

第2回検討会	参考資料7
平成19年10月4日	

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

肝機能障害の放射線起因性に関する研究

平成17年度 研究報告書

主任研究者 戸田剛太郎

平成18年3月

肝機能障害の放射線起因性に関する研究

主任研究者（財）船員保険会せんぽ東京高輪病院 戸田 剛太郎

要約 放射線肝障害：医療用放射線による肝障害の研究からは、急性放射線被曝による肝障害は10Gy (1000rad) 以上の放射線に肝臓が曝露された際にみられるものとされている。しかし、このような高放射線量に全身曝露された場合、生存は不可能と考えられる。一方、慢性肝障害については、放射線曝露がその原因となりうるかどうかについては明かではない。したがって、原子爆弾被爆者（以下、被爆者）において、現在の診断技術をもってしても、原因が明かにできない肝障害をみた場合、原爆放射線による肝障害の可能性は完全には否定できない。

B型肝炎ウイルス感染者における慢性肝障害：被爆者においてHBV持続感染者の比率は多く、原爆放射線被曝（以下、被曝）はHBV感染後の持続感染成立（キャリア化）の確率を高めた可能性がある。また、肝障害発症について非被爆者と比較して被爆者において肝障害が発現しやすい傾向がみられるものの、その差は有意といえなかった。

C型肝炎ウイルス感染者における慢性肝障害：被爆者においてHCV持続感染者の比率は多いという知見は得られなかった。また、HCV感染者における肝障害発現についても、HCV抗体高力価陽性者における慢性肝障害有病率について有意の線量反応はみられず、HCV感染者において被曝が肝障害発現に関わっている可能性を示唆する知見は得られなかった。

肝硬変：肝硬変と放射線との関係に関する解析において肝硬変の成因診断が行われていない。したがって、肝硬変と被曝との関係に関する研究は成因不明の肝硬変について行われたものである。Schreiberら（1961～1967年の剖検例）は放射線量と肝硬変有病率の間に有意の線量反応をみとめたが、より多数例について解析したAsanoら（1961～1975年の剖検例）は有意の線量反応をみとめなかった(0.1>P>0.05)。Asanoらは壊死後性肝硬変について有意の線量反応をみとめたが、Schreiberらは有意の線量反応をみとめず、結果に解離がみられる。以上、剖検例からの解析では肝硬変への進展について放射線が関与しているかどうかについては、明確な結論は得られなかった。

死因からの解析は寿命調査集団における死亡診断書に基づき、肝硬変死例について行われた。Shimizuらの報告では1950～1985年における被曝時年齢40才未満の肝硬変死例の解析からは肝硬変過剰相対リスク(ERR)は有意の線量反応をみとめた。同じくShimizuらは1950～1990年の寿命調査集団（肝硬変死920例）における肝硬変の線量反応に関する研究において、線形-二次線量反応モデルにより肝硬変のERRを推定し、有意の線量反応をみとめた。一方、Prestonらは「健康な生存者効果」を排除するため、1968年以降の症例を用いて線形線量反応モデルにより過剰相対リスクを推定したが、過剰相対リスクに有意の線量反応をみとめなかった。しかし、Shimizuらの報告、Prestonらの報告でERR/Svは近似しており、前者で有意だったものが、後者で有意でなくなったのは症例数が約40%減少したことによる可能性がある。

以上、肝硬変への進展に原爆放射線が関わっているかどうかについての、明確な結論を得るためには更なる検討が必要である。

慢性肝疾患：Wong 論文、Yamada 論文における疾患カテゴリー、chronic liver disease and cirrhosis (慢性肝疾患・肝硬変) については、慢性肝疾患に肝硬変が含まれることから、単に慢性肝疾患としてよいと思われる。Wong 論文、Yamada 論文いずれにおいても慢性肝疾患相対リスク (RR) は有意の線量反応を示した。しかし、これらの論文において慢性肝疾患がいかなる疾患か示されていない。B 型肝炎ウイルスキャリア成立の線量反応を反映している可能性もあり、慢性肝疾患の成因に関する検討が必要である。Yamada 論文によれば 1986 年以降肝疾患患者の増加がみられたが、これは腹部超音波検査の導入によるものであり、症例の 69% が非アルコール性脂肪肝であった。脂肪肝の線量反応については $RR_{sv}=1.16$ ($P=0.073$, 95%CI:0.99-1.37) であり、脂肪肝発症に対する被曝の関与については今後の検討が必要である。

A. 研究目的

本研究班の目的は肝障害の放射線起因性を明らかにすることであるが、放射線が急性肝障害を来すことについては既に多くの報告があり、急性肝障害の放射線起因性を研究対象にする必要はないと考える。一方、広島、長崎に投下された原子爆弾による放射線に曝露された者（被爆者）にみられる慢性肝障害が原爆放射線曝露（被爆）によるものかどうかについては定まった見解はない。

高線量放射線による肝障害が存在することは確実である（資料 1：大石和佳レビュー）。原子爆弾（原爆）の投下は昭和 20 年（1945 年）広島では 8 月 6 日、長崎では 8 月 9 日であり、放射線曝露は一過性であった。被爆者のなかには肝障害を呈した者もあり、その肝障害が放射線起因性であった可能性はある。しかし、その肝障害が年余にわたって持続するかが問題である。現在知られている肝炎ウイルスがいずれも同定されていず、現在のように診断法が進歩していない 1970 年以前においては慢性肝障害の原因はほとんどが不明であった。したがって、被爆者における慢性肝障害（6 ヶ月以上持続する肝障害）の原因について放射線曝露を否定することは困難であったと思われる。しかし、1989 年の C 型肝炎ウイルス (HCV) の同定により HCV 感染の検出系が確立

され、また、生化学検査、免疫学的検査、画像検査の進歩によって、現在では、ほとんどの慢性肝障害の原因診断が可能となった。

本研究班の目的は、現時点における肝疾患に関する基礎的、臨床的研究の成果を踏まえて、被爆が、

- 1) 慢性肝障害の原因となりうるか。
- 2) ウイルス性慢性肝障害（慢性肝炎、肝硬変）の発症、進展に関わっているか。

について、被爆者における慢性肝障害に関する過去の研究によってどこまで解明されたかを明らかにすることである。

なお、研究課題にある「肝機能障害」については、レビューの対象となった研究報告において、肝疾患患者でも肝機能検査結果が記載されていない研究報告もあり、本研究班では肝臓に何らかの病変を有するという意味で、「肝機能障害」も含む、より広い意味の「肝障害」という用語を使用した。

B. 研究方法

本研究班では今までに publish された研究報告をレビューすることにより、慢性肝障害の放射線起因性に焦点を当て検討を進めることとした。なお、肝癌についてはその放射線起因性についてはコンセンサスが得られていると認識しており、本研究班の検

討対象から除外した。

C. 研究結果および考察

本研究班においては、まず、放射線被曝のみが慢性肝障害の原因となり得るかどうかから検討を始めた。そのために医療用放射線被曝が慢性肝障害をきたすかどうかについて、大石和佳研究協力者が内外の論文を基にレビューを行った(資料1)。

1. 医療用放射線による肝障害(資料1 大石和佳参照)

治療用放射線照射による臓器障害に関する過去の研究報告からは肝障害は限局的に10Gy以上の放射線に曝露された場合にみられる。原子爆弾被曝における生存者の曝露放射線量は最高600rad(6Gy)であり、放射線肝障害をもたらす程度の放射線量ではない(Gregory PB, Amamoto K, Archer PG et al. Rad Res 63:578-583, 1975におけるDiscussion参照)。肝障害がみられた場合、肝障害は照射2~6週後に発症し、症候、血液生化学検査、画像検査、病理検査が正常に復するのに要する期間は、一般的に数週から数ヶ月とされている。しかし、無症候性の血液生化学検査、画像検査の異常は数年にわたり持続することがある。また、放射線被曝3年後において病理学的な異常がみられたとする報告もある。

放射線による肝障害の特徴は肝内静脈系、類洞内皮細胞の障害であり、リンパ球等炎症性細胞の浸潤はなく肝炎ではない。臨床的にも無黄疸性の肝腫大、腹水貯溜、アルカリホスファターゼの上昇など肝静脈閉塞性疾患とcompatibleの所見である。

内部被曝についてはトロトラスト肝障害がよく知られている。トロトラストは α 線放射体である二酸化トリウムであり、造影剤として使用された。トロトラストは血管に注入された後、網内系細胞に取り込まれ、肝臓、脾臓、骨髄に蓄積し、ほとんど体外に排出されず、長期間にわたって α 線の放射を続け

る。長期間にわたる α 線曝露は肝硬変、肝腫瘍とくに血管肉腫のリスクを高め、肝硬変死の相対リスクは5.4、肝硬変のオッズ比は2.1であった(資料1参照)。

以上、原因が明かでない肝障害をみた場合、原爆放射線による肝障害の可能性も完全には否定できない。しかし、急性放射線被曝による肝障害は10Gy以上の放射線に曝露された際にみられるものであり、このような高放射線量に全身曝露された場合、生存は不可能と考えられる。

2. ウイルス性肝炎に対する放射線の影響

わが国では慢性肝炎はウイルス性慢性肝炎を指し、B型肝炎ウイルス(HBV)あるいはHCVの持続感染が原因である。放射線のウイルス性肝炎に対する関わりについては次の可能性がある。

- 1) 肝炎ウイルス感染後の感染持続
 - 2) 肝炎ウイルス持続感染者における肝炎発症
 - 3) 慢性肝炎における肝炎の活動性と線維化(肝硬変への進展)
- 3)については肝硬変と被曝の関係に関する研究報告のレビュー、「3. 肝硬変への進展に対する被曝の影響」において考察する。

a) B型肝炎

Belskyらは、micro-Ouchthaly法により1969~1970年の間のAHS(The adult health study)受診者5561人、F1調査集団106人についてhepatitis-associated antigen (hepatitis B surface antigen, HBsAgと同意義で、HBsAgの旧名称)を検索した。被曝線量 ≥ 100 rad、1-99、1>において、HBsAg陽性の相対危険率(relative risk, RR)はそれぞれ1.9、1.0、1.0であったが、この差は有意ではなく、dose-response関係はみとめられなかったとしている¹⁾。micro-Ouchthaly法によるHBsAg検出感度は低く、得られた知見の信頼性は低い。

Kato らはより検出感度の高い IAHA 法を用いて HBsAg の検索を行った²⁾。対象は 1975 年 9 月から 1977 年 8 月までの 2 年間、定期的に健診を受けている広島、長崎の 2566 人の AHS 受診集団とし、被曝線量が $\geq 100\text{rad}$ および 0-9rad 集団で比較した。広島、長崎の両市の対象者を合わせた場合、HBsAg 陽性率は高線量被曝集団で有意に高かった (3.4% vs 2.0%, $0.05 > P > 0.01$) (表 1)。広島、長崎の住民について、高線量被曝集団と低線量被曝集団における HBsAg 陽性率の差 (高線量被曝集団 $>$ 低線量被曝集団) の有意性について被曝地別に検討したが、いずれにおいても有意ではなかった (長崎: $0.1 > p > 0.05$ 、広島: $p > 0.1$)。高線量被曝集団と低線量被曝集団における HBsAg 陽性率の差の有意性を受診時年齢 50 歳未満集団、50 歳以上の集団で検討した場合、いずれの年齢集団でも有意ではなかった (50 歳未満集団: $0.1 > p > 0.05$ 、50 歳以上の集団: $p > 0.1$)。男性、女性それぞれにおいて、HBsAg 陽性率を検討した場合、男性で高被曝線量集団で陽性率は有意に高かった ($0.05 > p > 0.01$)。しかし、女性においては高被曝線量集団で陽性率は高かったが、その差は有意ではなかった ($p > 0.1$)。層別化すると有意性が消失する場合もあったが、高線量被曝者において有意に HBsAg 陽性率は高いと云ってよく、被曝は HBV 持続感染成立に促進的に働いているかもしれない。Kato らによって明らかにされた被曝と持続感染成立との関係は Neriishi らの研究によっても支持された³⁾。

Neriishi らの報告はロジスティック回帰分析により被曝地、性、被曝時年齢について補正してあり重要な報告である。Neriishi らは広島、長崎在住の、1979 年 7 月から 1981 年 8 月までの AHS 受診者 6548 人を対象に RPHA 法あるいは SRID 法により HBsAg の検索を行った。HBsAg 陽性率、HBsAg 陽性のオッズ比は広島より長崎で高く ($p=0.001$)、また、性別では女性より男性で高く ($p=0.013$)、被曝時の年齢が低くな

るとともに有意に高くなる傾向を示した ($p=0.012$)。重要なことは HBsAg 陽性率、HBsAg 陽性のオッズ比と線量 (Sv) の間に有意の正相関が認められたことである (P for trend = 0.024) (表 2)。HBeAg については陽性率は線量とともに上昇したが、有意とはいえなかった ($P=0.094$)。被曝者における HBsAg 陽性率の有意の線量反応は Fujiwara らによっても確認された⁴⁾。

Fujiwara らは 1993 年から 1995 年の 2 年間に受診した 6121 人の AHS 対象者について HBsAg を RPHA 法によって測定した。解析はロジスティック回帰分析を用い、被曝地、性、年齢、輸血歴など危険因子について補正した。研究対象の約 80% が 60 才を越えていた。HBsAg 陽性率と被曝線量の間には有意の dose-response 関係がみられた ($P=0.036$) (図 1)。HBe 抗体陽性率についても、HBe 抗体陽性者全例 ($P=0.002$)、また高力価陽性者 ($P=0.003$) に限っても、いずれも有意の線量反応を示した (図 2)。Kato ら、Neriishi ら、Fujiwara らの報告は被曝者に HBV が感染した場合、HBV 排除ができず、キャリアになりやすいということを示している。

新生児期、幼児期に HBV に感染した場合、キャリアになりやすいことはよく知られている。HBV ゲノタイプが B 型あるいは C 型であるわが国における HBV キャリアのほとんどが新生児期の HBV の母児感染、幼児期の水平感染によるものであり、成人期における HBV 感染においてキャリア成立はきわめて稀である。被曝放射線量が高い場合、医療機関を受診する機会も多かった可能性もあり、HBsAg 陽性率と被曝線量の間は単に幼児期に HBV 感染の機会が多かったことを反映しているに過ぎない可能性もある。被曝者における HBsAg 陽性率は若いほど高く ($P=0.002$)⁴⁾、HBV キャリア成立は幼児期の感染に起因する可能性がある。HBV 感染の機会の多寡は HbsAg、抗 HBe 抗体、抗 HBs 抗体を測定することによって推定可能である。Fujiwara

らの報告では HBsAg または抗 HBc 抗体または抗 HBs 抗体の陽性率は被曝放射線量によって差はみられない (Fujiwara 論文の Table 3) ⁹⁾。感染のチャンスについては被曝放射線量による差はないと推定され、したがって、HBsAg 陽性率の有意の線量反応は単に HBV 感染の機会が多かったことを反映しているとは必ずしもいえない。しかし、幼児期における HBV 曝露率が推定できないので確定的なことはいえない。被曝者に HBV が感染した場合、HBV 排除ができず、キャリアになりやすいという仮説をより確かなものにするためには成人期における HBV 感染からのキャリア成立頻度と線量との関係を見ることであろう。先に述べたように成人期における HBV 感染でキャリア成立はきわめて稀である。しかし、感染年令を推定するためには感染経路を知る必要があり、このような意味では感染年令の推定はきわめて困難である。現在、成人における HBV 感染経路として最も重要な経路は性交渉である。しかし、輸血用血液のスクリーニングが行われる以前においては輸血が重要な感染経路であった。輸血用血液のスクリーニングが行われるようになって、輸血による HBV 感染はきわめて稀となった。Fujiwara らによれば、HBV 既感染者において、輸血用の血液の HBV 汚染についてスクリーニングの行われていない 1945～1972 年の間に輸血を受けた 105 例では、被曝地、生年で補正した HBsAg 陽性比率に有意の線量反応がみられた ($P=0.039$) (図 3)。しかし、受血の既往のない 1743 例では線量反応がみられなかった ($P=0.16$) (図 3)。受血既往者における HBV 感染は被曝後の成人期における感染の可能性が高く、受血既往者において線量反応がみられたことは、被曝者は HBV の排除能に欠陥があった可能性を示唆している。HBV の排除に関わっているのは免疫系であり、特に細胞性免疫が重要である。鈴木元研究協力者のレビュー (資料 2) によれば、原爆放射線は免疫系に対し障害を与えた可能性があり、原爆放射線被曝は HBV の排除に関わ

る免疫能に対して障害を与えた可能性が推定される。

以上、被曝者においては HBV 持続感染が成立しやすいと考えられる。しかし、HBV 持続感染における肝炎発症、慢性肝炎における肝炎の活動性、慢性肝炎における線維化に対して原爆放射線がどのような影響を与えるかに関する publish された研究報告はない。

そこで、HCV 抗体陰性の HBV 感染 AHS 対象者における被曝線量と慢性肝疾患発症との関連について藤原論文のデータセットを用いて、被曝者を被曝放射線量カテゴリー別 (被曝なしを基準とし、0.5Gy 未満の被曝、0.5 以上 1.0 未満の被曝の解析、1.0Gy 以上被曝、線量不明の 3 群) に分け、ロジスティック回帰分析により、調整オッズ比を算出した。いずれのカテゴリーでも有意のオッズ比の上昇をみとめなかった (資料 3 田中英夫)。同じデータセットを用いて対象者を HBV 感染の有無と被曝の有無で 4 群に分け、肝障害発現について最大尤度を検討した。非被曝者、被曝者において最大尤度はそれぞれ 1.6609、1.8877 であった。また、オッズ比についても HBV 感染非被曝者、HBV 感染被曝者それぞれ 5.264、6.604 であった。HBV 感染者において被曝者において肝障害発現しやすい傾向がみられるものの、その差は有意といえなかった (資料 3)。

b) C型肝炎

HCV は HBV と異なり RNA ウイルスである。HBV 持続感染は新生児期、幼児期など免疫系が未熟な時期の感染によって成立する。一方、HCV は成人期の感染でも高率に持続感染が成立することが知られており、HCV 自身はその抗原性を迅速に変化させ免疫系による認識から逃避している可能性、あるいは HCV がホストの獲得免疫、自然免疫能を抑制している可能性が示されており、これによって持続感染が成立すると考えられている。

Fujiwara らは被曝者における HCV 抗体陽性率、

HCV 持続感染者における肝障害（肝炎）頻度（有病率）に対する原爆放射線の影響について検討した⁵⁾。有病率については被爆地、性、年齢、出生年について補正した。対象は 1993-1995 年の 2 年間に広島か、長崎で健康診断を受けた AHS 対象者 6121 人である。対象者の 78% が 60 才以上であった。HCV 抗体陽性は感染の既往あるいは検査の時点における感染の存在を示し、高力価抗体陽性は感染の存在を示すとされている。HCV 抗体陽性率、高力価抗体陽性率いずれも被爆者において非被爆者と比較して有意に低かった（相対陽性率=0.84, $P=0.013$ ）。被爆者が非被爆者と比較して感染の機会が低かったとは考えられない。被爆者では非被爆者と比較して HCV 排除能が高いのであろうか。しかし、被爆者においては免疫能が低下しているとする研究報告が多く（資料 2 参照）、HCV 排除能が亢進している可能性は低い。肝癌リスクは放射線量とともに上昇し、シーベルト当たりの過剰相対リスクは 0.81 である⁶⁾。また、被爆者で肝癌が多発しているとしても、そのバックグラウンドパターンはわが国における肝癌のバックグラウンドパターンと類似しており、HBV あるいは HCV 感染が関わっている⁷⁾。また、年齢中央値は男性 63 才、女性 67 才であり、肝硬変合併率は男性 72.9%、女性 78.1% であった。HCV 陽性肝細胞癌に対する放射線の影響を検討した Sharp らの報告によれば、肝硬変合併肝細胞癌においては被曝は危険因子とはなっていないが、肝硬変非合併肝細胞癌においては被曝は危険因子であった⁸⁾。以上、HCV 感染被爆者は Fujiwara らの調査研究が行われた時点までに肝癌による死亡のために調査対象から除かれた可能性がある。

Fujiwara らは肝疾患 RR に対する被曝放射線量の影響を HCV 抗体陽性者、HCV 抗体陰性者で比較した。HCV 抗体陽性者、HCV 抗体陰性者いずれにおいても肝疾患 RR は被曝放射線量の増加とともに増加したが（陽性者における勾配：3.04/Gy、陰性者に

おける勾配：0.16/Gy）、有意とはいえなかった（陽性の場合 95% CI:-1.05-9.02、陰性の場合 95% CI:-0.05-0.46）。線量反応を示す曲線は前者において勾配は後者の 20 倍近い高い勾配を示しているが、この勾配差は有意ではなかった（ $P=0.097$ ）。さらに、Fujiwara らは HCV 抗体陽性者における肝疾患有病率と線量との関連を検討した。陰性者においては肝疾患有病率と線量の間有意の正の線量反応は認められなかった（線量反応 0.16, $P=0.15$ ）（表 3）。陽性者においても、低力価陽性者、高力価陽性者いずれにおいても肝疾患有病率と線量の間有意の正の線量反応は認められなかった（低力価陽性者：線量反応 0.61, $P=0.57$, 高力価陽性者：線量反応 2.63, $P=0.55$ ）（表 3）。HCV 抗体高力価陽性は HCV 感染が存在することを示しており、HCV 抗体高力価陽性者においても、有病率に有意の線量反応がみられなかったことは HCV 感染者において放射線曝露と肝疾患発症との間に関連があるとはいえないことを示している。

HCV 感染については、HBV 感染と異なり、持続感染の成立すなわちキャリア成立について被曝が促進的に作用するという知見は得られなかった。また、HCV 感染者における肝疾患発症についても、被曝の促進作用について有意の知見は得られなかった。HCV 感染 AHS 対象者における被曝線量と慢性肝疾患発症との関連について藤原論文のデータセットを用いて、被曝者を被曝放射線量カテゴリー別（被曝なしを基準とし、0.5Gy 未満の被曝、0.5 以上 1.0 未満の被曝の解析、1.0Gy 以上被曝、線量不明の 3 群）に分け、ロジスティック回帰分析により、調整オッズ比を算出したが、いずれのカテゴリーでも有意のオッズ比の上昇をみとめなかった（資料 3）。同じデータセットを用いて対象者を HCV 感染の有無と被曝の有無で 4 群に分け、肝障害発現について検討した。この際 HBV 感染者は除いた。HCV 感染者について非被曝者、被曝者いずれにおいても被曝なし、かつ HCV 感染なしの群に対する最大尤度は 2.7118

で差はみられなかった。また、オッズ比についても HCV 感染非被爆者、HCV 感染被爆者それぞれ 15.057、15.056 と差はみられなかった(資料 3)。

しかし、Fujiwara らの研究は 1993-1995 年における生存被爆者を対象になされた研究であり、80%が 60 才以上である。また、計算上、最若年者で 48 才ということになる。HCV 感染者は感染後平均 20 年で肝硬変、30 年で肝癌へと進展するとされており、1992 から 1995 年にかけての全国原発性肝癌追跡調査報告(日本肝癌研究会)によれば肝癌患者の 91.8%が 50 才以上である^{9,10)}。慢性肝炎例の 30-45%は肝硬変へ進展し、肝硬変例の約 70%は肝癌が発症するが、被爆者では肝発癌はより高頻度と推定される⁸⁾。したがって、調査当時(1993-1995 年)の生存者に限定すると、肝障害患者の多くは死亡などのために調査対象から除かれ、肝障害患者数が過小評価される可能性がある。

3. 肝硬変への進展に対する被爆の影響

肝硬変に対する被爆の影響については 1967 年の Beebe らの研究報告にはじまり、多くの研究報告がある。しかし、成因を考慮して解析された研究はない。肝硬変組織型は成因を反映しているとしても、ウイルス性か、栄養性か、アルコール性かの鑑別ができる程度であり、また、成因による組織型の違いは厳密なものではなく、オーバーラップもみられ、組織型は成因を必ずしも正しく反映するものではない。肝硬変の成因診断が可能となったのは HCV 感染の診断が可能となった 1990 年以降とあってよい。肝硬変への進展に対する被爆の影響に関する研究の多くは 1990 年以前になされたものであり、1990 年以降になされた研究も 1990 年以前の症例を多く含むため、成因に関する検索はなされていない。

肝硬変はすべての慢性肝障害の終末像である。ウイルス性慢性肝炎においては、慢性肝炎のすべてが肝硬変に進展するわけではなく、活動性の高い肝炎

は急速に肝硬変へと進展し、肝硬変成立と肝炎活動性は密接に関連している。このような観点からは肝硬変有病率に対する放射線の線量反応は肝炎の活動性に対する放射線の影響と解釈してもよいと思われる。一方、アルコール性肝障害の肝硬変への進展においては、わが国ではアルコール性肝炎の役割は大きくなく、アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドが肝線維化に大きな役割を演じていると考えられている。すなわち、ウイルス性とアルコール性肝硬変では肝線維化の機序は異なっている。わが国の肝硬変の 70-80%がウイルス性、10-15%がアルコール性とされ、大部分がウイルス性である。肝線維化の機序は異なるとしても、肝硬変は肝細胞障害持続の結果であり、肝細胞障害が高度であれば肝硬変への進展は早い。したがって、肝硬変は肝細胞障害の程度(ウイルス性肝炎では活動性)を反映していると考えられ、肝硬変有病率は被曝と肝細胞障害の程度との関係を推定する手がかりとなると推定される。

a) 剖検例からの分析

1967 年に Beebe らによってなされた、広島、長崎の ABCC からの大規模剖検報告(1950 年 11 月-1965 年 12 月)における死因としての肝硬変と放射線との関連に関する研究において、被曝と肝硬変との関連は有意ではないが、関連を示唆($P=0.06$)すると解釈されている¹¹⁾。一方、Schreiber らは 1961 年 10 月 1 日から 1967 年 12 月 31 日までの 2457 例の剖検例において 143 例(うち被曝例 108 例)の肝硬変をみとめ、電離放射線量と有病率との間に有意の相関をみとめた($P<0.01$)¹²⁾(表 4)。性別、被曝地(広島か、長崎)別に解析すると、有意の相関を認めたのは広島の女性例のみであった(広島女性： $P<0.01$ 、広島男性： $0.1>P>0.05$)。長崎の男女では有意の線量反応はないと結論されているが、症例数が少ないためかもしれない(男 18 例、女 10 例)。肝硬変をその組織像

によって肝炎後性、壊死後性、栄養性、閉塞性、混合型、その他の型に分類（この分類は現在ではほとんど使われていない）して線量反応の有意性を検討すると、いずれの組織型においても有意の線量反応はなかった。しかし、広島的女性においては、栄養性肝硬変と放射線量との間に有意の相関がみられた（ $P < 0.05$ ）。層別化した場合に有意性が失われる場合もあるが、これは症例数が少なくなるためかもしれない。また、広島的女性において栄養性肝硬変について有意の相関がみとめられたが、この意味づけは難しい。

Schreiberらの報告で興味深い点は被爆者では肝硬変における栄養性肝硬変の占める比率が高いことである。栄養性肝硬変はアルコール性肝硬変と同意義とされることもある（奥平雅彦 臨床のための肝臓病理 医学書院）。わが国では栄養性肝硬変は少ないとされ、志方によれば肝硬変の10.7%¹³⁾、森によれば2.3%である¹⁴⁾。Schreiberの報告では広島、長崎の寿命調査対象者剖検例（1961～1967年）における肝硬変症例143例（内被爆症例は108例）の組織学的分類では肝炎後性42.6%、栄養性21.0%、閉塞性14.7%、混合型10.5%、壊死後性8.4%、うっ血性1.4%、色素性1.4%であった。すなわち、栄養性が比較的多い。栄養性肝硬変の頻度に関する、志方、Moriの報告との違いは被爆者が含まれたためであろうか。しかし、被爆者が含まれたAsanoらの報告の肝硬変剖検例（1961-75年）301例の検討では、肝炎後性74.8%、壊死後性16.3%、栄養性5.3%、その他3.7%であった¹⁵⁾。したがって、Asanoらの報告では被爆者に栄養性肝硬変が多いとは必ずしもいえない。Schreiberの報告では広島、長崎の寿命調査対象者剖検例（1961～1967年）、Asanoらの報告における剖検例（1961-75年）と調査年度に差があるが、1961年から1967年の間のオーバーラップがあり、調査年度の差で肝硬変の組織型の違いを説明することも難しいように思われる。病理診断担当医の組織

診断基準の違いが原因であろう。したがって、Schreiberの報告における広島的女性の栄養性肝硬変における有意の線量反応については栄養性肝硬変の診断それ自体に問題があり、意味づけは難しい。

Asanoらは1961-75年の間に放影研で剖検された肝硬変301例において放射線量と肝硬変有病率との間に有意の相関はみとめなかった（ $0.1 \geq P > 0.05$ 、¹⁵⁾（表5）。組織型別では壊死後性肝硬変有病率と放射線量との間に有意の相関をみとめた（ $P < 0.01$ ）。

以上、剖検例についてなされた研究では、Schreiberらは放射線量と肝硬変有病率の間に有意の線量反応をみとめたが、より多数例について解析したAsanoらは有意の線量反応をみとめなかった。組織型別にみると、Asanoらは壊死後性肝硬変について有意の線量反応をみとめたが、Schreiberらは有意の線量反応をみとめなかった。以上、剖検例からの解析では肝硬変への進展について放射線が関与しているかどうかについては、明確な結論は得られなかった。

b) 死因からの分析

Shimizuらは1950～1985年の間に新生物あるいは血液疾患以外の原因で死亡した被爆者20,777例について死因のRRと被曝線量(DS86)との相関について検討した¹⁶⁾。Shimizuらの報告において興味深い点は被爆時40才未満の症例において1950～1965、1966～1975、1976～1985の三調査期間の1976～1985年の調査において新生物あるいは血液疾患以外の原因で死亡のRRが線量増加とともに上昇したことである（図4）。被爆時年齢40才以上の症例では、この現象は観察されなかった。肝硬変死についても同様の傾向がみられ、肝硬変死RRは被爆時年齢40歳未満の被爆者（肝硬変死281例）について1966～1985年における肝硬変死RRと被曝線量との間に有意の線量反応（P値：線形モデル0.003、線形-二次モデル0.005(+,+), 二次モデル0.001, 線形-しきい値モデル0.002)をみとめた(表6)。Shimizuらの報

告は比較的若年における被爆が肝硬変進展に関わっている可能性を示している。

さらに Shimizu らは 1950～1990 年の間に腫瘍および血液疾患以外の疾患で死亡した症例 27,117 例について死因となった疾患の RR の線量 (DS86) 反応について線形-二次線量反応モデルにより検討した¹⁷⁾。肝硬変死(920 例)について過剰相対リスク(ERR)は正の線量反応を示した (ERR/Sv=0.18, 90%信頼区間 0.00, 0.40) (表 7)。

Preston らは 1950～1997 年(がん以外の疾患に関しては 1968～1997 年)の間の死亡例について死因となった疾患の ERR の線量 (DS86) 反応について線形線量反応モデルを用いて検討した¹⁸⁾。腫瘍および血液疾患以外の疾患で死亡例について死因となった疾患の ERR の線量 (DS86) 反応の検討に当たっては、「健康な生存者」の影響を除外するために、対象は 1968～1997 年に死亡した近距離被爆者に限定した。原爆後数年間は近距離被爆者(爆心地より km 以内)の癌以外の疾患による基準(線量 0)死亡率は遠距離被爆者より著しく低かった。この差は 20 年間で減少し、20 年のおわりには消失した。これは古典的な「健康な生存者」の影響の可能性がある。そこで、「健康な生存者」の影響を除外するために 1968～1997 年の近距離被爆者における肝硬変死 567 例について ERR を検討した。ERR は正の線量反応を示したが (ERR/Sv=0.19), 90%信頼区間は -0.05;0.5 であった(表 8)。したがって、有意とはいえない。しかし、Shimizu らの報告した ERR/Sv (0.18)と Preston らの報告した ERR/Sv (0.19) は近似しており、両者の報告とも肝硬変死において正の線量反応があることを支持している。Shimizu らの報告で有意であったものが Preston らの報告で有意でなくなったのは症例数が約 40%減少したことによる可能性がある。

以上、死因からの解析では、Shimizu らによる線形-二次線量反応モデルでは過剰相対リスクに有意の線量反応をみとめたが、Preston らによる「健康な生

存者効果」を考慮した、1968 年以降の症例を用いて線形線量反応モデルによる解析では、有意の線量反応をみとめなかった。先に述べたように、Preston らの解析における有意性の消失は症例数の減少による可能性がある。したがって、死因からの解析においても肝硬変に対する原爆放射線の関わりについては、「健康な生存者」の影響を除外したことの妥当性の検討を含め、明確な結論は得るには今後の解析を待つ必要がある。

c) 被爆者における肝硬変の成因

肝硬変を含めた慢性肝疾患の成因はさまざまである。しかし、被爆者における肝硬変の成因に焦点を当てた研究はない。

わが国における肝硬変の成因として最も頻度の高いのは C 型肝炎ウイルスであるが、HCV 抗体の測定系が一般化したのは 1990 年からである。C 型肝炎感染の検出システムがなかった 1983 年の日本肝臓学会総会におけるポスターシンポジウムでは B 型肝炎ウイルス (HBV) 23.3%、非 B 型 40.4%、アルコール 32.4%、その他(自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変など) 3.9%であった。1991 年における日本肝臓学会総会の肝硬変の成因別実態に関するポスターシンポジウムでは C 型肝炎ウイルス (HCV) 49.3%、HBV 20.4%、アルコール 12.1%、非 B 非 C (NBNC) 11.2%、その他 7.0%であった。すなわち、1983 年以前に非 B 型と診断された肝硬変の大部分、またアルコール性と診断された肝硬変の多くは HCV 起因性と考えられた。1998 年の日本肝臓学会大会でも同様なポスターシンポジウムが開催され、1991～1998 年の肝硬変については HCV 65.0%、HBV 12.0%、アルコール 13.0%、NBNC 4.3%、HBV+HCV 1.2%、その他 4.5%であった¹⁹⁾。アルコール性肝硬変と HCV 感染による肝硬変の鑑別、HCV 感染による肝硬変の診断が可能となったのは HCV 抗体の測定が可能となった 1990 年以降であり、1991 年、1998 年

の日本肝臓学会大会におけるポスターシンポジウムのデータが現時点では肝硬変の成因分析では信頼できるデータと考えられる。このデータからは、わが国における肝硬変の約80%はウイルス性であり、成因としてのHBVは減少し、HCVが増加の傾向にある。肝硬変は慢性肝障害の終末像であり、ウイルス起因性の肝硬変においては肝炎の活動性の反映である。肝炎の活動性が高い場合、肝硬変への進展は速い。

Asanoらによれば、広島、長崎において1961-75年の間に放影研で行った寿命調査拡大集団の301例の肝硬変剖検例において、231例についてHBs抗原の測定が可能であったが、陽性率は広島、長崎でそれぞれ18.7、18.4%であった¹⁵⁾。この陽性率は1983年の日本肝臓学会総会における肝硬変成因別実態に関するポスターシンポジウムの23.3%と大きな差はない。

被爆者における肝硬変の成因に関する解析からは原爆放射線が肝硬変の成因として関わっているとする根拠は得られなかった。

4. 被曝と慢性肝疾患

Gregoryらは1128人の男性、1867人の女性被爆者について広島では1965/4/12-11/13、長崎では1965/5/2-11/2に3種類の肝機能検査(CCF, ALP, GPT)を実施した²⁰⁾。この3種の検査結果のいずれかが平均値の標準偏差の2倍以上を示す症例の比率を被曝地の爆心地からの距離(<1400m、1400-1999m、3000-3499(広島)、3000-3999(長崎))、被曝に由来する急性症状の有無で比較した。異常値を示す症例の比率に対して爆心地からの距離、急性症状の有無、いずれも有意の影響を与えなかった。また非被爆者との間にも異常者の比率について有意差はみられなかった。3種の検査結果のいずれかが平均値の標準偏差の2倍以上を示す234症例のうち172症例について詳細な検査が可能であったが、肝胆道

疾患を有すると診断できたのは29症例であったが、被曝の有無による肝胆道疾患例数の有意の差はみとめられなかった。10例について肝生検が可能であったが“radiation hepatitis”を示す例はなかった。以上の結果からGregoryは被曝は長期にわたる肝障害を残す可能性はないと結論している。

Wongらは1958年から1986年間のAHS受診者について、被爆者における非癌疾患のRRについて有意の線量反応があるかどうか検討した。その結果、慢性肝疾患・肝硬変(1027例)のRRについて有意の線量反応が存在した($RR_{1cy}=1.14, P=0.0065$)²¹⁾(表9)。Yamadaらも1958年から1998年までのAHS受診者について、被爆者における非癌疾患についてlinear dose responseがあるかどうかについて検討したが、慢性肝疾患・肝硬変(1774例)においてRRと被曝線量の間には有意の線量反応が存在した($RR_{1sv}=1.15, P=0.0010$)²²⁾(表10、図5)。

Wongらの論文、Yamadaらの論文において、chronic liver disease and cirrhosis(対応する和文名称として「慢性肝疾患・肝硬変」が用いられている)という疾患カテゴリーが用いられているが、肝硬変(cirrhosis)も慢性肝疾患(chronic liver disease)の一つであり、誤解を呼ぶ疾患カテゴリーである。chronic liver disease and cirrhosisとした場合、cirrhosisの例数を示すべきであろう。このような観点からWongらの論文、Yamadaらの論文におけるchronic liver disease and cirrhosisはchronic liver disease(慢性肝疾患)と解釈するのが適当であろう。調査対象においては肝硬変症例数が示されていないが、もし示されればSchreiber論文、Asano論文、Shimizu論文、Preston論文との関連について検討することができるであろう。

Yamada論文によれば1986年から、症例の著しい増加がみられた²²⁾。増加は主として腹部超音波検査で検出される非アルコール性脂肪肝の増加によるものであり、慢性肝疾患とコードされた症例の69%が

脂肪肝であった。Yamada らは4桁 ICD の使用により 1986 年以降の慢性肝疾患を脂肪肝と脂肪肝以外の肝疾患に分けて放射線の影響を検討した²³⁾。肝硬変を含む慢性肝疾患全体では $RR_{15v}=1.14$ ($P=0.054$, $95\%CI:1.0-1.32$) であり、有意の線量反応があるかどうかについては、有意ではない(著者は有意と解釈している)。脂肪肝(445 例)についてみる $RR_{15v}=1.16$ ($P=0.073$, $95\%CI:0.99-1.37$) であり、有意ではなかった(著者は有意性については suggested と解釈している)。脂肪肝以外の肝疾患(199 例)については $RR_{15v}=1.06$ ($P=0.64$, $95\%CI:0.84-1.40$) であり、有意の線量反応は存在しなかった。脂肪肝以外の肝疾患の多くはウイルス性であろう。Yamada 論文(2004)における検討では RR_{15v} および有意性は、脂肪肝以外の肝疾患より脂肪肝で高い。

Wong 論文、Yamada 論文の慢性肝疾患がいかなる疾患か示されていない。現在では慢性肝疾患のほとんどについて成因診断は可能である。Wong 論文、Yamada 論文は、1958 年から 1998 年までの症例に関する検討であり、成因診断が不可能な症例もあると思われる(C 型肝炎の診断が可能になったのは 1990 年以降である)。慢性肝疾患にも多くの種類の疾患がある。Wong 論文、Yamada 論文で示された慢性肝疾患の有意の線量反応が、慢性肝疾患に含まれるいかなる疾患の線量反応を反映しているのかを明らかにする必要がある。Yamada 論文では解析対象に多くの脂肪肝が含まれており、しかも、 RR_{15v} およびその有意性は、脂肪肝以外の肝疾患 ($RR_{15v}=1.06$, $P=0.64$) より脂肪肝 ($RR_{15v}=1.16$, $P=0.073$) で高い。

非アルコール性脂肪肝の成立機序としては、肥満すなわち栄養過剰による脂肪組織の肥大のために肝細胞に流入する脂肪酸の増加が増加し、肝細胞内におけるトリグリセリド生成が促進されるためと考えられている。ミトコンドリア障害のために脂肪酸酸化が低下し、脂肪酸からのトリグリセリド生成が進むと考える考えもあるが、このような脂肪肝発生

機序はアルコール性肝障害、Reye 症候群、急性妊娠脂肪肝、薬物性肝障害にみられるものであり、日常診療において遭遇する脂肪肝の多くは肥満に伴う脂肪肝すなわち非アルコール性脂肪肝ではミトコンドリア障害は大きな役割を演じていないと考えられる。健診などにおける肝機能検査異常例で最も多いのは肥満に伴う脂肪肝である。非アルコール性脂肪肝の中には肝炎を伴うものもあり、非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steato-hepatitis, NASH) と呼ばれ、NASH 例では肝硬変へ進展する症例もあることから、最近、注目を集めている。わが国における肝硬変の成因別分類では非アルコール性脂肪肝から進展した肝硬変は非 B 非 C 型肝硬変に含まれると考えられる。しかし、非 B 非 C 型肝硬変は 1991 年の調査で 11.2%、1998 年の調査で 4.2% であり、わが国では少ないと思われる。

Yamada らの研究で、 RR_{15v} およびその有意性が、脂肪肝において脂肪肝以外の肝疾患より高かったことから被曝が脂肪肝発生に関わっている可能性も考えられる。これが真に原爆放射線の影響か否かについては今後検討する必要がある。

D. 結語

本研究班では慢性肝障害発症に被曝が関与するかどうか焦点を当ててレビューをすすめた。ウイルスの関与なしで被曝のみによって慢性の肝障害が起きるかどうかについては、医療用放射線による肝障害に関する報告のレビューからはその可能性はきわめて低いと判断された。急性肝障害発現についても、資料 1 にあるように、肝臓は、一般的に他の上腹部の内臓と比較して放射線耐性と考えられてきたが、1950 年代半ばまでに 40-50Gy を超える分割照射量は肝細胞の壊死を招くことが明らかにされ、1960 年代半ばには、肝臓の放射線照射、特に放射線治療計画に関する注意が喚起されるようになってきたのであり、生存者で想定される程度の全身被曝放射線量

では肝障害が惹起される可能性は低いと考えられた²¹⁾。しかし、原因不明の慢性肝障害をみた場合、放射線肝障害の可能性を考える必要はある。

放射線がウイルス、アルコール、代謝異常（肥満も含む）などによる肝障害に対し、その病態発現、病態の進展に何らかの形で関与する可能性について研究が行われてきた。B型肝炎ウイルスによる肝障害については、被曝者においては、感染後における感染持続（キャリア化）の確率が高く、被曝者では持続感染が成立しやすいと考えられる。しかし、持続感染者（キャリア）における肝障害の発症に対しては影響を与えない。すなわち、キャリア化後に肝炎を発症するかどうかは非被曝者と変わらないが、キャリア化の頻度は被曝者で高いということであり、この意味では、被曝者ではB型慢性肝炎が成立しやすいと思われる。一方、C型肝炎ウイルスによる肝障害については、感染後における感染の持続、肝障害発症、いずれに対しても被曝の促進的な影響はみられなかった。B型肝炎ウイルスキャリア化は免疫能未発達の新生児期、幼児期の感染において高率であり、成人における感染ではキャリア化は稀である。このことはホストの免疫能の成熟度が重要であることを示唆している。一方、C型肝炎ウイルス持続感染成立は成人期の感染でも高率であり、持続感染成立において免疫能の成熟度は重要ではない。資料2によれば被曝者では免疫障害がみられる可能性が示唆されており、持続感染成立におけるB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスの差は被曝による免疫障害を反映している可能性がある。

慢性肝障害の終末像は肝硬変である。しかし、慢性肝障害がすべて肝硬変となるわけではない。肝障害の程度が強い場合に肝硬変へと進展する。肝障害の程度は肝機能検査、肝生検によって推定可能である。しかし、この所見について記述した報告はないが、肝障害の程度が強い場合に肝硬変へと進展するという意味では、肝硬変への進展は肝障害の程度

（ウイルス性肝炎においては活動性）を反映していると解釈される。肝硬変有病率の線量反応については剖検および死因からの解析がある。剖検からの解析はSchreiberら、Aanoらの解析がある。線量反応の有意性についてはSchreiberは“あり”、Asanoらは“なし”である。死因からの解析はShimizuらの二報、Prestonらの一報がある。線量反応の有意性についてはShimizuらの第1報では40才未満の症例について“あり”、第2報では全症例を含めた解析で“あり”、Prestonらは“なし”である。Prestonらの解析で有意性が消失したのは「健康な生存者」の影響を排除するために1968年以降の症例に限定したための症例数減少による可能性もある。また、肝硬変でみられた有意の線量反応がみられた場合、B型肝炎ウイルス感染による肝硬変の線量反応の反映である可能性もあり、B型肝炎ウイルス感染による肝硬変の線量反応について検討する必要がある。肝硬変に対する放射線の影響に関する報告では、いずれにおいてもは成因別の解析がなされていない。成因別の解析をする必要がある。もう一つのアプローチとして、C型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎症例で輸血などC型肝炎ウイルス感染の時期が推定可能な症例では、肝病変の時間的な経過を追跡し、肝硬変到達までの期間についての線量反応解析することも将来の課題として考慮する必要がある。以上、肝硬変進展に対する放射線の影響については残された課題が多い。

Wong論文、Yamada論文で慢性肝疾患の相対リスクが有意の線量反応を示したことは興味深い。しかし、提起された問題も多い。Wongらの論文を含めて、Yamadaらの論文において、調査対象においては肝硬変症例数が示されていない。もし示されればSchreiber論文、Asano論文、Shimizu論文、Preston論文との関連について検討することができるであろう。慢性肝疾患の成因には様々なものがある。Wong論文、Yamada論文はで示された慢性肝疾患の有意の

線量反応が、慢性肝疾患に含まれるいかなる肝疾患の線量反応を反映しているのかを明らかにする必要がある。Yamada 論文では解析対象には多くの脂肪肝が含まれており、しかも、脂肪肝の線量反応は suggestive ($P=0.073$) と解釈されているのに対し、脂肪肝以外の疾患の線量反応は有意ではなかった ($P=0.64$)。従来、脂肪肝はきわめて予後良好の疾患と考えられていたが、肝硬変に進展する症例もあることが明かとなった (非アルコール性脂肪性肝炎、non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。NASH との関連において脂肪肝の線量反応について、放射線以外の因子も考慮に入れて検討する必要がある。

肝障害の被曝起因性に関する研究には多くの制約がある。症例に限られており、2006 年の現在、被爆者で現在存命中の人は最若年者で 61 才となる。今後、生存被爆者は減少し、高齢化が進むと考えられる。このような意味では現存被爆者を対象とした場合、大きなバイアスがかかる可能性がある。この点については、C型肝炎ウイルス感染に対する被曝の影響の項でディスカッションした(2.b 参照)。したがって、過去に登録された症例について、成因分析、経過観察など詳細な解析が必要である。

研究協力者

東京厚生年金病院内科	池田有成
放射線影響研究所臨床研究部	大石和佳
大分県立看護科学大学環境科学	甲斐倫明
国立保健医療科学院生活環境部	鈴木 元
大阪府立成人病センター調査部調査課	田中英夫
放射線影響研究所臨床研究部	藤原佐枝子

文献

1. Belsky JL, King RA, Ishimaru T et al. Hepatitis-associated antigen in atomic bomb survivors and nonexposed control subjects: seroepidemiologic survey in a fixed cohort. *J Infect Dis.* 128:1-6,1973
2. Kato H, Mayumi M, Nishioka K et al. The relationship of hepatitis B surface antigen and antibody to atomic bomb radiation in the adult health study sample, 1975-1977. *Amer J Epidemiol* 117:610-620,1983
3. Neriishi K, Akiba S, Amano T et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen, hepatitis B e antigen and antibody, antigen subtypes in atomic bomb survivors. *Rad Res* 144:215-21,1995
4. Fujiwara S, Sharp GB, Cologne JB et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among atomic bomb survivors. *Rad Res* 159:780-786, 2003
5. Fujiwara S, Kusumi S, Cologne J et al. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibody and chronic liver disease among atomic bomb survivors. *Rad Res* 154:12-19,2000
6. Cologne JB, Tokuoka S, Beebe GW et al. Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among atomic bomb survivors. *Rad Res* 152:364-73,1999

7. Fukuhara T, Sharp GB, Nizuno T et al. Liver cancer in atomic bomb survivors: characteristics and relationships to radiation and hepatitis B and C viruses. *J Radiat Res* 42:117-30, 2001
8. Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB et al. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: Significant interaction of radiation with hepatitis V virus infection. *Inter J Cancer* 103:531-537, 2003
9. 第12回全国原発性肝癌調査報告(1992~1993)
10. 第13回全国原発性肝癌調査報告(1994~1995)
11. Beebe GW, Yamamoto Y, Matsumoto YS et al. ABCC-JNIH pathology studies, Hiroshima and Nagasaki: Report 2, October 1950-December 1965. ABCC TR-8-67
12. Schreiber WM, Kato H, Robertson JD. Cirrhosis of liver in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 17-69
13. 志方俊夫 日本人肝硬変の病型と諸外国の比較診療 15 : 89-98、1962
14. Mori W. Cirrhosis and primary cancer of the liver. Comparative study in Tokyo and Cincinnati. *Cancer* 20:627-31, 1967
15. Asano M, Kato H, Yoshimoto K et al. Primary liver carcinoma and liver cirrhosis in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1961-75 with special reference to HBs antigen. *JNCI* 69:1221-1227, 1982
16. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ et al. Studies of the mortality of A-bomb survivors 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Rad Res* 130, 249-266, 1992
17. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990 *Rad Res* 152, 374-89, 1999
18. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 13 : Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997 *Rad Res* 160, 381-407, 2003
19. 肝硬変の成因別実態 1998. 小林健一、清澤研道、岡上武編, 中外医学社、東京、1998
20. Gregory PB, Amamoto K, Archer PG et al. Liver function in survivors of the atomic bomb. *Rad Res* 63, 675-583, 1975
21. Wong FL, Yamada M, Sasaki H et al. Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-1986. *Rad Res* 135:418-30, 1993
22. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S et al. Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors, 1958-1998. *Rad Res* 161:622-32, 2004

表 1. 被曝放射線量、被爆地と HBsAg: Adult Health Study 1975-1977

(Kato H, Mayumi M, Nishioka K, Hamilton HB. Amer J Epidemiol 117:610-620,1983)

City and dose (rad)	Total no. of subjects	No. negative	No. (%) [*] positive	No. (%) [†] positive per titer				Statistical test [‡]
				≥32	64	128	256+	
Hiroshima								
0-9	710	699	11 (1.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	8 (72.7)	$p > 0.10$
100+	570	556	14 (2.5)	5 (35.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	8 (57.1)	
Nagasaki								
0-9	643	627	16 (2.5)	3 (18.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	11 (68.8)	$0.10 > p > 0.05$
100+	643	616	27 (4.2)	5 (18.5)	2 (7.4)	1 (3.7)	19 (70.4)	
Both cities								
0-9	1353	1326	27 (2.0)	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	19 (70.4)	$0.05 > p > 0.01$
100+	1213	1172	41 (3.4)	10 (24.4)	2 (4.9)	2 (4.9)	27 (65.9)	

* Percentage positive of the total number of subjects.

† Percentage of the total number positive.

‡ χ^2 test for difference in positive reactions (titer ≥ 32) between 0-9 rad and 100+ rad group.

表 2. 被爆地、性、年令、被爆時年令、被曝放射線量と HBsAg

(Neriishi K, Akiba S, Amano T, Ogino T, Kodama K. Rad Res 144:215-21,1995)

	Subjects	HBsAg+	Percentage	Odds ratio [‡]	95% CI	
City						
Hiroshima	4459	66	(1.5)	1.0		
Nagasaki	2089	63	(3.0)	1.8	1.3	2.6
	χ^2_1 for homogeneity = 11.0			$P = 0.001$		
Sex						
Male	2261	61	(2.7)	1.0		
Female	4287	68	(1.6)	0.6	0.4	0.9
	χ^2_1 for homogeneity = 6.1			$P = 0.013$		
Age ATB (years)						
0-9	832	30	(3.6)	1.0		
10-19	2145	42	(2.0)	0.6	0.4	0.9
20-29	1500	27	(1.8)	0.6	0.4	1.0
30-39	1251	22	(1.8)	0.6	0.3	1.0
≥ 40	820	8	(1.0)	0.3	0.2	0.7
	χ^2_4 for homogeneity = 9.9			$P = 0.043$		
	χ^2_1 for trend = 6.3			$P = 0.012$		
Radiation dose (Sv)						
0-0.009	2786	50	(1.8)	1.0		
0.01-0.49	2145	34	(1.6)	1.0	0.6	1.6
0.5-0.9	920	21	(2.3)	1.3	0.8	2.1
≥ 1.0	697	24	(3.4)	1.8	1.1	3.0
	χ^2_3 for homogeneity = 6.0			$P = 0.11$		
	χ^2_1 for trend = 5.1			$P = 0.024$		

[‡]From a logistic regression model incorporating the variables representing city, sex and age ATB groups and radiation dose groups.

表 3. HCV 抗体と肝疾患有病率の線量反応
(Fujiwara S, Kusumi S, Cologne J et al. Rad Res 154:12-19,2000)

グループ	肝疾患 症例数/対象者数	線量反応	信頼区間 P 値
HCV 陰性	208/5,577	0.16	-0.05-0.46, P = 0.15
HCV 陽性 (低抗体価)	20/205	0.61	-2.19-4.09, P = 0.57
HCV 陽性 (高抗体価)	166/339	2.63	-4.64-14.64, P = 0.55

表 4. 被爆地、性、被曝放射線量と肝硬変有病率
(Schreiber WM, Kato H, Robertson JD. ABCC TR 17-69)

Classification 分類	Total 合計	Dose estimated 線量推定 (rad)					Unknown 不明	Test 統計的検定	
		0-9	10-39	47-179	180+				
Total 合計	Observed 観察数	108	57	19	20	9	3	**	
	Expected 期待数	108	68.1	18.9	11.8	4.9	4.3		
	O/E 観察数/期待数		0.84	1.01	1.69	1.85	0.69		
	Autopsies 剖検総数	1922	1208	353	219	84	58		
Hiroshima 広島	Male observed 男 観察数	52	30	12	6	3	1	Sug	
	O/E 観察数/期待数		0.84	1.38	1.18	1.87	0.95		
	Female observed 女 観察数	28	11	5	8	4	0		**
	O/E 観察数/期待数		0.64	0.80	2.72	3.03	0.00		
Nagasaki 長崎	Male observed 男 観察数	18	11	0	3	2	2	NS	
	O/E 観察数/期待数		1.17	0.00	1.18	1.69	0.73		
	Female observed 女 観察数	10	5	2	3	0	0		NS
	O/E 観察数/期待数		0.86	1.09	2.36	0.00	0.00		

** .01 > P. Sug .10 > P > .05. NS - Not significant. 有意でない

表 5. 被曝放射線量と肝硬変有病率、組織型別肝硬変有病率
(Asano M, Kato H, Yoshimoto K et al. JNCI 69:1221-1227,1982)

Histologic type	Prevalence, No. (%)						χ ² test	
	NIC	T65 DR, rad					L*	H*
		0	1-49	50-99	100-199	≥200		
Posthepatic	71 (6.61)	58 (4.07)	61 (3.54)	16 (6.55)	6 (3.32)	10 (5.26)	.	**
Postnecrotic	9 (0.84)	7 (0.50)	18 (1.05)	7 (2.62)	4 (2.11)	3 (1.57)		
Nutritional	3 (0.28)	4 (0.28)	9 (0.52)	0	0	0	Suggested	
Total, all cirrhosis*	84 (7.81)	72 (5.14)	93 (5.36)	24 (9.77)	11 (5.98)	13 (6.72)		

* L=linear increase with dose (one-tailed); * = 0.01 < P ≤ 0.05, Suggested = 0.05 < P ≤ 0.10.

* H=homogeneity of dose regardless of pattern; ** = 0.001 < P ≤ 0.01.

* Totals include 3 posthepatic cases and 1 postnecrotic case classified in "unknown dose group" that were excluded from this analysis and 11 cases classified as "other cirrhosis" (see table 3).

表 6. 被爆時年齢 40 才未満の被爆者における新生物・血液疾患以外の疾患による死亡相対危険率の線量反応 (1966-1985)
(Shimizu Y, Kato H, Schull WJ et al. Rad Res 130, 249-266, 1992)

		Radiation dose (Gy)						Test (P value) ^a					
		Total	0	0.0(- 0.49	0.50- 0.99	1.00- 1.99	2.00- 2.99	3.00+	Homogeneity	L	LQ	Q	LT
Person-years at risk		935,269	422,205	433,930	42,290	23,133	8,037	5,674					
All disease except neoplasm and blood disease	No.	3,109	1,417	1,382	161	82	34	33					
	RR		1.0	0.98	1.09	0.95	1.37	1.83	0.01	0.004	0.0002 (-, +**) ^b	0.0001	0.0001
Circulatory	No.	1,764	789	798	89	46	23	19					
	RR		1.0	1.00	1.06	0.94	1.69	1.98	0.03	0.02	0.002 (-, +*)	0.001	0.0003
Stroke	No.	884	407	395	38	21	13	10					
	RR		1.0	0.97	0.89	0.84	1.88	2.04	0.08	0.11	0.007 (- ^{50%} , +**)	0.009	0.004
Heart	No.	880	382	403	51	25	10	9					
	RR		1.0	1.04	1.24	1.06	1.52	1.92	0.28	0.07	0.12 (-, +)	0.04	0.04
Coronary heart disease	No.	363	136	190	19	8	6	4					
	RR		1.0	1.35	1.25	0.92	2.57	2.38	0.03	0.11	0.14 (-, +)	0.05	0.04
Respiratory	No.	276	105	146	18	2	2	3					
	RR		1.0	1.40	1.64	0.31	1.18	2.33	0.007	0.43	0.26 (-, +)	0.18	0.14
Digestive	No.	455	208	191	27	16	3	10					
	RR		1.0	0.96	1.29	1.29	0.76	3.33	0.021	0.002	0.005 (+, +)	0.001	0.003
Liver Cirrhosis	No.	281	132	111	18	9	3	1					
	RR		1.0	0.90	1.39	1.15	1.16	3.93	0.02	0.003	0.005 (+, +)	0.001	0.002

^a Significance for homogeneity of 10 dose groups regardless of pattern, fitted linear (L), linear-quadratic (LQ), quadratic (Q) and linear threshold (LT) models. Threshold dose is assumed to be 1.5 Gy.

^b Signs in parentheses for LQ are those of the regression coefficients (i.e., the linear and quadratic terms). The statistical significance of these coefficients is also shown. ^{50%}P < 0.10, *P < 0.05, **P < 0.01.

表 7. がん以外の腫瘍疾患による死亡数および死亡過剰相対リスク(ERR)、1950-1990
(Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL et al. Rad Res 152, 374-89, 1999)

死 因	死亡数	ERR/Sv	90%信頼区間	P値(片側検定)
脳卒中	7,859 (29%)	0.09	(0.02, 0.17)	0.02
脳出血	3,687	0.03	(-0.06, 0.14)	
脳梗塞	1,611	0.07	(-0.09, 0.25)	
その他 ^a	2,561	0.20	(0.06, 0.35)	
心疾患	6,826 (25%)	0.14	(0.05, 0.22)	0.003
冠状動脈性心疾患	2,362	0.06	(-0.06, 0.20)	
高血圧性心疾患	1,199	0.21	(0.00, 0.45)	
その他 ^b	3,265	0.17	(0.05, 0.31)	
呼吸器疾患	3,163 (12%)	0.18	(0.06, 0.31)	0.005
肺炎	1,828	0.20	(0.04, 0.37)	
ぜんそく	397	0.08	(-0.18, 0.45)	
その他	938	0.19	(-0.02, 0.43)	
消化器疾患	2,742 (10%)	0.11	(0.00, 0.24)	0.05
肝硬変	920	0.18	(0.00, 0.40)	
その他	1,822	0.07	(-0.07, 0.23)	
感染症	1,705 (6%)	-0.002	(-0.13, 0.15)	>0.50
結核	1,368	0.01	(-0.13, 0.19)	
その他	337	-0.07	(-, 0.29)	
その他	4,822 (18%)	0.01	(-0.08, 0.11)	0.41
慢性腎臓病	551	0.003	(-0.22, 0.30)	
老衰	1,906	0.09	(-0.08, 0.29)	
その他	2,365	-0.02	(-0.13, 0.10)	
合 計	27,117 (100%)			

^aこのカテゴリーには、脳卒中とのみ記載されている 2,255 例 (88%) が含まれる。

^bこのカテゴリーには、心不全とのみ記載されている 1,787 例 (55%) が含まれる。

表 8. 1968～1997 年におけるがん以外の疾患の死因別過剰相対リスク
(Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA et al. Rad Res 160, 381-407,

死 因	1 Sv 当たりの ERR	死亡数 ^a	放射線に関連した 死亡の推定数
がん以外のすべての疾患 (001-139,240-279,290-799)	0.14 (0.08; 0.2) ^b	14,459	273 (176; 375) ^b
心疾患 (390-429,440-459)	0.17 (0.08; 0.26)	4,477	101 (47; 161)
脳卒中 (430-438)	0.12 (0.02; 0.22)	3,954	64 (14; 118)
呼吸器疾患 (460-519)	0.18 (0.06; 0.32)	2,266	57 (19; 98)
肺炎 (480-487)	0.16 (0.00; 0.32)	1,528	33 (4; 67)
消化器疾患 (520-579)	0.15 (0.00; 0.32)	1,292	27 (0; 58)
肝硬変 (571)	0.19 (-0.05; 0.5)	567	16 (-2; 37)
感染症 (001-139)	-0.02 (<-0.2; 0.25)	397	-1 (-14; 15)
結核 (010-018,137)	-0.01 (<-0.2; 0.4)	237	-0.5(-2; 13)
その他の疾患 ^c (240-279;290-389,580-799)	0.08 (-0.04; 0.23)	2,073	24 (-12; 64)
泌尿器疾患 (580-629)	0.25 (-0.01; 0.6)	515	17 (-1; 39)

^a 1968 年から 1997 年までの間の近距離被爆者における死亡

^b 90%信頼区間

^c 血液および造血器の疾患を除く

表 9. 1958～1986 年における非癌疾患相対リスクの線量反応
(Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K et al. Rad Res 135:418-30,1993)

Disease	P	No. cases	Estimated RR at 1 Gy	Average excess risk × 10 ⁴ PY Gy ^e	Attributable risk (%)
Hypertension	0.31	4353	1.02 (0.98-1.06) ^b	6.30 (-5.62-18.86)	1.5 (-1.4-4.6)
Hypertensive heart disease	0.78	1697	0.99 (0.94-1.06)	-0.84 (-6.21-5.11)	-0.7 (-5.1-4.2)
Ischemic heart disease	0.37	1040	1.04 (0.96-1.13)	1.95 (-2.16-6.57)	2.6 (-2.9-8.8)
Myocardial infarction ^d	0.32	77	1.15 (0.83 ^c -1.62)	0.53 (-0.65 ^c -1.84)	10.8 (-13.4 ^c -37.7)
Occlusion, stenosis	0.51	233	0.95 (0.83 ^c -1.13)	-0.65 (-2.08 ^c -1.46)	-4.3 (-13.8 ^c -9.7)
Aortic aneurysm	0.80	117	0.97 (0.83 ^c -1.33)	-0.18 (-1.23 ^c -1.65)	-2.1 (-14.0 ^c -18.8)
Stroke	0.65	280	0.97 (0.86-1.14)	-0.47 (-2.13-1.78)	-2.6 (-11.6-9.7)
Thyroid disease	0.0000	803	1.30 (1.16-1.47)	11.96 (6.65-17.64)	16.4 (9.1-24.2)
Cataract	0.39	2287	1.03 (0.97-1.10)	3.36 (-4.17-11.49)	1.7 (-2.2-5.9)
Gastric ulcer	0.70	714	1.02 (0.92-1.16)	0.92 (-3.50-6.00)	1.4 (-5.3-9.2)
Duodenal ulcer	0.16	297	0.89 (0.80 ^c -1.05)	-2.06 (-3.60 ^c -0.90)	-7.7 (-13.5 ^c -3.4)
Chronic liver disease and cirrhosis	0.0065	1027	1.14 (1.04-1.27)	7.92 (2.09-14.28)	8.1 (2.1-14.6)
Cholelithiasis	0.89	633	1.00 (0.91-1.10)	-0.19 (-3.05-3.14)	-0.5 (-7.5-7.7)
Calculus of kidney and ureter	0.30	206	1.08 (0.94-1.30)	0.91 (-0.72-2.98)	6.3 (-5.0-20.7)
Uterine myoma (females)	0.0000	707	1.46 (1.27-1.70)	24.42 (15.00-34.55)	20.3 (12.5-28.8)
Cervical polyp (females)	0.63	253	1.06 (0.84-1.38)	1.16 (-3.44-7.02)	3.0 (-8.8-17.8)
Hyperplasia of prostate (males)	0.89	217	1.01 (0.88-1.22)	0.12 (-1.32-2.08)	0.0 (-9.7-15.3)
Dementia	0.52	84	1.11 (0.82 ^c -1.64)	0.42 (-0.74 ^c -1.96)	7.1 (-10.6 ^c -33.5)
Parkinson's disease	0.10	50	1.44 (0.94-2.57)	0.88 (-0.14-2.21)	22.7 (-3.6-57.0)

^a Total PY = 1.90 × 10⁵; male = 6.36 × 10⁴ PY; female = 1.26 × 10⁵ PY (actual numbers depend on the disease).

^b 95% confidence interval.

^c Minimum feasible value.

^d Incidence between 1964 and 1986.

表 10. 1958～1998 年における非癌疾患相対リスクの線型線量反応
(Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Rad Res 161:622-32,2004)

Disease	No. cases	Without smoking and drinking in stratification	
		P	Estimated RR at 1 Sv
Hypertension	5035	0.14	1.04 (0.99, 1.09) ^a
<i>Hypertension^f</i>	5035	0.028	1.03 (1.00, 1.06)
Hypertensive heart disease	1886	0.86	1.01 (0.92, 1.10)
Ischemic heart disease	1546	0.47	1.04 (0.94, 1.14)
Myocardial infarction ^g	117	0.38	1.11 (0.90, 1.46)
<i>Myocardial Infarction^{h,i}</i>	78	0.05	1.25 (1.00, 1.69)
Occlusion, stenosis	440	0.61	1.05 (0.88, 1.27)
Aortic aneurysm	184	0.74	1.05 (0.88, 1.44)
Stroke I	531	0.52	1.05 (0.90, 1.25)
Stroke II	729	0.43	1.06 (0.92, 1.23)
Thyroid disease	964	0.0000	1.33 (1.19, 1.49)
Cataract	3484	0.026	1.06 (1.01, 1.11)
Gastric ulcer	930	0.98	1.00 (0.89, 1.13)
Duodenal ulcer	371	0.54	0.95 (0.81, 1.14)
Chronic liver disease and cirrhosis	1774	0.0010	1.15 (1.06, 1.25)
Cholelithiasis	959	0.93	1.00 (0.89, 1.12)
Calculus of kidney and ureter	323	0.07	1.19 (0.98, 1.46)
Uterine myoma (females)	922	0.0000	1.46 (1.27, 1.67)
Cervical polyp (females)	281	0.29	1.14 (0.90, 1.48)
Hyperplasia of prostate (males)	461	0.26	0.91 (0.79, 1.07)
Dementia	316	0.22	1.17 (0.91, 1.52)
Parkinson's disease	97	0.98	1.00 (0.72, 1.55)
Glaucoma	211	0.025	0.82 (0.80, 0.97)

^a Average PY: total = 2.2×10^8 PY; male = 8.1×10^8 PY; female = 1.5×10^8 PY (actual numbers depend on the disease).

^b 95% confidence interval.

^c Minimum feasible value.

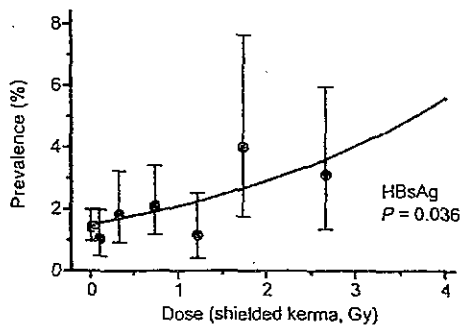
^d Incidence after June 30, 1964, since no ICD codes for MI were available before 1964.

^e Based on Wald's confidence interval; no feasible likelihood-based upper bound could be estimated.

^f Based on the quadratic dose-response model.

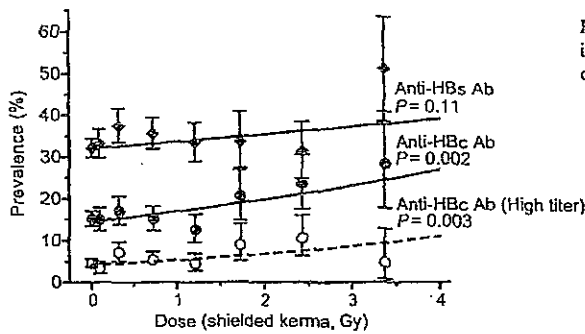
^g Based on the quadratic dose-response model, for incidence during 1968-1998 and age ATB under 40 years.

図 1. 被曝放射線量と HBsAg 陽性率
(Fujiwara S, Sharp GB, Cologne JB et al. Rad Res 159:780-786, 2003)



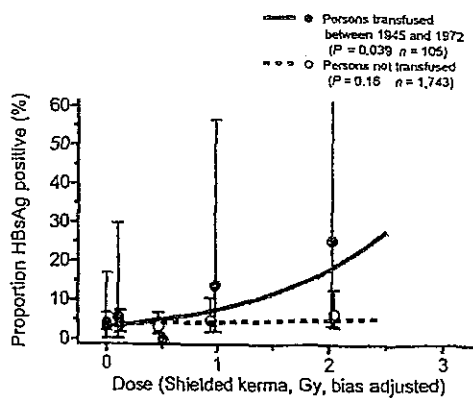
Prevalence of HBsAg by radiation dose averaged over birth year and city. Points display adjusted prevalence in summary dose groups with 95% confidence intervals. The dose groups shown on the plot are: 0 (<0.005) Gy, 0.005-0.25 Gy, 0.251-0.75 Gy, 0.751-1.25 Gy, and 1.251-4.0 Gy, which were selected to provide approximately equal numbers of persons in each dose group. The points are plotted at the mean doses in these groups.

図 2. 被曝放射線量と HBs 抗体、HBc 抗体、高力価 HBc 抗体陽性率
(Fujiwara S, Sharp GB, Cologne JB et al. Rad Res 159:780-786, 2003)



Prevalence of anti-HBsAb, anti-HBcAb and high-titer anti-HBcAb by radiation dose, averaged over birth year and gender. Points indicate adjusted prevalence in summary dose groups with 95% confidence intervals.

図 3. HBV 既感染者における被曝放射線量と HBsAg 陽性率：受血既往者と受血非既往者の比較
(Fujiwara S, Sharp GB, Cologne JB et al. Rad Res 159:780-786, 2003)



Proportions of persons who were unable to clear HBV as a proportion of HBsAg+ among ever infected (HBsAg+ or anti-HBsAb+ or anti-HBcAb+). Comparison between persons transfused between 1945 and 1972 and all others (except those transfused in 1944 or 1973-1974). Points indicate prevalence in summary radiation dose groups with 95% confidence intervals. Proportions were adjusted for city and birth year.

図 4. 新生物および血液疾患を除くすべての疾患による死亡（相対危険率）の線量反応：
被曝時年齢と査時期
(Shimizu Y, Kato H, Schull WJ et al. Rad Res 130:249-266, 1992)

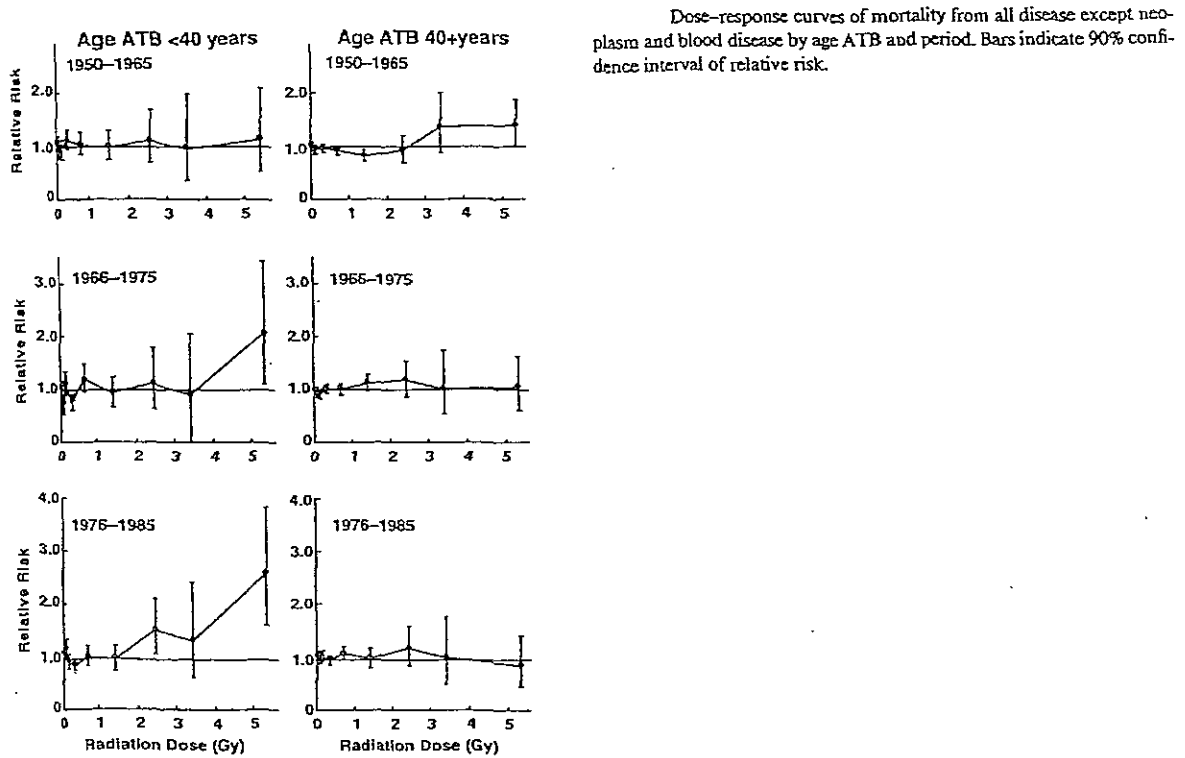
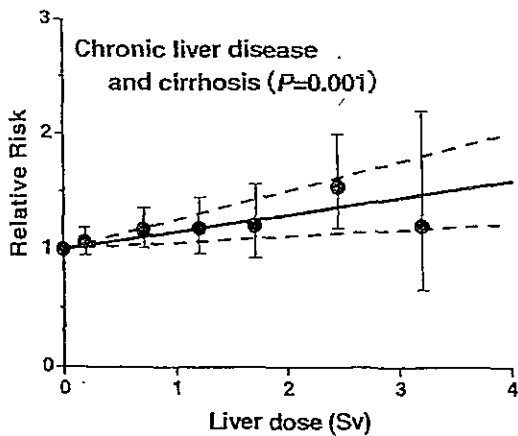


図 5. 肝癌を除く慢性肝疾患相対危険率の線量反応
(Yamada M, Wong FL, Fujiwara S et al. Rad Res 161:622-32,2004)



資料 1

「肝機能障害の放射線起因性に関する研究」班

放射線影響研究所 臨床研究部 大石和佳

1. 医療放射線による肝障害

1) 放射線による肝障害の病態

放射線照射により引き起こされる肝細胞の変化は、照射1月目から徐々に出現し、数ヶ月にわたり持続する。15-20Gyの一回照射は、肝細胞と小葉中心の壊死を伴う肝腫大、肝静脈閉塞症を引き起こすことが、イスラエルやベラルーシなどの事故などからこれまで多くの報告がなされてきた。肝臓は、一般的に他の上腹部の内臓と比較して放射線耐性と考えられてきたが、1950年代半ばまでに40-50Gyを超える分割照射量は肝細胞の壊死を招くことが明らかにされ、1960年代半ばには、肝臓の放射線照射、特に放射線治療計画に関する注意が喚起されるようになってきた。肝臓のごく一部に対する照射であれば、40-50Gy、4週間の分割照射は耐えうるとされているが、小児では、12-30Gyの肝臓に対する放射線治療の後の肝障害が明らかにされている¹⁾²⁾。また、卵巣癌に対する治療として、骨髄移植前に10Gyの一回の全身照射(0.25Gy/min)と化学療法の併用後に、肝障害が確認されている³⁾。このように高線量放射線による肝障害が存在することは確実である。

肝臓が照射野に含まれる放射線治療の場合、急性期の臨床症状(腹水、肝腫大)は治療終了後2-6週間で生じ、著しい類洞の鬱血、出血、中心静脈の拡張を伴う小葉中心性の肝細胞萎縮、そして肝細胞板の進行性萎縮などの病理学的変化が見られる。肝静脈閉塞症は、早期にも見られるが、治療終了3-6ヶ月後がより特徴的である。6ヶ月を過ぎると、目に見えて鬱血が改善するが、中心静脈と門脈域の距離の減少を伴う肝細胞の脱落が原因で萎縮が生じる⁴⁾。しかしながら、炎症性細胞浸潤は認められない。また、急性期の検査所見では、肝機能検査(GOT, GPT,

ALP)の異常が見られるが、これらの異常が生じないとされる放射線量の閾値は知られていない。肝臓のシンチグラムでは、分割照射による治療中の累積放射線量が20Gy、臨床症状がまだ出現していない時期でも肝機能障害を欠損像として示すことが可能である。しかしながら、この変化が見られないとされる放射線量の閾値もやはり知られていない。CTやMRI検査所見による慢性的な放射線性肝障害の報告は少ないが、単純CTでは、照射野に対応して低吸収域、MRIではT2強調像でやや高信号、T1強調像で低信号が認められる。これらの、症候、病理検査、血液生化学検査、画像検査などの異常が正常に戻るために要する期間は、一般的に数週間から数ヶ月とされているが、無症候性の血液生化学検査、画像検査の異常の場合は、たとえ35Gy以内、3-4週間以上の分割照射であっても、数年にわたり持続するとされている⁵⁾。

2) 肝細胞癌に対する放射線治療

肝細胞癌(肝癌)の治療法は、経皮的エタノール注入療法(PEIT)、経皮的マイクロ波凝固療法(PMC T)、経皮的ラジオ波熱凝固療法(RFA)、動注化学塞栓療法(TACE)などを始めとする interventional radiology (IVR)、外科的切除などの局所療法からなり、治療法の選択は、肝予備能、腫瘍側因子、治療後のQOLなどを考慮した上で行われている。肝癌に対する放射線治療は、巨大腫瘍、腫瘍塞栓などに対して有効性が高く、TACEとの併用による高い局所制御率が国内外で報告されており、IVRとの併用を基本とした集学的治療として位置づけられてきている。放射線治療の適応は、肝体積および被照射体積、肝硬変の程度(Child Cは原則禁忌)、他治療(化学療法、IVR)との併用、手術などにより制限される。放射線治療計画ガイドライン2004によると、通常分割照射における肝正常組織の耐容線量(TD5/5)は全肝照射で30Gyとされているが、肝硬変ではさら

に低いと考えられる。

3) 共通毒性としての RILD

最近、放射線治療による肝毒性は、Lawrence TS によって提案された RILD (radiation-induced liver disease) がよく用いられている⁶⁾。RILD とは、無黄疸性の肝腫大、腹水、ALP やトランスアミナーゼなどの肝酵素の上昇が、治療終了後 2 週間から 3 ヶ月の間に典型的に現れる臨床的な症候群である。また、RILD は、移植後の肝静脈閉塞性肝疾患に類似しており、各小葉中心部の著しい静脈鬱血や鬱血した静脈に隣接した肝細胞の萎縮などの病理学的変化が観察される。しかしながら、RILD の病理生理学は十分に理解されておらず、肝細胞の障害というよりもむしろ類洞の内皮細胞の障害と考えられている。RILD の治療は、一般的に利尿剤やステロイドなどの支持療法であり、ほとんどの場合、一過性で改善するが、肝不全に至ることもある⁷⁾。

4) 放射線治療による肝障害の最近の知見

1999-2005 年の国内外の論文報告で、肝癌に対する放射線治療で肝障害の報告された照射方法は、陽子線^{8),9)}と三次元原体照射 (3D-CRT; three-dimensional conformal radiotherapy) の分割照射によるものが多かった¹⁰⁻¹⁵⁾。陽子線治療は、陽子線が、体の表面近くではエネルギーを出さず、ある深さでエネルギーを放出する特性から、病巣に集中的な照射が出来るという、日本でも普及しつつある方法である。また、3D-CRT は、三次元方向から放射線を照射することから、従来のアプローチと比較して、正常組織への放射線量を最小限にし、病巣へより多くの線量を照射することが可能であるとされている方法である。

Ahmadi T らは⁸⁾、肝硬変を伴う肝癌患者 46 人に対し、陽子線による治療を 14-52 日の分割照射、累積放射線量 50-84Gy で行い、放射線性肝障害(radiation-

induced hepatic injury) を CT で評価している。その結果、放射線性肝障害は、治療終了後 3-4 週で 67.5%、3-4 ヶ月で 95.3% に認め、CT 評価による肝障害の改善には、少なくとも 42 ヶ月を要したと報告している。Cheng JC らは^{10-13),15)}、肝癌患者に対し、3D-CRT による治療を 1.8-3Gy の分割照射、累積放射線量約 50Gy で行い、RILD を共通毒性基準 (NCI-CTC; National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) の grade3,4 および非悪性腹水の存在により評価している。その結果、RILD は治療終了後 4 ヶ月以内に 15-19% で認められ、独立危険因子として、HBV carrier (OR=9.26, 95%CI:1.1-77.7)、Child-Pugh B 肝硬変 (OR=3.65, 95%CI:1.1-12.2) が指摘されている^{13),15)}。RILD を生じた場合、一般的に利尿剤やステロイドによる支持療法が行われているが、半分で死に至ったという報告があり^{10),11)}、一方、改善した症例の場合には、どの程度の期間 RILD が持続したかについて記載されていなかった。

肝癌以外の放射線治療の報告では、Willemart S らが¹⁶⁾、1 例の悪性リンパ腫患者 (non-Hodgkin's lymphoma) に対し、腹部放射線照射 (第 11 胸椎～第 2 腰椎) を 30Gy (肝線量: 26Gy) の一回照射と化学療法の併用を行い、ヘリカル CT、血液検査、肝生検により肝障害を評価している。その結果、治療終了 3 ヶ月後に黄疸、肝腫大、ALP 上昇、PLT 減少が見られ、肝生検で典型的な肝静脈閉塞症が認められたことを報告している。しかしながら、肝障害の改善の経過については記載されていなかった。

2. 内部被曝 (トロトラスト) による肝障害

トロトラストは、二酸化トリウムを主成分とする血管造影剤であり、1930 年から 1950 年代にかけてドイツを中心に全世界で使用されていた。血管内に注入されたトロトラストは、血管内を循環した後、網内系細胞に取り込まれ、その後、肝、脾、骨髄に蓄積される。トロトラストは、ほとんど体外に排泄

されないため、トリウムからの α 線照射による長期間の慢性的な内部被曝は、肝腫瘍や白血病を誘発するとされている。また、肝硬変による死亡についても、いくつかの報告がなされている¹⁷⁾⁻²¹⁾。Andersson Mらは¹⁷⁾、肝硬変による標準死亡指数は11.1倍(95%CI: 7.1-164)、同様にMori Tらは¹⁸⁾、肝硬変死による相対リスクを5.4倍(95%CI: 3.0-9.7)と報告している。また、Sharp GBは¹⁹⁾、da Silva Horta Jら²⁰⁾とMori Tら²¹⁾の報告について、再解析により肝腫瘍を除外したトロトラス被曝群における肝硬変のみのオッズ比を求めている。前者については、観察期間28年(1946-74年)、平均放射線量0.26Gy/年で、オッズ比3.0倍(95%CI: 1.2-6.9)、後者については観察期間53年(1937-90年)、平均肝線量0.22Gy/年で、オッズ比2.1倍(95%CI: 1.3-3.2)であった。さらに、Sharp GBは、トロトラス被曝群における肝腫瘍について血管肉腫と胆管癌のオッズ比は、肝細胞癌と比較して血管肉腫では26-789倍、胆管癌では1-31倍高かったことを報告している¹⁹⁾。

3. 職業被曝による肝障害

低線量放射線被曝と肝障害についての報告は少なかったが、肝硬変による死亡についての職業被曝者の報告がなされている。Gilbert ESらは²²⁾、Hanford Site 32,643人、Oak Ridge National Laboratory 6,348人、Rocky Flats Weapon Plant 5,952人の作業者について累積平均放射線量と平均観察期間をそれぞれ26mSv、22mSv、41mSvと42年、41年、31年で肝硬変死における放射線の影響を調べているが、有意な関連が見られなかったことを報告している。また、McGeoghegan Dらは²³⁾、Springfieldsのウラン生産施設の作業者13,960人について累積放射線量22.8mSv、年平均放射線量2.9mSv、平均観察期間24.6年(1946-95年)の肝硬変死における放射線の影響を調べているが、有意な影響は見られなかったと報告している。

文献

1. Thomas PR, Tefft M, D'Angio GJ, Norkool P. Acute toxicities associated with radiation in the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 6:1694-8, 1988
2. Tefft M, Mitus A, Das L, Vawter GF, Filler RM. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 108:365-85, 1970
3. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med.* 104: 584-8, 1980
4. Mettler FA Jr. Medical management of radiation accidents. Edited by Gusev IA, Guskova AK, and Mettler FA. CRC Press. P103-105.
5. Cromheecke M, Konings AW, Szabo BG, Hoekstra HJ. Liver tissue tolerance for irradiation: experimental and clinical investigations. *Hepatogastroenterology.* 47:1732-40, 2000
6. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne ML, Brown MB, DuRoss DJ, Andrews JC, Ensminger WD, et al. The Use of 3-D dose volume analysis to predict radiation Hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 23:781-8, 1992
7. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol.* 15:279-83, 2005

8. Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, Yoshioka H, Okumura T, Akine Y. CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement, and 3D size reduction pattern. *J Comput Assist Tomogr.* 23:655-63, 1999
9. Mori H, Yoshioka H, Mori K, Ahmadi T, Okumura T, Saïda Y, Itai Y. Radiation-induced liver injury showing low intensity on T2-weighted images noted in Budd-Chiari syndrome. *Radiat Med.* 20:69-76, 2002
10. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Cheng SH, Tsai SY, Jian JJ, Lin YM, Cheng TI, Horng CF, Huang AT. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 54:156-62, 2002
11. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, Jian JJ, Yang PS, Chuang VP, Huang AT. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiation Oncol.* 63:41-5, 2002
12. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Tsai SY, Cheng SH, Jian JJ, Huang AT. Dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56:229-34, 2003
13. Cheng JC, Wu JK, Lee PC, Liu HS, Jian JJ, Lin YM, Sung JL, Jan GJ. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 60:1502-9, 2004
14. Liang SX, Zhu XD, Lu HJ, Pan CY, Li FX, Huang QF, Wang AY, Chen L, Fu XL, Jiang GL. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Cancer.* 103:2181-8, 2005
15. Cheng JC, Liu HS, Wu JK, Chung HW, Jan GJ. Inclusion of biological factors in parallel-architecture normal-tissue complication probability model for radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62:1150-6, 2005
16. Willemart S, Nicaise N, Struyven J, van Gansbeke D. Acute radiation-induced hepatic injury: evaluation by triphasic contrast enhanced helical CT. *Br J Radiol.* 73:544-6, 2000
17. Andersson M, Juel K, Storm HH. Pattern of mortality among Danish thorotrast patients. *J Clin Epidemiol.* 46:637-44, 1993
18. Mori T, Fukutomi K, Kato Y, Hatakeyama S, Machinami R, Tanooka H, Ishikawa Y, Kumatori T. 1998 results of the first series of follow-up studies on Japanese thorotrast patients and their relationships to an autopsy series. *Radiat Res.* 152:S72-80, 1999

19. Sharp GB. The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis: an analysis of published data. *J Radiat Res.* 43:371-80, 2002

20. da Silva Horta J, da Silva Horta ME, Cayolla de Motta L, Tavares MH. Malignancies in Portuguese thorotrast patients. *Health Phys.* 35:137-51, 1978

21. Mori T, Kato Y. Epidemiological, pathological and dosimetric status of Japanese thorotrast patients. *J Radiat Res (Tokyo).* 32:34-45, 1991

22. Gilbert ES, Cragle DL, Wiggs LD. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat Res.* 136:408-21, 1993

23. McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. *J Radiol Prot.* 20:111-37, 2000

資料 2.

原爆と免疫

国立保健医療科学院 生活環境部 鈴木 元

外傷や熱傷を伴わない原爆被爆者において、50%の人に60日以内に50%死亡をもたらす被曝線量(LD50/60)は、2.7-3.1Gyと評価されている。旧ソ連邦の被曝事故患者の解析から、3Gyの全身被曝患者では、リンパ球は約10%程度まで減少し、回復に2ヶ月ほどかかる。顆粒球や血小板は、被曝3週間後に最低値に達し、被曝6-7週頃に正常域まで回復する(UNSCEAR Report 1988)。これを裏付けるように、Blaisdellらの報告には、「原爆被曝後早くから末梢血球数の低下が認められたが、3ヶ月以内に回復した」との記載あり。

被曝から数年間、感染症に対する抵抗性が高線量被爆者において減弱していたことを示唆するデータがある。立川・調の1945年11月に行ったアンケート調査集団の追跡調査では、近距離被爆者では結核死亡が全国平均より有意に高い。また、小松らの三菱長崎造船所で行った1954年の健診では、急性症状を経験した被爆者と経験しなかった被爆者の比較で、前者に有意に結核有病率が高い。他方、Turnerらが広島で1950-52年および1958-60年に実施した調査では、被曝距離や急性症状と結核有病率との相関はない。

金光らは、胎児被曝の319名に関して、1961年にインフルエンザ・ワクチン(アジア・足立株)摂取後の抗体反応およびその交差反応性を調べた。足立株に対する免疫応答は、近距離被曝群と遠距離被曝群で差はなく共に良好で、この時点で獲得免疫系の重大な欠損はない。しかし、1947年頃に日本に上陸したとおもわれるインフルエンザ・アジア株(FM1A1株)への交差反応が近距離被曝群で低下していた。FM1A1インフルエンザに初感染した際に、近距離被曝群の赤ちゃんは、免疫応答が弱くメモリーB細胞

を残さなかったか、免疫寛容に陥ったか、あるいは死亡した可能性が考えられる。いずれにしても、近距離被曝によりFM1A1株流行時期に獲得免疫応答が悪かったことを示唆している。

AHS調査が開始された1958年以降1974年までのその当時の免疫状態を検討した調査では、免疫システムに対する被曝の後影響は、認められていない。1961年に広島で行われた尿路感染有病率調査では、女子で爆心からの距離に反比例して有病率が低下したが、有意ではなかった。インフルエンザ・ワクチンに対する免疫応答(1961年)、腸チフスに対する免疫応答(Widal反応)や補体価(1961年)、同種血液型抗体素価(1958年)、血清免疫グロブリン値(1968年、1970年)、リンパ球数(第1周期、第4周期、第7周期)は、いずれも放射被曝との相関は認められていない。後3者に対しては、加齢の影響は認められている。感染症に関しては、加藤らがEBVに対する抗体価を860名で検討したが、100radオーバー群と9rad未満群で有意差無し(1972年)。

1974年以降のAHS調査では、免疫系への後影響を示唆するデータが増加する。いずれも加齢と同じ方向に被曝影響が現れるため、AHS対象者の高齢化に伴い顕現しやすくなった可能が考えられる。他方、従来もあった後影響が、新たな検査法で検知できるようになったとの議論も成り立つ。しかし、EBVに対する抗体価の調査では、1972年の加藤らの860名での調査でnegative resultであったが、Akiyamaらの1987-89年の372名の調査では、被曝群でEBV再活性化を示唆するデータが得られている。これは、前者の可能性を支持している。(ただし、Akiyamaらのデータは、再活性化が線量と相関する場合に起こる各種抗原に対する動きを総合的に判断すると、一貫性に欠け、弱いデータである。)

T細胞機能あるいは一部のT細胞分画に被曝と加齢に共通な影響が認められている。PHA反応(山木戸ら、1974-77年)、MLC(秋山ら、1984-85年)、IgA

(女性)とIgM(男女)(藤原ら、1987-89年)、CD4 ナイーブT細胞分画(Kusunoki et al、1988-92年)、ConA 反応前駆細胞数・細胞当たりのIL-2産生能(Kusunoki et al、1988-92年)、炎症パラメータ(ESR など)(Neriishi et al、1988-92年)、CRP・IL-6(Hayashi et al、1995-97)、スーパー抗原増殖応答・スーパー抗原に対応するTCR-V \cdot レパートリーのナイーブT細胞分画(723名)(Kusunoki et al、1992-1995)、メモリーT細胞分画でのTCR-V \cdot レパートリー比率の個人々における分散(723名)(Kusunoki et al、1992-95年)、TNF \cdot 、IFN \cdot 、IL-10、ESR、IgA、IgM(180名)(Hayashi et al、1995-97年)、ナイーブCD8T細胞(533名)(Yamaoka et al、2000-03年)。これらの研究の結果は、放射線はTh1/Th2バランスを偏倚させたというよりは、免疫システムの加齢を促進したとの仮説を支持する。多くの検査で、1Gy当たりの加齢促進は、3-6年である。Hayashiらの180名の調査のみ、加齢促進効果が9年と大きい、対象者が少なく、バイアスがかかっている可能性あり。

自己抗体あるいは自己免疫病に関して、線量およびと関連したものはRFのみである。RFは、慢性肝炎で擬陽性になることがあり、慢性肝炎を補正した解析が必要である。その他、抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイトグロブリン抗体、抗核抗体、膠原病有病率は、線量と関連したものは無い。

一般に加齢は免疫系に重大な影響を及ぼす。動物実験により、第1に、造血幹細胞の分裂回数が増えるに従い、テロメアが減少し、分裂能、分化能が減少する。また、T細胞やB細胞の前駆細胞である共通リンパ球系幹細胞、プロT細胞、プロB細胞数が減少し、その分化能が低下する、(ただし、これは分化を支持するストローマ細胞機能、例えばIL-7分泌能、の低下かもしれない)。第2に、T-B相互作用である抗原投与後の2次リンパ濾胞形成が低下し、抗体のクラススイッチ、親和性成熟が起きにくくなる、第3に、胸腺の萎縮に伴い、ナイーブT細胞が相対

的に減少し、メモリーT細胞が相対的に増加する。この結果、新規抗原に対する応答性が低下する。第4に、個々のT細胞の機能低下があり、T細胞レセプターTCR-CD3複合体へのシグナル伝達分子のリクルート不全がおきる。第5に、自然免疫系を司るNK細胞やマクロファージなども、機能の低下が生ずる。この結果、老人では、CMV、EBV、HZVなどの常在性のウイルスの再活性化が起きやすく(抗体価が上昇)、炎症性パラメータの上昇が起きると考えられる。これらのウイルスに対応するキラーT細胞が繰り返し増殖刺激を受け、クローン増殖することにより、CD4/CD8比が減少し、テロメアの短い機能不全の老化エフェクター・メモリーT細胞が増加する。

文頭で述べたように、純粹に被曝だけの影響であれば、早期に免疫系は回復したと思われる。しかし、被曝に加え、原爆被災は、低線量被曝の地域においても熱傷や感染症のリスクが高かったと思われる。熱傷や感染症に伴うメモリーT細胞の刺激、逆にストレスに伴い分泌される副腎皮質ホルモンによる胸腺萎縮や成熟リンパ球のアポトーシスを通じて、免疫の加齢促進が進行したと考えられる。

今回レビューした原爆被曝者の臨床疫学データが総て免疫系の加齢で説明できるかということ、必ずしも合致しない点がある。箱田らのAHS4000名の解析では、CMV抗体価は加齢で増加したが、線量とは相関しない。H.pylori抗体価は、加齢で減少(萎縮性胃炎の進展)したが、線量とは相関しない。C.pneumoniae抗体価は、加齢で増加するが、線量とは負に相関した。このように、感染症の種類により、加齢と被曝の影響がスプリットすることは、肝炎ウイルスに対する免疫応答を考察する際に注意を要する。

資料 3.

原爆による放射線被曝と慢性肝疾患発症との関連性

大阪府成人病センター 田中英夫

HBV, HCV 感染者について線量カテゴリー別のオッズ比の算出を藤原班員に依頼し、肝障害発現について線量閾値の設定が可能かどうかについて検討した。藤原班員は藤原論文 (Radiation Research 154, 2000) のデータセットを用いてロジスティック回帰分析により、HCV 感染者 540 人について線量カテゴリー別の調整オッズ比を算出した。線量は g1(0~<0.5Gy), g2(0.5~<1.0), g3(1.0~), g4(線量不明) の 4 カテゴリーに分けた。g3 においてオッズ比 1.177 となったが 95%信頼区間 0.683~2.029 と有意とはいえなかった。HBV 感染者 104 人について同じ線量カテゴリーで g4 においてオッズ比 2.191 となったが 95%信頼区間 0.546~8.797 と有意とはいえなかった。以上、線量をカテゴリー化した場合、HCV 感染者において 1.0Gy 以上の被曝者でオッズ比 1.177 となったが、有意ではなかった。HBV 感染者においても 1.0Gy 以上の被曝者でオッズ比 2.191 となったが、有意ではなかった。以上、HBV, HCV 感染者いずれにおいても有意に肝障害発現頻度が高い線量カテゴリーはなく、統計学的有意性をもって閾値の設定を考えた場合、閾値の設定は困難であった。

つづいて、同じデータセットを用いて対象者 5180 人を HCV 感染の有無と被曝の有無で 4 群に分け、肝障害発現について検討した。この際 HBV 感染者は除いた。HCV 感染者について非被曝者、被曝者いずれにおいても被曝なし、かつ HCV 感染なしの群に対する最大尤度は 2.7118 で差はみられなかった。また、オッズ比についても HCV 感染非被曝者、HCV 感染被曝者それぞれ 15.057、15.056 と差はみられなかった。同じデータセットを用いて対象者 4795 人を HBV 感染の有無と被曝の有無で 4 群に分け、肝障害発現について最大尤度を検討した。この際 HCV 感

染者は除いた。HBV 感染者について非被曝者、被曝者においても最大尤度はそれぞれ 1.6609、1.8877 であった。また、オッズ比についても HBV 感染非被曝者、HBV 感染被曝者それぞれ 5.264、6.604 であった。

したがって、HBV 感染者において被曝者において肝障害発現しやすい傾向がみられるものの、その差は有意といえなかった。

正誤表

訂正箇所	誤	正
5 ページ、右カラム、12 行目	被曝の解析	被曝
5 ページ、右カラム、13 行目	の 3 群	の 4 群
9 ページ、左カラム、18 行目	より km 以内	より <u>3</u> km 以内
14 ページ、左カラム、1 行目	Nizuno	<u>Mizuno</u>
14 ページ、右カラム、18 行目	675—583	<u>578—83</u>
18 ページ、1 行目	腫瘍疾患	<u>主要疾患</u>

平成18年12月1日

海外レビューの結果について

1 経緯

「肝機能障害の放射線起因性に関する研究」（主任研究者 戸田剛太郎）については、学術研究に関する通例として、その研究手法等の正しさを確認するため、海外の専門家による レビューを行った。報告書について英訳の上、平成18年9月14日付でレビューを依頼したところ、平成18年10月及び11月に、それぞれレビューの回答があった（レビュー者はアメリカの研究者で放射線腫瘍学及び疫学の専門家）。

※なお、レビューを行った研究者名等については、結果の信頼性を期すため、公表しないことが通例である。

2 レビュー結果

別添1（放射線腫瘍学の専門家）及び別添2（疫学の専門家）のとおり。

参考は事務局仮訳。

3 レビューを踏まえた研究報告の取扱い

要約を一部修正の上、最終的に取りまとめられた。

Review Result Report Form

Date of Sending: September 14, 2006
 Report Author: Gotaro Toda
 Report Title: Study of the Causal Relationship of Radiation on Liver Function Disorders

1. Checklist:

- The report is of high scientific quality.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree
- The report is well organized and clearly written.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree
- Sufficient information is included (or cited) to support the assertions made and conclusions drawn.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree
- The report is free from errors, misconceptions, or ambiguities.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree
- The title is appropriate.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree
- The abstract includes the important points of the report.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree
- The bibliography is complete and up-to-date.
 1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

If 1 or 2, what is missing?

2. Reliability of this report [Choose one by deleting the other.]

- 1. Acceptable 2. Unacceptable
- (If you chose 2, please specify the reason below.)

3. General evaluation of the paper (please use additional pages if necessary).

The authors have done an excellent job of summarizing the available information, and drawing reasonable conclusions. They make it clear that some conclusions are strong and others are weak.

4. Comments to Author (Please use as much space as is needed.)

The authors have done an excellent job. This is a difficult subject, especially because it was hard to diagnose HCV until recently. Given the limitations of the data, the conclusions seem reasonable.

5. Comments to Chairman of the Committee (Please use as much space as is needed.)

This is a very useful report aimed at trying to determine if radiation due to the atomic bombs produces liver function disorder. The authors have summarized the available evidence and drawn reasonable conclusions.

Review Result Report Form

Date of Sending: September 14, 2006

Report Author: Gotaro Toda

Report Title: Study of the Causal Relationship of Radiation on Liver Function Disorders

1. Checklist:

The report is of high scientific quality.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

The report is well organized and clearly written.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

Sufficient information is included (or cited) to support the assertions made and conclusions drawn.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

The report is free from errors, misconceptions, or ambiguities.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

The title is appropriate.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

The abstract includes the important points of the report.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

The bibliography is complete and up-to-date.

1. Disagree 2. Partly Disagree 3. Hard to Judge 4. Partly Agree 5. Agree

If 1 or 2, what is missing?

2. Reliability of this report [Choose one by deleting the other.]

1. Acceptable 2. Unacceptable

(If you chose 2, please specify the reason below.)

3. General evaluation of the paper (please use additional pages if necessary).

SEE ATTACHED

4. Comments to Author (Please use as much space as is needed.)

SEE ATTACHED

5. Comments to Chairman of the Committee (Please use as much space as is needed.)

SEE ATTACHED

1. Review of report by Toda entitled "The Study of the Causal Relationship of Radiation on Liver Function Disorders" (14 November 2006)
2. Acceptable
3. General evaluation of the paper

The paper is comprehensive and covers the important topics and prior studies on the relationship between exposure to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki and liver damage. The paper presents the uncertainties and inconsistencies that preclude a firm decision as to whether exposure to radiation at the low to moderate doses experienced are causally related to liver damage. There are a few areas where the conclusions could be made more clear and several areas where the discussion might be modified. However, this is an *informative and valuable* overview of the state of knowledge of radiation-induced liver damage among atomic bomb survivors. One request, however, would be for the author to present his overall conclusion a bit more clearly in the abstract. Although it is stated that "a possibility of radiation-induced liver damage due to the atomic bomb cannot be completely denied", it seems that the review would suggest, nonetheless, that "there are no consistent or conclusive data to support a causal relationship between radiation and liver damage".

4. Comments to Author

Comment 1. The paper is balanced and informative. One suggestion would be to add a clearer “conclusion” to the abstract that states your opinion as to the causal nature of atomic bomb radiation and liver damage. Although you state that “a possibility of radiation-induced liver damage due to the atomic bomb cannot be completely denied”, it seems that your review would suggest, to me, that “there are no consistent or conclusive data to support a causal relationship between radiation and liver damage”.

Comment 2. I agree with many of the evaluations. As you state, it is not necessarily appropriate to present one-sided tests for non-cancer associations since these non-cancer evaluations are more hypothesis generating than hypothesis testing. There is a difference between the Shimizu 1992 paper and the Preston 2003 paper which you dismiss as possibly related to the smaller numbers in the Preston follow-up. However, the numbers do not seem that different, unless I have misread the articles. Shimizu had 697 deaths due to cirrhosis (Table X), whereas Preston had 567 (Table 13). The difference in estimated risks most likely is related to the selection of the calendar years to analyze and also that the subsequent follow-up apparently did not confirm the suggested positive association of Shimizu with the shorter follow-up. I agree also that the so-called healthy survivor effect should be carefully evaluated.

Comment 3. I might add the Sharp et al. 2002 and Sharp et al. 2003 articles which indicate that the hepatitis B and C viruses are strongly associated with cirrhosis and may play a co-factor role.

Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S, Mabuchi K. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *Int J Cancer* 2003; 103(4):531-7.

In their autopsy series there was no association between radiation and cirrhosis.

"...we found no association between acute radiation and cirrhosis (OR: 0.51; 95% CI: 0.22-1.12)" Sharp GB, Cologne JB, Tokuoka S. Increased risk of hepatocellular carcinoma for hepatitis C virus infections among persons with acute radiation exposure. *Am J Epidemiol* 2002;155:S27.

Comment 4. A paragraph on the differences between Hiroshima and Nagasaki with regard to hepatitis virus infection, liver damage (cirrhosis) and liver cancer would be informative.

Comment 5. I would change the title, also, from "Liver Function Disorders" to "Liver Damage". You apparently intended to do this, as explained on Page 2, but it was not done. "Liver function disorders" is too vague, I believe.

Comment 6. I think it might be important to stress the fact that it is only the atomic bomb survivors study that finds an association between liver cancer and exposure to low-LET radiation. There are no other studies of medically exposed or occupationally exposed populations that find such an association. This implies, and as described in the UNSCEAR 2000 reports, that the hepatitis viruses likely play an important cofactor role in the development of radiation-induced liver cancer among atomic bomb survivors.

"104. Epidemiological data on liver cancer associated with external exposures to low-LET radiation exposure are limited. Far more information is available on internal high-LET exposure, especially thorotrast (see below). The available data are presented in Table 9. None of the medically and occupationally exposed populations included in this review suggest an association between radiation exposure and liver cancer. Where an increased standardized mortality ratio (SMR) for liver cancer is found, further analyses do not support a dose-response relationship."

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publication E.00.IX.3 and E.00.IX.4. New York: United Nations.

Comment 7. It may be of interest to note that in the United States compensation schemes, liver cancer is not compensatable if cirrhosis or hepatitis virus B infection is present (NRC 2005).

NRC (2005b). National Research Council (2005). Assessment of the scientific information for the Radiation Exposure Screening and Education Program. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.

Comment 8. I agree that more study is needed to evaluate low-dose low-LET radiation and liver damage but the lack of internal consistency and the lack of evidence in any other exposed population should give caution in concluding that a causal association is even close to being accepted.

Comment 9. There is an interesting discussion of the association between radiation and the hepatitis virus titers and it may, as suggested, be linked to an effect of radiation. However, this is not entirely clear and I believe it is appropriately discussed with caution in the report.

Comment 10. The recent chapter by London 2006 on liver cancer that appeared in Schottenfeld and Fraumeni could be added. The great majority of primary liver cancers in adults are hepatocellular carcinomas (HCC); about 75-80% of HCC are aetiologically associated with chronic infection with hepatitis B virus [London 2006]. Infection with hepatitis C virus is responsible for about 10-20% of viral-associated HCC, and plays an important role in some countries, notably in Japan. Other aetiological factors include

heavy alcohol consumption, liver cirrhosis, liver flukes and exposure to aflatoxins. Hepatocellular carcinoma is 4-5 times more frequent in men than in women.

London, W.T. and K.A. McGlynn. Liver cancer. in: *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd edition (D.S. Schottenfeld and J.F. Fraumeni Jr., eds.). Oxford University Press, New York (2006) .

Comment 11. The Cardis three country paper in Radiation Research 1995 found no association with liver cirrhosis, which could be added. The Springfields' uranium processing paper did find an association with liver cirrhosis for one subgroup analysis when exposures were lagged 20 years.

Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Estève J, Fix J, Fry SA, Kaldor J, Lavé C, Salmon L, Smith PG, Voelz GL, Wiggs LD. Effects of low doses and low dose-rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Rad Res* 142:117-132, 1995.

5. *Comments to Chairman of the Committee*

The paper is well written and is a comprehensive overview of radiation-induced liver damage. In contrast to some reviews of non-cancer effects among atomic bomb survivors, the current report by Dr. Toda is of high quality. I would recommend that the authors conclusions regarding the causal nature of the association between radiation and nonmalignant liver damage be made clearer and presented in the abstract. If I understood correctly, the conclusion is that there is little conclusive or consistent evidence that exposure to the atomic bombs have caused significant increases in nonmalignant liver damage.

This was a refreshing paper to read and I have no difficulty in accepting the scientific validity of the conclusions presented.

査読結果の報告

 発送日: 2006年9月14日
 報告書著者: 戸田剛太郎
 報告書題名: 肝機能障害の放射線起因性に関する研究

1. 評価項目:

報告書は科学的に高い質を有している。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書は適切に構成され、明瞭に記載されている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

主張や導かれた結果を支持する十分な情報が含まれ(または、引用され)ている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書には間違いや誤解、または不明な点はない。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

題名は適切である。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

要約には報告書の重要な点が含まれている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

引用文献は十分で最新のものになっている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

否、/ 否? であれば、何が足りませんか?

2. 報告書の信頼性 [1つを選び、他を削除してください]

① 信頼できる 2. 信頼できない

(もし2であれば、以下に理由を記載ください)

3. 論文に対する全体的な評価 (必要なら、頁を足してください)

著者は有用な知見をまとめ、妥当な結論を出すという、優れた研究をされている。ある結果が重要であり、他がそうではないという事を明瞭に示している。

4. 著者へのコメント (余白内にお書きください)

著者は優れた研究をされている。特にHCVは近年まで診断が困難だったので、これは難しい課題である。データに限界があるにも関わらず、結論は妥当と考えられる。

5. 分科会会長へのコメント (ご自由にスペースを使用してください)

これは原爆による被曝が肝機能障害を起こすのか否かを判断することを目的とした非常に有用な報告書である。著者は得られる知見を要約し、妥当な結論を導いている。

査読結果の報告

発送日: 2006年9月14日
報告書著者: 戸田剛太郎
報告書題名: 肝機能障害の放射線起因性に関する研究

1. 評価項目:

報告書は科学的に高い質を有している.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書は適切に構成され、明瞭に記載されている.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

主張や導かれた結果を支持する十分な情報が含まれ(または、引用され)ている.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書には間違いや誤解、または不明な点はない.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

題名は適切である.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

要約には報告書の重要な点が含まれている.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

引用文献は十分で最新のものになっている.

- 1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

もし、1から5のいずれか、何が足りませんか?

2. 報告書の信頼性 [1つを選び、他を削除してください]

- ① 信頼できる 2. 信頼できない

(もし、2つまたは3つ以下に理由を記載してください)

3. 論文に対する全体的な評価 (必要なら、頁を足してください).

別紙参照

4. 著者へのコメント (余白内にお書きください)

別紙参照

5. 分科会会長へのコメント (ご自由にスペースを使用してください)
別紙参照

1. 戸田報告「肝機能障害の放射線起因性に関する研究」に対する査読(2006年11月14日)

2. 容認できる

3. 論文に対する総合評価

この論文では広島・長崎の原爆による被曝と肝障害の関連について、包括的であるとともに、重要なトピックスや従来の研究を網羅されている。この論文には、低線量から中等度の放射線被曝が肝障害の原因となりうるかどうかという問いに対する明確な回答を妨げるさまざまな不確実性や矛盾点が示されている。結論がより明瞭にできそうな箇所や考察を修正できるかも知れない箇所は存在する。しかしながら、この論文は原爆被曝者における放射線で誘発される肝障害に関する知見について有用且つ有益な概説である。但し、著者には要約において、自身の全般的な結論をもう少し明瞭に記載してほしい。「原爆による放射線誘発性の肝障害の可能性は完全には否定できない」と述べられているが、報告は「被曝と肝障害の因果関係を支持する首尾一貫した、或いは確固たるデータは存在しない」ということを示唆しているように思われる。

4. 著者へのコメント

コメント 1. この論文はバランスがよく、有用である。要約により明瞭な結論を加えて、原爆での被曝と肝障害の因果関係に関する貴方の意見を述べていただくことを提案したい。「原爆による放射線誘発性の肝障害の可能性は完全には否定できない」と述べられているが、「被曝と肝障害の因果関係を支持する首尾一貫した、或いは確固たるデータは存在しない」ということを示唆しているように、私には思われる。

コメント 2. 多くの評価で私は同じ見解である。貴方が述べているように、非がん疾患との関連性に片側検定を用いることは必ずしも適切ではない。何故なら、非がん疾患に関するこれらの評価は仮説検定的というより、仮説生成的なものであるからである。Shimizu の 1992 年の論文と Preston の 2003 年の論文との相違について、本報告書では Preston の追跡調査では対象数がより少ないことによるものであろうとしている。しかしながら、その論文を私が誤解していなければ、対象数が相違の原因とは思われない。Shimizu での肝硬変による死亡数が 697 例なのに対し(表 X) (事務局註: 920 例が正しいと思われ、査読者の誤りと思われる。)、Preston では 567 例である(表 13)。推定リスクの違いはおそらく解析するために選択された暦年の違いと、後継の追跡調査では追跡期間がより短期間のために正相関を示唆した Shimizu の結果を確認するにいたらなかったことによると思われる。いわゆる「健康な生存者効果」については慎重に評価する必要があるという指摘に付いては私も賛成である。

コメント 3. B 型と C 型肝炎ウイルスが肝硬変と強く関係しており、補助因子となっているかも知れないことを示唆した、2002 年の Sharp らの文献と 2003 年の Sharp らの文献を加える。

Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S, Mabuchi K. 原爆被曝者における肝細胞癌: 被曝と C 型肝炎ウイルスとの有意な相互作用. Int J Cancer 2003; 103(4):531-7

彼らの剖検例では放射線と肝硬変との間には関係はなかった。

“急性照射と肝硬変の間に関係はみられなかった(オッズ比: 0.51; 95%信頼区間: 0.22-1.12)”

Sharp GB, Cologne JB, Tokuoka S. 急性放射線被曝者の C 型肝炎ウイルス感染による肝細胞癌リスクの上昇. Am J Epidemiol 2002; 155: S27.

コメント 4. 肝炎ウイルス感染、肝障害(肝硬変)と肝がんに関する広島と長崎の相違に関する項があれば有用であろう。

コメント 5. 私もタイトルを“肝機能異常”を“肝障害”に変えたい。貴方も2ページで説明しているように明らかにその意向であるのに、されていない。“肝機能異常”というのは漠然とし過ぎていると思う。

コメント 6. 肝がんと低 LET 放射線被曝との関連がみられたのは原爆被曝者の研究だけであることを強調するのが重要だと思う。他の医療被曝や職業被曝の集団での研究ではそのような関連は見られていない。これは UNSCEAR 2000 年報告にあるように、原爆被曝者において肝炎ウイルスが放射線誘発性肝がん発育の重要な補助因子の役割を演じていることを暗示している。

“104. 外部被曝から低 LET 放射線被曝に関連する肝がんの疫学データは限られている。高 LET 放射線の内部被曝、特にトトロラストによる内部被曝(以下、参照)についてはるかに多くの知見がある。有用なデータが表9にある。この研究の対象となった医療被曝や職業被曝の集団には放射線被曝と肝がんとの関係を示唆する集団はない。肝がんの標準化死亡比の上昇がみられる場合でも、さらに解析を行なうと線量反応関係はみられない。”

原子放射線影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR) 総会への科学的附録付 2000 年報告。
国連販売用刊行物 E.00.IX.4. ニューヨーク: 国際連合。

コメント 7. 合衆国の補償スキームにおいて、肝硬変や B 型肝炎ウイルスの感染があれば、肝がんは補償の対象となっていないことは留意すべきであろう。

NRC(2005b). 米国学術研究会議. 放射線被曝スクリーニングと教育プログラムのための科学的知見の評価. ワシントン DC: The National Academy Press, 2005.

コメント 8. 低線量低 LET 放射線と肝障害を評価するにはより多くの研究が必要というのは同意する。しかし、他のどのような被曝集団であっても内部的な首尾一貫性や根拠がない場合には、認められそうであっても因果関係があると結論付けることには慎重でなくてはならない。

コメント 9.

放射線と肝炎ウイルスカ価の関係に関する興味深い考察があり、示唆されているように放射線影響と関わっているかも知れない。しかしながら、これは全般的に判然とせず、報告書でも注意深く、適切に考察されるべきだ。

コメント 10. Schottenfield と Fraumeni の編著に著された、肝がんに関する 2006 年 London の最近の章を加える。成人の原発性肝がんの大多数は肝細胞癌 (HCC) である; HCC の 75-80% の病因が B 型肝炎ウイルスの慢性感染と関係している [London 2006]。C 型肝炎ウイルス感染はウイルスに関連した HCC のおよそ 10-20% に関係し、いくつかの国、特に日本で重要な役割を演じている。他の病因には過度のアルコール摂取、肝硬変、肝蛭症とアフラトキシンへの曝露がある。肝細胞癌は女性よりも男性の方が 4-5 倍多い。

London WT and KA McGlynn. 肝がん. がんの疫学と予防第 3 版 (D.S.Schottenfield と J.F.Fraumeni Jr 編) より, Oxford University Press, ニューヨーク(2006)

コメント 11. 1995 年の Radiation Research に掲載された Cardis の 3 カ国に及ぶ研究論文では肝硬変との関係がなかったとしている。この報告は参考にしてよいと思われる。Springfields でのウラン処理施設に関する論文では 20 年継続した被曝で、あるサブ・グループで肝硬変との関係があったとされる。

Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Esteve J, Fix J, Fry SA, Kaldor J, Lave C, Salmon LO, Smith PG, Voelz GL, Wiggs LD. 低線量、低線量率の外部電離放射線被曝の影響: 3 カ国の核産業労働者におけるがん死. Rad Res 142: 117-132, 1995.

5. 分科会会長へのコメント（ご自由にスペースを使用してください）

この論文は良く書かれており、放射線誘発性の肝障害に対するわかりやすくまとめている。原爆被爆者におけるがん以外の影響に関するいくつかの報告と比べ、戸田先生の今回の報告は質が高い。著者の放射線と非悪性の肝障害との因果関係に関する結論をより明瞭にさせて、要約に著すことを勧めたい。私が正しく理解しているなら、原爆被曝が非悪性の肝障害の有意な上昇の原因になったとする決定的で、矛盾のない根拠はほとんどないというのが結論である。

これは斬新な論文であり、著された結論の科学的意義を認めるのは全く問題ない。

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)
研究報告書

肝機能障害の放射線起因性に関する研究

主任研究者 (財) 船員保険会せんぼ東京高輪病院 戸田剛太郎

要約 放射線肝障害：放射線の肝臓に対する影響について研究するには肝炎ウイルス、アルコール、栄養など肝障害発現に対する放射線以外の交絡要因を排除する必要がある。このような観点から、放射線の肝臓に対する影響については医療用放射線による肝障害の研究報告を参考にして検討した。医療用放射線による肝障害の研究からは、一過性の外部放射線曝露による肝障害は肝静脈の閉塞など主として肝内血管系の障害であり、10Gy (1000rad) 以上の放射線に曝露された際にみられるとされている。肝障害の多くは自己終息性 (self-limited) とされているが、無症候性の血液生化学検査異常、画像検査異常あるいは組織学的異常は数年にわたったという報告もある。しかし、肝障害発現後のフォローが十分になされた研究は少なく、肝障害の持続期間、また、急性放射線肝障害が慢性肝障害の原因となり得るかどうかに関しては明確な結論は得られていない。したがって、原子爆弾被爆者 (以下、被爆者) において、現在の診断技術をもってしても、原因が明かにできない肝障害をみた場合、原爆放射線曝露 (被爆) による肝障害の可能性は完全には否定できない。また、被曝の慢性肝障害への関わりについては、肝炎ウイルスなどによる慢性肝障害の交絡因子としての放射線という観点からも検討すべきであろう。

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染に対する被曝の影響：AHS (Adult Health Study) 受診者において HBs 抗原陽性率には有意の線量反応がみられ、被曝は HBV 感染後の持続感染成立 (キャリア化) に関与していると考えられた。しかし、HBV キャリアにおける肝障害発症に対して被曝が関与しているかどうかについて統計学的に検討したが、否定的な結果であった。

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に対する被曝の影響：1993～95 年の 2 年間の AHS 受診者において、被爆者に HCV 持続感染者の比率は多いという知見は得られず、むしろ有意に低率であり、HCV 持続感染成立に対する被曝の促進的な効果については否定的な結果であった。また、HCV 感染者における肝障害発現についても、HCV が持続感染していると考えられる HCV 抗体高力価陽性者において、慢性肝障害有病率について有意の線量反応はみられず、HCV 感染者において被曝が肝障害発現を促進する可能性を示す知見は得られなかった。したがって、C 型慢性肝炎成立には被曝は関わっていないと考えられる。

肝硬変：Schreiber ら(1961～1967年の剖検例)は放射線量と肝硬変有病率の間に有意の線量反応をみとめたが、より多数例について解析した Asano ら(1961～1975年の剖検例)は有意の線量反応をみとめなかった。以上、剖検例からの解析では肝硬変への進展について放射線が関与しているかどうかについては、明確な結論は得られなかった。

死因からの解析は寿命調査集団における死亡診断書に基づき、肝硬変死例について行われた。Shimizu らの報告では 1950～1985 年における被爆時年齢 40 才未満の肝硬変死例の解析からは肝硬変過剰相対リスクは有意の線量反応をみとめた。同じく Shimizu らは 1950～1990 年の寿命調査集団(肝硬変死 920 例)における肝硬変の線量反応に関する研究において、線形-二次線量反応モデルにより肝硬変の過剰相対リスク(ERR)を推定し、有意の線量反応をみとめた。一方、Preston らは「健康な生存者効果」を排除するため、1968 年以降の症例を用いて線形線量反応モデルにより過剰相対リスクを推定したが、過剰相対リスクに有意の線量反応をみとめなかった。

肝硬変は B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎など慢性肝障害の終末像である。肝硬変と被爆との関連について研究する場合、肝硬変の成因として確立されている肝炎ウイルス感染、飲酒状況などを考慮に入れることは必須である。しかし、肝硬変と被爆との関連に関する上記の研究は HCV 感染診断系が開発され、肝炎ウイルス感染診断系が確立された 1990 年以前の症例を対象にしてなされており、肝硬変患者の肝炎ウイルスの検索が行われていない。B 型、C 型肝炎ウイルス感染、飲酒、喫煙状況を考慮に入れ、組織診断によって診断確定した肝硬変症例を対象にした Sharp らの研究では、被爆者の肝硬変進展において有意の線量反応はみとめられなかった*。一方、HBV あるいは HCV 感染は有意に肝硬変の Odds 比を上昇させた。したがって、被爆者の肝硬変進展に関わるのは肝炎ウイルス感染であり、被爆ではないと結論された。以上、肝障害発症に関わる様々な交絡因子を考慮に入れた研究では、被爆の肝硬変進展への関与については否定的な結論であった。

慢性肝疾患：Wong 論文、Yamada 論文における疾患カテゴリー、chronic liver disease and cirrhosis(慢性肝疾患・肝硬変)については、慢性肝疾患には当然のこととして肝硬変が含まれることから、単に慢性肝疾患としてよいと思われる。Wong 論文は 1958～1986 年、Yamada 論文は 1958～1998 年の AHS 受診者を対象とした研究である。Wong 論文、Yamada 論文いずれにおいても慢性肝疾患相対リスク(RR)は有意の線量反応を示した。肝硬変を含めて慢性肝疾患の種類も多様であり、その進展度、活動性、また、その成因は様々である。しかし、これらの論文において慢性肝疾患の種類、進展度、活動性、成因も検討することなく、解析がなされており、研究の評価がきわめて困難である。Yamada 論文によれば 1986 年以降肝疾患患者の増加がみられたが、これは腹部超音波検査の導入によるものであり、症例の 69%が非アルコール性脂肪肝であった。病名が明らかにされているのは非アルコール性脂肪肝のみであり、検討の対象とすることができる。脂肪肝の線量反応については $RR_{15y}=1.16$

($P=0.073$, 95%CI:0.99-1.37)であり、脂肪肝発症に対する被曝の関与については有意の影響はみられなかったが、今後の検討が必要である。非アルコール性脂肪肝には単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝炎があり、後者は肝硬変へと進展することがある。可能であれば両者を分けて解析することが奨められる。

肝障害の被曝起因性に関する研究には多くの制約がある。症例が限られており、2006年の現在、被爆者で現在存命中の人は最若年者で61才となる。今後、生存被爆者は減少し、高齢化が進むと考えられる。このような意味では現存被爆者を対象とした場合、大きなバイアスがかかる可能性がある。したがって、過去に登録された症例について、成因分析、経過観察など詳細な解析が必要である。

*：本研究報告書が作成された後、肝硬変に対する放射線の影響について、その成因も評価対象にした研究が Sharp らによって報告された (Sharp GB, Mizuno T, Fukuhara T, Tokuoka S. Lack of association between acute exposure to ionizing irradiation and liver cirrhosis. *Int J Radiat Biol.* 82 (No 4):231-240, April, 2006)。対象は原爆投下時に広島、長崎に在住した Radiation Effects Research Foundation's Life Span Study コホートの病理学的に確認された 1952～1997 年の原発性肝癌 and/or 肝硬変症例であり、肝硬変 268 症例、非肝硬変 843 症例である。肝硬変進展について HBV、HCV、喫煙、飲酒などについて補正して放射線の影響を検討した研究である。肝硬変は病理学的に小結節性、大結節性、混合性に分類したが、小結節性、大結節性においては有意の線量反応は認められなかった。しかし、混合型においては有意の逆相関を認めた。ウイルス感染状況については保存血清 (免疫学的検査)、病理組織 (HBV 感染については Orcein 染色、免疫学組織学的検査、PCR、HCV 感染については PCR) を用いて行った。死亡時年齢、被爆地、性、死亡年度、原発性肝癌の有無で補正した肝硬変 Odds 比は HBV(-)・HCV(-) 症例、HBV(+)・HCV(-) 症例、HBV(-)・HCV(+) 症例いずれにおいても有意の線量反応は認められなかった。しかし、HBV あるいは HCV 感染は有意に Odds 比を上昇させた。したがって、被爆者の肝硬変進展に関わるのは肝炎ウイルス感染であり、被爆ではない。肝炎ウイルス感染があったとしても被爆が肝硬変進展に関わるとはいえない。

