

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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>15)</sup>。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。

被曝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

#### 4. 被曝と慢性肝疾患

Gregoryらは1128人の男性、1867人の女性被曝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<sup>20)</sup>。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。また非被曝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認められなかった。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は被曝は長期の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1985年間のAHS受診者について、被曝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( $RR_{IG} = 1.14, P = 0.0065$ )<sup>21)</sup>(表9)。Yamadaらも1958年から1998年までのAHS受診者について、被曝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( $RR_{IS} = 1.15, P = 0.0010$ )<sup>22)</sup>(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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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亢進するとする考えもあるが、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型肝炎に含まれると考えられる。しかし、非B非C型肝炎は 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を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。<sup>21)</sup>。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、被爆者においては、感染後における感染持続（キャリア化）の確率が高く、被爆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爆者と変わらないが、キャリア化の頻度は被爆者で高いということであり、この意味では、被爆者では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によれば被爆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。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. Nerūishi 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、被曝地と 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. (%) <sup>*</sup> positive	No. (%) <sup>†</sup> positive per titer				Statistical test <sup>‡</sup>
				32	64	128	256+	
Hiroshima								
0-9	710	599	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.

‡  $\chi^2$  test for difference in positive reactions (titer  $\geq 32$ ) between 0-9 rad and 100+ rad group.

表 2. 被曝地、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 <sup>2</sup>	95% CI	
City						
Hiroshima	4459	66	(1.5)	1.0		
Nagasaki	2089	63	(3.0)	1.8	1.3	2.6
	$\chi^2$ 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
	$\chi^2$ 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
$\geq 40$	820	8	(1.0)	0.3	0.2	0.7
	$\chi^2$ for homogeneity = 9.9			$P = 0.043$		
	$\chi^2$ 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
$\geq 1.0$	697	24	(3.4)	1.8	1.1	3.0
	$\chi^2$ for homogeneity = 6.0			$P = 0.11$		
	$\chi^2$ for trend = 5.1			$P = 0.024$		

<sup>2</sup>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	NIC	Prevalence, No. (%)					χ² test	
		T85 DR, rad					L*	H†
		0	1-49	50-99	100-199	≥200		
Posthepatic	71 (5.61)	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		
Total, all cirrhosis*	84 (7.81)	72 (5.14)	93 (5.36)	24 (9.77)	11 (5.98)	13 (6.72)	Suggested	

\*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) <sup>a</sup>					
		Total	0	0.01- 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													
	No.	935,269	422,205	433,930	42,290	23,133	8,037	5,674					
All disease except neoplasm and blood disease	RR	3,109	1,417	1,382	161	82	34	33	0.01	0.004	0.0002 (-, +**) <sup>b</sup>	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 (- <sup>b</sup> , +**)	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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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. \*\*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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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%)			

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	14,459	273 (176; 375) <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup> (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)

<sup>a</sup> 1968 年から 1997 年までの間の近距離被爆者における死亡

<sup>b</sup> 90%信頼区間

<sup>c</sup> 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 <sup>4</sup> PY Gy <sup>a</sup>	Attributable risk (%)
Hypertension	0.31	4353	1.02 (0.98-1.06) <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	0.32	77	1.15 (0.83 <sup>c</sup> -1.62)	0.53 (-0.65 <sup>c</sup> -1.84)	10.8 (-13.4 <sup>c</sup> -37.7)
Occlusion, stenosis	0.51	233	0.95 (0.83 <sup>c</sup> -1.13)	-0.65 (-2.08 <sup>c</sup> -1.46)	-4.3 (-13.8 <sup>c</sup> -9.7)
Aortic aneurysm	0.80	117	0.97 (0.83 <sup>c</sup> -1.33)	-0.18 (-1.23 <sup>c</sup> -1.65)	-2.1 (-14.0 <sup>c</sup> -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 <sup>c</sup> -1.05)	-2.06 (-3.60 <sup>c</sup> -0.90)	-7.7 (-13.5 <sup>c</sup> -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 <sup>c</sup> -1.64)	0.42 (-0.74 <sup>c</sup> -1.96)	7.1 (-10.6 <sup>c</sup> -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)

<sup>a</sup> Total PY = 1.90 × 10<sup>5</sup>; male = 6.36 × 10<sup>4</sup> PY; female = 1.26 × 10<sup>5</sup> PY (actual numbers depend on the disease).

<sup>b</sup> 95% confidence interval.

<sup>c</sup> Minimum feasible value.

<sup>d</sup> Incidence between 1964 and 1985.

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) <sup>a</sup>
<i>Hypertension<sup>b</sup></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 <sup>c</sup>	117	0.38	1.11 (0.90, 1.46)
<i>Myocardial Infarction<sup>c,d</sup></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 <sup>e</sup> , 1.55)
Glaucoma	211	0.025	0.82 (0.80 <sup>e</sup> , 0.97)

<sup>a</sup> Average PY: total =  $2.2 \times 10^6$  PY; male =  $8.1 \times 10^4$  PY; female =  $1.5 \times 10^6$  PY (actual numbers depend on the disease).

<sup>b</sup> 95% confidence interval.

<sup>c</sup> Minimum feasible value.

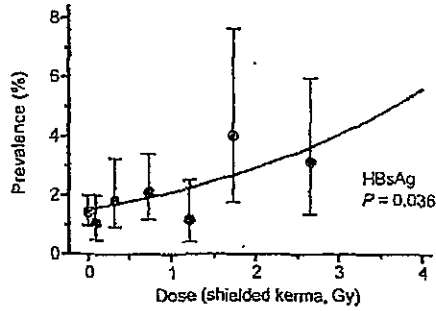
<sup>d</sup> Incidence after June 30, 1964, since no ICD codes for MI were available before 1964.

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

<sup>f</sup> Based on the quadratic dose-response model.

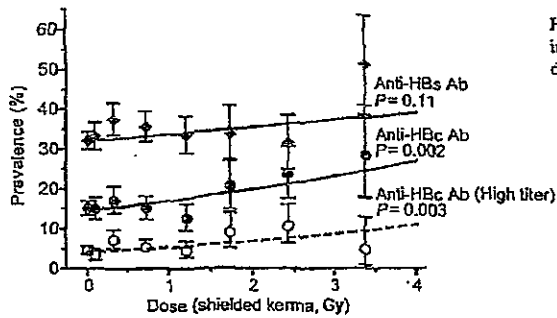
<sup>g</sup> Based on the quadratic dose-response model, for incidence during 1968-1998 and age ATB under 40 years.

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)



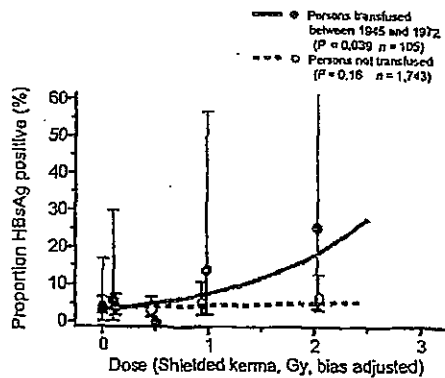
Prevalence of HBsAg by radiation dose averaged over birth year and city. Points display adjusted prevalence in summary dose groups with 95% confidence intervals. The dose groups shown on the plot are: 0 (<0.005) Gy, 0.005-0.25 Gy, 0.251-0.75 Gy, 0.751-1.25 Gy, and 1.251-4.0 Gy, which were selected to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

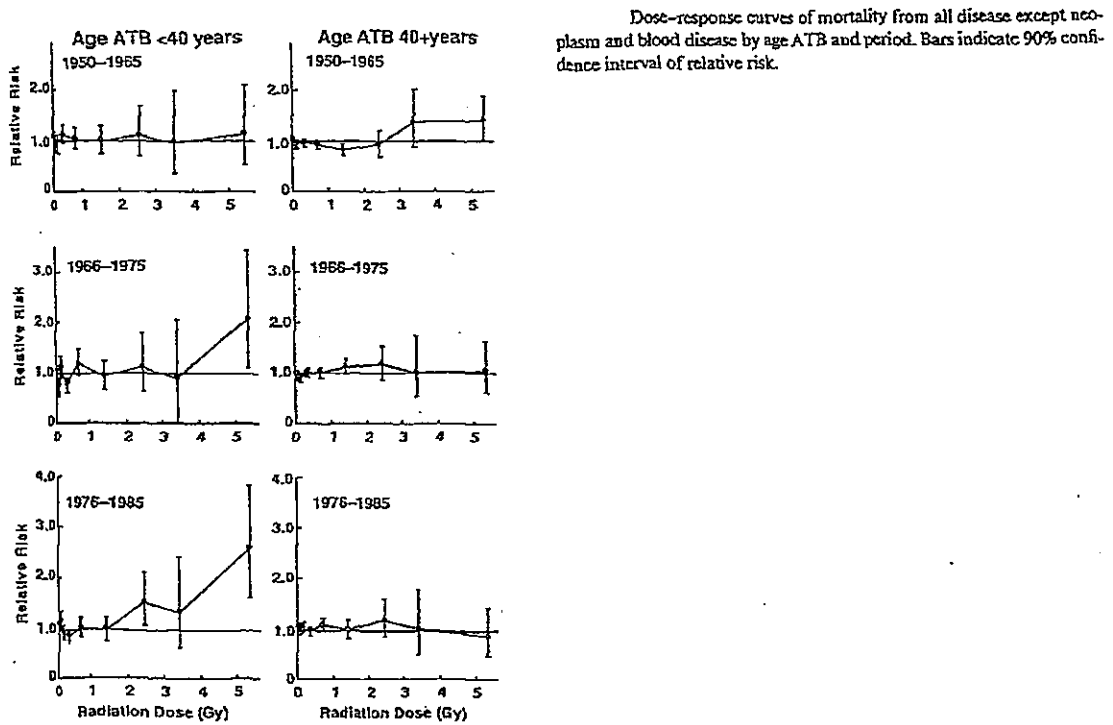


図5. 肝癌を除く慢性肝疾患相対危険率の線量反応  
(Yamada M, Wong FL, Fujiwara S et al. Rad Res 161:622-32,2004)

