

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-Ouchthalyon 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-Ouchthalyon 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 HBe 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、原曝放射線は免疫系に対し障害を与えた可能性があり、原曝放射線被曝は 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曝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 感染被曝者は 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には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には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