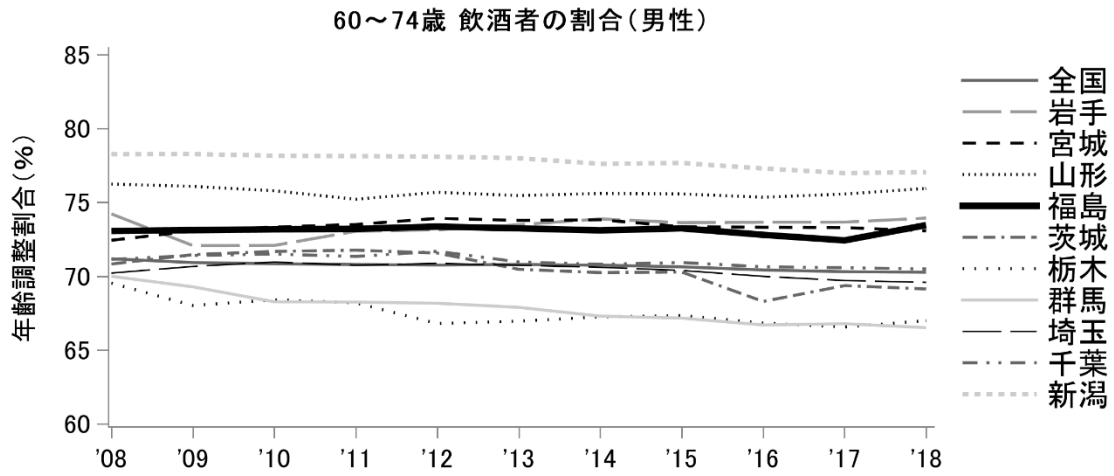
図III-2-15 男性健診受診者（60歳未満）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-29 男性健診受診者（60歳未満）の飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.8	(-0.8, -0.7)
岩手	-1.1	(-1.2, -0.9)
宮城	-0.8	(-0.9, -0.7)
山形	-1.0	(-1.1, -0.8)
福島	-0.7	(-0.8, -0.6)
茨城	-1.0	(-1.2, -0.7)
栃木	-1.0	(-1.1, -1.0)
群馬	-0.8	(-1.0, -0.6)
埼玉	-0.7	(-0.8, -0.6)
千葉	-0.7	(-0.7, -0.6)
新潟	-1.0	(-1.1, -1.0)

表III-2-30 男性健診受診者（60歳未満）の飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	-0.8	(-0.8, -0.7)
岩手	2008-2010	-2.5	(-3.6, -1.4)
	2010-2018	-0.7	(-0.8, -0.6)
宮城	2008-2012	-0.4	(-0.7, -0.1)
	2012-2018	-1.0	(-1.2, -0.9)
山形	2008-2013	-1.2	(-1.5, -0.9)
	2013-2018	-0.7	(-1.0, -0.5)
福島	2008-2018	-0.7	(-0.8, -0.6)
茨城	2008-2018	-1.0	(-1.2, -0.7)
栃木	2008-2018	-1.0	(-1.1, -1.0)
群馬	2008-2014	-0.6	(-0.9, -0.3)
	2014-2018	-1.2	(-1.6, -0.7)
埼玉	2008-2018	-0.7	(-0.8, -0.6)
千葉	2008-2018	-0.7	(-0.7, -0.6)
新潟	2008-2018	-1.0	(-1.1, -1.0)



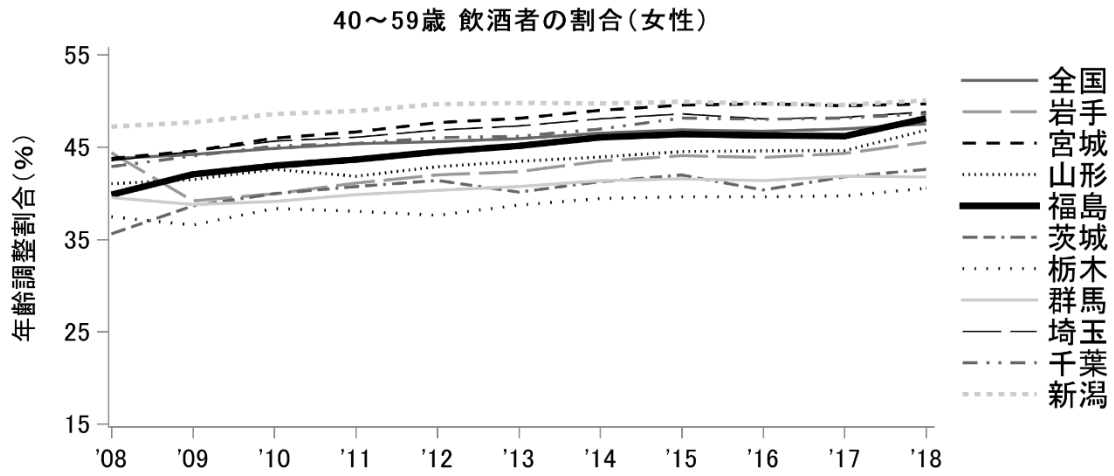
図III-2-16 男性健診受診者（60歳以上）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-31 男性健診受診者（60歳以上）の飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.1	(-0.1, -0.1)
岩手	0.2	(0.0, 0.3)
宮城	0.1	(0.0, 0.2)
山形	-0.1	(-0.2, 0.1)
福島	0.0	(-0.1, 0.1)
茨城	-0.4	(-0.6, -0.2)
栃木	-0.3	(-0.5, -0.1)
群馬	-0.5	(-0.7, -0.4)
埼玉	-0.1	(-0.2, 0.0)
千葉	-0.1	(-0.2, -0.1)
新潟	-0.2	(-0.2, -0.1)

表III-2-32 男性健診受診者（60歳以上）の飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	-0.1	(-0.1, -0.1)
岩手	2008-2018	0.2	(0.0, 0.3)
宮城	2008-2012	0.5	(0.2, 0.7)
	2012-2018	-0.2	(-0.3, -0.1)
山形	2008-2011	-0.4	(-0.9, 0.1)
	2011-2018	0.1	(-0.1, 0.2)
福島	2008-2018	0.0	(-0.1, 0.1)
茨城	2008-2018	-0.4	(-0.6, -0.2)
栃木	2008-2018	-0.3	(-0.5, -0.1)
群馬	2008-2010	-1.1	(-2.1, -0.2)
	2010-2018	-0.4	(-0.5, -0.3)
埼玉	2008-2012	0.2	(0.0, 0.5)
	2012-2018	-0.3	(-0.5, -0.2)
千葉	2008-2018	-0.1	(-0.2, -0.1)
新潟	2008-2012	-0.1	(-0.2, 0.1)
	2012-2018	-0.2	(-0.3, -0.2)



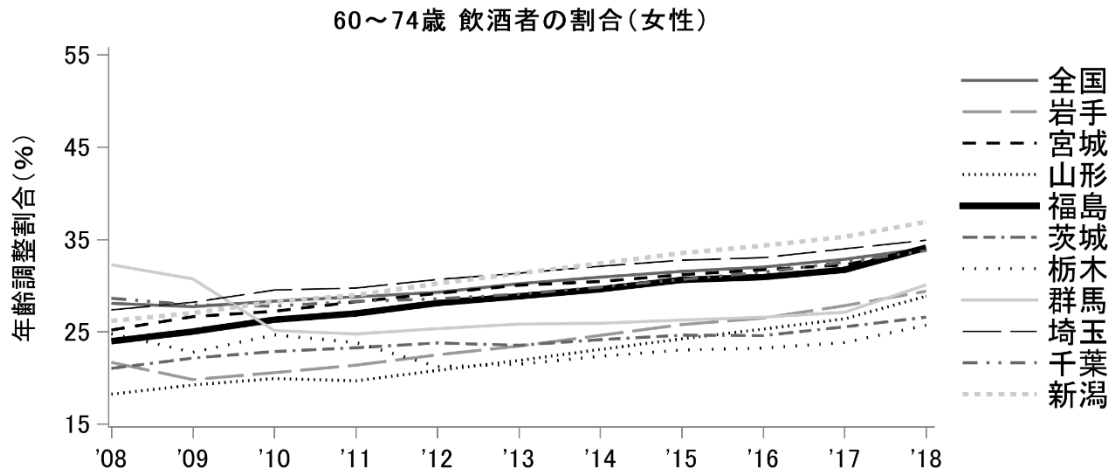
図III-2-17 女性健診受診者（60歳未満）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-33 女性健診受診者（60歳未満）の飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.8	(0.6, 1.0)
岩手	1.0	(0.3, 1.8)
宮城	1.2	(1.0, 1.4)
山形	1.1	(0.9, 1.4)
福島	1.7	(0.9, 2.6)
茨城	1.6	(0.2, 3.0)
栃木	0.9	(0.6, 1.1)
群馬	0.8	(0.6, 1.0)
埼玉	1.0	(0.7, 1.3)
千葉	1.1	(0.8, 1.4)
新潟	0.6	(0.4, 0.7)

表III-2-34 女性健診受診者（60歳未満）の飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2014	1.0	(0.7, 1.3)
	2014-2018	0.5	(0.0, 0.9)
岩手	2008-2018	1.0	(0.3, 1.8)
宮城	2008-2014	1.9	(1.6, 2.2)
	2014-2018	0.2	(-0.2, 0.7)
山形	2008-2018	1.1	(0.9, 1.4)
福島	2008-2010	4.0	(-1.0, 9.4)
	2010-2018	1.2	(0.7, 1.6)
茨城	2008-2010	5.9	(-2.4, 14.9)
	2010-2018	0.5	(-0.2, 1.2)
栃木	2008-2018	0.9	(0.6, 1.1)
群馬	2008-2018	0.8	(0.6, 1.0)
埼玉	2008-2014	1.6	(1.1, 2.0)
	2014-2018	0.2	(-0.5, 0.9)
千葉	2008-2015	1.4	(1.1, 1.8)
	2015-2018	0.4	(-0.6, 1.5)
新潟	2008-2012	1.3	(0.8, 1.8)
	2012-2018	0.1	(-0.1, 0.3)



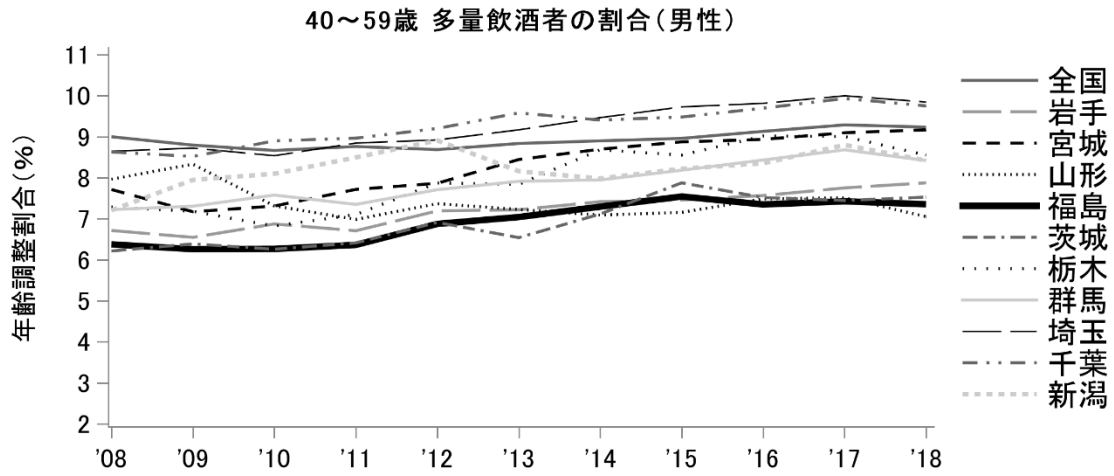
図III-2-18 女性健診受診者（60歳以上）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-35 女性健診受診者（60歳以上）の飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	1.9	(1.5, 2.3)
岩手	3.3	(2.8, 3.8)
宮城	2.7	(2.4, 3.0)
山形	4.4	(3.5, 5.3)
福島	3.2	(2.9, 3.6)
茨城	1.9	(1.5, 2.3)
栃木	0.1	(-1.7, 1.9)
群馬	-1.3	(-3.2, 0.7)
埼玉	2.5	(2.1, 2.9)
千葉	1.7	(1.3, 2.2)
新潟	3.4	(3.3, 3.6)

表III-2-36 女性健診受診者（60歳以上）の飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2010	0.3	(-2.0, 2.8)
	2010-2018	2.3	(2.1, 2.6)
岩手	2008-2010	-1.9	(-4.5, 0.9)
	2010-2018	4.6	(4.4, 4.9)
宮城	2008-2018	2.7	(2.4, 3.0)
山形	2008-2012	2.8	(0.5, 5.2)
	2012-2018	5.4	(4.4, 6.4)
福島	2008-2018	3.2	(2.9, 3.6)
茨城	2008-2018	1.9	(1.5, 2.3)
栃木	2008-2013	-2.9	(-6.1, 0.6)
	2013-2018	3.2	(0.2, 6.2)
群馬	2008-2011	-9.4	(-15.5, -2.8)
	2011-2018	2.4	(0.6, 4.3)
埼玉	2008-2010	3.7	(1.3, 6.1)
	2010-2018	2.1	(1.9, 2.4)
千葉	2008-2012	0.0	(-1.1, 1.1)
	2012-2018	2.9	(2.4, 3.5)
新潟	2008-2018	3.4	(3.3, 3.6)



図III-2-19 男性健診受診者（60歳未満）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

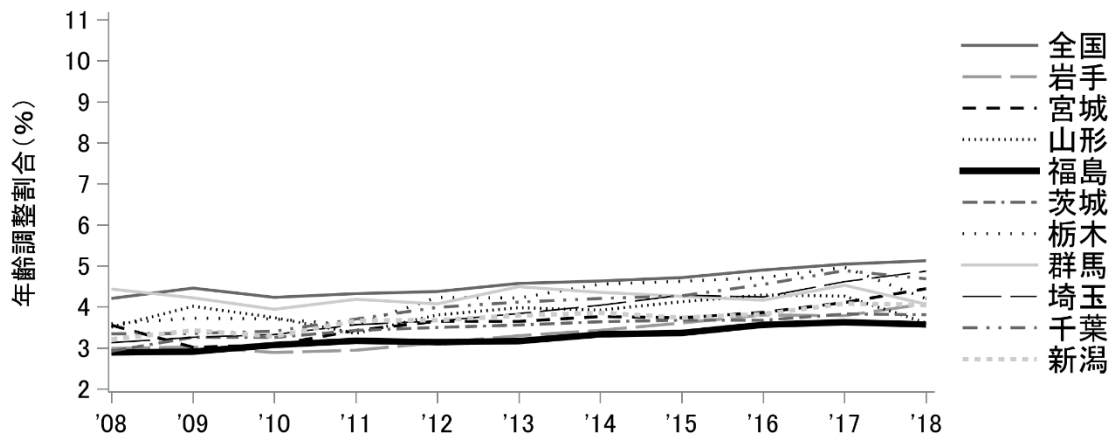
表III-2-37 男性健診受診者（60歳未満）の多量飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.3	(-0.2, 0.9)
岩手	1.9	(1.5, 2.2)
宮城	2.6	(1.9, 3.3)
山形	-0.8	(-1.8, 0.2)
福島	1.9	(0.7, 3.2)
茨城	2.3	(1.4, 3.3)
栃木	2.8	(1.7, 3.9)
群馬	1.9	(1.5, 2.3)
埼玉	1.7	(1.3, 2.1)
千葉	1.4	(1.1, 1.8)
新潟	0.8	(-0.2, 1.9)

表III-2-38 男性健診受診者（60歳未満）の多量飲酒の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2010	-2.1	(-5.2, 1.0)
	2010-2018	0.9	(0.6, 1.2)
岩手	2008-2018	1.9	(1.5, 2.2)
宮城	2008-2018	2.6	(1.9, 3.3)
山形	2008-2018	-0.8	(-1.8, 0.2)
福島	2008-2015	3.0	(1.7, 4.3)
	2015-2018	-0.4	(-4.4, 3.7)
茨城	2008-2018	2.3	(1.4, 3.3)
栃木	2008-2018	2.8	(1.7, 3.9)
群馬	2008-2018	1.9	(1.5, 2.3)
埼玉	2008-2018	1.7	(1.3, 2.1)
千葉	2008-2018	1.4	(1.1, 1.8)
新潟	2008-2018	0.8	(-0.2, 1.9)

60～74歳 多量飲酒者の割合(男性)



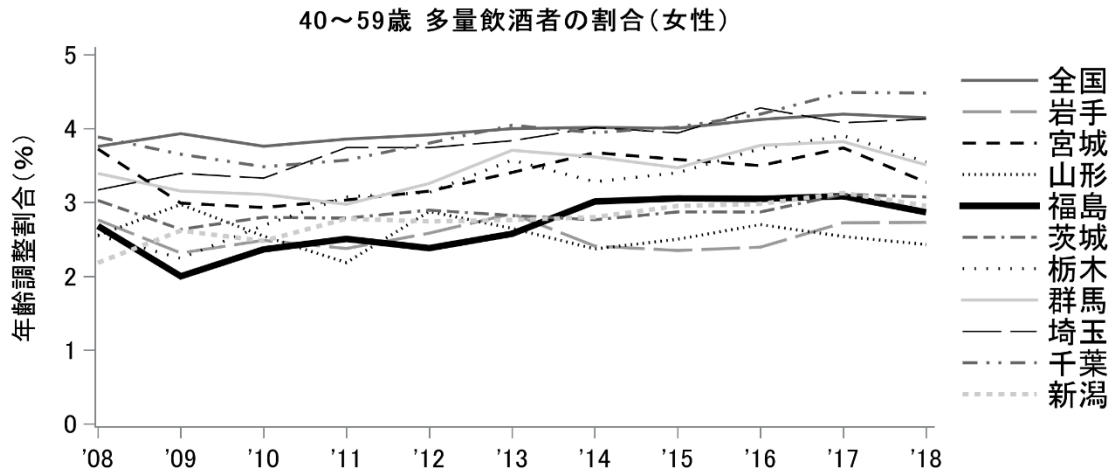
図III-2-20 男性健診受診者（60歳以上）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-39 男性健診受診者（60歳以上）の多量飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	2.1	(1.6, 2.5)
岩手	3.0	(1.6, 4.4)
宮城	3.1	(1.9, 4.3)
山形	1.1	(-0.5, 2.8)
福島	2.4	(1.9, 2.8)
茨城	2.5	(1.5, 3.5)
栃木	2.9	(1.2, 4.6)
群馬	0.2	(-0.9, 1.2)
埼玉	4.5	(4.1, 4.9)
千葉	4.0	(3.3, 4.7)
新潟	2.1	(1.4, 2.8)

表III-2-40 男性健診受診者（60歳以上）の多量飲酒の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	2.1	(1.6, 2.5)
岩手	2008-2010	-2.4	(-10.1, 5.9)
	2010-2018	4.4	(3.7, 5.1)
宮城	2008-2018	3.1	(1.9, 4.3)
山形	2008-2018	1.1	(-0.5, 2.8)
福島	2008-2018	2.4	(1.9, 2.8)
茨城	2008-2011	4.8	(0.9, 8.9)
	2011-2018	1.5	(0.7, 2.4)
栃木	2008-2018	2.9	(1.2, 4.6)
群馬	2008-2018	0.2	(-0.9, 1.2)
埼玉	2008-2018	4.5	(4.1, 4.9)
千葉	2008-2018	4.0	(3.3, 4.7)
新潟	2008-2018	2.1	(1.4, 2.8)



図III-2-21 女性健診受診者（60歳未満）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

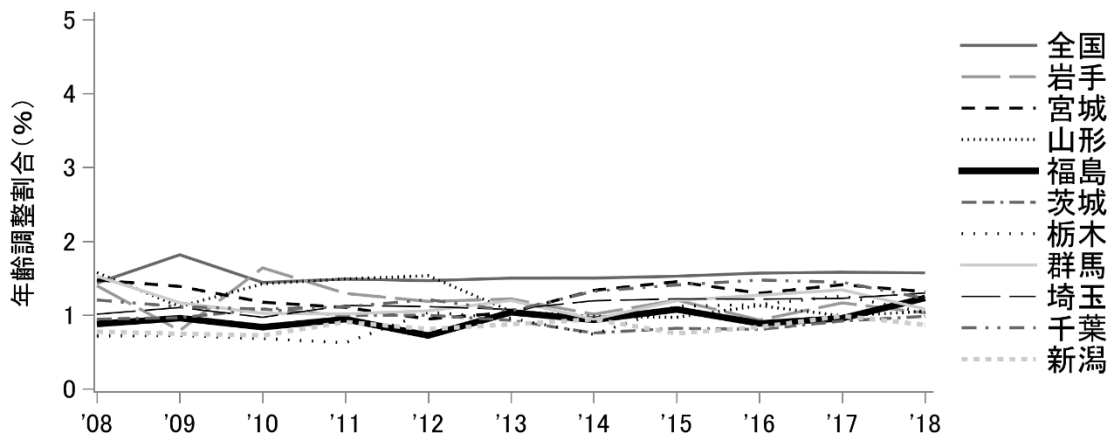
表III-2-41 女性健診受診者（60歳未満）の多量飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	1.0	(0.7, 1.4)
岩手	0.6	(-1.2, 2.3)
宮城	1.1	(-0.7, 3.0)
山形	-0.7	(-2.4, 1.2)
福島	3.2	(1.2, 5.2)
茨城	1.0	(0.1, 1.9)
栃木	4.2	(2.4, 6.0)
群馬	1.8	(0.4, 3.2)
埼玉	2.5	(1.7, 3.4)
千葉	1.6	(-0.4, 3.6)
新潟	2.4	(1.4, 3.4)

表III-2-42 女性健診受診者（60歳未満）の多量飲酒の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	1.0	(0.7, 1.4)
岩手	2008-2018	0.6	(-1.2, 2.3)
宮城	2008-2018	1.1	(-0.7, 3.0)
山形	2008-2018	-0.7	(-2.4, 1.2)
福島	2008-2018	3.2	(1.2, 5.2)
茨城	2008-2018	1.0	(0.1, 1.9)
栃木	2008-2018	4.2	(2.4, 6.0)
群馬	2008-2018	1.8	(0.4, 3.2)
埼玉	2008-2018	2.5	(1.7, 3.4)
千葉	2008-2010	-4.6	(-15.3, 7.6)
	2010-2018	3.2	(2.2, 4.2)
新潟	2008-2018	2.4	(1.4, 3.4)

60～74歳 多量飲酒者の割合(女性)



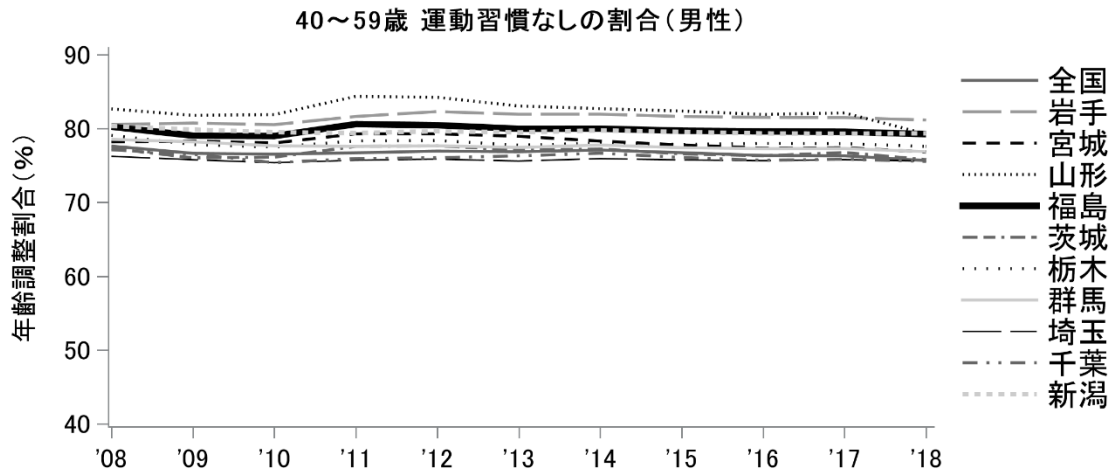
図III-2-22 女性健診受診者（60歳以上）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-43 女性健診受診者（60歳以上）の多量飲酒の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.2	(-1.2, 1.6)
岩手	-2.5	(-6.0, 1.1)
宮城	0.9	(-2.0, 4.0)
山形	-4.1	(-6.9, -1.2)
福島	2.7	(-0.2, 5.6)
茨城	-1.2	(-3.4, 1.1)
栃木	6.0	(2.4, 9.6)
群馬	0.0	(-3.1, 3.1)
埼玉	2.4	(1.4, 3.3)
千葉	2.3	(0.2, 4.5)
新潟	1.7	(-0.4, 3.8)

表III-2-44 女性健診受診者（60歳以上）の多量飲酒の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.2	(-1.2, 1.6)
岩手	2008-2018	-2.5	(-6.0, 1.1)
宮城	2008-2018	0.9	(-2.0, 4.0)
山形	2008-2018	-4.1	(-6.9, -1.2)
福島	2008-2018	2.7	(-0.2, 5.6)
茨城	2008-2018	-1.2	(-3.4, 1.1)
栃木	2008-2018	6.0	(2.4, 9.6)
群馬	2008-2018	0.0	(-3.1, 3.1)
埼玉	2008-2018	2.4	(1.4, 3.3)
千葉	2008-2018	2.3	(0.2, 4.5)
新潟	2008-2018	1.7	(-0.4, 3.8)



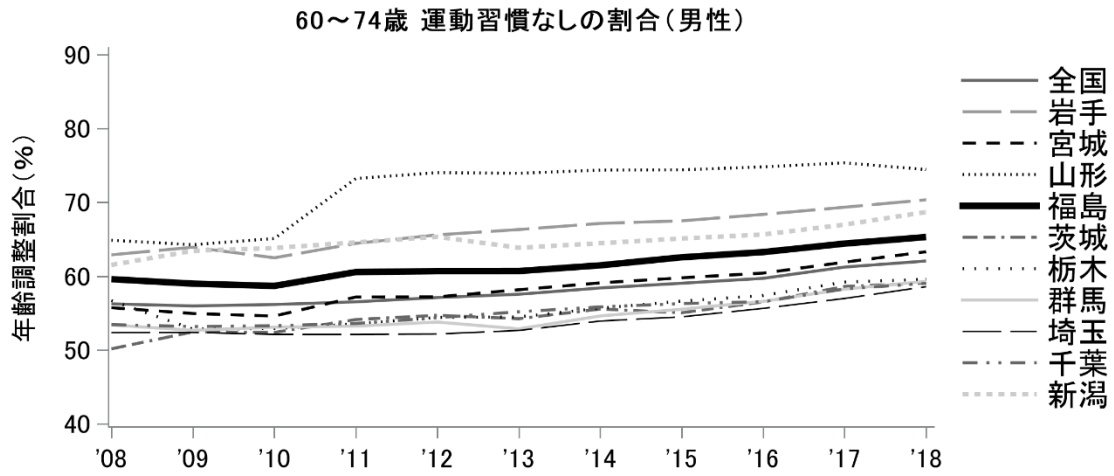
図III-2-23 男性健診受診者（60歳未満）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-45 男性健診受診者（60歳未満）の運動習慣がない者の年齢調整割合の
平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	-0.1	(-0.2, 0.0)
岩手	0.1	(0.0, 0.3)
宮城	-0.2	(-0.4, 0.0)
山形	-0.2	(-0.7, 0.4)
福島	0.0	(-0.2, 0.1)
茨城	-0.1	(-0.3, 0.1)
栃木	-0.1	(-0.2, 0.0)
群馬	-0.1	(-0.2, -0.1)
埼玉	0.0	(-0.1, 0.0)
千葉	-0.1	(-0.2, 0.0)
新潟	-0.1	(-0.2, 0.0)

表III-2-46 男性健診受診者（60歳未満）の運動習慣がない者の年齢調整割合の
年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	-0.1	(-0.2, 0.0)
岩手	2008-2012	0.6	(0.2, 0.9)
	2012-2018	-0.2	(-0.3, 0.0)
宮城	2008-2012	0.4	(-0.1, 0.9)
	2012-2018	-0.5	(-0.7, -0.3)
山形	2008-2012	0.7	(-0.7, 2.1)
	2012-2018	-0.8	(-1.4, -0.1)
福島	2008-2018	0.0	(-0.2, 0.1)
茨城	2008-2018	-0.1	(-0.3, 0.1)
栃木	2008-2018	-0.1	(-0.2, 0.0)
群馬	2008-2018	-0.1	(-0.2, -0.1)
埼玉	2008-2018	0.0	(-0.1, 0.0)
千葉	2008-2018	-0.1	(-0.2, 0.0)
新潟	2008-2010	-0.5	(-1.2, 0.3)
	2010-2018	0.0	(-0.1, 0.0)



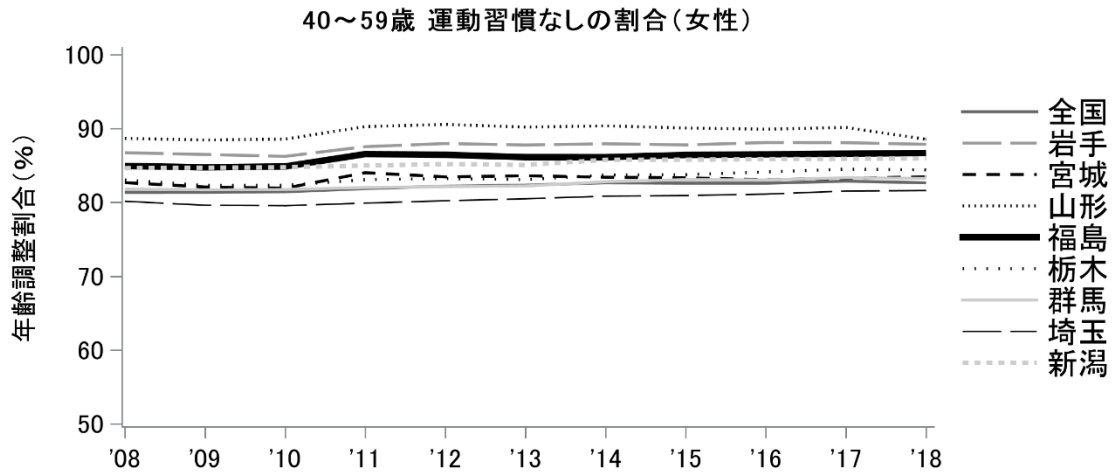
図III-2-24 男性健診受診者（60歳以上）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-47 男性健診受診者（60歳以上）の運動習慣がない者の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	1.1	(0.8, 1.3)
岩手	1.2	(1.0, 1.4)
宮城	1.4	(1.2, 1.7)
山形	1.8	(0.6, 3.0)
福島	0.9	(0.4, 1.4)
茨城	1.4	(1.1, 1.7)
栃木	0.6	(0.1, 1.2)
群馬	1.1	(0.9, 1.4)
埼玉	1.1	(0.9, 1.3)
千葉	1.0	(0.6, 1.3)
新潟	0.8	(0.5, 1.1)

表III-2-48 男性健診受診者（60歳以上）の運動習慣がない者の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2013	0.5	(0.1, 0.9)
	2013-2018	1.6	(1.2, 1.9)
岩手	2008-2018	1.2	(1.0, 1.4)
宮城	2008-2018	1.4	(1.2, 1.7)
山形	2008-2012	4.2	(1.1, 7.4)
	2012-2018	0.2	(-1.1, 1.6)
福島	2008-2010	-0.5	(-3.5, 2.7)
	2010-2018	1.2	(1.0, 1.5)
茨城	2008-2018	1.4	(1.1, 1.7)
栃木	2008-2010	-3.3	(-6.2, -0.2)
	2010-2018	1.6	(1.4, 1.9)
群馬	2008-2013	0.1	(-0.4, 0.5)
	2013-2018	2.2	(1.8, 2.6)
埼玉	2008-2013	0.1	(-0.3, 0.4)
	2013-2018	2.2	(1.8, 2.5)
千葉	2008-2011	0.1	(-1.1, 1.4)
	2011-2018	1.4	(1.1, 1.7)
新潟	2008-2018	0.8	(0.5, 1.1)



図III-2-25 女性健診受診者（60歳未満）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合（※）

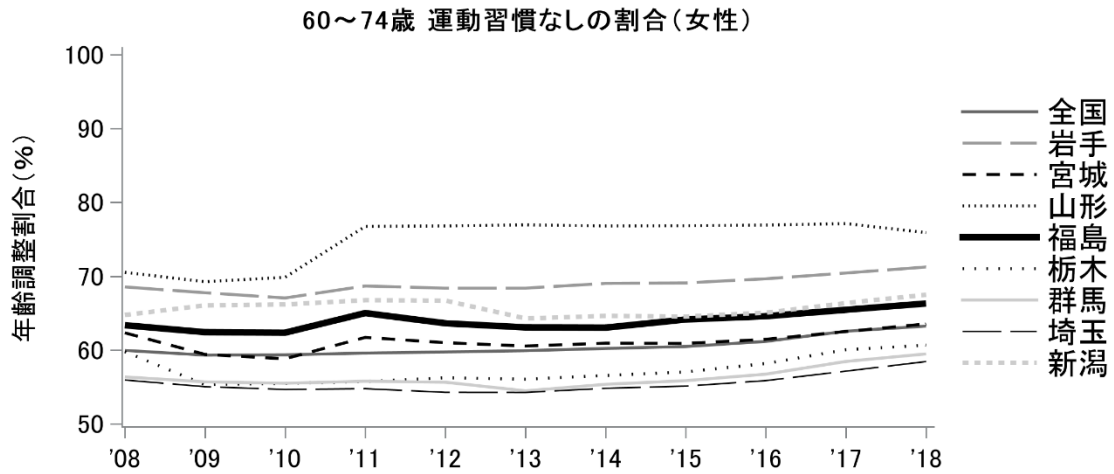
※ 茨城県と千葉県は、運動習慣に関する未回答率が過半数となっていたため、年齢調整割合のグラフ並びに年変化率および平均年変化率の結果は示していない。

表III-2-49 女性健診受診者（60歳未満）の運動習慣がない者の年齢調整割合の
平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.2	(0.2, 0.1)
岩手	0.2	(0.2, 0.1)
宮城	0.1	(0.1, 0.0)
山形	0.1	(0.1, -0.2)
福島	0.2	(0.2, 0.1)
茨城	-	-
栃木	0.3	(0.3, 0.2)
群馬	0.2	(0.2, 0.2)
埼玉	0.2	(0.2, 0.1)
千葉	-	-
新潟	0.2	(0.2, 0.1)

表III-2-50 女性健診受診者（60歳未満）の運動習慣がない者の年齢調整割合の
年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2014	0.3	(0.2, 0.4)
	2014-2018	0.0	(-0.1, 0.2)
岩手	2008-2018	0.2	(0.1, 0.3)
宮城	2008-2018	0.1	(0.0, 0.3)
山形	2008-2012	0.7	(-0.1, 1.5)
	2012-2018	-0.2	(-0.6, 0.1)
福島	2008-2018	0.2	(0.1, 0.3)
茨城	2008-2018	-	-
栃木	2008-2018	0.3	(0.2, 0.3)
群馬	2008-2018	0.2	(0.2, 0.3)
埼玉	2008-2010	-0.2	(-0.7, 0.2)
	2010-2018	0.3	(0.3, 0.4)
千葉	2008-2018	-	-
新潟	2008-2018	0.2	(0.1, 0.2)



図III-2-26 女性健診受診者（60歳以上）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合（※）

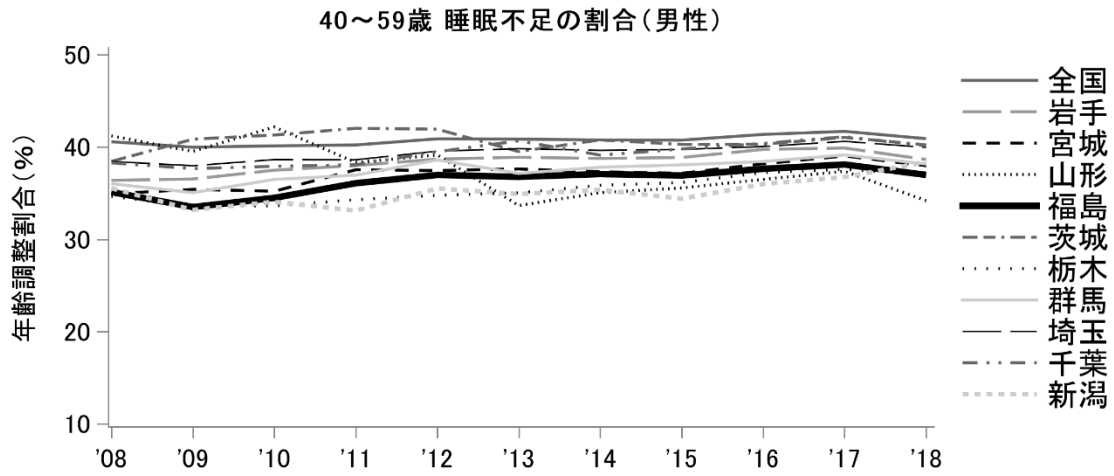
※ 茨城県と千葉県は、運動習慣に関する未回答率が過半数となっていたため、年齢調整割合のグラフ並びに年変化率および平均年変化率の結果は示していない。

表III-2-51 女性健診受診者（60歳以上）の運動習慣がない者の年齢調整割合の平均年変化率と95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.7	(0.4, 0.9)
岩手	0.3	(-0.1, 0.8)
宮城	0.4	(0.0, 0.8)
山形	1.1	(0.1, 2.2)
福島	0.5	(0.2, 0.8)
茨城	-	-
栃木	0.2	(-0.7, 1.0)
群馬	0.6	(0.3, 0.9)
埼玉	0.4	(0.1, 0.7)
千葉	-	-
新潟	0.1	(-0.3, 0.5)

表III-2-52 女性健診受診者（60歳以上）の運動習慣がない者の年齢調整割合の年変化率と95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2015	0.2	(0.0, 0.4)
	2015-2018	1.7	(0.9, 2.5)
岩手	2008-2010	-0.8	(-3.1, 1.7)
	2010-2018	0.6	(0.4, 0.9)
宮城	2008-2018	0.4	(0.0, 0.8)
山形	2008-2012	2.9	(0.3, 5.7)
	2012-2018	-0.1	(-1.3, 1.2)
福島	2008-2018	0.5	(0.2, 0.8)
茨城	2008-2018	-	-
栃木	2008-2010	-3.9	(-8.6, 1.0)
	2010-2018	1.2	(0.8, 1.7)
群馬	2008-2014	-0.4	(-0.8, 0.0)
	2014-2018	2.0	(1.3, 2.7)
埼玉	2008-2013	-0.6	(-1.1, -0.1)
	2013-2018	1.5	(1.0, 2.0)
千葉	2008-2018	-	-
新潟	2008-2018	0.1	(-0.3, 0.5)



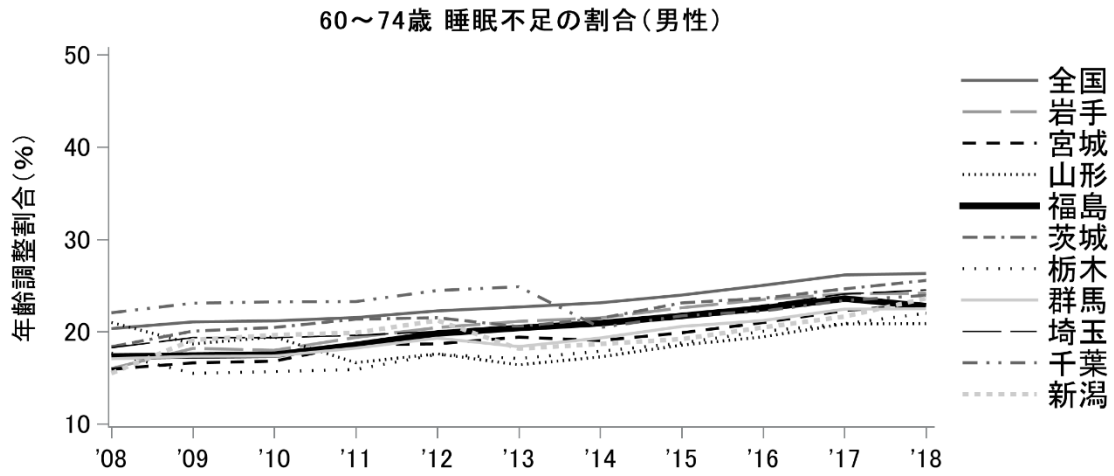
図III-2-27 男性健診受診者（60歳未満）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-53 男性健診受診者（60歳未満）の睡眠不足の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.3	(0.1, 0.5)
岩手	0.6	(0.0, 1.2)
宮城	0.9	(0.4, 1.3)
山形	-1.6	(-2.7, -0.5)
福島	1.0	(0.5, 1.5)
茨城	-0.1	(-0.6, 0.4)
栃木	1.2	(0.8, 1.5)
群馬	0.8	(0.4, 1.2)
埼玉	0.6	(0.3, 0.8)
千葉	0.8	(0.4, 1.2)
新潟	1.1	(0.4, 1.8)

表III-2-54 男性健診受診者（60歳未満）の睡眠不足の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.3	(0.1, 0.5)
岩手	2008-2016	1.1	(0.6, 1.5)
	2016-2018	-1.2	(-4.3, 2.1)
宮城	2008-2018	0.9	(0.4, 1.3)
山形	2008-2018	-1.6	(-2.7, -0.5)
福島	2008-2018	1.0	(0.5, 1.5)
茨城	2008-2018	-0.1	(-0.6, 0.4)
栃木	2008-2018	1.2	(0.8, 1.5)
群馬	2008-2018	0.8	(0.4, 1.2)
埼玉	2008-2018	0.6	(0.3, 0.8)
千葉	2008-2018	0.8	(0.4, 1.2)
新潟	2008-2018	1.1	(0.4, 1.8)



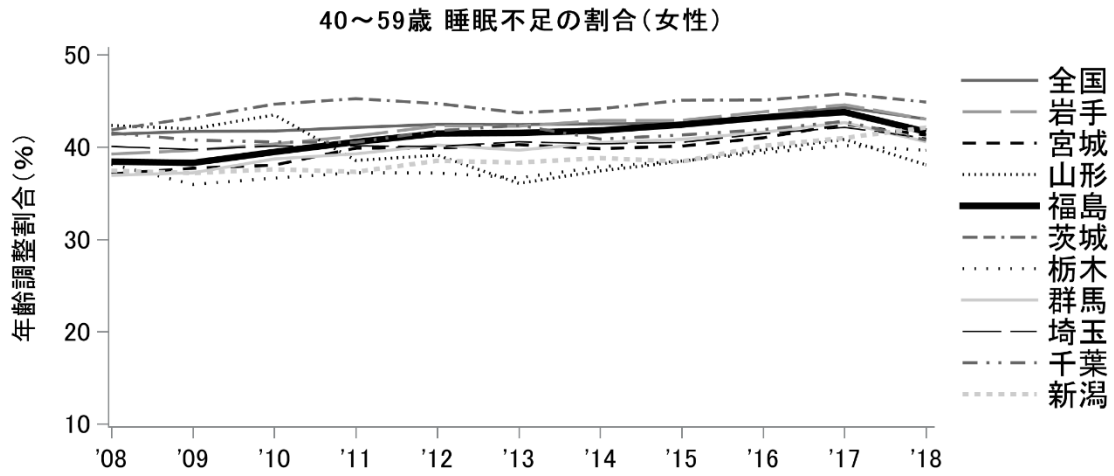
図III-2-28 男性健診受診者（60歳以上）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-55 男性健診受診者（60歳以上）の睡眠不足の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	2.7	(2.2, 3.2)
岩手	3.8	(3.2, 4.5)
宮城	3.5	(3.0, 4.1)
山形	0.5	(-1.3, 2.4)
福島	3.4	(2.8, 4.0)
茨城	2.9	(2.1, 3.6)
栃木	2.4	(0.5, 4.2)
群馬	3.1	(2.5, 3.7)
埼玉	2.8	(2.2, 3.4)
千葉	0.1	(-1.2, 1.3)
新潟	2.2	(0.5, 3.9)

表III-2-56 男性健診受診者（60歳以上）の睡眠不足の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2014	2.2	(1.5, 3.0)
	2014-2018	3.5	(2.4, 4.7)
岩手	2008-2018	3.8	(3.2, 4.5)
宮城	2008-2018	3.5	(3.0, 4.1)
山形	2008-2013	-4.1	(-7.4, -0.7)
	2013-2018	5.4	(2.3, 8.7)
福島	2008-2018	3.4	(2.8, 4.0)
茨城	2008-2018	2.9	(2.1, 3.6)
栃木	2008-2010	-5.8	(-15.3, 4.7)
	2010-2018	4.5	(3.6, 5.4)
群馬	2008-2018	3.1	(2.5, 3.7)
埼玉	2008-2013	1.7	(0.6, 2.9)
	2013-2018	4.0	(3.0, 4.9)
千葉	2008-2018	0.1	(-1.2, 1.3)
新潟	2008-2018	2.2	(0.5, 3.9)



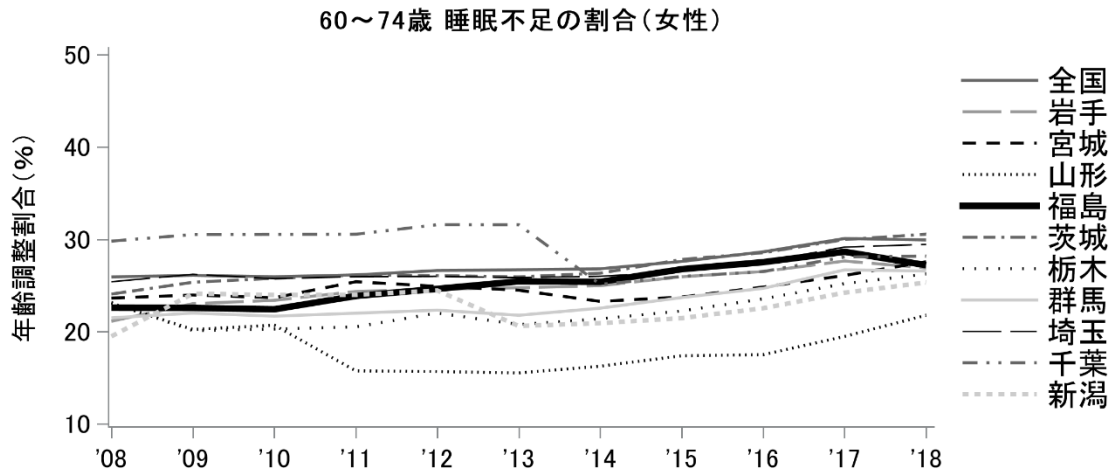
図III-2-29 女性健診受診者（60歳未満）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-57 女性健診受診者（60歳未満）の睡眠不足の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	0.5	(0.3, 0.8)
岩手	1.1	(0.7, 1.5)
宮城	1.1	(0.7, 1.5)
山形	-0.9	(-2.6, 0.9)
福島	1.0	(0.4, 1.6)
茨城	0.4	(0.1, 0.8)
栃木	1.0	(0.5, 1.4)
群馬	1.1	(0.7, 1.6)
埼玉	0.4	(0.2, 0.7)
千葉	0.2	(-0.2, 0.6)
新潟	1.3	(0.9, 1.7)

表III-2-58 女性健診受診者（60歳未満）の睡眠不足の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2018	0.5	(0.3, 0.8)
岩手	2008-2018	1.1	(0.7, 1.5)
宮城	2008-2018	1.1	(0.7, 1.5)
山形	2008-2013	-3.0	(-6.1, 0.1)
	2013-2018	1.3	(-1.7, 4.4)
福島	2008-2016	1.6	(1.2, 2.1)
	2016-2018	-1.6	(-4.9, 1.8)
茨城	2008-2018	0.4	(0.1, 0.8)
栃木	2008-2018	1.0	(0.5, 1.4)
群馬	2008-2018	1.1	(0.7, 1.6)
埼玉	2008-2018	0.4	(0.2, 0.7)
千葉	2008-2018	0.2	(-0.2, 0.6)
新潟	2008-2015	0.6	(0.2, 1.0)
	2015-2018	2.8	(1.6, 4.1)



図III-2-30 女性健診受診者（60歳以上）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

表III-2-59 女性健診受診者（60歳以上）の睡眠不足の年齢調整割合の平均年変化率と
95%信頼区間

地域	AAPC	95%信頼区間
全国	1.7	(1.1, 2.2)
岩手	2.2	(1.7, 2.7)
宮城	1.2	(-0.2, 2.7)
山形	-0.7	(-3.1, 1.8)
福島	2.5	(1.9, 3.1)
茨城	2.1	(1.5, 2.8)
栃木	1.9	(-0.1, 3.9)
群馬	2.2	(1.4, 3.0)
埼玉	1.4	(0.9, 2.0)
千葉	-1.3	(-2.7, 0.1)
新潟	0.6	(-1.2, 2.5)

表III-2-60 女性健診受診者（60歳以上）の睡眠不足の年齢調整割合の年変化率と
95%信頼区間

地域	期間	APC	95%信頼区間
全国	2008-2014	0.7	(-0.1, 1.5)
	2014-2018	3.1	(1.8, 4.5)
岩手	2008-2018	2.2	(1.7, 2.7)
宮城	2008-2015	-0.2	(-1.6, 1.3)
	2015-2018	4.5	(-0.6, 9.9)
山形	2008-2013	-8.2	(-12.4, -4.0)
	2013-2018	7.5	(3.1, 12.1)
福島	2008-2018	2.5	(1.9, 3.1)
茨城	2008-2014	1.1	(0.1, 2.1)
	2014-2018	3.7	(2.3, 5.2)
栃木	2008-2013	-1.1	(-4.7, 2.7)
	2013-2018	5.0	(1.7, 8.3)
群馬	2008-2013	0.2	(-1.2, 1.6)
	2013-2018	4.2	(2.9, 5.6)
埼玉	2008-2014	0.1	(-0.6, 0.8)
	2014-2018	3.4	(2.1, 4.8)
千葉	2008-2018	-1.3	(-2.7, 0.1)
新潟	2008-2018	0.6	(-1.2, 2.5)

IV 考察

循環器疾患死亡の動向分析を行うにあたり、1995～2018年までの人口動態統計死亡票データを使用し、各疾患の年齢調整死亡率の推移について、福島県並びに近隣9県および全国（残りの37都道府県）における県間比較を行った。さらに、福島県内を避難地域（12市町村）、浜通り、中通り、会津の4地域に区分し、これら4地域と福島県全体における県内比較を行った。さらに、NDB特定健診特別抽出データを用いて、2008～2018年度における40～74歳までの喫煙、飲酒、飲酒者における1日3合以上の多量飲酒、運動習慣がない者、睡眠不足といった生活習慣項目における循環器疾患の危険因子の保有割合の推移を検討した。

循環器疾患の死亡動向の県間比較を行った結果、高血圧性疾患と肺塞栓を除く循環器疾患の年齢調整死亡率は、福島県では男女ともに全期間を通じて有意な減少を示しており、震災以降に増加する等の影響は認められなかった。全国並びに近隣9県においても福島県とほぼ同様の傾向が認められた。高血圧性疾患については、福島県の男性では2004年以降横ばい、女性では2014年以降に有意な増加を認めた。全国並びに近隣9県においても、福島県と同様に、近年に増加傾向または有意な増加を示す地域が多く、特に群馬県と千葉県は2015年度以降に急な増加を示した。近年の増加について、死因の国際統計分類であるICD（International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems）の第10回改訂分類（ICD-10）が、2016年に2003年版から2013年版に準拠した分類が施行され、死因に心不全や詳細不明の心疾患が高血圧とともに記載された場合、高血圧性心疾患に分類する変更がなされたため、「高血圧性心疾患および心腎疾患」の死亡数が増加していることも要因の一つと考えられる。肺塞栓については、福島県並びに全国、近隣9県の多くの地域では、横ばいで推移する等、他の循環器疾患とは異なり、推移に変化が認められなかった。

循環器疾患の死亡動向について県内比較を行った結果、全循環器疾患において、避難地域は男女ともに全期間を通じて有意に減少していた。この傾向は、残りの3地域（中通り、浜通り、会津）並びに県全体も同様に認められ、震災以降の死亡率の増加は認められなかった。震災発生年を境とした統計学的な推移の変化は認められなかったものの、避難地域の12市町村の大半を浜通りの地域が占めていることから（浜通りの13市町村のうち、10市町村が避難地域に該当）、避難地域と浜通りの推移について震災前後の変化を見比べた。その結果、男性において、震災前の避難地域と浜通りはほぼ同じ水準で推移し、年間約2%の緩やかな減少が認められたが、震災以降の避難地域は年間約5%の大幅な減少が認められたのに対し、浜通りは震災前と変わらない緩やかな減少が続き、避難地域と浜通りの差は拡大した。震災以降の避難地域と浜通りとの差の拡大は、心疾患死亡においても認められた。震災以降に認められた避難地域と浜通りとの差の拡大については、正確な理由は不明であるが、今後もこの2地域の差が拡大するの否かについて、継続的に調べる必要があると考えられる。その他、浜通りにおいて高血圧性疾患や糖尿病、肺塞栓の死亡率が近年増加している傾向が認められたが、その他の循環器疾患はいずれの地域も男女ともに全期間を通じて減少しており、震災による影響は認められなかった。

循環器疾患の中でも死亡者数が少ない、脳内出血およびくも膜下出血、高血圧性疾患、糖尿病、腎臓病、肺塞栓における震災発生年（2011年）の年齢調整死亡率について、県間比較および県内比較を行う場合の検出力を調べた。検出力が80%未満となった疾患は、県間比較を行う場合は、男性の肺塞栓、女性の腎臓病と肺塞栓、県内比較を行う場合は、男女ともに脳内出血およびくも膜下出血、高血圧性疾患、糖尿病、腎臓病、肺塞栓の全ての疾患が該当した。死亡者数が少ないことにより、検出力が80%未満を示した疾患の県間比較並びに県内比較により得られた結果の信

頼性は限定的になる可能性が示唆された。

循環器疾患危険因子の動向について県間比較を行った結果、喫煙については、男女ともに年齢層に関係なく、ほぼ全ての地域で2010～2011年頃に変曲点が認められ、変曲点を境に減少から横ばい、もしくは増加に転じた。2010～2011年を境に推移に変化が認められた要因として、2010年にたばこの価格が大幅に値上げされたこと²⁾による喫煙率の減少による影響が考えられる。なお、福島県において、60歳以上男性と60歳未満女性では、変曲点以降、喫煙の割合が増加し続け、近年では全国や他の地域よりも高い割合となったことから、今後も動向を注視する必要がある、禁煙対策をより強化する必要があると考えられる。飲酒の動向については、男性は減少、女性は増加の傾向を示し、多量飲酒は男女ともに増加を示す傾向は認められたが、福島県では他の地域よりも低い水準で推移していた。また、運動習慣や睡眠不足も男女ともに増加を示したが、他の地域と同様の傾向であった。

V 結論

人口動態統計死亡票データに基づき、1995～2018年までの循環器疾患の長期的動向の変化の有無を調べた結果、福島県における震災による循環器疾患死亡の増加は認められず、循環器疾患の多くは近隣9県や全国と同様に、全期間を通じて有意な減少を示した。この傾向は、福島県内の4地域いずれにおいても同様であった。福島県内4地域間の比較においても、震災以降の循環器疾患死亡の増加は認められなかったが、震災前後における避難地域と避難地域に隣接する浜通りの推移の変化を調べたところ、全循環器疾患および心疾患による死亡率は、震災前は地域間の違いが認められなかったにも関わらず、震災以降は避難地域の減少幅がより大きく、浜通りは緩やかな減少または横ばいで推移し、乖離する傾向が認められた。その原因は不明であるが、今後も動向を注視する必要がある。

NDBの特定健診特別抽出データを基に、2008～2018年度までの生活習慣項目における循環器疾患危険因子の保有状況を調べた結果、福島県において、喫煙については、2010年度のたばこの増税による大幅な価格上昇によると考えられる喫煙率の減少以降、多くの地域において増加の傾向が認められたが、中でも福島県の60歳以上男性と60歳未満女性では増加幅が大きく、他の地域よりも高くなった。生活習慣項目のうち、特に喫煙状況については、今後も動向を注視するとともに、禁煙対策をより強化する必要がある。

VI 次年度以降の計画

人口動態統計死亡票データ（1995～2019年）を用いて循環器疾患の年齢調整死亡率について、福島県と近隣9県および全国のそれぞれについて男女別に算出し、有意差検定を用いて長期的動向を検討する。また同様に、福島県内を避難地域および避難地域以外の浜通り、中通り、会津に4区分した場合の検討も行う。

また、NDBの特定健診特別抽出データ（2008～2018年度）を用いて、循環器疾患の危険因子等の動向について、福島県と近隣9県および全国、さらに福島県内4地域における震災前後の経時的変化を検討する。

さらに、NDBのレセプト特別抽出データ（2010～2018年度）を用いて、福島県と近隣9県における疾病分類別に震災前後の経時的変化を検討する。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

(1) 論文発表

なし

(1) 学会発表・講演

- 1) 絹田皆子、今野弘規、坂庭嶺人、臼杵里恵、磯博康、祖父江友孝、「人口動態統計を用いた死亡率の長期的動向の県間比較における課題」、第29回日本疫学会学術総会、2019年1月、東京都、ポスター、一般、国内

(2) 受賞

なし

(3) 特許

なし

(4) 書籍・総説

なし

(5) 環境保健行政への活用・貢献実績

- 1) 研究成果が活用されるに至ったその他の内容：研究成果を報告書以外にタイムリーに公開する方法として、大阪大学環境医学教室のホームページに公開している。2018年～毎年、大阪大学環境医学教室のホームページ、<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/envi/20180706/>
- 2) 自治体向けの活動等：「福島県内外でのがん・循環器疾患等の疾病動向について —研究班からの報告—」シンポジウムを開催。2022年3月、福島県医科大学+オンライン、オンデマンド公開予定

(6) その他

なし

引用文献

- 1) 厚生労働省. 「疾病関連保健問題の国際統計分類」第10回改訂分類（ICD-10）の一部改正の適用による死因統計への影響について
https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/icd_2013_eikyo.pdf
(2022年4月27日アクセス可能)

2) 作田学. 2010 年度のタバコ価格 100 円値上げ. 日本禁煙学会雑誌. 2009; 4: 139-141.

参考資料

1. 循環器疾患死亡の動向把握

表 1 40 歳以上男性の全循環器疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	485.8	459.3	443.0	429.1	426.6	400.0 [*]	385.5	375.6	372.6	356.4	365.5	345.1	333.7	330.2	313.6	312.4	303.6	296.0	281.5	273.8	264.3	259.7	259.5	254.6
岩手	551.1	516.0	507.5	491.9	505.3	445.0	447.2	437.1 [*]	449.7	444.3	454.8 [*]	435.3	416.3	420.9	413.1	390.4	401.2	378.8	356.7	361.0	333.2	342.8	339.0	325.4
宮城	538.9	505.5	495.8	474.7	466.3	426.9	427.9	395.3	401.3	387.5	398.0	386.1	366.4	353.4	337.1	350.1	365.0	321.2	295.0	306.6	290.4	286.9	293.5	282.5
山形	521.4	491.8	473.2	463.2	454.4	417.5	419.1	409.1	395.3	383.4	389.8	368.1	358.0	348.2	343.0	322.8	345.2	314.7	292.5	289.0	284.4	274.6	279.9	264.9
福島	547.9	497.2	497.8	468.9	482.7	446.9	445.6	414.7	431.2	426.5	439.7	394.3	397.9	381.2	381.0	374.0	381.2	364.0	351.9	335.6	324.5	302.3	319.3	299.4
茨城	541.3	507.8	495.3	482.4	482.0	439.4	439.0	437.5	423.3	394.6	412.7	394.9	379.8	370.3	360.3	338.0	352.7	334.4	313.0	303.9	290.5	289.3	289.7	280.2
栃木	565.0	536.4	515.3	515.1	499.1	462.2	458.6	440.5	451.0	435.9	441.0	421.8	399.2	383.4	381.3	374.7	367.3	371.4	329.9	333.2	328.4	317.9	318.6	309.8
群馬	512.9	471.0	439.3 [*]	448.5	444.6	420.8	392.6	400.9	391.2	374.3	398.8	362.7	355.4	354.3	345.8	338.4	346.9	329.3	316.0	318.5	297.6	313.6	302.9	298.0
埼玉	533.9	497.9	485.2	493.2	476.3	439.5	426.3	422.9	407.7	388.4	405.0	388.6	369.3	364.6	341.3	344.1	336.2	330.9	312.9	299.6	285.3	274.1	274.3	263.8
千葉	534.6	498.6	468.3	468.4	470.3	430.2	406.8 [*]	404.9	409.3	394.2	397.6	384.6	366.0	367.7	353.6	349.3	345.3	341.3 [*]	322.8	308.5	312.0	295.6	286.3	271.1
新潟	497.6	469.3	462.7	425.3	446.6	392.1	393.6	392.6	390.0	371.8	372.9	349.8	352.3	346.3	317.2	319.7	325.7	312.9	283.4	299.0	276.2	265.2	264.5	266.5

* Joinpoint (変曲点)、以下同様。

表 2 40 歳以上女性の全循環器疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	304.6	284.4	269.5	258.9	256.0	236.0	224.2 [*]	215.6	212.4	203.7	204.8	193.8	187.0	182.6	171.5	170.0	167.4	162.7	155.3	148.9	143.1	138.5	138.4	134.8
岩手	317.7	300.4	293.8	278.4	289.9	255.9	248.1	237.6	228.1	230.3	233.8	227.9	217.1	208.0	201.2	201.4	204.9	198.3	182.2	177.1	171.1	169.7	165.6	174.3
宮城	348.0	307.8	295.6	270.9	267.6	250.1 [*]	232.5	227.3	227.2	218.6	215.5	216.3	202.1	194.2	186.6	178.8	196.7	164.6	156.9	162.6	150.3	152.8	149.5	148.1
山形	309.5	305.0	294.4	276.2	287.5	247.4	226.9	227.3 [*]	225.3	213.9	211.5	193.0	198.0	192.1	177.4	179.8	179.0	165.7	163.3	158.6	151.2	147.5	142.8	143.4
福島	324.6	322.7	289.7	284.7	290.2	266.3	253.5	238.2	249.4	230.4	232.7	221.0	215.2	213.0	198.0	201.6	209.6	192.4	182.8	174.4	176.4	168.3	163.5	157.4
茨城	351.4	323.4	309.5	288.9	293.6	266.1	249.7 [*]	246.6	249.0	221.7	234.3	218.0	206.9	205.0	196.3	186.4	191.2	187.9	178.8	167.8	165.3	162.2	153.1	151.0
栃木	351.2	333.1	312.7	293.2	294.7	277.2	265.8 [*]	256.6	252.1	235.1	251.9	230.0	226.6	211.7	208.3	211.1	204.3	205.8	185.8	183.3	176.7	171.3	174.7	166.0
群馬	319.9	300.0	275.0	272.2	271.2	257.6	244.5	228.7	220.3	224.1	239.1	209.0	196.7	191.5	193.8	189.3	183.9	177.9	173.3	157.1	161.5	159.1	155.8	156.5
埼玉	348.8	317.1	294.2 [*]	293.3	281.0	266.0	260.6	245.1	238.6	234.9	232.8	222.5	217.3	209.2	192.7	200.1	196.2	189.4	177.9	169.4	160.6	156.8	153.2	147.6
千葉	341.3	305.3	296.7	293.0	290.6	259.3	244.2 [*]	246.2	233.8	221.6	226.2	220.5	206.6	205.1	193.3	193.3	191.3	187.7	177.3	173.8	167.9	156.7	154.5	148.2
新潟	308.7	271.3	256.8 [*]	248.9	245.4	223.8	221.4	211.3	201.3	199.3	195.3	178.7	181.5	176.4	163.8	166.7	164.5	157.6	148.5	146.5	138.9	134.2	132.8	132.8

表 3 40 歳以上男性の心疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	222.6	214.5	208.0	203.6	204.5	193.7	186.7	186.1	187.2	178.9	186.9	178.4	172.8	173.1	165.1	165.5	162.7	160.1	152.6	149.7	145.1	143.6 [*]	149.2	147.3
岩手	230.3	230.5	218.8	215.4	218.6	192.9	206.3	206.6	203.2	214.4	221.7	206.2	194.5	206.9	208.4	190.8	198.7	191.4	182.8	187.3	178.4	188.0	179.2	177.9
宮城	209.5	210.9	214.8	201.5	201.1	182.6	195.6	176.0	187.8	183.0	191.1	181.9	166.6	173.3	166.2	165.0	174.7	154.5	144.8	158.3	149.0	151.6	159.4	156.1
山形	219.1	205.1	191.0	195.2	201.1	191.2	186.8	190.1	182.0	182.3	196.0	185.7	181.4	173.4	167.7	157.7	174.6	159.6	153.4	148.8	148.6	148.7	161.4	150.6
福島	235.1	226.7	225.2	206.0	220.9	216.2	211.1	207.7	215.2	213.6	228.5	209.8	213.4	199.9	210.2	201.0	218.2[*]	205.0	197.5	188.1	181.4	167.4	182.1	176.8
茨城	236.9	216.1	219.2	223.5	221.7	201.1	205.7	205.1	201.7	189.0	207.5	200.1	187.1	187.3	181.5	169.4	181.5	179.5	158.8	160.3	150.7	153.9	155.7	156.0
栃木	242.1	234.8	245.2	227.4	239.9	218.6	208.0	205.9	216.1	214.2	220.8	211.4	206.8	200.8	194.6	193.4	196.0	198.3	178.0	183.6	177.7	171.5	184.6	178.4
群馬	232.7	220.2	206.8	210.4	213.4	202.9	187.6	189.9	188.2	179.7	201.8	182.3	171.4	167.4	173.9	161.1	166.3	156.1	157.1	173.7	162.4	171.5	158.6	154.3
埼玉	245.4	234.7	236.3	244.9	241.4	220.1	213.8	212.0	209.4	200.5	219.8	214.3	201.9	198.8	185.1	193.8	190.5	194.8	183.4	176.8	167.7	158.3	165.9	165.4
千葉	243.7	232.2	222.5	230.6	230.8	209.9	204.5	206.4	211.3	209.6	212.9	208.1	199.9	210.0	202.2	197.7	203.2	200.8	194.8	181.9	190.2 [*]	178.9	164.9	158.5
新潟	190.3	185.1	189.3	175.2	190.3	173.4	171.4	176.8	177.1	167.6	178.3	162.3	167.7	160.1	156.9	158.1	158.4	153.7	134.9	148.5	133.7	138.7	141.0	141.1

表 4 40 歳以上女性の心疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	133.3	126.4	121.7	118.0	120.6	110.2	106.3 [*]	103.0	103.4	98.9	101.9	98.2	95.2	94.4	88.9	89.4	87.7	86.5	82.4	79.4	76.1	73.7	77.5	76.5
岩手	123.8	119.8	119.5	119.2	126.3	110.8	104.8	97.8	99.2	100.5	108.1	103.5	100.4	96.8	92.4	96.7	94.7	101.8	87.1	84.1	85.0	87.5	85.9	90.5
宮城	130.9	118.6	117.4	109.0	112.9	108.8	101.8	98.5	99.8	97.5	98.0	98.9	92.3	88.6	90.7	80.1	93.0	77.7	74.4	77.8	71.0	76.3	79.0	74.8
山形	116.0	126.1	114.4	113.3	118.6	103.8	94.6	101.6	100.4	96.6	98.3	92.0	90.3	89.1	84.8	87.5	85.5	80.6	78.7	78.7	70.1	69.9	74.7	77.2
福島	127.5	139.3	121.0	122.9	128.8	117.6	110.3	111.4	112.5	107.6	112.4	108.0	107.4	109.1	100.8	104.9	110.2	104.9	97.5	93.6	94.2	85.4	88.1	82.9
茨城	144.0	129.7	132.7	119.8	129.3	115.9	109.1	114.0	120.2	105.3	110.2	106.6	99.9	99.8	93.4	91.0	95.6	98.6	91.6	86.7	85.2	83.4	83.3	82.0
栃木	137.9	141.7	133.8	125.5	127.2	122.6	120.1	112.2	109.4	107.8	119.9	112.3	105.7	100.2	101.8	106.0	103.7	102.5	91.3	92.5	89.3	90.4	92.7	89.0
群馬	137.0	134.0	126.5	117.3	125.7	112.6	111.0	104.8	101.9	107.1	114.1	101.0	95.3	94.2	95.8	89.2	86.2	88.9	87.9	83.7	84.9	79.5	79.0	80.9
埼玉	155.7	143.3																						

表 5 40 歳以上男性の脳血管疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	225.7	210.0	200.5	191.6	188.0	173.4	165.7	156.7	153.4	144.5	144.7	134.5	128.6	124.4	116.6	114.0	108.2	103.4	97.4	92.5	88.2	84.3	82.6	79.7
岩手	284.4	251.7	253.4	244.2	250.5	220.1	208.8	204.0	215.0	197.7	194.3	192.3	185.2	178.4	172.3	163.4	168.3	156.5	144.0	140.9	122.1	123.8	129.0	122.5
宮城	288.9	257.5	243.9	236.8	228.6	208.9	198.3	181.8	181.3	166.4	171.4	163.5	163.0	144.5	136.7	147.2	154.1	132.2	115.8	112.7	104.5	102.1	105.7	99.7
山形	260.2	250.0	249.1	235.4	220.6	198.9	197.3	189.2	180.3	172.0	156.9	150.5	146.1	144.0	137.6	132.5	138.6	128.1	109.3	109.5	105.1	93.8	96.2	91.0
福島	276.9	240.9	238.3	227.6	225.4	198.2	199.9	175.9	183.1	174.3	175.4	154.3	151.4	148.2	141.2	137.7	132.2	123.7	117.2	112.6	105.3	100.3	103.6	92.4
茨城	266.9	258.9	240.0	226.3	229.2	204.1	200.8	200.0	192.6	176.9	171.8	167.4	163.3	154.5	149.3	137.3	139.6	125.2	121.8	113.1	110.2	104.7	106.9	97.6
栃木	293.5	269.7	243.1	253.9	230.0	214.8	219.6	205.2	206.0	192.4	189.7	181.1	161.7	149.5	152.7	147.9	137.7	140.3	117.2	114.5	118.2	111.9	107.4	103.1
群馬	247.7	218.6	203.8	210.2	203.8	186.8	171.3	177.6	167.0	157.3	158.5	140.3	141.1	140.9	124.3	120.8	120.1	115.6	115.6	102.2	94.8	98.3	90.6	88.7
埼玉	253.5	233.7	222.5	217.6	204.3	191.5	183.5	179.9	169.6	160.2	158.4	146.2	140.2	137.1	127.3	123.1	118.1	107.0	100.6	93.4	89.9	85.7	81.9	74.9
千葉	247.9	227.8	214.8	205.9	204.5	189.2	173.2	168.3	167.7	153.6	154.9	143.4	135.1	125.7	120.5	117.0	108.5	107.3	95.6	94.8	87.9	83.0	85.5	78.7
新潟	264.1	247.3	233.6	215.2	222.9	190.5	192.7	185.2	182.3	172.4	166.2	156.0	154.1	155.0	132.8	132.7	135.0	129.2	120.6	120.5	113.3	99.5	100.0	100.0

表 6 40 歳以上女性の脳血管疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	147.7	136.2	127.1	120.2	115.1	106.3	98.6	93.8	90.4	85.3	83.6	77.2	72.8	69.4	64.3	61.3	59.8	56.7	53.5	50.7	48.3	45.9	45.1	43.0
岩手	170.2	161.3	156.7	139.1	144.0	125.2	122.4	117.5	110.7	112.8	107.3	106.6	97.9	94.4	91.2	86.8	93.7	81.7	78.3	77.4	68.3	63.8	65.7	70.7
宮城	192.5	168.2	158.4	142.0	134.7	122.4	113.6	109.7	109.1	100.3	95.3	94.7	89.1	87.2	77.9	80.8	80.9	66.4	62.3	65.1	57.3	57.6	53.8	58.1
山形	170.3	160.0	159.8	143.7	147.5	125.7	116.7	105.5	105.9	98.2	95.5	84.2	89.6	85.5	74.6	74.9	75.9	68.4	64.6	62.2	63.4	57.3	54.0	52.6
福島	175.4	163.7	150.7	141.3	142.2	128.3	122.2	106.4	118.3	102.7	101.3	92.9	92.0	86.0	78.1	77.4	77.2	66.2	66.1	62.9	64.6	62.4	58.3	55.5
茨城	182.3	172.3	156.6	148.8	143.8	132.2	121.7	113.8	109.9	99.1	107.0	95.0	89.4	87.9	84.2	77.7	76.8	71.0	66.9	61.9	59.9	60.0	55.6	54.2
栃木	188.6	173.4	158.8	149.0	147.8	134.9	127.4	127.5	123.5	108.3	112.3	100.1	101.7	93.6	87.1	85.3	83.3	82.2	74.6	69.9	67.9	62.4	66.4	60.7
群馬	159.4	149.0	133.8	137.3	128.5	127.6	116.1	106.0	101.9	97.0	103.3	89.2	83.3	74.9	72.1	70.7	68.4	63.8	59.6	51.8	56.4	57.0	53.6	51.0
埼玉	171.5	154.7	141.6	141.2	128.3	122.3	119.7	108.5	104.4	101.1	91.6	90.0	84.5	81.1	74.0	71.5	69.4	63.4	60.2	54.0	51.4	51.0	45.7	44.2
千葉	164.7	146.2	142.3	134.2	131.3	110.8	106.1	104.5	100.8	95.1	91.7	86.9	75.5	75.7	70.3	66.8	65.5	61.6	55.9	54.1	52.3	49.1	47.1	46.1
新潟	172.0	144.7	137.8	131.5	126.5	113.3	112.6	105.9	95.6	94.4	89.4	82.8	81.1	80.3	70.7	74.2	68.4	65.0	63.4	61.4	60.4	53.5	50.9	53.8

表 7 40 歳以上男性の脳梗塞における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	139.6	129.2	124.8	118.3	115.4	105.7	100.1	92.8	89.7	82.7	82.5	74.6	70.7	67.5	61.7	59.5	56.4	53.7	49.3	46.2	43.1	40.7	39.4	37.1
岩手	175.3	156.9	152.8	146.2	153.9	136.2	131.0	123.4	123.5	112.7	113.5	104.6	95.6	92.5	87.9	87.0	84.9	76.0	68.3	67.9	57.8	56.6	60.5	53.7
宮城	189.9	169.4	162.6	146.8	148.7	132.1	116.6	109.1	108.6	95.7	87.0	89.4	87.7	76.4	70.0	72.1	81.0	61.0	56.8	53.3	45.3	45.5	46.3	42.1
山形	162.5	166.3	167.1	155.7	152.2	132.4	132.3	121.7	118.3	108.3	97.7	91.2	83.0	86.2	77.5	72.2	71.1	73.3	60.9	56.1	57.2	50.7	53.5	44.6
福島	179.5	155.0	152.8	145.1	144.6	133.0	125.9	113.0	117.1	102.0	103.9	90.1	83.4	85.5	76.4	78.6	75.9	69.1	68.7	60.7	56.1	52.3	51.7	48.3
茨城	171.7	170.5	156.1	144.0	142.1	127.8	126.1	117.5	110.4	103.5	100.1	91.6	83.1	84.0	80.0	71.9	74.9	65.1	59.7	55.2	52.8	50.0	47.5	44.2
栃木	185.5	177.4	154.4	161.5	143.9	134.4	132.0	125.2	122.7	111.6	111.7	101.2	90.1	82.1	84.2	78.9	71.3	69.0	61.2	54.9	54.3	51.2	49.4	43.2
群馬	160.0	132.8	130.2	125.8	125.4	114.8	104.6	107.2	98.3	89.4	93.3	80.6	77.4	76.8	65.7	66.7	66.2	58.6	62.1	52.5	49.1	49.2	44.2	42.8
埼玉	153.4	139.9	135.4	129.9	122.4	117.1	110.5	110.7	96.0	92.7	92.7	82.5	78.2	75.2	64.6	65.0	63.0	58.0	53.4	48.6	45.8	41.3	40.7	37.2
千葉	154.6	140.8	135.0	129.6	128.0	115.7	105.0	101.0	97.5	90.5	88.0	79.0	75.3	68.1	67.4	63.9	60.7	55.0	50.7	48.0	44.8	42.0	41.8	38.4
新潟	174.2	164.9	149.7	137.6	145.3	123.5	122.1	114.4	117.0	105.3	98.4	90.2	83.2	87.9	72.1	72.2	71.1	70.9	62.8	62.2	56.1	51.6	47.9	45.9

表 8 40 歳以上女性の脳梗塞における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	82.5	76.6	72.7	67.3	64.9	58.7	54.0	50.5	48.0	44.8	43.5	39.3	36.7	34.4	31.1	29.4	28.3	26.8	25.1	23.1	21.8	20.1	19.3	18.2
岩手	98.8	87.8	93.5	72.1	81.4	70.0	63.6	60.8	61.6	57.7	56.9	54.4	49.5	45.1	42.6	39.4	43.2	38.4	33.3	33.6	30.8	27.2	28.2	28.6
宮城	115.7	103.8	96.7	85.3	79.6	71.6	62.4	60.6	58.9	52.9	49.6	46.2	41.7	42.0	36.6	40.1	39.6	30.5	28.1	28.2	24.3	24.1	21.5	21.8
山形	105.8	102.1	105.5	91.6	92.4	75.3	72.7	62.4	62.9	54.5	55.4	48.8	50.6	48.1	40.7	38.1	39.1	36.7	36.0	32.6	32.0	29.6	27.0	27.5
福島	109.3	102.3	90.3	85.8	89.2	72.9	72.8	63.7	64.5	55.0	56.9	48.1	48.5	44.0	38.4	42.0	40.1	35.1	34.1	31.8	30.3	28.6	28.4	24.4
茨城	109.6	102.9	92.1	88.0	85.9	78.2	71.5	64.6	61.5	53.5	57.5	49.0	47.3	44.8	42.1	39.7	37.5	34.3	32.2	29.6	28.1	26.4	24.1	23.5
栃木	107.2	95.5	94.9	85.1	86.6	76.3	74.7	71.3	64.9	55.7	57.9	50.8	49.9	44.7	41.4	40.5	37.4	40.0	34.9	29.8	31.1	29.5	28.9	23.8
群馬	86.2	82.1	73.8	75.7	70.0	68.6	62.8	55.9	51.7	49.6	54.7	46.9	40.0	36.9	36.6	38.2	32.1	31.6	27.8	25.5	26.7	26.1	23.9	22.4
埼玉	92.9	84.4	77.7	79.7	70.7	66.0	66.0	57.8	55.7	53.4	48.9	46.8	41.5	40.6	36.1	34.7	34.0	32.2	29.8	25.3	24.7	22.8	20.0	19.4
千葉	95.4	84.1	85.1	77.8	74.1	61.9	58.7	57.3	51.9	50.4	47.8	43.8	38.3	39.0	35.0	33.4	32.5	30.8	28.3	25.6	24.2	21.5	21.7	19.6
新潟	110.1	87.4	85.1	82.7	79.3	67.8	64.6	57.9	58.4	53.7	53.2	45.7	44.2	42.5	35.7	37.4	33.5	33.2	31.8	28.5	27.8	23.8		

表 9 40 歳以上男性の脳内出血における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	57.1	55.1	52.7	50.5	50.4	47.5	45.9	44.5*	44.8	43.9	44.0*	42.9	41.4	41.1	39.6	39.3*	37.6	36.2	34.9	33.6	32.6	31.6*	31.3	31.1
岩手	76.5	64.8	77.1	69.8	72.6	62.6	59.9	60.9	64.1	63.8	60.8	65.3	70.5	67.5	66.4	55.0	67.3	62.5	56.8	57.6	48.1	51.5	54.1	55.3
宮城	61.3	52.8	53.7	57.4	51.0	48.8	52.5	47.2	48.0	46.6	55.4	51.0	53.8	47.2	48.1	55.2	52.4	50.7	42.0	44.3	46.7	45.3	47.5	46.9
山形	60.7	52.3	53.4	53.5	51.9	45.4	44.2*	42.4	43.1	45.2	44.2	41.0	44.8	43.5	45.3	45.8	45.9*	40.5	37.6	38.4	33.6	32.8*	33.9	35.7
福島	69.3	59.1	58.0	58.0	55.6	45.3	52.5	47.2	47.0	50.7	51.9	44.6	51.0	43.6	45.1	42.1	42.9	40.4	35.2	36.7	37.4	33.5	37.3	30.4
茨城	63.8	58.2	56.7	54.6	59.4	52.1	49.4	57.1	59.7	51.2	50.9	53.3	57.7	48.1	49.7	46.5	44.8	42.5	45.6	42.5	40.1	41.0	44.5	40.6
栃木	71.6	59.6	59.5	61.7	57.5	55.3	59.9	57.2	56.4	54.1	53.5	51.6	49.9	48.0	44.2	48.2	46.6	48.1	40.2	42.6	45.1	42.8	44.9	45.8
群馬	56.0	63.0	50.6	57.5	51.8	51.3	48.9	49.4	45.1	44.1	44.6	43.8	45.2	43.7	39.1	39.6	37.6	41.0	39.5	36.7	34.2	37.5	33.6	34.1
埼玉	67.2	63.8	57.3	59.1	54.1	51.8	49.6	45.1	51.0	45.8	46.2	43.7	43.1	41.8	41.9	38.5	37.8	34.1	33.2	31.3	31.1	32.4	28.5	27.0
千葉	59.8	58.5	56.4	53.9	52.7	50.5	48.9	46.0	50.2	45.0	46.7	46.5	43.3	43.5	39.9	38.1	35.8	39.9	32.5	34.0	30.4	29.5	32.0	28.5
新潟	59.8	58.2	55.6	55.8	53.2	46.8	46.4	48.2	46.1	47.7	47.4	48.8	51.6	52.3	44.1	45.4	51.1	40.5	40.9	42.8	42.5	35.1	38.2	39.5

表 10 40 歳以上女性の脳内出血における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	33.2	31.4	28.7	27.8	26.6	24.9*	23.6	23.0	22.6	21.5	21.4	20.3	19.4	19.3	17.9	17.4	17.6	16.5	16.0	15.1	14.6	13.9	14.1	13.6
岩手	39.1	42.4	40.4	39.8	33.4	32.6	36.0	28.4	27.1*	29.0	28.5	30.5	27.8	30.8	27.7	28.5	30.2	26.9	27.8*	26.0	22.1	19.8*	24.8	28.4
宮城	38.9	33.9	31.4	30.4	28.9	26.3*	27.5	25.8	25.7	22.4	22.1	24.5	27.8	24.9	25.8	23.1	23.6	19.9	22.1	22.1	20.6	20.3	20.8	23.6
山形	29.0	30.0	27.9	25.3	28.7	23.3	22.6	24.2	25.1	20.5	21.7	18.5	19.3	18.1	17.9	18.1	21.5	18.3	16.1	17.0	16.8	14.5	14.9	15.1
福島	35.7	32.8	35.8	31.2	29.6	30.6	25.2	23.6	28.5	25.9	25.4	23.8	23.3	21.7	21.7	18.2	19.3	17.5	18.7	16.2	19.8	18.8	16.3	18.5
茨城	38.2	38.4	35.3	32.9	31.7	28.3	26.5	26.6	24.4*	23.9	28.2	26.9*	24.2	23.6	23.5	22.8	20.3	21.4	18.9	16.9*	18.5	18.8	18.7	18.0
栃木	41.2	43.8	34.1	37.0	31.4	31.5	27.5	29.5	30.2	29.7	29.3	28.5	25.3	24.0	23.3	22.4	25.5	24.2	21.2	23.2	19.6	20.9	22.0	22.3
群馬	38.5	35.1	33.8	33.7	32.6	32.1	28.4	25.5	26.2	20.7	25.5	21.8	23.2	19.8	17.9	16.3	17.8	18.3	20.2	13.2	16.1	17.4	16.1	17.3
埼玉	41.7	37.7	32.9*	32.0	28.8	29.5	27.3	25.3	25.0	24.6	23.0	21.6	21.6	19.3	19.3	19.1	18.3	17.2	15.4	15.7	14.8	15.7	13.3	12.9
千葉	36.4	32.3	30.8	31.9	29.9	25.6	25.6	27.0	27.0	23.7	24.3	24.1	19.9	19.6	18.9	17.9	17.0	17.4	15.2	16.0	15.0	15.2	13.7	14.2
新潟	30.3	32.5	28.4	25.6	24.7	26.6	24.8	25.9	21.3	22.7	22.6	22.6	20.6	22.1	21.4	22.7	19.2	19.0	18.1	19.8	18.5	16.9	15.3	17.1

表 11 40 歳以上男性のくも膜下出血における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	16.6	16.6	15.7	16.2	16.3*	15.3	14.8	15.0	14.5	13.8	14.1	13.2	12.9	12.6	12.1	12.0	11.2	10.9	10.6	10.2	10.1	9.9	9.6	9.4
岩手	20.3	22.3	18.7	23.8	18.3	18.2	15.4	17.9	24.0	18.7	19.0	20.7	17.1	15.3	15.3	18.2	13.7	15.7	17.3	12.6	13.4	13.7	12.4	12.2
宮城	21.3	23.0	21.2	24.0	21.8	24.3	24.3	21.9	21.4	22.1	25.3*	20.4	19.1	17.4	15.4*	16.7	17.9	17.2*	14.7	13.0	11.1	9.3*	9.5	9.3
山形	20.3	21.5	21.1	19.3	14.2	16.9	16.7	21.9	16.8	15.8	17.2	14.8	17.3	12.9	12.2	12.2	11.9	10.1	13.5	12.4	8.9	8.4	9.7	
福島	18.4	19.7	20.6	18.5	20.0	16.1	18.2	12.9	16.2	19.1	15.5	16.6	15.3	15.5	17.4	14.0	11.9	12.9	11.4	13.2	10.8	12.5	12.8	12.0
茨城	18.8	20.9	17.8	20.5	20.7	18.4	18.7	20.9	18.9	19.8	17.9	18.6	19.0	20.5*	17.8	15.3	17.8	15.9	14.3	13.3	14.9	12.0	12.9	12.0
栃木	23.9	21.4	23.1	24.0	24.3	22.2	24.6	19.6	23.3	23.3	21.9	24.3	19.2	17.4	22.6	18.4	18.8	21.1	13.5	15.1	17.0	15.3	11.4	12.3
群馬	21.1	17.0	16.2	20.4	19.6	15.8	13.9	16.7	17.4	17.6	14.7	11.6	13.0	15.1	15.2	10.5	10.6	11.4	10.2	11.4	9.8	10.1	12.1	10.0
埼玉	20.1	21.4	21.5	21.6	20.4	17.5	17.4	17.9	18.6	17.4	15.6	15.5	13.9	15.5	15.9	15.1*	13.8	11.8	11.1	11.1	10.7	9.7	10.0	8.8
千葉	20.4	19.3	15.7	16.5	15.4	16.8	15.0	16.7	15.3	13.6	15.7	14.4*	13.1	11.2	10.7*	11.9	9.9	10.3	10.1	10.7	11.2	10.1	10.2	10.2
新潟	19.3	16.0	20.8	16.8	19.2	17.3	20.7	18.3	16.2	17.2	18.2	15.1	17.3	13.0	14.7	13.5	11.8	16.3	15.0	13.7	13.1	11.7	12.8	13.4

表 12 40 歳以上女性のくも膜下出血における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	21.6	21.2	20.4	20.2	19.3	19.2	17.7	17.3	17.0	16.3	16.3*	15.2	14.6	13.6	13.5	12.6	12.3	11.7	10.9	11.0	10.6	10.5	10.4	9.9
岩手	24.8	25.2	19.6	23.8	26.5	21.4	21.3	25.9	20.0	24.1	20.0	20.0	19.4	17.6	19.2	17.0	18.6	15.2	14.6	16.7	14.4	14.8	11.6	12.1
宮城	27.1	23.3	22.3	21.3	22.1	20.8	20.8	21.1	21.9	23.4	21.2*	21.7	17.4	18.9	14.3	15.8	15.9	14.2	10.8	13.8	11.7	11.8	10.4	11.8
山形	23.0	21.3	21.4	21.7	23.3	23.8	18.9	17.2	16.1	21.7	15.9	15.4	17.7	17.5	15.4	17.8	13.8	11.2	11.9	12.1	13.4	12.9	12.0	9.6
福島	21.1	23.0	20.6	21.7	19.8	22.7	20.5	17.6	23.2	20.3	17.7	19.8	17.9	18.6	16.3	16.0	16.6	12.8	12.4	13.8	12.8	14.2	12.6	11.7
茨城	23.6	23.5	22.9	22.5	21.1	22.7	20.8	19.2	21.9	19.9	19.5	16.5	16.7	17.6	17.4	13.9	17.4	14.5	14.4	14.5	11.7	13.0	11.8	11.9
栃木	27.8	28.3	23.6	23.4	26.6	24.7	22.7	24.3	25.1	21.1	23.3	19.1	24.0	23.1	21.3*	20.7	19.1	16.6	17.5	15.9	15.4	11.1	14.2	13.0
群馬	27.9	25.8	21.9	23.0	22.2	23.3	21.5	21.9	19.4	22.8	18.6	17.6	18.2	16.3	15.6	13.6	15.7	11.6	10.4	11.6	12.5	11.9	12.3	10.1
埼玉	28.1	26.0	25.5	25.0	24.2	23.3	22.8	21.3	20.1	20.6	17.4	18.1	17.4	18.8	15.8	15.2	14.7	12.3	13.4	11.6	10.4	11.1	10.8	10.1
千葉	22.1	22.2	21.2	19.2	22.1	19.0	18.1	17.4	19.2	18.1	16.6	16.4	15.3	15.1	14.9	14.0	14.7	12.0	11.7	11.1	12.1	11.4	10.5	11.3
新潟	22.1	17.8	19.1	18.6	18.8	16.0	20.1	19.7	13.6	16.4	12.7	12.7	15.0	14.6	12.9	12.7	14.3	11.4	12.6	12.1	13.3	11.6	11.0	13.1

表 13 40 歳以上男性の高血圧性疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	9.8	8.4	7.9	7.1	6.8	5.9	5.7	5.4 [*]	5.0	5.1	4.9	4.6	5.0	4.8	4.5	4.8	4.8	4.8	4.5	4.4	4.1 [*]	4.3	5.5	5.4
岩手	8.4	8.0	6.1	8.2	8.0 [*]	5.0	3.7	3.1 [*]	2.8	3.4	4.7	5.6 [*]	4.8	4.7	4.7	4.2	3.9	2.2	3.1 [*]	3.5	3.5	3.9	6.7	4.9
宮城	8.6	6.4	7.0	6.3	5.6	4.2	6.0	5.9	3.3	4.5	5.8	4.4	4.3 [*]	3.6	4.7	5.1	4.5	5.2	6.0	4.8	4.8	4.2	6.4	6.6
山形	10.7	7.2	7.1	4.2	7.6	2.8	5.4	4.3	4.7	4.5	2.1	2.3	2.3	2.5	3.8	3.3	2.2	1.3	2.4	1.5	2.3	2.3	3.0	2.2
福島	8.8	7.8	8.0	7.5	7.4	6.2	3.9	4.3	5.1	2.5[*]	4.2	3.6	3.6	4.1	3.3	5.2	3.6	3.8	4.1	2.9	3.8	3.8	5.8	4.7
茨城	13.2	10.2	9.8	8.3	6.7	5.9	4.9 [*]	6.2	3.8	4.3	5.3	4.4	3.7	3.6	3.4	3.9	3.7	3.7	4.3	3.2	3.7	2.7 [*]	4.4	4.8
栃木	9.3	8.4	5.0	5.6	5.6	5.9	4.5	4.1	4.0 [*]	3.7	3.9	3.5	2.8	5.3	4.1	3.6	2.4	3.7	3.6	3.6	2.8	3.4	3.5	4.9
群馬	8.3	10.8	7.8	7.7	6.5	9.2	8.5	8.4	9.4	7.5	8.4	8.3	7.4	8.7	8.8	8.5	10.5	8.6	7.1	7.6	4.0 [*]	6.3	23.1	22.8
埼玉	9.6	6.0	5.7	6.0	5.5	5.4	4.0	5.0	3.2	3.5 [*]	3.1	3.9	3.9	4.2	3.3	4.1	4.0	4.0	3.5	4.1	3.8	3.9	5.6	5.2
千葉	17.2	13.0	10.5	8.7	9.9	8.7	6.2	6.1 [*]	6.0	6.2	5.4	6.4	6.3	6.3	6.3	6.9	7.3	6.4	5.2	6.2 [*]	5.8	14.5	14.4	14.4
新潟	14.4	10.9	11.1	8.0	8.4	6.1 [*]	5.9	5.6	5.8	5.6	5.9	4.6	5.7	6.0	3.9	4.3	4.6	4.8	3.1	4.1	4.5	3.1 [*]	4.7	6.0

表 14 40 歳以上女性の高血圧性疾患における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	9.1	8.0	6.9	6.5	6.1	5.2	4.7	4.2 [*]	4.1	4.0	3.7	3.7	3.6	3.5	3.4	3.4	3.3	3.4	3.3	3.0	2.7	2.7 [*]	3.4	3.3
岩手	8.2	5.5	5.6	6.0	4.9	5.3	5.9 [*]	3.5	3.3	2.8	3.0	2.7	3.2	2.5	2.3	3.4	1.8	2.2	2.9	2.0	2.6	2.6	4.1	2.7
宮城	8.7	6.6	6.5	5.9	5.7	4.0	4.6	3.8	4.4	4.7	4.2	4.0	3.6	2.8	3.2	2.4 [*]	3.2	4.0	3.7	3.2	3.8	3.4	4.4	4.3
山形	9.3	5.9	5.3	5.4	7.9	3.8	3.6	4.1	3.1	3.4	3.0	2.3	2.0 [*]	2.5	2.1	2.1	2.7	2.6	2.3	1.9	1.7	2.6	3.0	2.3
福島	7.6	6.5	5.0	4.5	4.3	4.7	4.1	3.8	4.0	2.4	2.5	2.7	1.8[*]	3.2	3.0	3.3	4.4[*]	3.1	2.6	2.6[*]	3.6	3.5	4.2	4.6
茨城	11.8	8.8	8.3	7.8	7.4	5.1	5.1 [*]	5.1	4.9	4.0	3.6	4.6	3.8	3.9	3.2	2.9	3.1	2.9	3.1	2.6	2.3 [*]	2.4	3.8	3.1
栃木	10.3	5.8	7.2	6.7	6.2	4.3	4.0 [*]	3.7	3.8	3.2	4.4	3.1	3.4	3.5	4.1	3.5	3.0	3.4	2.6	3.2	2.0	2.3	3.0	2.8
群馬	10.1	7.6	5.7	7.3	6.2	6.8	6.5	6.1	4.8	4.5	5.9	3.9	3.4	4.6	4.9	5.5	6.1	4.2	4.4	3.5	2.0	2.5 [*]	8.7	9.4
埼玉	8.9	6.4	6.4	5.8	4.5	4.4	4.4	3.2	3.6	3.7	4.1	3.1	2.7	2.3 [*]	2.8	2.7	2.6	2.7	2.3	2.6	2.1	2.2	3.3	2.7
千葉	14.5	11.2	9.3	9.0	8.1	7.8	7.4	5.7	5.6 [*]	5.2	5.4	5.3	4.8	4.7	4.1	4.2	5.0	4.2	4.4	4.2	3.5	2.5 [*]	7.5	7.2
新潟	9.9	8.8	7.4	6.5	7.2	6.6	6.1	4.3	5.2	5.3	4.1	3.7	4.4	4.3	4.5	4.2	4.3	4.2	3.0	2.7	2.6	2.5	3.5	2.6

表 15 40 歳以上男性の糖尿病における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	23.6	20.5	19.8 [*]	19.6	19.1	18.5	17.5	17.6	17.1	16.7	17.1	16.9	16.7	16.7	15.6	15.4	15.6 [*]	14.8	13.8	13.5 [*]	13.1	12.9	13.5	12.9
岩手	18.5	20.6	16.4	12.3	23.1	17.6	15.5	20.4	18.3	15.7	19.0	16.9	16.1	19.1	16.6	20.0	22.3	15.5	12.3	16.6	14.6	11.3	16.0	20.5
宮城	18.0	17.4	18.0	16.8	14.6	15.4	15.8	15.1	13.6 [*]	15.7	16.9	16.8	18.0 [*]	16.1	14.6	17.7	16.2	13.9	12.8	12.6	10.9	11.1	10.1	11.9
山形	17.6	19.3	15.0	15.9	15.2	17.9	13.5	15.3	12.8	13.3	13.2	16.7	13.3	12.5	10.6	11.5	13.2	9.4	9.5	9.3	8.6	13.0	8.0	11.1
福島	26.5	22.2	19.0	22.6	20.6	20.7	23.6	18.8	21.0	21.4	19.6	21.3	19.5	21.4	20.4	17.8	20.1	18.8	19.2	14.1	15.6	17.3	16.2	15.8
茨城	26.0	26.6	26.3	24.5	23.5	21.8	24.4	23.0	22.3	20.9	22.1	22.1	22.2	22.8 [*]	21.0	21.8	18.3	19.2	15.2	16.4	16.1	13.9	15.4	15.8
栃木	28.9	22.9	19.3	19.6	15.5 [*]	19.3	16.3	19.7	21.8 [*]	23.4	17.3	21.0	20.0	18.2	19.2	16.9	16.9	15.5	18.1	15.3	14.3	13.6	16.9	15.3
群馬	22.7	18.2	15.6	17.2	19.4	19.1	15.9	21.4	16.5	15.6	18.4	17.3	22.4	19.3	19.2	18.4	21.2	19.9	15.6	15.4	15.8	14.6	15.0	14.6
埼玉	22.8	20.5	21.0	18.4	18.9	19.2	17.8	17.7	18.3	16.8	18.1	17.3	17.5	17.7	17.1	15.4	15.3	15.8	15.1	14.6	14.0	13.3	13.1	14.2
千葉	28.0	25.2	22.8	21.7	22.8	19.1	18.4	18.4	21.2	17.4	20.1	20.2	18.5	16.1	17.6	17.8	15.7	17.0	14.8	14.0	11.7	11.8 [*]	16.3	16.6
新潟	21.3	20.0	15.5	15.5	19.4	16.3	15.1	13.5	13.7	13.9	16.3	14.4	13.6	14.7	15.0	17.1	13.7	13.2	13.3	10.7	10.9	11.4	12.2	12.3

表 16 40 歳以上女性の糖尿病における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	15.5	13.4	12.1 [*]	11.6	11.5	10.4	9.8	9.7	9.4	8.6	9.3	8.8	8.6	8.3	7.7	7.8	7.4	7.2	6.6	6.3	5.9	5.8	5.7	5.6
岩手	17.0	12.0	11.6	10.7	13.2	11.2	7.8	7.6	10.1	8.8	6.3	7.6	7.4	8.9	7.8	10.1	7.9	6.2	6.0	6.6	5.9	6.3	7.1	5.5
宮城	15.3	15.6	11.7	14.2	11.2	10.3	9.2	11.0	8.5	8.7	8.7	9.3	8.4	8.0	8.7	6.9	8.2	7.0	6.1	7.1	4.5	4.2	6.9	4.7
山形	10.1	12.0	13.0	8.1	12.3	8.8	7.0	9.4	7.6	7.8	8.3	8.3	6.5	9.5	7.2	6.0	6.2	5.4	5.4	5.4	4.3	4.6	4.4	4.6
福島	17.2	16.5	13.7	14.2	13.9	12.7	11.5	11.9	9.8	11.9	9.9	11.0	10.5	9.3	8.8	9.3	9.8	9.3	8.5	8.0	6.9	7.4	7.4	8.6
茨城	20.1	15.6	15.4	14.6	12.7 [*]	12.2	11.6	11.6	11.2	12.1	11.7	10.9	10.2	10.8	8.9	10.2	10.5 [*]	10.0	8.5	8.0	7.5	6.6	7.4	6.2
栃木	14.7	12.6	15.7	13.6	11.7	11.2	12.6	11.9	10.2	10.6	10.3	10.7	10.4	8.5	8.3	9.4	8.8	8.8	8.3	9.4	6.1	8.5	7.5	7.1
群馬	14.6	13.4	10.5	11.8	13.8	8.6	9.7	10.1	10.6	10.0	10.4	8.2	8.3	8.6	9.9	8.5	9.5	10.1	6.9	6.1	6.0	7.1	5.8	5.3
埼玉	18.1	16.1	14.1	12.7	11.2	9.8 [*]	10.0	10.9	10.4	10.8	10.5	9.3	10.6 [*]	10.2	8.9	8.3	7.4	8.5	7.6	7.3	6.5	7.1	5.7	5.5
千葉	19.1	14.6	12.8	14.2	14.3	11.4	11.4	11.0	12.0	9.7	10.5	10.2	9.6	8.7	8.6	7.8	8.5	7.2	6.8	6.5	5.6	5.1	6.3	6.2
新潟	14.7	12.8	11.7	11.2	11.4	9.3	9.4 [*]	8.0	9.1	7.8	8.2	7.8	7.2	7.9	7.5	6.8	7.7	5.9	7.2	6.1	5.2	6.1	4.7	6.3

表 17 40 歳以上男性の腎臓病における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	31.1	28.7	28.3	27.0	27.5	26.0	25.3	24.7 [*]	24.2	24.1	24.6	24.2	23.6	23.7	23.1	23.1	23.0 [*]	22.7	22.3	21.4	20.7	21.0	20.1	20.4
岩手	31.5	37.7	32.9	31.9	30.1	30.2	31.5	28.0	29.1	26.5	26.2	24.7	25.7	30.4	26.8	25.1	24.4	25.0	25.0	22.5	19.6	19.6	22.1	25.0
宮城	27.4	27.7	25.3	21.5	25.7	23.4	21.5	23.1	20.6	23.7	24.0	20.8	21.8	20.7	22.2	20.8	25.5	21.2	21.7	21.4	17.4	17.8	18.4	20.8
山形	23.2	21.9	23.3	18.8	27.5	26.0	23.2	20.9	24.1	18.8	24.3	22.3	21.7	28.0	24.4	22.6	28.0	21.7	21.2	24.4	26.1	24.5	21.3	25.9
福島	27.7	24.5	24.3	26.4	28.8	23.8	24.2	23.9	22.3	25.7	24.3	24.6	24.7	24.4	23.2	24.9	27.6	25.5	22.9	22.1	22.8	20.7	19.3	21.5
茨城	34.1	23.3	27.8	25.8	28.9	26.3	26.4	22.6	25.2	20.8	22.1	23.8	21.9	23.0	23.0	22.0	22.9	24.3	23.1	22.4	22.7	22.6	21.4	21.8
栃木	23.9	26.9	27.2	26.7	25.3	22.1	24.8	22.0	27.4	27.7	22.5	25.5	24.2	25.5	22.9	25.5	25.4	25.4	22.5	23.0	23.9	24.9	20.7	20.9
群馬	26.3	20.8	25.0	25.7	28.3	22.9	16.5	22.0	23.2	21.2	19.6	22.0	21.6	20.6	24.9	20.2	24.8	21.4	21.3	22.7	20.6	19.3	20.3	19.0
埼玉	31.8	29.2	25.4	28.7	26.8	23.4	21.3 [*]	23.5	23.3	23.2	22.9	21.8	22.6	22.1	23.1	23.4	22.2	23.1 [*]	21.0	20.5	21.7	20.2	20.0	19.0
千葉	28.5	28.6	24.1	27.0	25.7	24.2	21.1	24.5	23.4	21.6	22.9	23.5	22.3	21.9	22.6	21.8	21.8	21.3	19.2	18.7	18.9	18.0	19.7	17.2
新潟	20.3	19.6	19.0	19.4	19.7	18.4	17.2	17.6	17.7	15.6	17.1 [*]	16.5	18.3	19.2 [*]	18.9	18.8	16.9	18.9	17.9	17.1	15.8	15.5 [*]	17.7	18.2

表 18 40 歳以上女性の腎臓病における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	20.8	19.7	18.9	17.8	17.7	16.5	16.3 [*]	15.7	15.3	15.1	15.3	15.2	14.7	14.6	13.9	13.9	13.8	13.7 [*]	13.2	12.6	12.2	11.7	11.4	11.3
岩手	21.1	19.2	18.7	21.1	20.7	14.8	21.4	14.5	17.5	15.9	15.4	14.2	12.8	14.0	13.8	16.7	13.5	16.0	12.5	12.2	12.4	10.6	8.6	11.3
宮城	17.7	18.2	17.2	16.3	17.9	16.6	15.9	14.7	12.7	12.8	15.6	13.7	13.1	13.3	13.3	14.3	14.3	12.1	11.9	10.0	10.8	10.7	8.1	9.4
山形	22.0	18.9	16.6	20.3	16.2	15.5	13.5 [*]	12.7	12.6	13.1	14.6	13.5	12.0	15.4	12.6	12.9	14.0	12.4	11.9	16.2	12.6	10.3	11.2	11.3
福島	16.3	17.0	17.3	16.3	18.9	15.9	14.9	15.4	14.4	12.0	14.7	11.0	13.3	13.3	12.3	13.1	12.7	15.5	13.1	13.7	12.3	11.1	12.1	10.9
茨城	18.8	17.4	17.7	16.6	16.0	15.5	14.4	15.7	15.6	14.9	14.0	13.3	14.4	10.9	13.2	14.7	12.0	13.9	13.0	12.5	11.4	11.6	12.1	10.2
栃木	17.4	14.4	17.1	19.3	14.6	13.4	10.9	13.7	15.5	14.5	15.3	15.1	13.2	14.1	14.1	12.4	12.9	13.3	12.9	12.6	13.4	13.1	12.7	11.7
群馬	19.7	17.2	17.7	14.4	18.4	12.7	13.5	14.3	13.7	11.9	14.2	12.5	12.8	14.3	13.8	14.5	13.0	12.3	11.8	10.8	10.3	10.1	9.6	10.0
埼玉	20.2	19.8	18.9	18.0	17.2	17.6	17.0	15.6	14.5	13.8 [*]	15.2	15.1	14.5	15.0	13.5	15.1 [*]	14.1	13.3	12.9	13.2	12.0	11.1	11.3	10.8
千葉	17.4	19.1	16.0	14.3	16.0	15.4	13.3	13.3	14.8	12.8	13.8	13.8	13.7	12.9	11.5	12.2	12.5	10.8	10.2	10.5	9.8	9.4	9.5	9.0
新潟	13.7	12.8	15.2	13.1	11.3	12.0	12.3	12.0	12.3	11.2	10.6	11.4	12.0	10.7	11.2	10.5	12.0	10.7	9.7	9.8	8.8	10.4	8.9	9.7

表 19 40 歳以上男性の肺塞栓における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	2.2	2.1	2.3	2.1	2.2	2.1	1.9	1.8	1.7	1.8	1.8	1.9	1.8	1.7	1.5	1.5	1.6	1.5	1.4	1.4	1.5	1.4 [*]	1.1	1.0
岩手	2.8	1.9	4.6	2.0	2.1	2.6	2.4	2.3	2.8	2.5	3.5	2.5	3.1 [*]	2.2	1.8	2.1	2.2	0.9	1.1	1.2	0.8	0.8	0.8	1.2
宮城	2.7	1.9	2.6	2.7	3.1	2.8	0.9	2.1	1.0	2.3	1.0	2.3	1.6	2.0	1.3	2.0	1.3	1.3	1.7	1.7	1.3	0.6	1.5	0.7
山形	2.0	1.1	2.8	2.9	2.4	2.9	5.7	2.8	2.2	1.8	1.9	1.6	1.3	1.4	0.9	0.4	1.2	1.3	1.5	0.2	1.6	1.5	1.3	1.0
福島	2.7	0.6	1.7	1.9	1.4	1.1	1.3	3.0	1.1	2.2	2.3	1.3	2.0	2.0	1.3	2.0	2.1	2.2	1.8	1.4	1.7	2.2	2.1	2.0
茨城	2.6	1.7	2.5	2.4	1.9	2.1	3.1	1.7	2.3	1.8	1.8	1.7	1.5	1.6	1.4	1.4	2.2	1.6	1.8	1.2	1.9	0.8	0.7	1.1
栃木	2.2	1.4	2.1	2.4	2.4	2.7	1.9	3.1	2.2	1.6	1.5	2.0	2.4	2.1	1.4	2.2	1.6	1.4	2.0	3.0	1.6	2.3	1.2	2.3
群馬	2.4	1.8	1.4	2.0	1.7	2.2	2.4	2.0	1.1	2.1	1.9	1.8	1.4	2.0	1.5	1.4	1.4	2.3	2.2	1.3	1.6	0.8	0.8	1.3
埼玉	1.4	2.5	1.8	2.2	2.1	2.3	2.0	2.3	1.5	1.5	1.2	1.0	1.2	1.7	1.8	1.6	1.9	0.9	1.8	1.2	1.4	1.6	1.4	1.2
千葉	1.6	1.1	2.5	1.6	2.4	1.7	1.5	1.3	1.5	1.2	1.3	1.5	1.2	1.6	1.7	1.3	1.8	1.1	1.8	1.5	1.1	1.6	1.1	1.3
新潟	1.5	2.1	2.5	2.1	1.4	2.1	1.4	0.7	0.7	1.7	1.2	1.0	2.1	0.5	0.7	0.8	1.1	1.2	0.5	0.8	0.8	1.4	0.9	1.5

表 20 40 歳以上女性の肺塞栓における都道府県別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	1.8	1.8	2.0	2.0	2.0 [*]	2.1	1.9	1.9	1.9	1.8	1.9	1.8	1.7	1.6	1.5	1.6	1.6	1.5	1.5	1.3	1.3	1.4 [*]	1.1	1.1
岩手	1.7	2.0	1.8	2.0	2.6	1.7	2.4	2.2	2.0	1.8	1.8	1.1	2.5	1.3	2.6	1.1	0.7	1.4	0.7	1.2	1.0	1.1	1.3	1.7
宮城	1.3	1.6	2.1	2.4 [*]	2.8	2.5	1.6	2.3	2.0	1.7	1.6	2.6	1.2	1.5	1.9	1.5	1.7	1.0	1.3	1.4	1.1	1.3	0.9	0.8
山形	1.2	1.3	1.8	1.3	3.2	2.3	1.5	2.4	2.1	2.3	1.2	1.0	1.3	1.9	1.2	1.2	1.6	1.6	0.8	1.2	1.7	0.3	0.7	1.0
福島	2.7	1.3	2.0	2.7	1.9	2.0	2.1	1.7	2.0	1.9	2.6	1.5	1.8	2.5	1.4	0.9	1.7	2.1	2.3	1.5	1.4	1.0	0.7	1.3
茨城	1.8	1.4	2.4	1.3	1.9	2.1	2.1	1.9	1.2	1.5	1.9	1.1	1.9	2.0	1.7	1.3	1.1	2.4	1.0	1.3	1.5	1.5	1.0	1.1
栃木	2.4	3.3	1.6	1.8	1.9	1.7	2.1	1.6	3.2	2.4	2.6	2.4	2.7	0.9	1.6	1.3	1.9	2.1	1.9	1.5	1.2	2.3	2.1	1.5
群馬	1.5	1.6	2.0	2.0	1.7	0.7	1.9	1.6	1.6	2.8	1.7	1.4	1.7	2.2	1.1	2.3	1.7	1.9	2.0	1.1	2.0	1.5	2.1	1.1
埼玉	1.2	1.7	2.1	1.7	1.8	2.0	1.9	1.9	1.5	1.9	1.5	1.2	1.5	2.1	1.3	1.9	1.5	2.0	1.4	1.3	1.4	1.4	1.0	1.0
千葉	1.5	0.9	1.5	1.9	1.7	2.0	1.4	2.4	1.6	2.0	1.2	2.1	1.3	1.3	1.3	1.6	2.1	1.7	1.4	1.1	1.3	1.2	1.2	1.0
新潟	1.6	1.4	2.1	1.2	1.5	1.0	0.6	2.1	1.8	1.6	0.8	1.4	1.5	0.9	1.6	1.0	1.2	1.3	0.9	0.8	1.2	2.0	1.0	0.6

表 21 40 歳以上男性の全循環器疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	547.9	497.2	497.8	468.9	482.7	446.9	445.5	414.7	431.2	426.5	439.7	394.2	397.9	381.2	381.0	374.0	381.2	364.0	351.9	335.6	324.5	302.3	319.3	299.4
中通り	542.6	492.9	466.5	448.1	466.5	424.9	431.9	397.9	415.1	406.8	432.1	376.3	374.2	366.9	364.0	357.0	381.1	353.5	335.8	324.8	320.0	286.6	305.0	288.7
浜通り	612.7	538.1	535.8	545.1	512.4	490.3	469.2	446.8	481.1	486.4	477.6	420.1	439.7	425.9	414.3	419.8	412.6	388.2	388.2	383.2	353.7	367.8	388.7	360.0
会津	510.3	461.1	529.6	429.5	464.4	408.4	442.5	416.1	411.0	440.1	426.8	421.9	376.6	347.0	378.0	367.4	352.3	374.3	370.1	312.0	305.4	305.2	301.9	289.7
避難地域	528.5	513.4	522.7	494.7	537.6	537.3	480.6	438.7	457.7	403.3	434.9	396.7	473.5	425.9	412.6	392.5*	371.5	361.6	345.6	338.5	322.4	265.9	298.6	261.5

表 22 40 歳以上女性の全循環器疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	324.6	322.7	289.7	284.7	290.2	266.3	253.5	238.2	249.4	230.4	232.7	221.0	215.2	213.0	198.0	201.6	209.6	192.4	182.8	174.4	176.4	168.3	163.5	157.4
中通り	325.1	326.5	277.9	278.6	283.6	257.8	250.4	236.2	242.7	227.5	229.9	203.3	205.1	210.2	189.0	191.5	200.6	185.7	180.2	174.6	175.5	164.5	149.6	150.6
浜通り	365.0	354.7	338.2	316.6	337.4	312.0	272.6	245.5	284.6	271.7	241.1	260.0	236.2	244.1	231.3	229.3	243.6	232.9	206.3	184.1	189.6	194.6	191.8	179.0
会津	295.0	262.4	255.0	257.6	237.2	230.0	249.2	233.3	227.5	197.9	226.1	207.5	205.9	173.4	180.8	189.6	205.7	176.2	173.2	164.1	169.1	153.2	179.5	158.5
避難地域	307.6	350.9	320.5	306.9	330.4	292.4	246.6	246.2	257.0	228.5	241.1	259.1	242.3	235.6	215.7	223.4	204.5	180.9	169.4	180.6	167.9	163.5	166.8	153.7

表 23 40 歳以上男性の心疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	235.1	226.7	225.2	206.0	220.9	216.2	211.1	207.7	215.2	213.6	228.5	209.7	213.4	199.9	210.2	201.0	218.2*	205.0	197.5	188.1	181.4	167.4	182.1	176.8
中通り	236.5	223.3	216.5	189.6	219.8	207.7	198.1	203.1	214.4	211.8	221.2	208.4	199.8	198.0	204.3	194.2	222.2*	205.6	185.1	181.1	180.4	159.0	171.0	168.2
浜通り	266.6	248.1	235.1	225.2	206.9	217.6	226.3	222.6	234.7	227.0	249.1	219.0	238.4	215.3	211.4	224.5	229.8	215.2	223.0	213.3	198.8	202.1	213.6	218.6
会津	226.1	224.9	265.2	215.9	208.1	218.3	234.8	195.2	200.7	209.8	232.0	215.2	196.2	180.1	229.4	193.1	191.7	209.4	213.4	180.6	162.2	169.0	180.7	172.3
避難地域	194.8	213.9	187.4	228.9	266.1	253.2	210.0	225.6	209.9	209.1	222.6	195.8	262.6	213.1	210.6	208.4	221.1	175.6	195.2	188.6	185.2	150.8	182.5	152.7

表 24 40 歳以上女性の心疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	127.5	139.3	121.0	122.9	128.8	117.6	110.3	111.4	112.5	107.6	112.4	108.0	107.4	109.1	100.8	104.9	110.2	104.9	97.5	93.6	94.2	85.4	88.1	82.9
中通り	130.7	148.5	118.9	117.7	126.1	120.0	109.8	112.0	113.2	109.4	114.2	98.4	102.6	107.8	96.7	99.4	109.9	102.4	98.9	96.2	95.2	83.4	82.0	77.7
浜通り	144.1	149.9	142.2	136.3	141.2	129.5	114.4	113.1	121.1	121.1	119.4	129.3	115.8	122.0	110.9	118.3	116.8	129.5	108.3	97.6	101.1	99.0	100.4	97.9
会津	115.9	100.7	109.2	124.9	119.5	108.8	112.2	107.3	105.1	86.4	99.2	101.7	108.1	84.9	98.0	99.6	108.3	96.2	92.4	88.1	90.0	76.9	96.6	83.9
避難地域	106.6	141.9	116.2	118.9	136.4	107.4	104.5	115.3	111.1	109.4	113.4	129.0	115.7	131.7*	109.8	115.9	106.4	88.0	82.2	86.8	81.5	83.4	89.6	83.6

表 25 40 歳以上男性の脳血管疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	276.9	240.9	238.3	227.6	225.4	198.2	199.9	175.9	183.1	174.3	175.4	154.3	151.4	148.2	141.2	137.7	132.2	123.7	117.2	112.6	105.3	100.3	103.6	92.4
中通り	273.5	238.2	218.7	223.5	210.3	185.4	200.6	168.4	169.3	158.3	171.6	136.1	143.2	137.6	127.0	128.4	127.5	113.7	112.9	106.7	102.9	93.9	104.2	94.0
浜通り	300.6	265.9	259.6	271.3	267.1	232.4	205.2	189.8	204.8	209.5	197.0	173.9	160.7	171.0	171.2	157.4	158.4	140.1	125.7	132.2	110.5	132.9	128.9	100.5
会津	249.5	205.7	228.8	185.5	213.9	166.0	172.4	179.5	185.2	192.6	162.0	174.2	150.1	133.3	130.3	137.1	123.8	124.0	122.0	98.1	108.1	98.0	87.1	86.2
避難地域	296.1	268.3	300.3	238.0	245.0	248.4	233.6	182.0	209.6	164.7	179.7	175.6	178.7	183.6	172.8	151.9	120.7	146.4	116.1	128.7	102.6	77.0	81.5	77.8

表 26 40 歳以上女性の脳血管疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	175.4	163.7	150.7	141.3	142.2	128.3	122.2	106.4	118.3	102.7	101.3	92.9	92.0	86.0	78.1	77.4	77.2	66.2	66.1	62.9	64.6	62.4	58.3	55.5
中通り	173.0	160.4	140.6	138.6	138.2	119.8	118.5	104.3	111.7	98.2	93.7	86.8	87.4	82.9	73.6	72.6	67.8*	63.4	64.3	62.9	61.8	60.3	51.8	54.2
浜通り	196.2	188.1	175.9	163.2	173.3	159.2	139.7	111.5	142.9	125.7	104.7	107.3	101.4	103.5	97.1	90.3	105.2	73.7	72.3	65.4	72.6	71.9	71.4	62.8
会津	160.0	134.7	129.1	112.6	102.2*	97.3	111.4	102.5	103.6	93.6	111.4*	86.9	83.1	72.8*	64.5	71.5	72.8	61.8	60.0	51.8	63.4	56.3	64.9	52.8
避難地域	179.1	187.7	188.4	168.8	174.5	163.8	128.7	113.4	128.2	103.0	113.8	104.8	110.6	90.6	90.3	87.5	79.5	74.5	71.2	77.1	68.5	65.5	59.6	52.3

表 27 40 歳以上男性の脳梗塞における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	179.5	155.0	152.8	145.1	144.6	133.0	125.9	113.0	117.1	102.0	103.9	90.1	83.4	85.5	76.4	78.6	75.9	69.1	68.7	60.7	56.1	52.3	51.7	48.3
中通り	177.8	149.9	141.0	143.8	135.0	121.7	126.9	108.0	112.5	94.2	100.2	79.0	83.6	82.4	70.8	80.5	71.8	66.5	66.9	56.9	55.4	49.2	52.2	48.8
浜通り	197.7	160.3	159.6	175.9	179.0	167.6	125.7	120.7	124.4	117.7	121.2	107.5	80.4	96.3	95.5	86.3	89.5	73.1	74.1	71.4	60.6	69.4	63.2	57.9
会津	161.4	133.9	145.6	120.8	133.9	115.4	104.7	108.0	115.8	104.5	93.6	90.3	73.5	74.8	64.6	70.2	67.8	66.2	66.8	51.8	55.1	45.6	46.0	38.0
避難地域	187.5	203.9	201.1	138.9	149.6	153.9	156.2	131.9	130.6	106.6	109.5	109.2	103.6	98.0	88.8	71.4	84.3	80.4	69.9	72.6	52.5	47.8	38.0	43.6

表 28 40 歳以上女性の脳梗塞における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	109.3	102.3	90.3	85.8	89.2	72.9	72.8	63.7	64.6	55.0	56.9	48.1	48.5	44.0	38.4	42.0	40.1	35.1	34.1	31.8	30.3	28.6	28.4	24.4
中通り	108.8	100.6	85.2	88.2	87.5	67.9	69.9	59.8	59.6	55.0	52.8	45.4	45.7	44.4	38.6	40.7	35.8	34.3	31.5	33.5	28.3	27.6	25.7	23.5
浜通り	121.0	116.9	103.9	93.5	105.6	93.9	81.3	68.9	79.9	66.7	60.0	52.3	56.0	50.8	47.9	51.2	54.1	38.2	37.0	34.2	36.1	30.6	37.4	30.4
会津	97.1	85.1	75.5	66.2	68.4	56.0	65.6	63.5	58.1	46.5	55.5	43.7	45.7	36.9	27.3	32.8	35.1	30.7	34.3	24.2	28.9	27.0	27.1	22.0
避難地域	111.7	116.1	115.3	96.8	104.5	88.2	83.2	72.8	70.1	52.2	71.5	59.4	52.2	43.1	41.1	48.5	44.3	41.5	40.9	31.7	33.9	33.4	27.4	21.4

表 29 40 歳以上男性の脳内出血における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	69.3	59.1	58.0	58.0	55.6	45.3	52.5	47.2	47.0	50.7	51.9	44.6	51.0	43.6	45.1	42.1	42.9	40.4	35.2	36.7	37.4	33.5	37.3	30.4
中通り	66.4	60.9	52.7	55.4	49.8	43.6	50.3	44.6	39.3	45.1	50.8	38.1	45.0	37.8	37.5	32.8	42.7	34.4	33.8	36.3	34.5	32.1	38.0	28.9
浜通り	70.0	74.5	67.6	65.1	58.4	42.6	52.7	46.8	54.5	55.5	46.2	41.2	59.6	49.9	48.6	48.5	49.1	50.2	41.7	38.3	38.4	37.1	43.4	32.6
会津	61.4	51.9	54.7	42.9	59.1	40.2	57.8	59.2	56.0	69.3	60.0	71.4	64.9	46.3	55.7	52.3	42.9	41.6	35.2	33.5	43.0	39.9	30.1	36.5
避難地域	91.3	36.5	69.1	79.2	72.2	65.1	55.7	41.2	57.2	43.8	55.9	43.9	45.0	57.0	59.8	60.2	31.9	51.3	29.2	40.2	41.6	24.7	32.9	26.1

表 30 40 歳以上女性の脳内出血における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	35.7	32.8	35.8	31.2	29.6	30.6	25.2	23.6	28.5	25.9	25.4	23.8	23.3	21.7	21.7	18.2	19.3	17.5	18.7	16.2	19.8	18.8	16.3	18.5
中通り	36.9	31.6	33.5	28.6	28.5	28.3	25.6	25.5	26.2	23.1	22.3	21.1	21.0	20.5	18.4	16.0	15.6	15.8	19.0	16.1	19.7	17.6	14.4	18.8
浜通り	37.4	37.5	38.1	40.6	39.5	34.7	24.3	20.2	28.8	30.9	24.0	23.7	22.1	24.6	25.0	15.8	29.3	20.9	21.5	14.7	21.4	23.0	21.0	17.3
会津	35.1	27.4	30.6	26.7	17.6	28.0	24.8	22.9	32.0	25.8	36.1	26.2	28.0	21.7	23.0	23.2	22.2	18.2	16.3	17.5	20.8	17.2	22.5	19.2
避難地域	28.6	40.3	49.8	35.8	38.3	38.0	28.0	22.3	33.5	29.6	23.9	31.0	29.2	21.7	30.6	26.1	14.6	19.7	14.1	17.4	16.2	18.6	9.4	18.1

表 31 40 歳以上男性のくも膜下出血における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	18.4	19.7	20.6	18.5	20.0	16.1	18.2	12.9	16.2	19.1	15.5	16.6	15.3	15.5	17.4	14.0	11.9	12.9	11.4	13.2	10.8	12.5	12.8	12.0
中通り	20.4	20.6	18.0	19.5	21.0	17.0	19.3	12.4	13.8	16.4	15.7	16.5	14.0	13.2	15.9	12.8	11.6	11.7	9.9	12.4	12.4	11.1	12.2	15.1
浜通り	17.9	22.0	24.1	21.0	20.7	19.2	24.2	19.2	24.5	32.0	24.7	21.0	19.4	17.9	24.6	16.8	18.3	14.2	8.0	16.9	9.8	23.3	17.6	6.5
会津	16.0	13.9	19.2	15.6	16.3	6.6	7.8	10.2	11.8	18.9	6.5	9.5	7.7	12.2	10.0	12.2	10.2	15.3	18.9	11.9	8.3	9.6	11.1	10.5
避難地域	14.4	22.1	28.8	14.4	20.6	21.1	17.8	7.9	18.9	10.8	12.1	18.9	26.0	28.5	20.2	17.4	4.5	14.0	14.9	12.9	7.9	3.4	10.6	7.5

表 32 40 歳以上女性のくも膜下出血における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	21.1	23.0	20.6	21.7	19.8	22.7	20.5	17.6	23.2	20.3	17.7	19.8	17.9	18.6	16.3	16.0	16.6	12.8	12.4	13.8	12.8	14.2	12.6	11.7
中通り	18.9	23.4	18.4	19.8	19.4	22.2	19.9	16.7	23.5	18.6	17.2	19.2	18.6	16.3	14.9	15.1	16.0	12.8	13.0	13.0	11.9	14.5	11.6	10.8
浜通り	26.5	25.0	28.6	23.8	24.0	25.8	28.0	22.1	33.0	26.8	18.5	28.5	19.4	26.5	21.7	21.6	18.6	14.3	12.5	14.8	13.1	16.6	10.8	14.1
会津	17.4	16.4	18.7	18.0	12.8	11.2	18.6	14.9	13.0	19.1	18.8	16.1	7.8	12.0	13.9	14.9	14.3	12.6	8.8	9.3	12.9	12.1	12.1	11.1
避難地域	30.0	27.7	20.2	34.1	25.9	36.2	14.2	17.3	19.4	20.2	17.7	13.8	28.7	25.2	16.9	11.2	19.2	9.6	14.2	25.0	17.7	11.5	22.1	12.6

表 33 40 歳以上男性の高血圧性疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	8.8	7.8	8.0	7.5	7.4	6.2	3.9	4.3	5.1	2.5*	4.2	3.6	3.6	4.1	3.3	5.2	3.6	3.8	4.1	2.9	3.8	3.8	5.8	4.7
中通り	8.6	8.8	5.8	6.5	6.0	4.6	3.8	3.0	6.9	3.1	3.8	4.2	3.9	4.5	3.5	5.8	4.0	4.9	3.9	4.5	3.4	3.6	5.0	3.8
浜通り	14.2	5.1	18.5	12.8	9.7	10.5	4.2	6.3	5.8	3.1	4.0	2.2	3.9	6.2	3.3	5.3	3.4	4.5	4.0	1.4*	3.0	6.5	14.6	10.7
会津	7.4	6.6	4.9	4.8	9.7	4.7	2.5	4.7	1.2	1.9	3.8	4.4	1.4	2.3	0.9	2.6	2.9	0.7	3.2	1.0	5.7	2.3	1.8	1.5
避難地域	2.9	10.3	5.2	8.4	7.6	8.1	6.0	6.4	2.0	0.0	6.4	1.8	4.7	1.9	6.4	5.4	3.7	1.8	7.5	0.5	5.5	3.0	0.9	4.2

表 34 40 歳以上女性の高血圧性疾患における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	7.6	6.5	5.0	4.5	4.3	4.7	4.1	3.8	4.0	2.4	2.5	2.7	1.8*	3.2	3.0	3.3	4.4*	3.1	2.6	2.6*	3.6	3.5	4.2	4.6
中通り	8.5	5.3	4.5	4.5	4.1	3.7	4.7	4.2	4.5	2.6	2.7	2.5	1.7	4.7	3.3	4.4	4.9	3.8	2.6	2.9	4.7	3.7	4.0	4.4
浜通り	9.2	6.2	9.0	5.0	6.7	6.0	4.6	3.8	2.2	3.9	2.5	3.4	1.6	1.2*	3.0	3.2	5.9*	3.8	3.5	3.6*	3.0	5.3	7.3	8.5
会津	3.7	9.0	2.8	2.9	4.2	6.1	3.6	2.2	4.1	1.0	2.7	2.2	1.4	2.0	2.2	1.7	2.6	1.2	1.2	1.5	1.4	1.2	2.8	1.8
避難地域	7.9	8.4	5.2	6.5	1.4	4.8	1.7	5.1	4.0	1.7	0.9	3.2	3.3	1.6	2.7	1.9	3.0	1.2	3.4	0.9	2.6	3.1	2.2	3.5

表 35 40 歳以上男性の糖尿病における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	26.5	22.2	19.0	22.6	20.6	20.7	23.6	18.8	21.0	21.4	19.6	21.3	19.5	21.4	20.4	17.8	20.1	18.8	19.2	14.1	15.6	17.3	16.2	15.8
中通り	21.3	21.1	18.3	19.9	18.0	20.7	18.9	18.0	22.0	18.6	20.0	16.9	18.7	19.8	20.4	17.5	21.3	21.2	21.5	13.9	15.7	17.0	13.8	15.5
浜通り	40.8	29.3	22.8	21.4	22.0	22.1	36.1	19.5	21.9	33.4	19.2	26.0	26.4	26.0	20.4	22.4	19.4	16.1	13.5	12.4	17.2	11.4	26.2	20.5
会津	28.6	20.8	21.9	28.8	27.0	15.7	23.7	21.4	22.1	13.2	20.6	25.0	19.2	21.5	20.6	12.0	20.1	18.2	22.7	16.1	14.0	21.5	10.1	14.9
避難地域	21.1	18.6	10.9	25.0	21.0	25.2	23.1	16.4	12.8	26.0	16.7	29.3	12.8	21.3	20.8	19.2	16.5	13.9	12.1	15.0	15.2	25.3	19.9	10.5

表 36 40 歳以上女性の糖尿病における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	17.2	16.5	13.7	14.2	13.9	12.7	11.5	11.9	9.8	11.9	9.9	11.0	10.5	9.3	8.8	9.3	9.8	9.3	8.5	8.0	6.9	7.4	7.4	8.6
中通り	17.5	15.5	11.6	13.2	12.0	11.5	11.5	11.9	9.3	11.1	8.2	13.1	10.3	8.0	9.0	9.7	9.5	8.5	6.6	8.2	6.3	7.8	6.7	9.0
浜通り	23.7	20.6	18.5	15.2	17.6	15.3	12.7	12.0	12.7	13.0	14.7	10.7	9.5	14.4	10.5	10.1	10.1	9.4	10.8	7.7	8.0	7.9*	10.1	11.5
会津	10.5	13.4	14.9	16.6	17.4	11.5	10.3	10.6	7.3	13.4	6.4	7.1	9.8	10.3	5.3*	8.3	9.9	14.0	14.6*	9.2	8.0	9.0	5.3	3.6
避難地域	15.6	19.1	13.1	14.1	10.0	14.4	11.4	14.8	10.7	12.2	14.5	7.1	15.0	6.1	9.9	8.4	9.8	6.7	5.4	6.3	6.8	2.9	10.5	9.1

表 37 40 歳以上男性の腎臓病における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	27.7	24.5	24.3	26.4	28.8	23.8	24.2	23.9	22.3	25.7	24.3	24.6	24.7	24.4	23.3	24.9	27.6	25.5	22.9	22.1	22.8	20.7	19.3	21.5
中通り	28.3	25.3	24.4	28.1	27.8	25.4	26.1	25.7	22.0	25.5	22.3	21.6	24.2	23.6	20.3*	22.9	29.3	27.1*	24.4	24.3	21.5	21.7	17.1	19.4
浜通り	36.7	28.3	32.7	35.7	39.7	23.4	29.1	30.7	19.3	31.7	32.8	33.0	23.7	32.5	34.5	27.7	29.5	24.7	24.4	18.9	24.4	17.9	24.0	21.8
会津	19.3	20.7	20.4	11.8	16.9	18.9	18.2	13.1	23.2	22.2	23.2	20.6	29.4	21.7	22.1	28.3	18.1	23.2	20.3	20.7	23.4	21.0	24.3	23.8
避難地域	22.8	20.3	17.3	27.1	33.0	24.8	18.7	21.6	30.0	21.5	22.1	30.5	23.4	19.4	20.3	25.3	30.3	23.8	17.6	18.9	24.2	20.9	14.2	27.4

表 38 40 歳以上女性の腎臓病における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	16.3	17.0	17.3	16.3	18.9	15.9	14.9	15.4	14.4	12.0	14.7	11.0	13.3	13.3	12.3	13.1	12.7	15.5	13.1	13.7	12.3	11.1	12.1	10.9
中通り	15.7	18.0	17.1	16.7	17.1	15.6	14.7	14.5	13.4	11.9	14.7	10.0	14.4	13.9	12.9	13.4	12.6	17.0	13.3	13.4	12.5	11.1	14.0	11.4
浜通り	18.7	22.0	26.9	22.8	27.0	17.9	16.8	21.7	20.4	13.5	18.8	14.9	13.6	12.6	11.6	13.4	14.1	17.3	14.3	15.0	12.6	10.1	12.3	12.6
会津	13.1	14.1	9.6	11.2	16.8	15.2	11.1	13.7	8.6	12.6	11.6	9.6	12.7	12.2	10.5	11.7	10.2	12.7	13.8	13.7	12.0	11.3	5.7	8.4
避難地域	21.3	9.5	15.7	14.0	16.8	15.1	19.8	11.5	17.7	9.4	13.1	11.2	8.8	13.4	14.6	14.0	14.5	8.4	9.9	13.5	12.3	12.4	12.5	8.2

表 39 40 歳以上男性の肺塞栓における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	2.7	0.6	1.7	1.9	1.4	1.1	1.3	3.0	1.1	2.2	2.3	1.3	2.0	2.0	1.3	2.0	2.1	2.2	1.8	1.4	1.7	2.2	2.1	2.0
中通り	3.2	1.1	1.2	1.9	1.9	1.2	1.6	2.1	0.8	2.4	1.3	1.6	1.8	1.8	1.4	1.6	2.7	1.9	1.6	1.3	1.5	1.8	1.4	1.3
浜通り	2.0	0.0	1.6	0.8	2.3	0.8	0.0	2.7	0.0	1.5	1.4	0.6	1.8	1.5	1.0	1.1	1.3	1.2	4.1	2.7	1.2	2.5	2.9	2.8
会津	1.8	0.0	3.6	3.2	0.0	0.0	1.4	5.7	1.2	1.8	4.1	1.0	2.9	4.4	1.7	4.0	1.7	4.4	0.3	0.0	2.5	3.6	0.3	3.9
避難地域	2.9	0.0	1.3	1.2	0.0	2.9	2.2	3.9	3.9	2.9	5.8	1.8	1.8	1.3	0.8	2.2	1.0	2.0	0.6	1.8	1.8	2.4	6.7	1.9

表 40 40 歳以上女性の肺塞栓における福島県内 4 地域別・年齢調整死亡率

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
県全体	2.7	1.3	2.0	2.7	1.9	2.0	2.1	1.7	2.0	1.9	2.6	1.5	1.8	2.5	1.4	0.9	1.7	2.1	2.3	1.5	1.4	1.0	0.7	1.3
中通り	3.3	0.8	3.6	3.9	1.6	2.4	2.1	1.5	1.7	1.7	2.7	2.0	1.7	2.9	1.6	0.6	1.3	2.1	1.8	0.9	1.4	1.4	0.9	0.6
浜通り	0.6	1.1	0.6	1.1	3.4	1.1	1.2	1.6	2.0	1.4	2.9	1.7	2.3	2.0	0.6	1.2	1.6	2.8	3.6	0.8	2.5	0.7	0.0	2.4
会津	2.9	2.2	0.6	2.3	1.4	2.9	2.8	1.6	2.5	1.9	0.5	0.2	2.8	1.8	0.5	2.4	2.7	1.7	2.0	5.1	0.6	0.3	1.0	2.1
避難地域	3.4	2.5	0.0	1.3	1.3	0.9	2.7	3.3	2.2	3.6	4.3	0.3	0.0	2.2	3.7	0.5	2.2	1.4	3.1	1.4	0.7	0.7	0.4	1.7

2. 循環器疾患の危険因子の動向把握

表 41 男性健診受診者の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	39.5	38.5	36.6	34.8*	34.8	34.8	34.6	34.5	34.2	34.2	33.9
岩手	42.1	41.8	40.1*	39.6	40.1	40.5	40.8	40.8	40.7	40.6	40.4
宮城	42.3	41.8	40.1	39.1*	39.8	40.0	39.6	39.7	39.5	39.4	38.9
山形	41.0	40.1	38.7	37.0*	37.1	37.3	37.5	37.8	37.7	37.7	37.5
福島	42.8	41.7	39.9	38.9*	39.3	39.6	39.9	40.2	39.9	39.9	39.7
茨城	39.2	38.5	36.3	35.2*	35.2	35.3	35.4	35.5	35.5	35.1	35.4
栃木	40.5	40.4	39.2	37.5*	37.5	37.6	36.8	36.7	36.8	36.6	36.7
群馬	41.6	40.4	38.1	36.4*	36.4	36.6	36.5	36.8	36.4	36.3	36.0
埼玉	38.2	38.3	36.7	35.4	35.1*	35.1	35.3	35.4	35.6	35.6	35.5
千葉	39.7	38.7	36.9	36.3*	35.5	35.6	35.6	35.5	35.4	35.1	35.2
新潟	42.5	41.7	39.5	37.3*	37.4	37.7	37.5	37.4	37.3	37.3	37.2

表 42 女性健診受診者の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	10.7	10.7	10.3	10.1*	10.1	10.3	10.3	10.4	10.4	10.5	10.5
岩手	8.1	8.4	8.2	8.8	9.2	9.9	10.2	10.5*	10.7	10.6	10.8
宮城	11.2	11.2	10.6*	10.9	11.3	11.6	11.8	12.1	12.3	12.3	12.3
山形	8.3	8.6	8.7	8.8	9.0	9.5	9.8	10.2	10.4	10.5	10.5
福島	10.3	10.5	10.2*	10.4	10.6	11.2	11.5	12.0	12.2	12.6	12.7
茨城	9.0	9.2	8.9	9.0*	9.3	9.6	9.9	10.2	10.4	10.6	10.8
栃木	9.7	9.9	9.7	9.6	10.0	10.1	10.2	10.5	10.8	10.8	10.9
群馬	12.0	11.1	10.2*	10.0	10.3	10.9	10.8	11.1	11.2	11.3	11.1
埼玉	11.0	11.4	11.3	11.1	11.2	11.4	11.5	11.6	11.9	12.0	11.8
千葉	11.8	11.3	10.9	12.6	10.9	11.2	11.2	11.3	11.5	11.4	11.6
新潟	9.8	10.0	9.8	9.5*	10.0	10.3	10.4	10.7	10.9	11.0	11.2

表 43 男性健診受診者の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	73.8	73.4	73.0	72.6	72.1	71.7	71.4	71.0	70.4	69.9	69.6
岩手	78.7	75.5	74.9*	75.0	74.4	74.2	73.9	73.6	73.1	72.5	72.6
宮城	76.6	76.7	76.8	76.3	76.3*	75.5	75.2	74.5	73.8	73.4	72.8
山形	79.7	79.0	78.4	77.2	76.9	76.1*	75.8	75.5	74.8	74.3	74.5
福島	75.3	75.1	74.7	74.3	73.9	73.6	73.2	72.8	72.1	71.3	72.3
茨城	72.8	73.6	73.5	73.2	72.5	71.1	70.9	70.7	68.2	68.9	68.8
栃木	71.7	70.8	70.8	70.1	68.8	68.6	68.2	67.7	67.0	66.4	66.1
群馬	70.9	69.9	69.3	69.5	69.0	68.5	68.0	67.4	66.8	66.5	65.5
埼玉	71.7	72.1	71.9*	71.4	71.1	70.8	70.5	70.1	69.3	68.7	68.5
千葉	73.1	73.1	72.9	72.5	72.0	71.4	71.1	71.0	70.5	70.0	69.9
新潟	80.5	79.7	79.1	78.6	78.1	77.7	76.6	76.2	75.7	74.8	74.5

表 44 女性健診受診者の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	39.1	39.3	40.0	40.4	40.7	41.3	41.9	42.3	42.3	42.8	43.5
岩手	37.7	33.4	34.2	35.3	36.2	36.7	37.9	38.6	38.7	39.4	40.7
宮城	38.3	39.3	40.4	41.2	42.2	42.8*	43.5	44.1	44.4	44.4	45.0
山形	34.3	34.9	35.9	35.3	36.3	37.1	37.7	38.5	38.9	39.2	41.5
福島	35.1	37.0	38.0	38.7	39.6	40.3	41.2	41.7	41.7	41.9	44.0
茨城	31.3	33.7	34.9*	35.5	36.2	35.2	36.2	36.8	35.7	37.0	37.8
栃木	33.7	32.5	34.3	33.8	32.8	33.6	34.4	34.7	34.8	35.0	36.1
群馬	37.4	36.4	35.0*	35.4	35.9	36.3	36.8	37.0	37.0	37.5	38.3
埼玉	38.7	39.7	40.9	41.2	42.0	42.6	43.3*	43.9	43.6	44.0	44.7
千葉	38.7	39.3	40.0	40.3	40.8	41.1	41.9	43.0	43.1	43.5	44.2
新潟	41.0	41.6	42.6	43.0	43.9*	44.3	44.6	45.1	45.2	45.3	46.2

表 45 男性健診受診者の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	7.6	7.5	7.4*	7.4	7.4	7.6	7.6	7.7	7.9	8.0	8.0
岩手	5.6	5.5	5.7	5.6	6.0	6.1	6.2	6.3	6.5	6.6	6.8
宮城	6.5	5.9	6.1	6.4	6.6	7.0	7.2	7.4	7.4	7.6	7.8
山形	6.6	7.1	6.3	5.9	6.3	6.3	6.2	6.3	6.5	6.6	6.0
福島	5.3	5.3	5.3	5.4	5.8	5.9	6.1	6.3*	6.2	6.3	6.2
茨城	5.2	5.5	5.4	5.5	5.9	5.7	6.1	6.6	6.4	6.4	6.4
栃木	6.2	6.2	5.9	6.1	6.8	6.8	7.5	7.4	7.7	7.8	7.3
群馬	6.4	6.4	6.5	6.4	6.6	6.9	6.9	7.0	7.2	7.5	7.1
埼玉	7.0	7.1	7.0	7.3	7.4	7.6	7.9	8.1	8.2	8.4	8.4
千葉	7.1	7.0	7.3	7.4	7.7	8.0	7.9	7.9	8.2	8.4	8.3
新潟	6.0	6.6	6.7	7.1	7.4	6.9	6.8	6.9	7.0	7.4	7.1

表 46 女性健診受診者の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	3.1	3.3	3.1	3.2	3.2	3.3	3.3	3.3	3.4	3.4	3.4
岩手	2.4	1.9	2.2	2.1	2.2	2.4	2.0	2.0	2.0	2.3	2.2
宮城	3.1	2.5	2.4	2.5	2.5	2.7	3.0	3.0	2.8	3.0	2.7
山形	2.3	2.4	2.2	2.0	2.5	2.2	2.0	2.0	2.2	2.1	2.0
福島	2.1	1.7	1.9	2.0	1.9	2.1	2.4	2.5	2.4	2.5	2.4
茨城	2.4	2.1	2.3	2.3	2.3	2.3	2.2	2.3	2.3	2.5	2.5
栃木	2.0	1.8	2.1	2.4	2.5	2.8	2.5	2.7	3.0	3.1	2.8
群馬	2.8	2.6	2.5	2.4	2.6	3.0	2.8	2.8	3.0	3.1	2.8
埼玉	2.5	2.7	2.6	3.0	3.0	3.0	3.2	3.1	3.4	3.2	3.3
千葉	3.1	2.9	2.8*	2.8	3.0	3.2	3.2	3.2	3.4	3.6	3.5
新潟	1.8	2.1	2.0	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3	2.5	2.3

表 47 男性健診受診者の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	71.3	70.5	70.5	70.7	71.1	71.1	71.6	71.5	71.4	71.9	71.6
岩手	75.3	75.8	75.2	76.6	77.4	77.3	77.6	77.5	77.6	77.9	78.0
宮城	71.6	71.4	71.1	72.7	72.8	72.8	72.6	72.5	72.3	72.8	72.8
山形	77.4	76.6	76.9	81.1	81.2*	80.4	80.2	80.0	79.8	80.1	77.8
福島	74.1	73.1	73.0	74.7	74.6	74.3	74.5	74.6	74.8	75.1	75.1
茨城	69.3	69.1	69.1	70.6	70.9	70.3	70.8	70.2	70.5	71.4	70.8
栃木	72.5	70.4	70.2*	71.0	71.3	70.9	71.4	71.6	71.9	72.4	72.3
群馬	71.1	70.7	70.4	70.4	70.6	70.2*	70.9	70.9	71.2	71.7	71.7
埼玉	69.2	68.9	68.5*	68.7	68.9	68.8	69.4	69.5	69.7	70.2	70.6
千葉	70.1	69.6	68.8	69.3	69.6	70.1	70.5	70.2	70.0	70.7	70.7
新潟	74.8	75.0	74.9	75.0	75.4	74.9	75.2	75.3	75.3*	75.7	76.2

表 48 女性健診受診者の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	75.0	74.8	74.9	75.3	75.6	75.7	76.0	76.1	76.3	76.9	76.9
岩手	81.3	81.0	80.6	82.0	82.2	82.0	82.3	82.3	82.6	82.9	82.9
宮城	76.7	75.4	75.1	77.4	76.8	76.8	76.8	76.7	76.7	77.1	77.6
山形	83.3	82.8	83.0	86.3	86.5*	86.3	86.4	86.2	86.1	86.3	84.8
福島	78.6	78.1	78.2	80.2	79.7	79.3	79.3	79.8	80.0	80.3	80.7
茨城	73.5	73.6	74.0	75.6	75.4	75.7	76.3	75.9	76.4	77.2	76.9
栃木	76.2	74.3	74.4*	75.0	75.2	75.1	75.7	75.9	76.5	77.3	77.4
群馬	74.3	74.0	74.0	74.3	74.3	74.0*	74.7	75.0	75.3	76.0	76.2
埼玉	73.0	72.3	72.2*	72.5	72.5	72.7	73.1	73.3	73.6	74.3	74.8
千葉	73.4	72.9	72.4	73.3	73.8	74.2	74.4	74.0	74.2	74.8	74.9
新潟	78.8	79.2	79.3	79.6	79.7	78.9	79.5	79.5	79.7	80.1	80.5

表 49 男性健診受診者の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	34.6	34.4	34.5	34.7	35.4	35.5	35.5	35.8	36.5	37.1	36.6
岩手	30.4	31.1	31.7	32.5	33.3	33.6	33.6	34.0	34.9*	35.2	34.4
宮城	29.3	29.9	29.8	31.9	31.9	32.2	31.9	32.0	33.1	34.1	33.5
山形	35.2	33.4	35.4	31.9	32.8	28.5	29.8	30.5	31.4	32.5	30.2
福島	29.8	28.7	29.5	30.9	31.9	31.9	32.3	32.4	33.2	33.8	32.8
茨城	32.5	34.7	35.1	35.9	35.9	33.9	35.1	35.2	35.4	36.2	35.9
栃木	29.6	28.3	28.3*	28.8	29.7	29.7	30.5	31.0	32.1	32.6	32.5
群馬	30.4	29.8	30.8	31.4	32.9	31.6	32.3	32.9	33.3	34.2	33.5
埼玉	32.5	32.5	32.9	33.0	33.8	34.1	34.1	34.4	35.0	35.7	35.4
千葉	33.5	33.3	33.6	33.7	35.0	36.0	33.6	34.4	35.0	35.9	35.3
新潟	29.6	29.0	29.8	29.2	31.3	30.0	30.4	29.9*	31.4	32.3	34.0

表 50 女性健診受診者の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	36.8	37.1	37.1	37.4	37.8	37.8	37.9	38.1	39.0	40.1	39.2
岩手	33.9	34.7	35.3	36.2	37.1	37.1	37.6	37.9	38.7	39.6	38.3
宮城	33.1	33.6	33.8	35.6	35.5	35.6	34.9	35.3	36.2	37.6	37.2
山形	36.6	35.5	36.7	31.8	32.2	30.0*	31.2	32.2	33.1	34.5	33.2
福島	33.7	33.6	34.4	35.6	36.5	36.8	36.9	37.8	38.6*	39.3	37.4
茨城	36.6	37.9	39.1	39.6	39.2	38.5	38.9	40.0	40.2	41.1	40.6
栃木	33.7	31.3	31.8	32.3	32.7	32.0*	33.0	33.7	34.7	35.7	35.7
群馬	32.4	32.7	33.7	34.2	34.9	34.4	35.2	35.8	36.6	37.9	36.4
埼玉	35.7	35.7	35.9	35.9	35.9	36.2	36.1	36.4	37.3	38.3	37.6
千葉	38.1	37.7	37.6	37.6	38.7	39.2	36.2	36.8	37.3	38.4	37.0
新潟	32.1	33.3	33.6	33.4	34.3	33.1	33.5	33.4*	34.9	36.0	37.1

表 51 男性健診受診者（60 歳未満）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	44.6	43.4	41.3	39.4*	39.2	39.0	38.7	38.5	38.1	37.9	37.5
岩手	48.4	48.1	46.3*	45.7	46.1	46.4	46.7	46.6	46.4	46.1	45.7
宮城	48.2	47.7	45.9*	44.9	45.5	45.6	45.2	45.1	44.7	44.6	43.9
山形	46.8	45.8	44.4	42.5*	42.6	42.8	43.0	43.4	43.2	43.1	42.8
福島	49.1	47.8	46.2	45.0*	45.4	45.5	45.7	46.0	45.6	45.5	45.2
茨城	45.0	44.3	42.0	40.8*	40.6	40.6	40.7	40.7	40.5	39.9	40.3
栃木	46.3	45.6	44.2	42.6*	42.4	42.7	42.0	42.0	42.0	41.6	41.7
群馬	46.6	45.3	43.5	41.7*	41.5	41.8	41.6	41.8	41.3	41.0	40.8
埼玉	43.3	43.5	42.0	40.5	40.1*	40.0	40.1	40.1	40.2	40.1	39.9
千葉	45.3	44.1	42.2	41.2*	40.6	40.5	40.4	40.3	40.0	39.6	39.6
新潟	48.6	47.7	45.3	42.8*	42.8	42.9	42.5	42.3	42.0	41.8	41.6

表 52 男性健診受診者（60 歳以上）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	27.4	26.8	25.3	24.1*	24.4	24.7	24.9	25.0	25.1	25.3	25.2
岩手	27.1	27.0	25.3	24.9*	25.7	26.4	26.6	26.8	27.0	27.3	27.7
宮城	28.4	27.7	26.5	25.4*	26.1	26.6	26.4	26.9	26.9	27.2	27.1
山形	27.1	26.3	25.0	23.7*	23.9	24.3	24.3	24.7	24.6	24.7	25.0
福島	27.8	26.9	25.0	24.2*	24.7	25.5	25.9	26.4	26.5	26.6	26.8
茨城	25.3	24.6	22.8	22.1*	22.5	22.5	22.9	23.0	23.4	23.6	23.8
栃木	26.8	28.2	27.1	25.2	25.7	25.5	24.3	24.3	24.3	24.8	24.8
群馬	29.7	28.5	25.1	23.7*	24.1	24.3	24.4	24.9	24.9	24.9	24.6
埼玉	26.1	25.9	24.1	23.1*	23.2	23.5	24.1	24.3	24.7	24.9	25.1
千葉	26.5	25.6	24.1	24.6	23.5*	23.9	24.0	24.1	24.3	24.4	24.8
新潟	27.8	27.4	25.7	24.1*	24.6	25.3	25.6	25.8	26.1	26.5	26.8

表 53 女性健診受診者（60 歳未満）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	13.1	13.0	12.6	12.3*	12.3	12.4	12.4	12.4	12.3	12.4	12.3
岩手	10.5	10.8	10.6	11.3	11.8	12.6	12.9	13.3*	13.5	13.2	13.4
宮城	14.1	14.0	13.2	13.7	14.0	14.4	14.7	15.0	15.2	15.2	15.1
山形	10.6	11.0	11.2	11.3	11.5	12.1	12.5	12.9	13.1*	13.1	13.1
福島	12.9	13.0	12.7*	13.0	13.4	14.0	14.5	15.0	15.3	15.7	15.7
茨城	11.2	11.5	11.3*	11.4	11.8	12.1	12.4	12.8	13.1	13.2	13.5
栃木	11.9	12.0	11.9	11.8	12.3	12.5	12.7	13.0	13.4	13.3	13.4
群馬	13.1	12.7	12.4	12.3	12.6	13.3	13.3	13.6	13.8	13.9	13.5
埼玉	13.4	13.9	13.8	13.5	13.7	13.9	13.9	13.9	14.4	14.4	14.1
千葉	14.3	13.9	13.4	14.1	13.4	13.7	13.7	13.8	14.0	13.7	13.9
新潟	12.6	12.8	12.5	12.2	12.7	13.1	13.1	13.4	13.6	13.7	13.7

表 54 女性健診受診者（60 歳以上）の喫煙における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	5.0	5.0	4.8	4.7*	4.9	5.1	5.3	5.5	5.7	6.0	6.1
岩手	2.5	2.7	2.5	2.7	2.9	3.3	3.7	3.9	4.0	4.2	4.6
宮城	4.4	4.7	4.5	4.4	4.7	4.9	4.8	5.1	5.2	5.4	5.6
山形	2.7	2.7	2.8	2.8*	3.0	3.1	3.4	3.6	3.9	4.1	4.3
福島	4.3	4.3	4.2	4.1*	4.1	4.5	4.6	4.9	5.0	5.2	5.4
茨城	3.6	3.6	3.4	3.4*	3.5	3.6	3.8	3.9	4.1	4.3	4.5
栃木	4.4	4.7	4.6	4.4	4.6	4.4	4.3	4.4*	4.5	4.7	4.9
群馬	9.2	7.5	4.8	4.6	4.7	5.0	4.9	5.1	5.2	5.3	5.4
埼玉	5.4	5.6	5.3	5.2*	5.3	5.5	5.7	5.9	6.2	6.5	6.5
千葉	5.8	5.1	4.8	8.9	4.9	5.2	5.3	5.5	5.7	5.8	6.1
新潟	3.1	3.4	3.3	3.2*	3.4	3.7	3.9	4.3	4.5	4.8	5.1

表 55 男性健診受診者（60 歳未満）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	74.9	74.4	73.9	73.4	72.6	72.1	71.7	71.2	70.3	69.8	69.4
岩手	80.6	76.9	76.1*	75.8	74.9	74.4	73.9	73.6	72.9	72.1	72.0
宮城	78.3	78.3	78.2	77.5	77.4*	76.2	75.8	75.0	74.1	73.4	72.6
山形	81.1	80.2	79.5	78.1	77.3	76.4*	75.9	75.4	74.6	73.8	73.9
福島	76.2	76.0	75.4	74.8	74.1	73.8	73.3	72.6	71.8	70.8	71.9
茨城	73.6	74.5	74.2	73.8	72.9	71.4	71.2	70.8	68.1	68.7	68.7
栃木	72.7	72.0	71.8	70.9	69.7	69.3	68.6	67.8	67.1	66.3	65.8
群馬	71.2	70.2	69.8	70.0	69.4	68.8	68.2*	67.6	66.8	66.4	65.0
埼玉	72.4	72.7	72.3	71.7	71.2	70.8	70.4	70.0	69.0	68.3	68.0
千葉	73.9	73.9	73.5	73.0	72.2	71.5	71.2	71.0	70.4	69.7	69.6
新潟	81.4	80.3	79.5	78.8	78.1	77.6	76.2	75.6	75.0	73.9	73.4

表 56 男性健診受診者（60 歳以上）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	71.2	70.9	70.8	70.8	70.8	70.8	70.7	70.6	70.4	70.3	70.3
岩手	74.2	72.1	72.1	73.0	73.1	73.5	73.9	73.6	73.7	73.7	73.9
宮城	72.4	73.1	73.3	73.5	73.9*	73.8	73.8	73.4	73.3	73.3	73.1
山形	76.2	76.1	75.8	75.2*	75.7	75.5	75.6	75.6	75.3	75.6	75.9
福島	73.1	73.1	73.2	73.2	73.4	73.2	73.1	73.2	72.8	72.4	73.5
茨城	70.8	71.5	71.7	71.8	71.6	70.5	70.2	70.3	68.3	69.4	69.1
栃木	69.5	68.0	68.4	68.2	66.8	67.0	67.2	67.3	66.8	66.6	67.0
群馬	70.0	69.3	68.3*	68.2	68.2	67.9	67.3	67.2	66.7	66.8	66.5
埼玉	70.2	70.7	71.0	70.7	70.9*	70.7	70.6	70.4	70.0	69.7	69.6
千葉	71.1	71.4	71.5	71.3	71.7	71.0	70.8	70.9	70.6	70.6	70.5
新潟	78.3	78.3	78.2	78.1	78.1*	78.0	77.6	77.7	77.3	77.0	77.0

表 57 女性健診受診者（60 歳未満）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	43.7	44.2	44.8	45.4	45.6	45.9	46.5*	46.9	46.7	47.0	47.5
岩手	44.4	39.2	39.9	41.1	42.0	42.3	43.5	44.1	43.9	44.3	45.5
宮城	43.8	44.6	46.0	46.6	47.6	48.1	49.0*	49.5	49.7	49.5	49.7
山形	41.0	41.5	42.6	41.8	42.9	43.5	43.9	44.5	44.6	44.6	46.8
福島	39.8	42.0	43.0*	43.6	44.5	45.1	46.0	46.4	46.2	46.2	48.1
茨城	35.6	38.6	39.9*	40.7	41.4	40.1	41.2	42.0	40.3	41.8	42.6
栃木	37.4	36.5	38.3	38.0	37.6	38.7	39.4	39.6	39.6	39.7	40.5
群馬	39.5	38.8	39.1	39.8	40.3	40.7	41.3	41.5	41.4	41.8	41.7
埼玉	43.5	44.5	45.6	46.1	46.8	47.3	48.1*	48.6	48.0	48.2	48.8
千葉	42.9	44.0	45.1	45.4	46.0	46.2	47.0	48.1*	48.0	48.1	48.6
新潟	47.2	47.7	48.6	48.9	49.6*	49.8	49.7	49.9	49.7	49.6	50.0

表 58 女性健診受診者（60 歳以上）の飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	28.1	27.7	28.3*	28.8	29.2	30.2	30.9	31.5	32.0	32.8	34.0
岩手	21.7	19.8	20.5*	21.4	22.5	23.4	24.6	25.8	26.5	27.8	29.4
宮城	25.2	26.6	27.2	28.2	29.1	30.0	30.4	31.2	31.7	32.2	33.9
山形	18.2	19.2	19.9	19.7	20.8*	21.9	23.1	24.2	25.3	26.4	28.8
福島	24.0	25.0	26.3	27.0	28.1	28.8	29.6	30.6	30.9	31.7	34.1
茨城	21.0	22.1	22.8	23.2	23.8	23.5	24.1	24.6	24.6	25.5	26.6
栃木	24.8	22.8	24.6	23.8	21.2	21.5*	22.3	23.0	23.2	23.8	25.7
群馬	32.2	30.7	25.1	24.7*	25.3	25.8	25.9	26.2	26.6	27.1	30.1
埼玉	27.3	28.2	29.5*	29.7	30.6	31.3	32.1	32.7	33.0	34.0	34.9
千葉	28.6	27.9	27.8	28.3	28.5*	29.1	29.8	30.6	31.4	32.5	33.8
新潟	26.2	27.0	28.3	28.9	30.2	31.3	32.4	33.5	34.3	35.3	36.9

表 59 男性健診受診者（60 歳未満）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	9.0	8.8	8.7*	8.8	8.7	8.8	8.9	9.0	9.1	9.3	9.2
岩手	6.7	6.5	6.9	6.7	7.2	7.2	7.4	7.5	7.6	7.8	7.9
宮城	7.7	7.2	7.3	7.7	7.9	8.4	8.7	8.9	8.9	9.1	9.2
山形	8.0	8.3	7.3	7.0	7.4	7.2	7.1	7.2	7.5	7.5	7.1
福島	6.4	6.3	6.3	6.4	6.9	7.0	7.3	7.5*	7.3	7.4	7.4
茨城	6.2	6.4	6.3	6.4	6.9	6.5	7.1	7.9	7.5	7.4	7.5
栃木	7.3	7.2	6.8	7.1	7.9	7.8	8.7	8.6	9.0	9.0	8.6
群馬	7.2	7.3	7.6	7.4	7.7	7.9	7.9	8.2	8.4	8.7	8.4
埼玉	8.6	8.7	8.5	8.8	8.9	9.2	9.5	9.7	9.8	10.0	9.8
千葉	8.6	8.5	8.9	9.0	9.2	9.6	9.4	9.5	9.7	9.9	9.8
新潟	7.2	7.9	8.1	8.5	8.9	8.2	8.0	8.2	8.4	8.8	8.4

表 60 男性健診受診者（60 歳以上）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	4.2	4.5	4.2	4.3	4.4	4.6	4.6	4.7	4.9	5.0	5.1
岩手	3.0	3.0	2.9*	2.9	3.1	3.3	3.4	3.6	3.8	3.8	4.1
宮城	3.6	3.0	3.1	3.4	3.6	3.6	3.8	3.7	3.9	4.1	4.4
山形	3.5	4.0	3.7	3.4	3.8	4.0	3.9	4.1	4.3	4.3	3.6
福島	2.9	2.9	3.1	3.2	3.1	3.2	3.3	3.4	3.6	3.6	3.6
茨城	2.9	3.3	3.3	3.4*	3.5	3.6	3.6	3.7	3.7	3.8	3.8
栃木	3.6	3.7	3.7	3.6	4.2	4.2	4.6	4.6	4.7	5.0	4.2
群馬	4.4	4.2	3.9	4.2	4.1	4.5	4.4	4.3	4.2	4.5	4.1
埼玉	3.1	3.3	3.3	3.6	3.7	3.8	4.0	4.3	4.2	4.6	4.9
千葉	3.3	3.4	3.4	3.7	4.0	4.1	4.2	4.3	4.5	4.9	4.7
新潟	3.2	3.4	3.3	3.7	3.7	3.8	3.9	3.7	3.8	4.1	4.0

表 61 女性健診受診者（60 歳未満）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	3.8	3.9	3.8	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.1	4.2	4.1
岩手	2.8	2.3	2.5	2.4	2.6	2.8	2.4	2.3	2.4	2.7	2.7
宮城	3.7	3.0	2.9	3.0	3.2	3.4	3.7	3.6	3.5	3.7	3.3
山形	2.6	3.0	2.5	2.2	2.9	2.6	2.4	2.5	2.7	2.5	2.4
福島	2.7	2.0	2.4	2.5	2.4	2.6	3.0	3.1	3.0	3.1	2.9
茨城	3.0	2.6	2.8	2.8	2.9	2.8	2.8	2.9	2.9	3.1	3.1
栃木	2.6	2.2	2.7	3.1	3.1	3.6	3.3	3.4	3.7	3.9	3.5
群馬	3.4	3.2	3.1	3.0	3.3	3.7	3.6	3.5	3.8	3.8	3.5
埼玉	3.2	3.4	3.3	3.7	3.7	3.8	4.0	3.9	4.3	4.1	4.1
千葉	3.9	3.7	3.5*	3.6	3.8	4.0	3.9	4.0	4.2	4.5	4.5
新潟	2.2	2.6	2.5	2.8	2.7	2.8	2.8	3.0	3.0	3.1	3.0

表 62 女性健診受診者（60 歳以上）の多量飲酒における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	1.4	1.8	1.4	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6
岩手	1.4	0.8	1.6	1.3	1.2	1.2	1.0	1.2	0.9	1.2	1.0
宮城	1.5	1.4	1.2	1.1	0.9	1.0	1.3	1.5	1.3	1.4	1.3
山形	1.6	1.1	1.4	1.5	1.5	1.1	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0
福島	0.9	1.0	0.8	0.9	0.7	1.0	0.9	1.1	0.9	1.0	1.2
茨城	0.9	1.0	1.1	1.0	1.0	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	1.0
栃木	0.7	0.7	0.7	0.6	1.0	1.0	0.7	1.1	1.1	1.3	1.0
群馬	1.5	1.2	1.0	1.0	1.1	1.2	0.9	1.2	1.3	1.3	1.1
埼玉	1.0	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3
千葉	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.3	1.4	1.5	1.4	1.2
新潟	0.8	0.7	0.7	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	1.0	0.9

表 63 男性健診受診者（60 歳未満）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	77.6	76.6	76.5	76.7	76.9	76.9	77.1	76.7	76.4	76.3	75.7
岩手	80.5	80.7	80.5	81.6	82.3*	81.9	81.9	81.6	81.5	81.5	81.2
宮城	78.2	78.3	78.0	79.3	79.3*	78.9	78.3	77.8	77.4	77.4	76.8
山形	82.7	81.8	81.9	84.4	84.2*	83.1	82.7	82.4	81.9	82.1	79.3
福島	80.3	79.0	79.0	80.6	80.4	80.0	80.0	79.7	79.6	79.6	79.2
茨城	77.3	76.0	76.1	77.6	77.7	77.1	77.2	76.6	76.3	76.8	75.8
栃木	79.1	77.8	77.5	78.3	78.4	77.7	78.0	77.9	78.0	78.0	77.6
群馬	78.5	78.2	77.7	77.6	77.7	77.4	77.8	77.4	77.3	77.3	76.9
埼玉	76.2	75.8	75.4	75.7	75.9	75.6	75.9	75.8	75.6	75.8	75.6
千葉	77.1	76.5	75.4	75.9	76.0	76.3	76.7	76.1	75.7	75.8	75.6
新潟	80.3	79.9	79.5*	79.4	79.6	79.5	79.8	79.5	79.3	79.3	79.4

表 64 男性健診受診者（60 歳以上）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	56.3	56.0	56.2	56.5	57.1	57.6*	58.4	59.0	59.7	61.2	62.1
岩手	62.9	63.9	62.5	64.4	65.6	66.3	67.1	67.5	68.4	69.3	70.3
宮城	55.7	54.9	54.6	57.2	57.2	58.2	59.1	59.8	60.4	61.9	63.3
山形	64.9	64.3	65.1	73.2	74.0*	73.9	74.4	74.4	74.8	75.4	74.4
福島	59.6	59.0	58.7*	60.6	60.7	60.7	61.5	62.6	63.3	64.4	65.3
茨城	50.2	52.5	52.4	54.1	54.7	54.2	55.6	55.0	56.5	58.6	59.1
栃木	56.7	52.8	52.9*	53.6	54.4	54.5	55.7	56.6	57.4	59.2	59.6
群馬	53.4	52.7	53.1	53.2	53.8	52.9*	54.6	55.5	56.6	58.2	59.3
埼玉	52.4	52.4	52.1	52.1	52.2	52.6*	53.9	54.5	55.6	57.0	58.6
千葉	53.4	53.2	53.3	53.6*	54.4	55.2	55.8	56.3	56.5	58.3	59.0
新潟	61.5	63.4	63.8	64.6	65.3	63.9	64.5	65.1	65.6	67.0	68.7

表 65 女性健診受診者（60 歳未満）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	81.4	81.4	81.4	81.9	82.2	82.3	82.7*	82.6	82.6	82.9	82.6
岩手	86.7	86.5	86.2	87.5	88.0	87.8	87.9	87.8	88.1	88.1	87.9
宮城	82.7	82.1	81.9	84.0	83.5	83.6	83.4	83.3	83.1	83.3	83.5
山形	88.7	88.5	88.6	90.3	90.6*	90.2	90.4	90.1	89.9	90.1	88.5
福島	84.9	84.8	84.9	86.5	86.4	86.1	86.1	86.4	86.5	86.6	86.7
茨城	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
栃木	83.0	82.3	82.3	83.1	83.2	83.1	83.7	83.8	84.1	84.5	84.4
群馬	81.8	81.7	81.7	82.0	82.1	82.2	82.8	83.1	83.0	83.3	83.3
埼玉	80.1	79.6	79.6*	79.9	80.2	80.5	80.8	80.9	81.1	81.5	81.6
千葉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
新潟	84.6	84.7	84.8	85.0	85.2	85.1	85.8	85.8	85.9	85.9	86.0

表 66 女性健診受診者（60 歳以上）の運動習慣がない者における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	59.9	59.3	59.3	59.6	59.7	59.9	60.2	60.5*	61.2	62.5	63.2
岩手	68.5	67.8	67.0*	68.7	68.4	68.4	69.0	69.1	69.6	70.4	71.2
宮城	62.3	59.4	58.8	61.7	61.0	60.5	60.9	60.9	61.4	62.5	63.5
山形	70.5	69.3	69.9	76.7	76.8*	76.9	76.8	76.8	76.9	77.1	75.9
福島	63.4	62.4	62.3	65.0	63.6	63.1	63.0	64.1	64.6	65.4	66.3
茨城	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
栃木	59.8	55.3	55.5*	55.7	56.2	56.0	56.5	57.0	58.2	60.0	60.7
群馬	56.4	55.7	55.5	55.8	55.6	54.5	55.3*	55.8	56.7	58.5	59.5
埼玉	55.9	55.0	54.7	54.8	54.3	54.3*	54.8	55.1	55.9	57.1	58.4
千葉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
新潟	64.7	66.0	66.2	66.7	66.7	64.3	64.6	64.5	65.1	66.4	67.5

表 67 男性健診受診者（60 歳未満）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	40.6	40.0	40.1	40.2	40.9	40.9	40.8	40.7	41.4	41.7	40.9
岩手	36.4	36.5	37.5	38.0	38.7	38.9	38.8	38.9	39.7*	39.9	38.6
宮城	34.9	35.4	35.2	37.5	37.4	37.6	37.3	37.1	38.2	39.0	38.0
山形	41.2	39.5	42.2	38.3	39.1	33.7	35.1	35.6	36.5	37.4	34.2
福島	35.1	33.5	34.5	36.1	37.0	36.8	37.1	36.9	37.6	38.1	37.0
茨城	38.4	40.8	41.3	42.0	41.9	39.5	40.8	40.3	40.3	41.0	40.2
栃木	34.6	33.7	33.6	34.3	34.8	35.0	35.9	36.2	37.2	37.6	37.0
群馬	36.0	35.1	36.5	37.0	38.6	37.1	37.8	38.1	38.4	39.1	38.2
埼玉	38.4	38.0	38.6	38.6	39.5	39.8	39.6	39.7	40.0	40.6	40.0
千葉	38.3	37.7	37.9	38.1	39.5	40.7	39.1	39.8	40.4	41.1	40.1
新潟	35.5	33.2	34.1	33.1	35.5	34.9	35.4	34.4	36.0	36.8	38.4

表 69 男性健診受診者（60 歳以上）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	20.3	21.0	21.2	21.5	22.2	22.7	23.1*	24.0	25.0	26.1	26.3
岩手	16.0	18.2	18.0	19.4	20.4	21.1	21.5	22.6	23.5	24.1	24.1
宮城	15.9	16.6	16.8	18.6	18.7	19.4	19.0	19.9	21.0	22.3	22.9
山形	21.0	18.7	19.4	16.6	17.6	16.4*	17.2	18.5	19.4	20.8	20.9
福島	17.3	17.4	17.5	18.5	19.8	20.4	20.9	21.7	22.5	23.6	22.8
茨城	18.3	20.0	20.4	21.3	21.5	20.5	21.4	23.1	23.6	24.6	25.5
栃木	17.6	15.5	15.7*	15.9	17.5	17.1	17.9	18.8	20.0	20.9	22.0
群馬	17.1	17.3	17.3	18.2	19.3	18.4	19.3	20.6	21.2	22.4	22.5
埼玉	18.3	19.3	19.3	19.6	20.0	20.4*	21.0	21.7	22.8	24.1	24.5
千葉	22.0	23.1	23.2	23.2	24.4	24.9	20.4	21.7	22.2	23.4	23.9
新潟	15.5	19.1	19.6	19.9	21.2	18.1	18.7	19.2	20.5	21.6	23.6

表 70 女性健診受診者（60 歳未満）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	41.4	41.7	41.7	42.1	42.5	42.4	42.5	42.6	43.4	44.3	43.0
岩手	39.2	39.6	40.3	41.2	42.3	42.3	42.9	42.9	43.8	44.6	43.0
宮城	37.1	37.7	38.0	39.9	39.9	40.3	39.8	40.1	41.0	42.5	41.3
山形	42.3	42.0	43.5	38.5	39.1	36.1*	37.4	38.4	39.7	40.8	38.1
福島	38.4	38.3	39.5	40.5	41.5	41.5	41.8	42.4	43.2*	43.8	41.7
茨城	41.9	43.2	44.6	45.2	44.7	43.7	44.1	45.1	45.1	45.8	44.9
栃木	38.1	35.9	36.6	37.2	37.2	36.7	37.9	38.5	39.4	40.2	39.6
群馬	36.9	37.2	38.7	39.3	40.2	39.7	40.5	40.8	41.6	42.6	40.6
埼玉	40.1	39.7	40.1	40.1	40.0	40.6	40.3	40.5	41.4	42.1	41.0
千葉	41.5	40.7	40.5	40.5	41.8	42.4	40.9	41.3	41.9	42.8	40.7
新潟	37.4	37.2	37.6	37.3	38.5	38.3	38.8	38.4*	40.1	41.0	42.1

表 71 女性健診受診者（60 歳以上）の睡眠不足における都道府県別・年齢調整割合

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
全国	25.9	26.1	25.9	26.1	26.6	26.7	26.8*	27.6	28.6	30.1	29.9
岩手	21.1	23.0	23.4	24.3	24.6	24.7	25.0	25.9	26.5	27.6	26.9
宮城	23.6	24.0	23.7	25.4	24.9	24.5	23.3	23.7*	24.8	26.1	27.6
山形	23.1	20.2	20.7	15.7	15.7	15.5*	16.2	17.4	17.5	19.5	21.8
福島	22.6	22.6	22.4	23.9	24.6	25.4	25.4	26.8	27.5	28.6	27.2
茨城	24.1	25.3	25.8	26.1	26.1	25.9	26.3*	27.8	28.5	30.0	30.5
栃木	23.2	20.1	20.3	20.5	22.0	20.8*	21.4	22.2	23.5	25.2	26.2
群馬	21.5	22.0	21.7	22.0	22.3	21.8*	22.5	23.7	24.7	26.7	26.6
埼玉	25.4	26.2	25.7	25.9	26.0	25.8	26.0*	26.5	27.6	29.2	29.4
千葉	29.8	30.5	30.5	30.5	31.6	31.6	25.1	26.0	26.5	28.1	28.2
新潟	19.5	24.1	24.0	24.0	24.4	20.6	20.9	21.5	22.5	24.2	25.3

Cardiovascular disease trends in Fukushima and neighboring prefecture before and after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident

Hironori Imano ¹

¹ Public Health, Department of Social Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

Keywords: Nuclear power plant accident; cardiovascular disease; Vital statistics; National database; Specific health checkups

Abstract

The present study aims to evaluate the trends in mortality and proportions of unhealthy lifestyle habits leading to cardiovascular diseases in Fukushima and neighboring prefectures from before to after the Fukushima nuclear power plant accident. We used data obtained from the vital statistics and specific health checkups of the National Database (NDB).

We first compared the mortality trends of cardiovascular diseases among Fukushima and 9 neighboring prefectures and the whole nation (excluding the 10 prefectures mentioned above). Among men in Fukushima prefecture, age-adjusted mortality decreased significantly for total cardiovascular disease, heart disease, cerebrovascular disease, cerebral infarction, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, kidney diseases, and diabetes. This trend was observed in 9 neighboring prefectures and the whole nation. The mortality of hypertensive diseases, tended to be flat after a significant decrease, but a similar tendency was observed in the other neighboring prefectures. The whole nation and some neighboring prefectures showed an increasing trend in recent years. Pulmonary embolism trended to be flat throughout the period, but the same tendency was observed in 9 neighboring prefectures and the whole nation. In women in Fukushima prefecture, the mortality of hypertensive diseases increased after decreasing significantly, but the same tendency was observed in the other neighboring prefectures. As for other diseases, the results were similar to those for men.

We then compared the trends of mortality of cardiovascular diseases inside Fukushima. Among men and women in all evacuation area, the remaining three regions, and the entire prefecture, age-adjusted mortality decreased for total cardiovascular diseases, heart disease, cerebrovascular disease, cerebral infarction, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, and kidney disease throughout the entire period. However, the decreasing trend tended to diverge since around 2011 between the evacuation area and the *Hamadori*, coastal area.

Next, we examined the trends for proportions of unhealthy lifestyle habits (smoking, drinking, heavy drinking, lack of exercise habits, and poor sleep) among people aged 40 to 74 years from 2008 to 2018. In Fukushima Prefecture, 9 neighboring prefectures, and the whole nation, smoking rates for both men and women, regardless of age group, decreased until around 2011 and then showed a flat or an increasing trend. Especially in Fukushima Prefecture, smoking rates among men over 60 and women under 60 have

continued to increase since 2011 and was recently higher than in 9 neighboring prefectures and the whole nation. Drinking rates decreased in men and increased in women, while heavy drinking rates increased in both men and women. Lack of exercise habits and poor sleep increased in both men and women. These trends were also observed in 9 neighboring prefectures and the whole nation.

Overall, the trends of mortality and proportions of unhealthy lifestyle habits leading to cardiovascular diseases in Fukushima prefecture did not significantly change before and after the year of the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究 「がん死亡・罹患の動向把握」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科環境医学・教授
分担研究者	松田 智大	国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部・部長

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	佐々木 栄作	福島県立医科大学腫瘍内科学講座・助手
研究参加者	雑賀 公美子	JA 長野厚生連佐久総合病院佐久医療センター 総合医療情報センター医療情報分析室・室長 国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部・外来研究員
研究参加者	シャルヴァ アドリアン	国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部・研究員
研究参加者	査 凌	大阪大学大学院医学系研究科環境医学・特任助教

研究要旨	震災前後の、福島県および近隣県でのがんの罹患の動向を観察する。罹患動向は、厚生労働省研究班による全国がん罹患モニタリング集計の年齢調整罹患率および福島県がん登録の県内データを利用し、震災前後の年平均変化率の傾向を確認した。全部位および胃、大腸、肺、肝および肝内胆管、乳房、子宮頸部、前立腺、甲状腺および白血病を解析対象とし、2008年から2018年を観察期間とした。震災前からの一様な増加または減少はいくつかの県であったが、震災後に福島県のみで観察される増加傾向を示すがんの部位は観察されなかった。福島県内比較で4地域別の動向も観察した。避難経験区域では、県全体に比べて全部位で減少傾向にあった。これは、患者住所として避難先住所が用いられることによる過小評価の可能性があり、今後検討を予定する。
キーワード	がん、罹患率、年次推移、統計

I. 研究目的

本研究の目的は、福島県の東日本大震災に関連する震災前後の、福島県および近隣県でのがんの罹患・死亡の動向について、地域がん登録を主とする住民ベースの統計の解析を通じて明らかにすることである。原発事故当時の福島県在住者が、事故以後に避難している地域および原発事故の影響が実際に及ぶ可能性のある範囲を想定し、福島県および近隣県でのがんの罹患・死亡の動向を観察する。死亡動向は、人口動態統計による悪性新生物の部位別・性別・年齢階級別の死亡率を指標とし、罹患動向は、47都道府県で実施されている地域がん登録の集計、およびがん診療連携拠点病院院内がん登録全国集計データをもとに検討する。

今年度は、2015年までの地域がん登録データに、2016-2018年の全国がん登録データを加えた11年間を観察期間とし、検討項目として、部位別（固形がんおよび血液がん）・性別・年齢階級別の罹患率および死亡率の増減を確認し、震災前後に増減傾向の変化があるかを検証することを目的とした。また、福島県内でがん罹患および死亡の動向に差があるかの検討も行った。

II. 研究方法

1. 対象地域

本研究班の他の疾患と、解析対象地域や対象期間、対象年齢を統一し、横断的に震災前後（＝震災前後）の疾病の発生状況を確認できるようにした。対象地域は、福島県および近隣県（岩手県、宮城県および近隣7県）、更にその他37県とし、がんの罹患・死亡の動向について調べた。

2. 対象集団

解析対象は男女とし、5区分の年齢階級（0-19歳、20-39歳、40-59歳、60-79歳、80歳以上）で年齢調整罹患率を算出した。年齢調整には基準人口として「昭和60（1985）年モデル人口」を用いた。がん罹患情報は、厚生労働省政策科学総合研究事業の研究班による、全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）に基づく地域がん登録の収集値および全国がん登録情報を用いた。率を算出する際の人口には、住民基本台帳に基づく日本人人口を用いた。解析対象年は、福島県および近隣県のがん罹患情報が入手可能であった2008年から2018年までとし、解析対象部位は、全部位、胃、大腸、肺、肝および肝内胆管、乳房（女性）のみ、子宮頸部、前立腺、甲状腺および白血病とした。

福島県内の動向観察においては、4地域（避難経験地域、浜通り、中通り、会津）に分割し、それぞれにおいて、県間比較と同様の分析を行った。

3. 統計手法

2019年度まで、男女別の80歳未満の年齢調整罹患率および死亡率を、震災前の2008-2011年と震災後の2011-2015年に分け、それぞれの期間の年平均変化率（相乗平均）を算出してきた。震災前後の増減傾向が統計的に有意であったかどうかについては、年平均変化率（前年度の年齢調整率に対する当該年度の年齢調整率の相乗平均）の95%信頼区間に1を含むかで決定した（1を含む場合は統計的に有意な増加および減少傾向があったとはいえない）。震災前後の年平均変化率に変化があったかどうかについては、前後の年平均変化率の平均値の差の検定（t検定）を行った。これまで、観測点が少なかったことから、このような2段階の方法で、震災の罹患・死亡率に対

する影響を検証していた。しかしながら、2008-2018年の11点の観測ができるようになったこと、がん登録データは、時間が経つと遅れた届出が補完され、より精度の高いデータとなること、震災後の観測点が増えれば増えるほど、従来の方法では震災直後の増減が統計的に捉えにくくなることから、新しい方法として、Joinpoint解析を加えて検証を行った。

本研究では、1) 観察期間中に、統計的に一様かつ有意な増減傾向があったか、2) 観察期間中に、Joinpoint解析による変曲点（増減傾向が変化する観測点）があったか、あった場合のその前後の有意な増減傾向について検証した。

（倫理面への配慮）

本研究においては人体から採取された試料は用いない。また、既に個人情報が入った集計情報のみを用いるため、個人情報保護に関して問題は発生しない。

地域がん登録情報および全国がん登録情報に関しては、既存の公表資料を利用することを軸とし、必要に応じて、個別データを利用する際には、研究計画を作成した上で、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得た。地域がん登録情報の利用については、各県がん登録の登録資料利用手続に則る。全国がん登録情報の利用は厚生労働省の定める手続きに則り、利用申請を経て承認された。他の公的統計資料の利用についても、それぞれの利用手続に則ることとしている。

III. 研究結果

1. がん罹患の県間比較（表 III-1～2、図 III-1～2）

今年度は、観察期間を、2008-2015 から 2008-2018 に延長し、福島、岩手、宮城と近隣7県を合わせ、更に、その他37都道府県で解析を行った。昨年度に引き続き、Joinpoint解析による年間変化率の推定と変曲点の検出を行った。表 III-1～2 には、解析対象部位以外の、いわゆる住民ベースがん登録における標準集計対象部位を参考までに表示している。

福島県における増加は、男性では全部位、大腸（2014年）、前立腺となっている。同様の一貫した有意な増加は他都道府県にも確認できた。女性は全部位、大腸、肺、乳房（2014年以降より増加）甲状腺、白血病であった。近隣7件、その他37県、においては、ほとんどの部位で2010-2011年頃に変曲点が観測されているが、大きな増加傾向にあった部位の増加が穏やかになったり、減少に転じたりという変化であった。甲状腺は、全体的に震災前から一貫した増加が見られた。

2. がん罹患の福島県年齢階級別比較（表 III-5～6、図 III-3～6）

福島県のがんにつき、年齢階級別、増減が有意であった部位別に図表を作成し、更に甲状腺は別図とした。男性において、増加していたのは、全部位の全年齢、60-79歳、80歳以上、大腸の全年齢（2014年）、40-59歳、80歳以上（2016年）、肝の80歳以上、前立腺の全年齢、40-59歳、60-79歳（2012年）、80歳以上であった。甲状腺は、全年齢（2016年）、20-39歳、40-59歳であった。震災後に増加に転じた変曲点が観察されたのは、大腸の全年齢のみである。

女性において、増加していたのは、全部位の全年齢、0-19歳（2014年）、20-39歳、40-59歳、大腸の全年齢、20-39歳、40-59歳、60-79歳（2010年）、肺の全年齢、40-59歳、60-79歳、乳房の全年齢（2014年）、40-59歳（2014年）、60-79歳、80歳以上（2013年）、白血病の全年齢、0-19歳、

60-79 歳であった。甲状腺は、全年齢および 40-59 歳、60-79 歳、80 歳以上（2012 年）で増加していた。

3. がん死亡の県間比較（表 III-3～4）

罹患において実施していた解析を、死亡においても 2008-2018 の観察期間で、福島、岩手、宮城と近隣 7 県、その他 37 都道府県を対象として行った。罹患と同様に、Joinpoint 解析による年間変化率の推定と変曲点の検出を行った。表 III-3～4 には、解析対象部位以外の、いわゆる住民ベースがん登録における標準集計対象部位を参考までに表示している。

全都道府県、全部位において減少傾向にある。福島においては、女性の乳房が 2013 年以降増加、子宮頸部、体部は一貫して増加傾向にあることが観察された。福島県外では、近隣 7 県およびその他 37 県の子宮体も増加していた。

4. がん死亡の福島県年齢階級別比較（表 III-7～8、図 III-7～8）

福島県のがんにつき、年齢階級別、増減が有意にあった部位別に図表を作成した。男女ともに、減少している部位が多く見られた。男性において、増加していたのは、白血病の 60-79 歳（2014 年）のみであった。

女性において、増加していたのは、乳房の全年齢（2013 年）、80 歳以上、子宮頸部の全年齢、白血病の 80 歳以上であった。

5. 福島県内のがん罹患地域別比較（2008-2018）（図 III-9～12）

福島県内のがん罹患を、地域別に観察した。浜通りにおいて、大腸（2013 年）、浜通りおよび会津において、前立腺の増加傾向が見られ、女性では、浜通りの全部位、中通りの大腸（2011 年）、浜通り、中通り（2011 年）、会津の乳房、浜通り、中通り、避難経験区域の甲状腺、浜通りの白血病（2012 年）であった。男性の全部位、胃、肝臓、肺、女性の全部位、肺、乳房において、福島県全体に比べて、避難経験区域が相対的に減少する傾向が見られた。

表 III-1 2008-18年の年齢調整罹患率の変曲点のあった年、および年平均変化率：男性

	福島県	岩手県	宮城県	近隣7県	その他37県
全部位	0.9*	1.1/-3.4(2016年)	0.1	17.1/2.2*(2010年)	23.2*/2.3*(2010年)
口腔・咽頭	1.9	3.7*	2.1*	16.5/4.2*(2010年)	19.5*/3.6*(2010年)
食道	-1.3	0.0	5.0*/-4.4*(2012年)	17.8/1.0(2010年)	21.2*/1.7*(2010年)
胃	-1.6*	-1.2	3.4*/-4.1*(2012年)	14.3/-0.5(2010年)	12.1*/-2.1(2012年)
大腸	1.0/3.3*(2014年)	1.0*	1.2*	11.9/3.6*(2011年)	14.6*/1.9(2012年)
肝臓	-2.3*	-2.8*	2.8/-4.1(2012年)	11.5/-3.2*(2010年)	15.1*/-2.5*(2010年)
胆嚢	-0.9	5.3/-2.3(2011年)	-2.8*	10.7/-2.0(2011年)	15.1*/-1.8*(2011年)
膵臓	1.0	0.1	1.7*	20.2*/1.3(2010年)	23.4*/2.7*(2010年)
喉頭	-0.6/-14.1(2016年)	-0.2/-21.8(2016年)	-0.5	2.8*/-5.0(2016年)	18.3*/-0.3(2010年)
肺	0.1	0.0	-6.6/2.2(2011年)	19.7*/0.5(2010年)	21.1*/1.5*(2010年)
皮膚	1.7	3.0	2.8*	15.0*/5.5*(2011年)	16.5*/5.1*(2012年)
前立腺	4.1*	5.0*/-2.6(2014年)	-0.4	24.6*/4.7*(2010年)	34.0*/3.7*(2010年)
膀胱	1.1	-1.5	-0.2	14.3/2.5*(2010年)	18.3*/2.2*(2010年)
腎	0.2/10.7*(2014年)	2.9*	2.4*	17.8/5.8*(2010年)	24.4*/5.2*(2010年)
脳	4.0*	2.2	1.2	6.2*	11.3*/1.8(2012年)
甲状腺	11.6*/-19.0(2016年)	8.1/-24.5(2016年)	8.6*/-2.8(2013年)	5.8*/12.9*(2013年)	15.1*/6.1*(2012年)
悪性リンパ腫	2.7*	9.9/0.7(2011年)	2.2*	22.1*/4.2*(2010年)	21.8*/4.4*(2010年)
多発性骨髄腫	1.2*	1.4	1.2	3.1*	19.5*/2.7*(2010年)
白血病	0.8	0.8	0.5	21.9/2.7(2010年)	19.7*/2.9*(2010年)

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

近隣7県：山形県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、新潟県

表 III-2 2008-18年の年齢調整罹患率の変曲点のあった年、および年平均変化率：女性

	福島県	岩手県	宮城県	近隣7県	その他37県
全部位	2.4*	2.3*	4.2*/1.0(2012年)	17.2/4.3*(2010年)	23.1*/4.3*(2010年)
口腔・咽頭	-0.3/10.0(2014年)	3.6*	4.5*	6.9*	21.8*/5.0*(2010年)
食道	2.1	5.0*/-15.9(2016年)	2.3	20.0/4.2*(2010年)	22.8*/4.8*(2010年)
胃	-2.0*	-1.2	1.6/-2.6*(2012年)	8.3/-1.2(2011年)	12.1*/-2.2(2012年)
大腸	2.7*	1.1*	1.0	11.7/3.8*(2011年)	15.3*/2.2(2012年)
肝臓	-2.2*	-13.2*/-2.5(2012年)	-4.0*	14.9/-4.4*(2010年)	16.6/-3.9*(2010年)
胆嚢	-3.0*	-0.3	-4.0*	15.9/-3.6*(2010年)	14.4*/-2.7*(2011年)
膵臓	1.8	1.9*	1.4	23.8*/2.9*(2010年)	26.1*/3.7*(2010年)
喉頭	-1.5		4.4	3.0*	15.6*/1.2(2010年)
肺	2.6*	1.9	1.8*	20.8/3.0*(2010年)	24.2*/3.6*(2010年)
皮膚	0.5	0.4	7.1/-0.4(2012年)	15.7*/4.8*(2012年)	15.0*/3.6(2013年)
乳房	2.5*/6.1*(2014年)	4.0*	3.8*	20.2/6.3*(2010年)	23.6*/5.9*(2010年)
子宮頸	0.4	2.5	-0.2	21.1*/1.6(2010年)	23.8*/2.0*(2010年)
子宮体	5.1*	6.3*	4.2*	18.0*/6.7*(2011年)	27.6*/6.6*(2010年)
卵巣	2.9*	2.9*	-6.5/8.7*(2011年)	7.3*	7.9*
膀胱	0.8	-4.9/12.5(2015年)	0.7	12.0*/1.6(2011年)	22.9*/2.1*(2010年)
腎	2.0	3.5	3.5*	13.7*/4.9*(2011年)	23.0*/5.3*(2010年)
脳	3.1	3.6	5.3*	24.6/5.0*(2010年)	20.2*/3.2*(2010年)
甲状腺	7.0*	25.7/3.3*(2010年)	12.8*/-5.9*(2013年)	7.9*/15.6*(2014年)	22.5*/8.0*(2010年)
悪性リンパ腫	2.4*	3.5*/11.1*(2015年)	8.6/-1.4(2012年)	19.3*/4.5*(2010年)	26.8*/5.0*(2010年)
多発性骨髄腫	1.6	0.0	-1.2	3.8*	11.8*/0.9(2012年)
白血病	3.2*	22.1/-1.1(2010年)	4.6/-6.6(2014年)	18.8*/3.2*(2010年)	18.0*/3.3*(2010年)

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

近隣7県：山形県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、新潟県

表 III-3 2008-18年の年齢調整死亡率の変曲点のあった年、および年平均変化率：男性

	福島県	岩手県	宮城県	近隣7県	その他37県
全部位	-1.4*	-1.3*	-1.7*/-3.5*(2016年)	-1.7*/-2.8*(2016年)	-1.7*/-2.6*(2014年)
口腔・咽頭	-1.3	-1.3	-1.1	-0.7	-0.2/-1.6*(2014年)
食道	-4.2*	-3.1	3.8/-6.1*(2010年)	-3.2*	-2.7*
胃	-3.6*	-3.8*	-3.1*/-9.7(2016年)	-3.7*/-5.3*(2014年)	-2.8*/-4.4*(2011年)
大腸	-0.2	0.7	-5.3/-0.7(2010年)	-0.4	0.0/-1.4(2014年)
肝臓	3.6/-4.3*(2010年)	-2.9*	-12.2/-0.7(2010年)	-5.0*	-5.2*/-7.3*(2016年)
胆嚢	8.5/-1.6(2010年)	-0.8	-2.7*	-1.8*	-2.2*
膵臓	2.5/-3.5(2015年)	0.7	0.7	0.3	0.3
喉頭	-6.5/37.1(2016年)	-5.4	-4.8	-4.7*	-2.8*/-7.3*(2015年)
肺	-1.4*	-1.4*	-2.0*	-1.4*/-3.2*(2016年)	-1.5*/-3.3*(2015年)
皮膚	-8.2/-27.5(2016年)	5.9	-1.9	-1.5	-0.1
前立腺	-0.6	-1.9*	-4.0/-0.7(2011年)	-1.5*	-1.8*
膀胱	0.4	1.4	0.4	0.7/-4.1(2016年)	-0.3
腎	-2.3	-1.2	0.0	1.1/-5.0(2016年)	1.7*/-2.1(2014年)
脳	25.3/-2.5(2010年)	-2.0	2.4	4.1*	3.0*
甲状腺	0.4	-4.1	-15.8/27.3(2014年)	-1.4	5.1/-2.8*(2010年)
悪性リンパ腫	1.5*	20.9/0.7(2010年)	1.9/-5.5(2014年)	0.6	-0.5*
多発性骨髄腫	-2.0	-2.6	-1.9	-3.0*/1.3(2015年)	-2.7*
白血病	-0.4	-1.0	0.8/-20.1(2016年)	-0.5	-1.2*

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

近隣7県：山形県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、新潟県

表 III-4 2008-18年の年齢調整死亡率の変曲点のあった年、および年平均変化率：女性

	福島県	岩手県	宮城県	近隣7県	その他37県
全部位	-0.3	0.2	-0.9*	-0.9*	-0.8*/-1.5*(2014年)
口腔・咽頭	-13.0/7.1(2012年)	0.3	-0.5	-0.8	-0.9*
食道	-1.7	1.4	-2.6	-2.2/2.7(2013年)	-0.1
胃	-3.3*	-1.6	-3.4*	-4.5*	-3.2*/-4.6*(2013年)
大腸	0.3	0.9	-2.6*/3.4(2015年)	-0.2	0.2/-1.8(2015年)
肝臓	-3.5*	-3.3*	-4.3*	-2.0/-5.8*(2010年)	-5.4*/-9.2*(2016年)
胆嚢	-4.0*	-3.9*	-2.7*	-1.4/-4.1*(2011年)	-3.1*
膵臓	0.3	0.6	0.2	1.4*	2.3*/0.6*(2011年)
喉頭				-5.1	-3.4*
肺	1.4/-10.6(2016年)	-0.5	-1.2	-0.6*	-0.3/-2.4*(2014年)
皮膚	-5.1	-14.8/35.2(2014年)	-6.6	7.4/-3.8(2012年)	-1.7*
乳房	-1.5/4.8*(2013年)	1.9	1.2	0.4	0.3
子宮頸	4.8*	2.0	2.9	0.4	1.3/-1.8(2014年)
子宮体	4.5*	-0.3	3.1	3.3*	3.6*
卵巣	-1.0	0.6	-1.6	-0.9	-0.9*
膀胱	1.4	-0.6	-0.5	0.7	0.3
腎	-2.6	17.0/-4.7(2012年)	0.3	0.8	0.6/-3.7(2016年)
脳	1.6	0.9	3.7	4.7*	2.4*
甲状腺	2.6	5.1	2.8	-0.3	-1.9*
悪性リンパ腫	5.7/-6.0(2014年)	-2.4/21.1*(2015年)	0.5	0.4	2.4/-0.6*(2010年)
多発性骨髄腫	-2.1	1.9	-0.1/-15.2(2015年)	-2.4*	-2.6*
白血病	-0.5	1.2	-2.3	-1.5*	-1.3*

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

近隣7県：山形県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、新潟県

表 III-5 2008-18年の年齢調整罹患率の変曲点のあった年、および年平均変化率：福島県（男性）

		全年齢	0-19歳	20-39歳	40-59歳	60-79歳	80歳以上
男性	全部位	0.9*	2016年 4.6 / -17.7	1.3	0.2	1.0*	1.4*
	胃	-1.6*	invalid	-3.5	-4.9*	-0.9*	-0.4
	大腸	2014年 1.0 / 3.3*	invalid	2010年 -20.4 / 5.5	2.5*	2014年 0.6 / 3.5	2016年 2.4* / -4.6
	肝臓	-2.3*	invalid	Invalid	-5.0*	-2.5*	1.8*
	肺	0.1	invalid	4.0	2011年 -8.8 / 2.0	0.4	2012年 4.2 / -3.3*
	前立腺	4.1*	invalid	Invalid	3.1*	2012年 7.9* / 1.6	5.6*
	甲状腺	2016年 11.6* / -19.0	invalid	16.9*	7.9*	-0.9	invalid
	白血病	0.9	-3.7	6.5	2.8	1.6	2010年 20.6 / -4.7*

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

表 III-6 2008-18年の年齢調整罹患率の変曲点のあった年、および年平均変化率：福島県（女性）

		全年齢	0-19歳	20-39歳	40-59歳	60-79歳	80歳以上
女性	全部位	2.4*	2014年 14.7* / -3.9	2.7*	2.7*	2015年 1.1 / 5.8	1.2
	胃	-2.0*	invalid	-0.5	-4.8*	-1.2*	-1.2
	大腸	2.7*	invalid	7.2*	2.7*	2010年 -5.2 / 4.0*	1.9
	肝臓	-2.2*	invalid	Invalid	2012年 -17.2 / 19.3*	-4.6*	0.1
	肺	2.6*	invalid	Invalid	3.3*	2.5*	1.2
	乳房	2014年 2.5* / 6.1*	invalid	2.6	2014年 1.4 / 5.9*	5.5*	2013年 -1.6 / 14.3*
	子宮頸部	0.4	invalid	-3.3	2010年 24.6 / -0.4	2.3	2014年 16.4 / -10.6
	甲状腺	7.0*	invalid	2011年 -4.3 / 10.8*	7.0*	3.0*	2012年 21.3* / -0.8
	白血病	3.2*	2.8*	2010年 -30.8 / 8.6	4.1	4.4*	2.3

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

表 III-7 2008-18年の年齢調整死亡率の変曲点のあった年、および年平均変化率：福島県（男性）

		全年齢	0-19歳	20-39歳	40-59歳	60-79歳	80歳以上
男性	全部位	-1.4*	7.4	2015年 -6.1/14.2	-2.9*	-1.5*	-0.5
	胃	-3.6*	invalid	invalid	-8.2*	2010年 3.1/-3.6*	-3.2*
	大腸	-0.2	invalid	invalid	-0.2	-0.5	0.9
	肝臓	2010年 3.6/-4.3*	invalid	invalid	-4.6*	-4.1*	2014年 3.0/-5.9
	肺	-1.4*	invalid	invalid	-4.5*	2010年 -7.0/-0.1	-0.8
	前立腺	-0.6	invalid	invalid	invalid	-0.6	-1.4
	甲状腺	0.4	invalid	invalid	invalid	-1.3	5.6
	白血病	-0.4	invalid	invalid	3.6	2014年 -8.1*/13.6*	-0.9

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

表 III-8 2008-18年の年齢調整死亡率の変曲点のあった年、および年平均変化率：福島県（女性）

		全年齢	0-19歳	20-39歳	40-59歳	60-79歳	80歳以上
女性	全部位	-0.3	1.9	2011年 -11.1/5.0	-0.2	-0.3	-0.8*
	胃	-3.3*	invalid	2.9	2013年 1.2/-15.7*	-2.2*	-3.2*
	大腸	0.3	invalid	Invalid	0.1	0.6	-0.2
	肝臓	-3.5*	invalid	Invalid	2013年 -26.0/29.8	-5.3*	-1.5
	肺	2016年 1.4/-10.6	invalid	Invalid	-2.4	2016年 2.7/-12.8	-1.1
	乳房	2013年 -1.5/4.8*	invalid	2.9	1.8	0.6	3.6*
	子宮頸部	4.8*	invalid	2015年 -14.2*/46.0	7.6*	6.2	3.0
	甲状腺	2.6	invalid	Invalid	Invalid	1.5	4.2
	白血病	-0.5	invalid	-5.2	-3.2	-0.5	6.5*

*：統計的に有意に増加（値が正）または、減少（値が負） Invalid：罹患数にゼロがあるため、解析ができない

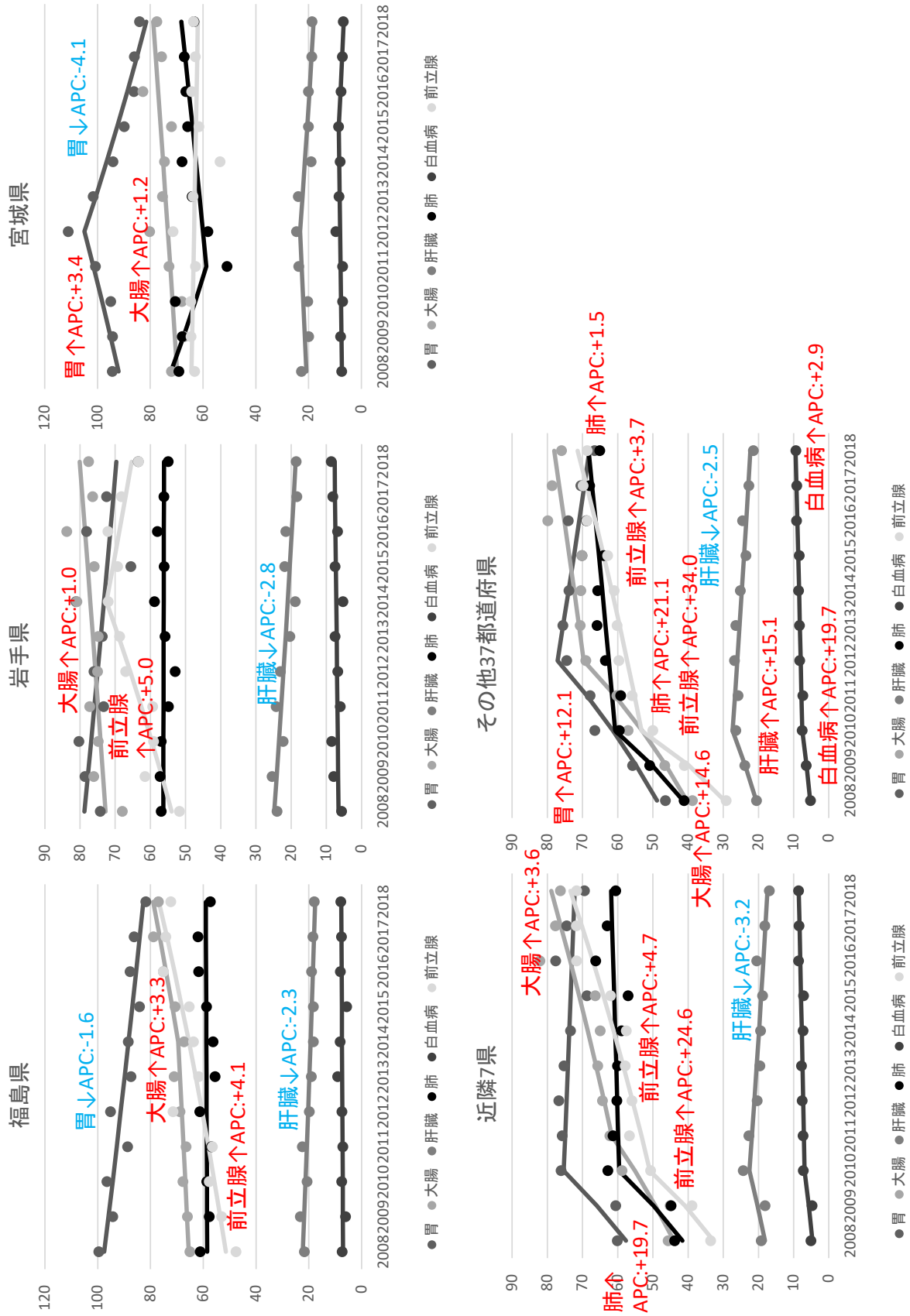


図 III-1 部位別年齢調整罹患率（男性：人口10万対）：地域別

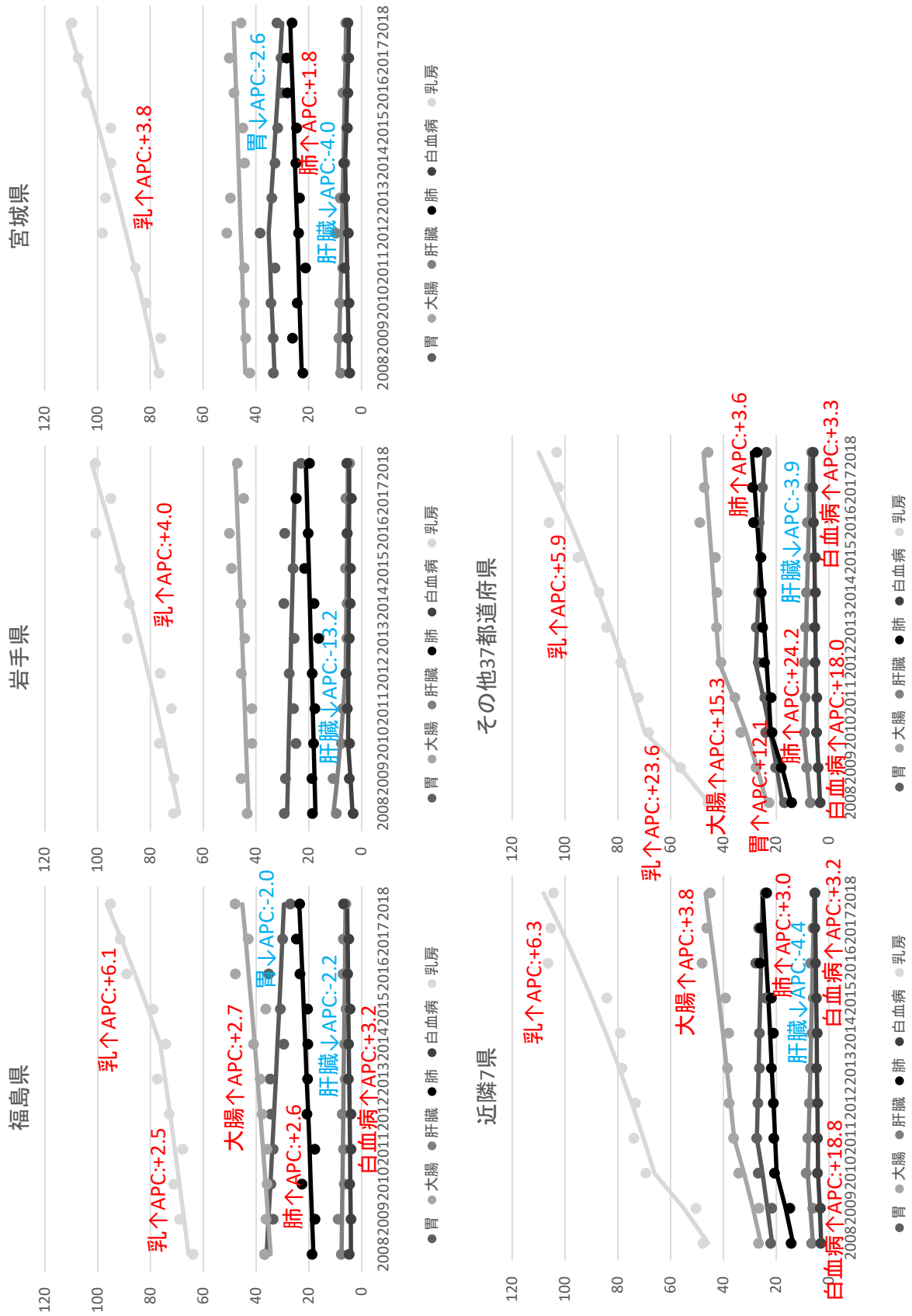


図 III-2 部位別年齢調整罹患率（女性：人口10万対）：地域別

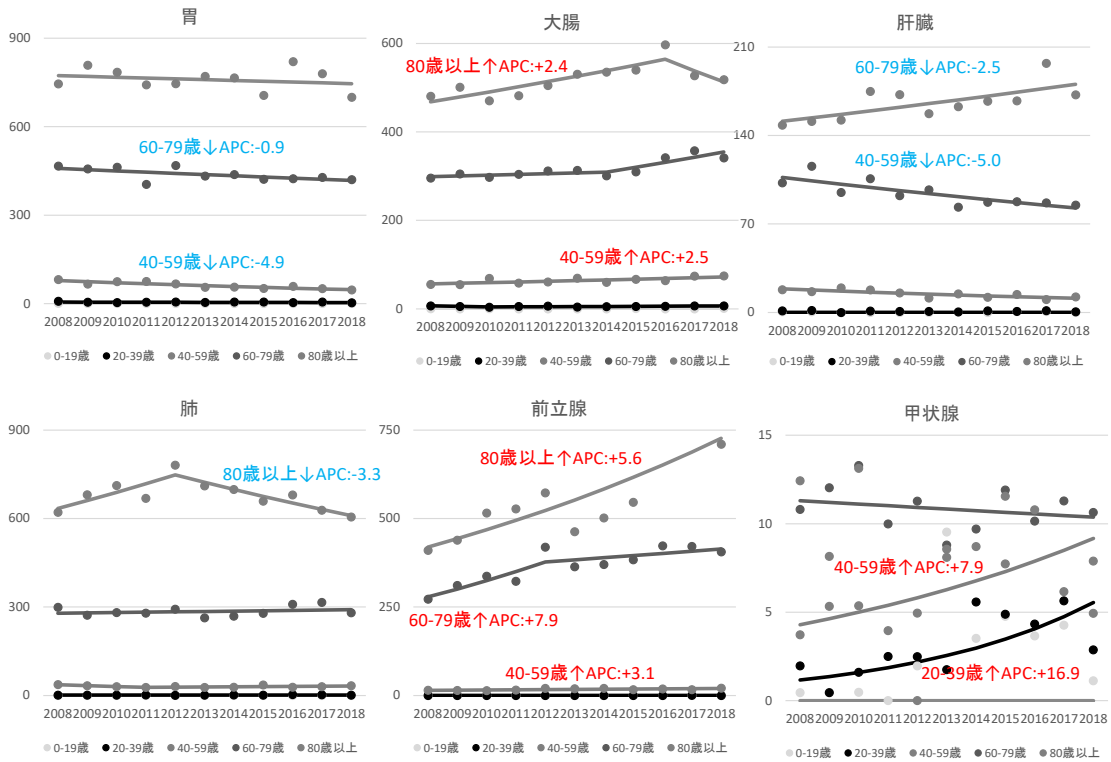


図 III-3 年齢調整罹患率（福島県男性、人口 10 万対）：年齢階級別（増減のあった部位のみ）

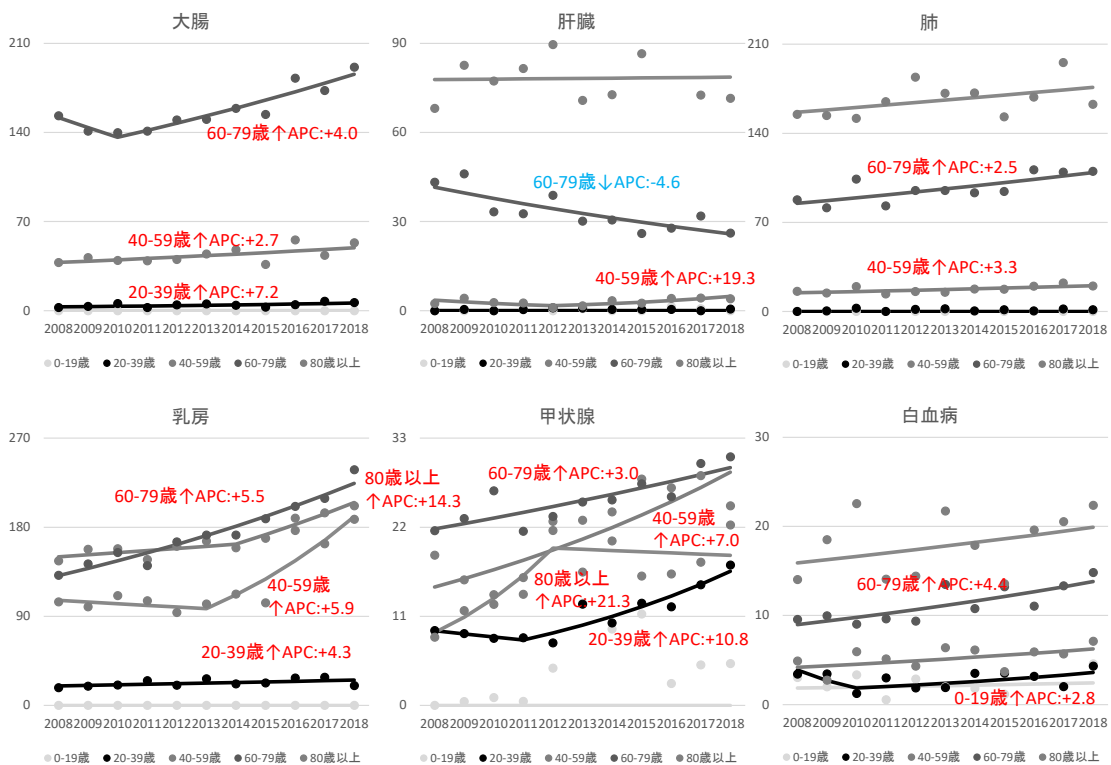


図 III-4 年齢調整罹患率（福島県女性、人口 10 万対）：年齢階級別（増減のあった部位のみ）

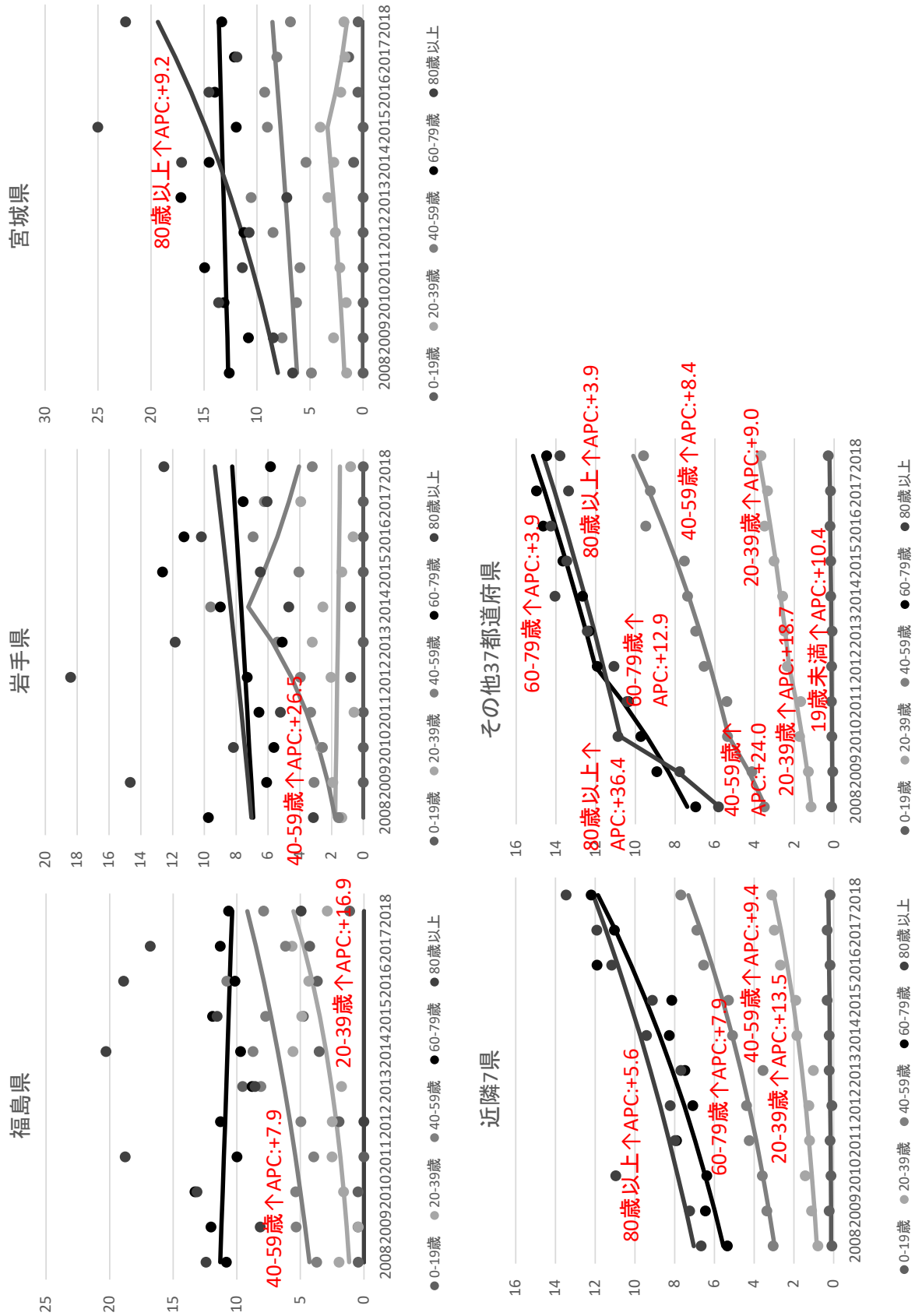


図 III-5 年齢階級別年齢調整罹患率（男性甲状腺：人口10万対）：地域別

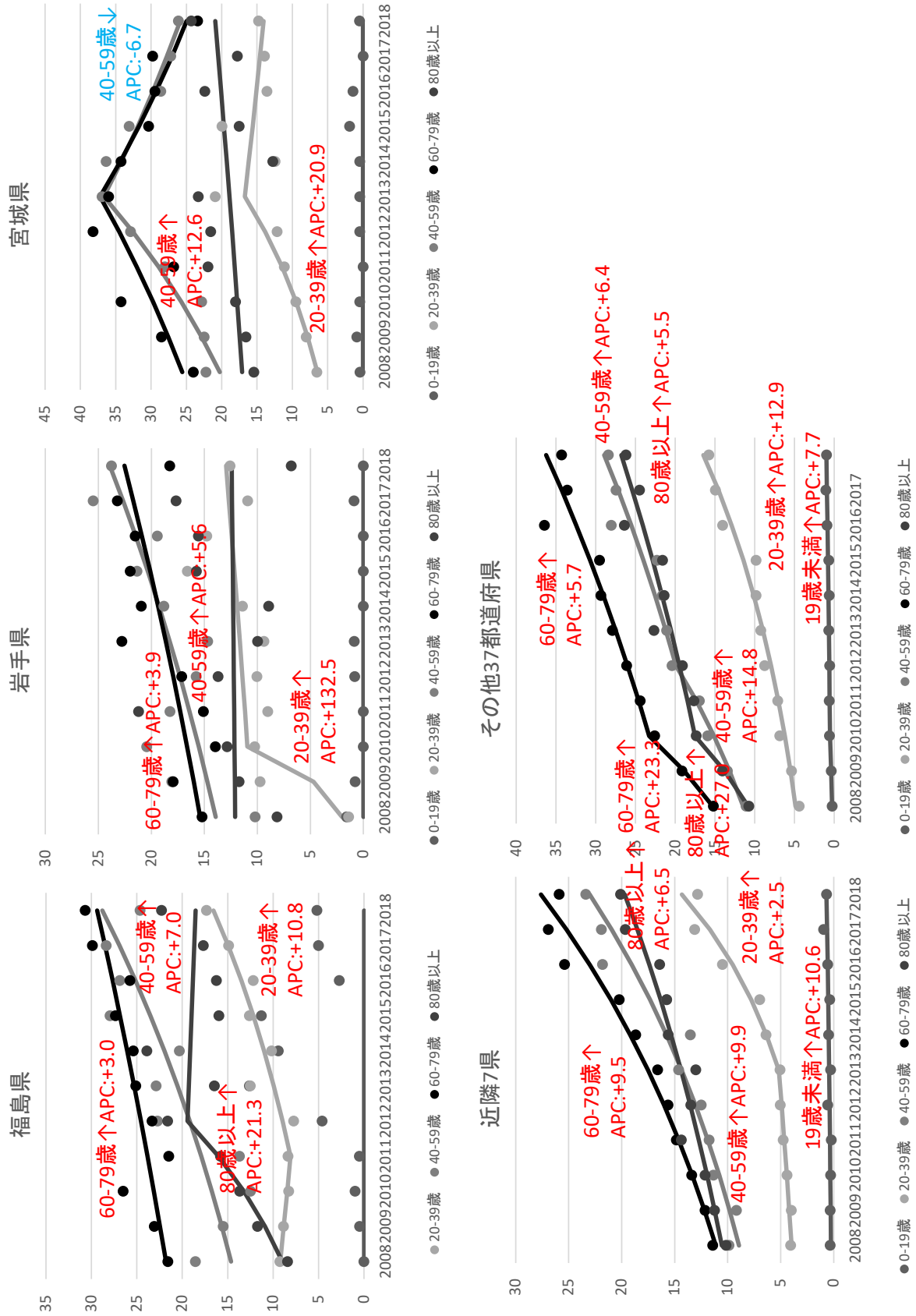


図 III-6 年齢階級別年齢調整罹患率（女性甲状腺：人口10万対）：地域別

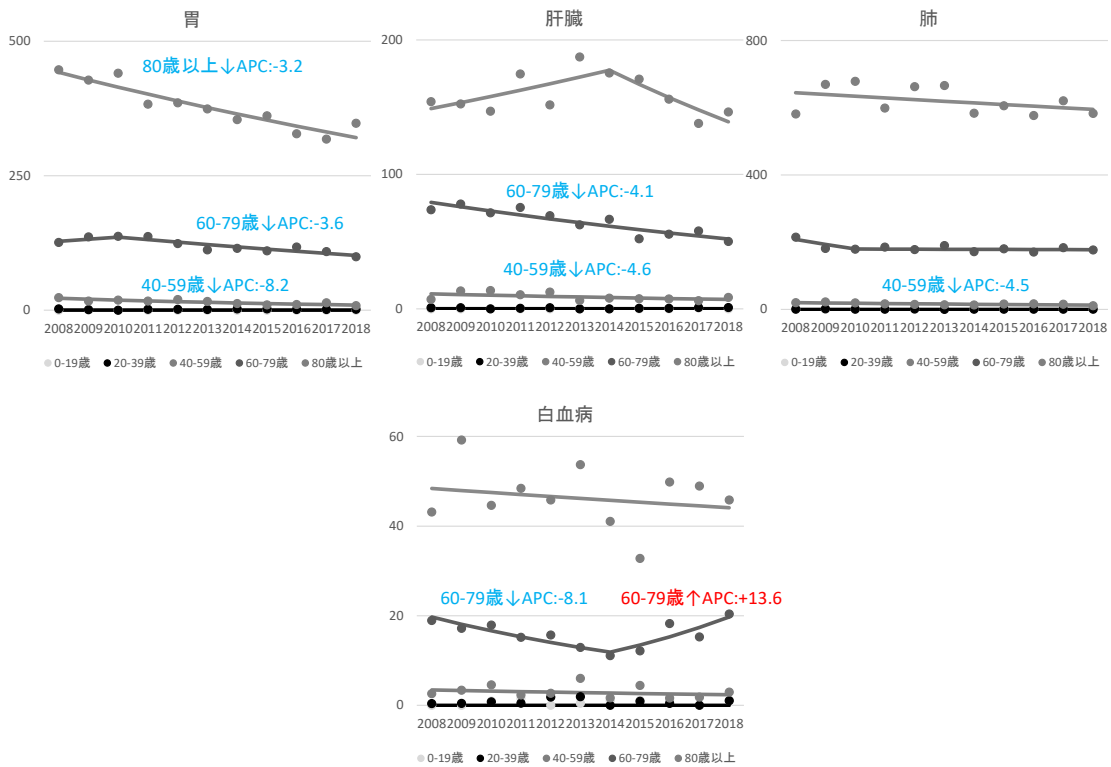


図 III-7 年齢調整死亡率（福島県男性、人口10万対）：年齢階級別（増減のあった部位のみ）

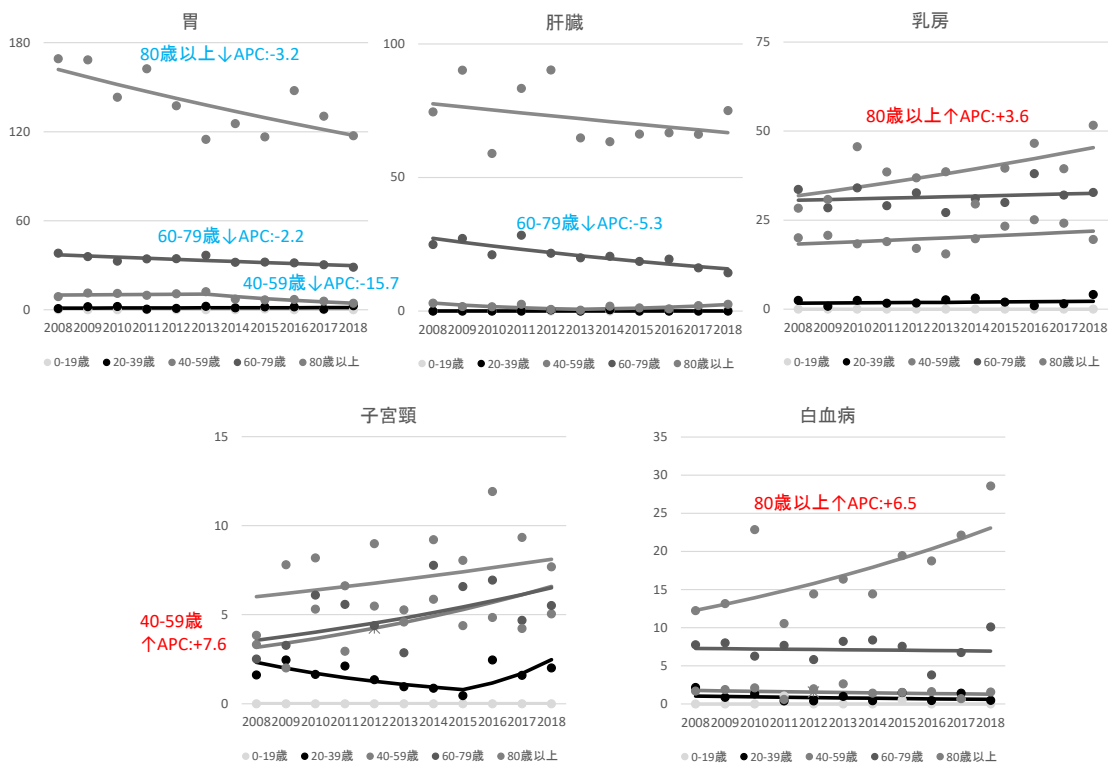


図 III-8 年齢調整死亡率（福島県女性、人口10万対）：年齢階級別（増減のあった部位のみ）

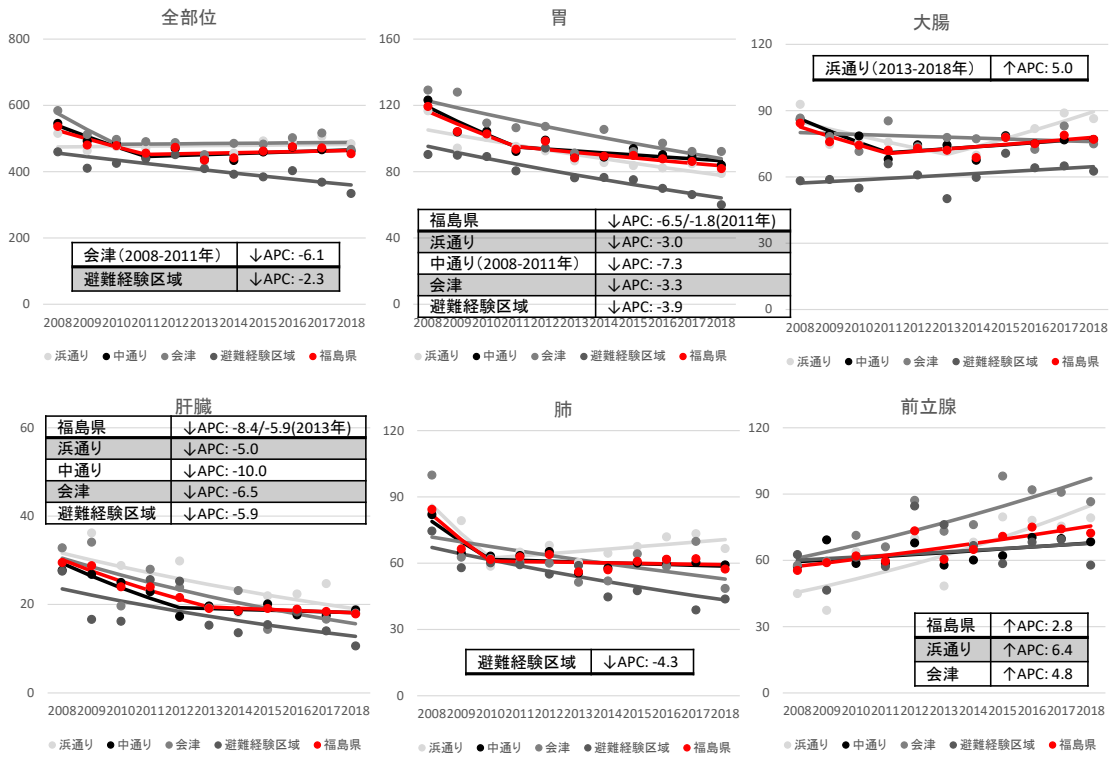


図 III-9 年齢調整罹患率（福島県男性、人口 10 万対）：地域別

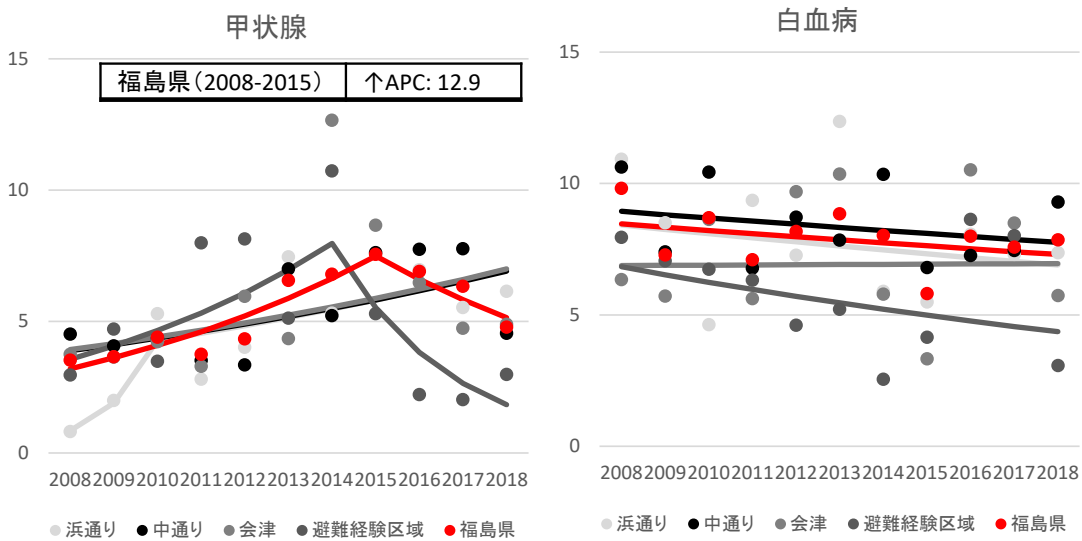


図 III-10 年齢調整罹患率（福島県男性、人口 10 万対）：地域別（続き）

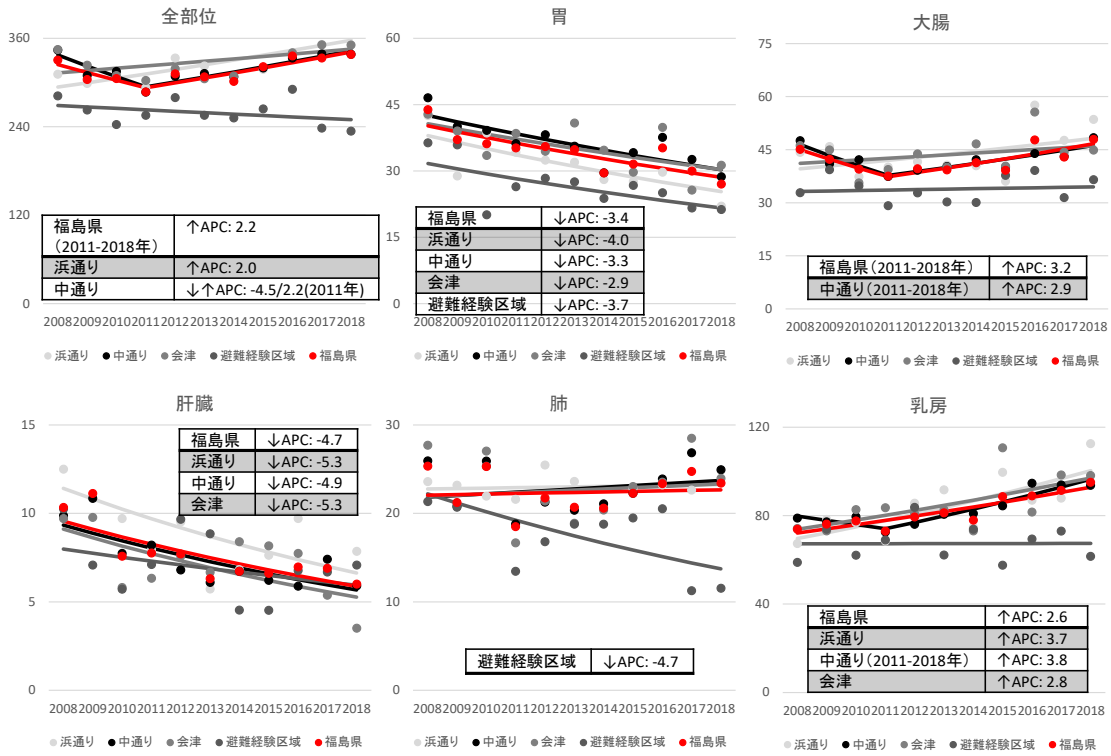


図 III- 11 年齢調整罹患率（福島県女性、人口 10 万対）：地域別

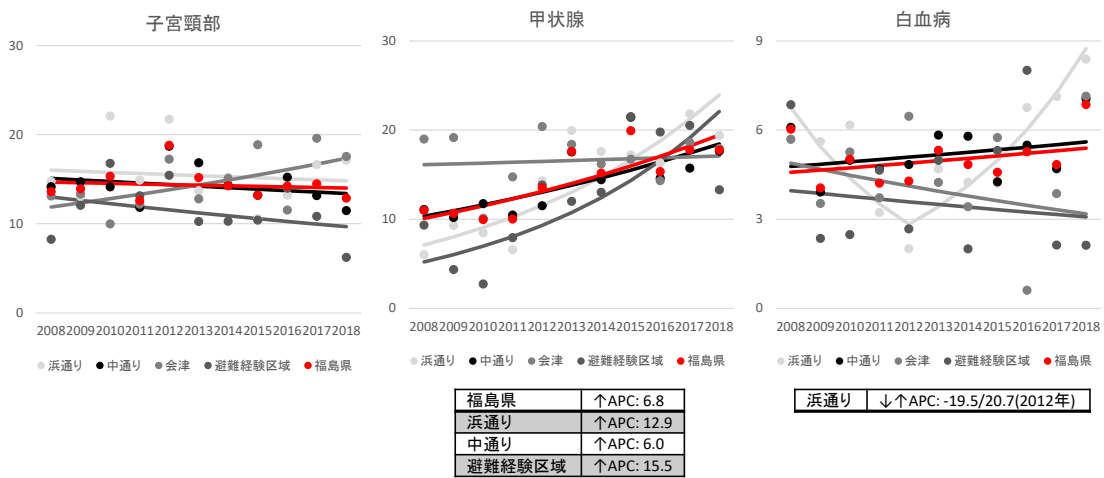


図 III- 12 年齢調整罹患率（福島県女性、人口 10 万対）：地域別（続き）

IV. 考察

従来の統計手法、すなわち、年齢調整罹患・死亡率を、震災前後の2008-2011年と震災後の2011-2018年に分け、それぞれの期間の年平均変化率を算出して、比較する方法、では、震災後の罹患・死亡率のデータが増えるほど、震災直後の増加があった場合にも変化がとらえにくくなることから、Joinpoint解析を引き続き採用した。がん罹患の動向においては、男性では、一貫した増加、減少が多く多くの県で見られるが、震災後に増加に転じる、または増加傾向が加速した部位はほぼない。また、とりわけ、その他37都道府県で2010年付近に見られる変曲点は、この時期までがん登録の精度向上が著しく、見かけのがん罹患の増加があり、その後一端落ち着いて、「増加」が鈍ったことが原因と思われる。一方、女性では、一貫した増加、減少が多く多くの県で見られた。震災後に増加に転じる、または増加傾向が加速した部位は福島県の乳がんであった。日本全体で乳がんの罹患は増えていることから、本来は一貫して増えている傾向の中で、何らかの登録上の理由によって2014年の変曲点が検出されたのではないかと解釈する。福島県において、罹患増加が示唆された部位とその解釈としては、大腸がん（男女）は、男性は、2014年を変曲点として統計的有意差はあるものの、絶対的な変化率は小さく、女性は全国的に震災前から増加傾向にある。肺がん（女性）は、全国的に震災前から増加傾向にある。前立腺がんは、震災前から増加傾向にあり、震災後の増加は、全国的な積極的検査の影響が考えられる。また、甲状腺がん（男女）は、20-39歳の甲状腺がんの増加は2011年以降の積極的検査の影響と考えられる。このように、増加している部位でもそもそも増加傾向にあったもの、福島県や近隣7県以外でも同様の傾向が見られるものが多い。

年齢階級別の分析においても、特定の年代で一貫した増加傾向、震災後の増加の加速などが見られたが、同様にそもそも増加傾向にあったもの、福島県や近隣7県以外でも同様の傾向が見られるものが多い。

福島県内の地域別分析では、男性の全部位、胃、肝臓、肺、女性の全部位、肺、乳房において、福島県全体に比べて、避難経験区域が相対的に減少する傾向が見られた。これは、登録時に患者住所として、住民票住所ではなく避難先住所が用いられることによる過小評価の可能性があり、その影響の程度を今後検討する予定である。

震災前からの増加は、がん罹患リスクの上昇と同時に、2000年代前半からの、第3次対がん総合戦略事業中の、がん登録の精度向上に寄る部分が大いと考えられる。がん登録データの精度指標の一つであるDCO（Death Certificate Only、死亡診断書の情報でのみ把握されている症例）の割合は、2010年まで全国で20%程度であったのが、2011年には11.8%、2013年には10%を切り、法制化された2016年には5%を切っている。このことから、こうしたタイミングで、Joinpoint解析で変曲点が抽出されていると考えるのが妥当であろう。近年、がん登録の登録精度が十分高くなったため、今後罹患率の推移が登録精度を理由に大きく変化することは考えにくく、震災前後の福島県および近隣県でのがん罹患率の増加、減少を鋭敏に観察すること可能となると期待される。

V. 結論

東日本大震災の前後において、福島県および他の地域別年齢調整罹患・死亡率の年次推移を検討した。震災後に福島県のみで増加傾向を示すがんの部位は観察されていない。今後とも、観察

を継続するとともに、観察に際して問題となる事項について、必要に応じて確認をする予定である。

VI. 次年度以降の計画

罹患・死亡率については、2019年のデータを追加し、震災後の増減を確認する。福島県内の地域別比較を継続し、個別の罹患情報および死亡情報を用いて、福島県内および汚染状況重点調査地域、隣接地域の詳細住所での地理的分析を2019年まで延長して実施する。がん登録データの精度向上との関連、また被災者の移動にも着目し、観察されている変化を、可能な限り客観的に説明する。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

(1) 論文発表

(2) 学会発表・講演

- 1) Tomohiro Matsuda, Kumiko Saika, Eisaku Sasaki, Emiko Ando, Tomotaka Sobue; “Monitoring of Incidence and Mortality of Cancers around Fukushima Nuclear Plant Accident Area: Update”; 40th Annual Scientific Conference of IACR; November 2018; Arequipa, Peru; Oral; International
- 2) 祖父江友孝、「The monitoring system of cancer after the Great East Japan Earthquake」、NCC-IARC セミナー6「原子力事故とがん」、2019年3月、東京都、国際
- 3) 雑賀公美子、「Cancer incidence and mortality of Fukushima prefecture before and after the Great East Japan Earthquake」、NCC-IARC セミナー6「原子力事故とがん」、2019年3月、東京都、国際
- 4) Tomohiro Matsuda, Kumiko Saika, Eisaku Sasaki, Emiko Ando, Tomotaka Sobue; “Monitoring of Incidence and Mortality of Cancers around Fukushima Nuclear Plant Accident Area: Inter-Regional Analysis”; 41th Annual Scientific Conference of IACR; June 2019; Vancouver, Canada; Oral; International
- 5) 査凌、雑賀公美子、松田智大、佐々木栄作、安藤恵美子、祖父江友孝、「福島原子力発電所事故前後における県内地域別のがん罹患および死亡のモニタリング」、日本がん登録協議会第28回学術集会、2019年6月、北海道札幌市、口頭、一般、国内
- 6) Ling Zha, Kumiko Saika, Tomohiro Matsuda, Eisaku Sasaki, Emiko Ando, Tomotaka Sobue; “Monitoring of Incidence of Cancers around Fukushima Nuclear Plant Accident Area: Inter-regional Analysis”; A joint symposium on public health and environment in southeastern China and Japan; November 2019; Fuzhou City, Fujian Province, China; Poster; Invited presentation; International
- 7) Ling Zha; “Trends in Thyroid Ultrasonography Examination and Thyroid Cancer Incidence by Prefecture in Japan, 2009-2016”; Enrico Anglesio Prize 2020 Virtual; November 2020; Online (Torino, Italy); Video presentation; International; Online

(3) 受賞

- 1) 査凌、日本がん登録協議会第28回学術集会最優秀口演賞、2019年6月、国内

(4) 特許

なし

(5) 書籍・総説

なし

(6) 環境保健行政への活用・貢献実績

- 1) 研究成果が活用されるに至ったその他の内容：研究成果を報告書以外にタイムリーに公開する方法として、大阪大学環境医学教室のホームページに公開している。2018年～毎年、大阪大学環境医学教室のホームページ、<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/envi/20180706/>
- 2) 施策への反映状況：2017年度の研究成果の一部を一般向けにまとめ、教室ホームページにて公開した原稿を福島県民健康調査甲状腺検査評価部会に提供した。2018年7月、福島県
- 3) 自治体向けの活動等：「福島県内外でのがん・循環器疾患等の疾病動向について ―研究班からの報告―」シンポジウムを開催。2022年3月、福島県医科大学+オンライン、オンデマンド公開予定

(7) その他

なし

参考文献

なし

Research on the understanding of the trends of disease mortality and incidence in Fukushima Prefecture and neighboring regions

Tomohiro Matsuda¹, Kumiko Saika^{1,2}, Eisaku Sasaki³, Ling Zha⁴ and Hadrien Charvat¹

1 National Cancer Center, 2 Saku Medical Center, 3 Fukushima Medical University, 4 Osaka University

Keywords: Cancer; Incidence; Trend; Statistics

Abstract

Trends in cancer incidence in Fukushima and neighboring prefectures before and after the Fukushima disaster are observed. Age-adjusted incidence rates from the Monitoring of Cancer Incidence in Japan by the Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare and prefectural data from the Fukushima Prefectural Cancer Registry were used to identify trends in annual average rates of change before and after the disaster. All sites, stomach, colon, lung, liver and intrahepatic bile duct, breast, cervix, prostate, thyroid, and leukemia were included in the analysis, and the observation period was from 2008 to 2018. No changes in site or regional trends in age-adjusted incidence rates or mortality rates were observed before or after the disaster, although there were uniform increases or decreases from pre-disaster levels in several prefectures. We also observed trends in four regions within Fukushima Prefecture. In the evacuation zone, only the female thyroid gland counts increased, while the male counts showed an overall decreasing trend in the four regions. There were no notable regional differences within Fukushima Prefecture.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	福島県内外での疾病動向の把握に関する調査研究 「年齢／時代／出生年に注目した人口動態変動把握～妊産婦・乳幼児・高齢者の死亡動向の検討」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科 環境医学・教授
分担研究者	大野 ゆう子	大阪大学大学院基礎工学研究科・特任教授

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	大橋 一友	大手前大学国際看護学部・教授
研究参加者	井上 勇太	徳島大学大学院医歯薬学研究部・助教 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教室・特任研究員
研究参加者	藤牧 貴子	奈良先端科学技術大学院大学・研究員 大阪大学大学院医学系研究科・特任研究員
研究参加者	筒井 杏奈	大阪大学医学部附属病院・特任研究員

研究要旨	<p>【周産期分野】 出産を目的とした都道府県を跨ぐ妊婦移動が、東日本大震災発生後有意に増加した昨年の成果から、本年度は妊婦移動の有無別にみた在胎不当過小児（SGA）の動向について検討を行った。震災の影響の検討方法については、出生日から妊娠期間を逆算した推定妊娠時点と出生日、震災発生日の3時点から、震災前出生、妊娠中被災、震災後妊娠に事例を区分し、短期的および長期的な影響について検討を行った。短期的検討では、震災前出生（2008年から2010年を参照）と妊娠中被災（妊娠段階別）を比較し、長期的検討では震災前出生と震災後妊娠（2011年から2018年の各年）を比較した。その結果、都道府県を跨ぐ妊婦移動をした事例は、妊婦移動をしなかった事例に比べSGAが有意に減少する、もしくは、有意差はない、のいずれかであった。【後期高齢者分野】 東日本大震災による高齢者への短期的・長期的影響を死亡動向から検討した。線形混合モデルを用いた短期的影響の検討では2011年の宮城県において脳卒中、肺炎、老衰の死亡リスクが有意に高くなっていたが、その影響は単年であった。一方、Joinpoint 回帰分析では肺炎、誤嚥性肺炎、老衰の年齢調整死亡率の長期推移（1995年～2018年）について検討した。2011年以降の肺炎では、被災3県とそれ以外のどの県においても変曲点が観察され、その変曲点から減少傾向が加速していた。誤嚥性肺炎、老衰についても、被災県に特有な長期的影響はみられなかった。</p>
キーワード	在胎不当過小、高齢者、死因

I 研究目的

2011年3月11日、東日本大震災が発生した。東日本大震災は、津波被害により福島第一原発所事故が発生した複合災害であり、多くの住民に対し広範囲の物理的被害、精神的被害に加え、放射線被ばくへの懸念をもたらした。特に、被ばくへの懸念は、被災者自身の身体的影響への不安だけではなく、周産期分野では妊娠継続の意思や、子どもを産み育てる意思へ影響することが考えられる。高線量の汚染が懸念される地域は、避難の必要があり 2020年時点でも立ち入り禁止区域があり今まで住み慣れた住居や地域から避難を強いられる被災者の中には、住環境の変化に柔軟に対応できず身体・精神的疲労の蓄積に加え、慢性疾患を有している高齢者は治療が中断することに伴う既往症の病状増悪につながる事が考えられる。このように医療弱者、災害弱者とされる妊産婦、高齢者被災者に対する短期・長期的影響が懸念される。

自然災害の妊娠出産イベントへの影響として、震災による身体的、精神的負担は妊娠出産アウトカムに影響することが報告されており¹⁾、具体的には出生時体重の減少や早産が挙げられる。一方でこれらの先行研究は、自然災害を跨ぐごく短期間の検討が多く妊娠出産イベントの長期的な動向に着目した研究は少ない。加えて、本研究班でも震災後には安全な地域へ移動する妊婦が増加することが示されており、生活環境への適応などの付加的な影響を受けることが考えられる。震災前後の長期的な動向探索や妊婦居住地の変化を加味した検討は、震災の影響の瞬間的な大きさだけではなく、影響の遷延や鎮静を検討する上で重要である。そのため、本研究では福島県とその周辺県および 37 都道府県に焦点を当てて出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向を短期的、長期的な視点で観察し東日本大震災の影響を検討することとした。

高齢者においては、運動・感覚器の障害、健康問題、社会的孤立、経済的な制約を抱えていることが多く、災害による生活環境の変化等により影響を受けやすい²⁾。急速に高齢化が進む日本において、災害による高齢者への影響を明にすることは災害対策を検討する上で非常に意義がある。また、福島第1原発周辺や津波で甚大な被害を受けた地域では復興に時間を要しているため、短期的・長期的影響を考慮した検討が重要となる。そこで、東日本大震災による死亡動向への短期的・長期的影響を検討することとした。

II 研究方法

(1) 出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向

1) 評価指標

早産：日本産科婦人科学会定義より、妊娠37週未満での出生を早産と定義した

SGA：出生時体重は妊娠期間によって異なり、低出生体重児（出生時体重 2500g 未満）の検討では在胎期間に見合った成長については検討することができない。そこで、SGA（small for gestational age）を指標とした。日本におけるSGAは在胎期間別出生時体格基準値（「男／女」「初産婦／経産婦」別に報告）から10 percentile 未満と定義されている。

2) データソース

利用した出生票データは、1995年から2019年に登録された出生票個票である。27,355,736件から、居住地が外国、母親年齢不詳、母親の国籍が外国籍もしくは不詳、体重・身長不詳、妊娠期間不詳、出生年月日不詳を除外し、26,258,594件を解析対象とした。

3) 短期的検討および長期的検討方法

本研究は、出生日を基準とした検討ではなく、推定妊娠時点、出生日、地震発生日の3時点から検討を行った。妊娠時点の推定については、出生票に記載して出生年月日から妊娠日数を逆算し算出した。3つの時点から図1のように「震災前出生」、「妊娠中被災」、「震災後妊娠」の3つに事例を区分した。短期的検討については震災前出生と妊娠中被災を比較し、長期的検討については震災前出生と震災後妊娠を比較した。さらに、妊娠中被災については、地震発生日時点の妊娠日数から妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期の妊娠段階区分を設けた。

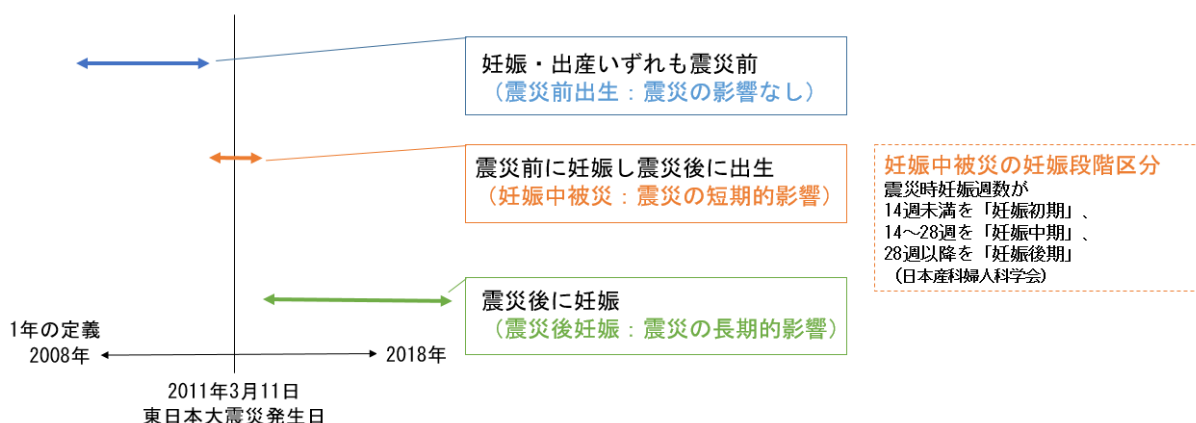


図1 事例の区分方法

4) 解析方法

SGA および死産をイベントとして多重ロジスティック回帰分析を県別（10県、37都道府県合計）に行い、各共変量に対する調整オッズ比を算出した。共変量としては、短期的検討では震災前出生として震災3年前～震災1年前をreferenceに設定し妊娠段階区分を含め、長期的検討ではreferenceと震災後各8年を含めた。その他の共変量として、居住地移動、母親年齢、単多胎、出産歴、児性別を含めた。なお、SGAの解析については、在胎期間別出生児体格標準値が公表されていないため妊娠22週未満と42週以降は除外した。

(2) 後期高齢者の死亡動向からみた東日本大震災の影響

1) 年齢階級別死亡率の推移の把握

2006年から2015年に登録された全死亡票12,092,057件から居住地・死亡年齢の不詳および欠測、死亡年と登録年の不一致、外国籍、国外在住を除外した計11,997,759件を解析対象とした。対象年齢は65歳以上、対象死因は高齢者の主要死因である悪性新生物、心疾患（高血圧性疾患を除く）、脳卒中、肺炎、老衰とした。死因は下記のICD-10コードを用いて抽出した。人口データは95歳まで5歳階級別人口が必要であったため、国勢調査に基づく国立がんセンターの推計値を利用した。これらのデータを用いて、5歳階級別死亡率（人口10万対）を男女別、都道府県別、死因別に算出した。死亡数が10以下の場合はグラフ上から除外した。

[対象死因に該当する IC-10 コード]

悪性新生物：C00-97, D00-09, D18.0, D32-33, D35.2-D35.4, D37-D48

心疾患（高血圧性疾患を除く）：I01-I02.0, I05-I09, I20-I25, I27, I30-I52

脳卒中：I60-I69

肺炎：J09-J18

老衰：R54

2) 高齢者の主要死因における死亡リスク比の検討

1) の 5 歳階級別死亡率の推移のみでは、死亡動向の変化を十分に評価できないため、線形混合モデルを用いて死亡のリスク比 (RR) を算出した。1) と同じ解析データを用いたが、そのうち老衰による死亡については 65~69 歳、70~74 歳のカテゴリに 0 もしくは 10 以下が多数含まれていたため、老衰のみ 75 歳以上、それ以外の死因は 65 歳以上を解析対象とした。線形混合モデルにおける固定効果は死亡年 (2006~2015 年の各年)、年齢カテゴリ (5 歳階級別、95 歳以上を合算)、地域 (福島県、宮城県、岩手県、その他 44 県の 4 群)、性別とした (全て名義尺度)。また、都道府県ごとの死亡率のばらつきを考慮するため、47 都道府県を変量効果 (切片) とした。さらに交互作用項として、地域 (福島県、宮城県、岩手県、その他 44 県の 4 群) と 2010~2013 年の各年 (震災前 1 年、震災後 3 年) を加えた。統計学的有意水準は、 $p < 0.05$ とした。

3) Joinpoint 回帰分析による死亡動向への長期的影響の検討

1995 年から 2018 年に登録された全死亡票 26,866,348 件から居住都道府県・死亡年齢の不詳および欠損、国外居住、死亡年と登録年の不一致を除外し、75 歳以上の日本人計 17,590,704 件を解析対象とした。対象地域は、福島、岩手、宮城、山形、茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉、新潟の各県とそれ以外の 37 都道府県とした。対象死因は、高齢者に多い肺炎、誤嚥性肺炎、老衰とし、ICD-10 コードをもとに死亡数を集計した (肺炎：J09-18、誤嚥性肺炎：J69.0、老衰：R54)。また、年齢調整死亡率 (以下、ASR) は男女別、死因別、地域別に算出した。ASR の算出に用いる基準人口は一般的に昭和 60 年 (1985 年) モデル人口を用いるが、85 歳以上で合算されているため、本解析で目的とする後期高齢者 (75 歳以上) の年齢階級別の検討には適さなかった。そのため、本解析では基準人口として 2000 年国勢調査の人口データ (100 歳以上を合算) を用いた。年次人口については、1995 年から 2015 年までの同解析において国立がんセンターが公表する 1 歳階級別人口を利用していたが、2016 年以降の人口は公表されていない。そこで、2016 年を含む 2020 年度以降の報告書の ASR は住民基本台帳をベースとした人口を用い全て再計算した値である。1995 年から 2014 年の住民基本台帳では 80 歳以上を合算して報告していたため、国立がんセンターが公表している 1 歳階級別人口を基に按分比率を算出し適応した。具体的には、国立がんセンターの 1 歳階級別人口を基に、80 歳以上について改めて 5 歳ずつ、80-84 歳、85-89 歳、90-94 歳、95-99 歳、100 歳以上の年齢階級別に人口を算出し、80 歳以上人口におけるそれぞれの年齢階級別人口の割合を求め、住民基本台帳の 80 歳以上人口に乗じて求めた。経時変化の解析には、Joinpoint Regression Program 4.9.0.1 (National Cancer Institute, USA) を用いた。Joinpoint 回帰分析では年平均変化率 (Annual Percent

Change) が統計的に有意に上昇、減少した点を変曲点と定義し、傾向が変化した点を算出する。したがって、本解析では、①各死因の長期的な動向の把握、②2011年における変曲点の有無の2点から震災による後期高齢者への影響を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究において、人体から採取された試料は用いない。また、すでに個人情報が入った集計情報のみを用いるため、個人情報保護に関して問題は発生しない。人口動態統計死亡の個票データをはじめ個別データを利用する際には、研究計画を作成したうえで、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し適正に取り扱う。クロス集計を行う場合、表にセル内の集計表が一定数を下回らないなど、適時集計単位を集約することにより個人が識別されないように配慮する。本研究は大阪大学倫理審査委員会の承認を経て実施した。(承認番号：15272-6)。

III 研究結果

(1) 出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向

表1、2のそれぞれ短期的、長期的影響の結果を示す。短期的、長期的な影響ともに、SGA発生に有意な増加は見られなかった。また、居住地移動に関する調整済オッズ比については、短期的、長期的検討ともに有意差は見られなかった。周辺県および37都道府県合計でも、福島県と同様に、SGA率への増加に対する影響は見られず、時代の経過とともにSGAは減少し、居住地移動の有意差は見られなかった。

表1 短期的検討

短期的検討	37都道府県		岩手県		宮城県		山形県		福島県		茨城県	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
妊娠段階												
2008-2010	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
妊娠初期	0.96	0.94-0.97 **	1.14	0.99-1.32	0.92	0.82-1.04	0.97	0.82-1.15	0.93	0.82-1.05	0.88	0.79-0.98 *
妊娠中期	0.96	0.95-0.98 **	0.89	0.76-1.04	0.99	0.89-1.11	0.89	0.75-1.06	0.89	0.79-1.00	1.08	0.99-1.19
妊娠後期	0.96	0.95-0.98 *	1.00	0.85-1.18	1.03	0.91-1.17	0.95	0.79-1.15	1.06	0.93-1.20	1.02	0.91-1.13
住所移動												
移動あり	0.87	0.86-0.89 **	0.74	0.53-1.04	0.86	0.74-1.00	0.94	0.67-1.33	0.86	0.72-1.03	0.79	0.67-0.93 *
移動なし	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
母親年齢												
<20	0.96	0.92-1.01	1.16	0.80-1.67	0.77	0.56-1.07	0.69	0.38-1.25	0.79	0.59-1.07	1.18	0.95-1.46
20-24	1.01	0.99-1.02	0.99	0.87-1.14	0.91	0.82-1.02	0.88	0.74-1.04	1.08	0.98-1.20	1.07	0.97-1.17
25-29	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
30-34	1.00	0.99-1.01	1.00	0.90-1.11	0.99	0.92-1.08	1.01	0.90-1.14	1.02	0.94-1.10	1.05	0.98-1.13
35-39	1.03	1.02-1.05 **	1.01	0.89-1.14	1.03	0.94-1.13	1.09	0.95-1.25	1.01	0.91-1.11	1.04	0.96-1.13
40-44	1.13	1.10-1.16 **	0.81	0.60-1.07	1.32	1.10-1.57 *	1.20	0.90-1.60	1.06	0.85-1.31	1.36	1.16-1.59 *
>45	1.18	1.01-1.38 *	1.32	0.30-5.76	1.51	0.52-4.36	2.63	0.69-10.0	1.81	0.68-4.80	0.34	0.04-2.51
単多胎												
単胎	0.20	0.20-0.21 **	0.20	0.16-0.24 **	0.26	0.22-0.30 **	0.19	0.15-0.24 **	0.20	0.17-0.24 **	0.20	0.17-0.23 **
多胎	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
出産歴												
初産婦	1.03	1.02-1.04 **	0.93	0.85-1.02	1.08	1.01-1.15	1.04	0.94-1.15	0.99	0.93-1.06	1.00	0.95-1.06
経産婦	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
児性別												
男児	0.99	0.98-1.00	1.01	0.93-1.10	1.03	0.97-1.10	0.97	0.88-1.07	0.93	0.88-1.00	1.00	0.95-1.06
女児	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	

短期的検討	栃木県		群馬県		埼玉県		千葉県		新潟県	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
妊娠段階										
2008-2010	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
妊娠初期	0.91	0.80-1.03	0.98	0.87-1.11	0.92	0.86-0.98 *	0.92	0.86-0.99 *	0.97	0.86-1.09
妊娠中期	0.95	0.84-1.06	0.91	0.80-1.03	0.96	0.90-1.02	0.95	0.89-1.02	1.05	0.94-1.17
妊娠後期	0.98	0.86-1.12	1.05	0.92-1.19	0.96	0.89-1.03	0.91	0.85-0.99 *	0.97	0.85-1.10
住所移動										
移動あり	0.97	0.82-1.16	0.99	0.81-1.22	0.89	0.83-0.96 *	1.01	0.94-1.08	1.00	0.80-1.25
移動なし	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
母親年齢										
<20	1.04	0.78-1.39	1.16	0.88-1.53	1.01	0.85-1.19	0.94	0.78-1.13	0.90	0.62-1.30
20-24	0.89	0.79-1.00	0.90	0.80-1.02	0.98	0.91-1.04	1.02	0.95-1.09	0.96	0.85-1.08
25-29	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
30-34	1.05	0.97-1.14	1.03	0.95-1.13	0.99	0.95-1.04	1.03	0.98-1.08	1.13	1.04-1.23 *
35-39	1.03	0.94-1.14	1.12	1.02-1.24 *	1.02	0.97-1.08	1.09	1.03-1.15 *	1.13	1.03-1.25 *
40-44	1.39	1.15-1.69 *	1.19	0.98-1.45	1.08	0.98-1.19	1.16	1.05-1.29 *	1.24	1.02-1.51 *
>45	1.20	0.34-4.26	0.37	0.05-2.81	1.23	0.66-2.29	1.15	0.65-2.04	3.19	1.35-7.53 *
単多胎										
単胎	0.20	0.17-0.23 **	0.23	0.20-0.27 **	0.20	0.18-0.21 **	0.20	0.19-0.22 **	0.16	0.14-0.18 **
多胎	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
出産歴										
初産婦	1.08	1.00-1.15 *	1.07	1.00-1.15 *	1.01	0.98-1.05	0.99	0.96-1.03	1.08	1.01-1.15 *
経産婦	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
児性別										
男児	0.99	0.93-1.06	0.98	0.92-1.05	1.02	0.98-1.05	0.98	0.95-1.02	1.00	0.93-1.06
女児	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	

表2 長期的検討

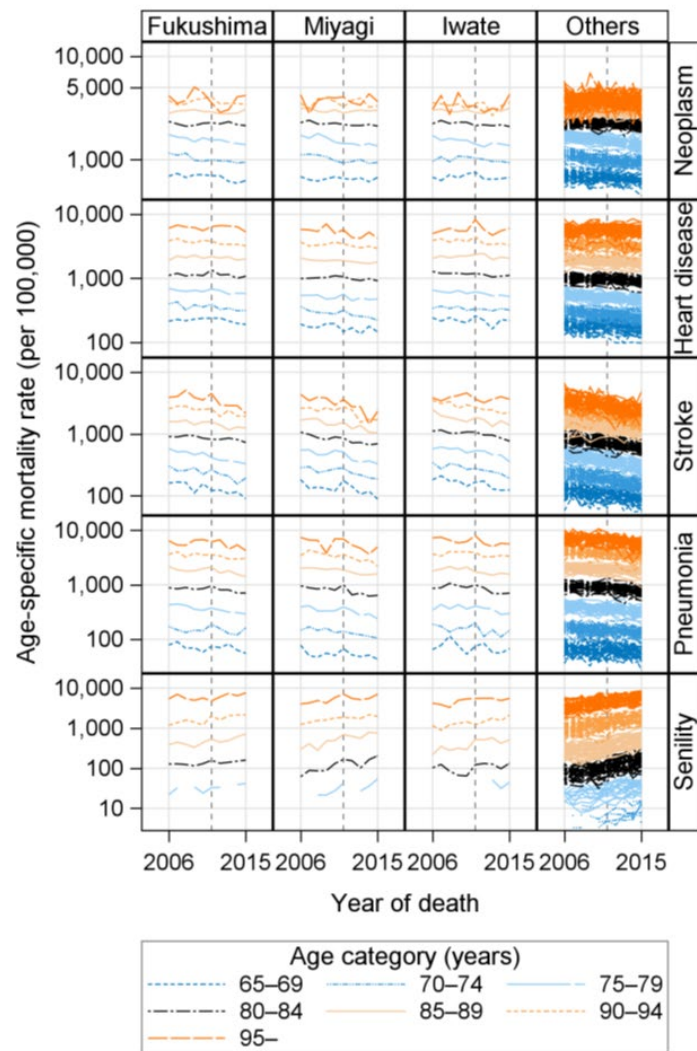
長期的検討	37都道府県		岩手県		宮城県		山形県		福島県		茨城県	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
震災後妊娠												
2008-2010	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
2011	0.96	0.95-0.97 **	1.01	0.92-1.10	0.98	0.91-1.04	1.04	0.94-1.15	1.02	0.95-1.10	0.99	0.94-1.05
2012	0.94	0.94-0.95 **	0.97	0.89-1.06	0.97	0.91-1.04	1.03	0.93-1.14	0.98	0.91-1.05	1.01	0.95-1.07
2013	0.94	0.93-0.95 **	0.84	0.76-0.92 *	0.94	0.88-1.01	1.03	0.93-1.13	1.01	0.95-1.08	0.95	0.90-1.01
2014	0.93	0.92-0.94 **	0.89	0.81-0.97 *	0.90	0.84-0.97 *	0.97	0.88-1.08	0.96	0.90-1.03	1.00	0.94-1.06
2015	0.91	0.90-0.92 **	0.87	0.79-0.96 *	0.91	0.85-0.97 *	1.03	0.93-1.13	0.94	0.88-1.01	0.94	0.89-1.00
2016	0.89	0.88-0.90 **	0.87	0.79-0.96 *	0.89	0.83-0.96 *	0.99	0.89-1.10	0.91	0.85-0.98 *	0.90	0.85-0.96 *
2017	0.87	0.86-0.88 **	0.87	0.78-0.96 *	0.92	0.85-0.98 *	0.99	0.89-1.10	0.91	0.84-0.98 *	0.93	0.88-0.99 *
2018	0.87	0.86-0.88 **	0.91	0.82-1.00	0.86	0.80-0.93 *	0.95	0.85-1.06	0.88	0.81-0.95 *	0.92	0.87-0.98 *
住所移動												
移動あり	0.88	0.87-0.89 **	0.81	0.67-0.98 *	0.86	0.79-0.93 *	0.96	0.79-1.16	0.92	0.82-1.04	0.85	0.78-0.94 *
移動なし	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
母親年齢												
<20	1.01	0.99-1.04	0.95	0.75-1.22	0.97	0.81-1.16	1.01	0.75-1.37	0.91	0.77-1.07	1.12	0.98-1.27
20-24	1.02	1.01-1.03 **	1.01	0.93-1.10	1.00	0.94-1.07	0.95	0.86-1.04	1.07	1.00-1.13 *	0.97	0.92-1.03
25-29	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
30-34	0.99	0.99-1.00	1.00	0.94-1.07	1.01	0.97-1.06	1.03	0.97-1.11	1.00	0.96-1.05	0.99	0.95-1.03
35-39	1.02	1.01-1.03 **	1.00	0.93-1.07	1.07	1.01-1.12	1.06	0.98-1.15	1.05	0.99-1.11	1.05	1.00-1.10 *
40-44	1.11	1.09-1.12 **	1.03	0.90-1.18	1.07	0.97-1.17	1.11	0.96-1.28	1.17	1.06-1.30 *	1.15	1.06-1.25 *
>45	1.15	1.07-1.23 **	1.90	1.07-3.38 *	1.67	1.06-2.62	1.22	0.60-2.50	1.24	0.68-2.26	1.92	1.29-2.86 *
単多胎												
単胎	0.20	0.20-0.20 **	0.22	0.20-0.25 **	0.24	0.22-0.26 **	0.22	0.20-0.25 **	0.22	0.20-0.25 **	0.19	0.18-0.21 **
多胎	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
出産歴												
初産婦	1.01	1.00-1.01 **	0.97	0.92-1.02	1.00	0.96-1.03	0.95	0.90-1.01	0.98	0.94-1.02	0.99	0.96-1.03
経産婦	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
児性別												
男児	0.99	0.98-0.99 *	0.95	0.90-1.00	1.01	0.98-1.05	0.97	0.92-1.02	0.97	0.93-1.00	0.99	0.96-1.02
	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	

長期的検討	栃木県		群馬県		埼玉県		千葉県		新潟県	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
震災後妊娠										
2008-2010	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
2011	0.95	0.88-1.01	1.09	1.02-1.17	0.97	0.93-1.01	0.96	0.92-1.00	0.99	0.92-1.06
2012	0.99	0.92-1.06	1.06	0.99-1.14	0.93	0.89-0.96 *	0.95	0.91-0.99 *	0.95	0.89-1.02
2013	0.93	0.87-1.00	1.00	0.93-1.08	0.91	0.87-0.94 **	0.96	0.92-1.00	0.93	0.87-1.00
2014	0.97	0.90-1.04	1.01	0.94-1.08	0.95	0.91-0.99 *	0.94	0.90-0.98 *	0.96	0.89-1.03
2015	0.94	0.87-1.01	0.95	0.88-1.02	0.88	0.85-0.92 **	0.89	0.86-0.93 **	0.91	0.85-0.98 *
2016	0.97	0.90-1.04	0.98	0.91-1.06	0.89	0.86-0.93 **	0.88	0.84-0.92 **	0.93	0.86-1.00
2017	0.92	0.85-0.99 *	0.94	0.87-1.02	0.87	0.84-0.91 **	0.88	0.85-0.92 **	0.89	0.82-0.96 *
2018	0.93	0.86-1.00	0.94	0.87-1.02	0.87	0.84-0.91 **	0.85	0.81-0.88 **	0.93	0.86-1.00
住所移動										
移動あり	0.94	0.84-1.04	0.84	0.74-0.96 *	0.89	0.85-0.93 **	0.91	0.86-0.95 **	0.91	0.79-1.04
移動なし	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
母親年齢										
<20	0.89	0.74-1.07	1.07	0.90-1.28	0.93	0.84-1.03	0.96	0.86-1.08	0.72	0.57-0.91
20-24	0.98	0.91-1.05	1.03	0.96-1.11	1.03	0.99-1.07	1.02	0.97-1.06	0.98	0.91-1.05
25-29	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
30-34	1.01	0.97-1.06	1.02	0.97-1.07	1.00	0.98-1.03	1.00	0.97-1.03	1.06	1.01-1.12 *
35-39	1.05	0.99-1.11	1.10	1.04-1.16 *	1.04	1.01-1.07 *	1.04	1.01-1.07 *	1.11	1.05-1.17 *
40-44	1.17	1.06-1.29 *	1.12	1.02-1.23 *	1.08	1.03-1.14 *	1.11	1.06-1.17 **	1.23	1.12-1.35 **
>45	1.43	0.85-2.37	1.82	1.12-2.96 *	1.05	0.79-1.39	1.32	1.01-1.72 *	1.49	0.87-2.56
単多胎										
単胎	0.20	0.19-0.22 **	0.21	0.19-0.23 **	0.20	0.19-0.21 **	0.19	0.18-0.20 **	0.19	0.17-0.20 **
多胎	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
出産歴										
初産婦	1.04	1.00-1.08 *	0.98	0.94-1.02	1.03	1.01-1.05 *	1.01	0.99-1.03	1.02	0.98-1.06
経産婦	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
児性別										
男児	0.99	0.95-1.03	0.97	0.93-1.01	1.00	0.98-1.02	0.99	0.97-1.01	0.97	0.94-1.01
	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	

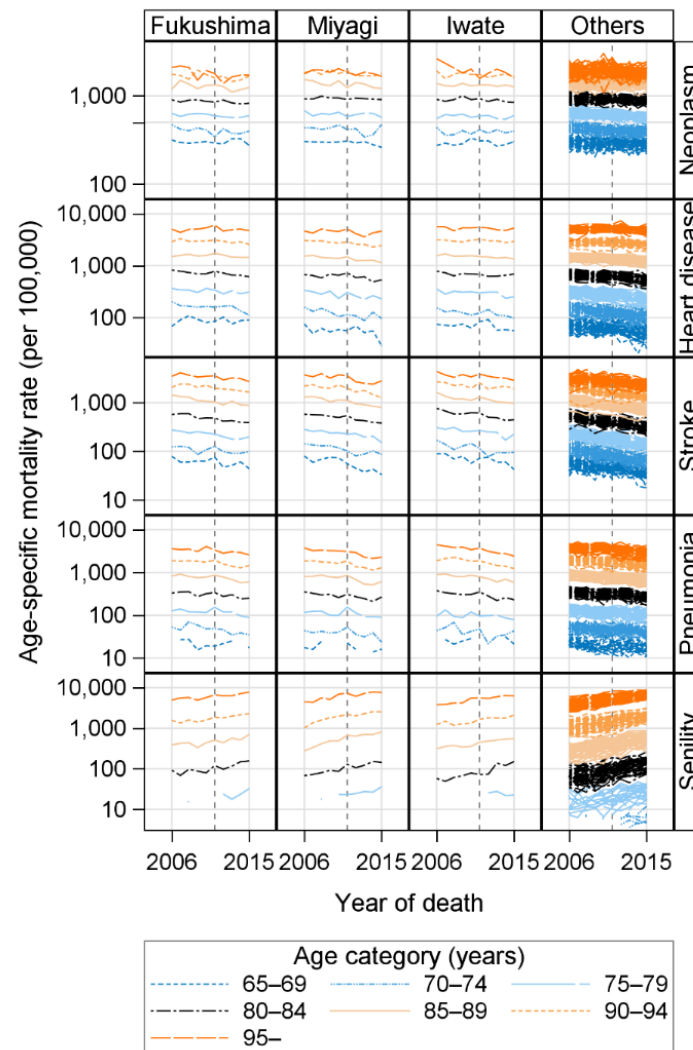
(2) 後期高齢者の死亡動向からみた東日本大震災の影響

1) 年齢階級別死亡率の推移の把握

図2では男女それぞれの死因別、都道府県別の年齢階級別死亡率（対数値）の推移を示す。いずれの都道府県、死因においても、高齢になるほど死亡率が高く、年齢により層別された。また年次推移を見ると、老衰の死亡率のみが増加傾向にあったが、それ以外の死因では概ね減少傾向であった。男女別に比較すると、いずれの死因においても男性の死亡率が女性より高く、特に悪性新生物、脳卒中、肺炎での男女差が大きかった。2011年の変化の有無については、被災県において死因や年齢階級により増加がみられるがところもあったが、必ずしも他の44都道府県に比べ高いということではなかった。



(a)男性



(b)女性

図2 死因別、都道府県別の年齢階級別死亡率

2) 高齢者の主要死因における死亡リスク比の検討

線形混合モデルでの解析結果を表3に示す。固定効果における死亡年のリスク比 (RR) を死因別にみると、老衰のみが漸増傾向にあり、それ以外の死因は漸減傾向であった。年齢カテゴリのRRでは、全ての死因において高齢になるほど増加する傾向にあり、特に肺炎・老衰での年齢による効果が大きくなっていった。性別では男性に比べ女性のRRは0.38～0.97と全ての死因において低く、特に肺炎 (RR 0.38)、悪性新生物 (RR 0.44) で特に男女差が大きかった。地域別のRRでは岩手県の脳卒中が1.37 (95%CI 1.07-1.74) と44県に比べて有意に増加していたが、それ以外の死因、地域では有意な変化はみられなかった。さらに、交互作用項では、宮城県と2011年のRRにおいて、脳卒中 1.13 (95%CI 1.01-1.27)、肺炎 1.17 (95%CI 1.04-1.31)、老衰 1.28 (95%CI 1.07-1.54) とわずかに有意な増加がみられた。一方で地域と2010年、地域と2012年の交互作用に有意な変化はみられなかった。また、宮城県と2013年、岩手県と2013年の肺炎、福島県と2013年の老衰においてRRの有意な減少がみられた。

Parameters	Neoplasm		Heart Disease		Stroke		Pneumonia		Senility	
	RR (95% CI)	p-value	RR (95% CI)	p-value	RR (95% CI)	p-value	RR (95% CI)	p-value	RR (95% CI)	p-value
Year of death										
2006	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
2007	0.99 (0.98-1.00)	0.055	0.97 (0.95-0.99)	0.010	0.96 (0.94-0.98)	<.001	0.98 (0.96-1.00)	0.034	1.03 (0.99-1.06)	0.152
2008	0.99 (0.98-1.00)	0.015	0.98 (0.96-1.00)	0.048	0.92 (0.90-0.94)	<.001	0.97 (0.95-0.99)	0.010	1.12 (1.08-1.16)	<.001
2009	0.98 (0.97-0.99)	<.001	0.94 (0.92-0.96)	<.001	0.86 (0.84-0.88)	<.001	0.91 (0.89-0.93)	<.001	1.16 (1.12-1.20)	<.001
2010	0.99 (0.98-1.00)	0.047	0.95 (0.93-0.97)	<.001	0.83 (0.81-0.85)	<.001	0.92 (0.90-0.94)	<.001	1.29 (1.24-1.33)	<.001
2011	0.97 (0.96-0.99)	<.001	0.94 (0.92-0.97)	<.001	0.80 (0.79-0.82)	<.001	0.92 (0.90-0.94)	<.001	1.43 (1.38-1.48)	<.001
2012	0.96 (0.95-0.97)	<.001	0.93 (0.91-0.95)	<.001	0.77 (0.75-0.79)	<.001	0.88 (0.86-0.90)	<.001	1.62 (1.56-1.68)	<.001
2013	0.95 (0.94-0.96)	<.001	0.87 (0.86-0.89)	<.001	0.72 (0.70-0.73)	<.001	0.85 (0.83-0.87)	<.001	1.78 (1.72-1.84)	<.001
2014	0.94 (0.93-0.95)	<.001	0.85 (0.83-0.87)	<.001	0.68 (0.66-0.69)	<.001	0.79 (0.77-0.81)	<.001	1.87 (1.80-1.93)	<.001
2015	0.94 (0.93-0.95)	<.001	0.83 (0.81-0.85)	<.001	0.65 (0.63-0.66)	<.001	0.78 (0.76-0.79)	<.001	2.05 (1.98-2.12)	<.001
Age category										
65-69 years	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.			
70-74 years	1.47 (1.46-1.48)	<.001	1.80 (1.76-1.83)	<.001	1.84 (1.80-1.87)	<.001	2.42 (2.38-2.46)	<.001		
75-79 years	2.21 (2.19-2.23)	<.001	3.53 (3.46-3.59)	<.001	3.74 (3.68-3.81)	<.001	6.11 (6.01-6.22)	<.001	Ref.	
80-84 years	3.25 (3.22-3.28)	<.001	7.34 (7.21-7.48)	<.001	7.74 (7.60-7.88)	<.001	15.54 (15.27-15.82)	<.001	5.18 (5.06-5.31)	<.001
85-89 years	4.54 (4.50-4.58)	<.001	15.04 (14.76-15.32)	<.001	15.12 (14.85-15.40)	<.001	36.61 (35.97-37.27)	<.001	21.08 (20.57-21.60)	<.001
90-94 years	5.71 (5.66-5.76)	<.001	28.68 (28.15-29.21)	<.001	26.73 (26.25-27.22)	<.001	76.33 (74.99-77.70)	<.001	79.20 (77.28-81.15)	<.001
95-years	6.10 (6.05-6.15)	<.001	50.05 (49.13-50.98)	<.001	40.89 (40.16-41.64)	<.001	139.85 (137.39-142.35)	<.001	266.79 (260.35-273.39)	<.001
Sex										
Male	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Female	0.44 (0.44-0.44)	<.001	0.61 (0.60-0.61)	<.001	0.59 (0.59-0.60)	<.001	0.38 (0.37-0.38)	<.001	0.97 (0.95-0.98)	<.001
Area										
44 prefectures	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Fukushima	1.00 (0.90-1.11)	0.979	1.17 (0.96-1.43)	0.128	1.20 (0.95-1.53)	0.134	0.96 (0.77-1.20)	0.731	1.35 (0.79-2.32)	0.278
Miyagi	1.01 (0.91-1.12)	0.882	0.99 (0.81-1.22)	0.956	1.16 (0.91-1.48)	0.221	0.89 (0.71-1.12)	0.319	1.26 (0.73-2.16)	0.407
Iwate	0.99 (0.89-1.10)	0.825	1.12 (0.92-1.37)	0.259	1.37 (1.07-1.74)	0.011	1.00 (0.80-1.26)	0.965	1.06 (0.61-1.81)	0.846
Interaction terms										
44 prefectures*Year2010	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Fukushima*Year 2010	1.01 (0.95-1.07)	0.730	0.99 (0.88-1.12)	0.895	1.04 (0.92-1.16)	0.546	1.03 (0.92-1.15)	0.589	0.89 (0.74-1.07)	0.217
Miyagi*Year 2010	1.01 (0.96-1.07)	0.643	0.97 (0.86-1.09)	0.624	1.08 (0.96-1.21)	0.179	0.93 (0.84-1.05)	0.238	1.16 (0.96-1.39)	0.117
Iwate*Year 2010	0.99 (0.93-1.05)	0.689	0.96 (0.85-1.08)	0.482	0.99 (0.88-1.11)	0.850	1.02 (0.91-1.14)	0.741	1.02 (0.85-1.23)	0.816
44 prefectures*Year2011	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Fukushima*Year 2011	0.98 (0.92-1.03)	0.435	1.06 (0.95-1.20)	0.302	1.08 (0.96-1.21)	0.200	1.10 (0.99-1.23)	0.086	0.98 (0.81-1.17)	0.789
Miyagi*Year 2011	0.97 (0.92-1.03)	0.334	1.03 (0.91-1.15)	0.674	1.13 (1.01-1.27)	0.031	1.17 (1.04-1.31)	0.007	1.28 (1.07-1.54)	0.007
Iwate*Year 2011	0.99 (0.94-1.05)	0.719	1.06 (0.95-1.20)	0.294	1.07 (0.96-1.20)	0.224	1.04 (0.93-1.17)	0.480	0.97 (0.81-1.16)	0.733
44 prefectures*Year2012	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Fukushima*Year 2012	0.96 (0.91-1.01)	0.140	1.01 (0.90-1.14)	0.807	0.95 (0.84-1.06)	0.345	1.04 (0.93-1.16)	0.532	0.85 (0.71-1.02)	0.075
Miyagi*Year 2012	0.99 (0.94-1.05)	0.752	0.94 (0.84-1.06)	0.304	0.97 (0.86-1.09)	0.577	0.98 (0.87-1.09)	0.686	0.92 (0.77-1.11)	0.381
Iwate*Year 2012	0.97 (0.92-1.03)	0.363	1.03 (0.91-1.15)	0.653	1.00 (0.90-1.13)	0.944	0.91 (0.81-1.02)	0.093	1.00 (0.84-1.20)	0.981
44 prefectures*Year2013	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Fukushima*Year 2013	0.95 (0.90-1.01)	0.091	1.03 (0.92-1.16)	0.565	1.02 (0.91-1.14)	0.759	1.01 (0.91-1.13)	0.823	0.79 (0.66-0.95)	0.011
Miyagi*Year 2013	1.00 (0.94-1.06)	0.966	0.92 (0.82-1.04)	0.171	0.96 (0.86-1.08)	0.539	0.86 (0.77-0.97)	0.010	0.90 (0.75-1.09)	0.283
Iwate*Year 2013	0.98 (0.93-1.04)	0.534	0.95 (0.85-1.07)	0.438	1.02 (0.91-1.14)	0.766	0.88 (0.78-0.98)	0.023	1.12 (0.93-1.34)	0.233

RR, risk ratio; CI, confidence interval.

表3 高齢者における死因別リスク比

3) Joinpoint回帰分析による死亡動向への長期的影響の検討

図4-a、図4-bの全死因の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、いずれの地域においてASRは減少傾向であった。被災3県において2011年のみASRが高値を示したが、地震の犠牲者による単年の変化であったため、変曲点は観察されなかった。また、37都道府県の男女、福島県の女性を含む複数の県において変曲点（1箇所）がみられたが、いずれも2000～2005年付近であった。図5-a、図5-bの肺炎の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、いずれの地域においてもASRは概ね減少傾向であった。被災3県の男女では岩手県の男性のみ2015年、それ以外で2011～2012年に変曲点がみられ、減少傾向が加速していた。また、3県以外の対象地域でも同様に男女とも2011～2016年に変曲点が見られた。図6-a、図6-bの誤嚥性肺炎の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、1995年以降、多くの対象地域においてASRが増加傾向であったが、2015年付近に変曲点をみとめ、それ以降は減少に転じていた。変曲点の有無に関わらず、多くの地域で2017年と2018年にASRの低下がみられた。図7-a、図7-bに老衰の男女別Joinpoint回帰分析の結果では、被災3県を含む多くの地域において、2000年～2010年付近を底とするV字もしくはU字の推移であった。また、多くの地域で2000年頃より増加傾向が続いていたが、群馬の男性、宮城の女性では2015年に変曲点をみられ、再減少へ転じていた。

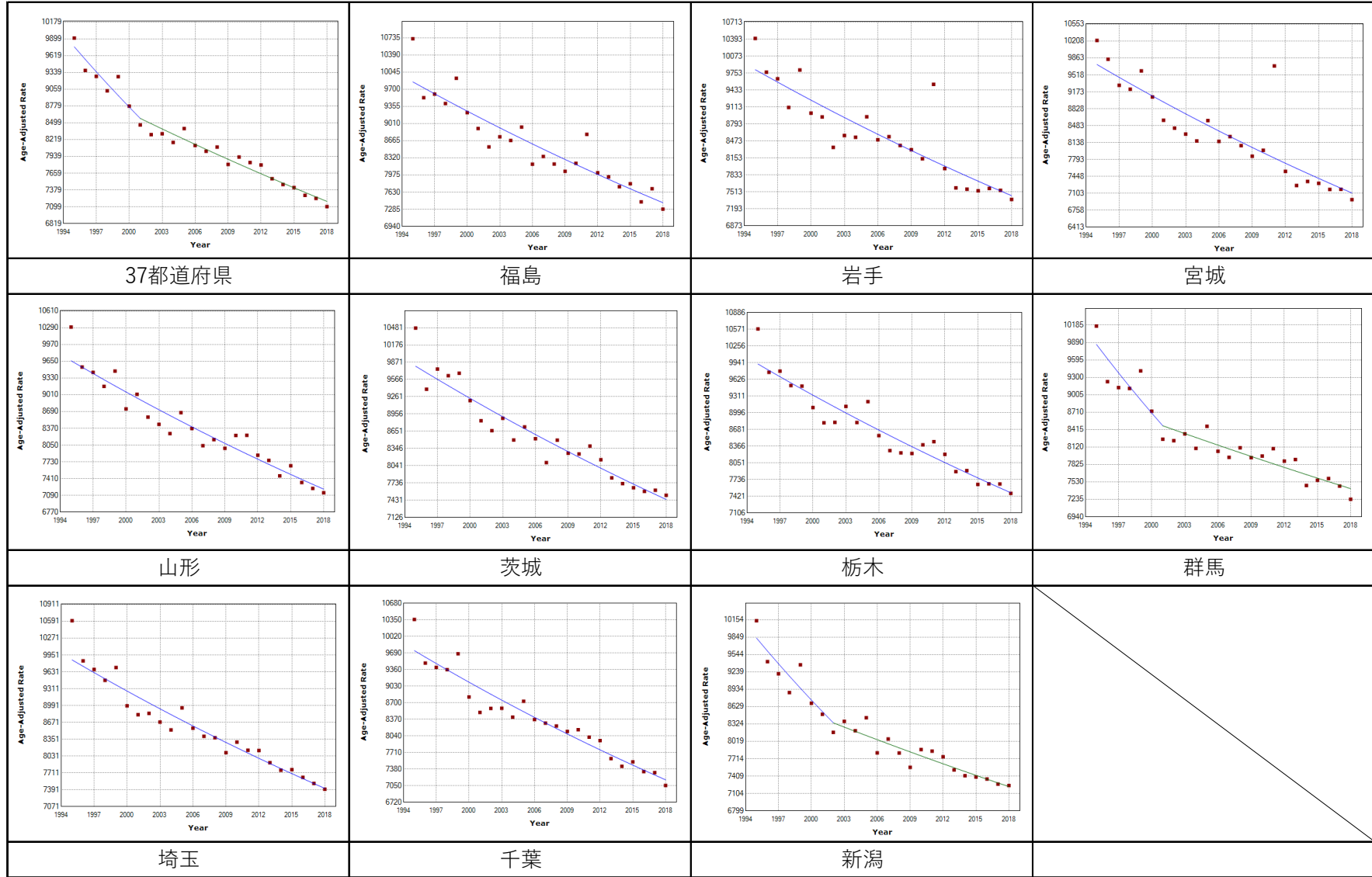


図4-a 全死因（男性）のJoinpoint回帰分析の結果

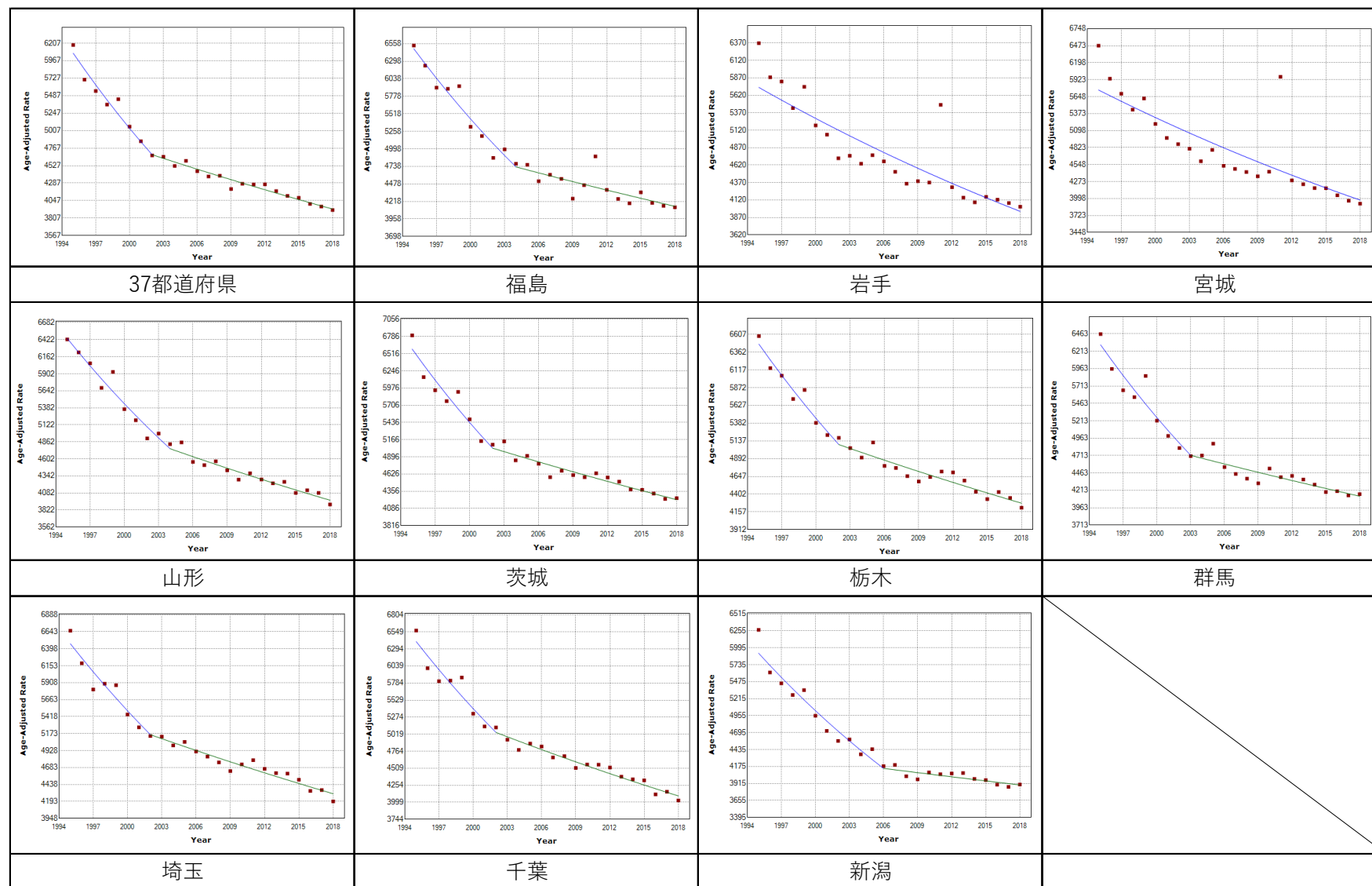


図4-b 全死因（女性）のJoinpoint回帰分析の結果

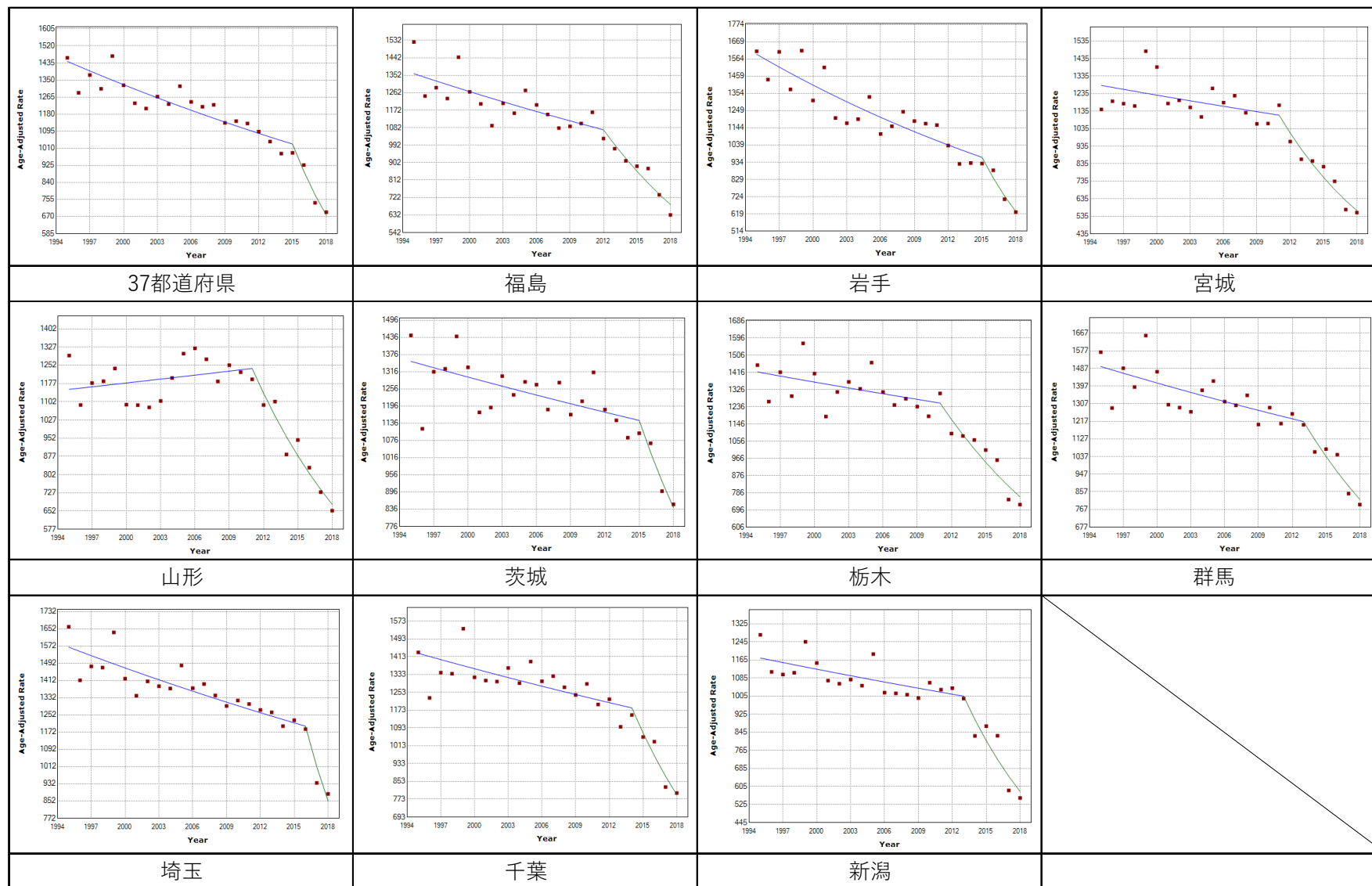


図5-a 肺炎（男性）のJoinpoint回帰分析の結果

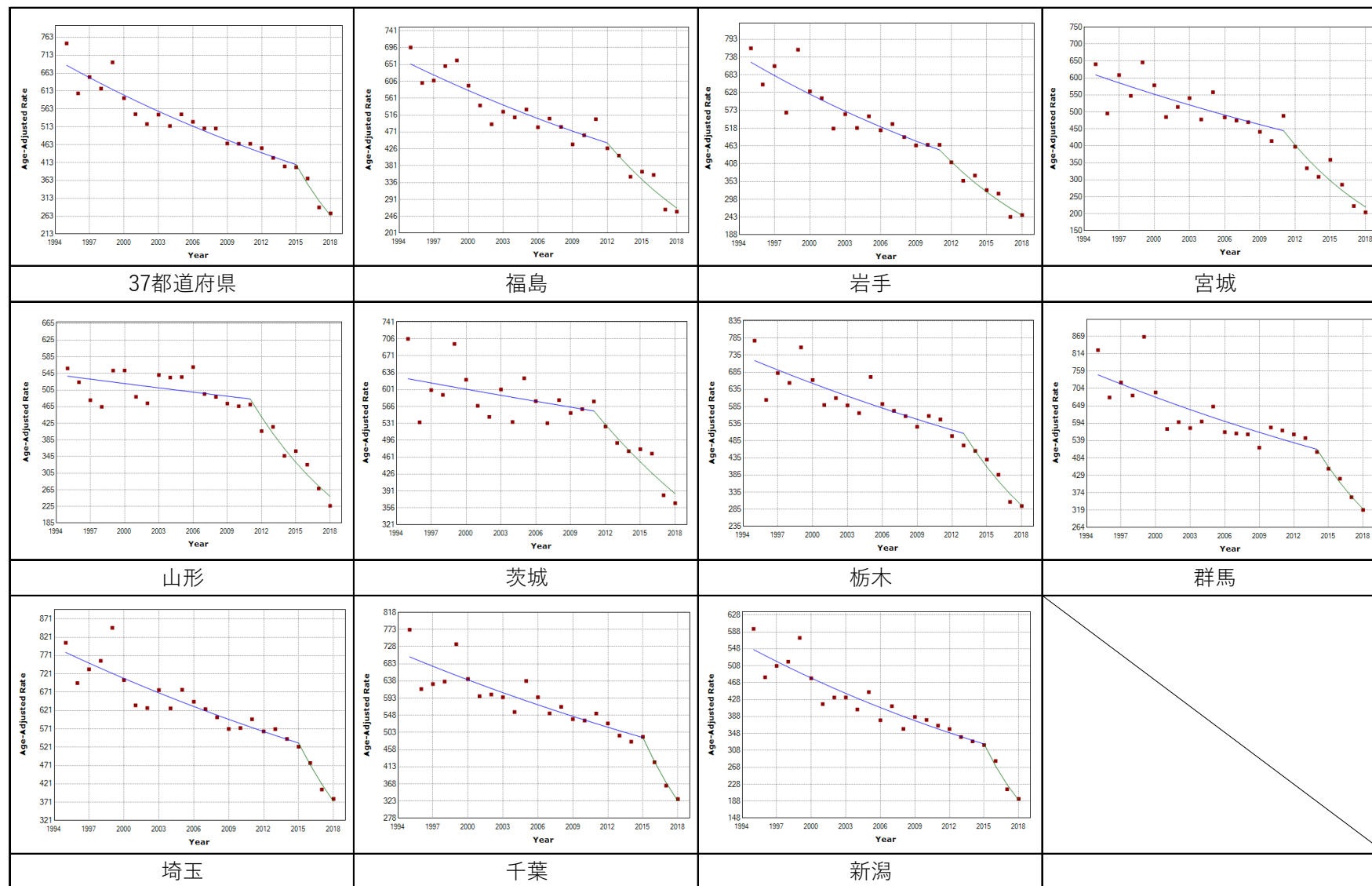


図5-b 肺炎（女性）のJoinpoint回帰分析の結果

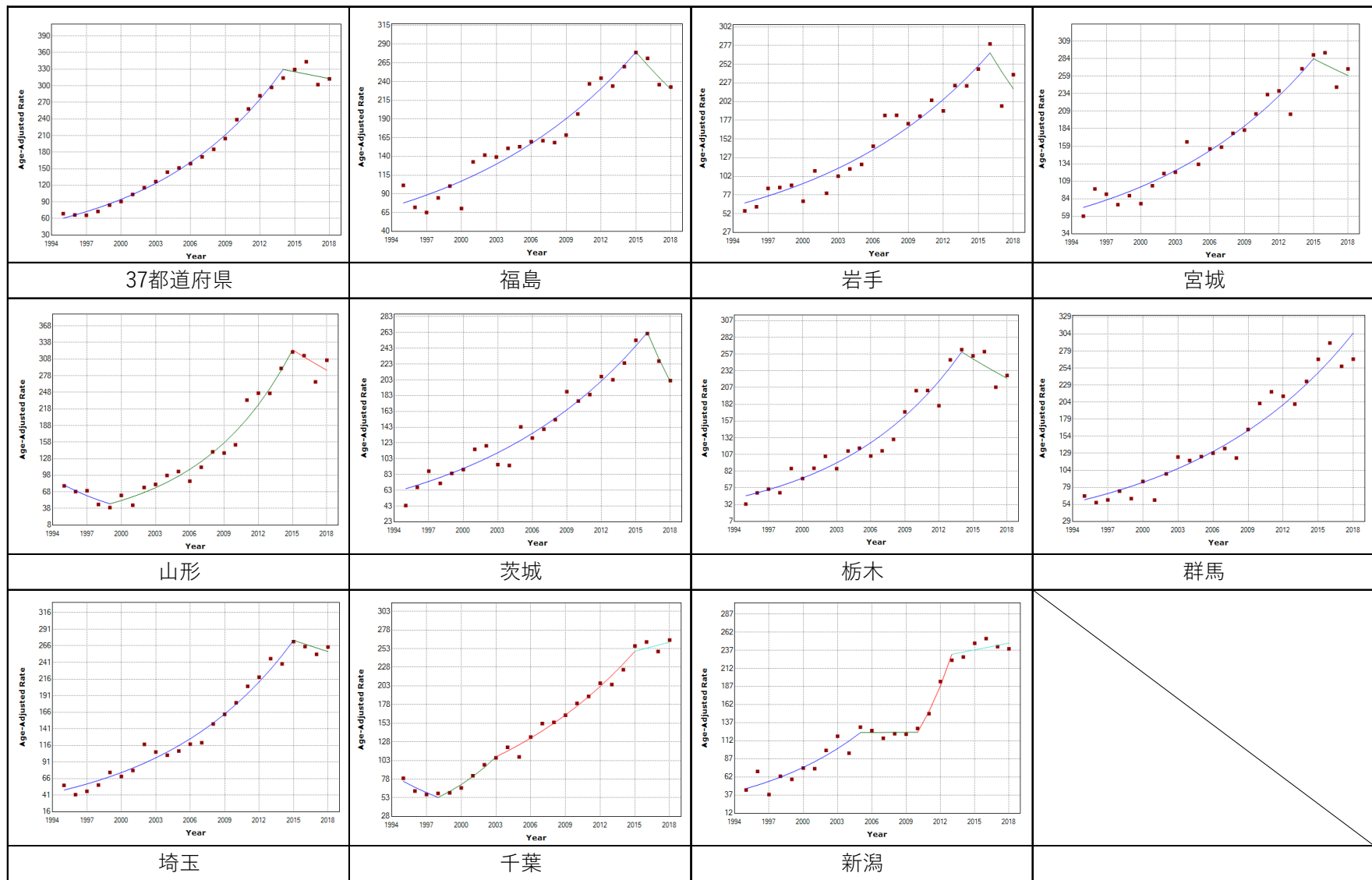


図6-a 誤嚥性肺炎（男性）のJoinpoint回帰分析の結果

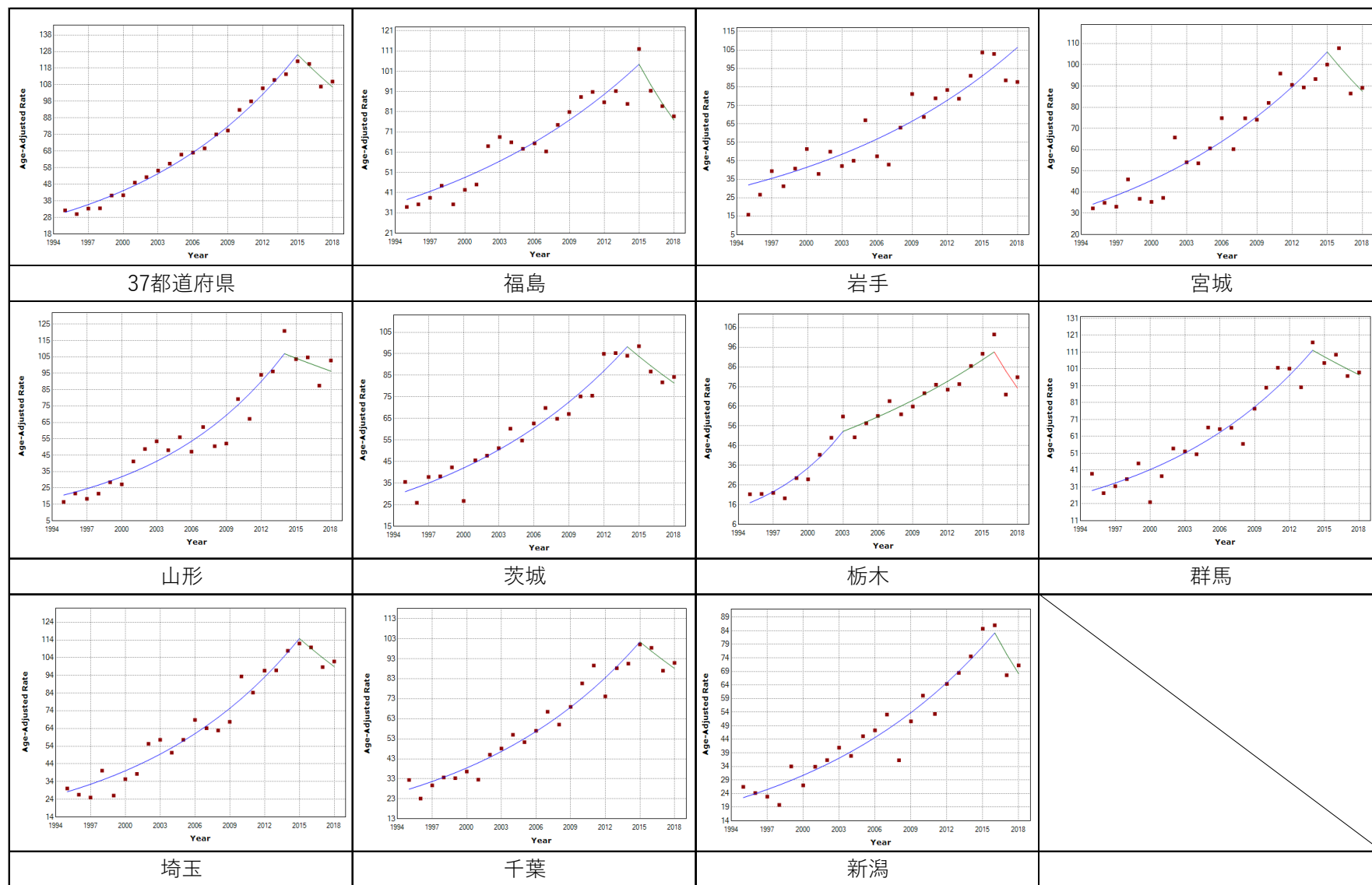


図6-b 誤嚥性肺炎（女性）のJoinpoint回帰分析の結果

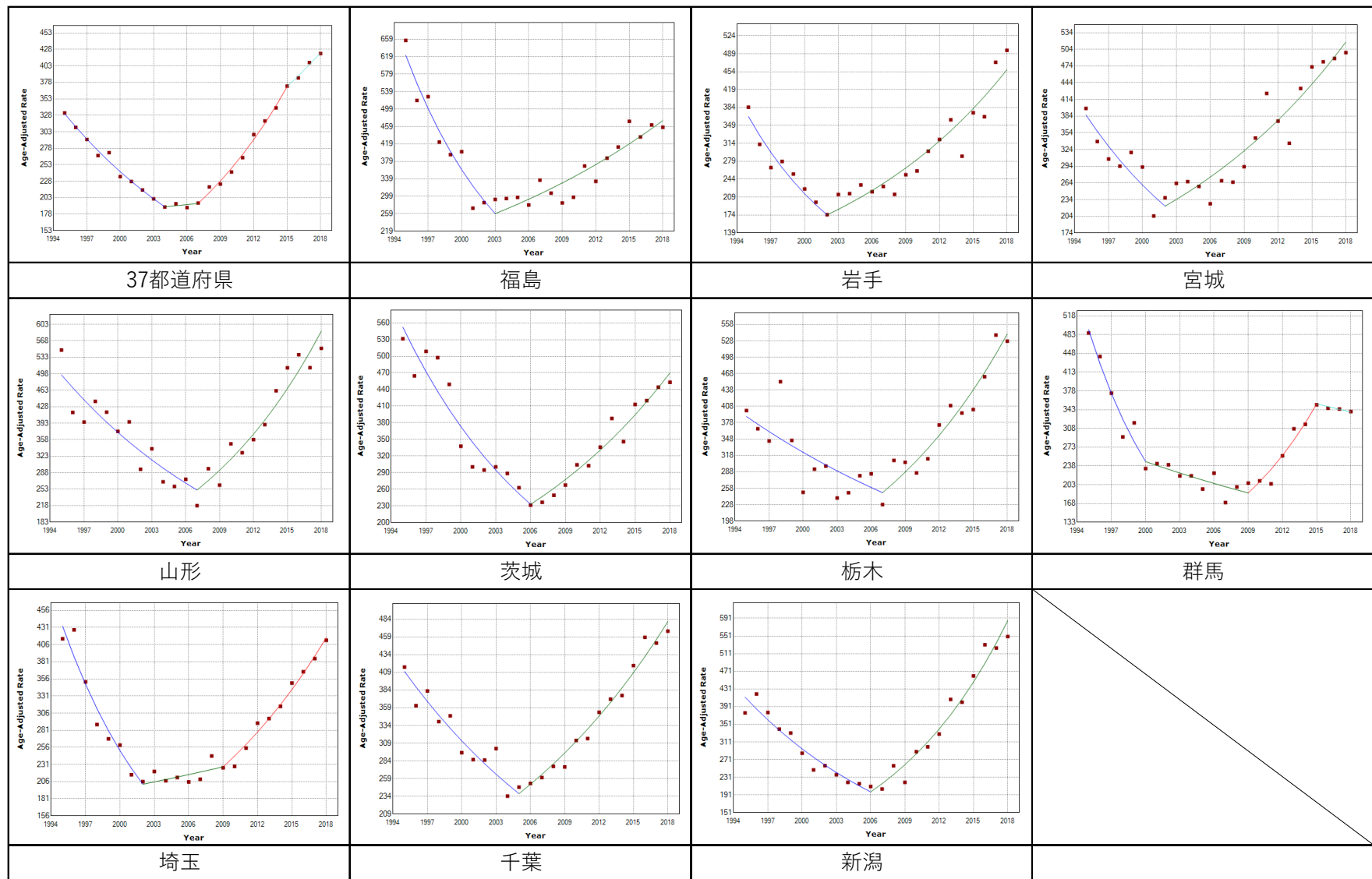


図7-a 老衰（男性）のJoinpoint回帰分析の結果

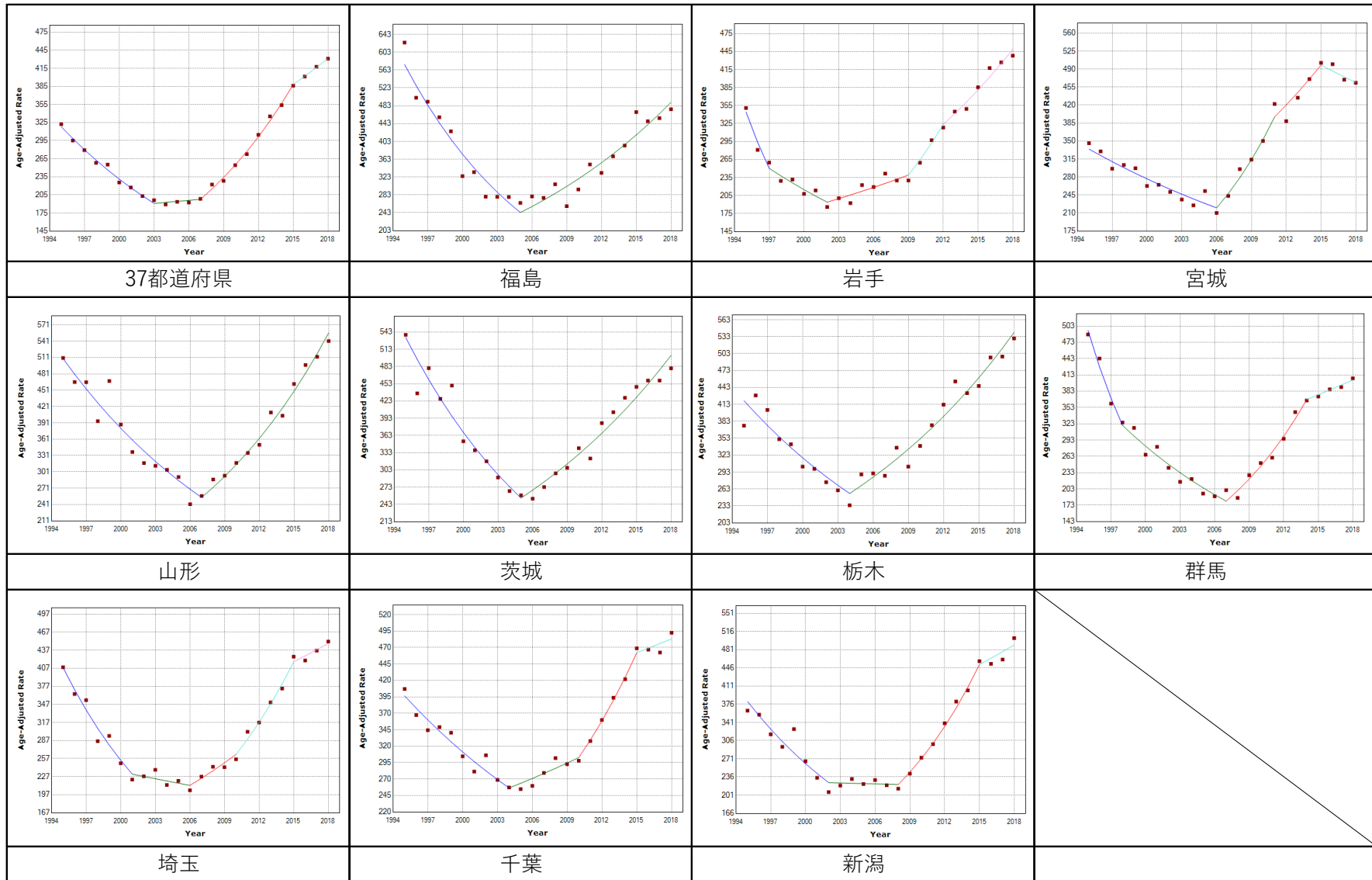


図7-b 老衰（女性）のJoinpoint回帰分析の結果

IV 考察

(1) 出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向

震災後妊娠および妊娠中被災者は身体的、精神的負担を強いられるものの、適切な妊娠管理が行えていた可能性が示唆された。居住地移動とSGAの関係については、居住地移動に対する妊婦への影響は短所と長所があると考えられる。具体的には、かかりつけ医が変更となることや新たな環境への適応が必要である点は短所として挙げられ、一方で医療機関が被災したことによる混乱を解消できる点は長所として挙げられる。このように居住地移動の有無の長所と短所が相殺されることや、長所の影響が大きいことで、本研究では居住地移動がSGAに対する悪影響が見られなかと考えられる。また、妊娠中に居住地移動が可能な妊婦は、母体、胎児ともに比較的妊娠経過が安定していることが考えられ、居住地移動に伴う胎児成長への影響が少ない事例が対象となっている可能性がある。

本研究の限界として、人口動態統計出生票からは、居住地移動の理由を把握することができない。日本には里帰り出産と言われる文化があるが、避難を目的とした移動か里帰り出産を目的とした移動か目的別の移動数を把握することができないため、居住地移動者の全てが避難を背景としているとは言えない。

(2) 後期高齢者の死亡動向からみた東日本大震災の影響

1) 年齢階級別死亡率の推移

被災3県の年齢階級別死亡率の推移において、2011年の死亡率が高くなっている死因があった。しかし、年齢階級により死亡傾向が異なり各県の傾向の把握や都道府県間の比較が難しく、震災の影響による特異的な変化の有無を十分に評価できなかった。

2) 高齢者の主要死因における死亡リスク比の検討

本解析では、宮城県でのみ2011年に脳卒中、肺炎、老衰のRRの増加を認め、被災3県間において結果が同一でなかった。宮城県は東日本大震災による人的・物的被害が大きい地域であったことが増加の一因と考えられるが、2011年の心疾患、脳卒中、肺炎の死亡RRは、被災3県において全て1以上と増加傾向にあり、被災地全体への影響が示唆された。また宮城県でのRRの有意な増加は2011年の単年の変化であり、複数年に及ぶものではなかった。

3) Joinpoint回帰分析による死亡動向への長期的影響の検討

全死因においては、震災による死亡の増加はあったが、2011年以降に変曲点はなく、長期的影響は示されなかった。肺炎においては、被災県だけでなく、どの地域においても2011年から2016年の間に変曲点を認められた。したがって、全国共通の傾向であり、なおかつ減少への変化であることから、震災の影響とは言い難い。2014年より高齢者への肺炎球菌ワクチンの接種が開始となったことが、減少の一因の可能性はある。誤嚥性肺炎では変曲点の有無に関わらず、多くの地域で2017年と2018年のASRの低下がみられ、2017年に誤嚥性肺炎が死亡順位に用いる分類項目に追加されたことによる影響の可能性はある。しかしながら、変更後2年目であるため、現時点での評価は難しい。さらに、2017年にICD-10（2013年版）が適用され、肺炎や誤嚥性肺炎を引き起こすと考えられる病態（認知症、パーキンソン病・アルツハイマー病等の神経系の疾患、慢性閉塞性肺疾患等）が原因因とし

て選択されるようになり、肺炎、誤嚥性肺炎の死亡数が減少しているとの指摘もある³⁾。老衰においては、死亡率が減少していた2000～2010年の時期は、診断技術の進歩により死亡診断書へ安易に老衰と記載しないという風潮があったと報告されている⁴⁾。しかし、超高齢者の増加などの影響から老衰のASRは増加に転じており、その傾向は被災3県とそれ以外の地域に共通の傾向であった。

死亡診断書の記載にあたり、肺炎、誤嚥性肺炎、老衰の診断はオーバーラップすることがあり、老衰に肺炎を併発したような場合、肺炎、老衰のいずれを選択するかは医師によるとの報告もある⁵⁾。これらの死因において診断基準の曖昧さは研究の限界ではあるが、いずれの死因においても2011年の大震災の影響と思われる変化はみられなかった。

V 結論

(1) 出産を目的とした居住地変化の有無情報を調整したSGAの動向

東日本大震災がSGA発生を増加させる有意な影響は見られなかった。また居住地移動の有無によるSGA発生については、SGA発生を増加させる有意な影響は見られなかった。

(2) 後期高齢者の死亡動向からみた東日本大震災の影響

東日本大震災による高齢者への短期的・長期的影響を検討した。短期的な影響として、2011年の宮城県において脳卒中、肺炎、老衰の死亡リスクが有意に高かった。一方で肺炎、誤嚥性肺炎、老衰のASRの長期推移に明らかな影響は示されなかった。

VI 次年度以降の計画

後期高齢者分野では、死因内訳とJoinpoint回帰分析による死亡動向の検討を継続する。また、死亡ではなくより震災の影響を鋭敏に反映するアウトカムを設定し、介護保険データベースを用いた心身への影響について新たな検討を進めて行く。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

(1) 論文発表

- 1) Yuta Inoue, Kazutomo Ohashi, Yuko Ohno, Takako Fujimaki, Anna Tsutsui, Ling Zha, Tomotaka Sobue; “Pregnant women’s migration patterns before childbirth after a large-scale earthquake and the added impact of concerns regarding radiation exposure in Fukushima and five prefectures”; *PLOS ONE*; Revising; Peer review

(2) 学会発表・講演

- 1) 藤牧貴子、井上勇太、田嶋哲也、藤井誠二、永安真弓、工藤榛香、大野ゆう子、祖父江友孝、「後期高齢者の死因の動向からみた東日本大震災の影響に関する研究」、第78回日本公衆衛生学会総会、2019年10月、高知県高知市、ポスター、一般、国内
- 2) 井上勇太、大橋一友、大野ゆう子、藤牧貴子、査凌、祖父江友孝、「大規模地震時の出産前後の妊婦居住地の変化」、第80回日本公衆衛生学会総会、2021年12月、東京、口頭、一般、国内、ハイブリッド
- 3) 井上勇太、大橋一友、大野ゆう子、藤牧貴子、筒井杏奈、査凌、祖父江友孝、「東日本大震災前後の福島県とその周辺県における在胎不当過小児の動向」、第32回日本疫学会

学会総会、2022年1月、東京、口頭、一般、国内、オンライン

(3) 受賞

なし

(4) 特許

なし

(5) 書籍・総説

なし

(6) 環境保健行政への活用・貢献実績

- 1) 研究成果が活用されるに至ったその他の内容：研究成果を報告書以外にタイムリーに公開する方法として、大阪大学環境医学教室のホームページに公開している。2018年～毎年、大阪大学環境医学教室のホームページ、<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/envi/20180706/>
- 2) 自治体向けの活動等：「福島県内外でのがん・循環器疾患等の疾病動向について ―研究班からの報告―」シンポジウムを開催。2022年3月、福島県医科大学+オンライン、オンデマンド公開予定

(7) その他

なし

引用文献

- 1) Harville EW, Xiong X, Buekens P. Disasters and Perinatal Health: A Systematic Review. PMC; 2012.
- 2) Fernandez, L.S., Byard, D. Lin, C.C.; Benson, S. Barbera, J.A. Frail elderly as disaster victims: emergency management strategies. Prehosp Disast Med. 2002, 17, 67-74.
- 3) 厚生労働省. 「疾病及び関連保健問題の国際統計分類」第10回改訂分類 (ICD-10) の一部改正の適用による死因統計への影響について, 2017.
https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/icd_2013_eikyo.pdf (参照 2022-3-10)
- 4) 今永光彦, 丸井英二. 老衰死はどのように変化してきているのか--人口動態統計を利用した記述疫学的検討. 厚生指標. 2011; 58: 1-5.
- 5) 今永光彦, 外山哲也. 老衰に肺炎を併発して死亡した際の死亡診断書記載についての調査～老衰の診断に関する郵送式調査より～. 日本プライマリ・ケア連合学会誌. 2020; 43: 39-43.

Short-term and long-term impacts of the Great East Japan Earthquake on newborns, pregnant women, and the older adults

Yuko Ohno¹

1 Graduate School of engineering science, Osaka University, Osaka, Japan

Keywords: small for gestational age; SGA; older adults; cause of death

Abstract

Based on the results of last year's study, which showed there was a significant increase in pregnant women who moved from disaster to non-disaster areas for the purpose of childbirth after the Great East Japan Earthquake (GEJE), this year we examined trends in small for gestational age (SGA) by the presence or absence of maternal migration. The short-term and long-term impacts of the earthquake were examined by three period: pre-disaster birth, disaster during pregnancy, and post-disaster pregnancy, based on three-time points: the estimated gestational age from the date of birth, the date of birth, and the date of occurrence of the earthquake. The short-term study compared pre-disaster (reference year from 2008 to 2010) and disaster during pregnancy (by trimester of pregnant), while the long-term study compared pre-disaster and post-disaster (each year from 2011 to 2018). The results showed that SGA was significantly reduced or not significantly different among pregnant women who moved across prefectures compared to those who did not move.

The short-term and long-term impacts of the GEJE among older adults were examined in mortality. The study of short-term impact using a linear mixed model showed that the risk ratios of stroke, pneumonia, and senility were significantly higher in Miyagi Prefecture in 2011. Additionally, the impact was only for a single year. We also examined long-term trends in age-standardized mortality rates for pneumonia, aspiration pneumonia, and senility from 1995 to 2018, using the Joinpoint regression analysis. In the mortality from pneumonia after 2011, an inflection point was observed in the three affected prefectures as well as any other prefectures, and the declining trend was accelerating from that inflection point. The results did not suggest any obvious long-term impacts of the GEJE.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	権藤 洋一	東海大学医学部分子生命科学領域・客員教授
分担研究者	松本 義久	東京工業大学科学技術創成研究院ゼロカーボンエネルギー研究所・教授
分担研究者	角山 雄一	京都大学環境安全保健機構放射線管理部門・助教

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	小村 潤一郎	公益財団法人環境技術研究所生物影響研究部・主任研究員
研究協力者	田中 聡	公益財団法人環境技術研究所生物影響研究部・主任研究員
研究協力者	大野 みずき	九州大学大学院医学研究院基礎放射線医学分野・助教
研究協力者	杉原 崇	環境科学技術研究所生物影響研究部・主任研究員
研究協力者	坂東 昌子	京都大学基礎物理学研究所・共同研究員
研究協力者	土岐 博	大阪大学核物理研究センター・名誉教授
研究協力者	鈴木 和代	京都大学医学研究科・客員研究員
研究協力者	佐藤 健一	滋賀大学データサイエンス教育研究センター・教授

研究要旨	低線量放射線長期被ばく影響をモデル系で評価しヒトへ橋渡しへ行き、科学的議論推進に向けデータから結果まで公開する。権藤班では、生涯継世代被ばく G4 世代マウス群を交配産出し、全ゲノム解読データを得た。松本班では、ヒトへの橋渡し実験データを培養細胞系で確立する。ヒト正常線維芽細胞の低線量放射線誘発変異解析を行い、独自に開発した二段階クローニング法から得た細胞の全ゲノム解読データを得た。角山班では、従来の LNT/LQ モデルに、変異減少項を加えた WAM 数理モデルを用いてモデル系とヒトへの橋渡しを行う。公開ヒト被ばくデータに応用し、有効性を示した。3 班共同で、低線量長期放射線被曝による次世代影響評価の基盤整備ができた。
キーワード	低線量率被ばく、遺伝的影響、次世代リスク評価、ゲノム解析、モデル構築

I 研究目的

【背景】高線量放射線被ばくが変異を誘発し白血病など健康被害が生じる。一方、100mSv 程度では発がんリスクは検出されない。また、世代を越えて低線量長期被ばくした場合のヒトへのリスクについては精度の高い評価法もデータもない。そのため、安全性や防護などの基準設定の議論には4Gy 急照射といった短時間高線量での影響データを、低線量域に外挿して間接的に行なわれている。いわゆる閾値なし線形（Linear Non-Threshold: LNT）モデルを採択しながら、しかし、自然放射線被ばくなども考慮して現実的には、ALARA（As Low As Reasonably Achievable）の原則に基づいて「合理的に達成可能な限り低く」という放射線防護基準が設定勧告されているのが国際的にも現状である¹⁾。

【目的】実験データに基づく科学的議論を可能とするため、原発事故などの残留放射線や航空機/宇宙における被ばくと同程度の低線量率において、マウスをモデルとして長期生涯継代被ばくさせる。変異が誘発されるかどうか、最先端ゲノム解読技術を用いて高速高精度に検出データを取得。これにより、科学的エビデンスに基づくモデルマウスおよび子孫に対する微量放射線の長期被ばくの影響を明らかにする（権藤班）。同時に、ヒトおよびマウス培養細胞系においても同等の低線量率で10細胞分裂以上長期被ばくさせ、被ばく体細胞そのものへの微量放射線被ばくの影響について誘発変異を指標とする実験データを取得するとともに、ヒト細胞とマウス細胞への影響および生殖細胞と体細胞への影響の比較を可能とする（松本班）。一連の実験データを用いて、ヒトとマウス、個体と培養細胞、生殖系列細胞と体細胞における低線量長期被ばくの影響を包括的に理解できる数理モデルの検証最適化を、角山班において行ない、高精度なリスク比較と推定に基づくヒトへの橋渡しを検証する。最終的に、応用範囲の広い科学的エビデンスに基づく放射線防護基準などの議論を促進する。

【必要性】福島をはじめとして低線量長期放射線被ばくリスクに対し直接的な科学的エビデンスが国際的に必要となっている。本研究で世代を越えた低線量長期被ばくの直施の実験データを世界で初めて提供する。

【期待される成果】低線量長期被ばくの遺伝的リスク評価や基準規制設定に直接的科学的根拠を初めて提示できる。また、低線量長期被ばくの国際標準データとなるなど大きな波及効果が期待できる。また、シーケンシングによって変異を検出するため、DNA配列変化といった質的比較、いわゆる変異スペクトル解析も可能となり、変異誘発の分子機構解明にも応用展開を試みる（研究協力者大野みずき）。

【環境行政との関連性】ヒトとモデル系の橋渡しも実験、理論モデル化両面から取り組み、ICRP勧告¹⁾における放射線防護基準制定などの環境行政が現在抱えている課題にも科学的データを提供し、ICRP勧告の次回更新のための国際議論に向け、貢献できるデータ及び解析結果を提供する。

II 研究方法

【全体計画】

権藤班：個体レベルでは、実験不可能なヒトの代替モデルとしてマウスを材料とする。マウスは、遺伝研究に1900年以前から利用され、膨大な遺伝学的知見が蓄積されている。この過程で純系化が試みられ100系統以上の遺伝的背景の明らかな近交系も樹立されている。そのため、ヒト疾患モデルとして1998年以降、大規模マウスミュータジェネシスプロジェクトが日本も含め国際的に

ほぼ 10 年展開された。権藤は理研においてこの計画を主導したひとりである²⁾。マウスゲノムはヒトと同じく 30 億塩基対 DNA 配列 2 セットから構成され、ヒトゲノムプロジェクトに続いて、2002 年に、ほ乳類で二番目に全ゲノム DNA 配列が報告公開された³⁾。このマウスゲノム配列決定に用いた近交系マウスが、本研究でも用いる C57BL/6J である。そのために、ごくわずかに生じる変異でも高精度に検出できる。検出には、21 世紀に入って新たに開発された全ゲノム解読 (Whole Genome Sequencing) 法を用いる。この先端技術を導入したことで、マウスゲノムに毎世代ごくわずかに自然に生じている変異まで高精度に検出でき、実際に検出した自然変異に対し、さらに、低線量放射線を長期継世代被ばくしたマウスにおいてどのくらい増加するか、わずかな違いでも初めて実験検証できる。被ばく量としては、コントロールゼロ線量に加え、0.05mGy/日、1mGy/日、20mGy/日の 4 段階とし、研究協力者小村・田中が環境科学技術研究所の施設において実施する。権藤自身、本研究計画立案をするにあたり、すでに 0.15mGy/日線量率で予備実験を東海大学動物実験施設において先行して進め、通常の急照射で見られるような不妊現象が雌雄ともに見られず、生涯継世代被ばくが実際に可能であることを確認している。

松本班：体細胞レベルでのリスク評価およびヒトとマウスとの比較を行なうため、培養細胞レベルで変異検出を可能とする二段階サブクローニング法を独自に考案したので、まずこの方法を開発確立する。開発に当たっては、マウス個体と同様の線量率で、ヒトやマウスの線維芽細胞株を長期被ばくさせ WGS 法で変異を検出して評価し実施するとともに、変異解析を並行して行う。

角山班：線量率と被ばく時間を変数として含めたリスク評価する数理モデル WAM⁴⁾ をすでに開発し、中線量率から高線量率では様々な生物種で有効に被ばくリスクが推定できることを示した。しかし、これまで低線量長期被ばくの実験データがなく、福島の残留放射線率など長期被ばくした場合への応用有効性が未検証であった。権藤班および松本班から、個体と培養細胞における低線量率長期被ばくデータを数理モデル WAM に提供することで、モデルの一般性・有効性の検証を低線量域に拡充して行う。必要に応じてさらなる最適化も本融合研究で行なう。

この線量率効果と時間軸を加味した WAM モデルの最適化とその適用範囲の実験検証結果が、さらに、権藤班と松本班が実施する低線量長期被ばくの種間および体細胞・生殖細胞間比較に還元され、3 班全体で、培養細胞結果と個体レベル結果の比較検討へも拡張する。最終的に、マウスおよび培養細胞実験結果から、ヒトの安全安心基準基盤構築への橋渡しが実現する。

【R3 年度研究計画】

権藤班：鍵となるマウス個体への低線量放射線長期継世代被ばくは、環境技術研究所先端分子生物学研究センター AMBIC の連続照射室において、福島の主たる残留放射線源でもある ¹³⁷Cs を用いて、線源から等距離にマウスケージを配置し行なう⁵⁾。線量は線源からの放射線を一部遮断することで低減し、0.05mGy/日、その 20 倍の 1mGy/日、さらに 20 倍の 20mGy/日の 3 段階で行ない、別途、まったく放射線に被ばくさせないコントロール家系と、被ばく 3 家系を比較することで誘発変異量を被ばく量および時間の関数として検出解析する。連続照射室では毎日 22 時間連続照射し、2 時間照射を止めその間にケージ交換や交配離乳などの作業を行い、実験者自身が被ばくすることはない。この 0.05mGy/日での長期継世代被ばく実施可能な施設は世界で AMBIC だけ

である。

初年度には、まずブリーダーから C57BL/6Jcl 近交系マウス雌雄 1 匹ずつ AMBIC の放射線被ばくのない通常飼育室に導入し、交配繁殖を開始する。すべてのマウスはこの 2 匹初代 G0 ペアを祖先とするため、遺伝的背景が全てこの 2 匹に由来し、もっとも均一な遺伝的条件下での解析がコントロール群も含め可能となる。マウス交配ではしばしば産仔が得られないことが生じるので、まず、この G0 ペアから産仔をなるべく多く得てバックアップ交配も継代維持していく。バックアップを用意しておくことで、コントロール家系および 3 段階の被ばく家系が途中で絶えてもつねに補完継続できる。初年度は G3 世代までを目処として進め、G0 の 2 匹、最も世代が進んだ産仔ペアを全ゲノム解読 WGS し、変異検出にも着手する。ゲノム DNA は尾の一部からの抽出精製でじゅうぶんなので、尾を一部採材したあともマウスは生きたまま必要に応じて交配繁殖可能である。十分な産仔が得られたあとは、バックアップ個体も含め、すべて全ボディー収納可能なプラスチックチューブに個別に入れ-80°C保管する。

WGS 解析は現在外注するのが最も費用対効果が高く均一な結果が得られるため、イルミナ NovaSEQ を用いたペアエンド 150 塩基対超並列大容量ショートリードを外注で行い、解読データを外付けハードディスクにて受け取る。データのバックアップも兼ね、ハードディスクのコピーをそれぞれ 3 班で持ち必要に応じてどの班でもデータ解析を行なえるようにする。最終的に WGS データは国立遺伝学研究所の DDBJ/DRA に寄託し、世界中だれでも閲覧利用可能なように公開し、本研究における結果を実験面からインフォーマティクス解析に至るまで再検証することができるように整備する。

なお、20mGy/日の長期照射では研究協力者田中、小村ら⁵⁾によって、寿命の短縮や発がんといった様々な身体的影響がすでに被ばく個体からも、また、次世代マウスにおいても検出されており、G5 世代以前に明確なリスクが認められる可能性が高い。リスク評価に十分なデータが得られた場合には 20mGy/日の家系継代はその時点で打ち切り、使用するマウスを最少限に留めるなど動物福祉にも十分配慮する。一方で、0.05mGy/日では発がんや健康異常などほとんど影響が見られず、1mGy/日ではコントロールと微妙な違いが得られている。すなわち、どれだけ長期被ばくさせても 0.05mGy/日では被ばく影響が全く生じない閾値以下の可能性があり、1mGy/日前後に閾値があるという傍証がすでに得られている⁵⁾。本研究ではそれを実験的に明らかにするため、予断は一切持たず、実験ノート、材料、方法、得られた生データ、解析結果すべてを最終的に公開し、科学的エビデンスに基づく議論が可能ないように進めて行く。バイオインフォーマティクス解析や検出変異の実験検証および家系トレースは東海大学にて権藤、木村が担当し、情報インフラは中川が担当する。

松本班：低線量率長期被ばくと WGS 解析を、初年度はヒト培養細胞を用いて開始する。

角山班：権藤班、松本班が得た結果を用いた WAM 数理モデル検証も変異検出に応じて初年度から開始する。

(倫理面への配慮)

ヒト培養細胞も市販化されているものを入手するので、基本的に倫理委員会における研究機関承認の必要なヒト材料などを含む研究は含まないものの、動物実験が含まれるので、研究機関の

動物実験規定や指針に従って、動物実験教育受講、動物実験従事者登録、動物実験研究課題承認など必要な手続きを下記の通り済ませた上で実施している。

東海大学承認

課題名：微量変異原曝露マウスにおける次世代へのリスク評価系の開発解析

動物実験責任者：権藤洋一

承認番号： 224026

環境科学技術研究所承認

課題名：低線量率放射線長期被ばくマウスの超高感度変異検出法に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析

動物実験責任者：田中 聡

承認番号： 23

(WGS解読方法について)

まず、全ゲノム解読を実施しうるHiSEQ XやNovaSEQ6000といった機器そのものが6000万円以上する上、保守費用も年間数百万円要する。また、ランニングコストも毎週20を超えるサンプルを解析キットなど消費期限以内に使い切りながらほぼ年間通して使い続けることで現在10万円/サンプル程度の実費に達しているのが現状である。本計画のように年20サンプル程度の利用の場合には費用対効果や品質管理も含め、外注するのがWGS解析を行うにあたりもっとも効率も精度も高いデータが安定して得られるため、常法となっている。外注することで、年間20サンプル前後のWGSデータを予算内で入手できるようになったことが本研究を計画立案できた一番大きな要因である。そのため、計画全体を練り上げて、最大サンプル数を解析できる計画を立てたため、外注費の比率が大きくなっている。

III 研究結果

【権藤班】コントロールおよび0.05mGy/日、1mGy/日、20mGy/日の線量率で、計画通り生涯継世代被ばくを4家系で並行して進めた。まず、G0世代となる雌雄マウス1ペアから同腹産仔メス4匹オス4匹がいつ得られるかが大きな鍵であった。この近交系マウスにおける平均産仔数7匹を考慮するとかなりのG0ペアを用意する必要があった。そこで、定常的に大規模に交配産出しているブリーダー日本クレアと交渉し、生産ラインから条件を満たすペアおよび産仔が得られ次第、親仔をセットとして購入する計画を立案依頼した。その結果、条件を満たすG0雌雄ペアとその同腹産仔G1となる8週齢メス4匹オス4匹を2セット、8月中旬に環境科学技術研究所に導入できた。2週間の馴化ののち、8月末に4家系それぞれ2ペアずつ独立にG1交配とそれぞれの線量率での生涯被ばくを開始した。通常、1ペアのマウス購入からスタートすると、計画通り4ペアの雌雄計8匹が得られたとしてもG0ペア購入から最短で4ヶ月後ようやくG1マウスの交配が可能であり、1産仔あたりの平均産仔数7匹を考慮数するとかなりのG0ペア交配を用意しない限り12月までにG1交配を開始するのは困難と想定していた。しかし、G0ペアおよびG1メス4匹オス4匹を同時に2セット購入入手できたことで、バックアップ交配も含め、本研究計画が計画をすくなくとも2ヶ月早く、しかも同時にG1交配を開始することができた意義は大きい。

前倒ししてG1交配へと進み、20日後の9月15日から次々と産仔が得られ始めた。コントロール家系において当初G2産仔が得られず10月26日の全体班会議でも交配継続に加え追加購入の

可能性など検討したものの、その後、両セットからコントロール家系においても順調に産仔が得られたことを11月30日の成果発表会でも報告した。現在、コントロールから49匹、0.05mGy/日照射家系から46匹、1mGy/日照射家系から26匹、20mGy/日家系から27匹のG2マウスがそれぞれ得られ、全ての家系ですでにG2交配も始めており、G3マウスも得られ始めた。ただし、20mGy/日家系はG3マウスがなかなか得られず、上述の通り、すでに研究協力者田中、小村ら⁵⁾が報告した直接的な影響がここでもすでに現れている可能性がある。

以上、環境科学技術研究所において、大規模な生涯継世代被ばくを4家系2セットにおいてR3年度は計画通りG3世代まで得られた。しかし、上記の通り出生日や産仔数に偏りが見られた。そこで、本研究をさらに加速させるため、東海大学で予備実験として進めていた²²Naガンマ線0.15mGy/日照射家系とそのコントロール家系両群から低線量長期被ばく影響を検出できる条件の揃ったG4マウスが9匹ずつ得られていることが確認できたため、その全ゲノム解読に着手した(図1参照)。東海大学におけるG1交配および被ばくは2020年9月1日にコントロール家系交配と同時に開始した。各世代で次世代に至る期間の長短はあったものの、図に示す両家系9匹ずつのG4マウスは1匹を省き2022年10月20日から11月22日のほぼ1ヶ月以内の間に生まれた。被ばく家系の1匹だけ2022年9月6日とさらに1.5ヶ月ほど早いものの、個々のマウスの出生日は記録があるため、この数ヶ月における変異検出数の違いについても別途補正比較検証可能である(図1解説参照)。

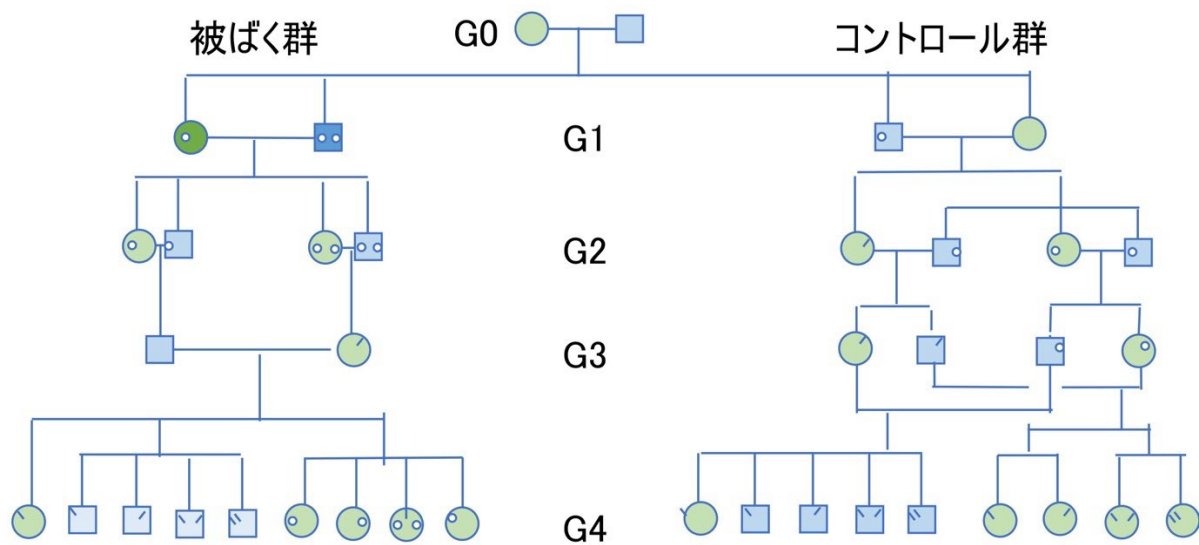


図1 今年度の全ゲノム解読を実施したマウス家系

被ばく家系およびコントロール家系のG1ペアは2020年8月31日に同居させ被ばく家系のみ翌日から0.15mGy/日の線量率で生涯継世代被ばくを開始した。基本的に、G4世代マウスがそれぞれの家系からメス5匹オス4匹合計9匹ずつ得られたので、全ゲノム解読を行なった。G4産仔は、被ばく群では左から2021年9月6日、10月21日、11月15日の3回の出産から得られた。コントロール群では左から2021年11月22日、11月4日、11/22日の3産から得られた。また、図の通り、それぞれの家系のG4は、すべて、「同一G1ペアに由来する二重いとこ」(以下、「二重いとこ」)ペアとなるG3から得た。このために、放射線被ばくによって誘発された変異はG4マウスで検出される場合、すべてヘテロ接合として検出される(本文参照)。さらに、G0ペアがすでに有していた変異を差し引くために、G0雌雄ペアも全ゲノム解読を行った。なお、図1には全ゲノム解読を行うG4が由来する直系の祖先マウスのみスペースの都合で示しているが、実際には多数の兄妹やバックアップ個体群が生まれており、計画通り、すべてプラスチックチューブに全ボディー入れ凍結保存し、必要に応じて検出した変異の由来のトレースや兄妹間でのメンデル遺伝確認など可能となっている。

本研究では、コントロール家系でも、被ばく家系でも、自然変異が一定の自然変異率で同程度生じ、世代ごとに蓄積されて行く。被ばく家系でのみ、 ^{22}Na ガンマ線 0.15mGy/日の線量率で誘発される変異が時間に比例してさらに増加蓄積する。原理的には、同じペアからこののべ 18 匹は得られているので、それぞれの群で検出された変異数を差し引けば、誘発変異が得られるはずである。しかし、実際には、全ゲノム解読によって検出される変異は、すでに公開されているマウスゲノム参照配列との違いでまず検出されたもので、そもそも G0 ペアのゲノムから検出される変異数が、新たに生じた自然変異数や誘発変異数に比べると膨大な数となるため、まず、G0 ペアがすでに有していた変異数を差し引かなければ精度の高い新規の変異検出は得られない。また、変異スペクトル解析によって放射線による変異誘発の分子機構まで解析するには、新規に生じた変異だけを解析する必要もあり、そのためにも G0 ペアがすでに有していた変異は除外する必要がある。新規の変異をバイオインフォマティクス解析によってビッグデータから抽出するに当たり、まず、本家系からどのように被ばく誘発変異が生じるか、また、どの世代で生じたかなど令和 4 年度から高速に識別するためのフィルタリングについて、具体的な方法についても今年度立案したので「考察」セクションに記載した。

また、今年度は、本研究計画におけるマウスをモデルとした低線量放射線への長期被ばくによる次世代影響の評価法を、日本遺伝学会、および、国際会議で招待講演するとともにプロシーディングとして投稿した（本報告「この研究に関する現在までの研究状況、業績」1）～3））。

【松本班】今年度は、ヒト由来繊維芽細胞株 (NB1RGB) を理研バイオリソース研究センターから入手し、培養細胞における変異検出を行うために新しく着想した方法「二段階クローニング法」のプロトコル確立を開始した。

まず申請計画に沿って、ポワソン分布を仮定した限界希釈法のみを用いて、96well プレートの 95%以上に 1 細胞由来クローンが増殖する培養条件検討を実施した。結果、1 細胞が全てが増殖してクローンを形成するわけではなく、約 15%がクローンを形成するという歩留まり値を得て、NB1RGB の「クローン形成効率」がわかった。このクローン形成効率を、限界希釈法に加味して、解析を加速できる播種法を今年度確立した。また、このヒト由来繊維芽細胞株 NB1RGB を二段階クローニング法を用いて増殖した場合の、初期増殖速度（倍加時間 1.8~2.0 日）も実験データとして得られ、二段階クローニングに要する培養時間も具体化できた。

これらの条件を踏まえて、環境科学技術研究所において 1 mGy/日、20 mGy/日および非照射の条件下で細胞を培養し、クローンを取得した。このクローンからゲノム DNA を調製し、次世代シーケンサによる全ゲノム塩基配列解析を実施した。詳細は松本班報告書に記載した。

【角山班】今年度はヒトへの橋渡しを想定し、WAM理論の汎用性の検討を行った。ヒトの被ばくデータについては、原爆被爆者やチェルノブイリ原発事故被災者におけるコホート研究などがあるが、被ばく放射線の線量率に注目した実データは存在しない。そこで、線量率や被ばく期間が明確に記述されている放射線がん治療や宇宙飛行士などのデータに注目し、以下の二点についての研究を行った。

①放射線がん治療（分割照射）への適用： Seesaw WAM モデルの構築と検証

②不安定型染色体異常の発生頻度予測への応用： UnCA WAM モデル構築の検討

その結果、WAM モデルに新たな項を追加、またはモデルのパラメータ値を再設定することで、これらの高線量分割照射条件においても WAM モデルが有効であることを明らかにした。これらのデータについては、サンプル数が少なく、また個人の遺伝的背景や生活環境が大きく影響するため、本来誤差が大きい。にもかかわらず WAM モデルに良く当てはまった。すなわち、本研究から得られるマウスモデルや培養細胞から得られる「実験条件が明確で詳細に記録されたデータ」を用いることで、さらに精密な結果が得られるということが予見できる結果となった。詳細は角山班報告書に記載した。

IV 考察

今年度、G4 マウスから計画より先行して WGS データが得られたため、令和 4 年度には検出される変異がどの世代で得られたかをトレースし、また、誘発変異と自然変異を量的質的に検証して、本研究全体を加速化するための具体的な方法を考察した。

【被ばく期間と変異検出、および、変異の蓄積】

図 1 に示す通り、常時被ばく開始は、被ばく群の G1 交配時点である。すなわち、G1 は性成熟以降に常時被ばくを受ける。受精時から生涯被ばくを受ける個体は、G2 世代マウス以降となる。その最初に生涯被ばくして生まれる G2 個体内では、放射線誘発変異は細胞分裂ごとにランダムに生じるため、個々の誘発変異はそれぞれの細胞群や臓器ごとに異なり、かつ、わずかなモザイク変異として存在する。そのため、どの臓器から DNA を抽出してもイルミナ法による全ゲノム解読では誘発変異の検出はできない。一方、G3 マウスは G2 マウスのモザイク変異群の 1 セットのみを有する 1 つの卵子と 1 つの精子が受精し「クローン」となった G3 接合子から発生し個体となるため、G2 が受精卵となって以降に新たに生じた変異が、すべての G3 の臓器や組織のゲノムにヘテロ接合で共通に存在する。すなわち、生涯被ばくして新たに G2 配偶子に生じた変異は、G3 から抽出したゲノム DNA 以降に初めてイルミナ法で検出できる。ただし、卵子や精子としてクローンされるときに減数分裂によって 1 セットの染色体しか遺伝しないため、新たに生じた変異の 1/2 のみが次世代に遺伝する。この繰り返しで得た G4 世代マウスのゲノム DNA における総被ばく期間を考察する。

まず、今年度解析した G4 マウスから検出できる誘発変異の被ばく開始日は、G2 交配照射開始日、すなわち、2020 年 9 月 1 日である。交配からすぐに受精し着床せず一定期間をおいて受精した場合でも、受精した卵子および精子はそのラグ期間も含め 2020 年 9 月 1 日から被ばくを受けている。一方、検出した変異の被ばく終了日は G4 接合子が受精して受精卵となった時点まで、となる。それ以降の G4 接合子胚に生じる変異は上記の通り細胞ごとに異なるわずかなモザイクとなり、G4 自身のゲノム解読では検出できない。マウスの場合受精から出産までほぼ正確に 20 日を要するので、受精日は、G4 が生まれた日の 20 日前として計算できる。図 1 解説に記載したように、一番早く生まれた G4 が 2021 年 9 月 6 日生まれ、遅く生まれた G4 が 11 月 22 日生まれであったので、それぞれ、8 月 17 日と 11 月 2 日が被ばく最終日となる。2020 年 9 月 1 日に被ばく開始し、350~427 日間、生涯継代被ばくした結果が得られたことになる。計画通り約 400 日で 4 世代継代できた。線量率 0.15mGy/日から、約 60mGy の総被ばく線量という結果も得られた。班会議で検討した通り、電離箱を用いて実質線量率を正確に測定するとともに、²²Na の半減期 2.603 年を用いてより精密な線量率計算も今後行う。

【検出した変異の内訳の考察】

今回の検出は、G4 マウスで検出した変異から、G0 がすでに有していた変異を差し引いて、自然変異および放射線誘発変異を定量的に検出する計画を立てている。そこで、G4 マウスで検出される変異の内訳を本項で考察する。

世代あたり一定の変異率で新たな変異が1つの配偶子（卵子もしくは精子）に、平均 m 個生じるとすると、その卵子と精子が受精して接合子となるので次世代マウス1個体には $2m$ 個の新たな変異が加わる。すなわち、 G_i 世代マウスが持っていた変異数 N_i 個と、新たに生じた変異が加わった次世代の G_{i+1} マウスが持つ1匹あたりの平均変異数 N_{i+1} の関係は：

$$N_{i+1} = N_i + 2m \quad \dots \dots [1]$$

となる。この新たに生じた変異 $2m$ は、減数分裂によって半分の m 個が、さらに次の N_{i+2} 世代へ卵子と精子から合計 $2m$ 個メンデル遺伝で伝わり、新たな変異 $2m$ にさらに上乗せして伝わる。この G3 交配に、もし兄妹交配を用いると、上述したように卵巣、精巣も含め全ての臓器にヘテロ接合で存在しているため、G3 で検出された自然変異が G4 ではホモ接合となる可能性が生じる。そこで、被ばくによって誘発された変異は全てヘテロ接合で G4 のどの臓器からも検出できるよう、二重いとこの G3 ペア交配を G4 を得るために用いた（図 1）。すなわち、G2 から G4 の新しい変異数の増加も全てヘテロ接合の2世代分の $4m$ となり、次の式で与えられる。

$$N_4 = N_2 + 4m \quad \dots \dots [2]$$

以上、G4 ゲノムから検出される変異から、G0 にすでに存在したものを除外した変異の内訳をまとめると：

- 1) G2 受精以降に新たに生じた変異の $1/2$ が1つの卵子と精子のクローンとして G3 に遺伝し、さらにその $1/2$ ずつが G4 にクローンとして遺伝する。
- 2) G3 受精以降に新たに生じた変異の $1/2$ も同様に G4 にクローンとして遺伝する。
- 3) G4 は、2 ペアの重いとこ G2 交配に由来するため、G2 それぞれ4匹の配偶子に新たに生じた変異が独立に $1/4$ ずつ遺伝する。
- 4) 同様に、G3 配偶子1つが持っていた平均新規変異数もさらに上乗せして G4 ゲノム DNA から検出される。

【検出した変異が生じた世代の識別】

前項でまとめた G4 マウス群から検出される変異が、どの世代で生じた変異か、識別するための考察を行った。まず、前提として、変異頻度は極めて低く、ヒトやマウスのゲノムは30億塩基対2セットを持つ二倍体であるため、一般的に同一の変異が独立に2回生じる確率はゼロとみなせる⁶⁾。そのために、初めて変異が生じた場合、どちらか片方の親にのみヘテロ接合で現れる。言い換えると、もし、ホモ接合や、ヘテロ接合でも、交配ペアや兄妹に同時に複数検出された場合は、新たに生じた変異ではなく、メンデル遺伝によって家系に広がった結果とみなせる。

フィルター1：まず、G0 がすでに有していた変異は、その全ゲノム解読データから抽出できるので、G4 ゲノムから検出された変異のうち、G0 で検出されたものを全て除外する。その結果、G1 交配以降に生じた新しい変異、言い換えると G2 受精卵が形成された細胞に由来する細胞系譜において生じた新しい変異だけを抽出できる。

フィルター2：生涯継世代被ばくによって誘発され新たに生じる変異は、上述した通り、G3 ゲノム以降に検出できる。本来は、図1のG2 マウス8匹を全て全ゲノム解読して変異検出してG4 ゲノムから検出される変異から除外すれば、誘発変異が生じる世代のみ、コントロール群との比較が可能となり、誘発変異率推定の精度が上がる。しかし、全てのG2 マウス8匹の全ゲノム解読実施は費用対効果からも実施しないことをすでに述べた。G0にはないと確定できたG4 変異から、逆に、どの世代で生じたか以下の手順でトレースする。まず、G4 で検出された変異について、PCR 法を用いて再現性を実験検証するとともに、個々のG4 の祖先であるG3、G2 の順にその変異がどの世代に由来するか、順次、遡ってトレース検証できる。例えば、G3 ゲノムに検出されなければ、その変異はG3 受精卵が細胞分裂を繰り返し発生分化してその卵子もしくは精子に新たに形成されるまでに生じた変異で、G4 ゲノムでどの臓器にもヘテロ接合で遺伝して検出されたということが確定でき、G2 マウス群以前でのPCR 検証は不要となる。

フィルター3：G3 マウスに存在した場合、どちらか片方の親G2 ゲノムにのみ検出されるはずである。検出されたG3 の親であるG2 マウス2匹のゲノムに存在するかさらにPCR 法でトレース検証する。もし、どちらのG2 マウスにも存在しなければ、その変異は、G2 受精卵ができG2 の卵子もしくは精子になるまでの間に新たに生じた変異で、その卵子と精子が受精して生まれたG3 ゲノムで検出されたことがわかる。実は、G2 マウスの雌雄ペア両方のゲノムにその変異がされる可能性もある。例えば、図1のG1 マウスがG0にはなかった新たな変異をヘテロ接合で持っていたら、その変異が図1における複数のG2 兄妹に遺伝し、G3 の重いことペア両方に遺伝していたケースである。ただし、目的は生涯被ばくによって誘発された変異、すなわち、G2 ゲノムで最初に検出される変異だけを抽出することを目的としているので、G3 ペア両方に検出された場合は被ばくによらず自然に生じた変異であり除外する。同様に、G1 マウスが新たにヘテロ接合として持つ変異は、複数のG2 マウスにヘテロ接合として検出される。さらに、G3 以降では複数のマウスに検出されるだけでなく、ホモ接合としても検出される可能性があり、全て、目的とする誘発変異ではなく、自然に生じた変異がメンデル遺伝で家系に広がった結果なので除外する。

フィルター4：G2 マウスに存在した場合、フィルター3と同様に、どちらか片方の親G2 ゲノムにのみ検出された変異について、そのG2 の親であるG1 マウス2匹のゲノムに存在するかさらにPCR 法でトレース検証する。もし、どちらのG1 マウスにも存在しなければ、その変異は、G1 受精卵ができG1 の卵子もしくは精子になるまでの間に新たに生じた変異で、その卵子と精子が受精して生まれたG2 ゲノムで検出されたことがわかる。

フィルター5：G1 マウスのどちらかに変異が存在した場合、すでにG0 マウスにはなかった変異のみG4 から遡ってトレースしているため、その段階で、G0 受精卵ができ、G0 の生殖細胞系譜において卵子および精子が形成されるまでの間に新たに生じた変異が、その卵子と精子が受精し生まれたG1 ゲノムで検出された変異であることがこの時点ですでにわかる。

以上、5つのフィルターを通すことによって、どの世代で初めて生じた変異か、トレース検証して確定できる。

【誘発変異と自然変異の識別】

以上の考察から、誘発変異がはじめて検出できる G2 世代から G4 世代の間において生じた変異だけを 5 つのフィルターで識別できることを示した。しかし、被ばく家系においては、5 つのフィルタリングで世代が特定できても、被ばくによって誘発された変異に、1 個だけヘテロ接合として検出された自然変異がまだ含まれている。そのために、図 1 に示すように、同等なコントロール家系を同じ G0 ペアから産出し比較することで、低線量放射線の長期生涯被ばくによる次世代影響を鋭敏に検出することを第一の目的としている。まず、誘発変異は、被ばく家系の産仔にのみ加算され、自然変異によって蓄積した変異数は両家系で同等なので、統計解析によって有意な差が検出できるか量的な検定を行う。また、変異検出方法として全ゲノム解読データを用いるため、全ての新たに生じた検出変異において、どういった DNA 配列変化が生じたか、変異スペクトル解析も可能である。そこで、従来、高線量被ばくで誘発されると言われる DNA 二重鎖切断、それによって生じる大きな欠失、転座、逆位といった構造変異 (structural variations) が見られるか、また、酸化損傷で見られる GC ペアから TA ペアへのトランスバージョンが増えるかなど、質的にも検証する。

(マウスモデル系における誘発変異データのヒトへの外挿の妥当性と遺伝的影響に関するヒトとマウスの差異についての説明)

今年度は、さらに、マウスなどモデル系における結果がどのように有効にヒトへの影響を知る上で活用できるか、また、これまでマウスやショウジョウバエなどでは放射線被ばくによって次世代に有意に変異が誘発されてきたものの、ヒトでは明確に再現性高く検出された例がほとんどないことについて、考察を深め、国際会議 (今年度業績 1)) 及びそのプロシーディング (今年度業績 3)) で公開発表した。

ヒトにおける放射線被ばく影響として、今年度、チェルノブイリ原発事故作業員とその家族の大規模 WGS を用いた解析が発表された⁷⁾。のべ 105 家系において 130 人の子どもとともに総数 340 名の WGS データを比較解析し、新たな変異を検出して同地域における被ばく歴のない集団と比較するという方法としても規模としても最新かつ最大の解析と言える報告である。父親と母親の被ばく歴は、それぞれ 0~4,080 mGy (平均値 365mGy、中央値 29mGy) と 0~550 mGy (mean = 19 mGy and median = 2.1 mGy) であり、網羅的な比較にも関わらず、どのカテゴリーにおいてもコントロール群との違いが全く検出されなかった。一方で、マウスにおいても 4Gy 急照射した親から生まれた仔マウスにおける同様の WGS 解析結果が 2020 年に発表され⁸⁾、塩基置換では被ばく前に同じマウスから生まれた仔マウスと有意な差は見られなかったものの、小さな挿入欠失変異の数が、被ばく後のマウスから生まれた仔マウスでは有意に増加していた。この違いについて、すでに、国際会議及びプロシーディングで指摘発表した。1) チェルノブイリ被ばくにおいて総線量の記録はあるものの、線量率と被ばく期間が明確でない。すなわち、マウスにおける 4Gy 急照射被ばくに対し、作業員の場合、低線量率で長期に被ばくしたことで誘発変異が検出できなかった可能性がある。2) マウスの場合、被ばく後、妊性が十分に回復し誘発変異がもっとも検出されやすいことがすでにわかっている時期に交配し産仔を得ている。一方で、チェルノブイリコホートでは作業現場から少なくとも 2 年以上経過してから子どもが生まれている。除染作業員など比較的高線量での放射線業務に従事した場合、作業を離れて一定期間は子をもうけないよう助言さ

れるケースも多く、このこともヒトにおける解析では一般的に変異が見つからない時期に多く解析されている可能性を示唆する。

当然ながら、ヒトにおいて人体実験を実施することは許されず、放射線被ばく量について、線量率や被ばく期間を計画してデータを取得することは不可能である。ヒトにおいて解析可能なケースは、原子爆弾の被ばく者や原発事故における被ばくのようにもともと予期せぬ結果、不幸にして被ばくしたケースが現在進んでいる。この場合、被ばく条件については事後にさまざまな状況データを駆使して推定するしかない。計画的な被ばくとしては、がん患者の放射線診断や治療、また、その作業員などに限られ、子どもを予定する場合には診断治療前にも受けるよう勧められる。放射線作業従事者は、基本的には ALARA の原則に従って影響がないと想定される防護基準以内での作業を求められ、線量を越えた場合には作業現場から離れることを指示される。そのほかに、ヒトにおいては、食生活はもとより、喫煙習慣など、個々人の違いから地域地域の違いが多様であり、さらには、遺伝的背景の違いが加わるため、放射線被ばく影響をヒト集団から検出しようとしても、さまざまな環境要因の違いが、検出される変異の違いとして加算されるため、データの解釈も困難で、統計検定における有意差も出にくくなる傾向となっている。

マウスや培養細胞を用いた実験解析では、本研究のように、線源、線量率、被ばく期間、被ばく様式など、すべて前もって計画し、実施にあたりすべて記録を取ることが可能である。ヒトでは限られた条件下でしか得られないような被ばく条件も含めた被ばく条件下で、モデル系であれば比較解析が可能である。モデル実験結果がどこまでヒトへ外挿できるか、その外挿可能範囲と限界点を含めた実験検証が、WGS 法など超高感度な変異検出が可能となったいま、推し進めるべき材料と方法がようやく揃ったところであり、ヒトへの外挿性については、さらに、国際会議や原著論文など、今後も積極的に発表公開していく。

V 結論

今年度は、マウス実験、培養細胞実験、そして、数理モデル理論構築と、異分野間融合研究として密に打ち合わせを行い、研究を進めた。実験面では、0.15 mGy/day 長期継世代被ばくマウスから、また、ヒト細胞レベルでも二段階クローニング法から、全ゲノム解読データが得られた。WAM 数理モデルから国際標準化が期待されるなか、さらに WAM モデルを低線量長期被ばく域も拡張するために必須なデータが得られた。また、これから、マウス個体レベルおよび細胞レベルにおける変異が実際に検出されるにあたり、低線量放射線による長期被ばくによって誘発される変異を効果的に抽出する方法についても3班メンバーで鋭意議論し考察を深め、研究計画をより具体化し、初年度に計画していた基盤整備が達成された。

VI 次年度以降の計画

2022年度の計画：権藤班では、マウス交配被ばくをさらに重ね生涯継世代による誘発変異蓄積を進める。2022年度は、とくに、コントロール群に加え、0.05mGy/日、1mGy/日、20mGy/日の異なる線量率における長期生涯継世代被ばくしたマウス群から、G4世代もしくはG5世代マウスを得て、全ゲノム解読と変異検出を行う。松本班における培養細胞解析ではヒトとモデル系の橋渡しを行うため、2022年度は、マウス細胞株も新たに用いて全ゲノム解読による放射線誘発変異検出を進める。検出した変異結果は、随時、角山班と共有し、WAMモデルを中心とする数理モデルも通して、実データに基づく低線量長期被ばくの影響の解析を2022年度に開始する。そのために、情報

交換や個別の研究打ち合わせを2022年度もさらに重ね、10月に全体班会議を行う予定である。2022年度の情報公開としては、2021年度12月までに国際会議およびプロシーディングとして論文発表した兄妹交配法とトリオ解析を融合した低線量長期被ばく影響を評価するための「拡張トリオ解析法」を、すでに「二重いとこ交配」を加えて、世代識別も可能となる解析方法へと考察を深めたので、2022年9月に開催される日本放射線影響学会シンポジウムで発表予定である。松本班でも独自に開発した「二段階クローニング法」を用いた培養細胞系における放射線被ばく影響の評価法を同シンポジウムで発表予定である。

細かいところでは、 ^{22}Na および ^{137}Cs の線量率をそれぞれの担当研究機関で測定モニターしている。さらに、電離箱測定法を用いて、双方の線量率を測定し、より正確なdosimetryを行う。また、マウス交配において同じペースで妊娠出産せずムラが生じる割合、また、培養細胞においても播種効率や生存率増殖率がばらつくことも今年度の実験解析で、具体的なデータが得られたので、研究期間内に計画目的を達成できるよう2022年度も随時計画の微調整を行う。

最終年度となる2023年度は、必要な追加実験解析は7月までには遅くとも完了し、マウスモデルや培養細胞を用いた実験解析結果を、ヒトへの影響へ有効に還元し橋渡しとなることを示すため、権藤班および松本班で実験的に検出した変異データ全体を角山班を中心に統計解析を完了させる。3班全体で、低線量長期被ばくの影響評価法として確立させるとともに、数理モデルの適用範囲から統計的検出精度まで明らかにし、原著論文として発表するとともに、国際標準化を目指す。得られたデータに基づく科学的議論を推進するため、2023年度には、解析結果に加え、生データから実験結果まで公開利用を目指し、本研究の信頼性を高めるとともに新たな次世代リスク評価法が利用可能となればすぐに応用展開できるよう試料や全データの公開活用も目指す。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

ア) 雑誌の場合

- 1) Gondo Y. Detection of transgenerational genetic effects based on whole-genome sequencing in the mouse model, *Radiation Protection Dosimetry* 2022; (in press)

イ) 国際会議、学会発表の場合

- 2) 権藤洋一. 特定遺伝子座試験から見える変異、WGS から見える変異、いまだ見えない変異. 日本遺伝学会第93回大会ワークショップ招待講演. オンライン開催, 2021年9月
- 3) Yoichi Gondo. Detection of Transgenerational Genetic Effects Based on Whole Genome Sequencing in the Mouse Model. The 30th IES Anniversary International Symposium on Environmental Dynamics of Radionuclides and Biological Effects of Low Dose-Rate Radiation. 招待シンポジウム講演、オンライン開催, 2021年9月

ウ) 単行本

- 4) 権藤洋一. ゲノム解読時代におけるメンデル遺伝と量的遺伝. 日本遺伝学会・遺伝学教育用語検討委員会, 編. 改訂遺伝単. 東京: エヌ・ティー・エス, 2021; 243-247
- 5) 権藤洋一. ゲノム編集による最適なモデル作製と課題および対策. 技術情報協会, 編. ゲノム編集技術を応用した製品開発とその実用化. 東京: 技術情報協会, 2021; 327-338
- 6) 権藤洋一. 変異(率). 公益財団法人遺伝学普及会日本遺伝学会, 編. 遺伝学の百科事典: 継承と多様性の源. 東京: 丸善出版, 2022; 58-59
- 7) 権藤洋一. 連鎖、染色体地図、ゲノムマッピング. 公益財団法人遺伝学普及会日本遺伝学

会,編.遺伝学の百科事典：継承と多様性の源. 東京：丸善出版, 2022 ; 132-133

エ) アウトリーチ活動

- 8) Yoichi Gondo. What is mutation? -- Genome editing: pros and cons. AI is also coming! 東京都立日比谷高等学校 (英語よる出前授業)、2021年12月；東京：日本分子生物学会2021年度講師派遣事業, <https://www.mbsj.jp/activity/destinations.html>

引用文献

- 1) ICRP publication 103. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiation Protection, ICRP Annals of the ICRP 2007; 37 nos 2 - 4.
(https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_37_2-4)
- 2) Gondo Y. Trends in large-scale mouse mutagenesis: from genetics to functional genomics, *Nature Reviews Genetics* 2008; 9: 803-810.
- 3) Mouse Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome, *Nature* 2002; 420: 520-562.
- 4) Bando M, Tsunoyama Y, Suzuki K, Toki H. WAM to SeeSaw model for cancer therapy – overcoming LQM difficulties, *International Journal of Radiation Biology* 2021; 97(2): 228-239.
- 5) Braga-Tanaka I III, Tanaka S, Kohda A et al. Experimental studies on the biological effects of chronic low dose-rate radiation exposure in mice: overview of the studies at the Institute for Environmental Sciences, *International Journal of Radiation Biology* 2018; 94(5): 423-433
- 6) Gondo Y. Mouse models for human diseases by forward and reverse genetics, in “Animal Models for the Study of Human diseases (Ed by Michael Conn), London: Academic Press, 2013; 834-859.
- 7) Yeager M, Machiela MJ, Kothiyal P, Dean M, Bodelon C, Suman S, Wang M, Mirabello L, Nelson CW, and Zhou W. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident, *Science* 2021; 372: 725-729.
- 8) Satoh Y, Asakara JI, Nishimura M, Kuo T, Shinkai N, Cullings HM, Minakuchi Y, Sese J, Toyoda A, Shimada Y et al. Characterization of induced mutations in offspring derived from irradiated mouse spermatogonia and mature oocytes, *Scientific Reports* 2020; 10, 37.

Analysis of radiation effects based on high-sensitive detection of mutations in mice and cells exposed to protracted low-dose-rate irradiation.

Yoichi Gondo,¹ Yoshihisa Matsumoto,² Yuichi Tsunoyama,³ Jun-ichiro Komura,⁴ Satoshi Tanaka,⁴ Mizuki Ohno,⁵ Minoru Kimura,¹ and Hisaji Maki⁶

1 Department of Molecular Life Sciences, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan

2 Laboratory for Zero-Carbon Energy, Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan

3 Radioisotope Research Center, Agency for Health, Safety and Environment, Kyoto University, Kyoto, Japan

4 Department of Radiobiology, Institute for Environmental Sciences, Rokkasho-mura, Japan

5 Department of Medical Biophysics and Radiation Biology, Faculty of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

6 Division of Biological Science, Graduate School of Science and Technology, Nara Institute of Science and Technology, Ikoma, Japan

Keywords: low-dose-rate radiation; genetic effect; next-generation risk; genome analysis; model development

Abstract

The effects of low-dose radiation on long-term exposure are still uncertain. In this study, to assess the genetic effects of low-dose radiation, we analyze induced mutations using whole-genome sequencing (WGS) of mice and cells after long-term exposure. This year, we obtained WGS data from the exposed mice and human fibroblast culture cells together with appropriate control samples. To bridge these results to humans, we also constructed a mathematical model "WAM" and showed that it is effective for the previously reported human data.

In the mouse model, Gondo's group obtained the WGS data from the original pair of G0 parental mice and G4 offspring. For the analysis, the standard mouse inbred strain C57BL/6J was used. The current reference genome sequences are from this inbred strain; therefore, it is possible to effectively identify mutations by comparing the WGS data with the reference from the own strain. In the cell culture model, the Matsumoto group used the NB1RGB fibroblast cell line to conduct the originally designed "two-step subcloning method" to identify somatic mutations. This year, his group firstly analyzed the subcloning efficiency rate and doubling time of the propagation. They also subjected the original and subcloned cells to WGS and obtained the sequence dataset. Tsunoyama group developed an original mutagenesis model "WAM", in which they set not only the increasing factor, as in the conventional the linear-non-threshold (LNT) or linear-quadratic (LQ) model, but also the decreasing factor. Tsunoyama group has successfully been applying the WAM model to e.g., various specific locus tests. This year they also exhibited that the WAM model fit the data published from the radiotherapy process and the astronauts' chromosomal aberration much better than LNT/LQ models. We expect the WAM model effectively depict the radiation effect in the low-dose long-exposure range connecting between human and the model systems.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析 「ヒト、マウス体細胞における放射線誘発ゲノム変異の大規模検出と解析」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	権藤 洋一	東海大学医学部分子生命科学領域・客員教授
分担研究者	松本 義久	東京工業大学科学技術創成研究院ゼロカーボンエネルギー研究所・教授

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	杉原 崇	公益財団法人環境科学技術研究所・主任研究員
研究参加者	島田 幹男	東京工業大学科学技術創成研究院ゼロカーボンエネルギー研究所・助教
研究参加者	依田 功	東京工業大学科学技術創成研究院ゼロカーボンエネルギー研究所・主任技術専門員
研究参加者	塚田 海馬	東京工業大学・研究員
研究参加者	今村 力也	東京工業大学環境・社会理工学院融合理工学系原子核工学コース・大学院生（博士）
研究参加者	張 博	東京工業大学環境・社会理工学院融合理工学系原子核工学コース・大学院生（博士）

研究要旨	<p>本研究課題は、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解読（WGS）により、低線量・低線量率放射線被ばくのゲノムへの継世代影響を塩基レベルで、高精度かつ高感度で解析することを目的としている。本項目では、ヒト、マウス培養細胞を用いて細胞レベルでの変異解析により、個体と細胞、マウスとヒトの橋渡しを行うことを目的として行った。</p> <p>自然変異、放射線誘発変異に関しては、個体、細胞のいずれにおいても、特定の遺伝子に注目した研究が長らく行われてきた。近年、個体レベルでは、主任研究者・権藤の研究をはじめ、WGS法による研究が出てきている。しかしながら、WGS法を単純に培養細胞系に適用することはできない。私たちは最近、個体世代間の変異検出系の利点を培養細胞で再現するという新規の着想を得て、WGS法を用いた細胞レベルでの変異の大規模検出と解析を試みた。</p>
------	---

	初年度の令和3年度は、ヒト線維芽細胞 NB1RGB を用いて、細胞クローン集団作製の手法、条件の確立を試み、非照射および低線量率連続照射（1, 20 mGy/day）条件下での WGS データを取得した。
キーワード	低線量・低線量率放射線、変異、次世代シーケンサー、全ゲノム解読、体細胞

I 研究目的

低線量・低線量率放射線の影響として注目されるのは、しきい値を持たない確率的影響に分類される発がんや遺伝性（次世代）影響である。これらはいずれもゲノムに生じた変異が関係すると考えられる。自然変異、放射線誘発変異の定量的研究の歴史は古いですが、個体、細胞のいずれにおいても、特定の遺伝子に注目した研究が長らく行われてきた。主任研究者・権藤は、完全遠縁交配法という独自の自然変異蓄積法と次世代シーケンサーを用いたWGS法を組み合わせることで、従来の75万倍の頻度で自然変異を検出する系を確立した。本研究の項目1（主任研究班）では、WGS法を用いて、マウス個体レベルでの次世代影響を解析することが計画されている。しかしながら、個体の場合、各世代の個体のゲノムを回収することが可能である。一方、細胞の場合、分裂すると親細胞は残らないため、WGS法を単純に培養細胞系に適用することはできない。本分担研究者は、個体世代間の変異検出系の利点を培養細胞で再現するという新規の着想を得た。本項目では、この着想に基づき、ヒトおよびマウス培養細胞にWGS法を適用して、細胞レベルでの変異の高感度検出と定量的解析を行う。これにより、個体レベルと細胞レベルでの変異の質的・量的な関係と、ヒト細胞とマウス細胞での変異の質的・量的相違を明らかにすることを目的とする。

本項目は、低線量・低線量率放射線のゲノムへの影響に関して、個体と細胞、マウスとヒトの橋渡しをすることで、福島第一原発事故の影響を受けた地域の住民の不安の解消や軽減につながることを期待される。また、国際放射線防護委員会などによるヒトの遺伝性影響や発がんのリスク推定の高度化に貢献することが期待される。

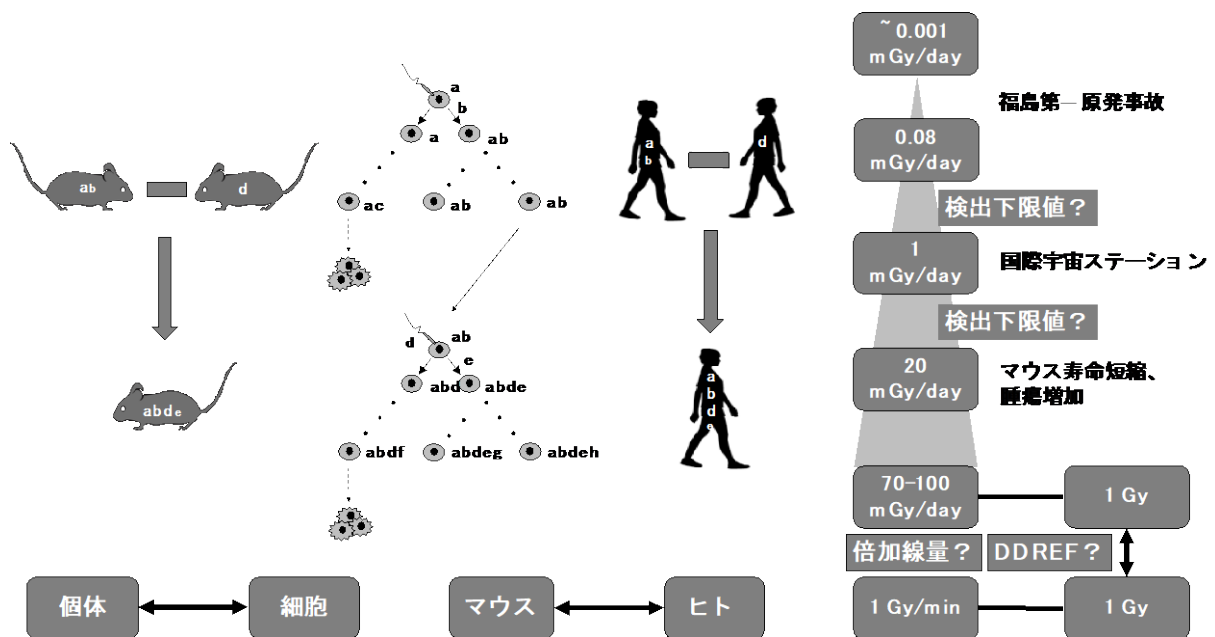


図1 本研究の概要と目的

II 研究方法

【細胞】本年度は、理研Cell Bankから入手したヒト新生児皮膚線維芽細胞NB1RGBを用いた。使用に際して、PCR法によるマイコプラズマ検査を行い、陰性であることを確認した。培地はDulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) に10%容の牛胎仔血清、1%容のペニシリン-ストレプトマイシン混合溶液を添加したものをを用い、37°C、CO₂濃度5%に設定したインキュベータ中

で培養した。継代は週2回行い、4倍から5倍に希釈した。継代、クローン回収にあたって、細胞をディッシュ、フラスコまたはウェルプレートから剥がす際には、まず、培地を吸引除去し、次に、リン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate-buffered saline; PBS) で洗浄し、2.5 g/L-トリプシン/1 mmol/L-EDTA溶液をPBSで5倍希釈したもので37°C、5分間処理した。その後、ディッシュまたはウェルプレートから剥がれた細胞を上記培地で回収した。必要に応じて遠心後、適切な濃度に希釈して細胞を播種した。牛胎仔血清はHyclone、DMEMおよびその他の試薬はナカライテスクの製品を用いた。また、ディッシュ、ウェルプレート、ピペットなどはNuncの製品を使用した。細胞の計数は、ディスプレイ細胞係数盤ワケンカウンター (ワケンビーテック) を用いて行った。

【放射線照射】高線量・高線量率照射は、東京工業大学 (以下、東工大) ゼロカーボンエネルギー研究所千代田テクノルコバルト照射施設の ^{60}Co 線源 (2010年2月時点 222TBq) にて行った。線源と細胞との距離を調整し、約 1 Gy/min の線量率を得た。低線量率連続照射は、環境科学技術研究所 (以下、環境研) の ^{137}Cs 線源低線量率細胞照射設備を利用して行った。線量率は、国際宇宙ステーションに近いと考えられる 1 mGy/day、およびマウス低線量率連続照射実験で有意な寿命短縮、腫瘍増加が認められている 20 mGy/day の2条件とした。なお、毎日、22時間照射を行い、2時間は照射を止めた。これは、マウスの照射条件と合わせるためである。環境研での低線量率連続照射に際しては、対数増殖期の細胞をフラスコに入れ、37°Cに維持して東工大から搬送し、37°C、CO₂濃度 5%に設定したインキュベータ中に一晩静置した。翌日、細胞をフラスコから剥がして回収し、細胞を計数し、適切な濃度に調整した後、96 ウェルプレートの各ウェルに培地 100 μl とともに播種した。今回の実験では照射・培養期間は21日で、途中1回、9日目に培地の交換を行った。照射・培養期間終了後、96 ウェルプレートを 37°Cに維持して環境研から東工大に搬送し、37°C、CO₂濃度 5%に設定したインキュベータ中に一晩静置した。翌日、ウェルを顕微鏡で観察し、増殖が見られたウェルから細胞を回収し、96 ウェルプレートおよびディッシュに播種し、再び培養した。

【次世代シーケンサーによる全ゲノム解読】細胞からのゲノム DNA 調製は、NucleoSpin Tissue キット (MACHEREY-NAGEL) を用いて当研究室において行った。以降の作業は業者 (株式会社クラボウ) に委託した。ライブラリーは TrueSeq Nano DNA library kit (Illumina) を用いて行い、Illumina platform を用いて、ペアエンド、リード長 151 塩基、平均カバレッジ 32-36 回の解析を行った。UCSC のヒト基準ゲノム配列 hg38 (2,934 Mbp) を参照配列として用いて、塩基配列マッピングを行い、塩基置換、塩基挿入・欠失、大規模挿入・欠失、コピー数増加・減少、転座などを検出した。

(倫理面への配慮)

本分担項目には動物実験、遺伝子組換え実験に該当するものは含まれず、本研究はヒトを対象とする研究には該当しない。また、ヒト培養細胞は理研Cell Bankに寄託され、学術研究における利用については原則として使用制限がないものを用いた。

III 研究結果

1. 細胞集団クローン作製

当初、1ウェルあたり平均0.1から0.2個の細胞を播種したが、視認できる程度 (数十から数百個) の細胞数まで増殖が見られたウェルがほとんどなかった。コロニー形成実験を行ったところ、コ

ロニー形成効率は15%程度であることが分かった。このことから、実際に播種した細胞の約15%が視認できる程度の細胞数まで増殖すると考えられた。そこで、1ウェルあたり平均2個の細胞を播種すると、2枚の96ウェルプレートでそれぞれ20個、25個のウェルで増殖が認められた。この結果から1ウェルあたりのクローン形成能を有する細胞数（以下、実効播種数）を逆算するとそれぞれ0.23個、0.30個が得られた。播種した細胞数に対する実効播種数の割合（以下、クローン形成効率）はそれぞれ11.5%、15%となった。また、増殖が見られたウェルが2つ以上の細胞に由来する確率はそれぞれにおいて0.11、0.14と見積もられた。そこで、NB1RGB細胞を用いる場合には、1ウェルあたり1～2個の細胞を播種することとした。また、3個のウェルから細胞を回収し、計数した結果、0.9 mlにそれぞれ3個、3個、5個であった。ウェルからの回収容積は100 mlであったことから、これらのウェル中の細胞数はそれぞれ 3.3×10^2 、 3.3×10^2 、 5.5×10^2 と見積もられた。細胞分裂回数は、それぞれ8.4回、8.4回、9.1回と見積もられた。この実験では、播種してから17日後であったことから、平均分裂（倍加）時間は1.8～2.0日と見積もられた。

環境研での低線量率連続照射実験では、非照射、1 mGy/day、20 mGy/dayのそれぞれについて、1ウェルあたり1個の細胞を播種した96ウェルプレートを2枚、1ウェルあたり2個の細胞を播種したプレートを1枚用いた。表1にクローン形成効率を示す。クローン形成効率は上記の予備的検討の場合とほぼ同じであった。

表1 低線量率照射・培養実験におけるクローン形成効率

	増殖	汚染	実効播種数	クローン 形成効率	平均	標準偏差
非照射						
1 cell-1	11	0	0.122	0.122	0.155	0.078
1 cell-2	9	0	0.098	0.098		
2 cells	37	0	0.487	0.243		
1 mGy/d						
1 cell-1	15	3	0.176	0.176	0.169	0.010
1 cell-2	14	0	0.158	0.158		
2 cells	28	0	0.345	0.172		
20 mGy/d						
1 cell-1	14	0	0.158	0.158	0.129	0.037
1 cell-2	8	0	0.087	0.087		
2 cells	22	7	0.284	0.142		

次に、増殖が見られたウェルについて、目視によって細胞数が多いウェル、中程度のウェル、少ないウェルに分けた。各照射条件において、細胞数が多いウェルと中程度のウェルを選んで、細胞を回収し、細胞を計数した。その結果を表2に示す。各条件において、最も細胞数が多いウェルでは10,000個程度の細胞があった。分裂回数は21日の間に13回程度となり、平均分裂（倍加）時間は約37時間と見積もられた。

表2 低線量率照射・培養実験で得られたクローンの細胞計数結果

ID	細胞数	分裂回数	平均分裂（倍加）時間
非照射			
C1	12750	13.6	37.0
A11	7250	12.8	39.3
H11	500	9.0	56.2
C1	250	8.0	63.3
1 mGy/d			
B5	11750	13.5	37.3
D1	3250	11.7	43.2
G7	3750	11.9	42.5
F12	1500	10.6	47.8
20 mGy/d			
A12	10000	13.3	37.9
D8	9500	13.2	38.1
A2	2556	11.3	44.5
A8	333	8.4	60.1

次に、96ウェルプレートに1ウェルあたり平均1個となるように播種するとともに、残りの細胞をディッシュに播種した。14日後、ディッシュでは播種時に比べて細胞数の増加が見られたが、96ウェルプレートでは増殖が見られたウェルがほとんどなかった。各照射条件4個のディッシュの中からこの時点において細胞数が多いものを2個選択して細胞を回収し、細胞計数、ゲノムDNA調製を行った。その結果を表3に示す。最も速く増殖したと見られるクローンでも分裂回数は14日間に4.4回で平均分裂（倍加）時間は約77時間と見積もられた。上記の1細胞からスタートしてクローンを形成するまでの間の平均分裂（倍加）時間の約2倍であった。最も増殖が遅いクローンではこの期間に2倍の増加に留まっていた。今回用いたNB1RGB細胞は不死化していない正常線維芽細胞であり、有限の分裂寿命を持つため、徐々に分裂能が低下したと考えられる。

表3 ゲノムDNA調製を行ったクローンの細胞計数結果

ID	播種細胞数	細胞数	分裂回数	平均分裂（倍加）時間
0 mGy/d 1 (C1)	11,475	2.4×10^5	4.4	76.9
0 mGy/d 2 (A11)	6,525	1.3×10^4	1.0	325.9
1 mGy/d 1 (B5)	9,400	2.0×10^5	4.4	76.8
1 mGy/d 2 (G7)	3,375	1.7×10^4	2.3	145.8
20 mGy/d 1 (A12)	8,000	4.1×10^4	2.4	142.3
20 mGy/d 2 (D8)	7,600	2.1×10^4	1.5	228.0

2. 全ゲノム塩基配列解析（WGS）

WGSは8サンプル実施した。バルクのNB1RGB細胞集団1サンプル、10クローンのプール1サン

プル、および非照射、1 mGy/day、20 mGy/day条件で得られたクローン各2サンプルである。下の表4にWGSで得られたデータの概要を示す。総リード数は6.3億から7億で、1リードあたり151塩基であるため、総リード長は950億塩基から1,060億塩基であった。GC含量は40-42%程度であり、ヒトゲノム解析で得られた結果とほぼ一致していた[1]。参照配列として用いたhg38の総塩基長は29億3400万塩基対であるため、平均リード深度は32.6~35.9となった。総リード数のうち、重複していないリードの割合は82-95%であった。

表4 WGSデータの概要

ID	総リード数	総リード長	GC含量 (%)	平均リード深度	非重複リード数	非重複リード率 (%)
Bulk	698,700,714	105,503,807,814	40.42	35.71	575,776,385	82.4
Pool	702,483,940	106,075,074,940	40.92	35.90	642,630,218	91.5
0 mGy/d 1	634,766,594	95,849,755,694	41.33	32.44	591,812,856	93.2
0 mGy/d 2	639,146,466	96,511,116,366	42.03	32.67	567,596,794	88.8
1 mGy/d 1	639,380,922	96,546,519,222	41.29	32.68	600,712,680	94.0
1 mGy/d 2	643,504,286	97,169,147,186	42.16	32.89	551,901,191	85.8
20 mGy/d 1	638,658,828	96,437,483,028	41.43	32.64	605,181,281	94.8
20 mGy/d 2	640,145,272	96,661,936,072	41.56	32.72	598,329,566	93.5

表5に上記で得られた塩基配列のマッピングの結果を示す。非重複リードの中で、マップできたリードは95.8~96.8%で、平均深度は26.9~31.4となった。10回以上解読できた部分が96.9~97.9%、20回以上解読できた部分が80.8~95.4%、30回以上解読できた部分が30.2~58.6%となった。ライブラリーのフラグメントの長さは434~488塩基を中央値として、標準偏差は106~122塩基であった。

表5 WGSデータマッピングの結果

サンプル	マップ可能			カバレッジ			フラグメント長	
	リード数	割合 (%)	平均深度	≥10	≥20	≥30	中央値	標準偏差
Bulk	551,669,421	95.8	27.88	97.5	86.4	36.8	434	106.82
Pool	620,029,359	96.5	31.41	97.9	95.4	58.6	454	109.77
0 mGy/d 1	570,719,400	96.4	28.84	97.5	88.1	42.6	448	111.66
0 mGy/d 2	549,401,127	96.8	27.87	97.1	84.0	35.5	465	117.10
1 mGy/d 1	581,017,595	96.7	29.49	97.5	88.6	45.9	476	118.51
1 mGy/d 2	531,941,085	96.4	26.91	96.9	80.8	30.2	445	111.54
20 mGy/d 1	585,444,982	96.7	29.74	97.6	89.0	47.7	489	122.13
20 mGy/d 2	577,392,480	96.5	29.32	97.5	88.3	44.8	488	122.58

表6、7に各サンプルで検出されたヒト基準ゲノム配列hg38との違いを示す。コピー数変化 (Copy

number variation; CNV) が600~750、構造変化 (Structural variation; SV) が1万前後、塩基置換・欠失・挿入が約460万であった。hg38の総塩基長が29億3400万であることから、約0.16%の違いとなる。コピー数変化の内訳を見ると、増加が減少の2倍程度であった。構造変化では挿入が約30%、欠失が約60%、残りが重複、逆位、転座であった。塩基置換・欠失・挿入では、置換が約80%、挿入、欠失が各10%程度であった。非照射、1 mGy/day、20 mGy/day条件で形成されたクローンの間でこれらの数に関して違いは見られなかった。これらのほとんどはNB1RGBがもともと有していたhg38との違いであり、培養の過程で生じたものはごく一部と考えられる。これらの違いを一つひとつ精査することによって、目的とするこのわずかに生じた新しい変異を今後検出していく。

表6 NB1RGB細胞各サンプルとヒト基準ゲノム配列hg38の相違(1)コピー数変化と構造変化

サンプル	コピー数変化			構造変化					
	計	増加	減少	計	挿入	欠失	重複	逆位	転座
Bulk	705	424	281	9,879	2,816	5,650	431	340	642
Pool	750	457	293	10,666	2,851	6,248	479	354	734
0 mGy/d 1	674	442	232	10,499	3,015	5,910	508	330	736
0 mGy/d 2	663	450	213	10,448	2,885	5,920	499	332	812
1 mGy/d 1	729	466	263	10,610	2,941	6,106	476	349	738
1 mGy/d 2	592	406	186	10,217	2,917	5,794	450	342	714
20 mGy/d 1	737	474	263	10,670	3,015	6,009	490	358	798
20 mGy/d 2	746	468	278	10,480	2,879	6,006	486	339	770

表7 NB1RGB細胞各サンプルとヒト基準ゲノム配列hg38の相違(2)塩基置換・欠失・挿入

サンプル	計	置換	挿入	欠失
Bulk	4,688,578	3,800,318	441,158	447,102
Pool	4,679,555	3,806,877	430,611	442,067
0 mGy/d 1	4,669,120	3,809,043	424,802	435,275
0 mGy/d 2	4,651,585	3,798,607	420,817	432,161
1 mGy/d 1	4,669,842	3,809,751	424,736	435,355
1 mGy/d 2	4,631,583	3,784,930	418,051	428,602
20 mGy/d 1	4,676,887	3,809,417	429,537	437,933
20 mGy/d 2	4,662,143	3,804,176	423,352	434,615

IV 考察

本研究では、細胞クローン集団作製によって、WGS法を用いた細胞レベルでの変異の大規模検出と解析を試みた。

細胞クローン集団作製に関しては、クローン形成効率や平均分裂(倍加)時間などを検討した結果、播種数、培養時間などの至適条件を確立することができた。播種数については、少なすぎると十分な数のクローンが得られない可能性があり、一方、多すぎると複数細胞に由来する細胞集団の割合が高くなる可能性がある。96ウェルプレート1枚あたり十数個のクローンが得られ、一

方、複数細胞由来に由来する擬似的クローンの割合を10%程度に抑えることができた。また、培養時間については、クローンによって取得時の細胞数に違いはあるものの1000個あるいはそれ以上の細胞数からなるクローン集団を十分数得ることができた。しかし、そこからさらに培養を続け細胞数増加を試みたものの20倍程度に留まり、PCRによる増幅なしにWGS実施が可能な細胞数には至らなかった。今回用いたNB1RGB細胞は不死化していない正常線維芽細胞であり、有限の分裂寿命を持つため、徐々に分裂能が低下したのではないかと考えられる。なお、今回用いたNB1RGB細胞は理研Cell Bankからの入手時点での分裂世代が17代で、当研究室においておよそ4～5世代経過したところで実験に用いた。一般的な分裂寿命は約50回とされていることを考えると、残り30回程度の分裂能を有していると考えられる。しかしながら、当初のクローンの目標細胞数1,000個に到達するには約10回の分裂が必要で、100万個の細胞の集団にするためにはさらに10回程度の分裂が必要となり、想定される分裂寿命に近くなると考えられる。

WGSに関しては、8サンプルからの解析結果を得た。ヒト基準ゲノム配列hg38を参照配列とした解析の結果、いずれにおいても、600～750個のコピー数変化、約1万の構造変化、約460万の塩基置換・挿入・欠失が見られた。これらのほとんどはNB1RGBがもともと有していたhg38との違いと考えられる。従って、NB1RGBとhg38の間では約0.16%の違いがある結果となり、ヒト個人間のゲノムDNAの相違は約0.1%と考えられていることと概ね一致している。一方、この違いが培養の過程で増殖に伴って生じた変異を埋れさせる要因ともなっている。マウスの世代間の変異は、主任研究者・権藤の研究で1世代あたり約14個と求められている。受精卵から生殖細胞が形成されるまでの細胞分裂回数を正確に見積もることは難しいが、30回程度と考えると、細胞分裂1回あたり新規に生じる変異は0.5個、多く見積もっても1個以下と考えられる。今回の実験の場合、NB1RGB細胞の樹立からの分裂回数は多く見積もっても50回、樹立前の体内での分裂回数を含めても100回以下であると考えられ、クローン間での真の違いは100個程度ではないかと考えられる。塩基置換・挿入・欠失だけでも460万個存在するため、そのうち100個程度となると1万分の1以下である。権藤主任班のマウス実験の場合、参照配列として実験に用いたのと同じC57BL/6J系統の配列を用いることができる。そのため、もともと存在する違いが極めて少ない。実際、NB1RGBの場合1番染色体だけで37万個の塩基置換・挿入・欠失が検出されたが、マウスの場合染色体1本あたり数千個程度と100分の1程度にとどまる。さらに、権藤主任班のマウス実験の場合、近交系を用いるためゲノムは全体的にホモである一方、新たな変異は必ずヘテロとなり、ホモの（既存）変異をフィルタリングで除去することも可能である。一方、NB1RGBはゲノムが全体的にヘテロであり、このフィルタリング手法を利用することができない。このように、WGS解析においても、ヒト細胞を用いた研究特有の課題が明確になった。

V 結論

本研究課題は、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解読により、低線量・低線量率放射線被ばくのゲノムへの継世代影響を塩基レベルで、高精度かつ高感度で解析することを目的としている。本項目では、ヒト、マウス培養細胞を用いて細胞レベルでの変異解析により、個体と細胞、マウスとヒトの橋渡しを行うことを目的として行った。初年度の令和3年度は、ヒト線維芽細胞NB1RGBを用いて、細胞クローン集団作製の手法、条件の確立を試み、非照射および低線量率連続照射（1,20 mGy/day）条件下で得られたクローンのWGSデータを取得した。3条件で得られたクローンいずれにおいても、ヒト基準ゲノム配列hg38と比較すると、コピー数変化が600～750、

構造変化が約1万、塩基置換・欠失・挿入が約460万検出された。1 mGy/day および 20 mGy/day での低線量率連続照射条件下と非照射条件下で、これらの変異の数の違いは見られなかった。

VI 次年度以降の計画

本年度はヒト細胞を用いて、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解読による変異解析を行い、1 mGy/day、20 mGy/dayの低線量率照射条件下で培養した場合の変異に関するデータを得た。2年目となる令和4年度は、マウス細胞を用いて、同様の実験を行い、ヒト細胞とマウス細胞での自然および放射線誘発変異の質的・量的相違を明らかにすることを計画している。3年目となる令和5年度は、再びヒト細胞を用いて、異なる線量率（0.08および70-100 mGy/day）での照射・培養実験を行い、この実験系における検出下限値や線量・線量率効果係数（DDREF）を求めることを目指している。

以上の研究を通じて、低線量・低線量率放射線のゲノムへの影響に関して、個体と細胞、マウスとヒトの橋渡しをすることで、福島第一原発事故の影響を受けた地域の住民の不安の解消や軽減や、国際放射線防護委員会などによるヒトの遺伝性影響や発がんのリスク推定の高度化に貢献したいと考えている。また、本研究で得られた成果を一般市民、小中高生に伝えるアウトリーチ活動を積極的に行うことにより、放射線に関する不安の解消や軽減に貢献して行きたいと考えている。

謝辞

東京工業大学環境・社会理工学院融合理工学系原子核工学コース博士大学院生の Milai Enkhbaatar 氏には、本研究における細胞培養、DNA 調製など実験全般にわたって支援頂いた。ここに心からの謝意を表す。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

(原著論文等(和文・英文)を学術雑誌等で発表している場合には次の例のように記入すること)

ア) 雑誌

- 1) Tsuchiya H, Shimada M, Tsukada K, Meng Q, Kobayashi J, Matsumoto Y. The role of DNA double-strand break repair through non-homologous end joining in the dose-rate effect in terms of clonogenic ability, *Radiat Protect Dosim*, in press.

イ) 学会発表

- 2) Tsuchiya H, Shimada M, Tsukada K, Meng Q, Kobayashi J, Matsumoto Y. The role of DNA double-strand break repair through non-homologous end joining in the dose-rate effect in terms of clonogenic ability, *Institute for Environmental Sciences International Symposium*, 27-29 September 2021, Online, PB-09 (Poster).

引用文献

- 1) International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature* 409: 860–921, 2001.

Genome-wide detection and analysis of radiation-induced mutation in human and mouse somatic cells

Yoshihisa Matsumoto,¹ Mikio Shimada,¹ Takashi Sugihara²

1 Laboratory for Zero-Carbon Energy, Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan

2 Department of Radiobiology, Institute for Environmental Sciences, Rokkasho-mura, Japan

Keywords: low-dose/low-dose rate radiation, mutation, next generation sequencer, whole genome sequencing, somatic cells.

Abstract

The research project entitled “Analysis of radiation effects and mutagenesis based on high-sensitive detection of mutations in mice and cells exposed to protracted low-dose-rate irradiation” aims to analyze the transgenerational effects of radiation exposure on genome at high resolution and sensitivity by whole genome sequencing using next generation sequencer. This part aimed the analysis of mutation in cultured cells from human (WGS) and murine origin, bridging between individuals (or animals) and cells and that between human and mice.

Natural and radiation-induced mutations at individual (or animal) and cellular levels have been studied mainly focusing on specific gene loci. Now mutation studies employing WGS are emerging, but it has been difficult to apply WGS to mutation studies at cellular level. We recently conceived a novel method to reproduce the relationship between parents and offsprings in individuals or animals in cultured cells and sought to analyze mutations in the genome-wide scale through this method.

In the first fiscal year, FY2021, we aimed to establish the experimental protocols to generate the clonal populations used newborn human derived fibroblast NB1RGB. We also obtained WGS data after culturing NB1RGB for >10 generations under protracted low-dose rate irradiation at 1 mGy/day and 20 mGy/day and without external irradiation as the reference.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	低線量長期被ばくマウスおよび細胞の超高感度変異検出に基づく放射線影響と変異誘発機構の解析 「線量率応答数理モデルを用いた放射線変異誘発実験結果の予測と評価」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	権藤 洋一	東海大学医学部分子生命科学領域・客員教授
分担研究者	角山 雄一	京都大学環境安全保健機構放射線管理部門・助教

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	坂東 昌子	京都大学基礎物理学研究所・共同研究員、協力研究員、大阪大学核物理研究センター・共同研究員
研究協力者	土岐 博	大阪大学核物理研究センター・名誉教授、大阪大学基礎工学研究科・特任教授
研究協力者	鈴木 和代	京都大学医学研究科・客員研究員、厚生労働省・大臣官房厚生科学課長補佐
研究協力者	佐藤 健一	滋賀大学データサイエンス教育研究センター・教授

研究要旨	放射線防護の分野では、確率的影響に関し、総被ばく線量に反応して影響が蓄積するとするモデル（直線比例モデル、LQモデル）が重視されてきた。線量率の大小による影響の変動については、線量・線量率効果係数（DDREF）の参照を提言しているが、この係数もLQモデルを前提としたものであり、本来あらゆる生物種が潜在的に保有しているはずの影響の回復・除去能力は一切考慮されていない。すなわち、従来型のモデルにはさまざまな動植物種を対象とした放射線照射実験や培養細胞を用いた照射実験などから既知となっている「線量率効果」が正しく反映されていない。近年我々が提案しているWAMモデルは、従来モデルが抱えていた課題を解決すべく新たに開発された世界初の線量率応答モデルである。今年度は、このモデルを染色体異常にも適用することが可能か検討を行った。また、ヒトに対しても適用することが可能かについても併せて検証した。その結果、特定の被ばく状況であれば、ヒトにおいてもWAMモデルのパラメータ値の変更のみで再現できることが明らかとなった。しかし、長期間の連続被ばくについては、WAMモデルの発展型であるSeesawモデルに近いモデルの方が妥当であることが強く示唆された。
キーワード	低線量率被ばく、遺伝的影響、次世代リスク評価、ゲノム解析、モデル構築

I 研究目的

東京電力福島第一原子力発電所の事故の直後、被災地域においてさまざまな風評被害が発生したことが知られている。例えば、被災された若い女性たちに対して将来子供を産んでも大丈夫なのかという不安が広まった。遺伝的影響に関する被害が実際に発生し得るか否かについては、広島・長崎原爆被爆者を対象とした遺伝子配列レベルでの解析調査の結果^{1,2)}、その可能性は自然発生分の範囲内に収まるほど極めて低いものと予想される。原爆被爆と原子力災害被災とでは、被ばく放射線の「線量率」という点において、被ばく状況が大きく異なるが、長期間の低線量・低線量率の影響に関するヒトにおける科学的知見は、高自然放射線地域住民の調査や職業被ばくの影響調査など、極めて限られたものしか存在しない。このため、現行の関係法令や放射線防護分野では「総被ばく線量」に基づいたリスク評価モデル（直線比例モデル、LQモデル等）が引用され続けてきた³⁾。これら従来型のモデルは、一瞬の高線量被ばくのような状況における評価に用いるのならば最適であるが、長時間低線量放射線を継続的に被ばくするような環境下や、線量が時々刻々と変動するような環境下でのリスク評価には全く適さない。これらのような被ばく状況で従来モデルを用いると、被ばくにより損傷した生体分子を修復あるいは除去する仕組みや、異常細胞を排除する機構、免疫機能などによる「線量率効果」を考慮していないために、実際よりも過大にリスクを見積もることとなる。この「線量率効果」については、ヒト以外の動植物を対象とした放射線照射実験など、歴史的にも科学的にも重要な様々なデータが既に示されている。例えば、W.L. Russellらによる大規模マウス照射実験では、親個体における被ばくの総線量が同一であっても、次世代以降における特定遺伝子座位における変異発生頻度が、短期の高線量被ばくよりも長期の低線量被ばくの方が有為に小さくなるという結果が得られている⁴⁾。

研究協力者の坂東らは、線量率効果を考慮した遺伝的影響に関する数理モデル「WAMモデル（Whack-A-Moleモデル）」（式1.1～1.3）を提案してきた。過去の動植物を対象とした低LET放射線照射実験のデータを、このモデルにより精度良く再現することに成功している⁵⁻⁸⁾。

$$\frac{dF(t)}{dt} = A - BF(t) \quad (\text{式1.1})$$

$$A = a_0 + a_1 d \quad (\text{式1.2})$$

$$B = b_0 + b_1 d \quad (\text{式1.3})$$

ここで $F(t)$ は照射個体の次世代における変異個体の発生頻度、 a_0 は1時間あたりのバックグラウンド環境下で発生・増殖する変異[hour⁻¹]、 a_1 は追加照射線量 1Gyあたりに発生する変異[Gy⁻¹]、 b_0 は1時間あたりの自然の細胞死[hour⁻¹]、 b_1 は追加照射線量 1Gyあたりに放射線照射による細胞死[Gy⁻¹]、そして d が線量率である。

数理モデルの最大の利点は、実施が困難な照射実験も含め、モデルを用いたシミュレーションにより、さまざまな被ばく状況における影響の予測が可能となる点にある⁹⁾。ただし、モデルによる予測精度が十分に信頼し得るほど高いものであるかについてはさらなる検証実験が必要であり、本研究事業において権藤班が実施している放射線照射マウスにおける全ゲノム解析の結果が待たれるところである。また、原子力被災地における風評被害の低減を目指すのであれば、マウスのみならずヒトにおいてもWAMモデルが適用可能かを調査する必要がある。さらに、このモデルを

遺伝的影響以外の確率的影響（がんリスク）に応用展開できるかどうかについては、体細胞変異について精査する必要がある。これらについては松本班による細胞照射実験の結果を踏まえて検討する予定である。

今年度は、権藤班・松本班による実験における照射条件等への助言を行うとともに、

- ① WAMモデルを遺伝的影響以外の放射線生体影響(不安定型染色体異常)にも適用可能か。
- ② ヒトにおけるパラメータ値を求めることは可能か。

の二点に関し、関連知見の収集及びWAMモデルを用いた試算を実施した。

II 研究方法

1. ヒト末梢血リンパ球における不安定型染色体異常へのモデル適用

不安定型染色体異常においても WAM モデルを適用することが可能か検討するため、放射線治療患者の末梢血リンパ球における染色体異常の発生頻度に関する実測データを用い、WAM モデル (式 1.1~1.3) の 4 つのパラメータセットの内、 a_0 と b_0 の値を求めた。次いで、リンパ球への細胞照射実験のデータから a_1 の値を求めた。残る b_1 については、現時点では最適な知見が見出されていないため、遺伝的影響に関する Russell らのマウス大規模照射実験より算出していた値をそのまま用いることとした。そして、これらの値を用いて、複数回長期間のフライトミッションに従事した宇宙飛行士で見られるミッション前後での染色体異常発生頻度の明確な変動を、WAM モデルの適用により再現可能かを検証した。

2. マウス脾臓リンパ球における不安定型染色体異常へのモデル適用

(公) 環境科学技術研究所の田中らは、照射する放射線の線量率を変えて、マウスへの長期の照射実験を行、脾臓リンパ球中の染色体異常の発生頻度を測定している¹⁰⁾。このデータを、Russell らの大規模マウス照射実験のデータより導出したパラメータ値を使用した WAM モデルを用いて再現することが可能かを検討した。

(倫理面への配慮)

本分担項目は、知見収集及びシミュレーションに関するものであり、動物実験、遺伝子組換え実験に該当するものは含まれていない。

III 研究結果

1. 放射線治療患者の治療後における不安定型染色体異常発生頻度の減衰の再現

遺伝的影響の数理モデルである WAM モデルの各パラメータ (式 1.1~1.3、 a_0 , a_1 , b_0 , b_1) を、不安定型染色体異常の発生頻度の変動予測のために再定義する。まずは、 $F(t)$ は不安定型染色体異常を有するリンパ球の発生数または発生頻度、 a_0 はバックグラウンド環境下で発生する不安定型染色体異常[hour⁻¹]、 a_1 は追加照射線量 1Gy あたりに発生する不安定型染色体異常[Gy⁻¹]、 b_0 は自然の細胞

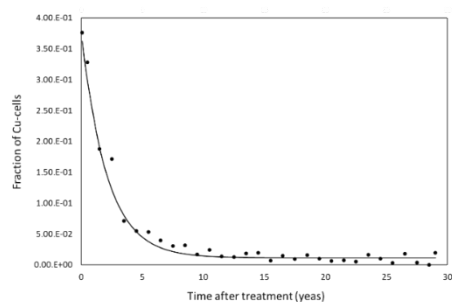


図1 強直性脊椎炎患者X線治療後の不安定型染色体異常を有するリンパ球の発生頻度の減衰
黒丸: Cu-cells 発生頻度の実測値、実線: 式 2.4 より求めた理論上の減衰曲線

死に加えて、正常なリンパ球の増殖による異常細胞の希釈効果[hour⁻¹]、 b_1 は追加照射線量 1Gy あたりに放射線照射による細胞死及び正常細胞の増殖による希釈効果[Gy⁻¹]と仮定した。

Buckton らは、X 線治療を行った 58 名の強直性脊椎炎患者について、照射完了直後から最長 30 年もの長期間にわたり毎年採血を実施、リンパ球中に含まれる染色体異常の発生数を計測している¹¹⁾。X 線照射は脊髄ストリップフィールドに沿って、12~14 日間で 10 分割し、15、20、25Gy の総皮膚線量となるように行われた。不安定型染色体異常を有する細胞 (図 1、Cu-cells) の出現頻度は照射終了後から数年かけて減少し、10 年ほどでバックグラウンドレベルに落ち着いた (図 1、黒丸)。

このデータに WAM モデルを適用させる場合、治療後の追加被ばくは自然放射線分のみであるため、Cu-cells の減少分のみを考慮すれば十分である。したがって、 $F(0)$ を放射線治療終了直後の Cu-cells 発生頻度 (= 0.376)、 t を治療後の経過時間とすれば、以下の式 2.1~2.4 により、このデータから b_0 を求めることができる。ちなみに、バックグラウンドレベルでの頻度 F_s (spontaneous frequency)、すなわち図 1 における $F(\infty)$ は 0.011 である。

$$F(t) = F(\infty)(1 - \exp(-(b_0 + b_1d)t)) + F(0) \exp(-(b_0 + b_1d)t) \quad (\text{式 2.1})$$

$$F(\infty) = \frac{a_0 + a_1d}{b_0 + b_1d} \quad \text{ただし、} d(t) = \begin{cases} 0 (t < 0) \\ d (t \geq 0) \end{cases} \quad (\text{式 2.2})$$

$F(\infty) = F_s$ よりも過剰分を $E(t)$ とすると、

$$E(t) = F(t) - F(\infty) = (F(0) - F(\infty))(1 - \exp(-(b_0 + b_1d)t)) \quad (\text{式 2.3})$$

よって、

$F(0) > F(\infty)$ and $d = 0$ のとき、

$$E(t) = (F(0) - F(\infty))(1 - \exp(-b_0t)) \quad (\text{式 2.4})$$

また、式 2.2 より、

$$F_s = \lim_{t \rightarrow \infty} (t; d = 0) = \frac{a_0}{b_0}$$

なので、 b_0 が定まれば a_0 が求まる。

図 1 の実線は、仮に $b_0 = 5.45E - 05$ とした場合の減衰曲線である。実測データの点とほぼ一致している。すなわち、被ばく後にさらなる追加被ばくさえ無ければ、WAM モデルの応用により、不安定染色体異常の減衰を精度高く再現できることが示された。

一方、照射による Cu-cells 発生頻度の増加については、血球への照射実験などのデータが参考となる。例えば、異なる LET の放射線を照射し比較した実験では 5Gy の Co-60 γ 線を照射した場合、Cu-cells の発生頻度は 100 細胞中 257 個であった¹²⁾。仮にこれを用いるのであれば、 $a_1 = 5.14E - 01$ となる。

2. 複数回長期フライトミッション宇宙飛行士の不安定型染色体異常発生頻度の変動の再現

放射線治療患者のデータ等から、ヒトの不安定型染色体異常についても WAM モデルが適応可能であることが見いだされた。しかし、これは短時間での高線量率照射条件での検証結果であり、長期間の低・中線量率照射条件についても適用可能かについてはさらなる検証が必要である。

Durante らは、1992 年から 2003 年の間にミッションに参加した 33 名の宇宙飛行士 (バック

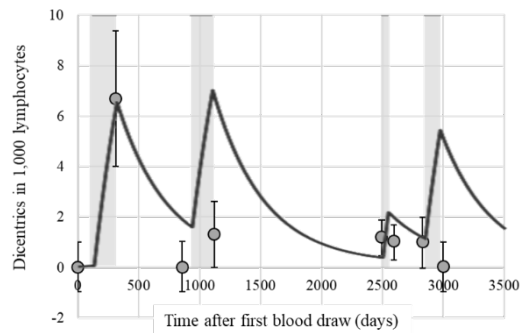


図 2 4 回長期フライトミッションに従事した宇宙飛行士のフライト前後における二動原体染色体の発生頻度（1000 リンパ球中の異常数）
 灰色帯：宇宙滞在期間、灰色丸：実測値、太線：式 2.4 より求めた理論上の変動曲線

であった。Durante らはこの調査から次の三つ結論を導き出している（図 2 参照）。①どの宇宙飛行士も、初フライトから帰還した直後に二動原体染色体異常の有意な増加が観察され、短期よりも長期滞在の方が大きく増加する。②複数回のフライトミッションに参加した宇宙飛行士では、染色体異常の発生頻度と宇宙滞在の積分期間や吸収線量との間に有意な相関が認められない。③複数回ミッションに参加した宇宙飛行士では、2 回目の宇宙飛行までの間に染色体異常の発生頻度は急速に減少し、宇宙飛行を繰り返した後の頻度は、バックグラウンド値と同程度である。この結果は、総被ばく線量に応じて被ばく影響が累積するとする従来モデルと明らかに矛盾している。

そこで我々は、放射線治療患者及びリンパ球細胞照射実験より算出したパラメータセットを用い、4 回の長期フライトミッションに参加した宇宙飛行士の不安定型染色体異常の発生頻度の変動について、WAM モデルで再現できないかと検証した（図 2）。ところが、初回のフライトから帰還した直後から二回目のフライトの直前までの期間の見られた発生頻度の減少を前述の式 2.4 で表そうとすると、 b_0 の値が治療後の強直性脊椎炎患者より求めた値の 50 倍以上となることが判明した。また、フライトから帰還後は図 1 と同様に数年単位で異常が減少するが、フライトの都度必ず上昇するという計算結果であった。これは Durante らのデータには合致しない。実際のデータでは二回目のフライト以降ほとんど増加が見られなかった。

3. マウス脾臓リンパ球における不安定型染色体異常へのモデル適用

長期間にわたる低・中線量率の放射線影響については、(公) 環境科学技術研究所のマウスを対象とした照射実験の結果が最も参考となる¹⁰⁾。田中らは、1 日あたり（ケージ清掃等の時間を確保するため実際には 22h あたり）1, 20 mGy の低線量率で総被ばく線量がそれぞれ 615, 8,000 mGy に達するまで、400mGy の中線量率で総被ばく線量が 8,000 mGy に達するまで、また 1 分間あたり 890 mGy の高線量率で総被ばく線量が 3,000 mGy に達するまで Cs-137 の γ 線を照射し続けた。照射後にマウスから脾臓細胞を分離し、染色体異常をカウントしている。この実験に基づいて田中らが描いた曲線は WAM モデルでは説明できないものであった。つまり、ヒト（宇宙飛行士）の場合と同様に、被ばくを繰り返す長期被ばくについては、WAM モデルをそのまま適用できないことを示している。尚、この原因については以下の考察の項に記述する。

クアッククルーも含めると計 39 名）について、フライト直前と直後に採取した末梢血リンパ球中の二動原体染色体異常（不安定型染色体異常）と転座（安定型染色体異常）の発生頻度を計測している¹³⁾。内 12 名がミールや国際宇宙ステーション (ISS) に長期滞在（3 ヶ月以上宇宙に滞在）し、11 名が 3 ヶ月よりも短期の宇宙飛行に、10 名が長期・短期双方のミッションに従事している。一人あたりのフライト回数は、3 回が 4 名、4 回が 3 名、5 回が 1 名であった。宇宙滞在日数は最短で 8 日、最長で 748 日、宇宙滞在全期間における総被ばく線量は、最小で 1.4 mGy、最大で 289 mGy

IV 考察

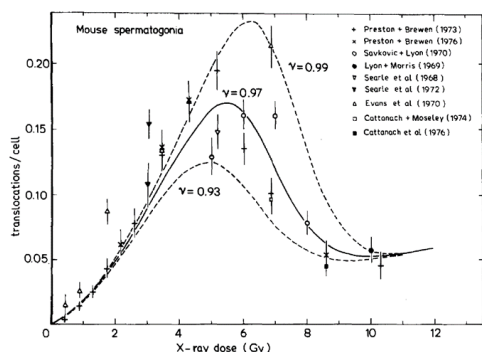


図3 X線照射マウスの精子細胞における転座発生頻度（細胞あたり）¹⁴⁾

染色体異常（転座）を計測した実験である¹⁴⁾。データは全て一回の高線量率・高線量照射のものだが、6 Gy を超えると転座発生頻度が減少しはじめ、その減少度合いは線量が高いほど大きい（図3）。これは高線量照射による精細胞の死亡が原因である。また、6 Gy 以上における転座頻度の減少は、被ばく状況によっては細胞数が有限であることを考慮すべきであることを示唆している。遺伝的影響の数理モデル WAM モデルの場合、Russell らのマウス照射実験における次世代での変異発生頻度が 10^5 遺伝子座あたり 1～数個と非常に稀であったため、被ばく対象となる細胞の総数を考慮する必要がなかった（無限にあると近似していた）。しかし、染色体異常のような放射線影響の場合は対象となる細胞数全体に対して、異常細胞が占める割合が相当に大きい。例えば、強直性脊椎炎患者の場合、治療終了から 0.08 年以内に計測した際の Cu-cells の数は 1,375 個のリンパ球中 517 個であった。また、このような場合、正常細胞は照射終了後も増殖し続けるが、Cu-cells は不安定型染色体異常のため増殖しないので、全細胞から Cu-cells の分を差し引いた分の細胞増殖のみを考慮する必要がある。そうすると、染色体異常の場合は、WAM モデルよりも本研究の研究協力者である土岐と坂東らが 2021 年に新たに提案した WAM モデルの発展形「がん放射線治療のための Seesaw モデル¹⁵⁾」に近いモデルが適当であると推論できる。Seesaw モデルでは腫瘍が臓器等で占めることができる最大の体積（または細胞数）を定め、増殖中の active ながん細胞とほとんど増殖しない inactive ながん細胞が二種類存在すると仮定している。Seesaw モデルで想定している細胞・組織反応は、照射対象となる細胞の母数が有限である骨髄組織などで不安定型染色体異常が発生する状況と非常に良く似ている。

また、宇宙飛行士については、宇宙という特殊な環境下であることも考慮する必要があるのかもしれない。宇宙放射線は粒子線や中性線といった高 LET 放射線を含んでいる。また重力が極めて微小であることも何らかの影響を及ぼす可能性が高い。Durante らは、宇宙滞在中に免疫系が変化することで、微小重力や宇宙放射線への適応反応などが生じ、その結果として放射線抵抗性がもたらされたのではないかと考察している¹³⁾。この考察の真偽を確かめるには、長期フライト中に定期的にサンプルを採取することが理想だが、そのようなデータはこれまでのところ得られていないか、あるいは公表されていない。

強直性脊椎炎患者のように、高線量率・高線量の放射線照射を終了した後に、追加の被ばくが全く無い（バックグラウンド放射線の被ばくのみ）被ばく状況であれば、実測値に基づいて WAM モデルのパラメータの a_0 と b_0 の値を定めることができ、WAM モデルを適用することが可能であることが判明した。しかしながら、長期間にわたり低・中線量率の被ばく環境に置かれた宇宙飛行士やマウスには現行の WAM モデルをパラメータ値の調節のみで適用することは適当ではなかった。その原因を考察する上で参考となるのが、マウスの精子に低 LET 放射線を照射し

V 結論

放射線治療患者の治療後の不安定型染色体異常の減衰曲線について、WAMモデルでほぼ完全に再現することができた。したがって、一定の条件付きではあるものの、WAMモデルをそのままヒトの染色体異常にも適用することが可能であることが示された。しかしながら、複数回宇宙に滞在した宇宙飛行士や長期間の低・中線量率照射を行ったマウスの不安定型染色体異常については、WAMモデルをパラメータ値の変更だけで適用することは適切ではないことが判明した。これらのような被ばく影響については、WAMモデルよりも、照射の対象となる細胞の母数あるいは関係する臓器・組織の体積が有限であり、且つ一部の細胞は増殖するが他の一部は増殖しないとするSeesawモデルに近い数理モデルを新たに開発する必要があることが明らかとなった。

VI 次年度以降の計画

今年度の成果を踏まえ、不安定型染色体異常についてはSeesawモデルを基盤とした新たな数理モデルを構築する。また、次年度は榎藤班や松本班より、長期間放射線照射を行ったマウス個体並びに培養細胞についての全ゲノム解析の結果が提出される予定である。解析結果に基づいて、遺伝的影響についてはWAMモデルパラメータの精緻化を行い、体細胞影響等についてはSeesawモデルを基盤とした新たなモデルが適用可能か検証を進める。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

ア) 口頭発表

- 1) 角山雄一,土岐博,坂東昌子. 宇宙飛行士の染色体異常と WAM モデル. 第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会 2021年12月、オンライン開催
- 2) Tsunoyama Y Toki H Bando M. A proposal for the application of mathematical models that accurately approximate measured data to radiation protection, ICRP digital workshop The Future of Radiological Protection 2021

イ) オンデマンド展示、ポスター展示

- 3) Tsunoyama Y Toki H Bando M. Prediction of changes in the frequency of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes after radiotherapy, European Radiation Protection Week 2021
- 4) Tsunoyama Y Toki H Suzuki K Bando M. Proposal of a New model including proliferation and irradiation for cancer therapy, European Radiation Protection Week 2021
- 5) Bando M Suzuki K Tsunoyama Y Toki H. Unified understanding of biological effects caused by radiation – overcoming LQM difficulties –, ICRP digital workshop The Future of Radiological Protection 2021

引用文献

- 1) Kodaira M Ryo H Kamada N Furukawa K Takahashi N Nakajima H Nomura T Nakamura N. No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors, *Radiat Res* 2010; 173(2): 205-213.
- 2) Horai M Mishima H Hayashida C Kinoshita A Nakane Y Matsuo T Tsuruda K Yanagihara K Sato S Imanishi D Imaizumi Y Hata T Miyazaki Y Yoshiura K. Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing, *J Hum*

- Genet 2018; 63(3): 357-363.
- 3) Rühm W Woloschak GE Shore RE Azizova TV Grosche B Niwa O Akiba S Ono T Suzuki K Iwasaki T Ban N Kai M Clement CH Bouffler S Toma H Hamada N. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection, *Radiat Environ Biophys* 2015; 54(4): 379-401.
 - 4) Russell WL Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men, *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 542-544.
 - 5) Tsunoyama Y Suzuki K Masugi-Tokita M Nakajima H Manabe Y Wada T Bando M. Verification of a dose rate-responsive dynamic equilibrium model on radiation-induced mutation frequencies in mice, *Int J Radiat Biol* 2019; 95: 1414-1420.
 - 6) Bando M Kinugawa T Manabe Y Masugi M Nakajima H Suzuki K Tsunoyama Y Wada T Toki H. Study of Mutation from DNA to Biological Evolution, *Int J Radiat Biol* 2019; 95: 1390-1403.
 - 7) Wada T Manabe Y Nakamura I Tsunoyama Y Nakajima H Bando M. Dose and dose-rate dependence of mutation frequency under long-term exposure - a new look at DDREF from WAM model, *J Nucl Sci Technol* 2016; 53(11): 1824-1830.
 - 8) Manabe Y Wada T Tsunoyama Y Nakajima H Nakamura I Bando M. Whack-A-Mole Model: Towards Unified Description of Biological Effect Caused by Radiation-exposure, *J Phys Soc Jpn* 2015; 84: 04400.
 - 9) 角山雄一,尾上洋介,鈴木和代,高西康敬,佐藤丈,真鍋勇一郎,和田隆宏,土岐博,坂東昌子. 遺伝的影響予測シミュレータ「WAMSIM」～動植物への低 LET 放射線照射実験における遺伝的影響を予測する WAM モデルシミュレータ～. *保健物理* 2020 ; 55(4) : 207-214.
 - 10) Tanaka K Kohda A Satoh K Toyokawa T Ichinohe K Ohtaki M Oghiso Y. Dose-rate effectiveness for unstable-type chromosome aberrations detected in mice after continuous irradiation with low-dose-rate γ rays, *Radiat Res* 2009; 171: 290-301.
 - 11) Buckton KE Hamilton GE Paton L Langlands AO. Chromosome aberrations in irradiated ankylosing spondylitis patients, In Evans HJ Lloyd DC (eds.), *Mutagen-induced Chromosome Damage in Man*: Edinburgh University Press, 1978; 142-150.
 - 12) Kowalska A Nasonova E Czerski K Kutasalo P Preira W Krasavin E. Production and distribution of chromosome aberrations in human lymphocytes by particle beams with different LET, *Radiat Environ Biophys* 2019; 58: 99-108.
 - 13) Durante M Snigiryova G Akaeva E Bogomazova A Druzhinin S Fedorenko B Greco O Novitskaya N Rubanovich A Shevchenko V Von Recklinghausen U Obe G. Chromosome aberration dosimetry in cosmonauts after single or multiple space flights, *Cytogenet Genome Res* 2003; 103(1-2): 40-46.
 - 14) Leenhouts HP Chadwick KH. An analytical approach to the induction of translocations in the spermatogonia of the mouse, *Mutation Res* 1981; 82: 305-321.
 - 15) Bando M Tsunoyama Y Suzuki K Toki H. WAM to SeeSaw model for cancer therapy - overcoming LQM difficulties -, *Int J Radiat Biol* 2021; 97: 228-239.

Prediction and evaluation of radiation mutagenesis experimental results using dose-rate response mathematical models

Yuichi Tsunoyama,¹ Masako Bando,^{2,3} Hiroshi Toki,^{2,4} Kazuyo Suzuki,^{5,6} Kenichi Satoh⁷

1 Agency for Health, Safety and Environment, Kyoto University, Japan

2 Research Center for Nuclear Physics, Osaka University, Japan

3 Yukawa Institute for Theoretical Physics, Kyoto University, Japan

4 Graduate school of engineering science, Kyoto University, Japan

5 Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan

6 Health Science Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

7 The Center for Data Science Education and Research, Shiga University, Japan

Keywords: Stochastic effects; genetic effects; unstable chromosome aberrations; astronauts; mathematical model; WAM model

Abstract

In the field of radiation protection, emphasis has been placed on stochastic effects only in models that assume that effects accumulate in response to total exposure dose i.e., Linear proportional model and the LQ model. It has been proposed to refer to the dose-dose rate effect factor (DDREF) for the variation of effects in response to dose rate, but this factor is also based on the LQ model and does not take into account any ability to recover and/or eliminate effects that all living species should potentially possess. In other words, such conventional models and factor do not correctly reflect the "dose-rate effect," which is well known in irradiation experiments on various plant and animal species and using cultured cells. Recently, we have proposed the WAM model, which is the first dose-rate response model newly developed to solve the problems of conventional models. In this fiscal year, we examined the feasibility of applying this model to chromosome aberrations. We also examined whether the WAM model could be applied to humans. As a result, it was found that the WAM model can be applied to humans under certain exposure conditions only by changing the parameter values of the model. However, for long-term continuous exposure, it was strongly suggested that a model similar to the Seesaw model, which is an advanced version of the WAM model, would be more appropriate.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	ゲノム変異シグネチャー解析で紐解く低線量放射線の発がん寄与割合とメカニズム
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

氏名		所属機関・職名
主任研究者	鈴木 啓司	長崎大学原爆後障害医療研究所・准教授
若手研究の活用状況	河村 香寿美	長崎大学原爆後障害医療研究所・特任研究員

氏名		所属機関・職名
研究協力者	Vladimir Saenko	長崎大学原爆後障害医療研究所・准教授

研究要旨	<p>本研究は、小児期の低線量放射線被ばくによる発がんに係る生物学的研究として、『ゲノム変異シグネチャーにより紐解く放射線の寄与割合』という新たな切り口を確立し、健康影響の理解と放射線発がんメカニズムの解明に繋げることを目的としている。令和3年度には、発がん実験用のマウスの購入および放射線照射を終了し、終生飼育に着手した。また、これまでの環境省『放射線の健康影響に関わる研究調査事業』で得られた動物実験発がんアーカイブから肝腫瘍を選別し、ゲノム DNA の抽出から変異シグネチャー解析までの解析系の樹立を行った。あわせて、肝組織における腫瘍組織の占有率を推定に不可欠な、がん関連微小環境評価のための多重免疫染色法を確立した。加えて、若手研究者を活用した研究の加速化については、動物実験発がんアーカイブから選別した肝腫瘍を共有し、ゲノム DNA の抽出からメチル化シグネチャーの解析までの解析系を確立するための予備実験を実施した。</p>
キーワード	放射線、発がん、ゲノム変異、シグネチャー、メチル化

I 研究目的

放射線の健康影響は、多様な生活要因の関与を考慮した上で議論する必要がある。このため、従来より、放射線被ばくの『寄与割合』についての議論がなされてきたが、寄与割合の評価は寄与リスクの評価であり、あくまでも、放射線発がんリスクに基づく被ばく者集団疫学における算術上の推定であって、生物学的知見を基盤とする個別の症例における寄与割合の評価ではなかった。このため、とりわけ低線量放射線被ばくによる発がんでは、個々人のレベルで発症したがんの放射線起因性の可能性を払拭する事は不可能であり、被ばくを経験した集団を対象に、『明らかな発がんリスク増加は認められない』、あるいは、『発がんリスク増加の検出は困難』、等の説明をせざるを得なかった。加えて、東京電力福島第一原子力発電所の事故を受けて、低線量・低線量率の放射線を受けた集団に発症したがんは、どんな低線量・低線量率の放射線であっても、それが放射線に起因したがんであると懸念されがちである。しかしながら、低線量であればあるほど、放射線の寄与リスクは低下し、必然的に、自然に起こった散発性がんである可能性がより高くなるはずであるが、これを証明する術を我々は持たない。これらの諸問題を解決するためには、発がんにおける放射線の寄与割合を、生物学的根拠に基づいて記述する事が極めて重要であると確信し、本研究計画を提案した。

本研究の目的は、小児期の低線量放射線被ばくによる発がんに係る生物学的研究として、『ゲノム変異シグネチャーにより紐解く放射線の寄与割合』という新たな科学的研究手法を新機軸として確立し、若手研究者による、『メチル化シグネチャー解析による放射線の発がん寄与割合評価』の研究と協働する事により、放射線被ばくによる健康影響の理解と、放射線発がんメカニズムの全貌の解明に繋げることある。

これまでにも、放射線被ばくによる発がんリスクを、生活習慣などの他の発がん要因の中で議論するために、例えば運動不足や飲酒、喫煙、あるいは高塩分食品摂取などと比較して議論することがある。しかし、本来必要なのは、がんが、放射線被ばくによらずとも、自然に多段階的なプロセスを経て発症する事を念頭に置くことで、このため、低線量・低線量率放射線被ばくを経験した個人に発症したがんの場合であれば、発がんプロセスに占める放射線の寄与割合を考慮する事が極めて重要である。このため本研究では、ゲノム変異シグネチャーやメチル化シグネチャーに基づいた放射線の発がんプロセスに対する寄与割合の提示を目指し、それをもって、放射線発がんリスクの理解を生物学的基盤に基づいて飛躍的に増進させ、低線量被ばくに対する不安や懸念を低減する新対策に繋がる研究として計画したものである。

本研究の実施により、ゲノム変異シグネチャーやメチル化シグネチャーから放射線発がんへの寄与割合が評価できるようになると期待される。その結果、例えば、これまでの研究により発がんリスクの上昇が認められない0.1 Gy照射群では、発症したがんにおけるシグネチャーは放射線照射とは関係しない事が示され、その結果をもって、発がんへの放射線の寄与割合は0%、即ち全てのがんは自然誘発がんであると推定する技術を提供することができるようになる。さらに、発がんの多段階的プロセスへの放射線の寄与割合という概念が一般化される事により、『放射線被ばく＝がん』という懸念を払拭する事が可能になるだけでなく、放射線以外の発がん要因の寄与割合を低減することがいかに有効かを示し、放射線発がんリスクの低減に繋げる新たな対策の生物学的基盤を提供する事ができると考えている。

II 研究方法

研究課題の目的を達成するための研究項目として、主任研究者の研究計画としては、次の3項目（1. ゲノム変異シグネチャー解析、2. 組織シグネチャー解析、3. 放射線発がん実験）を設定し、若手を活用した加速化計画（以下若手研究）では、メチル化シグネチャー解析を設定した。研究期間は3年間の予定で、初年度である令和3年度には、これまでの環境省『放射線の健康影響に関わる研究調査事業』で得られた動物実験発がんアーカイブから肝腫瘍を活用してゲノム変異シグネチャーおよびメチル化シグネチャー解析の技術確立を実施した。また、固定組織標本において、がん細胞の占有率とがん関連組織微小環境の解析手法を確立した。これらと同時に、B6C3F1 マウスを用いた放射線発がん実験を開始し、次年度以降の肝腫瘍の解析標本の採取に備えた。各研究項目の詳細な計画・方法は以下のとおりである。

研究項目1：ゲノム変異シグネチャー解析

肝腫瘍凍結標本から採取したゲノム DNA を用いて、次世代シーケンサーによる全ゲノムシーケンスを実施し、発がん関連遺伝子に残されたゲノム変異シグネチャーの解析を行う。このため、組織からのゲノム DNA の抽出を、QIAmp Fast DNA Tissue Kit により行い、Qubit フルオロメーターにより濃度を測定してシーケンスに適切なゲノム標本濃度に希釈した。ゲノムライブラリーの調製には、NEBNext Ultra DNA Library Prep Kit を用い、Illumina 社製 NovaSeq 6000 によりシーケンスを実施した。シーケンス情報取得の基準として、平均リード数をサンプルあたり 600M reads、また、平均データ量をサンプルあたり 90 Gb とした。

シーケンスデータは、Trimmomatic (ver 0.38) を用いてトリミングを行い、bwa (ver 0.7.17) によりマッピングを実施、重複リードを除去した後に、Samtools (ver 1.9) により一塩基置換 (SNV) および小規模欠失 (InDel) を検出した。レファレンスゲノムには、GRCm38 を用いた。さらに、大規模なゲノム欠失などのゲノム構造異常 (SV) は、Manta 等の SV caller を用いて解析した。得られた SNV および InDel 情報は、COSMIC が公開している変異シグネチャーデータベースを参照にして解析を行い、シグネチャーのタイプを抽出する。全ゲノムシーケンスは、ターゲットを絞って実施しないが、マウス肝腫瘍で変異頻度が高い p53 等の細胞周期関連遺伝子をはじめ、MAPK 経路関連遺伝子、受容体型チロシンキナーゼ経路関連遺伝子、WNT 経路関連遺伝子、クロマチン修飾因子関連遺伝子、および SWI/SNF 複合体関連遺伝子については重点的に変異解析を進める計画である。

得られた COSMIC ゲノム変異シグネチャーは、各肝腫瘍について個別にカタログ化し、変異が同定された全遺伝子の変異シグネチャー (SBS シグネチャー+ID シグネチャー+CNV シグネチャー) に対し、放射線被ばくに特有のゲノム変異シグネチャー (ID8) が見られる割合を算出し、これを放射線被ばく寄与割合とする。さらに、異なる線量 (0 Gy、0.1 Gy、1 Gy および 4 Gy) を照射した群に発症した肝腫瘍間で比較をおこない、寄与割合の線量依存性や低線量放射線 (0.1 Gy) 照射群での肝腫瘍への放射線被ばく寄与割合を統計学的な有意差と合わせて精査する。

研究項目2：組織シグネチャー解析

腫瘍組織から採取したゲノム DNA を用いたゲノム変異シグネチャー解析から寄与割合を算出する際には、腫瘍組織に混在する正常細胞が結果に大きな影響を及ぼす。このため、標本採取の際に同時に作成した固定組織標本から組織薄切切片を作成し、多重蛍光免疫染色法により、がん細胞とがん関連組織微小環境を構成するがん細胞以外の細胞を区別する手法を確立し、放射線発

がんのがん関連組織微小環境の特徴を抽出すると同時に、腫瘍組織におけるがん細胞の占有率を算出した。

具体的には、採取した肝臓組織をホルマリン中で固定した後、パラフィン中に包埋し、厚さ 4 μ m の薄切標本を作成して解析に供する。多重免疫染色は既にこれまでの環境省事業で確立した方法を応用したが、がん関連微小環境の解析のために、マウスの肝臓組織を描画できる組織免疫染色用の抗体を選別した。また、肝がん細胞の頻度を算出するために、肝腫瘍に特異的なマーカーを認識する抗体を選別した。さらに、腫瘍組織では炎症性の免疫細胞の浸潤が予想されるため、組織におけるマクロファージ、好中球あるいは樹状細胞の浸潤を、リンパ球系統特異的抗体と共に、これら炎症性細胞に対する特異的抗体を用いた蛍光免疫染色法により解析した。組織微小環境は、機能細胞である肝上皮細胞に加え、類洞を構成する類洞内皮細胞、さらに、微小血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞によって構成されている。そこで、これら細胞も、血管内皮細胞あるいはリンパ管内皮細胞に対する特異的抗体を選別して解析した。

一次抗体の可視化には、AlexaFluor によって蛍光標識された特異的二次抗体を用い、Alexa 488、Alexa 555、Alexa 647 および Alexa 800 の 4 蛍光色を同時に検出する多重蛍光免疫染色法を確立して解析を実施した。染色後の標本は、蛍光顕微鏡 (DM6000B、ライカ社) 下で観察し、画像解析システム (FW4000、ライカ社) によりデジタル画像を取得した後に定量的解析を行った。特に、がん細胞の占有率を算出するためには、Image-J を用いた画像解析を実施し、細胞核の数を総細胞数として、肝腫瘍特異的マーカーに染色される細胞数を計測して占有率を算出した。

研究項目 3：放射線発がん実験

低線量放射線により誘発された肝腫瘍のゲノム変異シグニチャーを解析するためには、誘発された全ての肝腫瘍の凍結保存標本を整備する必要がある。このため、環境省『放射線の健康影響に関わる研究調査事業』で得られた動物実験発がんアーカイブに収載されている肝腫瘍を活用するが、標本数が限られているため、放射線誘発肝腫瘍および自然発症肝腫瘍を採取するために、B6C3F1 雄マウスを用いた放射線発がん実験を新たに設定した。

実験群は 4 グループを設定し、各群のマウスの設定匹数は、おおよそ半数以下のマウスにおいて肝腫瘍が観察される事を考慮して、30 匹とした。ただし、4 Gy 照射群は、肝腫瘍の発生よりも前に、グループの 20%程度に胸腺リンパ腫の発生が見込まれる事から、使用匹数を 50 匹とした (表 1)。

小児期 (1 週齢) に放射線照射 (^{137}Cs γ 線、0.1 Gy、1 Gy および 4 Gy、線量率は 0.5 Gy/min) を行った。

その後、生涯飼育をおこない、定期的な飼育観察および体重測定を継続している。触診によりがんの発生および病状の悪化が認められるマウスについて解剖し、肝腫瘍が認められた場合には凍結組織標本の作成および保存を行い、一部については固定標本の作成も同時に行い、組織シグニチャー解析に供した。

若手研究：メチル化シグネチャーの解析

主任研究者の研究課題と協働して発がん関連遺伝子のメチル化シグネチャー解析を推進するた

表 1 照射群の設定とマウスの匹数

実験群	線量 (Gy)	匹数
1	0	30
2	0.1	30
3	1.0	30
4	4.0	50

めに、研究項目 1 について以下の研究内容を計画している。研究全体は 3 年間の計画で、初年度である令和 3 年度には、これまでの環境省『放射線の健康影響に関わる研究調査事業』で得られた動物実験発がんアーカイブから肝腫瘍を活用して発がん関連遺伝子のメチル化シグネチャーの解析技術の確立に着手する。具体的な計画・方法は以下のとおりである。

肝腫瘍凍結標本から採取したゲノム DNA を用いて、全ゲノムを対象にしたバイサルファイトシーケンスを実施し、発がん関連遺伝子に残されたメチル化シグネチャーの解析を行う。このため、QIAmp Fast DNA Tissue Kit により組織からのゲノム DNA の抽出を行い、抽出した DNA は、Qubit フルオロメーターにより濃度を測定して解析に適切なゲノム標本に希釈した。メチル化の解析は、ゲノム DNA のバイサルファイト化を Zymo Research EZ DNA methylation Gold Kit により行い、Whole genome Bisulfite Sequencing を実施した。ライブラリーの調製は Swift Biosciences Accel-NGS Methyl-Seq DNA Library Kit により行い、シーケンスは、Illumina 社製の NovaSeq 6000 により行った。シーケンス情報取得の基準は、全ゲノムシーケンスと同様に、平均リード数をサンプルあたり 600 Mb、また、平均データ量をサンプルあたり 90 Gb とした。

同一標本から別に採取した正常肝臓組織も同様に解析を行い、レファレンスゲノムに GRCm38 をおいて放射線照射に関連するメチル化シグネチャーを抽出する。メチル化シグネチャー解析のターゲット遺伝子としては、マウス肝腫瘍に関わる細胞周期関連遺伝子、MAPK 経路関連遺伝子、受容体型チロシンキナーゼ経路関連遺伝子、WNT 経路関連遺伝子、クロマチン修飾因子関連遺伝子、および SWI/SNF 複合体関連遺伝子と、DNMT に関連する Gene body を中心に、全ゲノム領域をカバーして解析を進めた。

得られたメチル化シグネチャーは、各肝腫瘍について個別にカタログ化し、C*GCC、C*GGC、C*ACC、および AC*AG (*がメチル化チトシン) の配列を中心にした 7 塩基コアの比較により、シグネチャー分類を行い、放射線被ばくに関連したメチル化シグネチャーの抽出を試みる。その後、放射線被ばくに特有のメチル化シグネチャーが見られる割合を算出して、これを放射線被ばく寄与割合とする。さらに、異なる線量 (0 Gy、0.1 Gy、1 Gy および 4 Gy) を照射した群に発症した肝腫瘍間で比較をおこない、放射線の寄与割合の線量依存性や低線量放射線 (0.1 Gy) 照射群での肝腫瘍への放射線被ばく寄与割合を統計学的な有意差と合わせて精査する。

体制図における研究テーマ間の関係

本研究では、放射線発がん実験により得られた組織標本を用いて、1) 組織シグネチャー解析、2) ゲノム変異シグネチャー解析、および、3) 若手研究加速化計画、を実施した。組織シグネチャー解析では、ゲノム解析に供する組織標本において、がん組織の占有率を算出するための組織染色を実施し、その結果により、ゲノム解析により明らかにされる放射線照射に特有の変異シグネチャーの寄与割合を補正する。ゲノム変異シグネチャー解析および若手研究者が担当するメチル化シグネチャー解析では、組織シグネチャー解析で用いたのと同じ組織標本から採取した DNA を解析し、全ゲノムシーケンス解析からは変異シグネチャーの抽出を、また、全ゲノムバイサルファイトシーケンスからはメチル化部位の抽出を行う。これらシグネチャー解析の結果は、ゲノムブラウザーにより、ゲノム上の同一領域での比較が可能で、ゲノム変異とエピゲノム変異を対応させることにより、放射線に起因するシグネチャーの生物学的意義の理解を加速する計画である。

(倫理面への配慮)

本研究計画では、全ての動物実験は、長崎大学先導生命科学研究支援センター動物実験施設において実施した。このため、動物実験を行うにあたり、長崎大学動物実験委員会等の承認を受けた(承認番号:第 2104221714 号)。また、動物実験を実施するにあたり、動物実験に係る教育訓練を受講する必要があるが、研究代表者は既に受講済みである。動物実験の実施に当たっては、動物愛護法ならびに長崎大学「動物実験規程」を遵守して実験を行った。

III 研究結果

本研究は全体で3年間の計画であるが、初年度である令和3年度の研究成果の詳細を、以下に研究項目毎にまとめた。

研究項目 1: ゲノム変異シグネチャー解析

肝腫瘍凍結標本アーカイブから、肝細胞がんを含む組織標本を選び、同一個体の肝臓の別葉で、腫瘍を含まないものを非腫瘍部として用い、それぞれから、QIAmp Fast DNA Tissue Kit によりゲノム DNA を抽出し、Qubit フルオロメーターにより濃度を測定した結果、各標本全てにおいて、トータル収量で 5 µg 程度の高分子 DNA を採取した。そこで、このうち、200 ng 程度を用いて、NEBNext Ultra DNA Library Prep Kit によりゲノムライブラリーを調製した。その後、Illumina 社製 NovaSeq 6000 により全ゲノムシーケンスを実施した。

シーケンス産物を FastQC によりクオリティチェックを行った結果、クオリティスコアは少なくとも 35 以上であることがわかり、高クオリティである事を確認した。次に、Trimmomatic を用いて、アダプター配列、リード先頭あるいは後尾のクオリティスコアが 20 未満の塩基等を除去、また、結果としてリードが 36 bp 未満になったリードの除去を行い、その結果、97 %以上のマッピング率の高クオリティリードを得た。

トリミング後のシーケンスリードを、BWA を用いてリファレンスゲノムへのマッピングを行った。リファレンスゲノムには C57BL/6J のゲノムを基盤とした GRCm38 を用いた。マッピング後に、Picard を用いて重複リードの除去を行った。その結果、重複率は、12~16%で、重複リード除去後のシーケンスリード数は、500 M~630 M reads を確保した。重複リード除去後の bam ファイルに対して、samtools を用いて、一塩基置換 (SNV) および挿入/欠失 (INDEL) を抽出した。検出された変異の信頼性について、誤りの確率が 1 %以上であるものをフィルタリングした結果、700 万近くの SNV/INDEL を同定し、このうち半数は、遺伝子領域外の変異であった。遺伝子内でもイントロン領域に同定された変異は変異全体の 35 %程度で、遺伝子領域の上流および下流の遺伝子発現調節領域の変異は全体の数%に認められた。サイレント変異は 2 万 5 千個程度、ミスセンス変異は 1 万 5 千個程度同定された。遺伝子融合変異も 2 種検出された。変異の中で最も多かったのがチミンへの変異で、そのうちシトシンからの変異、C > T 変異が、全体の 65%近くを占めていた。

ゲノム欠失などのゲノム構造異常 (SV) は、Manta 等の SV caller を用いて解析しているが、すでに数十塩基の欠失で、肝腫瘍に特異的な欠失が認められた。図 1 に具体的な例を示したが、対応する肝臓組織の腫瘍部では、15 塩基の欠失がみとめられた。一方、非腫瘍部では欠失が認められず、当該遺伝子の片アレルに特異的な欠失が生じている事が明らかになった。ASMT 遺伝子は

脳で発現が認められる遺伝子で、肝腫瘍に直接関与している可能性は低いですが、同様の手法を応用する事により、腫瘍部でのゲノム変異シグネチャーを抽出するスキームが樹立され

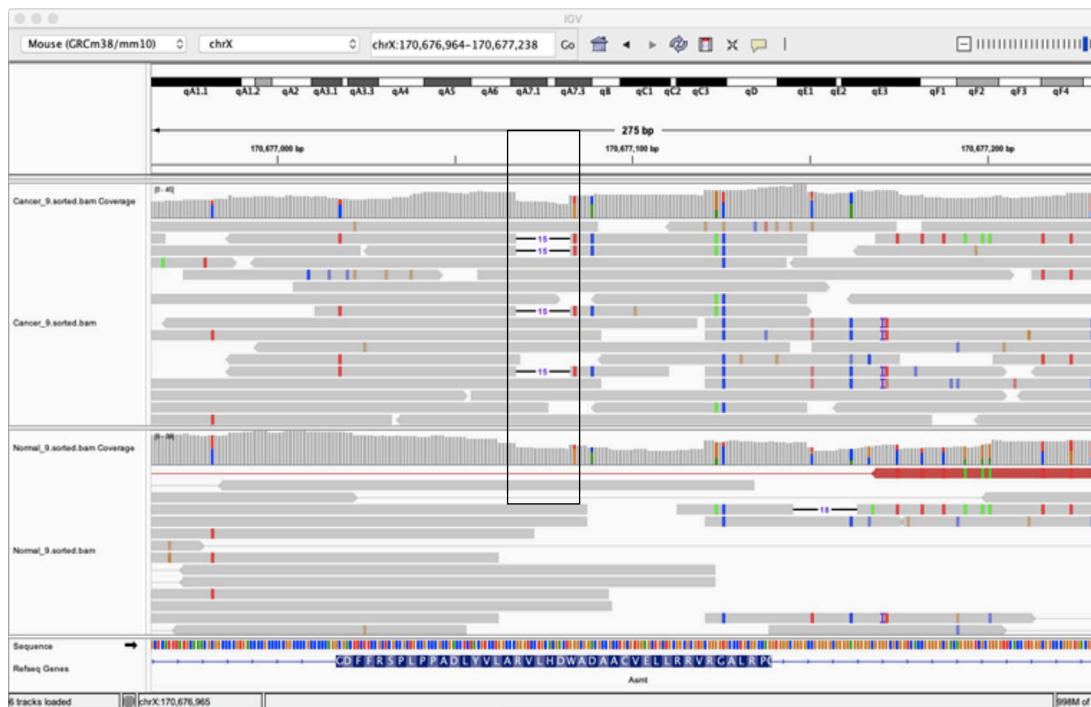


図1 腫瘍部で特異的に検出されたゲノム欠失

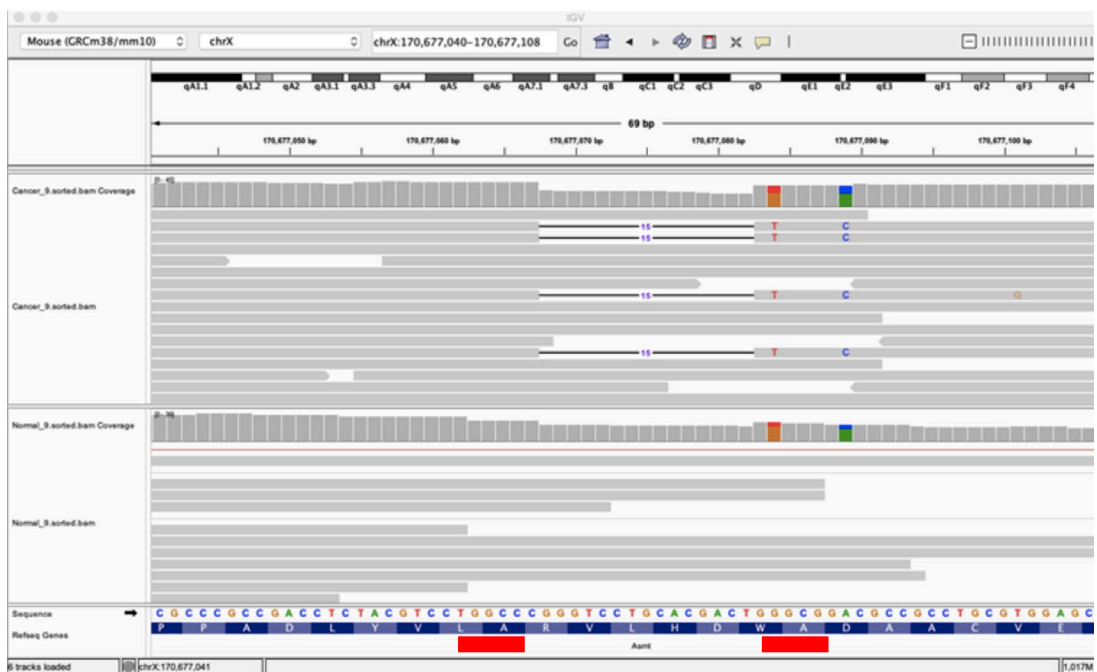


図2 腫瘍部で特異的に検出されたゲノム欠失周辺塩基配列

興味深い事に、欠失領域周辺の塩基配列を読み込むと（図2）、欠失領域上流と下流の近傍に

特異的な反復配列、GGC（赤太線）、が出現している事がわかり、誘発された DNA 二重鎖切断の修復経路との関係が考察できた。

研究項目 2：組織シグネチャー解析

肝腫瘍組織から採取したゲノム DNA におけるゲノム変異シグネチャー解析から寄与割合を算出する際には、腫瘍組織中の正常細胞の混在比が結果に大きな影響を及ぼす。このため、標本採取の際に同時に作成した固定組織標本から組織薄切切片を作成し、多重蛍光免疫染色法により、がん細胞とがん関連組織微小環境を構成するがん細胞以外の細胞を区別する手法の確立を行った。

具体的には、放射線照射により誘発された肝腫瘍を含む組織標本をホルマリン中で固定した後、パラフィン中に包埋し、薄切標本（厚さ 4 μm ）を作成して解析に供した。コーティングスライドガラス上に固定した薄切切片は、脱パラフィン処理を施した後に PBS 中に保管し、蛍光免疫染色を実施するまで冷蔵庫中で保存した。標本の抗体染色を行う前に、賦活化溶液中で、95 $^{\circ}\text{C}$ のウォーターバスに 30 分間加熱処理を行い、抗原の賦活化を実施した。冷却後に、5 %skim milk を含む TBS-T（0.5 % Tween-20 を含む TBS 緩衝液）に一次抗体を希釈して、標本切片と共に 37 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間反応させた。反応終了後、PBS で標本を十分に洗浄した後、TBS-T に希釈した対応する二次抗体を 37 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間反応させた。二次抗体には、AlexaFluor 標識抗体を用いた。二次抗体の反応終了後に、再び PBS を用いて十分に洗浄を行った後に、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の DAPI を含む 10 %グリセリン PBS 溶液中で標本を封入して冷蔵庫中に保存した。

作成した標本は蛍光顕微鏡下で観察して、染色度や抗体の特異性を判定し、抗体の有用性や反応条件の最適化を行った。組織標本染色の結果、肝臓標本中の腫瘍組織において、Cytokeratin-18 および、E-cadherin の特異的な共染色を確認した。これら分子の共染色発現は、複数の肝腫瘍を含む標本で確認され、腫瘍組織における染色の再現性を確認した。その他の一次抗体としては、組織内に浸潤する組織マクロファージを抗 Iba-1 抗体により、好中球を抗 Olfm4 抗体により、また、樹状細胞や T 細胞は抗 CD3 抗体により、B 細胞は抗 CD45R/B220 抗体により検出する事に成功し、炎症性細胞の腫瘍部への浸潤を可視化する事に成功した。しかしながら、これら炎症性細胞を対象にした解析では、腫瘍部への浸潤は顕著ではあるものの、腫瘍部領域のみを特異的に描画するにはやや不向きで、腫瘍細胞の占有率の評価には最適ではないと判断した。

一方、肝臓組織の微小環境は、肝臓の機能細胞である肝上皮細胞に加え、類洞を構成する類洞内皮細胞、さらに、微小血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞によって構成されている。そこで、類洞内皮細胞を抗 VE-cadherin 抗体により、微小血管内皮細胞を抗 CD31 抗体により、また、リンパ管内皮細胞を抗 LYVE-1 抗体により染色する条件を決定した。これらの抗体による組織染色の結果、腫瘍部と非腫瘍部において明確な差はなく、腫瘍部特異的な染色パターンは確認されなかった。

以上の検討から、腫瘍細胞の占有率を算出するための抗体としては、Cytokeratin-18 および、E-cadherin が有効である事がわかったため、画像解析ソフトである Image-J を用いて、DAPI に由来する楕円の青色蛍光シグナルを細胞核と指定し、その数を総細胞数として計測した。一方、肝腫瘍部で特異的な染色が見られた E-Cadherin 陽性細胞を、細胞辺縁の矩形染色パターンにより各々の細胞を認識させ、抗 E-cadherin 抗体により染色される細胞数を全細胞数で除して占有率を算出した。その結果、肝腫瘍組織における腫瘍細胞の占有率には、標本毎のばらつきが存在し、標本毎の占有率の算出が不可欠である事が明らかになった。

研究項目 3：放射線発がん実験

低線量放射線により誘発された肝腫瘍のゲノム変異シグニチャーの解析に供するために、放射線誘発肝腫瘍および自然発症肝腫瘍を採取するために、B6C3F1 雄マウスを用いた放射線発がん実験群を設定して、小児期の放射線照射を行うために、1 週齢において放射線照射 (^{137}Cs γ 線由来) を実施した。線量率は、0.1 Gy、1 Gy および 4 Gy で、線量率は 0.5 Gy/min である。照射を終了したマウスを再び飼育施設にもどし、生涯飼育を継続している。毎週の定期的な飼育観察および体重測定を継続している。令和 4 年 4 月 1 日現在、最も飼育日数が進んでいる 4 Gy 照射マウスで 35 週齢に達している。飼育途中の触診によるがんの発生は未だ認められていないが、症状の悪化が認められた 1 例で胸腺リンパ種が、また 2 例で B リンパ腫が認められた。これらのマウスについては、肝臓には異常が認められないため、正常肝組織のコントロールとして組織を凍結保存に供した。

若手研究：メチル化シグネチャーの解析

肝腫瘍凍結標本アーカイブから、肝細胞がんを含む組織標本を選び、同一個体の肝臓の別葉で、腫瘍を含まないものを非腫瘍部として用い、それぞれから QIAmp Fast DNA Tissue Kit によりゲノム DNA を抽出し、Qubit フルオロメーターにより濃度を測定した結果、各標本全てにおいて、トータル収量で 5 μg 程度の高分子 DNA を採取した。そこで、このうち、200 ng 程度を用いて、Zymo Research EZ DNA Methylation Gold Kit を用いて、バイサルファイト処理を行い、非メチル化シトシンをウラシルに変換し、Swift Bioscience Accel NGS Methyl-seq DNA Library Kit によりゲノムライブラリーを調製した。ゲノムライブラリーでは、ウラシルはアデニンと塩基対を形成してチミンに変換される事から、バイサルファイト処理により、シトシンからチミンへの変換が観察されなかったシトシンがメチル化シトシンとして特定される。そこで、調整されたライブラリーを Illumina 社製 NovaSeq 6000 によりシーケンスしメチル化部位の同定を行った。

まず、シーケンス産物を FastQC によりクオリティチェックを行った結果、クオリティスコアは少なくとも 35 以上であることがわかった。クオリティスコア 30 が、1,000 回のシーケンスで 1 回のエラーが発生するレベルである事から、行ったシーケンスが高クオリティである事を確認した。次に、Trim galore を用いて、アダプター配列、リード先頭あるいは後尾のクオリティス

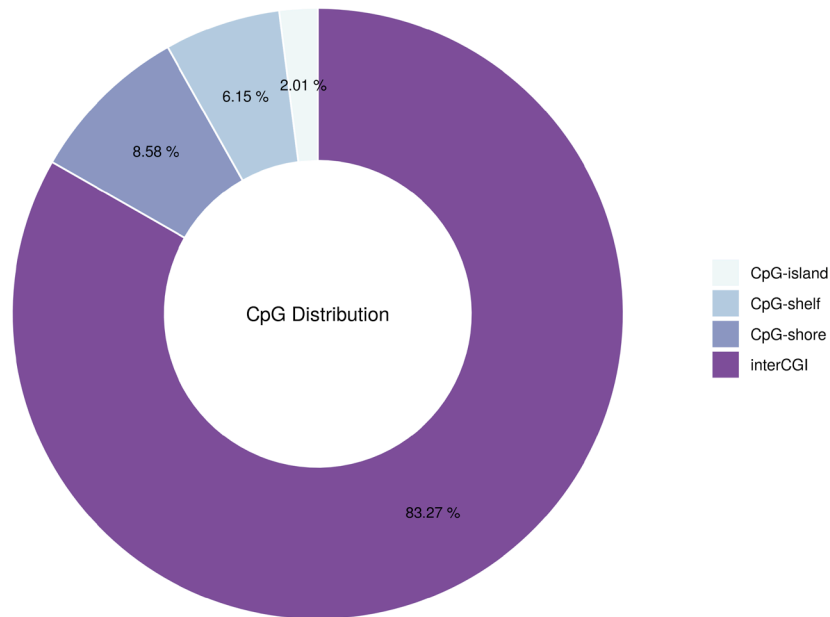


図 3 高メチル化 CpG の分布

コアが 20 未満の塩基等を除去、また、結果としてリードが 36 bp 未満になったリードの除去を行い、その結果、60%程度のマッピング率のリードを得た。トリミング後のシーケンスリードを、methylypy を用いてリファレンスゲノムへのマッピングを行った。リファレンスゲノムには C57BL/6J のゲノムを基盤とした GRCm38 を用いた。その結果、シーケンスリード数として、500 M~630 M reads が確保できた。次に、MethylKit を用いて、メチル化シトシンの抽出および特異的メチル化領域の抽出を行った。その結果、図 3 に示すように、大半のメチル化 CpG は、CpG island (200 塩基以上の領域で G : C 塩基対の含有率が 50 % 以上であるゲノム領域) 間のゲノム領域に存在する事が明らかになった。CpG island 周辺の 2 kb 程度の領域を CpG shore と定義するが、この領域のメチル化の割合が次に高く、CpG shore のさらに 2 kb の周辺領域を CpG shelf と定義するが、この領域の割合がそれに続いていた。最後に、CpG island 自体のメチル化の割合はこの分類の中で最も低かった。

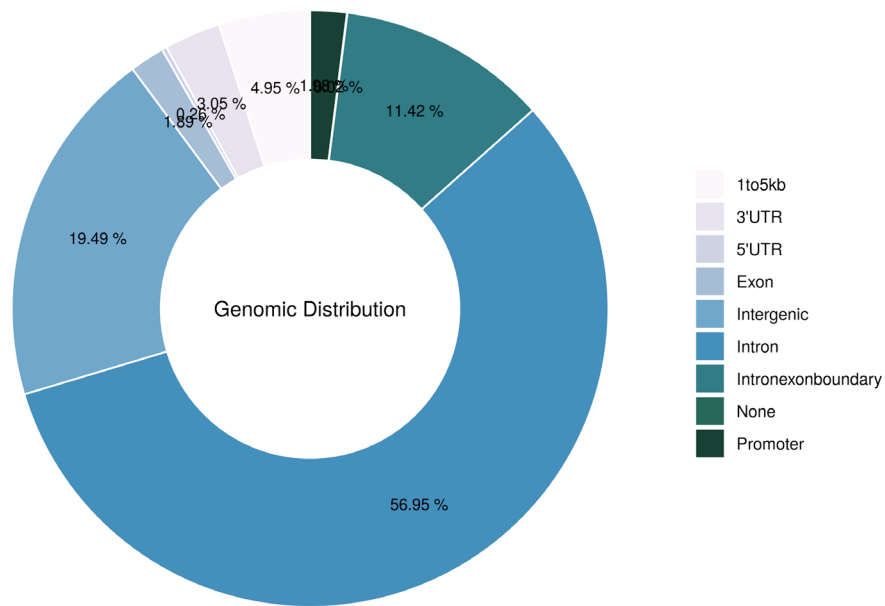


図4 高メチル化 CpG のゲノム内での分布

また、図4に示すように、ゲノム領域別のメチル化率の解析では、遺伝子領域内のイントロンのメチル化率が最も高く、高メチル化領域の半数以上が遺伝子領域内のイントロンに局在していた。次に高メチル化率の高い領域は、遺伝子が散在するゲノム領域内の遺伝子間の領域で、3'非翻訳領域 (UTR)、エクソンが続く。これに対し、5'UTR は高メチル化率が低く、最もメチル化率の低いのがプロモーター領域であることが明らかになった。

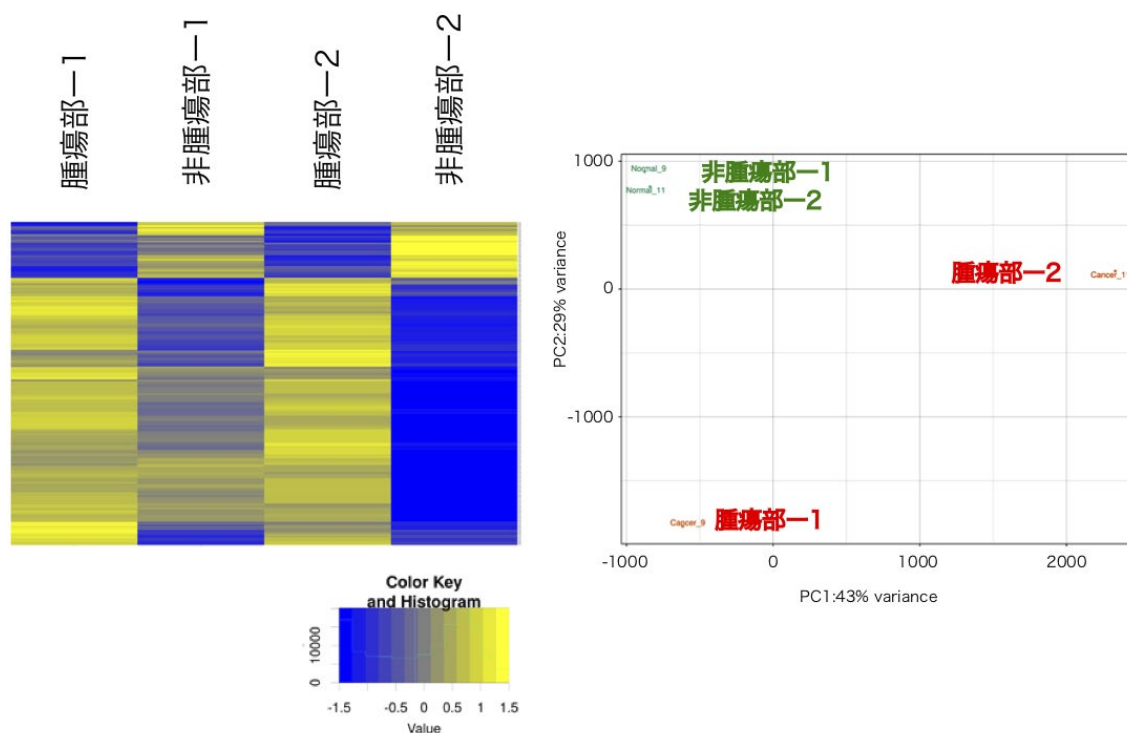


図5 メチル化率のヒートマップ（左）およびメチル化率による標本の主成分分析（右）
左図では、メチル化率の高い領域を黄色で、低い領域を青で示した。

また、同一標本から採取した腫瘍部と非腫瘍部のメチル化率の比較を領域毎に分けて比較したところ、図5左図のように、腫瘍部と非腫瘍部のメチル化の領域が明確に区別できる事が明らかになった。さらに、メチル化率による主成分分析を実施したところ、非腫瘍部はいずれも近傍にプロットされるのに対し、腫瘍部は、標本毎に、別々の位置にプロットされ、肝腫瘍の多様性が反映される結果となった。

IV 考察

研究項目1：ゲノム変異シグネチャー解析

肝腫瘍凍結標本アーカイブから、肝細胞がんを含む組織標本を選び、同一個体の肝臓の別葉で、腫瘍を含まないものを非腫瘍部として用い、それぞれから、ゲノムDNAを抽出し、200ng程度を用いてゲノムライブラリーを調製し、Illumina社製NovaSeq 6000により全ゲノムシーケンスを実施する実験フローを確立した。クオリティチェックにより、シーケンス産物が高クオリティである事を確認し、トリミング後でも97%以上のマッピング率の高クオリティリードが得られる事が確認され、変異シグネチャー解析に十分な品質のシーケンス産物の取得を可能にしたと結論できる。

次に、トリミング後のシーケンスリードを、レファレンスゲノムであるC57BL/6Jのゲノムを基盤としたGRCm38にマッピングした。重複リード除去後のシーケンスリード数は、500M~630M readsで、重複リード除去後のbamファイルに対して、samtoolsを用いて、一塩基置換(SNV)および挿入/欠失(INDEL)を抽出したところ、700万近くのSNV/INDELを同定し、変異シグネチャーに十分な数のSNV/INDELを取得できたと考える事ができる。興味深い事に、このうち半数は、

遺伝子領域外の変異であり、遺伝子内であってもイントロン領域に同定された変異は変異全体の35%程度で、これらの変異を足し合わせると、変異全体の90%以上の変異になる事がわかり、がん関連遺伝子だけでなく、これらのゲノム領域に同定される変異シグネチャーも解析の対象にする事も考える必要があると考えられる。一方、遺伝子コード領域における変異のうち、サイレント変異は2万5千個程度、ミスセンス変異は1万5千個程度同定された。遺伝子融合変異も2種検出され、これら変異遺伝子産物の機能のエンリッチメント解析によるクラスタリングにより、発がん関連遺伝子の変異シグネチャーの同定を可能にした。

これまで解明された変異の中で最も多かったのがチミンへの変異であったが、そのうちシトシンからの変異、C>T変異が、全体の65%近くを占めていた。C>T変異は、シトシンあるいは5-メチルシトシンの自然に起こる脱アミノ化により引き起こされる、自然点突然変異の代表的な変異シグネチャー（SBS1、クロック様シグネチャーと呼ばれる）で、今回の検討でも、腫瘍部でも非腫瘍部でも、共通して高頻度に検出される事がわかっており、これらの変異シグネチャーが発がん関連遺伝子に関わっていた際は、自然発がんと同じプロセスで誘発されたがんであると判断する事ができる。

さらに、ゲノム欠失などのゲノム構造異常（SV）に関しては、腫瘍部で、15塩基の欠失が認められ、非腫瘍部では欠失が認められないことから、がん細胞で当該遺伝子の片アレルに特異的に欠失が生じたことが明らかになった。当該遺伝子であるASMT遺伝子は、脳で発現が認められる遺伝子であることから肝腫瘍に直接関与している可能性は低いですが、同様の手法を応用する事により、腫瘍部でのゲノム変異シグネチャーを抽出するスキームが樹立されたといえる。興味深い事に、欠失領域周辺の塩基配列を読み込むと、欠失領域上流と下流の近傍に特異的な反復配列、GGC、が出現している事がわかり、誘発されたDNA二重鎖切断の修復に、マイクロホモロジーを介したalternative-非相同末端結合修復（a-NHEJ）が関与した可能性が考えられた。この変異シグネチャーは、COSMIC変異シグネチャーのID8に相当し、腫瘍部で放射線照射に関連して誘発された変異シグネチャーである可能性が高い。

以上の研究成果から、本研究項目で今年度設定したマイルストーンは全て達成し、次年度の研究計画に向けた準備が全て整備されたと結論できる。

研究項目2：組織シグネチャー解析

肝腫瘍組織から採取したゲノムDNAにおけるゲノム変異シグネチャー解析から寄与割合を算出する際には、腫瘍組織中の正常細胞の混在比が結果に大きな影響を及ぼす。このため、標本採取の際に同時に作成した固定組織標本から組織薄切切片を作成し、多重蛍光免疫染色法により、がん細胞とがん関連組織微小環境を構成するがん細胞以外の細胞を区別する手法の確立を行った。

様々な一次抗体を検討した結果、腫瘍細胞の占有率を算出するための抗体としては、Cytokeratin-18およびE-cadherinが有効である事をつきとめた。そこで、画像解析ソフトであるImage-Jを用いて、DAPIに由来する楕円の青色蛍光シグナルを細胞核と指定し、その数を総細胞数として計測した。一方、肝腫瘍部で特異的な染色が見られたE-Cadherin陽性細胞を、細胞辺縁の矩形染色パターンにより各々の細胞を認識させ、抗E-cadherin抗体により染色される細胞数を全細胞数で除して占有率を算出する評価系を確立した。その結果、肝腫瘍組織における腫瘍細胞の占有率には、標本毎の有意なばらつきが存在するため、標本毎に占有率の評価を行う必要性が明らかになった。

以上の研究成果から、本研究項目で今年度設定したマイルストーンは全て達成した。

研究項目 3：放射線発がん実験

低線量放射線により誘発された肝腫瘍のゲノム変異シグネチャーの解析に供するために、放射線誘発肝腫瘍および自然発症肝腫瘍を採取するために、B6C3F1 雄マウスを用いた放射線発がん実験群を設定して、小児期の放射線照射を行うために、1 週齢において放射線照射 (^{137}Cs 線由来) を実施した。線量率は、0.1 Gy、1 Gy および 4 Gy で、線量率は 0.5 Gy/min である。照射を終了したマウスを再び飼育施設にもどし、生涯飼育を継続している。毎週の定期的な飼育観察および体重測定を継続している。令和 4 年 4 月 1 日現在、最も飼育日数が進んでいる 4 Gy 照射マウスで 35 週齢に達している。飼育途中の触診によるがんの発生は未だ認められていないが、症状の悪化が認められた 1 例で胸腺リンパ種が、また 2 例で B リンパ腫が認められた。これらのマウスについては、肝臓には異常が認められないため、正常肝組織のコントロールとして組織を凍結保存に供し、本研究項目で今年度設定したマイルストーンは全て達成した。

若手研究：メチル化シグネチャーの解析

肝腫瘍凍結標本アーカイブから、肝細胞がんを含む組織標本を選び、同一個体の肝臓の別葉で、腫瘍を含まないものを非腫瘍部として用い、それぞれから QIAmp Fast DNA Tissue Kit によりゲノム DNA を抽出し、200 ng 程度を用いて、Zymo Research EZ DNA Methylation Gold Kit を用いて、バイサルファイト処理を行い、非メチル化シトシンをウラシルに変換し、調製したゲノムライブラリーを Illumina 社製 NovaSeq 6000 によりシーケンスしてメチル化部位の同定を行った。トリミング後のシーケンスリードを、methylpy を用いてリファレンスゲノム (C57BL/6J のゲノムを基盤とした GRCm38) にマッピングした結果、シーケンスリード数として、500M~630M reads が確保でき、今後の解析に十分なシーケンスリードを確保する系が確立できた。

次に、MethylKit を用いて、メチル化シトシンの抽出および特異的メチル化領域の抽出を行った結果、大半のメチル化 CpG は、CpG island 間のゲノム領域に存在する事が明らかになった。また、ゲノム領域別のメチル化率の解析では、遺伝子領域内のイントロンのメチル化率が最も高く、次いで 3' 非翻訳領域 (UTR)、エクソンが続いた。最もメチル化率の低いのがプロモーター領域であった。そこで、同一標本から採取した腫瘍部と非腫瘍部のメチル化率の比較を可能にするため、MethylKit により領域毎に分けてメチル化率の比較したところ、腫瘍部と非腫瘍部を明確に区別して描画する事が可能になった。さらに、メチル化率をもとに主成分分析を実施したところ、非腫瘍部のプロットは、いずれもほぼ同様の位置にプロットされるのに対し、腫瘍部は、標本毎に、別々の位置にプロットされ、肝腫瘍の属性に顕著な違いがあることが判明した。もともとがんは極めて多様性の高い細胞集団で、診断されるまでに多くのクローン進化をする事が最近の研究で明らかにされているが、本研究でもがんの多様性が反映される結果を得る事ができた。

以上の研究成果から、本研究項目で今年度設定したマイルストーンは全て達成し、次年度からのメチル化シグネチャー解析に着手するための予備実験は全て完了した。

V 結論

令和 3 年度には、発がん実験用のマウスの購入、および放射線照射を終了し、終生飼育を開始した。また、これまでの環境省『放射線の健康影響に関わる研究調査事業』で得られた動物実験発がんアーカイブから肝腫瘍を選別し、ゲノム DNA の抽出から変異シグネチャー解析までの解析系

の樹立に着手した。あわせて、がん細胞の占有率を推定に不可欠な、がん関連微小環境評価のための多重免疫染色法を確立した。若手研究者を活用した研究の加速化については、動物実験発がんアーカイブから選別した肝腫瘍を共有し、ゲノムDNAの抽出からメチル化シグネチャーの解析までの解析系を確立するための予備実験を完了した。

VI 次年度以降の計画

研究計画は3年間の計画であるが、2年目である令和4年度には、これまでの環境省『放射線の健康影響に関わる研究調査事業』で得られた動物実験発がんアーカイブを活用し、非照射コントロール群並びに放射線（3 Gy）誘発肝腫瘍からゲノムを抽出して、初年度に確立したゲノム変異シグネチャー解析技術によるシグネチャー解析を継続して実施する。また、固定組織標本における、がん細胞の占有率評価も継続すると共に、がん関連組織微小環境の解析手法の樹立を目指す。また、令和4年度後半には、初年度に照射を行った実験群に肝腫瘍の誘発が見込まれるため、誘発された肝腫瘍を採取し、組織標本の作成およびゲノムDNAの調製を順次行い、ゲノム変異シグネチャー解析に供して解析を実施する。また、若手研究者による研究計画では、初年度に予備実験を終了した手法により、肝腫瘍凍結標本から採取したゲノムDNAを用いて、放射線特異的なメチル化シグネチャーの抽出と放射線特異的メチル化シグネチャーによる発がんへの放射線寄与割合の評価に着手する。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

- 1) Kawamura K Suzuki K Mitsutake N. A simple and robust real-time quantitative PCR method for the detection of radiation-induced multiple exon deletions of the human HPRT gene, *radiat Res* 2021; 196: doi: 10.1667/RADE-21-00047.1.

引用文献

なし

Elucidation of mechanism and contribution of low-dose radiation to carcinogenesis using mutation signature analysis

Keiji Suzuki, Kasumi Kawamura

Department of Radiation and Life Sciences, Nagasaki University Atomic Bomb Disease Institute

Keywords: low-dose radiation, carcinogenesis, mutation signature, methylation

Abstract

After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident in 2011, much attention has been paid for the health risks associated with annual low-dose radiation exposure. The Health Management Survey governed by the Fukushima prefecture has already reported that probable radiation dose delivered to children is sufficiently low not to cause any noticeable delayed effects, although there is still anxiety about cancer risk from radiation exposure to low-dose at low-dose rate. Since we have applied the LNT model from the radiation protection point of view, even low-dose at low-dose rate radiation is estimated to have cancer risk. However, considering that cancer development is a multistep process, natural mutation processes should be involved even in radiation-induced cancer. Theoretically, if radiation dose is lower, the contribution of radiation to the mutagenic process of cancer development is lower. If the dose rate is lower, the contribution should be much lower, indicating that the fraction of radiation contribution to mutagenic cancer process must be the one that should take into consideration, but we currently have no way to determine it. Therefore, we proposed the current project to establish the scientific framework to estimate contribution of radiation exposure to individual cancer by using mutation signature analysis.

In order to discriminate contribution of radiation exposure we have applied COSMIC mutational signatures, which classified several mutation signatures by their etiology. For example, the single base signature 1 (SBS1) is a well-known mutation signature caused by spontaneous cytosine deamination. Insertion/deletion (ID) signature is one of the COSMIC signatures, and particularly ID8 is the one associated with DSB repair, so that we have focused on the fraction of ID8 signature among mutations detected in cancer-related genes in radiation-induced mouse liver cancers. The project also plans to examine methylation signature associated with radiation exposure. We currently succeeded in establishing the experimental systems and identified cancer-specific signatures.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	被ばくの分子指標を用いた低線量・低線量率放射線によるがんリスクの直接評価
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	臺野 和広	量子科学技術研究開発機構・研究統括
若手研究の活用状況	鈴木 健之	量子科学技術研究開発機構・研究員

研究要旨	<p>原爆被爆者や医療放射線に被ばくした集団の疫学調査から、放射線の被ばく量に比例してがんリスクが上昇することが示されている。しかしながら、低線量や低線量率の被ばくではがんの発生率が低いために正確な発がんのリスクは解明されていない。</p> <p>本研究では、放射線発がん実験で収集された動物腫瘍について次世代シーケンサーによるゲノム解析を行い、低線量・低線量率被ばくによるがんリスクを直接評価することが出来る分子指標を同定することを計画した。本年度は、非照射群及び、低線量率（6 mGy/時）、高線量率（30 Gy/時）照射群（総線量 0.2～4 Gy）に生じたマウス肺病変の病理診断を行い、肺癌からゲノム DNA の抽出を開始するとともに、予備的データではあるが、肺癌発生に線量率効果が見られることを明らかにした。また、非照射群、低線量率（3～60 mGy/時）、高線量率（30 Gy/時）照射群（総線量 4 Gy）に生じたラット乳癌からゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーによる解析を開始した。</p> <p>さらに、消化管腫瘍のモデルマウスを作出し、非照射群、低線量率（6 mGy/時）、高線量率（30 Gy/時）照射群（総線量 2 Gy）を設定、腫瘍の収集を開始した。計画通り研究が進捗しており、今後被ばくの分子指標に関する情報が得られると期待される。</p>
キーワード	低線量、低線量率、がん、ゲノム、分子指標

I 研究目的

低線量の放射線被ばくによる発がんリスクは、喫煙等の生活習慣要因によるリスクと比べて圧倒的に小さいため、バイアスが問題となりやすい疫学的手法によって正確に評価することは困難である。これまで、主任研究者の所属研究部では、脳腫瘍を自然に発症する遺伝子改変モデルマウス (*Ptch1*^{+/−}マウス) においてゲノム異常 (介在型染色体欠失) を指標として被ばくに起因するがんを自然に発生したものから鋭敏に識別できることを利用し、低線量率被ばく (5.4 mGy/時) では高線量率被ばく (32 Gy/時) に比べ、同じ総線量であっても被ばくに起因するがんのリスクが小さくなること、さらに、線量率が一定以下 (1.1 mGy/時) になるとそのリスクが非被ばく群と区別できなくなることを明らかにしてきた¹⁾。さらに、乳がんのモデルでは、線量率をそれ以下に下げると乳がんリスクがほとんど増加しない「しきい値」が 24 mGy/時と 60 mGy/時の間にあることを確認している²⁾。このように、放射線リスク評価のゴールドスタンダードになっている原爆被爆者の線量率 (10⁶ Gy/時程度以上) より低く、実験を行うのは困難であるが福島で問題になりうる線量率 (20 mGy/年、すなわち 2 μGy/時) より高い線量率において、リスク評価の観点で意味のある線量率効果が観察されることから、5~60 mGy/時程度の線量率で誘発された腫瘍を調べることに意味があると考える。

本研究は、主任研究者らがこれまでに実施してきた放射線発がん実験によって収集された動物腫瘍のうち、放射線発がん感受性の高い臓器のがん (肺がん、乳がん、消化管がん) について、非照射群及び、低線量率 (3 mGy/時~60 mGy/時)、高線量率 (30 Gy/時) の放射線照射群に生じた腫瘍のゲノム解析を行うことで被ばくの分子指標を同定し、低線量・低線量率被ばくによるリスクの直接評価を目指す。

原発事故後、周辺住民が抱える放射線による健康不安は、がんの発生であり、「平成26年福島第一原子力発電所事故に伴う住民の健康管理のあり方に関する専門家会議の中間取りまとめ」(環境省) においても、被ばくによる影響は主にがんについて検討する必要性が示されている。本研究により、低線量・低線量率の被ばくによるがんリスクの予測や、動物実験データのヒトリスク評価への外挿の信頼性向上のための基礎情報が得られることが期待される。これらの成果は、これまでただ「わからない」とされることの多かった低線量・低線量率被ばくのがんリスクを科学的に明らかにする新しい原理を示すものであるため、住民の健康不安の解消に役立つ情報となる。

II 研究方法

1. マウス肺腫瘍の病理解析とゲノム DNA の抽出

主任研究者の所属研究部において放射線誘発がんのアーカイブとして整理、保存してきたアーカイブ腫瘍³⁾のうち肺病変の病理解析を行い、非照射群及び、低線量率 (6 mGy/時)、高線量率 (30 Gy/時) 放射線照射群 (総線量 200 mGy から 4 Gy の γ 線照射群) に発生した悪性腫瘍の病理診断を行った (肺腫瘍の解析は、若手研究者が中心になって実施した)。その後、肺癌の発生率を算出すると共に、生存解析及び、ハザード解析によりリスク解析を行った。その後、病理組織像などの情報をもとに、ゲノム解析に使用する肺癌検体の選出を行った。

2. ラット乳癌のゲノム DNA 抽出と次世代シーケンシング解析

非照射群及び、低線量率（3 mGy/時～60 mGy/時）、高線量率（30 Gy/時）放射線照射群（総線量 4 Gyのγ線照射群）に発生したラット乳癌及び、同一個体の正常非癌部乳腺組織からゲノムDNAを抽出し、分解のないことや2本鎖DNAの純度が十分であることを確認した。その後、PCR-free法によりDNAライブラリーを作製し、次世代シーケンシングを行い、ゲノム配列のデータを取得した。その後、配列データの情報解析を行い、塩基置換や短い塩基の欠失・挿入、DNAコピー数異常、染色体欠失等のゲノム構造異常の検出を開始した。

3. 消化管腫瘍モデルマウスを用いた発がん実験の設定と腫瘍サンプルの収集

雄 C57BL/6J *Apc*^{Min/+}マウスと雌 C3H マウスを交配させることにより、消化管腫瘍のモデルマウス C3B6F1 *Apc*^{Min/+}を作成し、非照射群及び、低線量率（6 mGy/時）、高線量（30 Gy/時）放射線実験群（総線量 2 Gy の γ線照射群、各群 10 匹）を設定した。30 週齢時にマウスの解剖を行い、各群に生じた腫瘍（小腸及び、大腸腫瘍）のサンプルを収集し、病理組織解析及び、ゲノム DNA の抽出を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究計画において使用する試料に関わる動物実験は、動物愛護法ならびに量子科学技術研究開発機構の「動物実験等実施に関する規程」「実験動物取扱者の健康管理等に関する基準」及び「実験動物の衛生管理等に関する基準」を遵守し、「動物実験委員会」承認のもとに実施した。

III 研究結果

1. 肺腫瘍の病理解析とゲノム DNA の抽出

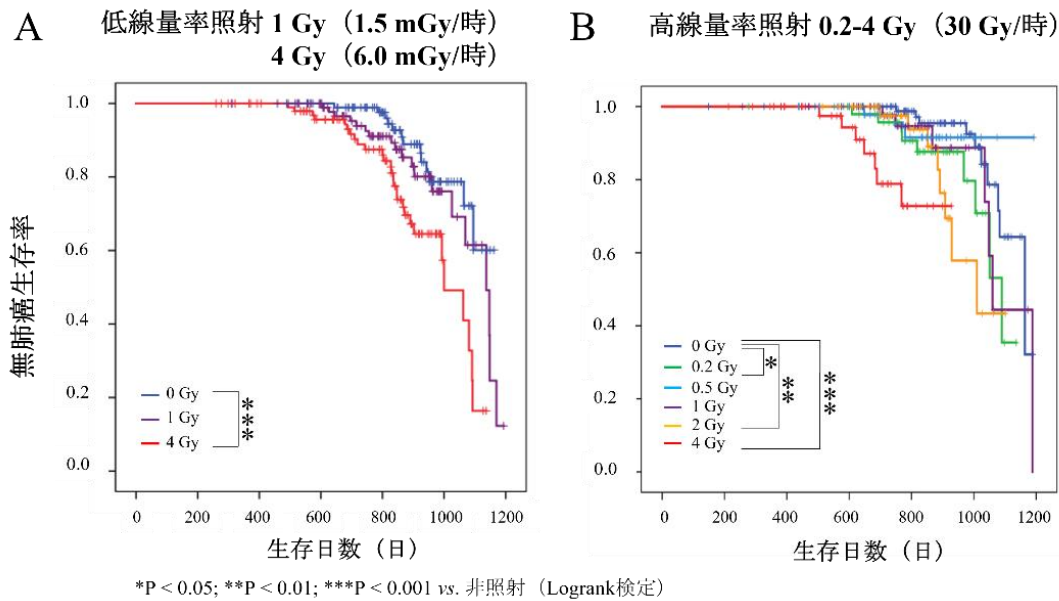
放射線発がん実験アーカイブ腫瘍のうち、非照射群及び、低線量率（6 mGy/時）、高線量率（30 Gy/時）放射線照射群に発生したマウス肺病変の病理診断を行った。病理学者による確定診断前の予備的データとして、肺癌の発生率を調べた結果、高線量率照射群に生じた肺癌の数が、低線量率照射群よりも少ないという結果が得られた（表III-1）。

表III-1 低線量率および高線量率照射マウスにおける肺がんの発生率

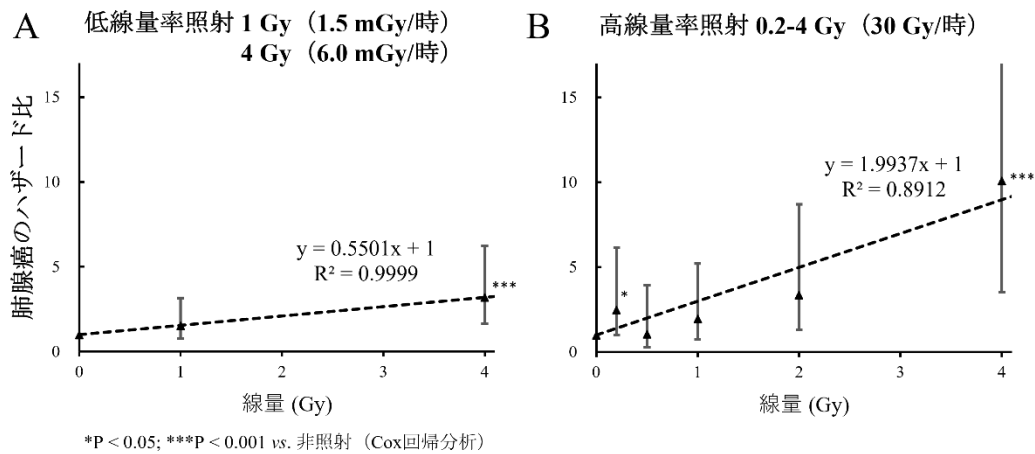
実験群	総線量 (Gy)	線量率 (毎時)	マウスの匹数	腺腫の発生数 (%)	腺癌の発生数 (%)	平均寿命 (日)
低線量率照射実験						
非照射	0	0 Gy	100	14 (14.0)	13 (13.0)	858
γ線	1	1.5 mGy	100	11 (11.0)	19 (19.0)	812
	4	6.0 mGy	103	14 (13.6)	28 (27.2)	768
高線量率照射実験						
非照射	0	0 Gy	111	14 (12.6)	10 (9.0)	850
γ線	0.2	30 Gy	51	5 (9.8)	9 (17.6)	853
	0.5	30 Gy	50	3 (6.0)	3 (6.0)	816
	1	30 Gy	50	3 (6.0)	7 (14.0)	809
	2	30 Gy	51	3 (5.9)	8 (15.7)	802
	4	30 Gy	50	1 (2.0)	7 (14.0)	635

一方、肺がん発生による生存解析及び、ハザード解析を行った結果、総線量 4 Gy での比較では、低線量率照射群の肺がん発生時期が、高線量照射群に比べて遅くなることが分かった（図III-1）。また、低線量率照射による肺腺癌発生の単位線量あたりのハザード比は、高線量率照射の 4 分の

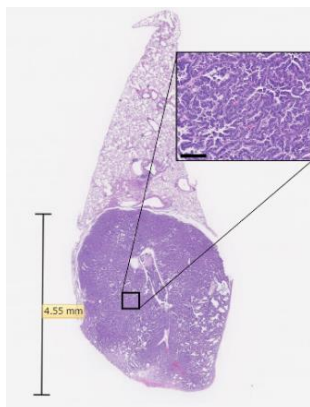
1 程度になり、肺がんの発生に線量率効果が見られることが明らかになった (図III-2)。また、病理組織像などの情報をもとに、次世代シーケンシングによるゲノム解析に使用する肺癌検体の



図III-1 低線量率および高線量率照射マウスにおける無肺がん生存率の解析 (A) 低線量率照射群、(B) 高線量率照射群



図III-2 低線量率および高線量率照射マウスにおける肺がんのハザード解析 (A) 低線量率照射群、(B) 高線量率照射群

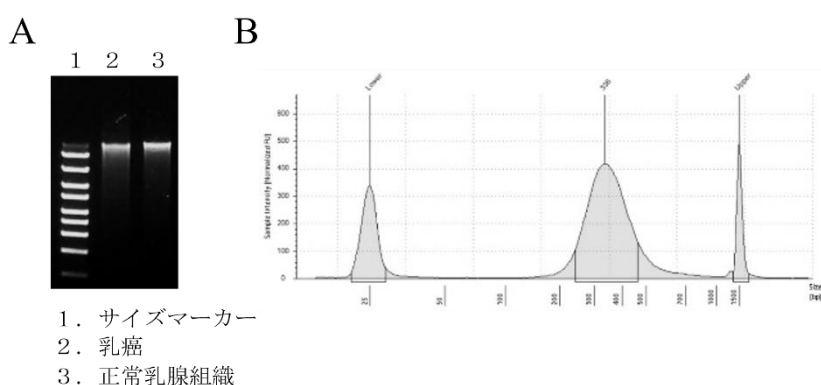


図III-3 マウス肺がんの病理組織像
拡大像、スケールバー、100 μm

選出を行った (図III-3)。

2. 乳癌のゲノム DNA 抽出と次世代シーケンシング解析

非照射群に生じた自然発症乳癌3検体、低線量率 (3~60 mGy/時) 照射群に生じた乳癌9検体、高線量率 (30 Gy/時) 照射群に生じたラット乳癌3検体及び、同一個体の正常非癌部乳腺組織から抽出したゲノムDNAを材料にDNAライブラリーを作製した (図III-4)。次いで、次世代シーケンシングを行い、乳癌では、1検体当たり平均168.1ギガ塩基 (シーケンスカバレッジ56.0x)、対応する正常乳腺組織では平均103.7 ギガ塩基 (シーケンスカバレッジ34.6x) と、予定していた量の配列データを取得することに成功した (表III-2)。取得した配列データの情報解析により、塩基置換や短い塩基の欠失・挿入、DNAコピー数異常、染色体欠失等のゲノム構造異常の抽出と、それらの頻度や特徴に関する解析を開始した。



図III-4 ラット乳がんゲノム DNA の抽出と DNA ライブラリーの作製

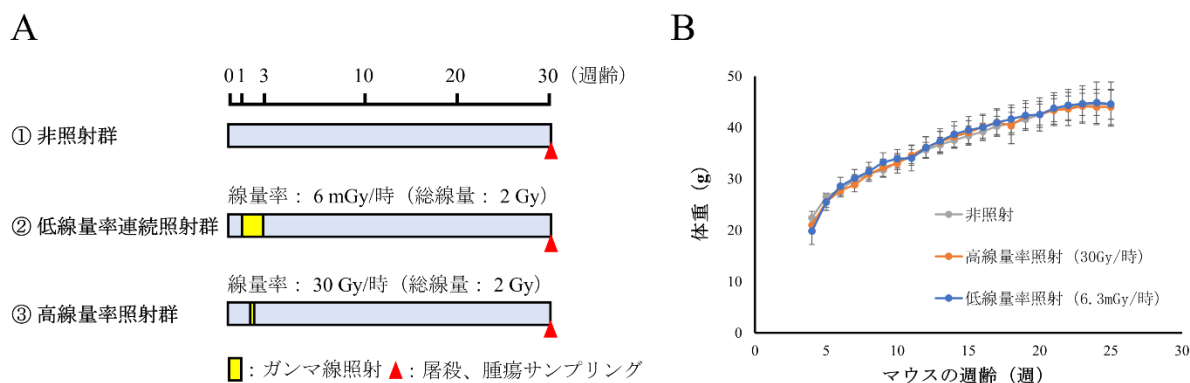
- (A) ラット乳癌及び、正常乳腺組織から抽出したゲノム DNA の電気泳動像、
 (B) 作製した DNA ライブラリーの電気泳動データ

表III-2 次世代シーケンシングにより取得したゲノム配列データ

検体	線量率 (mGy/時)	総線量 (Gy)	乳癌		正常乳腺組織	
			リード数	データ量 (Mbases)	リード数	データ量 (Mbases)
1	0	0	1,115,394,380	167,309	722,346,896	108,352
2	0	0	1,113,425,292	167,014	702,314,206	105,347
3	0	0	1,106,385,786	165,958	683,371,354	102,506
4	3	4	1,126,435,438	168,965	663,564,180	99,535
5	12	4	1,111,868,412	166,780	680,961,980	102,144
6	12	4	1,098,818,328	164,823	712,303,006	106,845
7	24	4	1,098,287,980	164,743	690,806,348	103,621
8	24	4	1,107,806,918	166,171	683,264,748	102,490
9	24	4	1,146,408,274	171,961	701,274,324	105,191
10	60	4	1,153,505,680	173,026	655,935,910	98,390
11	60	4	1,110,353,994	166,553	651,752,472	97,763
12	60	4	1,100,398,768	165,060	681,130,296	102,170
13	30000	4	1,109,347,674	166,402	696,734,202	104,510
14	30000	4	1,113,508,592	167,026	682,328,524	102,349
15	30000	4	1,178,776,354	176,816	721,787,672	108,268

3. 消化管腫瘍モデルマウスを用いた発がん実験の設定と腫瘍サンプルの収集

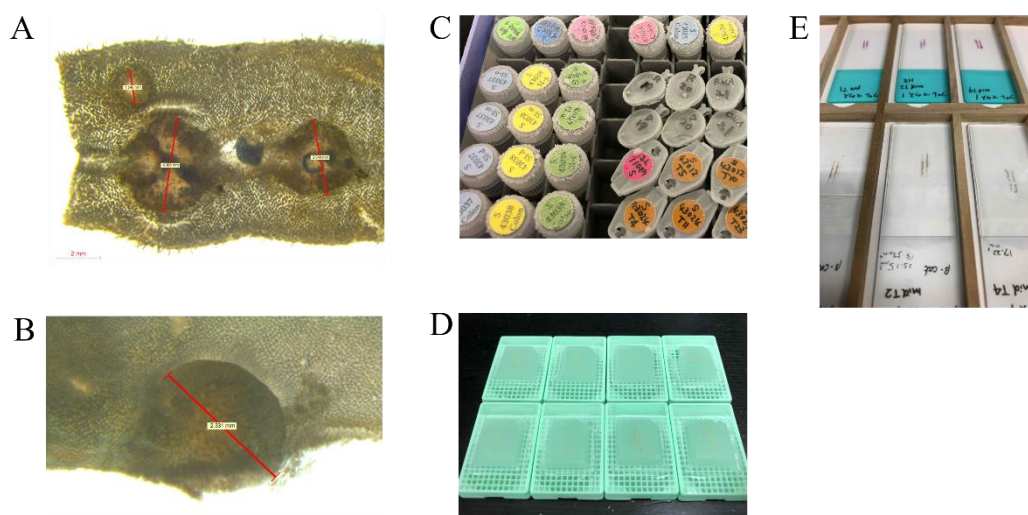
消化管腫瘍のモデルであるC3B6F1 *Apc^{Min/+}*マウスを作出し、非照射群、低線量率（6 mGy/時）、高線量率（30 Gy/時）放射線照射群を設定し、マウスの飼育観察及び、体重の変化を測定した（図III-5）。照射による体重の変化は観察されなかった。



表III-5 消化管腫瘍モデルマウスを用いた発がん実験の設定

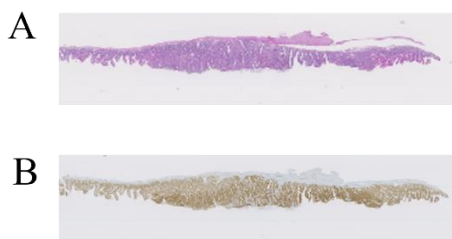
(A) 消化管腫瘍モデルマウスを用いた発がん実験概要、(B) マウスの体重変化

30週齢時にマウスの解剖を行い、各群に生じた腫瘍（小腸腫瘍及び、大腸腫瘍）サンプルを収集した（図III-6）。また、腫瘍の病理組織解析を開始し、ヘマトキシリン・エオジン（Hematoxylin Eosin, HE）染色像や免疫染色によるβ-カテニン陽性腫瘍細胞の確認を行い、悪性腫瘍の診断を行った（図III-7）。悪性と診断された腫瘍からゲノムDNAの抽出を開始した。



表III-6 消化管腫瘍検体の収集

(A) 消化管腫瘍モデルマウスに生じた小腸腫瘍のマクロ像、(B) 大腸腫瘍のマクロ像、(C) 腫瘍の新鮮凍結組織、(D) パラフィンブロック標本、(E) 病理組織標本



図III-7 消化管腫瘍の病理組織染色像
(A) 小腸腫瘍病理組織標本の HE 染色像、(B) β -カテニン染色像

IV 考察

マウスを用いた肺がんの解析では、高線量率照射群における肺がんの発生数が、低線量率照射群と比べ少ないという結果が得られた。この理由として、肺がんは、他のがんと比べ発症までの期間が長いことから、高線量率照射群では他のがんの発症により早期に死亡する個体が多くなり、肺がんの発生数が少なくなったと考えられた。このようなケースでは、ハザード解析のような癌発生による生存期間を考慮した解析が、がんリスクの推定に有効であると考えられた。

V 結論

マウスに生じた肺がんにおいて、低線量率の放射線被ばくでは、高線量率の被ばくに比べ、がんリスクが小さくなる線量率効果の存在が示唆された。また、乳がんの全ゲノム解析を開始し、肺がん、消化管腫瘍については、ゲノム解析のための材料の取得が順調に進んだ。

VI 次年度以降の計画

放射線発がん実験で得られた動物腫瘍（肺がん、乳がん、消化管腫瘍）の次世代シーケンシングによる全ゲノム解析を継続する。非照射群に発生した自然発症腫瘍のデータとの比較を行い、被ばくに起因する腫瘍に見られるゲノム異常の特徴（原因遺伝子変異、突然変異パターン、染色体欠失等のゲノム構造異常など）を明らかにし、被ばくの分子指標を抽出する。また、公共データベースに登録されたヒトがんゲノム情報をもとに、動物腫瘍から得られたデータとの類似性を評価する。さらに、発がんの数理モデル構築に有用な遺伝子変異等のパラメーターの抽出や、双方に共通する発がんメカニズム、対応するがんの亜型などを明らかにし、ヒトへの外挿の可能性を検討する。若手研究者の協力により、ゲノム解析により同定された被ばくの分子指標（遺伝子変異など）について、被ばく線量の異なる検体を追加し、線量依存性を明らかにする。また、前がん段階にある病変や良性腫瘍を用いて、同定された分子指標の検出を行い、いつ、どの細胞において、遺伝子変異を持った変異細胞が生じるのかを明らかにするとともに、エピゲノム異常や炎症、細胞老化といった癌微小環境の変化にも注目する。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

ア) 学会発表等

- 1) Suzuki K, Daino K., Morioka T., *et al.* Lung cancer risk in mice after low-dose-rate irradiation. 日本放射線影響学会第64回大会

イ) 受賞

- 1) 日本放射線影響学会第 64 回大会・優秀演題発表賞、受賞者、鈴木 健之

引用文献

- 1) Tsuruoka C, Blyth JB, Morioka T., *et al.* Sensitive Detection of Radiation-Induced Medulloblastomas after Acute or Protracted Gamma-Ray Exposures in Ptch1 Heterozygous Mice Using a Radiation-Specific Molecular Signature. *Radiat Res.*, 186(4):407-414, 2016.
- 2) Imaoka T, Nishimura M, Daino K., *et al.* Prominent Dose-Rate Effect and Its Age Dependence of Rat Mammary Carcinogenesis Induced by Continuous Gamma-Ray Exposure. *Radiat Res.*, 191(3):245-254, 2019.
- 3) Morioka T, Blyth JB, Imaoka T., *et al.* Establishing the Japan-Store house of animal radiobiology experiments (J-SHARE), a large-scale necropsy and histopathology archive providing international access to important radiobiology data. *Int J Radiat Biol.*, 95(10):1372-1377, 2019.

Cancer Risk Assessment from Low-Dose and Low-Dose-Rate Radiation Using Molecular Signatures of Radiation Exposure

Kazuhiro Daino

Department of Radiation Effects Research, National Institute of Radiological Sciences
National Institutes for Quantum Science and Technology

Keywords: low-dose; low-dose-rate; cancer; genome; molecular signatures

Abstract

Epidemiological studies on atomic bomb survivors and patients who have undergone radiotherapy have established that ionizing radiation is a risk factor for cancer. However, the exact risk of cancer induction by low-dose and low-dose-rate radiation has not been elucidated due to the low incidence of cancer.

This study aimed to identify molecular signatures that distinguish radiation-induced cancers from spontaneously developed cases by conducting whole-genome sequencing of animal tumors, including lung, breast, and intestinal tumors, from radiation carcinogenesis experiments. Whole-genome sequencing was performed using genomic DNAs extracted from mammary carcinomas developed in non-irradiated and 4 Gy of γ -irradiated rats at low-dose-rate (3-60 mGy/hour) or high-dose-rate (30 Gy/hour). For lung tumor, we initially performed pathological diagnosis of lung lesions developed in non-irradiated and a total of 0.2-4 Gy of γ -irradiated mice at low-dose-rate (6 mGy/hour) or high-dose-rate (30 Gy/hour). As preliminary data, dose-rate effect was observed for lung adenocarcinoma. In addition, *Apc*^{Min/+} mice were non-irradiated or 2 Gy of γ -irradiated at low-dose-rate (6 mGy/hour) or high-dose-rate (30 Gy/hour) to obtain intestinal tumors. To perform whole-genome sequencing of these tumors, genomic DNA extraction from lung and intestinal carcinomas is currently in progress.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	放射線による“ゲノム不安定性・がん”のリスク上昇メカニズムと、リスク診断法・制御法の研究
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	吉岡研一	国立がん研究センター研究所・ゲノム安定性制御研究ユニット・ユニット長
分担研究者	益谷美都子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・分子標的医学分野・教授

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	田代聡	広島大学・原爆放射線医学研究所・研究所長・教授
研究協力者	間野博行	国立がん研究センター研究所・研究所長
研究参加者	松野悠介	国立がん研究センター・研修生
研究参加者	鈴木真扶果	国立がん研究センター・研修生

研究要旨	放射線ばく露は、がんのリスク要因である。我々は、放射線照射された細胞では、『直接に生じた DNA 二重鎖切断 (DSB) が修復された後に、複製ストレスに伴う DSB が蓄積する』ことを見出した。さらに、“複製ストレスに伴う DSB”がゲノム不安定性の引き金となること、ゲノム不安定性が“変異細胞のクローン進化”を誘導することなどの知見を合わせて鑑み、『放射線で誘導される“複製ストレスに伴う DSB”がゲノム不安定性のリスク要因となるため、変異、クローン進化、がん化のリスクが上昇している』と考えるに至った。疑問なのは、放射線照射された細胞が、『どの様にしてゲノム不安定性リスクの高い細胞状態（即ち、複製ストレスに伴う DSB が蓄積し、修復され難い状態）に陥るのか』ということである。そこで本研究では、まず、放射線照射後に陥る“ゲノム不安定性リスクの高い細胞状態”を特定し、その誘導メカニズムの解明を目指す。また、このリスクは“ゲノム安定性の保持”によって解消されることから、論理的に“放射線ばく露に伴うがんのリスクは、ゲノム安定性の保持によって抑制可能である”と考えられることは重要な点である。そこで最終的には、ゲノム安定性の保持・制御メカニズムを明確にし、“放射線発がんリスクの診断法・抑制法の創出”を目指す。
キーワード	ゲノム不安定性、DNA 二重鎖切断、クローン進化、DNA 修復、がん

I 研究目的

〈背景〉 放射線ばく露は、がんのリスク要因である。放射線ばく露によって様々なタイプの DNA 損傷の誘導が確認されているが、これまで、『どのタイプの損傷が、どの様に発がんリスクに影響しているのか』は、明確でなかった。最近我々は、『修復され難い DSB は複製ストレスに伴って誘導され（広い線量率域で出現）、これがゲノム不安定性（及び、これに伴うクローン進化）のリスク要因になっている』ことを見出した（Matsuno et al., 2021）。しかし、疑問なのは、放射線照射された細胞で、『どの様にゲノム不安定性の高リスク状態（即ち、複製ストレスに伴う DSB が蓄積しやすい状態）に陥ってしまうのか』という点である。

〈目的〉 本研究では、高リスク状態の細胞で誘導され得る“ゲノム安定性の保持・制御メカニズム”を解明し、最終的に、放射線リスクの診断法・抑制法の創出を最終ゴールとする。具体的には、超高解像共焦点顕微鏡とNGSの解析によって高リスクのクロマチン状態を特定し、その誘導メカニズムを解明することを目指す。さらに、放射線によって生じた“ゲノム不安定性リスクの解消”に資する“ゲノムスタビライザー”を用い、その制御メカニズムの解明を目的としている。また、ゲノムスタビライザーの効果の検証も目的とする。最終的には、作用機序の明確な放射線発がんに対する“がん予防薬”の創出を目的とする。環境保健行政に対しては、放射線発がんの新規概念の創出、放射線発がんのリスク抑制法の創出、放射線発がんのリスク診断法の創出、に対しての貢献を目的としている。

II 研究方法

細胞培養と放射線照射によるゲノム不安定性の高リスク状態の誘導

解析に用いる細胞は、過去の研究において“ゲノム不安定性の高リスク状態誘導”を確認したマウス胎仔線維芽細胞（MEF）とし、3T3 培養法によって細胞培養を行った（Matsuno et al., 2019）。初代培養から継代し、パッセージ 3 あるいは 4 の段階のものを用いてすべての解析を実施した。

放射線ばく露による“ゲノム不安定性の高リスク状態”を誘導するためには、¹³⁷Cs の Gammacell 40 Exactor（Best Theratronics）を用い、1Gy を照射した。以前の解析で明確にした 24 時間後に現れる“ゲノム不安定性の高リスク状態”を指標として、照射前の状態と比較することで、放射線ばく露の影響を解析した。また、ゲノムスタビライザーの影響は、放射線照射の折に、培養液中に同時に投与することで実施した。

免疫染色による細胞のイメージング解析

細胞は、0.1% TritonX100/PBS を含む4%パラホルムアミドで固定し、0.3% TritonX100と2%ゴート血清を含むPBSでブロックした後に、一次抗体、二次抗体を反応させ、共焦点レーザー顕微鏡によって観察した。顕微鏡は、Olympus FV10i、Olympus FV3000、Leica SP8を用いた。このとき、抗体はγH2AX（9718, Cell Signaling Technology）、53BP1（PC712-100ULCN, Merck）などを用いた。また、TAMRA標識のFACTOR-Xは合成品を作成した（Cosmobio）。

次世代シーケンサー解析

ChIP-seq解析はCUT&RUNキット（Cell Signaling）のプロトコールに従ってサンプルを準備し、ATAC-seq解析はATAC-seq Kit（Active motif）のプロトコールに従ってサンプルを準備し

た。得られたDNAは、MiiinION Mk1C（オックスフォードナノポアテクノロジー社）によって解析した。

倫理面への配慮

本研究プロジェクトにおける動物実験の実施にあたっては、「動物の愛護及び管理に関する法律」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守した。また、「所属研究機関における動物実験に関する指針」に従い、事前に動物実験倫理委員会に計画書を提出し、機関長の実施承認を得た。実際の実験においては、適切な人道的エンドポイントを見極め、動物の苦痛を軽減するよう細心の注意を払うとともに、使用する動物数を最小限に留めるなど、動物の愛護に十分配慮して行った。また、遺伝子組換え実験については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等、遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める法令に則り、機関承認（長崎大学）を得た後に実施した。

本研究には遺伝子組換え実験が含まれる。遺伝子組換え実験については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等、遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める法令に則り、機関承認（国立がん研究センター）を得た後に、ルールを遵守しつつ実施した。

III 研究結果

令和3年度の研究では、放射線ばく露で現れる“ゲノム不安定性の高リスク状態”を特定するため、共焦点高解像顕微鏡によるイメージングと、次世代シーケンサーによる解析を実施した。また、ゲノムスタビライザーを用い、そのリスク抑制の影響を明確にすることを目指した。さらに、マウスモデルでの解析を“がん予防への影響を検証する実験”を開始した（分担者益谷グループ）。以下に、現段階までの研究成果を列挙する。

- ・これまでの解析で、『高リスク状態で、特定のクロマチン状態の形成が亢進していることが明確になっていた』が、今年度の共焦点高解像顕微鏡による解析で、『その特定のクロマチン状態の形成は、初期には多数のマイクロフォーカスとして現れている』ことが示された。重要なことに、この“マイクロフォーカスとして現れた特定のクロマチン構

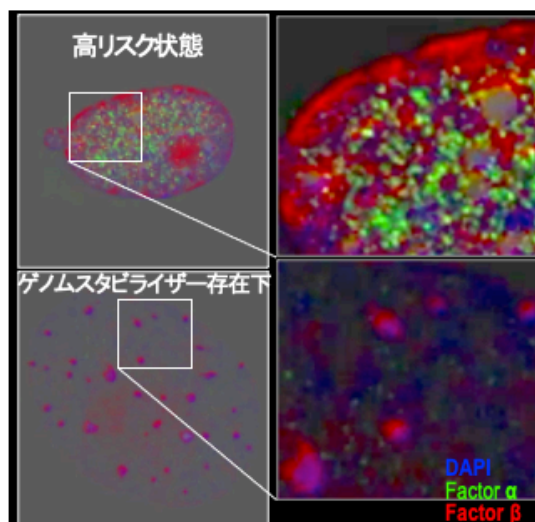


図1、高リスクのクロマチン状態とゲノムスタビライザーの効果。(A)高リスク状態でのクロマチン状態変化と、ゲノムスタビライザーによる抑制。

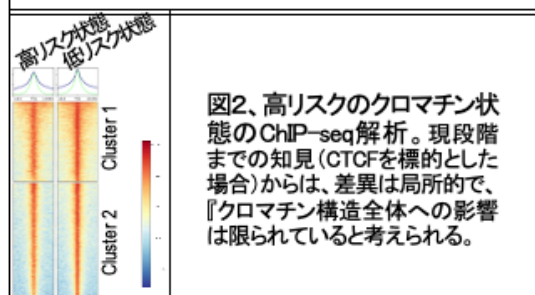


図2、高リスクのクロマチン状態のChIP-seq解析。現段階までの知見(CTCFを標的とした場合)からは、差異は局所的で、『クロマチン構造全体への影響は限られていると考えられる。

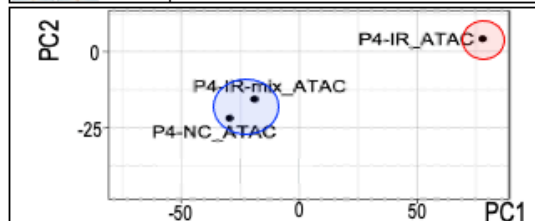
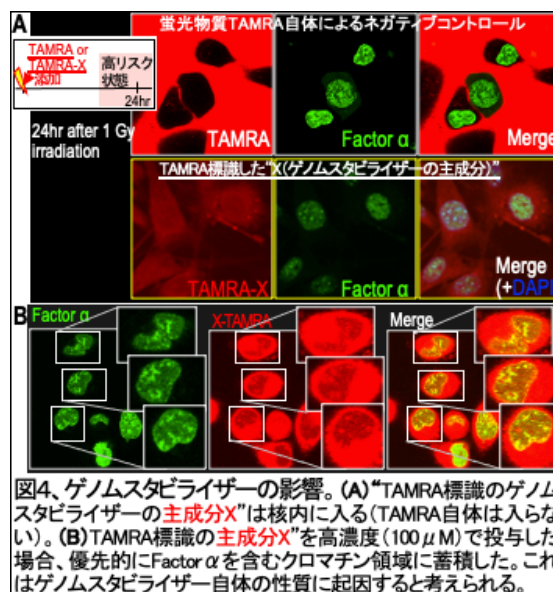


図3、高リスクのクロマチン状態のATAC-seq解析。主成分解析で確認したところ、『放射線ばく露による“高リスク状態”は(赤丸内)、照射前やゲノムスタビライザー存在下(mix)の放射線ばく露の状態とは異なっている(青丸内)』ことが示された。

造”はゲノムスタビライザーによって抑制されることがわかった (図1)。

- ナノポアシーケンサーのシステムを導入し、ChIP-seq 解析を実施した。まず、高次のクロマチン構造の形成に関わる CTCF について実施した (図2)。その結果、高リスク状態では、局所での“認識部位の変化”が誘導されるが、クロマチン構造の全体には大きな違いが現れないことが明確になった。
- ATAC-seq 解析を実施した (図3)。その結果、高リスク状態では、大きくシグナルが異なっているが、ゲノムスタビライザー存在下では、概ね、元の状態に戻っていることが明確になった。
- ゲノムスタビライザーの主成分“X”について、TAMRA (蛍光色素) で標識し、その細胞内での局在性について解析した。その結果、核内に導入され、優先的に高リスク状態で形成される“特定のクロマチン領域 α ”に局在していることが示された。TAMRA 自体では核内に入らない性質であるから、これはゲノムスタビライザーの主成分“X”の性質による影響と考えられる。
- マウスモデルを用いた、放射線発がんに対する影響解析は現在予定通り進行中である。ゲノムスタビライザーの摂取は、引水中に混入して実施している。現段階で、飲水の摂取量には影響は認められないことを確認している。また、現段階までに、ゲノムスタビライザー摂取群では、放射線ばく露による“体重の増加率の抑制”への影響が軽減されていることを確認している。



IV 考察

現段階までの本研究により、『放射線ばく露により、クロマチン構造の変化に伴ってゲノム不安定性の高リスク状態が誘導されている』ことが明確になった。また、ゲノムスタビライザーを処理することにより、概ね、元のクロマチン状態に戻ることが示された。『放射線ばく露により、クロマチン構造の変化に伴ってゲノム不安定性の高リスク状態が誘導されている』ことから、放射線リスクの作用点になっている可能性が強く考えられるが、今後、これを明確にし、さらに、ゲノムスタビライザーの作用機序を明確にすることが求められる。

V 結論

現段階では結論が導かれるには至っていないが、少なくとも以下の2点が確認できた。(1) 放射線ばく露により、クロマチン構造の変化に伴ってゲノム不安定性の高リスク状態が誘導される。(2) ゲノムスタビライザーによるゲノム不安定性が解消される効果が現れている。ただし、(2)についてはそのメカニズムを明確にする必要があり、さらに、がんのリスク制御に伴う効果かどうかを検証する必要があると考える。

VI 次年度以降の計画

- NGS 解析：当初、解析は外部発注の予定であった。しかし、この場合、解析条件を整えつつ研究を実施する過程のサイクルが 2-3 ヶ月となってしまうと、研究開発の目的を達成するために、数回の“条件検討”がボトルネックのリスク要因となってしまうと考え、“ナノポアシーケンサーのシステム”を導入した。実際、既に ChIP-seq 解析では、一定の結果を得るに至っている。令和 4 年度も同様に、NGS 解析では、主に、導入した“ナノポアシーケンサーのシステム”を用いる予定である。
- 核内因子の動態解析：これまでに（令和 3 年度）、様々な因子（DSB 修復に関わる Rad51 と 53BP1 およびクロマチン因子やその修飾状態など）に対し、解析を実施した。実際には、Rad51 と 53BP1 では、GFP 融合タンパク質を発現した場合、蛍光は認められるものの、FRAP 解析が出来ないことが示された（photobleaching 後に蛍光が戻ってこない：固体の特徴）。これは、これらの因子は GFP 融合タンパク質として発現した場合、機能的でないことを示している。それに対し、クロマチン因子ファクター α は、FP 融合タンパク質として機能的に発現されたため、令和 4 年度以降の解析では、ファクター α を標的として動態解析を進める予定である。

この研究に関する現在までの研究状況、業績
現段階ではなし

引用文献

- Matsuno, Y., Hyodo, M., Suzuki, M., Tanaka, Y., Horikoshi, Y., Murakami, Y., Torigoe, H., Mano, H., Tashiro, S., and Yoshioka, K.* Replication Stress-Associated DSBs Arisen by Ionizing Radiation Risk Genomic Destabilization and the Associated Clonal Evolution. **iScience**, **24** (2021) 102313.
- Matsuno, Y., Atsumi, Y., Shimizu, A., Katayama, K., Fujimori, H., Hyodo, M., Nakatsu, Y., Kaneko, S., Hamamoto, R., Shimamura, T., Miyano, S., Tsuzuki, T., Hanaoka, F., and Yoshioka, K.* Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. **Nature Communications**, **10** (2019) 3925.

Genomic destabilization and the resulting cancer risks arisen by radiation exposure and those regulation

Yusuke Matsuno,¹ Rika Kusumoto-Matsuo,¹ Mitsuko Masutani,² and Ken-ichi Yoshioka¹

¹ Laboratory of Genome Stability Maintenance, National Cancer Center Research Institute, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, Japan

² Department of Frontier Life Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Sakamoto, Nagasaki, Japan

Keywords: genomic instability; cancer; DNA double strand break; clonal evolution; DNA repair

Abstract

Radiation exposure is associated with cancer risk. Our recent study revealed that cells exposed to radiation accumulate persistent DNA double strand breaks (DSBs) in association with replication stress after DSBs directly induced by the radiation are repaired. Such DSBs subsequently risk genomic destabilization and the resulting clonal evolution of cells mutated in cancer-driver genes. However, remaining questions include how the resulting cells accumulate replication stress-associated DSBs in association with genomic destabilization and how the genomic destabilization-associated risk can be suppressed. Here we are trying to characterize the cellular and genomic states at higher risk of genomic destabilization, which is arisen by the radiation exposure, and the regulation to suppress those risks. Importantly, those genomic destabilization risks arisen by the radiation exposure are theoretically suppressible with genome stability maintenance. Currently, we have observed massive chromatin-state alteration at high-risk state of genomic destabilization, which is induced after radiation exposure. Importantly, such high-risk state induced by the radiation is suppressed in the presence of genome stabilizer what we have recently constructed.

放射線の健康影響に係る研究調査事業 令和3年度年次報告書（詳細版）

研究課題名	放射線による“ゲノム不安定性・がん”のリスク上昇メカニズムと、リスク診断法・制御法の研究 「動物モデルでの放射線発がんとその予防影響の検証」
研究期間	令和3年4月1日～令和4年2月28日

	氏名	所属機関・職名
主任研究者	吉岡研一	国立がん研究センター研究所・ゲノム安定性制御研究ユニット・ユニット長
分担研究者	益谷美都子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学分野・教授

	氏名	所属機関・職名
研究協力者	田代聡	広島大学・原爆放射線医学研究所・研究所長・教授
研究協力者	間野博行	国立がん研究センター研究所・研究所長

研究要旨	研究項目「動物モデルでの放射線発がんとその予防影響の検証」について、C57BL/6 マウスをモデルとして用い、広く放射線発がんのモデル実験で用いられる4 Gy程度の放射線照射の影響（主な影響として高頻度でリンパ腫を発症する）を解析し、特に、ゲノムスタビライザーの摂取による“放射線発がんの抑制効果（これに伴う早期死亡の抑制効果）”と“これに伴う健康状態（運動能力）への影響”の検証のため、4 Gy程度のガンマ線全身照射された背景で、主に“がんを死因とする寿命に対する影響”、さらに、“その抑制に伴う生存影響”をカプランマイヤー法で解析するための実験系を予備実験を行って構築した。ゲノムスタビライザーの投与方法（0.01%、0.03%、0.1%含有の飲水による摂取）の至適化を行い、実験開始後、リンパ腫の発症の経過について、継続した観察を行った。ゲノムスタビライザーの投与によりガンマ線全身照射後の体重抑制の減少が観察された。
キーワード	ゲノム不安定性、放射線発がん、リンパ腫、がん予防

I 研究目的

〈背景〉 放射線ばく露はがんのリスク要因である。これまで、放射線ばく露によって様々なタイプの DNA 損傷が確認されているが、これまで、『どのタイプの損傷が、どの様に発がんリスクに影響しているのか』は、明確でなかった。最近我々は、『修復され難い二本鎖 DNA 切断 (DSB) は複製ストレスに伴って誘導され (広い線量率域で出現)、これがゲノム不安定性 (及び、これに伴うクローン進化) のリスク要因になっている』ことを見出した。しかし、疑問なのは、放射線照射された細胞で、『どの様にゲノム不安定性の高リスク状態 (即ち、複製ストレスに伴う DSB が蓄積しやすい状態) に陥ってしまうのか』という点である。

〈目的〉 本研究では、高リスク状態の細胞で誘導され得る“ゲノム安定性の保持・制御メカニズム”を解明し、最終的に、放射線リスクの診断法・抑制法の創出を最終ゴールとする。具体的には、超高解像共焦点顕微鏡と次世代シーケンスの解析によって高リスクのクロマチン状態を特定し、その誘導メカニズムを解明することを目指す。さらに、放射線によって生じた“ゲノム不安定性リスクの解消”に資する“ゲノムスタビライザー”を用い、その制御メカニズムの解明を目的としている。また、ゲノムスタビライザーの効果の検証も目的とする。最終的には、作用機序の明確な放射線発がんに対する“がん予防薬”の創出を目的として目指す。環境保健行政に対しては、放射線発がんの新規概念の創出、放射線発がんのリスク抑制法の創出、放射線発がんのリスク診断法の創出、に対しての貢献を目的としている。

II 研究方法

本研究課題は、【3項目】から解析を実施する。

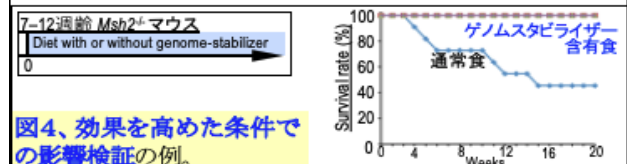
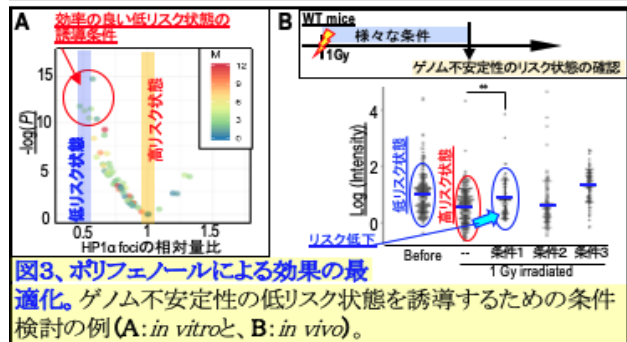
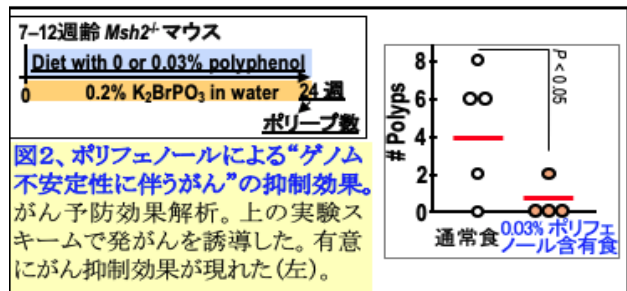
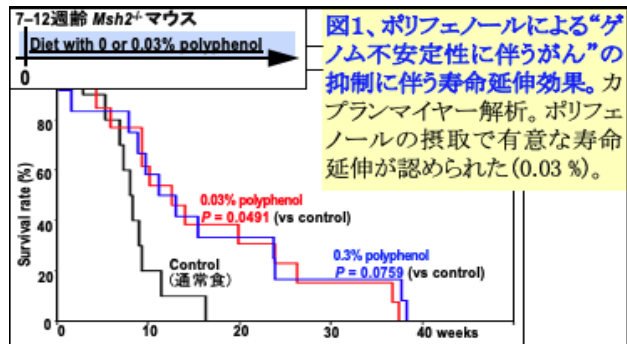
【1】ゲノム不安定性リスクの高い細胞状態の特定と、高リスク状態の誘導メカニズムの研究 (主任研究者の担当)

【2】ゲノム安定性制御を作用点としたリスク抑制とそのメカニズムの研究 (主任研究者の担当)

【3】放射線発がんの予防影響の検証 (分担研究者の担当)

〈本項目の目的〉 ゲノム安定性効果を示す成分 (主任研究者らが見出したゲノムスタビライザー) の摂取による“放射線発がん”の予防効果検証を目的とした。

〈本項目の背景〉 これまでに主任研究者らは、ゲノム不安定性を伴って発がん・死に至



るモデル (*Msh2*^{-/-}マウス) を用い、一部のポリフェノール (*in vitro* 解析でゲノムスタビライザー効果を示した成分) を摂取した背景で、“ゲノム不安定性に伴うがん” に対する予防効果が現れることを認めている²⁾ (図1、2)。また、さらなる解析で、複数の同義的成分を認め、さらに効率を高めた“ゲノム安定性効果” を示す条件を見出している (図3)。

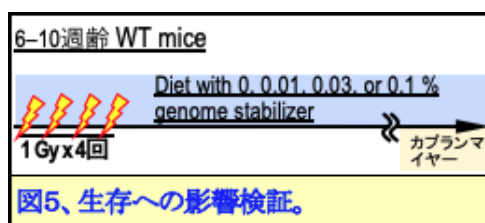
そこで、ここでは、より高効率のゲノムスタビライザーの摂取による“放射線発がんに対する予防効果”を検証する。ゲノムスタビライザーの摂取条件は、予備的解析で、一定の効果の認められた0.03%の含有量付近(0.01%, 0.03%, 0.1%)での解析を開始した(図3、4)。

〈基本モデル〉 ここでは、C57BL/6 マウスをモデルとして用い、広く放射線発がんのモデル実験で用いられる4 Gy 程度の放射線照射の影響(主な影響として高頻度でリンパ腫を発症する)を解析した。特に、ゲノムスタビライザーの摂取による“放射線発がんの抑制効果(これに伴う早期死亡の抑制効果)”と“これに伴う健康状態(運動能力)への影響”の検証のため、次の2種類の実験を実施した。

〈実験1：がんが死因となるモデルでの“寿命延伸”への影響解析〉

図3の投与濃度の付

近の3条件(0.01%, 0.03%, 0.1%含有の飲水による摂取)で、4 Gy 程度のガンマ線全身照射された背景で、主に“がんを死因とする寿命に対する影響”、さらに、“その抑制に伴う生存影響”を Kaplan-Meier 法で解析した(図5: life Time での影響解析)。コントロールを含め、以下の5群で比較し、各々N=20で実施した。



- ・非照射群 (通常水)
- ・4 Gy(1Gy×4) 照射群 (通常水)
- ・4 Gy(1Gy×4) 照射群 (0.01%ゲノムスタビライザー混入水)
- ・4 Gy(1Gy×4) 照射群 (0.03%ゲノムスタビライザー混入水)
- ・4 Gy(1Gy×4) 照射群 (0.1%ゲノムスタビライザー混入水)



図6、運動能力に対する影響検証。

〈実験2：がん予防に伴う健康状態への影響の解析〉

これ

までの主任研究者らの解析からは、“細胞老化”に伴ってゲノム不安定性リスクの上昇が認められている³⁾。そこで、全身状態を観察するとともに、このリスク回避に伴う健康への影響、特に、“運動能力”の維持への効果をテストすることとした(図6、7:ローターロッド等)。特に、実験1に合わせて実施し、3ヶ月ごと等の各段階で、各個体の運動能力テストの条件検討を実施した。

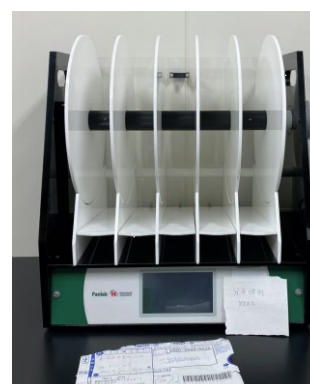


図7、運動能力評価機器。

(倫理面への配慮)

本研究プロジェクトにおける動物実験の実施にあたっては、「動物の愛護及び管理に関する法律」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守した。

また、「所属研究機関における動物実験に関する指針」に従い、事前に動物実験倫理委員会に計画書を提出し、機関長の実施承認を得た。実際の実験においては、適切な人道的エンドポイントを見極め、動物の苦痛を軽減するよう細心の注意を払うとともに、使用する動物数を最小限に留めるなど、動物の愛護に十分配慮して行うこととし、機関承認（長崎大学）を得た（承認番号2107261735、2107261735-2）。機関承認後に動物実験を開始した。

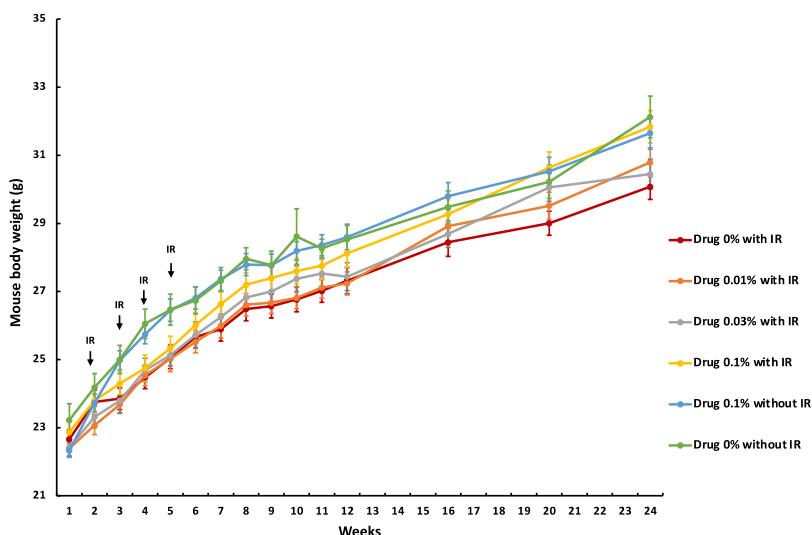
III 研究結果

〈実験1：がんが死因となるモデルでの“寿命延伸”への影響解析〉

C57BL/6 雄マウスをモデルとして用い4 Gy 程度のガンマ線全身照射された背景で、主に“がんを死因とする寿命に対する影響”、さらに、“その抑制に伴う生存影響”を Kaplan-Meier 法で解析する実験系の予備実験を行い、実験系を構築した。主任研究者と共にゲノムスタビライザーの成分、調製法と投与方法（0.01%、0.03%、0.1%含有の飲水による摂取）の至適化を行った。

調製方法の検討の結果、60分の超音波処理を行い、1週間分を調製し飲水としての投与を行う条件を選定した。実験開始後、体重変化と胸腺リンパ腫の発症による生存率低下の経過について、継続した観察を行った。ガンマ線全身照射後の体重増加抑制が観察された。ゲノムスタビライザー0.1%摂取群では、ガンマ線全身照射後の体重減少への抑制効果が観察された（図8）。ゲノムスタビライザー摂取による飲水量への影響は観察されなかった。

図8、ガンマ線全身照射後の体重変化推移



〈実験2：がん予防に伴う健康状態への影響の解析〉

ゲノム不安定性リスクの回避に伴う健康への影響、特に、“運動能力”の維持への効果をロータロッド法でテストする予備実験について、行動研究の経験のある研究者のアドバイスのもとに行った。試験方法の条件検討を行い、実験系の構築が完了した。無処理マウスにおいて落下までの時間は約100秒程度であった。実験1のマウスについて1-2日の期間で評価が可能である見通しが立った。

IV 考察

C57BL/6マウスをモデルとして用い、3.5-4 Gyのガンマ線の全身照射後、致死性の胸腺リンパ腫発症による生存率低下と運動能力についてゲノムスタビライザーの継続摂取の影響の検討を開始した。ゲノムスタビライザー（0.01%、0.03%、0.1%含有）の継続的な飲水投与により、飲水量に影響はなかったが、ゲノムスタビライザー0.1%含有飲水摂取群ではガンマ線全身照射後の体重減少への抑制効果が観察された。これまでにゲノムスタビライザーと同様な成分の化合物による放

放射線照射後の体重減少抑制や運動能力への影響は報告されていない。ゲノム不安定性リスクの回避に伴う健康への影響、特に、“運動能力”の維持への効果はロータロッド法で継続的に検討することが可能と判断できた。来年度にかけて継続した観察が必要と考えられる。

V 結論

本研究により、3.5-4 Gyのガンマ線全身照射された背景で、ゲノムスタビライザーの長期的飲水投与が放射線照射による影響（主な影響として高頻度でリンパ腫を発症する）を生存、体重増加、全身状態、運動能力の変化について観察する実験系を構築し、実験を開始した。今後、継続して観察することで、来年度中にゲノムスタビライザーのこれらの変化への影響の概要が明らかになると考えられる。

VI 次年度以降の計画

〈実験3：がんと“がんのリスク”への影響解析〉 本年より実施している**実験1**の条件の照射群では、1年程度から死個体が現れると予測される。そこで、1年の時点で解剖し、この段階への影響（各群のリスク状態への影響）を解析する。各々、 $N=5-20$ で実施し、以下の4点を解析する。

1. 胸腺組織（パラフィン切片）などの組織のヘマトキシリン-エオシン染色等による**病理学的解析**。これにより、実際に発がんへの影響を明確にする。
2. 胸腺組織（パラフィン切片）などを対象とした γ H2AX と HP1 α フォーカスの**免疫染色による解析**。これにより、ゲノムスタビライザーによる“高リスクのゲノム状態の解消”への効果を解析する。
3. **トランスクリプトームの主成分解析**。主任研究者らが明確にした“高リスク状態で現れる特徴（トランスクリプトームの主成分解析）”に照らし、各群のリスク状態（高リスク、あるいはその高リスク回避状態）を明確にする。胸腺組織と血球（リンパ球）細胞を対象に実施する。
4. **高リスク状態で現れる特徴の解析**。主任研究者らが明確にした“高リスク状態で現れる特徴（ChIP-seq等の次世代シーケンス解析）”を指標に、上（項目3）と同様に各状態を明確にする。

この研究に関する現在までの研究状況、業績
現段階ではなし

引用文献

- 1) Matsuno Y, Hyodo M, Suzuki M, 他. Replication stress-associated DSBs arisen by ionizing radiation risk genomic destabilization and the associated clonal evolution. *iScience*. 2021;24:102313.
- 1) Matsuno Y, Atsumi Y, Alauddin M, 他. Resveratrol and its related polyphenols contribute to the maintenance of genome stability. *Sci Rep*. 2020;10:5388.
- 2) Matsuno Y, Atsumi Y, Shimizu A, 他. Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. *Nat Commun*. 2019;10:3925.

Cancer risks arisen by radiation exposure and those regulation through genome stabilization

Mitsuko Masutani¹, Takae Onodera¹, Ken-ichi Yoshioka²

1 Department of Genomic and Molecular Biomedicine, Center for Bioinformatics and Molecular Medicine,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Sakamoto, Nagasaki, Japan

2 Laboratory of Genome Stability Maintenance, National Cancer Center Research Institute, Tsukiji, Chuo-ku,
Tokyo, Japan

Keywords: genomic instability; cancer; γ -irradiation; mouse; thymic lymphoma

Abstract

Radiation exposure is associated with cancer risk by inducing genome destabilization. Genomic destabilization risks arisen from the radiation exposure are theoretically suppressible by genome stability maintenance. Using C57BL/6 mouse strain as a model, we have started to evaluate the effect of continuous intake of the genome stabilizer on incidence of thymic lymphoma and physical performance ability after whole body γ -irradiation at approximately 4 Gy. The oral administration of the genome stabilizer was started after optimizing the administration condition for those components. The mice taking the genome stabilizer and the control were subjected to several tests, including the bodyweight, physical performance ability, and the incidence of lethal thymic lymphoma. We found that administration of genome stabilizer reduced the decrease in bodyweight after γ -irradiation.