

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

引用文献は十分に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2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2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)。

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ぬ。Shimizu での肝硬変による死亡数が 697 例なのに対し(表 X)(事務局注: 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力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係した 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。

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）船員保険会せんぽ東京高輪病院 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  $RR_{1sv}=1.16$

( $P=0.073$ , 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、被曝者で現在存命中の人は最若年者で61才となる。今後、生存被曝者は減少し、高齢化が進むと考えられる。このような意味では現存被曝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、被曝地、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、被曝者の肝硬変進展に関わるのは肝炎ウイルス感染であり、被曝ではない。肝炎ウイルス感染があったとしても被曝が肝硬変進展に関わるとはいえない。

## 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 <u>4</u> 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</u> － <u>83</u>
18 ページ、1 行目	腫瘍疾患	<u>主要疾患</u>