

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。

