

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)、同種血液型抗体素価(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、従来もあった後影響が、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)(Neriishi 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人々人における分散(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、抗甲状腺マイクロゾーム抗体、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、純粹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曝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、線量とは相関しない。H.pylori抗体価は、加齢で減少(萎縮性胃炎の進展)したが、線量とは相関しない。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 <u>3</u> km 以内
14 ページ、左カラム、1 行目	Nizuno	<u>Mizuno</u>
14 ページ、右カラム、18 行目	675—583	<u>578—83</u>
18 ページ、1 行目	腫瘍疾患	<u>主要疾患</u>

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 radiation 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):531-7.

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 thorotrast (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."

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
(UNSCEAR) 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes.
United Nations sales publication E.00.IX.3 and E.00.IX.4. New York: United
Nations.

Comment 7. It may be of interest to note that in the United States compensation schemes, liver cancer is not compensatable if cirrhosis or hepatitis virus B infection is present (NRC 2005).

NRC (2005b). National Research Council (2005). Assessment of the scientific information for the Radiation Exposure Screening and Education Program. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.

Comment 8. I agree that more study is needed to evaluate low-dose low-LET radiation and liver damage but the lack of internal consistency and the lack of evidence in any other exposed population should give caution in concluding that a causal association is even close to being accepted.

Comment 9. There is an interesting discussion of the association between radiation and the hepatitis virus titers and it may, as suggested, be linked to an effect of radiation. However, this is not entirely clear and I believe it is appropriately discussed with caution in the report.

Comment 10. The recent chapter by London 2006 on liver cancer that appeared in Schottenfeld and Fraumeni could be added. The great majority of primary liver cancers in adults are hepatocellular carcinomas (HCC); about 75-80% of HCC are aetiologically associated with chronic infection with hepatitis B virus [London 2006]. Infection with hepatitis C virus is responsible for about 10-20% of viral-associated HCC, and plays an important role in some countries, notably in Japan. Other aetiological factors include

heavy alcohol consumption, liver cirrhosis, liver flukes and exposure to aflatoxins. Hepatocellular carcinoma is 4-5 times more frequent in men than in women.

London, W.T. and K.A. McGlynn. Liver cancer. in: *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd edition (D.S. Schottenfeld and J.F. Fraumeni Jr., eds.). Oxford University Press, New York (2006) .

Comment 11. The Cardis three country paper in Radiation Research 1995 found no association with liver cirrhosis, which could be added. The Springfields' uranium processing paper did find an association with liver cirrhosis for one subgroup analysis when exposures were lagged 20 years.

Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Estève J, Fix J, Fry SA, Kaldor J, Lavé C, Salmon L, Smith PG, Voelz GL, Wiggs LD. Effects of low doses and low dose-rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Rad Res* 142:117-132, 1995.

5. *Comments to Chairman of the Committee*

The paper is well written and is a comprehensive overview of radiation-induced liver damage. In contrast to some reviews of non-cancer effects among atomic bomb survivors, the current report by Dr. Toda is of high quality. I would recommend that the authors conclusions regarding the causal nature of the association between radiation and nonmalignant liver damage be made clearer and presented in the abstract. If I understood correctly, the conclusion is that there is little conclusive or consistent evidence that exposure to the atomic bombs have caused significant increases in nonmalignant liver damage.

This was a refreshing paper to read and I have no difficulty in accepting the scientific validity of the conclusions presented.

査読結果の報告

 発送日: 2006年9月14日
 報告書著者: 戸田剛太郎
 報告書題名: 肝機能障害の放射線起因性に関する研究

1. 評価項目:

報告書は科学的に高い質を有している。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書は適切に構成され、明瞭に記載されている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

主張や導かれた結果を支持する十分な情報が含まれ(または、引用され)ている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書には間違いや誤解、または不明な点はない。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

題名は適切である。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

要約には報告書の重要な点が含まれている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

引用文献は十分で最新のものになっている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

否、/ 否? であれば、何が足りませんか?

2. 報告書の信頼性 [1つを選び、他を削除してください]

① 信頼できる 2. 信頼できない

(もし2であれば、以下に理由を記載ください)

3. 論文に対する全体的な評価 (必要なら、頁を足してください)

著者は有用な知見をまとめ、妥当な結論を出すという、優れた研究をされている。ある結果が重要であり、他がそうではないという事を明瞭に示している。

4. 著者へのコメント (余白内にお書きください)

著者は優れた研究をされている。特にHCVは近年まで診断が困難だったので、これは難しい課題である。データに限界があるにも関わらず、結論は妥当と考えられる。

5. 分科会会長へのコメント (ご自由にスペースを使用してください)

これは原爆による被曝が肝機能障害を起こすのか否かを判断することを目的とした非常に有用な報告書である。著者は得られる知見を要約し、妥当な結論を導いている。

査読結果の報告

 発送日: 2006年9月14日
 報告書著者: 戸田剛太郎
 報告書題名: 肝機能障害の放射線起因性に関する研究

1. 評価項目:

報告書は科学的に高い質を有している。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書は適切に構成され、明瞭に記載されている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

主張や導かれた結果を支持する十分な情報が含まれ(または、引用され)ている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

報告書には間違いや誤解、または不明な点はない。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

題名は適切である。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

要約には報告書の重要な点が含まれている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

引用文献は十分で最新のものになっている。

1. 同意しない 2. あまり同意しない 3. 判断困難 4. やや同意 5. 同意

もし、1から5の中から、何が足りなかったら

2. 報告書の信頼性 [1つを選び、他を削除してください]

① 信頼できる 2. 信頼できない

(もし、2つまたは3つ以下に理由を記載してください)

3. 論文に対する全体的な評価 (必要なら、頁を足してください)

別紙参照

4. 著者へのコメント (余白内にお書きください)

別紙参照

5. 分科会会長へのコメント (ご自由にスペースを使用してください)
別紙参照

1. 戸田報告「肝機能障害の放射線起因性に関する研究」に対する査読(2006年11月14日)

2. 容認できる

3. 論文に対する総合評価

この論文では広島・長崎の原爆による被曝と肝障害の関連について、包括的であるとともに、重要なトピックスや従来の研究を網羅されている。この論文には、低線量から中等度の放射線被曝が肝障害の原因となりうるかどうかという問いに対する明確な回答を妨げるさまざまな不確実性や矛盾点が示されている。結論がより明瞭にできそうな箇所や考察を修正できるかも知れない箇所は存在する。しかしながら、この論文は原爆被曝者における放射線で誘発される肝障害に関する知見について有用且つ有益な概説である。但し、著者には要約において、自身の全般的な結論をもう少し明瞭に記載してほしい。「原爆による放射線誘発性の肝障害の可能性は完全には否定できない」と述べられているが、報告は「被曝と肝障害の因果関係を支持する首尾一貫した、或いは確固たるデータは存在しない」ということを示唆しているように思われる。

4. 著者へのコメント

コメント 1. この論文はバランスがよく、有用である。要約により明瞭な結論を加えて、原爆での被曝と肝障害の因果関係に関する貴方の意見を述べていただくことを提案したい。「原爆による放射線誘発性の肝障害の可能性は完全には否定できない」と述べられているが、「被曝と肝障害の因果関係を支持する首尾一貫した、或いは確固たるデータは存在しない」ということを示唆しているように、私には思われる。

コメント 2. 多くの評価で私は同じ見解である。貴方が述べているように、非がん疾患との関連性に片側検定を用いることは必ずしも適切ではない。何故なら、非がん疾患に関するこれらの評価は仮説検定的というより、仮説生成的なものであるからである。Shimizu の 1992 年の論文と Preston の 2003 年の論文との相違について、本報告書では Preston の追跡調査では対象数がより少ないことによるものであろうとしている。しかしながら、その論文を私が誤解していなければ、対象数が相違の原因とは思われない。Shimizu での肝硬変による死亡数が 697 例なのに対し(表 X) (事務局註: 920 例が正しいと思われ、査読者の誤りと思われる。)、Preston では 567 例である(表 13)。推定リスクの違いはおそらく解析するために選択された暦年の違いと、後継の追跡調査では追跡期間がより短期間のために正相関を示唆した Shimizu の結果を確認するにいたらなかったことによると思われる。いわゆる「健康な生存者効果」については慎重に評価する必要があるという指摘に付いては私も賛成である。

コメント 3. B 型と C 型肝炎ウイルスが肝硬変と強く関係しており、補助因子となっているかも知れないことを示唆した、2002 年の Sharp らの文献と 2003 年の Sharp らの文献を加える。

Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S, Mabuchi K. 原爆被曝者における肝細胞癌: 被曝と C 型肝炎ウイルスとの有意な相互作用. Int J Cancer 2003; 103(4):531-7

彼らの剖検例では放射線と肝硬変との間には関係はなかった。

“急性照射と肝硬変の間に関係はみられなかった(オッズ比: 0.51; 95%信頼区間: 0.22-1.12)”

Sharp GB, Cologne JB, Tokuoka S. 急性放射線被曝者の C 型肝炎ウイルス感染による肝細胞癌リスクの上昇. Am J Epidemiol 2002; 155: S27.

コメント 4. 肝炎ウイルス感染、肝障害(肝硬変)と肝がんに関する広島と長崎の相違に関する項があれば有用であろう。

コメント 5. 私もタイトルを“肝機能異常”を“肝障害”に変えたい。貴方も2ページで説明しているように明らかにその意向であるのに、されていない。“肝機能異常”というのは漠然とし過ぎていると思う。

コメント 6. 肝がんと低 LET 放射線被曝との関連がみられたのは原爆被曝者の研究だけであることを強調するのが重要だと思う。他の医療被曝や職業被曝の集団での研究ではそのような関連は見られていない。これは UNSCEAR 2000 年報告にあるように、原爆被曝者において肝炎ウイルスが放射線誘発性肝がん発育の重要な補助因子の役割を演じていることを暗示している。

“104. 外部被曝から低 LET 放射線被曝に関連する肝がんの疫学データは限られている。高 LET 放射線の内部被曝、特にトロラストによる内部被曝(以下、参照)についてははるかに多くの知見がある。有用なデータが表9にある。この研究の対象となった医療被曝や職業被曝の集団には放射線被曝と肝がんとの関係を示唆する集団はない。肝がんの標準化死亡比の上昇がみられる場合でも、さらに解析を行なうと線量反応関係はみられない。”

原子放射線影響に関する国連科学委員会 (UNSCEAR) 総会への科学的附録付 2000 年報告。
国連販売用刊行物 E.00.IX.4. ニューヨーク: 国際連合。

コメント 7. 合衆国の補償スキームにおいて、肝硬変や B 型肝炎ウイルスの感染があれば、肝がんは補償の対象となっていないことは留意すべきであろう。

NRC(2005b). 米国学術研究会議. 放射線被曝スクリーニングと教育プログラムのための科学的知見の評価. ワシントン DC: The National Academy Press, 2005.

コメント 8. 低線量低 LET 放射線と肝障害を評価するにはより多くの研究が必要というのは同意する。しかし、他のどのような被曝集団であっても内部的な首尾一貫性や根拠がない場合には、認められそうであっても因果関係があると結論付けることには慎重でなくてはならない。

コメント 9.

放射線と肝炎ウイルスカ価の関係に関する興味深い考察があり、示唆されているように放射線影響と関わっているかも知れない。しかしながら、これは全般的に判然とせず、報告書でも注意深く、適切に考察されるべきだ。

コメント 10. Schottenfield と Fraumeni の編著に著された、肝がんに関する 2006 年 London の最近の章を加える。成人の原発性肝がんの大多数は肝細胞癌 (HCC) である; HCC の 75-80% の病因が B 型肝炎ウイルスの慢性感染と関係している [London 2006]。C 型肝炎ウイルス感染はウイルスに関連した HCC のおよそ 10-20% に関係し、いくつかの国、特に日本で重要な役割を演じている。他の病因には過度のアルコール摂取、肝硬変、肝蛭症とアフラトキシンへの曝露がある。肝細胞癌は女性よりも男性の方が 4-5 倍多い。

London WT and KA McGlynn. 肝がん. がんの疫学と予防第 3 版 (D.S.Schottenfield と J.F.Fraumeni Jr 編) より, Oxford University Press, ニューヨーク(2006)

コメント 11. 1995 年の Radiation Research に掲載された Cardis の 3 カ国に及ぶ研究論文では肝硬変との関係がなかったとしている。この報告は参考にしてよいと思われる。Springfields でのウラン処理施設に関する論文では 20 年継続した被曝で、あるサブ・グループで肝硬変との関係があったとされる。

Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Esteve J, Fix J, Fry SA, Kaldor J, Lave C, Salmon LO, Smith PG, Voelz GL, Wiggs LD. 低線量、低線量率の外部電離放射線被曝の影響: 3 カ国の核産業労働者におけるがん死. Rad Res 142: 117-132, 1995.

5. 分科会会長へのコメント（ご自由にスペースを使用してください）

この論文は良く書かれており、放射線誘発性の肝障害に対するわかりやすくまとめている。原爆被爆者におけるがん以外の影響に関するいくつかの報告と比べ、戸田先生の今回の報告は質が高い。著者の放射線と非悪性の肝障害との因果関係に関する結論をより明瞭にさせて、要約に著すことを勧めたい。私が正しく理解しているなら、原爆被曝が非悪性の肝障害の有意な上昇の原因になったとする決定的で、矛盾のない根拠はほとんどないというのが結論である。

これは斬新な論文であり、著された結論の科学的意義を認めるのは全く問題ない。