

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」報告書

肝がんと放射線被ばくに関する医学的知見について

平成 29 年 10 月

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」 参集者名簿

○：座長

氏名	所属・役職・専門
○ あかし まこと 明石 真言	国立研究開発法人量子化学技術研究開発機構 執行役 放射線被ばく医療と生化学、血液学
いくた ゆうこ 生田 優子	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 原子力人材育成センター 技術主幹 放射線防護学
いのくち こういち 猪口 孝一	日本医科大学 教授 血液内科学
うちやま まゆき 内山 真幸	東京慈恵会医科大学放射線医学講座 教授 放射線科学
くさま ともこ 草間 朋子	東京医療保健大学 副学長 放射線防護学
そぶえ ともたか 祖父江 友孝	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座環境医学 教授 がん疫学

(五十音順)

肝がんと放射線被ばくに関する医学的知見について

第1 肝がんに関する「原子放射線の影響に関する国連科学委員会報告書」及び最近の文献レビュー結果

成人の原発性肝がんの大部分は肝細胞がんであり、その他の肝がんは胆管がんと血管肉腫等がある。

放射線被ばくによるがんについては、これまで種々の医学文献が存在し、「原子放射線の影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR)」が、これらの医学文献について肝がんを含め部位別に広範なレビューを行い、その結果を 2006 年報告書に記載している。

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」では、その内容を妥当と判断した。さらに、2006 年以降の最近の医学文献のレビューを行った。

1 UNSCEAR2006 年報告書における肝がんの要約

UNSCEAR2006 年報告書附属書 A では、UNSCEAR2000 年報告書の要約として、日本の原爆被爆者の寿命調査は、肝がんが放射線に起因するがんリスクとして、胃がん及び肺がんが続いて三番目に多いことを示し、有意な線量反応が見出され、過剰相対リスクは男性で 0.52Sv^{-1} 、女性で 0.11Sv^{-1} であったとしている。また、放射線誘発過剰罹患率は男性で高く、過剰リスクは、20 歳代前半で被ばくした人でピークを迎え、10 歳以前あるいは 45 歳以後に被ばくした人々では実質的に過剰リスクはなかったとしている。トロトラストに被ばくした患者の研究では、トロトラスト被ばくと関連する肝がんは胆管がんが最も多く見られ、血管肉腫と肝細胞がんが続くとしている。

同附属書 A は、新規あるいは更新された研究として、低 LET 放射線外部被ばくに関し、日本の原爆被爆者の寿命調査に関する研究は、主に肝細胞がんについて有意な線量反応が示されていること、B 型肝炎ウイルスと C 型肝炎ウイルス感染が肝細胞がんの大きなリスクをもたらすことなどを報告しているが、性及び特定の年齢群によって、あるいは特定の潜伏期間によって層別されたリスクについてのデータは示されなかった、肝細胞がんに対する B 型肝炎ウイルス感染と放射線被ばくとの間の相互作用に関する証拠はほとんどなかったとしている。

また、高 LET 放射線の内部被ばくに関し、トロトラストに被ばくした患者の研究は、アルファ粒子の放射線被ばくによる肝がんリスク増加が 50 年間継続することを一貫して示しており、トロトラスト被ばくと関連する肝がん中で最も頻度の高い種類は、概して胆管がんであり、血管肉腫と肝細胞がんがこれに続くとしている。

2 肝がんに関する最近の文献のレビュー

米国国立医学図書館 (National Library of Medicine) が運営する文献検索システム PubMed を用い、放射線誘発がん (Neoplasms, Radiation-Induced [MeSH])、肝がん (Liver Neoplasms [MeSH])、胆管がん (Biliary tract Neoplasms [MeSH])、肝細胞がん (Carcinoma, Hepatocellular [MeSH])、疫学 (epidemiology)、二次性・続発性 (secondary) の用語を使用し、以下の条件

("Neoplasms, Radiation-Induced/epidemiology"[MeSH]OR"Neoplasms, Radiation-Induced/secondary"[MeSH]) AND ("Liver Neoplasms"[MeSH]OR" Biliary tract Neoplasms" [MeSH]OR" Carcinoma, Hepatocellular" [MeSH])

により、2006年以降の文献を平成29年4月に検索した。

上記検索によって抽出された文献のうち、文献に対するコメント及び回答、既発表のデータからリスク評価のみの文献を除外し、7編の文献を対象としてレビューした(以下、対象とした文献を「個別文献」という。)

放射線被ばくと肝がんに関する疫学調査は、

- ① 原爆被爆者を対象とした疫学調査
- ② 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査
- ③ 放射線作業者を対象とした疫学調査
- ④ その他

に大別される。

上記文献の概要を以下に示す。

なお、今回レビューした肝がんに関する文献一覧を別添1に、各文献の概要を別添2に示す。

(1) 原爆被爆者を対象とした疫学調査

文献 No. 1 低線量の被ばくをした原爆被爆者のがんによる死亡率の再分析 (Dropkin, 2009年)

外部線量 20 mSv 以下の原爆被爆者の発症部位別がん死亡率 (LSS) を、ブートストラップ法を用いて、再解析した。

線形モデルでは、潜伏期 37-43 年の肝がん (Liver cancer)、泌尿器がんに対し有意で大きな ERR 値を示す。20mSv 以下の線量反応関係は、それぞれの最適な潜伏期：胃がん (11.89 年)、肝がん (36.9 年)、肺がん (13.6 年)、白血病 (23.66 年)、すい臓がん (11.86 年) において、非直線性である。

文献 No. 2 原爆被爆者の肝細胞がんに見られる M6P/IGF2R 変異の線量依存的な減少 (Iwamoto ら, 2006年)

原爆被爆者の肝細胞がん (HCC) では、TP53 変異による場合が線量依存的に増加することを示した研究と同じ 120 例の内、十分な剖検サンプル (1952-1989 年) の残っていた 91 例を対象に DNA 配列を解析した。原爆

被爆者の肝臓線量は、0-1.569Svであった。

結果、原爆被爆者のHCCでは、M6P/IGF2Rの3'UTR変異のあるものが線量依存的に減少($P=0.0091$)することが分かった。自然発生によるものと放射線誘発によるものでは、関係する遺伝子が違うと考えられ、放射線によって発生したHCCと自然発生のHCCを区別できる可能性がある。

(2) 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査

文献 No. 3 脈絡膜黒色腫からの転移の監視撮影に関する放射線誘発がんのリスク (Wenら, 2013年)

Biological Effects of Ionizing Radiation 第VII回報告書を基にして、脈絡膜黒色腫患者の再発検索のために年1回PET/CTおよびCTを20~70歳代の患者に10年間施行した場合の、がん発症の危険率を算出した。

(3) 放射線作業員を対象とした疫学調査

文献 No. 4 ドイツのウラン鉱夫コホートにおける肝がん死亡率の線量依存リスク 1946-2003年 (Dufeyら, 2013年)

被ばく歴の明確なドイツウラン鉱山労働者58,987名を対象に、追跡期間1946年-2003年のコホート研究から電離放射線と原発性肝がん(Liver cancer)死亡率増加の関連を検証した。低および高LET放射線臓器吸収線量を算出し、線形モデルを用いて求めたERR値は低LET放射線で $-0.8/\text{Gy}$ (95%CI: $-0.69-1.82$)、高LET放射線では $48.3/\text{Gy}$ (95%CI: $-32.0-128.6$)で、双方ともに線量間有意差はなく、高LET放射線では肝がん死亡率を上昇させたが、低LET放射線では肝がん相対リスクの上昇は見られなかった。肝等価線量でのERR値は $0.57/\text{Sv}$ (95%CI: $-0.69-1.82$)であった。ドイツウラン鉱山労働者における被ばく線量増加による原発性肝がん死亡率増加の影響は小さかった。

文献 No. 5 マヤックの作業員における肺がん、肝がん及び骨がんによる死亡率 (Sokolnikovら, 2008年)

プルトニウム被ばくの影響を最も強く受ける肺、肝臓、骨におけるがんの死亡リスクを、マヤック原子力施設作業員(1948-1972年の間に従事)、17,740人(25%が女性)のコホートで初めて検証した。

2003年12月31日までの786件のがん死亡の内、239件(30%)がプルトニウムの被ばくに起因するものであった。プルトニウム被ばくとがん死亡(肺がん、肝がん(Liver cancer)、骨がん)のリスクには有意な線量反応関係があり($p < 0.001$)、肺と肝がんについてはその関係は直線的である。また、肝がんのERR値は、平均発症時年齢で、男性で $2.6/\text{Gy}$

(95%CI 0.7-6.9)、女性で 29/Gy (95%CI 9.8-95) であった (プルトニウム被ばくのあった 5,572 名の肝臓の平均線量は、0.27Gy (男性 0.22Gy、女性 0.38Gy))。

肝臓線量での RR (95%CI) は、 $>0-0.2\text{Gy}$ で 1.03 ($<1-1.8$)、 $0.2-1.0\text{Gy}$ で 1.5 ($<1-3.2$)、 $1.0-3.0\text{Gy}$ で 4.0 (1.2-13)、 $3.0-5.0\text{Gy}$ で 16 (3.3-58)、 $5.0-10.0\text{Gy}$ で 43 (12-134)、 10.0Gy 以上で 36 (4.5-196) であった。

文献 No. 6 マヤックの作業員における肝臓の悪性腫瘍に対するアルファ線、ガンマ線及び放射線以外のリスクファクターの影響 (Tokarskaya ら, 2006 年)

マヤックの原子力施設作業員で 1972-1999 年に肝臓と診断された 44 例 (男性 31, 女性 13) と 111 の対照例を含むケースコントロール研究で、肝臓の発生率と α 線被ばく、 γ 線被ばく、放射線以外のリスクファクターの影響との関係を調べた。

44 例の肝臓がんは、血管肉腫が 12、肝細胞がんが 24、肝門部胆管がんが 6、肝細胞がんと肝門部胆管がんが 2 に分類される。肝臓への α 線量 $D\alpha > 2.0\text{Gy}$ (^{239}Pu 全身被ばくで $>20.4\text{kBq}$) では、統計学的に優位に血管肉腫の発症と関係していたが ($p < 0.003$)、肝細胞がんとの関係は殆ど認められなかった ($0.05 < p < 0.1$)。肝細胞がんの調整オッズ比は、 $D\alpha > 2.0-9.3\text{Gy}$ で、8.4 (0.8, 85.3; $p < 0.07$)、AR は、14% であった。

高線量 γ 線を継続的に体外より被ばくした場合には、肝細胞がんと複合肝臓がんの間に関係が認められたが、低線量の γ 線慢性被ばくと肝臓がんの発症との関係は認められなかった。

肝門部胆管がんについては、 α 線被ばく、 γ 線被ばくともに関係は認められなかった。

(4) その他

文献 No. 7 ビーグル犬と原発作業員におけるプルトニウム被ばく後の肺がん、肝臓がん、骨悪性腫瘍による死亡率 (Wilson ら, 2010 年)

マヤック原子力施設作業員 17,740 名のプルトニウム誘発肺、肝、骨悪性腫瘍による死亡率をマヤック作業員とビーグル犬 837 頭を比較検討した。プルトニウム被ばく作業員では 354 肺がん死、40 肝臓がん (Liver cancer) 死、11 骨腫瘍死があり、ビーグル犬では 231 肺がん死、45 肝臓がん死、158 骨腫瘍死があった。肺がん死亡率は、作業員では低線量臓器被ばくから増加したが、ビーグル犬では $^{239}\text{PuO}_2$ では 2.0Gy 以上で、 $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ では 0.1Gy 以上で増加した。作業員の肝臓がん死亡率は肝積算線量が 1.0Gy で増加した。ビーグル犬では $^{239}\text{PuO}_2$ では 0.2Gy 以上で、 $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ では 1.0Gy 以上で増加した。ビーグル犬の肝臓がん死は 3.0Gy

以上でむしろ低下したが、作業員では線量増加に伴う増加傾向があった。骨腫瘍では、作業員は10Gy以上で死亡率増加があったが、ビーグル犬は0.3Gy以上で双方ともに増加した。ERR値は肺がんで1.32/Gy(95%CI:0.56-3.22)、肝がんで55.3/Gy(95%CI:23.0-133.1)、骨腫瘍では補正值が1,483/Gy²(95%CI:566.0-5686)であった。

第2 文献レビュー結果のまとめ

1 被ばく線量に関するまとめ

UNSCEAR2006年報告書においては、原爆被爆者の寿命調査及びトロトラストに被ばくした患者の研究について、放射線被ばくと肝がんのリスク増加との関連を示す文献があるとしているが、肝がんの発症・死亡が統計学的に有意に増加する最小被ばくの線量についての記載はない。

今回検討の対象とした7編の個別文献の中では、ドイツウラン鉱山労働者に高LET放射線で肝がん死亡率の上昇がみられたもの(文献No.4)、マヤック原子力施設作業員のプルトニウム被ばくと肝がん死亡のリスクに有意な線量反応関係が認められたもの(文献No.5)などがある。

しかしながら、肝がんの発生・死亡が統計的に有意に増加する最小被ばく線量について記載された文献はない。

2 潜伏期間に関するまとめ

UNSCEAR2006年報告書には、肝がんの潜伏期間について特段の記載は見られない。

今回検討の対象とした7編の個別文献の中では、肝がんの最小潜伏期間について記載されたものはない。

第3 全固形がんに関するUNSCEAR等の知見

肝がん限定した文献レビュー結果では、肝がんの発生、死亡が統計的に有意に増加する最小被ばく線量及び肝がんの最小潜伏期間に関する報告は得られなかったことから、統計的検出力の高い全固形がんに関する解析に着目してリスクが有意に増加する被ばく線量及び潜伏期間を確認する必要がある。

放射線被ばくと全固形がんの関連については、UNSCEARや、UNSCEAR等の種々の知見に基づいて放射線防護に関する勧告を行っている国際放射線防護委員会(ICRP)が系統的なレビューを行っている。UNSCEAR及びICRPは、これらのレビューを踏まえ、数年ごとに報告書を取りまとめており、その報告内容が全固形がんの情報として最も重要である。

一方、国内では、食品安全委員会が行った食品中に含まれる放射性物質に係る食品健康影響評価(2011年10月。以下「食品安全委員会の評価結果」と

いう。)において、疫学調査の系統的なレビューが行われていることから、その結果も参考となると考えられる。

これらを整理すると以下のとおりとなる。

1 全固形がんの有意なリスク増加が認められる最小被ばく線量

UNSCEAR は、2006 年に放射線発がんの疫学に関する報告書をまとめるとともに、2010 年には低線量放射線の健康影響に関して、それまでの報告書の内容を要約したものを発表している。これによれば、固形がんについて「100 から 200mGy 以上において、統計的に有意なリスクの上昇が観察される。」と述べている。

100mSv 未満の被ばくによるがんのリスクの増加については、ICRP が、2007 年勧告で「がんリスクの推定に用いる疫学的研究方法は、およそ 100mSv までの線量範囲でのがんのリスクを直接明らかにする力を持たないという一般的な合意がある。」としている。

一方、食品安全委員会の評価結果では、多数の疫学調査を検討した上で、「食品安全委員会が検討した範囲においては、放射線による影響が見いだされているのは、通常の一般生活において受ける放射線量を除いた生涯における累積の実効線量として、おおよそ 100mSv 以上と判断した。」「100mSv 未満の線量における放射線の健康影響については、疫学研究で健康影響がみられたとの報告はあるが、信頼のおけるデータと判断することは困難であった。種々の要因により、低線量の放射線による健康影響を疫学調査で検証し得ていない可能性を否定することもできず、追加の累積線量として 100mSv 未満の健康影響について言及することは現在得られている知見からは困難であった。」とされている。

2 放射線誘発がんの最小潜伏期間

UNSCEAR2006 年報告書では、「固形がんについては、治療で照射された多くの集団において被ばく後 5 年から 10 年の間に過剰リスクがはっきり現れる。」とされている。

また、ICRP の 1990 年勧告 (Publication 60) では、「ヒトでは放射線被ばくとがんの認知とのあいだの期間は多くの年月にわたって続く。この期間は潜伏期と呼ばれる。潜伏期の中央値は誘発白血病の場合約 8 年、乳がんと肺がんのような多くの誘発固形がんの場合はその 2 倍から 3 倍のようである。最小潜伏期は、被ばく後に特定の放射線誘発がんの発生がわかっているかまたは起こったと信じられる最短の期間である。この最小潜伏期は、急性骨髄性白血病については約 2 年であり、他のがんについては 5 から 10 年のオーダーである。」とされている。

第4 肝がんのリスクファクター

がんの主な原因には生活習慣や慢性感染があり、年齢とともにリスクが高まるが、肝がんのリスクファクターとして、UNSCEAR2006年報告書では、「肝細胞がん（HCC）の約75～80%は、B型肝炎ウイルス（HBV）による慢性感染と病因学的に関連している。C型肝炎ウイルス（HCV）による感染は、ウイルス関連のHCCの約10%～20%に関与しており、いくつかの国、特に日本で重要な役割を担っている。その他の病因学的因子には、重度のアルコール消費、肝硬変、肝吸虫の存在、およびアフラトキシンへの暴露が含まれる。」としている。

また、肝がんのうち肝細胞がんには、B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスへの感染、飲酒、喫煙、アフラトキシンへのばく露、エストロゲン・プロゲステロン避妊薬の使用、胆管がんには、1,2-ジクロロプロパンへのばく露、寄生虫感染（肝吸虫等）、血管肉腫には、塩化ビニルへのばく露がリスクファクターとして知られている^(注1～3)。

なお、日本においては肝がんの約8～13%はB型肝炎ウイルスによる感染、約72%～80%はC型肝炎ウイルスによる感染と病因学的に関連していることが知られている^(注4)。

(注) 参考文献

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.1-119, 1987-2017. Lyon, France.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR 2007.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks for Cancer Prevention, Vol. 1-16, 1997-2016. Lyon, France.
4. M Inoue, N Sawada, T Matsuda, M Iwasaki, S Sasazaki, T Shimazu, K Shibuya, S Tsugane (2011). Attributable causes of cancer in Japan in 2005-systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1362-9.

第5 結論

今回検討した文献によれば、肝がんと放射線被ばくに関する現時点の医学的知見について、以下のとおり取りまとめることができる。

1 被ばく線量について

UNSCEAR2006年報告書では、肝がんの発症・死亡が統計学的に有意に増加する最小被ばくの線量についての記載はない。

個別文献では、放射線被ばくと肝がん発生の関連性を示唆するものがみられたものの、最小被ばく線量を示す知見は得られなかった。

肝がんを含む全固形がんを対象としたUNSCEAR等の知見では、被ばく線量が100から200mSv以上において統計的に有意なリスクの上昇は認められるも

の、がんリスクの推定に用いる疫学的研究方法はおよそ、100mSv までの線量範囲でのがんのリスクを直接明らかにする力を持たないとされている。

2 潜伏期間について

UNSCEAR 等の知見では、全固形がんの最小潜伏期間について、5 年から 10 年としている。

肝がんに関する個別文献では、最小潜伏期間について記載されたものはない。

3 放射線被ばく以外のリスクファクター

肝がんのうち肝細胞がんには、B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスへの感染、飲酒、喫煙、アフラトキシンへのばく露、エストロゲン・プロゲステゲン避妊薬の使用がリスクファクターとして知られている。

胆管がんには、1,2-ジクロロプロパンへのばく露、寄生虫感染（肝吸虫等）がリスクファクターとして知られている。

血管肉腫には、塩化ビニルへのばく露がリスクファクターとして知られている。

肝がんに関する文献一覧

1. Dropkin G(2009). Reanalysis of cancer mortality in Japanese A-bomb survivors exposed to low doses of radiation: bootstrap and simulation methods. *Environ Health*. 2009 Dec 9;8:56.
2. Iwamoto KS, Yano S, Barber CL, MacPhee DG, Tokuoka S(2006). A dose-dependent decrease in the fraction of cases harboring M6P/IGF2R mutations in hepatocellular carcinomas from the atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2006 Dec;166(6):870-6.
3. Wen JC, Sai V, Straatsma BR, McCannel TA(2013). Radiation-related cancer risk associated with surveillance imaging for metastasis from choroidal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jan;131(1):56-61.
4. Dufey F, Walsh L, Sogl M, Tschense A, Schnelzer M, Kreuzer M(2013). Radiation dose dependent risk of liver cancer mortality in the German uranium miners cohort 1946-2003. *J Radiol Prot*. 2013 Mar;33(1):175-85.
5. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, Ron E, Shilnikova NS, Khokhryakov VV, Vasilenko EK, Koshurnikova NA(2008). Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int J Cancer*. 2008 Aug 15;123(4):905-11.
6. Tokarskaya ZB, Zhuntova GV, Scott BR, Khokhryakov VF, Belyaeva ZD, Vasilenko EK, Syrchikov VA(2006). Influence of alpha and gamma radiations and non-radiation risk factors on the incidence of malignant liver tumors among Mayak PA workers. *Health Phys*. 2006 Oct;91(4):296-310.
7. Wilson DA, Mohr LC, Frey GD, Lackland D, Hoel DG(2010). Lung, liver and bone cancer mortality after plutonium exposure in beagle dogs and nuclear workers. *Health Phys*. 2010 Jan;98(1):42-52.

肝がんに関する疫学調査の概要

原爆被爆者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
1	Dropkin	2009	外部線量20 mSv以下の原爆被爆者	LSSサブコホートのデータ解析	【解析対象】 がん(死亡)が100件以上あったがん発症部位 【追跡期間】 1950-1990年(LSS)	外部線量20 mSv以下の原爆被爆者の発症部位別がん死亡率(LSS)を、ブートストラップ法を用いて、再解析した。 線形モデルでは、潜伏期37-43年の肝がん、泌尿器がんに対し有意で大きなERR値を示す。20mSv以下の線量反応関係は、それぞれの最適な潜伏期:胃がん(11.89年)、肝臓(36.9年)、肺(13.6年)、白血病(23.66年)、すい臓(11.86年)において、非直線性である。	20mSv以下の線量反応関係は、強く非直線性	なし	低線量原爆被爆者のがん死亡率の再解析:ブートストラップとシミュレーション方法について
2	Iwamotoら	2006	原爆被爆者	剖検サンプル分析	【対象者数】 以前のTP53研究の120例のHCCの内、十分なサンプルの残っていた91例 【線量】 $0-1.569\text{Sv}$ (肝臓の線量) 【追跡期間】 1952-1989年の剖検サンプル	原爆被爆者の肝細胞がん(HCC)では、TP53変異による場合が線量依存的に増加することを示した研究と同じ120例の内、十分な剖検サンプル(1952-1989年)の残っていた91例を対象にDNA配列を解析した。 原爆被爆者では、TP53変異による場合が線量依存的に増加、M6P/IGF2Rの3'UTR変異によるものが線量依存的に減少($P=0.0091$)。 放射線によって発生したがんと自然発生のものと区別できる可能性がある。	なし	なし	

放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
3	Wenら	2013	仮定疾患再発検索によるがん発症リスクの上昇を推計	データ解析	BEIR VII報告	BEIR VII報告を基にして、脈絡膜黒色腫患者の再発検索のために年1回PET/CTおよびCTを20~70歳代の患者に10年間施行した場合の、がん発症の危険率を算出した。	実験データなし	なし	

放射線作業者を対象とした疫学調査

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
4	Dufeyら	2013	ドイツウラン鉱山労働者	コホート研究	【対象者数】 58,987名 【追跡期間】1946年-2003年	ドイツウラン鉱山労働者のコホート研究から電離放射線と原発性肝がん(liver cancer)死亡率増加の関連を検証した。被ばく歴の揃っている58,987名の低および高LET放射線臓器吸収線量を算出し、線形超過相対リスクは低LET放射線で $-0.8(95\% \text{信頼区間 } -0.69, 1.82)\text{Gy}^{-1}$ 、高LET放射線で $48.3(95\% \text{信頼区間 } -32.0, 128.6)\text{Gy}^{-1}$ で、線量間有意差はなく、高LET放射線では肝がん死亡率を上昇させたが、低LET放射線では肝がん相対リスクの上昇は見られなかった。肝等価線量での相対リスクは $0.57(95\% \text{信頼区間 } -0.69, 1.82)\text{Sv}^{-1}$ であった。	線形超過相対リスクに線量間有意差は見られなかった。高LET放射線では肝がん死亡率相対リスクの上昇があった。	なし	
5	Sokolnikovら	2008	マヤック原子力施設作業員	コホートデータ解析	【対象者数】 17,740人(25%が女性) 【追跡期間】 従事期間: 1948-1972年	プルトニウム被ばくの影響を最も強く受ける肺、肝臓、骨におけるがんの死亡リスクを、マヤック原子力施設作業員(1948-1972年の間に従事)、17,740人(25%が女性)のコホートで初めて検証した。2003年12月31日までの786件のがん死亡の内、239件(30%)がプルトニウムの被ばくに起因するもの。 プルトニウム被ばくとがん死亡(肺がん、肝がん、骨がん)のリスクには有意な線量反応関係があり($p < 0.001$)、肺と肝がんについては直線的。また、肝がんのERR値/Gyは、平均発症時年齢で、男性で2.6(95%CI 0.7-6.9)、女性で29(95%CI 9.8-95)であった。 肝臓線量でのRR(95%CI): >0-0.2Gy 1.03(<1-1.8) 0.2-1.0Gy 1.5(<1-3.2) 1.0-3.0Gy 4.0(1.2-13) 3.0-5.0Gy 16(3.3-58) 5.0-10.0Gy 43(12-134) 10.0Gy以上 36(4.5-196)	プルトニウム被ばくのあった5,572名の肝臓の平均線量は、0.27Gy(男性0.22Gy、女性0.38Gy)	なし	

6	Tokarskayaら	2006	マヤック原子力施設作業員	ケースコントロール研究	<p>【対象者数】1972-1999年に診断された44例(男性31,女性13)の肝がんと111例のコントロール</p> <p>【追跡期間】1972-1999年</p>	<p>マヤックの原子力施設作業員で1972-1999年に肝がんと診断された44例(男性31,女性13)と111の対照例を含むケースコントロール研究で、肝がんの発生率とα線被ばく、γ線被ばく、放射線以外のリスクファクターの影響との関係を調べた。</p> <p>44例の肝がんは、血管肉腫が12、肝細胞がんが24、肝門部胆管がんが6、肝細胞がんと肝門部胆管がんが2に分類される。</p> <p>肝臓へのα線量$D_{\alpha} > 2.0 \text{ Gy}$ (^{239}Pu全身被ばくで$> 20.4 \text{ kBq}$)では、統計学的に有意に血管肉腫の発症と関係していたが($p < 0.003$)、肝細胞がんとの関係は殆ど認められなかった($0.05 < p < 0.1$)。</p> <p>肝細胞がんの調整オッズ比は、$D_{\alpha} > 2.0 - 9.3 \text{ Gy}$で、$8.4 (0.8, 85.3; p < 0.07)$、ARは、14%であった。</p> <p>高線量$\gamma$線を継続的に体外より被ばくした場合には、肝細胞がんと複合肝がんの間に関係が認められたが、低線量のγ線慢性被ばくと肝がんの発症との関係は認められなかった。</p>	なし	なし	肝門部胆管がんについては、 α 線被ばく、 γ 線被ばくともに関係は認められなかった)
---	-------------	------	--------------	-------------	---	---	----	----	---

その他

番号	報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果の概要	線量に関する情報	潜伏期間に関する情報	備考
7	Wilsonら	2010	マヤック核技術施設従事者 ビーグル犬	コホート研究	<p>【対象者数】17,740名 ビーグル犬837頭</p> <p>【追跡期間】就労開始より死亡まで、若しくは追跡脱落、2003年12月31日。ビーグル犬は生涯</p>	<p>プルトニウム誘発肺、肝、骨悪性腫瘍による死亡率につきマヤック従事者とビーグル犬を比較し、マヤック従事者登録データからのモデルへ、ビーグル犬の生涯観察結果を適用し補強した。マヤック従事者の肺がん死亡モデルへビーグル犬のデータを共用することはできたが、肝がん、骨腫瘍での共用は困難であった。超過相対リスクは肺がんが$1.32 (95\% \text{ 信頼区間: } 0.56 - 3.22) \text{ Gy}^{-1}$、肝がん(liver cancer)が$55.3 (95\% \text{ 信頼区間: } 23.0 - 133.1) \text{ Gy}^{-1}$、骨腫瘍が$1.483 (95\% \text{ 信頼区間: } 0.566 - 5.686) \text{ Gy}^{-2}$であった。</p>	なし	なし	