

## 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<sup>1)2)</sup>。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)と化学療法との併用後に、肝障害が確認されている<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

## 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(PMCT)、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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

### 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、肝臓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<sup>8),9)</sup>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<sup>10)-15)</sup>。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、三次元の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<sup>8)</sup>、肝硬変を伴う肝臓患者 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<sup>10)-13),15)</sup>、肝臓患者に対し、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 grade 3,4 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<sup>13),15)</sup>。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<sup>10),11)</sup>、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。

肝臓以外の放射線治療の報告では、Willemart S らが<sup>16)</sup>、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 (肝臓量: 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 $\alpha$ 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<sup>17-21)</sup>。Andersson Mらは<sup>17)</sup>、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<sup>18)</sup>、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<sup>19)</sup>、da Silva Horta Jら<sup>20)</sup>とMori Tら<sup>21)</sup>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ト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、トロトラスト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<sup>19)</sup>。

### 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<sup>22)</sup>、Hanford Site 32,643人、Oak Ridge National Laboratory 6,348人、Rocky Flats Weapon Plant 5,952人の作業員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<sup>23)</sup>、Springfieldsのウラン生産施設の作業員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, Saida 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と考えられる。他方、従来もあつた後影響が、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)(Nerishi 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々人における分散(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、抗甲状腺マイクロソーム抗体、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、純粋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災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、線量とは関連しない。H.pylori抗体価は、加齢で減少(萎縮性胃炎の進展)したが、線量とは関連しない。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 3km 以内
14 ページ、左カラム、1 行目	Nizuno	Mizuno
14 ページ、右カラム、18 行目	675-583	578-83
18 ページ、1 行目	腫瘍疾患	主要疾患

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 radiations 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):S31-7.



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 thorostrast (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."