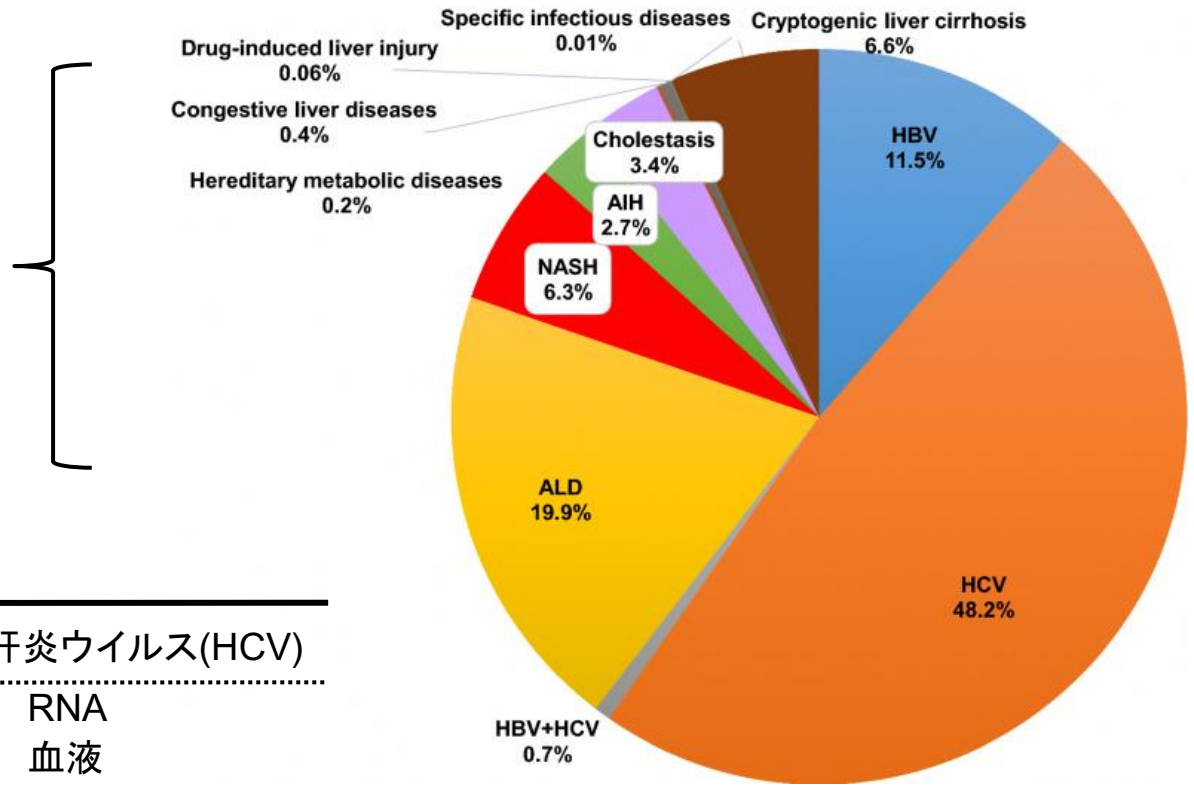


# 放射線の健康影響に関する 最新の知見について

－ 慢性肝炎、肝硬変 －

# 日本の慢性肝疾患の成因

HBV感染	11.5%
HCV感染	48.2%
アルコール性肝疾患	19.9%
非アルコール性脂肪性肝炎	6.3%
原因不明肝硬変	6.6%

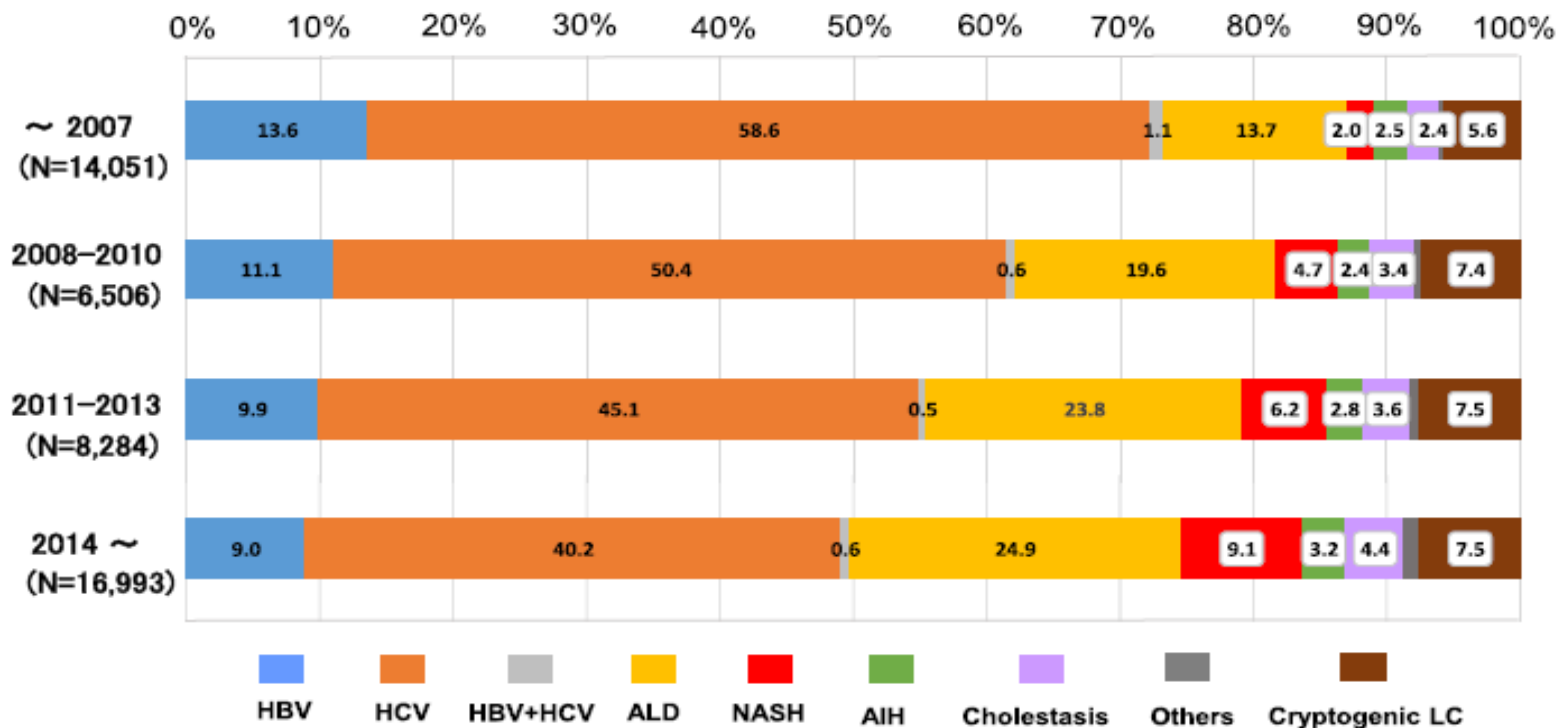


肝硬変の原因別割合 (2018)

Enomoto H, et al. J Gastroenterol, 55, 2020

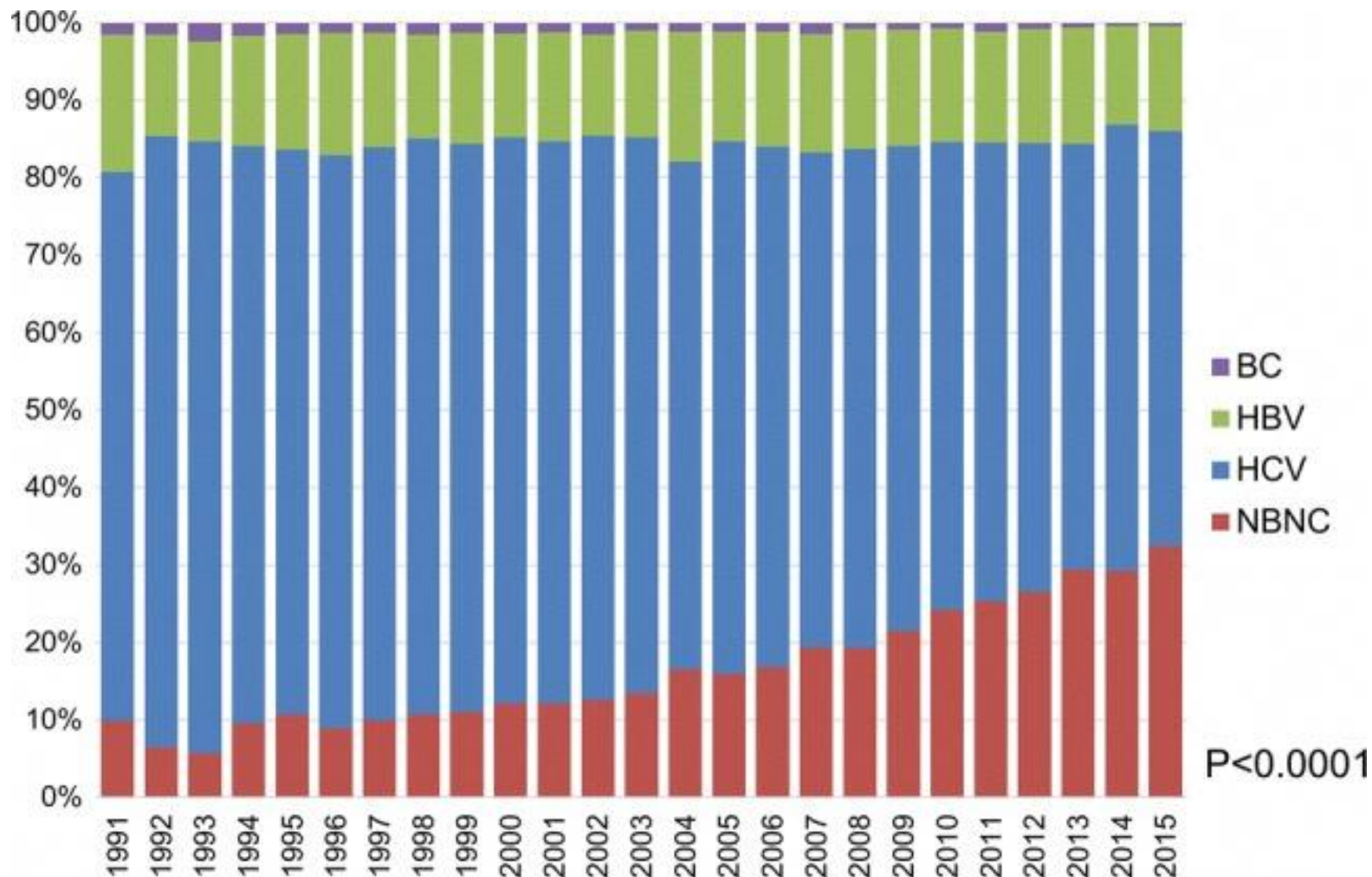
	B型肝炎ウイルス(HBV)	C型肝炎ウイルス(HCV)
ゲノム	DNA	RNA
感染経路	血液・体液	血液
血液診断	HBsAg HBc抗体 HBeAg HBV DNA	HCV抗体 HCV RNA
予防ワクチン	有り	無し
慢性化・がん化	有り	有り

# 日本の肝硬変 一成因別割合の推移



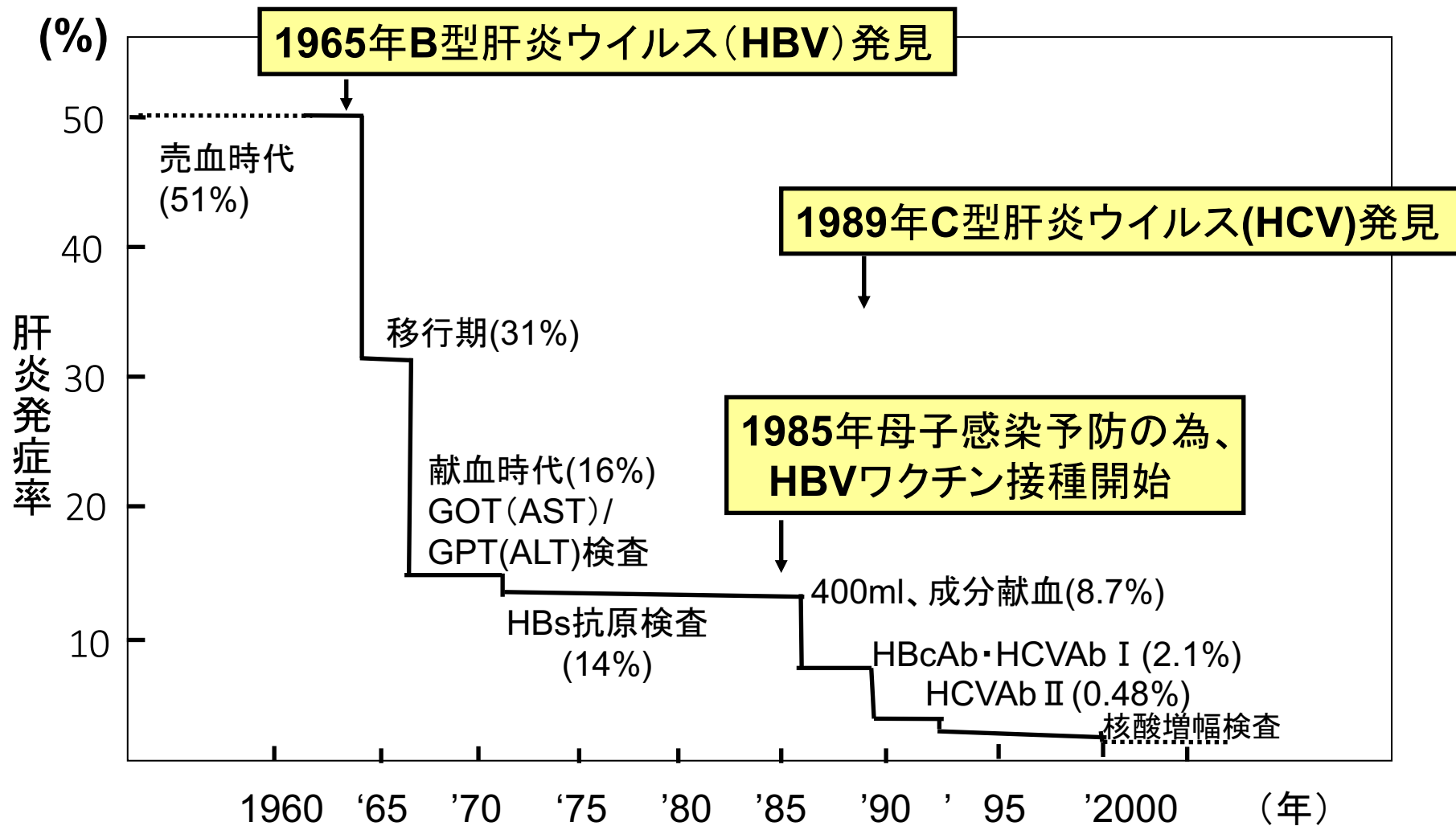
- ✓ 近年の治療の進歩に伴って、ウイルス性肝硬変の割合が減少している
- ✓ 生活習慣の変化により、アルコール性とNASHに起因する肝硬変の割合が増加している

# 日本の肝細胞がん 一成因別割合の推移

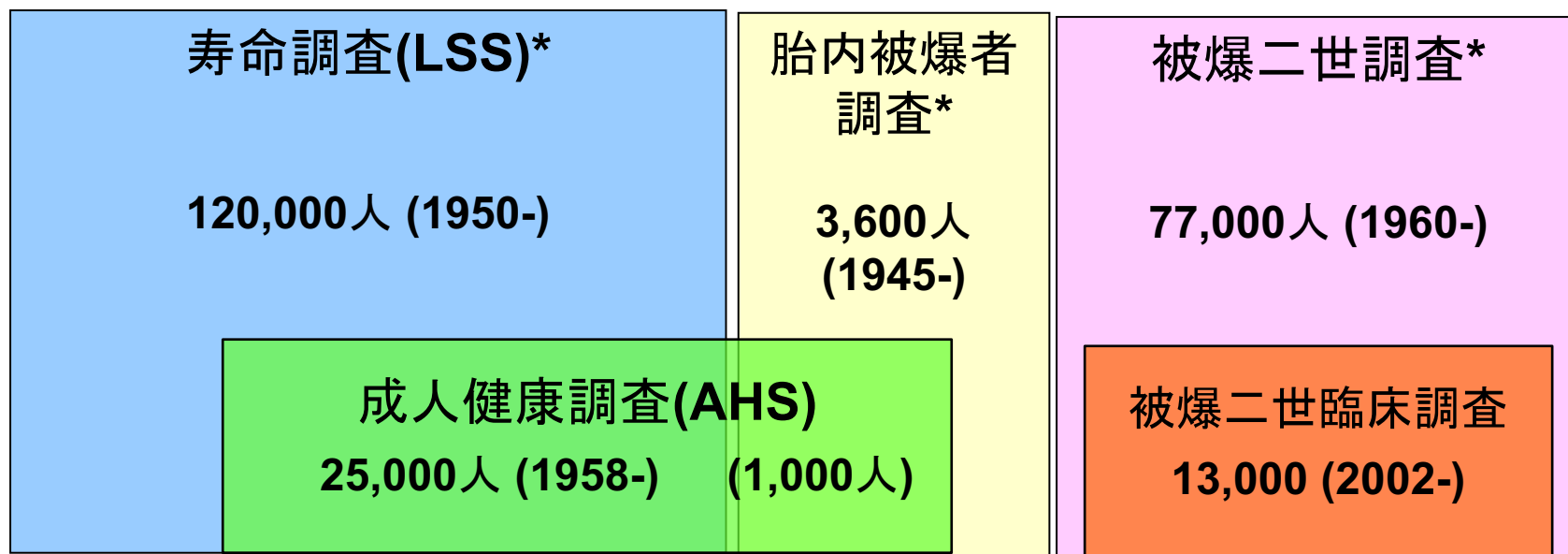


✓ 治療の進歩とともにHCVの割合が減少し、非B非C型の割合が増加傾向である。

# 日本の輸血後肝炎発症率の年次別推移



# 放影研の長期追跡調査集団



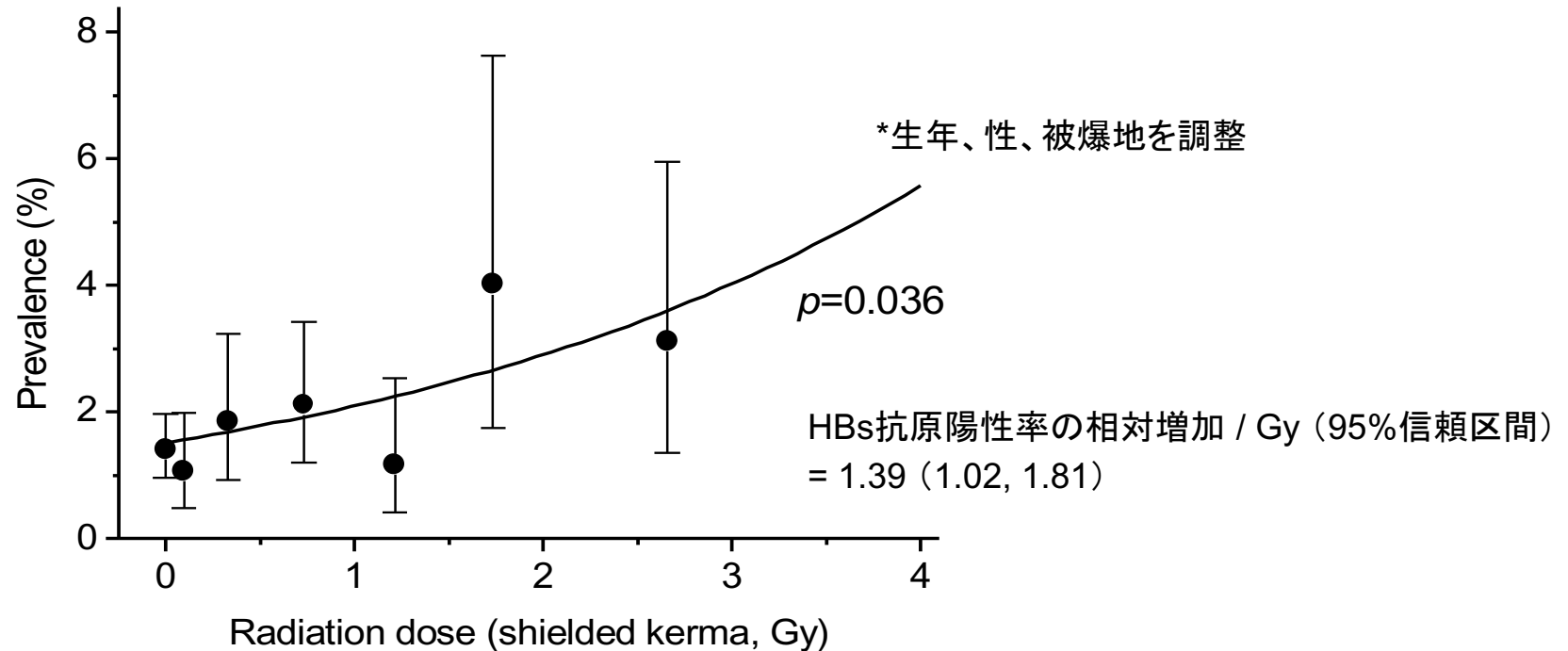
\*原爆被爆者、胎内被爆者および被爆二世の死因やがんの発生調査

# 成人健康調査(AHS)におけるHBV調査

出典	調査期間	対象人数	被曝線量との関連 (有意差)	
			あり ←	なし
Belsky JL, et al. <i>J Infect Dis</i> , 1973	1969-70年	4,919人		肝炎関連抗原陽性の 相対リスク 100 rad以上 vs. 1 rad未満 : 1.9 $P > 0.10$
Kato H, et al. <i>Am J Epidemiol</i> , 1983	1975-77年	2,566人		HBs抗原陽性率 100 rad以上(3.4%) vs. 0-9 rad(2.0%) $0.05 > P > 0.01$
Neriishi, et al. <i>Radiat Res</i> , 1995	1979-81年	6,548人		HBs抗原陽性率の オッズ比(95%信頼区間) 1Sv以上 vs. 0-0.009 Sv: 1.8(1.1-3.0)
Fujiwara S, et al.* <i>Radiat Res</i> , 2003	1993-95年	6,121人		1Gy当たりのHBs抗原陽性率の 相対増加(95%信頼区間) = 1.39 (1.02, 1.81)  1Gy当たりのHBc抗体陽性率の 相対増加(95%信頼区間) = 1.17 (1.06, 1.27)

\*本肝炎調査ではHCV抗体も測定 (Fujiwara S, et al. *Radiat Res*, 2000)

# HBs抗原陽性率と被曝線量の関連, AHS, 1993-1995

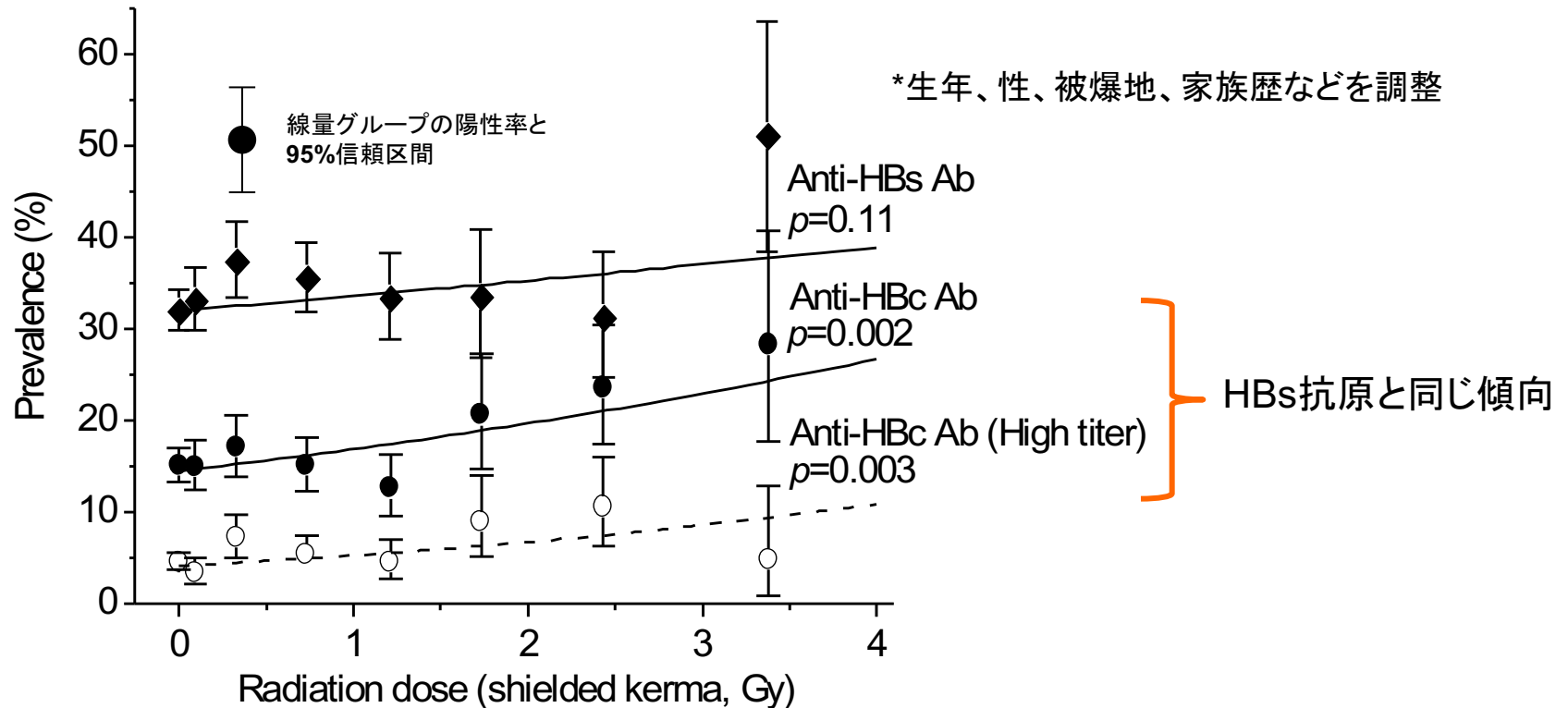


- ✓ HBV感染者では、既往感染者と非感染者に比して高線量被曝者の割合が高いが、有意な差異ではない
  - HBV感染の機会(母子感染、水平感染)について、被曝線量による差は有意でない
  - HBs抗原陽性率の線量反応は、高線量でHBV感染の機会が多いことを必ずしも反映していない
- ✓ 出生年(<50歳から70歳以上)による観察では、高齢になるほどHBs抗原陽性率が低くなる( $p = 0.002$ )という疫学所見も同時に観察された
  - 免疫能が未熟な若いうちはHBVを排除できず、思春期以降に免疫応答が活発化し、慢性肝炎を経てHBs抗原は消失する(約1-2.5%/年)



# HBs抗体、HBc抗体、HBc抗体高力価陽性率と被曝線量との関連

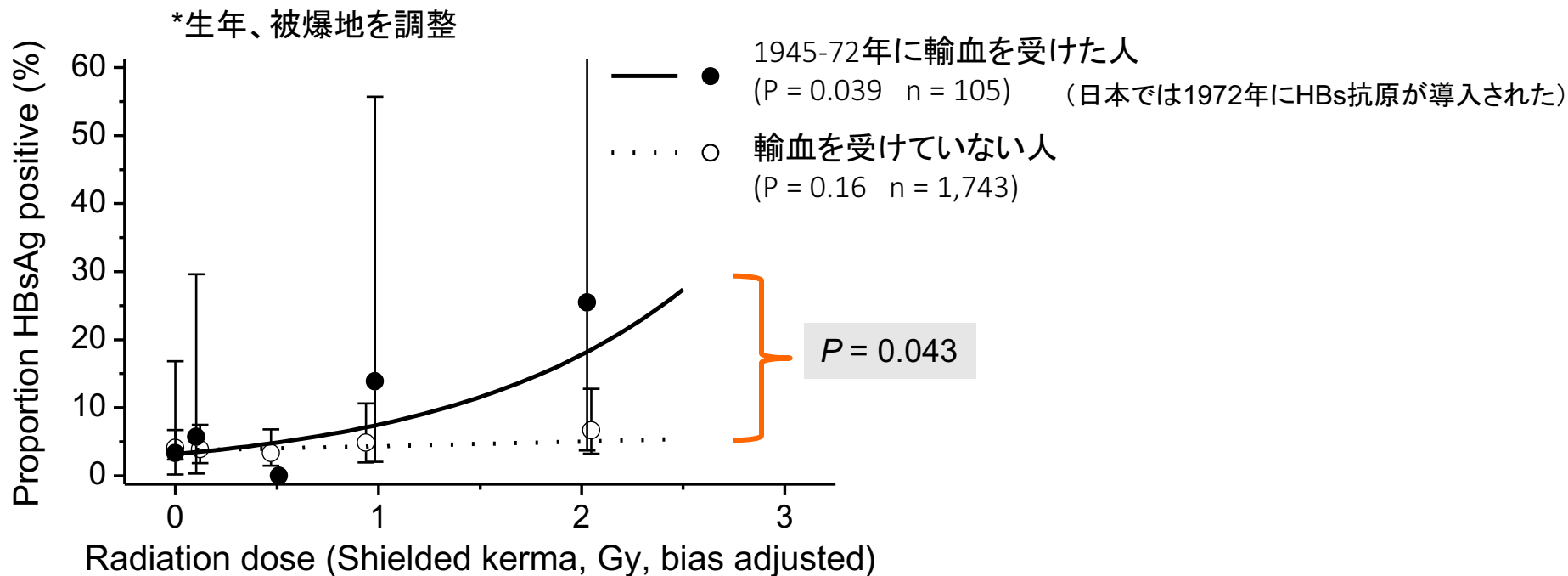
AHS, 1993-1995



- ✓ HBc抗体全体(現在のHBV感染+感染既往)およびHBc抗体高力価陽性者(現在のHBV感染)において有意な線量反応がみられるが、HBs抗体(感染既往)では有意な線量反応はみられない
- ✓ 出生年(<50歳から70歳以上)による観察では、高齢になるほどHBs抗体陽性率がわずかに高くなる( $p = 0.001$ )という疫学所見も同時に観察された
  - HBs抗体は肝臓病の家族歴(母親以外)、針治療歴と有意に関連する
  - 年齢が高くなるにつれて、HBV感染の機会が増える

# HBs抗原陽性率と被曝線量の関連, AHS, 1993-1995

— 感染既往者または現感染者のうちHBVが排除できなかった人の割合 —



- ✓ 輸血を受けた人では、HBs抗原陽性比率に有意な線量反応が示された (Odds ratio = 2.37 at 1Gy)
  - 被爆者が大人でHBVに感染した場合、慢性化しやすい可能性を示唆する
  - 成人期の急性HBV感染で、HBVの排除能に欠陥があった可能性を示唆する

# HCV抗体に関連する要因別の相対陽性率, AHS, 1993-1995

Factor	Level	Relative prevalence	Likelihood-based 95% CI and likelihood ratio test
Dose (Gy)	0	1 <sup>a</sup>	
	>0	0.84	0.72, 0.97 ( $P = 0.013$ )
	unknown	0.85	0.67, 1.08 ( $P = 0.15$ )
Drinking	never	1 <sup>a</sup>	
	current	0.90	0.75, 1.07 ( $P = 0.23$ )
	quit	1.52	1.27, 1.82 ( $P < 0.001$ )
	unknown	1.85	0.46, 7.53 ( $P = 0.41$ )
Transfusion	none	1 <sup>a</sup>	
	received first before 1981	2.71 <sup>b</sup>	2.29, 3.20 ( $P < 0.001$ )
	received first in 1981–1989	2.42 <sup>b</sup>	1.74, 3.37 ( $P < 0.001$ )
	received first after 1989	2.01 <sup>b</sup>	1.35, 2.99 ( $P = 0.007$ )
	received year(s) unknown	1.26	0.42, 3.77 ( $P = 0.68$ )
	unknown	1.41	0.95, 2.11 ( $P = 0.13$ )
History of liver disease	none	1 <sup>a</sup>	
	self	3.38	2.88, 3.96 ( $P < 0.001$ )
	none	1 <sup>a</sup>	
	family member	1.17	0.98, 1.40 ( $P = 0.08$ )
	unknown <sup>c</sup>	0.53	0.21, 1.35 ( $P = 0.14$ )

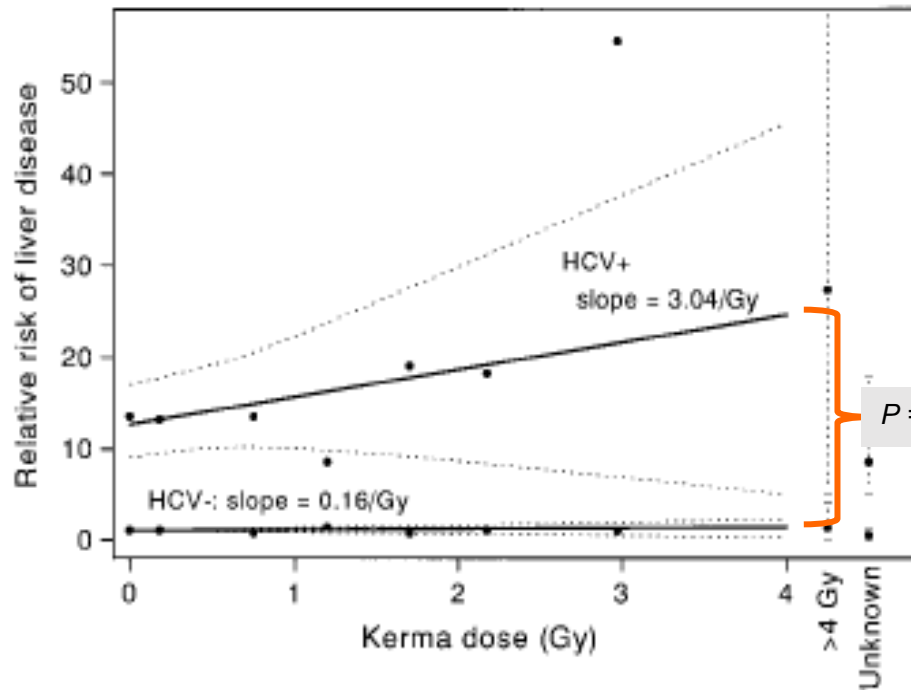
<sup>a</sup> Comparison group.

<sup>b</sup> Test of heterogeneity by period of first transfusion:  $P = 0.32$ ; test for trend:  $P = 0.13$  (12% decline in relative prevalence per period).

<sup>c</sup> Unknown category for history of liver disease is same for self and family members.

- ✓ 被爆者は非被爆者と比較して、HCV抗体陽性率および高抗体価陽性率がいずれも有意に低い
- ✓ 放射線被曝の有無とその他の因子との有意な相互作用は観察されなかった

# HCV抗体有無別による慢性肝疾患の線量反応, AHS, 1993-1995



✓ 慢性肝疾患に対する線量反応関係は、HCV抗体陰性の被爆者に比して、HCV抗体陽性の被爆者で大きい有意ではない ( $P = 0.097$ ) しかしこの差異は有意傾向 (marginally significant) を示す

## 留意点

- ・放影研におけるHCV関係の(肝硬変と肝がんを除く) 報告は本報のみである (2000年以降は治療の進歩による影響あり)
- ・HCVの発見が1989年であったことから、本調査時にはすでに多くのHCV陽性の肝硬変や肝がんの対象者が死亡している可能性がある
- ・HCV関連肝疾患と放射線被曝の関連は、1969年から保存している血清分析により正確なデータが得られる可能性がある

グループ	肝疾患症例数/対象者数	線量反応	95%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,	$P = 0.55$

✓ 各グループにおいて、慢性肝疾患に対する線量反応関係の増加が示されるが、いずれも有意ではない

# 寿命調査(LSS)におけるこれまでの肝硬変調査(1)

出典	調査期間	対象	被曝線量との関連 (有意差)	
			あり ←	なし
<b>a) 剖検診断</b>				
Beebe GW, al. ABCC TR8-67, 1967	1961-65年	剖検 1,531例		1400m未満と以遠の 被爆者を比較 (P = 0.06)
Schreiber WM, et al. ABCC TR17-69, 1969	1961-67年	剖検 2,457例 (肝硬変 143例)	全体: P < 0.01 広島的女性: P < 0.01	
Asano M, et al. JNCI, 1982	1961-75年	肝硬変 301例 HBV陽性率 18.6%		全体: 0.05 < P ≤ 0.10

TABLE 6.—Prevalence of cirrhosis, by radiation dose and histologic type, 1961-75

Histologic type	Prevalence, No. (%)						χ <sup>2</sup> test	
	NIC	T65 DR, rad					L <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>
		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		
Total, all cirrhosis <sup>c</sup>	84 (7.81)	72 (5.14)	93 (5.36)	24 (9.77)	11 (5.98)	13 (6.72)	Suggested	

✓ 組織別では、壊死後性肝硬変有病率と被曝線量との間に有意な関連が見られた

\*Linear increase with dose (0.01 < P ≤ 0.05); \*\*Homogeneity of dose regardless of patterns (0.001 < P ≤ 0.01)

Asano M, et al. JNCI 69, 1982

# 寿命調査(LSS)におけるこれまでの肝硬変調査(2)

出典	調査期間	対象	被曝線量との関連 (有意差)	
			あり ←	なし
<b>b) 死因</b>				
Shimizu Y, et al. <i>Radiat Res</i> , 1992	1966-85年	全死亡* <sup>1,2</sup> 3109例 (肝硬変 281例)	二次モデル: $P = 0.001$ 線形-閾値モデル: $P = 0.002$	
Shimizu Y, et al. <i>Radiat Res</i> , 1999	1950-90年	全死亡* <sup>1</sup> 27,117例 (肝硬変 920例)	肝硬変死亡のERR/Gy: 0.18 90%CI: 0.00, 0.40、 $P = 0.05$	
Preston DL, et al. <i>Radiat Res</i> , 2003	1968-97年	全死亡* <sup>1,3</sup> 14,459例 (肝硬変 567例)	肝硬変死亡のERR/Sv: 0.19 90%CI: -0.05, 0.5	
Ozasa K, et al. <i>Radiat Res</i> , 2012	1950-2003年	全死亡* <sup>1</sup> 35,685例 (消化器疾患 3,394例)	肝硬変死亡のERR/Gy: 0.11 90%CI: -0.07, 0.34	
	1966年-2003年	全死亡* <sup>1</sup> 25,618例 (消化器疾患 2,226例)* <sup>4</sup>	肝硬変死亡のERR/Sv: 0.17 95%CI: -0.04, 0.42	

\*<sup>1</sup>: がん以外の疾患の死亡 \*<sup>2</sup>: 被爆時年齢40歳未満 \*<sup>3</sup>: 近距離被爆者 \*<sup>4</sup>: 消化器疾患死亡の43%が肝硬変死亡

✓ 1950-2003年および1966-2003年の解析ともに、肝硬変死亡と被曝線量との関連はみられなかった

# 寿命調査(LSS)におけるこれまでの肝硬変調査(3)

出典	調査期間	対象	被曝線量との関連 (有意差)	
			あり ←	なし
<b>c) 病理学的検討 (HBVおよびHCV感染を考慮)</b>				
Sharp GB, et al <i>Int J Radiat Biol</i> , 2006.	1952-97年	肝硬変有 268例*		1Sv当たりの肝硬変の 調整オッズ比 : 0.59 95%CI: 0.27, 1.27

\*原発性肝がん 335例のうち213例(63.6%)が肝硬変を伴う

\*非原発性肝がん776例のうち55例(7.1%)が肝硬変を伴う

## 肝硬変と放射線被曝の関連: 肝臓線量1Gyにおけるオッズ比

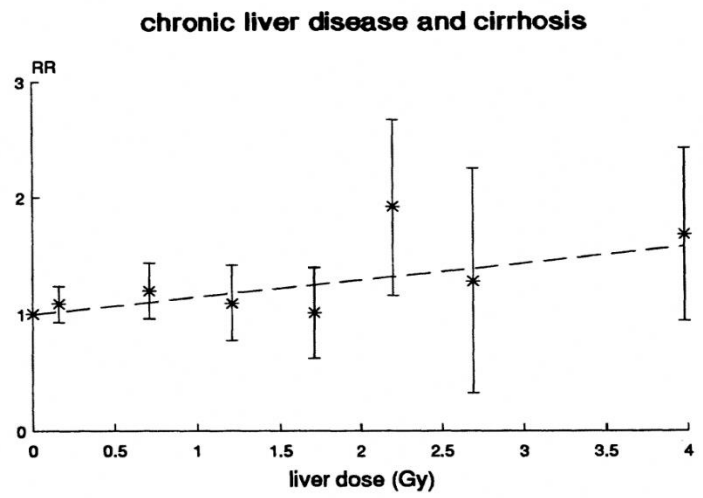
Factors included in logistic model with liver irradiation dose	Number of subjects in analysis	p-value	Odds ratio at 1 Sv liver irradiation <sup>a</sup> (95% confidence interval)
None	1,055	0.76	1.07 (0.68-1.60)
Diagnosis of PLC	1,055	0.77	0.93 (0.55-1.55)
Additionally adjusted for HBV and other potential confounders <sup>b</sup>	748	0.18	0.59 (0.27-1.27)
Additionally adjusted for alcohol intake <sup>b,c</sup>	271	0.73	0.86 (0.38-1.98)

<sup>b</sup>原発性肝がん、HBV、HCV、死亡年齢、被爆地、死亡年、性別を調整した

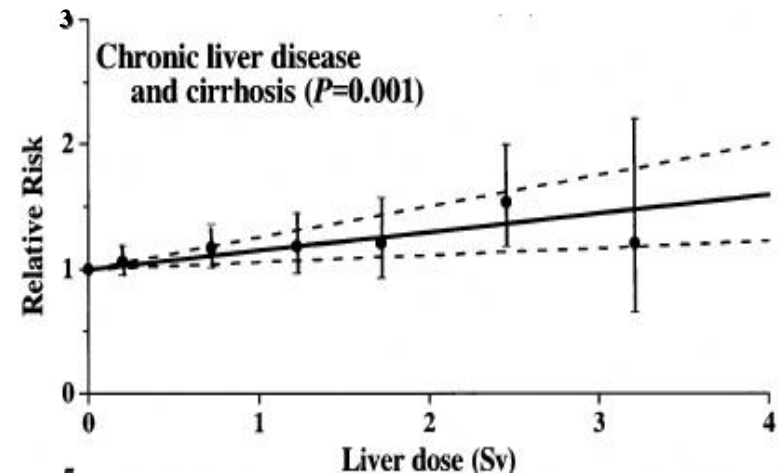
✓ 原発性肝がんの合併の有無に関わらず、放射線被曝は肝硬変のリスク増加に関連していなかった

# 成人健康調査(AHS)における肝硬変調査

出典	調査期間	対象	被曝線量との関連 (有意差)	
			あり ←	なし
<b>d) ICDコードによる包括的調査</b>				
Wong FL, et al. <i>Radiat Res</i> , 1993	1958-86年	慢性肝疾患 1027例 (肝硬変を含む)	慢性肝疾患のRR at 1 Gy: 1.14 95%CI: 1.04, 1.27	
Yamada M, et al. <i>Radiat Res</i> , 2004	1958-98年	慢性肝疾患 1774例 (肝硬変を含む)	慢性肝疾患のRR at 1 Gy: 1.15 95%CI: 1.06, 1.25	



Wong FL, et al. *Radiat Res* 135, 1993



Yamada M, et al. *Radiat Res* 161, 2004



# 放影研の調査でこれまでにわかっていること

- ◆ 原爆被爆者では、被曝線量がB型肝炎ウイルスキャリアの増加に関連することが明らかにされたが、C型肝炎ウイルス抗体陽性者の増加に関連するという知見は、現在のところ得られていない。
- ◆ 剖検診断による肝硬変有病率は、広島的女性のみで被曝線量との有意な関連が見られたが、より多数例での検討では、被曝線量との関連は示唆的であった。
- ◆ 被曝線量と肝硬変死亡の間に、有意な関連、示唆的な関連、関連なし、とされる報告があり一貫した結果は得られていない。
- ◆ 病理学検討による調査では、HBVおよびHCV感染状況が検索されているが、1Sv当たりの肝硬変の調整オッズ比は有意でなかった。

(原爆放射線の人体影響 改訂第2版 P243-より)

ありがとうございました