

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について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、被曝時年令、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.

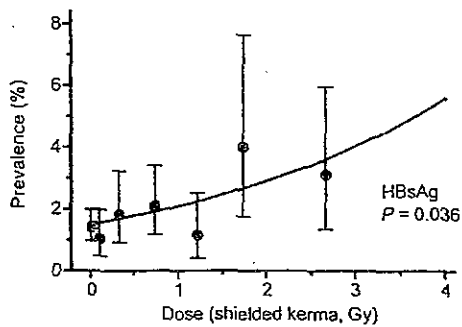
^d Incidence after June 30, 1964, since no ICD codes for MI were available before 1964.

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

^f Based on the quadratic dose-response model.

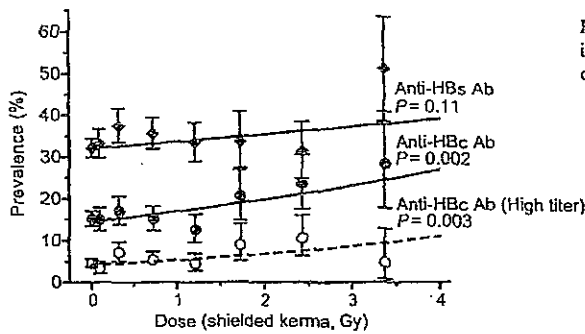
^g Based on the quadratic dose-response model, for incidence during 1968-1998 and age ATB under 40 years.

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)



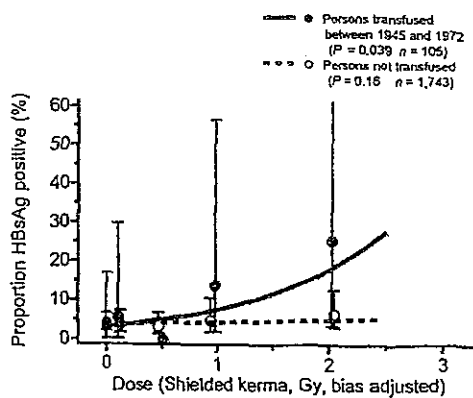
Prevalence of HBsAg by radiation dose averaged over birth year and city. Points display adjusted prevalence in summary dose groups with 95% confidence intervals. The dose groups shown on the plot are: 0 (<0.005) Gy, 0.005-0.25 Gy, 0.251-0.75 Gy, 0.751-1.25 Gy, and 1.251-4.0 Gy, which were selected to 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)

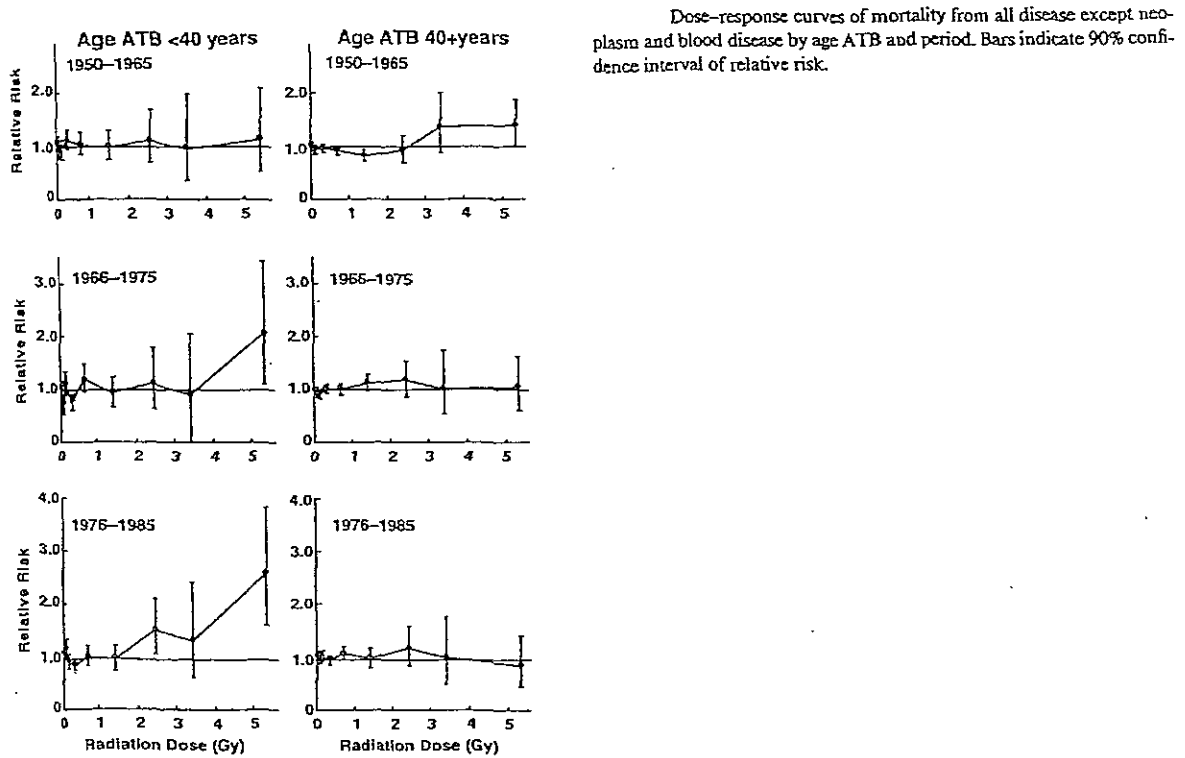
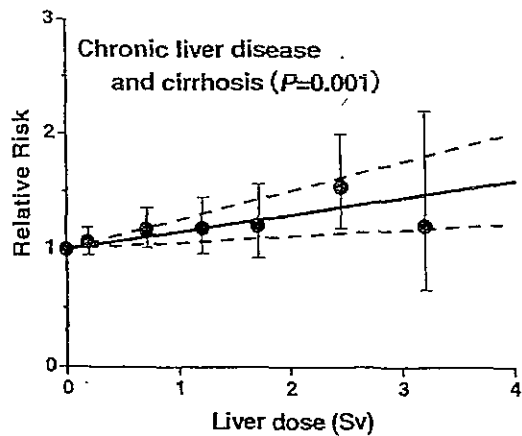


図5. 肝癌を除く慢性肝疾患相対危険率の線量反応
(Yamada M, Wong FL, Fujiwara S et al. Rad Res 161:622-32,2004)



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