

甲状腺機能低下症について

1) 甲状腺機能の調節と低下症の定義

甲状腺ホルモン(FT3,FT4)は、下垂体ホルモンである甲状腺刺激ホルモン(TSH)による合成と分泌調整を受け通常は一定の血中ホルモン値を保っている。

TSHは、FT4の増加、減少に対しても鋭敏に反応する。すなわちFT4が低下した場合、TSH値の増加を認める。(ネガティブフィードバック)

甲状腺機能低下症とは、甲状腺ホルモン合成が必要よりも低下した状態である。

2) 甲状腺機能低下症の分類と原因

A) 原発性甲状腺機能低下症

甲状腺自体に原因があって甲状腺ホルモンの欠乏をきたすもの

原因

① 慢性甲状腺炎(橋本病)

ほとんどの甲状腺機能低下症の原因である。

甲状腺組織内のTPOやサイログロブリンに対する自己抗体ができる自己免疫疾患である。

慢性甲状腺炎罹患者の数%が甲状腺機能低下症となる。

② ヨード過剰

③ 医原性；手術後、頸部放射線治療後、抗甲状腺剤の過量投与

④ 先天性甲状腺機能障害

B) 中枢性甲状腺機能低下症

視床下部あるいは下垂体の障害により甲状腺ホルモン合成、分泌が低下するもの

原因

① 脳腫瘍

② 脳の手術後、放射線治療後

③ 出血性下垂体壊死

④ TSH単独欠損症

3) 潜在性甲状腺機能低下症について

甲状腺ホルモン値は正常範囲であるが、TSH だけが基準値を超えている状態。この段階では、自覚症状はほとんどない。近年、動脈硬化の発症に影響するという報告があり、その予防のために、この時期から甲状腺ホルモン投与をすすめる専門家もいる。

4) 慢性甲状腺炎、甲状腺機能低下症の疫学

慢性甲状腺炎の診断根拠の一つとなるマイクロゾームテストあるいはサイロイドテストのいずれかが陽性である頻度は、一般住民の 10% 前後である。陽性率は年齢とともに高くなっている、80 歳以上では 20% 以上となる。

甲状腺機能低下症患者の頻度は、慢性甲状腺炎患者の数 % であるから、1000 人あたり 4~12 人と報告されている。

潜在性甲状腺機能低下症は、約 10% 前後である。高齢者ほど罹患者が多くなる。

(イタリア、英国でも 60 歳以上の女性では罹患率 10% を超えている)

そのうち 2~3% が顕性甲状腺機能低下症となる。

5) 甲状腺機能低下症の薬物療法・選択基準

甲状腺ホルモン製剤（チラージン S）による補充療法を行い、TSH の正常化を目指しチラージン S 投与量を決定する。

高齢者の場合は、少量（チラージン S 12.5 μg/日）から開始し、2~4 週ごとに增量する。

6) 高齢者で甲状腺機能低下症と間違えやすい病態

Nonthyroidal Illness(低 T3 症候群)；

慢性消耗性疾患有いは加齢により身体の代謝低下がおこり、生理性に甲状腺ホルモン産生が低下しているが標的臓器での甲状腺ホルモン必要量は満たしていない病態。検査値では FT3 あるいは FT4 は低値であるが TSH は正常値となる。

<日本甲状腺学会 甲状腺機能低下症の診断ガイドライン>

A) 原発性甲状腺機能低下症 以下の a)、b)を有するもの

a) 臨床所見；

無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嘔声等いずれかの症状

b) 検査所見；遊離 T4 低値および TSH 高値

付記；

1. 慢性甲状腺炎(橋本病)が原因の場合、抗マイクロゾーム(または TPO)抗体または抗サイログロブリン抗体陽性となる。
2. 阻害型抗 TSH 受容体抗体により本症が発生することがある。
3. コレステロール高値、クレアチンfosフォキナーゼ高値を示すことが多い。
4. 出産後やヨード摂取過多などの場合は一過性甲状腺機能低下症の可能性が高い。

B) 中枢性甲状腺機能低下症 以下の a)、b)を有するもの

a) 臨床所見；

無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嘔声等いずれかの症状

b) 検査所見；遊離 T4 低値で TSH が低値～正常

除外規定；甲状腺中毒症の回復期、重症疾患合併例、TSH を低下させる薬剤の服用例を除く。

付記；

1. 視床下部性甲状腺機能低下症の一部では TSH 値が $10 \mu\text{U}/\text{ml}$ 位まで逆に高値を示すことがある。
2. 中枢性甲状腺機能低下症の診断では下垂体ホルモン分泌刺激試験が必要なので、専門医への紹介が望ましい。

(参考)

<日本甲状腺学会 慢性甲状腺炎の診断ガイドライン>

慢性甲状腺炎； a) および b) の 1つ以上を有するもの

a) 臨床所見

① びまん性甲状腺炎

ただしバセドウ病など他の原因が認められないもの

b) 検査所見

① 抗甲状腺マイクロゾーム(または TPO)抗体陽性

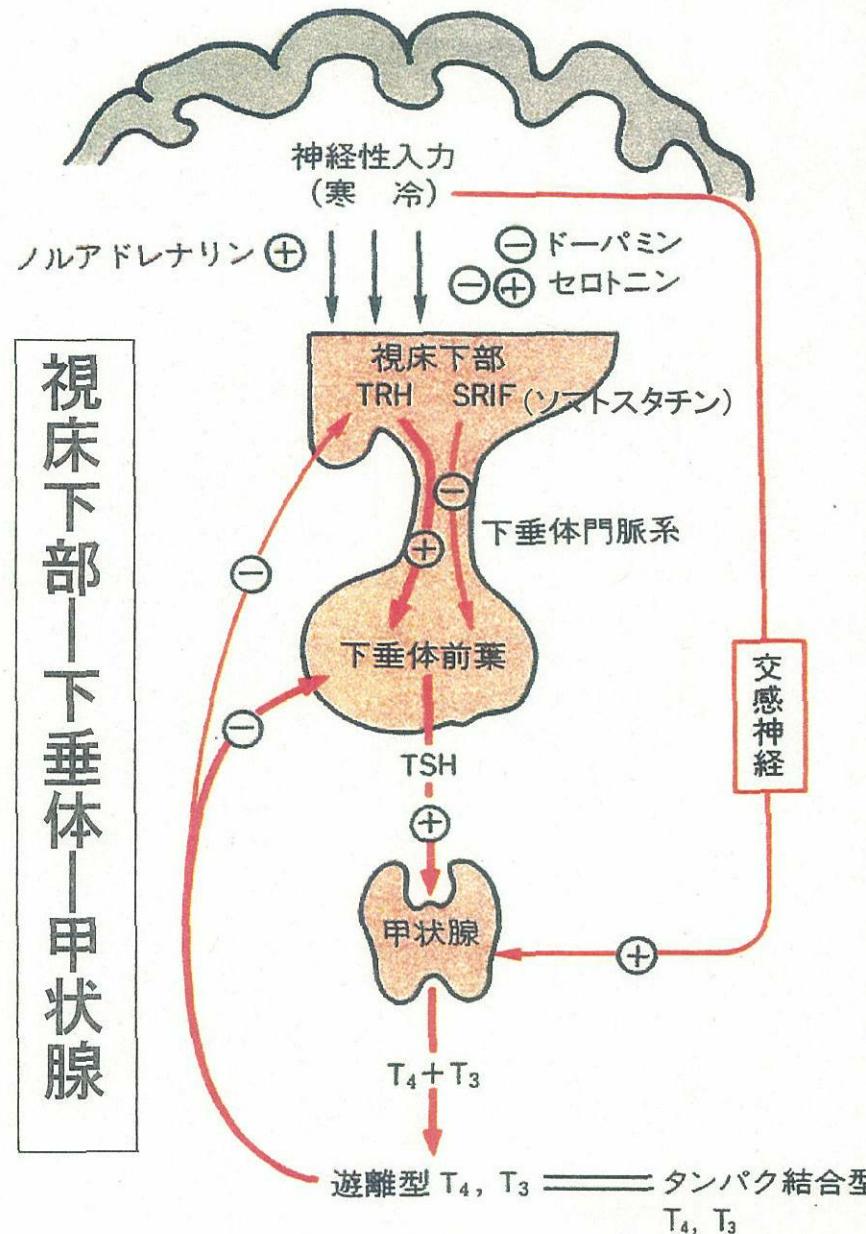
② 抗サイログロブリン抗体陽性

③ 細胞診でリンパ球浸潤を認める

付記

1. 他の原因が認められない原発性甲状腺機能低下症は慢性甲状腺炎(橋本病)の疑いとする。
2. 甲状腺機能異常も甲状腺腫大も認めないが抗マイクロゾーム抗体および/または抗サイログロブリン抗体陽性の場合は慢性甲状腺炎疑いとする。
3. 自己抗体陽性の甲状腺腫瘍は慢性甲状腺炎の疑いと腫瘍の合併と考える。
4. 甲状腺超音波検査で内部エコー低下や不均一を認めるものは慢性甲状腺の可能性が強い。

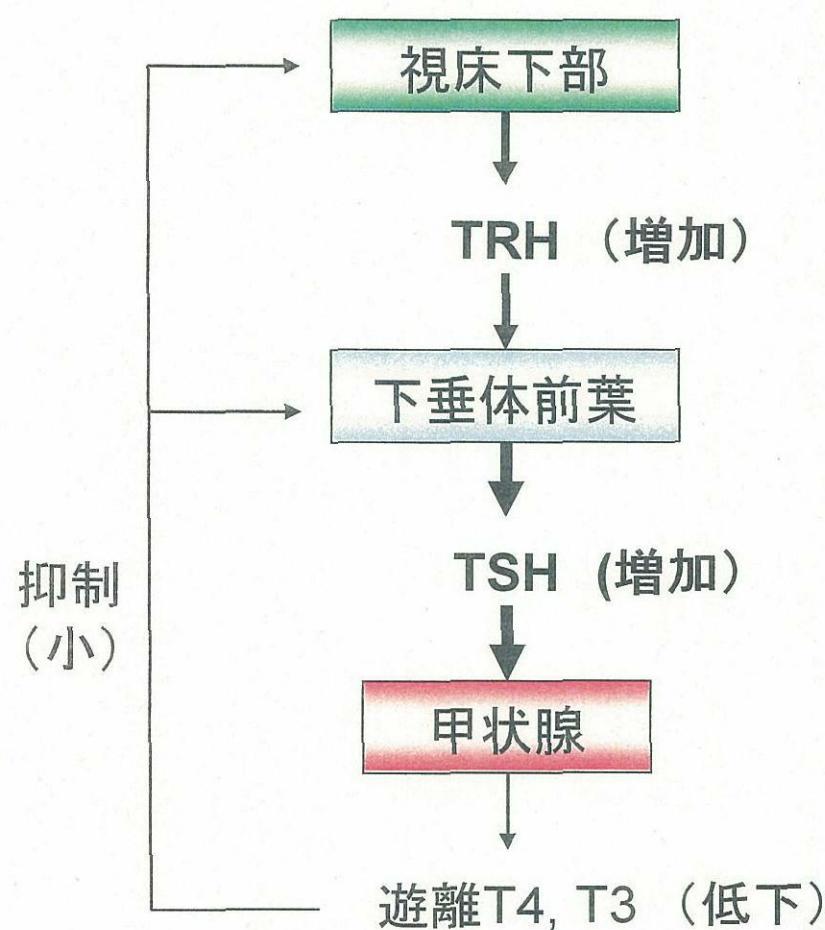
甲状腺ホルモンの分泌調節



- 甲状腺ホルモン分泌には、様々なホルモンが促進的あるいは抑制的に働き、また交感神経興奮も促進的に働く。
- しかし、主としてTSHにより甲状腺ホルモンの産生・分泌は調節されている。
- 未梢の甲状腺ホルモン(遊離 T_4, T_3)は、TSH、TRH分泌量を遺伝子レベルで抑制する。原則として血中甲状腺ホルモン量を正常範囲内に保持させる方向にTSH、TRH量は増減する。これを**ネガティブフィードバック**機構と呼ぶ。

図参照:標準生理学(医学書院)

フィードバック機構(甲状腺機能低下)



- 甲状腺機能低下状態、すなわち甲状腺ホルモンが血中で減少している場合

ネガティブフィードバック機構が働かず、下垂体細胞でのTSH産生・分泌を抑制しない。(視床下部レベルでTRHの産生・分泌も抑制おこらない。)

結果として、
血中 T4およびT3レベル低下
血中 TSHレベル増加

原爆症に関する調査研究

共同研究課題 3:

最近 10 年間の甲状腺疾患と放射線との関連についての文献レビュー

班長 山下 俊一 (長崎大学医歯薬学総合研究科原爆後障害医療研究施設教授)

研究要旨

本研究の目的は、放射線被曝によるがん以外の甲状腺疾患、特に甲状腺機能低下症と甲状腺自己抗体、自己免疫性甲状腺炎についての関連性を最近の調査研究により解明することである。放射線の人体影響を解析する研究では、被曝線量に基づく疫学的調査解析が必須であり、今回は、異なる 4 つの被曝様式の違いについて、それぞれ甲状腺被曝線量の正当性に注目して文献レビューした。同時に診断の精確さも考慮した。

(1) 医療被曝

頭頸部のがん治療では、放射線外照射による晩発性甲状腺機能低下症の発症が知られている。これには甲状腺が直接大量被曝による原発性甲状腺機能低下症と、頭部被曝による視床下部下垂体障害による二次性的中枢性甲状腺機能低下症がある。放射線治療後の合併症としての甲状腺機能低下症発生頻度は診断方法、観察期間、照射野、照射方法、照射線量、併用した治療法などの影響を受ける。確定的な影響として知られる甲状腺機能低下症の発症リスクは、被曝線量依存性であるが、その閾値の正確なレベルは不明である。文献によっては甲状腺被曝線量の推定がなく、さらに非被曝群との対照比較がないこともあり、甲状腺機能低下症の発症が放射線被曝の影響であるかどうか判断できないことが多い。一般に 30Gy 以上の甲状腺被曝では原発性甲状腺機能低下症のリスクは明らかに高く、50Gy 以上の視床下部下垂体の被曝では中枢性甲状腺機能低下症のリスクは明らかに高い。一方、¹³¹I 内照射治療の場合は、高率に甲状腺機能低下症を来たす。

(2) 職業被曝

職業被曝の影響に関しては一部に全身の被曝線量が推定された報告もあり、400mSv 以下の低線量被曝である。被曝群と対照群の比較において甲状腺機能や自己免疫性甲状腺異常の検討を行なった報告でもその因果関係の推定は困難である。甲状腺被曝線量との関連性を検討した報告はない。

(3) 放射線災害

チェルノブイリ原発事故後の被曝者を対象とした調査研究では、様々な報告があるものの甲状腺被曝線量との関連性を検討したものは次の 2 つの報告のみである。いずれも十分な対象人数で甲状腺被曝線量が推定され、被曝線量との関連性を検討している。まず Tronko らの報告では抗 TPO 抗体陽性率と被曝線量の関連が認められている。一方、Ivanov らの報告ではこの点での記載がなく不明である。いずれの報告でも自己免疫性甲状腺機能低下症に関しては、その診断基準は異なるが被曝線量との関連性を認めていない。また、両者とも抗体の有無を問わない甲状腺機能低下症は解析されていない。

Lyon らのネバダ核実験場、および Davis らのハンフォード核施設の周辺住民に関する研究では、甲状腺被曝線量と甲状腺疾患の関連が解析されている。自己免疫性甲状腺炎はそれぞれの研究で診

断基準は異なるが、Lyon らの報告で有意な線量反応関係が認められている一方、Davies らの報告では認められていない。これに対して自己免疫性甲状腺機能低下症は、Lyon らと Davies らでは診断基準は異なるが、いずれの報告でも被曝線量との関連は認められていない。甲状腺機能低下症は、Davis らの報告で被曝線量との関連は認められていない（Lyon らの報告では記載がなく不明）。

（4）原爆

Nagataki らは長崎原爆被爆者の調査研究で、甲状腺自己抗体陽性甲状腺機能低下症において有意な線量反応関係が認められたと報告したが、その後の Imaizumi らの広島、長崎原爆被爆者の調査では再現されなかった。一方、Yoshimura らの病理学的甲状腺炎、Fujiwara らと Imaizumi らの甲状腺自己抗体陽性率、Nagataki らと Imaizumi らの甲状腺機能低下症についての報告内容からは、いずれも被曝線量とこれら異常との関連は認めなかった。

（5）まとめ

医療用放射線治療による高線量の被曝は甲状腺機能低下症の原因となるが、線量の閾値の調査研究報告は皆無である。低線量被曝である職業被曝の場合は甲状腺被曝線量との関連を研究した報告は無い。放射線災害では線量との関係を検討した報告は少ないが、チェルノブイリ被災者とネバダ核実験場およびハンフォード核施設の周辺住民の調査結果から、甲状腺自己抗体（自己免疫性甲状腺炎）は線量との有意な関係を認めた結果とそうでない結果がある。一方、自己免疫性甲状腺機能低下症と甲状腺機能低下症に関しては線量との関係は否定的である。原爆に関しては、自己免疫性甲状腺機能低下症では線量との有意な関係を認めた結果があるが、対象を拡大した最新の調査では、有意な関係が認められなかった。また甲状腺自己抗体陽性率と甲状腺機能低下症（自己抗体の有無を問わない）では、被曝線量との関連はこの 15 年間の文献では認められていない。

班員

難波裕幸・長崎大学医歯薬学総合研究科原爆後障害医療研究施設助教授

研究協力者

芦澤潔人・（財）放射線影響研究所臨床研究部臨床検査科科長

今泉美彩・（財）放射線影響研究所臨床研究部放射線科科長

A. 研究目的

放射線被曝による人体影響の調査研究において、甲状腺疾患との関連についても多数の報告がある。特に、甲状腺がんは放射線外照射において既に確率的影響が証明されており、内部被曝においてもチェルノブイリ原発事故後的小児甲状腺がんにおいて線量反応関係が証明されている。しかしながら、がん以外の甲状腺疾患については、対象、方法、診断基準の違い

に基づく研究方法の違いなどから様々な結果が得られており、一定の見解に至っていない。本研究の目的は、放射線被曝ががん以外の甲状腺疾患に関与しているか否かについて最近の調査研究によりどこまで解明されたかを、査読を受けた PubMed 登録の論文を検討することにより明らかにすることである。

平成 18 年度はがん以外の甲状腺疾患の中で、特に甲状腺機能異常と甲状腺自己抗体、自己免疫性甲状腺炎について焦点を絞り検討した。甲状腺機能亢進症患者に対し、甲状腺ホルモンを低下させる目的で放射性ヨード(¹³¹I)を用いる甲状腺破壊療法は、他の薬物療法や手術による治療法と同様に普及している。この場合、甲状腺疾患に対する高線量(50-150Gy)の放射線内照射が甲状腺機能低下症を起こすことは周知の事実である。しかし、自己抗体と内部被曝との線量依存性に関しては皆無である。従って、

今回は、放射線被曝によるがん以外の甲状腺疾患に着目して、医療被曝、職業被曝、放射線災害、原爆の4項目に分けて文献のレビューを行なった。また、放射線の人体影響を解析する疫学研究調査では、被曝線量に基づく解析が必須であり、文献中特に甲状腺被曝線量の評価の有無と甲状腺疾患の診断の精確さに注目してレビューを行なった。

B. 研究方法

PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed>) を用いて過去15年間（1992年から2006年）に査読のある医学雑誌に掲載された論文を検索した。なお、医療被曝についてのみ文献数が多数であったため過去10年間（1997年から2006年）とした。

キーワードとして、radiation と以下の語句を組み合わせて検索を行なった。

①hypothyroidism, ②thyroid と TSH, ③thyroid function, ④hyperthyroidism, ⑤thyrotoxicosis, ⑥autoimmune と thyroid, ⑦antibody と thyroid, ⑧non-cancer thyroid disease, ⑨non nodular thyroid disease, ⑩non-neoplastic thyroid disease, ⑪thyroiditis

論文はヒトの被曝後の甲状腺の臨床疫学調査を主目的の一つとしている研究に限り、少數例の症例報告、動物実験、分子生物学的実験、組織学的検討に関する論文は除外した。また、甲状腺機能亢進症に対する放射線治療では甲状腺機能低下症を来たすことは既知の事実でありその関連文献は除外した。なお、英語以外の言語で記載されている論文も除外した。なお、上記キーワードや年代で抽出できなくても、レビュー論文に頻回に引用されていて特に重要なと思われる論文も採用した。その結果、レビューに適切な論文として、医療被曝 66編、職業被曝 4編、放射線災害 24編、原爆 4編の総数

98編を網羅的に検討した。

C. 研究成果および考察

1. 医療被曝

(1) 放射線外照射治療による甲状腺機能異常

(a) 頭頸部がん

頭頸部がん治療における高線量の放射線治療は甲状腺機能低下症を引き起す。Galらは136名の喉頭摘出後患者について調査したところ、術前照射は甲状腺機能低下症のリスクを有意に増加させたことを報告した（リスク比2.76, P<0.01）¹。報告によって違いがあるが、頭頸部がんの場合の治療放射線量は30–80Gyで、甲状腺機能低下症の頻度は12–74%と幅広い^{2–17}。これは、甲状腺機能低下症の診断方法（TSH値のみ、またはTSHと甲状腺ホルモン値両方）、観察期間、照射野^{8, 15}、照射線量⁸、甲状腺摘出^{13, 15, 16}の有無が関与していることが示唆される。Garcia-Serraらは甲状腺が照射野に入っている頭頸部がんの放射線治療を受けた206名について報告している⁵。原発巣に対する照射線量58–81.6Gyにおいて、甲状腺機能低下症（TSH高値）の頻度は5年で42%, 10年で74%であった。Tellらは、54–66Gyの放射線照射を行なった頭頸部がん患者308名を調査したところ、甲状腺機能低下症（TSH高値かつfreeT4/T4低値）のリスクは5年で20%, 10年で27%であり、発症までの期間の中央値は1.8年（3ヶ月–10.9年）であったと報告した⁶。また手術による甲状腺の一部摘出がそのリスクを増大させた。日本の余田らは甲状腺を含む照射野で放射線治療を受けた169名を検討した⁷。放射線量30.6–70Gyにおいて、観察期間1–135ヶ月（中央値25ヶ月）で19.5%に甲状腺機能低下症（TSH10mIU/L以上）を認めた。

(b) ホジキン病

ホジキン病に対する放射線治療後の甲状腺機能低下症についても報告が多い。Bethgeらはホジキン病患者177名を検討したところ、1–

20年（中央値6年）の観察期間において化学療法のみの群では甲状腺機能低下症は0%であったのに対し、放射線治療群、または化学療法および放射線治療併用群とともに34%であったと報告した¹⁸。Metzgerらは15-36Gyの放射線治療を受けた461名のホジキン病患者をフォローしたところ、1.8-24.9年間（中央値11.3年）の観察期間で甲状腺機能低下症を43%認めたと報告している¹⁹。甲状腺機能低下症のリスクは甲状腺被曝線量0に比し、21Gy以下の患者でのハザード比(95%信頼区間)は7.0(1.0, 50.7, P=0.06)と有意ではなかったが、21Gy以上では16.7(2.3, 119.9, P=0.005)と有意に高かった。ホジキン病における放射線治療後の甲状腺機能低下症の頻度は報告により5-64%と幅広いが¹⁸⁻²⁸それぞれの報告により甲状腺機能低下症の診断方法(TSH値のみ、またはTSHと甲状腺ホルモン値両方)、観察期間、照射野、放射線量が異なる。ホジキン病に対する放射線照射線量の報告は10-65Gyだが、実際の甲状腺部への照射線量は記載のないものも多い。Khooらの報告では320名のホジキン病患者において、甲状腺の放射線量32-65Gy（中央値39.8Gy）で、甲状腺機能低下症(TSH高値、甲状腺ホルモン低値)10%、潜在性甲状腺機能低下症(TSH高値)25%，4%に甲状腺機能亢進症を認めた²⁸。1991年にHancockらが発表した大規模スタディによると、1677名の頸部リンパ節領域に44Gyの放射線治療を受けたホジキン病患者において、20年後の甲状腺機能低下症のリスクは52%であった²⁹。またそのリスクは甲状腺に照射していない群で2%，甲状腺の放射線量3.7-30Gyの群で27%（甲状腺に照射していない群と比較でP=0.0001），30Gy以上の群で44%（甲状腺の放射線量3.7-30Gyの群との比較でP=0.008）と線量によってリスクが高くなることも報告している。また甲状腺機能低下症の相対リスクは1.02/Gy (P<0.035)と有意な線量反応関係を認めている。同スタディでは28人のバセドウ病

患者の発症も報告しており、バセドウ病のリスクは20年で放射線治療をしていない群で2%，甲状腺の照射線量3.7-30Gyの群で1%，30Gy以上の群で3%であった。

(c) 中枢神経系腫瘍

下垂体やその他の脳腫瘍に対する放射線治療では、甲状腺被曝による原発性甲状腺機能低下症だけではなく、下垂体や視床下部障害による中枢性甲状腺機能低下症が問題となる。Roseらは、小児の腫瘍208名（うち110名は脳腫瘍）を検討したところ、観察期間1-16年（平均6.1年）で中枢性甲状腺機能低下症は34%，中枢性と原発性甲状腺機能低下症の混合型は9%，原発性甲状腺機能低下症は16%認めた³⁰。10年で甲状腺機能低下症になるリスクは頭部の放射線量と有意に関連があることを報告している。中枢神経系腫瘍に対する放射線治療では、放射線量は18-90Gyで、甲状腺機能低下症は6-80%と報告されている³⁰⁻⁴⁰。Gurneyらが小児脳腫瘍患者1607名に対して質問表にて調査した結果、甲状腺線量25Gy以上の患者では25Gy以下の患者に比べ有意に甲状腺機能低下症のリスクが高く(relative risk=2.7, P<0.0001)⁴¹、線量によるリスクの違いも示唆される。Constineらによると、脳腫瘍患者32名の放射線治療にて（視床下部下垂体線量39.6-70.2Gy）free T4 0.6ng/dl以下の明らかな甲状腺機能低下症は放射線量50Gy以上の線量のみに認められている⁴²。また、小児の髓芽腫に対しては、甲状腺機能低下症のリスクが、化学療法の併用で上昇したり³⁴、多分割照射にて軽減される³⁵。⁴⁰ことも報告されている。また、Paiらは下垂体や視床下部以外の部位の頭蓋底腫瘍に対し、高線量の原体分割陽子光子線放射線治療(high-dose conformal fractionated proton-photon beam radiotherapy, high-dose PPRT)を行った結果を報告している³⁶。107名の患者で検討したところ、線量55.8-79 cobalt gray equivalent (CGE, 中央値68.4CGE)の治療

で、甲状腺機能低下症のリスクは5年で30%，10年で63%であった。

(d) 骨髄移植の全身照射と白血病の全脳照射

白血病に対する骨髄移植時の全身照射後に発症した甲状腺機能低下症を検討した報告がある。全身の放射線量は3-13Gy程度で3.8-35%の甲状腺機能低下症が報告されている⁴³⁻⁵¹。Bergerらが、153人の小児急性リンパ性白血病(ALL)の骨髄移植後の甲状腺機能を調査したところ、単回全身照射が甲状腺機能低下症に有意に関連している一方(relative risk 5.9, P<0.001)，分割照射では関連は認められなかつた⁴⁴。Al-Fiarらの報告によると、成人の血液疾患患者270名に対する骨髄移植時の全身照射では、TSH高値の頻度は3Gyで3.8%，5Gyで7.2%，12Gyで16.7%に対し、全身照射を受けていない人でも11.7%に認めている⁵⁰。Thomasらは成人の血液疾患患者186名に対する骨髄移植時の10Gyの単回照射、または12-13.5Gyの分割照射で観察期間12-136ヶ月(中央値49ヶ月)で、6.5%の甲状腺機能低下症、3%の甲状腺炎、0.5%のバセドウ病を認めたことを報告した⁴⁶。

小児ALLの頭部放射線治療においては少数例の報告がある。照射線量18-24GyでTSH値の異常を12-19%に認めたが^{52, 53}甲状腺ホルモン値は正常であった⁵³。

(2) ¹³¹Iでラベルした物質による治療後の甲状腺機能異常

甲状腺はヨードを取り込むため性質があるため、甲状腺機能亢進症や中毒性甲状腺結節の治療に、甲状腺機能を低下させる目的で放射性ヨード(¹³¹I)が使われる。また、非中毒性多発結節性甲状腺腫では甲状腺腫を縮小させる目的で¹³¹Iが使われることがあり、治療後の甲状腺機能低下症の頻度は14-48%と報告されている⁵⁴⁻⁵⁶。Nygaardらは、56名の非中毒性多発結節性甲状腺腫患者に¹³¹I(3.7MBq/g甲状腺)を投

与したところ、5年で甲状腺機能低下症になる累積リスクは22%と報告した⁵¹。また、Le Molieらは50名の非中毒性結節性甲状腺腫患者に¹³¹I(平均4.4MBq/g甲状腺)を投与したところ、48%が甲状腺機能低下症となり、ほとんどは2年以内に発症したと報告した⁵⁶。また8年後に甲状腺機能低下症となる確率は58%と推定した。いずれの報告も実際の甲状腺吸収線量についての記載はない。また、バセドウ病が約5%に発症したこととも報告されている^{57, 58}。

近年、甲状腺疾患以外にも¹³¹I利用した放射線治療が行われており、甲状腺機能低下を引き起こすことが報告されている。

髓芽腫治療に使われる¹³¹I-MIBG(meta-iodobenzylguanidine)は、50-300mCiの投与で40-52%の原発性甲状腺機能低下症を起こし^{59, 60}、ヨウ化カリウムの事前投与でも頻度は減らないことが報告されている⁵⁹。また照射線量が高いほど頻度が高い傾向がある⁶⁰。

Behrらは、非ホジキンリンパ腫患者7名において、¹³¹I-antiCD20 antibody 261-495mCiを投与したところ、25ヶ月(中央値)の観察期間で5/7(71%)⁶¹の甲状腺機能低下症を認めたことを報告した。またLiuらは、B細胞リンパ腫患者29名において、280-785mCiを投与し、42ヶ月(中央値)の観察期間で60%⁶²の甲状腺機能低下症を来たしたと報告している。

また、非ホジキンリンパ腫患者に対する¹³¹I-tositumomab治療において、total body doseが0.45-0.75Gyで、8-13%のTSH上昇が報告されている^{63, 64}。

Chenらによると肝細胞がん患者への¹³¹I-Hepama-mAb 20-100mCiの投与で甲状腺機能低下症の発症は見られていないが⁶⁵、この報告は45日間と観察期間が短期である。

Laverdiereらによると、神経芽腫患者にヨウ化カリウムと甲状腺ホルモン剤によるTSH抑制療法下で、¹³¹I-antiG_{B2} antibody 20mCi/kgを投与したところ、10/19(53%)に甲状腺機能低

下症が認められた⁶⁶.

2. 職業被曝

医療従事者や原子力発電所勤務者など職業による放射線被曝と甲状腺機能の関係を検討した報告は数少ない。

Lin らは台湾のある総合病院内での職業被曝による健康影響を調べた⁶⁷. X線診断, 核医学, X線治療に携わっている 153 人中, 熱ルミネッセンス線量計で測定した一年間の累積線量推定が 0.2mSv 以上を被曝群, 0.2mSv 未満を非被曝群とすると, 被曝群は 25 名で, 年間累積線量は 0.7~48.5mSv (平均 6.0mSv) であった. このうち, 142 名 (被曝群 18 名, 非被曝群 124 名で) で甲状腺機能を測定したところ, TSH 異常値率は, 被曝群で 1/18 (5.6%), 非被曝群で 4/124 (3.2%) で, 年齢, 性, 就業期間を補正したオッズ比 (95% 信頼区間) は, 3.15 (0.21, 20.16) とオッズ比は高いが有意差はなかった. T3, T4 異常値も同様に両群間で有意差はなかった. しかしこの調査では, 甲状腺の被曝線量が測定されていないこと, 被曝群の数が少ない (18 名) ことから明確な結論付けはできない.

Trerotoli らはイタリアの Bari で放射線防護事業リストに載っている職業被曝者を調査した⁶⁸. カウンターで測定した被曝線量が 0Sv より大きい群 164 名, 0Sv の群 119 名に分け, ボランティアの対照群 379 名と比較したところ, 甲状腺炎の頻度に差はなかった. この論文では甲状腺炎の診断方法の記載がなく, また, 血清 fT3, fT4, TSH の測定をしたとの記載があるがその結果は記載されていない.

Volzke らはドイツの Pomerania にて, 問診にて職業被曝歴があると回答した 160 名と対照群 4139 名で甲状腺調査を行った⁶⁹. TSH 値, fT3 値, fT4 値, 甲状腺機能低下症の頻度, 甲状腺機能亢進症の頻度, TSH 高値の頻度, 抗 TPO 抗体陽性率, 抗 TPO 抗体値はすべて両群間に差が

なかった. しかし, 女性のみの解析において, 抗 TPO 抗体陽性でかつ超音波検査上甲状腺が低エコーを示す頻度は, 被曝歴がある群 (4/40) が対照群 (72/2146) に比し有意に高く, 年齢, 学校教育歴, 甲状腺異常の既往歴を補正したオッズ比 (95% 信頼区間) は, 3.46 (1.16, 10.31) であった. この調査では, 被曝歴の有無を問診のみで評価しており, 放射線被曝と甲状腺異常を明確に関連付けることはできない. また, 超音波検査における低エコーの明確な定義が記載されていない.

Kindler らはドイツの Pomerania で, 原子力発電所勤務者の職業被曝の影響調査を行った⁷⁰. 生涯被曝線量が 70~400mSv と推定される 71 名の男性勤務者と 670 人の男性対照群を比較した. 抗 TPO 抗体陽性率に差はないが, TSH 高値の頻度は被曝群 (7.0%) が対照群 (1.7%) に比し有意に高く, 年齢, 学校教育歴, 甲状腺異常の既往歴, 尿中ヨード排泄量を補正したオッズ比 (95% 信頼区間) は, 4.54 (1.43, 13.91) と有意に高かった. この研究では, 甲状腺被曝線量が推定されていないこと, 被曝群と対照群で TSH の測定法が異なること, TSH の上限値が 2.12mIU/L で, 他の研究の TSH 上限値 (4~10mIU/L) と比較して低く設定されていることが問題点として挙げられる.

3. 放射線災害

(1) チェルノブイリ原子力発電所事故

1986 年 4 月 26 日のチェルノブイリ原子力発電所事故後, 放射性ヨードによる小児甲状腺がんの増加が明らかになっている一方, がん以外の甲状腺疾患に関する調査もいくつかの報告がある. しかしながら, ほとんどの報告では甲状腺被曝線量の推定がなされておらず, 放射線被曝と甲状腺機能異常の因果関係は明確ではないものが多い.

Sugenoya らの報告によると, 1992 年から 1993 年にかけてウクライナの放射線物質汚染地域

である Chechelsk 市（放射能レベル： ^{137}Cs 5–40 Ci/km² 以上）と対照地域として Bobruisk 市に住む 10–15 歳の小児それぞれ 888 名と 521 名が甲状腺調査を受けたところ、fT3 値、fT4 値、TSH 値は両地域間に差はなかった⁷¹。しかし甲状腺被曝線量は推定されておらず、放射線被曝との関連は明確ではない。

Ito らは 1991 年から 1993 年にかけて、ベラルーシ (Mogilev と Gomel)、ロシア (Bryansk)、ウクライナ (Kiev と Zhitomir) で、事故時年齢が 0–10 歳であった 55054 人を対象に甲状腺超音波検査を行った⁷²。そのうち 5mm 以上の病変を持つ 171 名が、1993 年から 1994 年にかけて穿刺吸引細胞診検査を受けた。その結果、細胞診に基づく慢性甲状腺炎の頻度は Mogilev で 0.23%，Gomel で 1.9%，Bryansk で 1.1%，Kiev で 0.55%，Zhitomir で 0.41% と最も汚染の少ない Mogilev で最も低く、5 地域の頻度に有意差があった ($p<0.01$)。しかし細胞診を受けた人だけに慢性甲状腺炎の診断がなされているため診断のバイアスがあり、また、甲状腺被曝線量は推定されていないため 放射線被曝との関連は不明である。

Mangano らの報告によると、アメリカの太平洋北西部は Chernobyl 原発事故後の放射性降下物の高汚染地域であり、1986 年 5 月にミルクの ^{131}I 含量がピークとなった。1984–85 年、新生児甲状腺機能低下症の発症は 10 万人当たり 20.84 人であったが、1986–87 年には 25.69 人と 23.3% 増加した^{73, 74}。一方低汚染地域の太平洋南西部では、1984–85 年では 16.03 人、1986–87 年では 15.87 人と変化がなかった。しかし放射線被曝線量との解析はなされておらず放射線被曝との関連は不明である。

Kasatkina らの報告によると、ロシアの高汚染地域 (Uritzky 地区、土壤の ^{137}Cs は 0.18–3.97 Ci/km²、平均 1.71 Ci/km²、1986 年 5 月の ^{131}I 吸収線量は 3–7 歳児 42 名の検討で 0.05–1.8 Gy と推定) と低汚染地域 (Kolpnyansky

地区、放射性物質は検出限以下) で小児の甲状腺調査が行われた⁷⁵。事故時胎児 (妊娠中期) から 1 歳で調査時年齢 5–6 歳であった高汚染地域の 21 名と低汚染地域の 35 名、また事故時 8–9 歳で調査時年齢 14 歳であった高汚染地域 51 名と非汚染地域 81 名を調査したところ、fT4 値、fT3 値、TSH 高値の頻度に差はなかった。一方、抗サイログロブリン抗体または抗 TPO 抗体の陽性率 (14.3% vs. 1.9%) は高汚染地域で高かった ($P<0.01$)。しかし調査対象者数が少なく、甲状腺被曝線量も推定されていない。

Vykhovanets らの報告によると、ウクライナで 1993–94 年、汚染地域である Chernigov と Kiev において事故時年齢 0–7 歳、調査時年齢 7–14 歳で ^{131}I 甲状腺吸収線量が推定されている小児 51 人と、対照の非汚染地域として Poltava の 6–14 歳の小児 45 人の甲状腺機能検査が行われた⁷⁶。甲状腺機能検査を受けた 汚染地域 20 人と非汚染地域 29 人の比較では、fT3 値、fT4 値、総 T4 値の差はないものの、総 T3 値が汚染地域で非汚染地域に比し有意に低く (mean: 2.2 nMol/L vs. 2.6 nMol/L, $P<0.05$)、TSH 値が有意に高かった (mean: 6.1 mIU/L vs. 1.6 mIU/L, $P<0.05$)。抗サイログロブリン抗体の測定を行った ^{131}I による甲状腺被曝線量が存在する被曝群 31 人と対照群の 42 人の比較では、抗サイログロブリン抗体陽性率が被曝群で有意に高かった (81% vs. 17%, $P<0.001$)。また、被曝群の抗サイログロブリン抗体濃度は ^{131}I 甲状腺被曝線量と相関関係があった ($r=0.350$)。この調査では対象者の一部にしか血液検査が行われておらず調査人数が非常に少なく信頼性は低い。

Lomat らは、ウクライナで 1986 年以降行われている Chernobyl 事故後の放射線被曝住民登録 (Chernobyl 登録) では、1990 年から小児の甲状腺炎の登録が増加しており、その約半数が自己免疫性 (橋本慢性リンパ球性甲状腺炎) であると報告している⁷⁷。1995 年の発症

率は10万人当たり全国平均19.8人に対し、同登録では75.5人である。但し放射線との関連は検討されていない。

Quastel らはイスラエルにおいて、ウクライナ、ベラルーシ、ロシアからの移民で事故時年齢0-16歳であった人を5-24歳時に調査した⁷⁸。高汚染地域の住民だった77名と低汚染地域の住民であった94名のTSHを測定したところ、女性のみの解析で、高汚染地域群にてTSH値が高い方にシフトしていたが($P<0.02$)、基準値範囲内(<3.6mIU/L)であった。一方男性では差はなかった。この研究でも甲状腺被曝線量の推定はなされていない。

Pacini らはベラルーシの汚染地域(Hoiniki, 平均 $^{137}\text{Cs}:5.4\text{Ci}/\text{km}^2$) 287名と非汚染地域(Braslav, $^{137}\text{Cs}<0.1\text{Ci}/\text{km}^2$) 208名で、事故時年齢12歳以下の小児を対象に1992-93年に(6-18歳時)行った甲状腺調査について報告した⁷⁹。抗サイログロブリン抗体または抗TPO抗体の陽性率が、Hoinikiで19.5%, Braslavで3.8%とHoinikiで有意に高かった($P<0.0001$)。年齢、性を補正したオッズ比(95%信頼区間)は、6.89(3.17, 14.99)と有意に高かった。一方、甲状腺機能(fT3値, fT4値, TSH値, TSH高値の頻度)は両群間で差がなかった。この調査でも甲状腺の被曝線量が推定されておらず、放射線被曝との関連は明確ではない。

Goldsmith らは、チェルノブイリ地域(Gomel, Mogilov, Bryansk, Zhitomir, Kiev)の事故時年齢9歳以下の小児の甲状腺調査で、男児のみの解析で、各地区の平均体内 ^{137}Cs 量と甲状腺機能低下症の頻度に相関関係があった($r=0.71$)ことを報告した⁸⁰。一方、女児では関係を認めなかった。この研究も甲状腺被曝線量の推定はなく、対象者の詳細も不明である。

Vermiglio らはロシアの中等度ヨード欠乏地域のTura地区にて調査を行っている⁸¹。事故時6歳以下(事故後妊娠例を含む)で、調査時5-15歳の小児において、高汚染地域(^{137}Cs

37-185GBq/km²) 143名と低汚染地域($^{137}\text{Cs}<3.7\text{GBq}/\text{km}^2$) 40名の比較では、抗サイログロブリン抗体または抗TPO抗体陽性率が高汚染地域群において有意に高かった(18.9% vs. 5%, $p<0.05$)。しかしながら、fT3値, fT4値, TSH値, TSH高値の頻度は両群間で差がなかった。この調査では、対照となる低汚染地域の対象者が40名と高汚染地域の対象者に比し極端に少なく、対象者のバイアスが懸念され、また甲状腺被曝線量の推定もない。

Devita らは、ベラルーシ、ウクライナ、ロシアにおいて、事故時年齢1-10歳、調査時年齢6-15歳の小児を対象に甲状腺調査を行った結果を報告している⁸²。そのうち、ベラルーシの高汚染地域である Pripyat 村の24人は、ベラルーシのその他の地域の266人に比し、fT3値、fT4値が低かった(mean, 2.2pg/ml v.s. 4.5 pg/mlと1.0ng/dl v.s. 1.2 ng/dl)。しかしながら、TSH値の上昇は認めなかった(mean, 1.4mIU/L v.s. 1.7 mIU/L)。また、TPO抗体陽性率は Pripyat 村では17%(4/24)であったが、ベラルーシのその他の地域では0%であった。しかし甲状腺被曝線量との関連は解析されておらず対象人数も少ない。

トルコ原子力省のデータによると、トルコではチェルノブイリ原発事故後、平均 900Bq/km² の放射性セシウムと、平均 8000Bq/km² の放射性ヨードによる汚染が確認されている。Emral らは、トルコにおける高汚染地域(Rize)の970名と低汚染地域(Beypazarı)の710名の調査を報告している⁸³。事故時年齢0-5歳、調査時年齢は14-18歳である。甲状腺機能(fT4値, TSH値)、抗サイログロブリン抗体陽性率、抗TPO抗体陽性率は両群間で差を認めていない。一方、抗サイログロブリン抗体濃度はRizeでは高く(mean, 63.25IU/ml vs. 51.97IU/ml)、抗TPO抗体濃度はBeypazarıで高かった(mean, 24.14IU/ml vs. 48.82IU/ml)。しかし、尿中ヨードにも両群間で有意差があり(平均尿中ヨードは Rize で

131 μ g/L, Beypazari で 54 μ g/L), 甲状腺被曝線量との関連も解析されていない。

以上、放射線被曝による甲状腺機能や甲状腺自己抗体への影響については様々な文献報告がある。しかし、これらの報告の大半が甲状腺被曝線量の推定や再構築を元にした甲状腺被曝線量との関連が解析されていないため、放射線被曝との直接の因果関係は明確でない。また、対象者数が非常に少ない調査も多く調査対象の偏りが懸念される。これに対し、以下 2 つは十分な対象人数で甲状腺被曝線量との関連を検討している報告である。

Ivanov らはロシアの Kaluga 地区と Bryansk 地区で、被曝時年齢 10 歳以下であった 2457 名について 1997–99 年（10–23 歳時）に甲状腺超音波検査を行った⁸⁴。対象者の ^{131}I による推定甲状腺被曝線量は 0–6Gy (mean \pm SD, 0.132Gy \pm 0.45Gy) であった。甲状腺超音波検査で甲状腺が低エコーであり、かつ TSH 高値、抗 TPO 抗体陽性を慢性甲状腺炎と定義したところ、慢性甲状腺炎は被曝線量と関係なかった。なおこの場合の慢性甲状腺炎は、診断基準の一つに TSH 値が入っているため、自己免疫性甲状腺機能低下症の範疇に入ると考えられる。

Tronko らは 1998–2000 年、ウクライナにて被曝時年齢 18 歳以下で甲状腺疾患の既往のない 12240 人に対して自己免疫性甲状腺疾患に関する調査を行った⁸⁵。対象者の ^{131}I による平均推定甲状腺被曝線量は 0.79Gy であった。TPO 抗体陽性率は、0.9Gy 以下において、線形過剰オッズ比モデルで有意な線形線量反応関係を認めた ($P=0.04$)。さらに全被曝線量による解析では、上に凸の線量反応関係を認めた。さらに抗 TPO 抗体濃度により中等度高値群 ($60\text{U}/\text{ml} < \text{抗 TPO 抗体} < 250\text{IU}/\text{ml}$) と高度高値群 ($\text{抗 TPO 抗体} > 250\text{IU}/\text{ml}$) に分けたところ、中等度高値群では有意な線量反応関係を認めたが ($P=0.001$)、高度高値群では線量反応関係は認めなかつた ($P>0.50$)、但し両群間の線量反応関係に有意差

はない）。また、自己免疫性甲状腺炎の診断を、抗 TPO 抗体陽性かつ甲状腺超音波検査の異常を行ったところ、有意な線量反応関係を認めなかつた。TPO 抗体陽性甲状腺機能低下症 (TSH 高値) においても被曝線量との関係は認めなかつた。

(2) 核実験、核施設

1956 年から 1958 年にかけて、アメリカ合衆国はビキニ環礁で核実験を行っていた。1954 年 3 月 1 日の核実験の際、予想していなかった風向きの変化によりマーシャル島に多くの放射性物質が降下した。Cronkite らの報告によると、その後 40 年間の調査で甲状腺被曝線量が 50Gy 程度と推定される 2 名が新生児甲状腺機能低下症を来たしており、12 人が血液検査にて甲状腺機能低下症を示し甲状腺ホルモン剤による治療を受けた⁸⁶。また、甲状腺機能低下症の頻度のピークは推定被曝線量 30–40Gy 付近であった。しかし被曝線量との統計的解析は行われていない。

1949 年から 1989 年にかけて、旧ソビエト連邦はカザフスタンの Semipalatinsk 核実験場にて核実験を行った。Zhumadilov らによるカザフスタンの Semipalatinsk, Ust-Kamenogorsk, Pavlodar 地区の各住民における計 7271 名の甲状腺手術標本の検討によると、Semipalatinsk において、橋本病の頻度が 1966–81 年よりも 1982–96 年に増加していると報告している⁸⁷。しかしながら放射線被曝との関連は検討されていない。

また、ロシアの Ozyorsk にある Mayak 核兵器施設では 1948–60 年にかけて高レベルの ^{131}I を放出しており、周辺住民への甲状腺への影響が懸念されている。Mushkacheva らは 1952 年または 1953 年に出生した Ozyorsk の労働者を対象とし、1952 または 1953 年に Ozyorsk に在住していた 581 名を被曝群、1967 年以降に Ozyorsk に転居してきた 313 名を対照群として調査を行

った⁸⁸。なお、Ozyorsk に住む 1950 年代初頭の小児の甲状腺被曝線量は最高 8Gy と推定される。自己免疫性甲状腺炎の診断基準は、抗 TPO 抗体、甲状腺機能(fT4, TSH)、甲状腺超音波検査、甲状腺触診所見を組み合わせて設定した。自己免疫性甲状腺炎の頻度は両群間で差がなく、抗 TPO 抗体陽性率、fT4 値、TSH 値、fT4 異常値の頻度、TSH 異常値の頻度にも両群間に有意差はなかった。

アメリカ合衆国のネバダ核実験場において、1951 年から 1962 年にかけて核実験が行われた。Kerber らは 1985-86 年、Utah の南西地区、Nevada の南東地区、Arizona の南東地区に住む学童 2473 名の甲状腺の調査を報告している⁸⁹。Utah における甲状腺被曝線量は 0-4600mGy(平均 170mGy) であった。甲状腺機能低下症と甲状腺炎は有意な線量反応関係を認めなかった。さらに Lyon らは、Kerber らの調査結果について甲状腺被曝線量と甲状腺疾患の診断の見直しを行い再解析した⁹⁰。対象者は Kerber らの報告に比べ 2497 名と若干増加し、平均被曝線量は $110 \pm 190\text{mGy}$ から $120 \pm 167\text{mGy}$ と増加、甲状腺炎の診断は 132 例から 123 例に減少した。その結果、甲状腺炎(抗サイログロブリン抗体または抗 TPO 抗体陽性、または組織検査で橋本病の所見あり)の excess risk ratio(ERR)/Gy は 4.9(95%CI 2.0, 10.0, P<0.001) と有意な線量反応関係を示した。甲状腺機能低下症を伴う甲状腺炎は有意な線量反応関係は認めなかった(P=0.180)。また、Lyoyd らは Kerber らの調査対象のうち、甲状腺被曝線量が推定されている胎内被曝者 403 名についての検討をおこなった⁹¹。胎児の甲状腺被曝線量は $<0.01\text{Gy}$ から 2.6Gy と推定された。0.42Gy 以下の低線量被曝者は 399 名で、甲状腺機能低下症と甲状腺炎をそれぞれ 4 人と 17 人認めたが、0.5-2.6Gy 被曝している 4 人には、甲状腺機能低下症と甲状腺炎は認めなかった。この胎内被曝者の研究では、高線量被曝者が極端に少ないと放射線との関

連性は評価できない。

アメリカ合衆国ワシントン州の南東部に位置するハンフォード核施設から、1944 年から 1957 年にかけて約 $2.73 \times 10^{16}\text{Bq}$ (740000Ci) の ^{131}I が大気中に放出された。Davis らは母親がワシントン州東部在住で 1940 年から 1946 年に出生した 3440 名の甲状腺疾患について 1992 年から 1997 年にかけて調査解析した⁹²。推定甲状腺被曝線量は $0.006-2823\text{mGy}$ (中央値 97mGy , 平均 174mGy) であった。彼らは自己免疫性甲状腺疾患を様々な診断基準で分類し、それぞれの累積発症率と被曝線量の関係について解析した。その結果、甲状腺機能低下症(TSH 高値)、永続的甲状腺機能低下症、抗 TPO 抗体または抗マイクロゾーム抗体陽性、抗サイログロブリン陽性、抗 TPO 抗体または抗マイクロゾーム抗体または抗サイログロブリン抗体陽性、抗 TPO 抗体または抗マイクロゾーム抗体陽性甲状腺機能低下症はいずれも有意な線量反応関係を認めなかつた。

(3) 原子力発電所、 ^{60}Co 汚染鉄筋建物

Nedveckaite らの報告によると、ベラルーシとラトビア国境近くの Lithuania 北西部に位置する Ignalia 原子力発電所は、Druksiai 湖を冷却水用の天然貯水池として使用しており、周辺に住む小児の年間の甲状腺線量は $0-10\mu\text{Sv}$ と推定される⁹³。1993-1998 年、Lithuania で 133259 名の新生児先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングを行ったところ、1 万人当たり 0.0-43.4 人と地方によって頻度の差が認められた。ほとんどの地方は 1 万人当たり 25 人以下であったが、Zarasai 地方だけが 1 万人当たり 43.4 人と高率であった。筆者らは、Zarasai 地方が Lithuania の中で最も深刻なヨード欠乏地域であることから、放射性ヨードの影響ではないと結論付けている。

^{60}Co に汚染されたスチールを用いた鉄筋建物が始めて台北で初めて明らかになったのは

1992年のことであった。多くの人々が1-11年に渡って γ 線被曝を受けていたことになる。1993年から ^{60}Co 汚染鉄筋建物に居住していた人々の健康調査が始まり、Changらは1346名の甲状腺調査の結果を報告している⁹⁴。体の被曝線量は1.9-3156mSv(中央値10.4mSv、平均値150.7mSv)と推定された。T3高値のリスクは、15歳以下の男性で被曝線量>100mSvでは被曝線量10mSvに比し有意に高かった(オッズ比5.6、95%CI、1.7, 17.7)。しかし女性と16歳以上の男性では有意差はなかった。また、自己免疫性甲状腺炎(診断法不明)、マイクロゾーム抗体陽性率、TSH値、T4値はいずれも有意差はなかった。

4. 原爆

広島、長崎の原爆被爆者における甲状腺疾患に関しては、放射線影響研究所で設定されたコホートにおいていくつかの研究がなされている。

Yoshimotoらは、1951年から1985年までに剖検が行われた広島の原爆被爆者3821名について甲状腺組織の検討を行った⁹⁵。甲状腺被曝線量は1986年線量推定方式(DS86)により推定し、病理学的に診断された慢性甲状腺炎と被曝線量は有意な関係はなかった。

Nagatakiらは、1984年から1987年にかけて長崎の原爆被爆者の甲状腺検査を行い、1978名について甲状腺疾患の有病率と甲状腺被曝線量の解析を行った⁹⁶。甲状腺被曝線量はDS86により推定した。その結果、甲状腺機能低下症(TSH高値)と甲状腺機能亢進症(TSH低値かつfT4高値)はいずれも有意な線量反応関係は認めなかつたが、自己抗体(抗サイログロブリン抗体または抗マイクロゾーム抗体)陽性甲状腺機能低下症は0.7Svで最大レベルに達する上に凸の線量反応を示した($P<0.05$)。

Fujiwaraらは1987年から1989年にかけて広島と長崎の原爆被爆者2061名の自己抗体を測

定した⁹⁷。甲状腺被曝線量はDS86により0-5.6Gyと推定された。抗サイログロブリン抗体陽性率と抗マイクロゾーム抗体陽性率はいずれも有意な線量反応関係はなかった。

Imaizumiらは2000年から2003年にかけて広島、長崎の原爆被爆者を対象に甲状腺検査、解析を行った⁹⁸。この研究はNagatakiらの調査から16年後の大規模調査であり、対象者を長崎原爆被爆者1978名から広島、長崎両市の原爆被爆者3185名に拡大、甲状腺自己抗体やTSH測定法は高感度測定法に変更し、甲状腺被曝線量の推定はDS86から2002年の新線量推定方式(DS02)に変更した。甲状腺被曝線量は0-4Gy、中央値0.087Gy、平均値0.449Gyであった。その結果、Nagatakiらの調査で有意な線量反応関係を認めた甲状腺自己抗体陽性甲状腺機能低下症(TSH高値、fT4低値)は再現されず、有意な線量反応関係はなかった。同様に甲状腺自己抗体陽性率(抗サイログロブリン抗体陽性率、抗TPO抗体陽性率、抗サイログロブリン抗体または抗TPO抗体陽性率)、甲状腺自己抗体陰性甲状腺機能低下症、バセドウ病はいずれも有意な線量反応関係を認めなかつた。

D. 結論

医療用放射線による高線量の頭頸部被曝は甲状腺機能低下症の原因となるが、線量の閾値は不明である。放射線災害では線量との関係を検討した報告は少ないが、現在のところ、甲状腺自己抗体(自己免疫性甲状腺炎)に関しては線量との有意な関係を認めた結果とそうでない結果があり、今後の長期的追跡調査が不可欠である。一方、自己免疫性甲状腺機能低下症と甲状腺機能低下症に関しては線量との関係は否定的な結果がある。原爆に関しては、自己免疫性甲状腺機能低下症において線量との有意な関係を認めた初期の結果は、その後の再調査により否定的であり、甲状腺自己抗体陽性率と甲状腺機能低下症(自己抗体の有無)を問わな

い) では、甲状腺被曝線量との関連性は現在認められていない。

E. 引用文献

1. Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Sep 2000;123(3):211-217.
2. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: A retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jan 1 2007;67(1):144-150.
3. Nelson M, Herberg A, Rybicki L, Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Oct 2006;132(10):1041-1046.
4. Norris AA, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Hypothyroidism when the thyroid is included only in the low neck field during head and neck radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* Oct 2006;29(5):442-445.
5. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol.* Jun 2005;28(3):255-258.
6. Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Oct 1 2004;60(2):395-400.
7. Yoden E, Soejima T, Maruta T, et al. [Hypothyroidism after radiotherapy to the neck]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* Mar 2004;64(3):146-150.
8. van Santen HM, Vulsma T, Dijkgraaf MG, et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2003;88(8):3657-3663.
9. Abitbol A, Abdel-Wahab M, Lewin A, et al. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiotherapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (Taxol) in stage III and IV inoperable and/or unresectable head-and-neck squamous cell carcinoma: A-2 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 15 2002;53(4):942-947.
10. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer.* Dec 1 2001;92(11):2892-2897.
11. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Dec 1 2000;48(5):1489-1495.

12. Zubizarreta PA, D'Antonio G, Raslawski E, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution experience with combined therapy. *Cancer*. Aug 1 2000;89(3):690-695.
13. Smolarz K, Malke G, Voth E, et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. *Thyroid*. May 2000;10(5):425-429.
14. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MM. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol*. Jan 1997;28(1):15-21.
15. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol*. Oct 2000;57(1):97-101.
16. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. May 2000;126(5):652-657.
17. Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 1 1997;39(2):303-308.
18. Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. Mar 2000;79(3):114-118.
19. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. Apr 1 2006;24(10):1516-1521.
20. Chow LM, Nathan PC, Hodgson DC, et al. Survival and late effects in children with Hodgkin's lymphoma treated with MOPP/ABV and low-dose, extended-field irradiation. *J Clin Oncol*. Dec 20 2006;24(36):5735-5741.
21. Illes A, Biro E, Miltenyi Z, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol*. 2003;109(1):11-17.
22. Liao Z, Ha CS, Vlachaki MT, et al. Mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long-term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 15 2001;50(4):971-977.
23. Enrici RM, Anselmo AP, Donato V, et al. Relapse and late complications in early-stage Hodgkin's disease patients with mediastinal involvement treated with radiotherapy alone or plus one cycle of ABVD. *Haematologica*. Oct 1999;84(10):917-923.
24. Sears JD, Greven KM, Ferree CR, D'Agostino RB, Jr. Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. Analysis of outcome, prognostic factors, and long-term complications. *Cancer*. Jan 1 1997;79(1):145-151.
25. Solt I, Gaitini D, Pery M, Hochberg Z, Stein M, Arush MW. Comparing thyroid ultrasonography to thyroid function in long-term survivors of childhood lymphoma. *Med Pediatr*

- Oncol.* Jul 2000;35(1):35-40.
26. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC, Webb JA, Plowman PN, Reznek RH. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. May 1999;80(5-6):808-814.
27. Atahan IL, Yildiz F, Ozyar E, Uzal D. Thyroid dysfunction in children receiving neck irradiation for Hodgkin's disease. *Radiat Med*. Sep-Oct 1998;16(5):359-361.
28. Khoo VS, Liew KH, Crennan EC, D'Costa IM, Quong G. Thyroid dysfunction after mantle irradiation of Hodgkin's disease patients. *Australas Radiol*. Feb 1998;42(1):52-57.
29. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. Aug 29 1991;325(9):599-605.
30. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 1999;84(12):4472-4479.
31. Bhansali A, Banerjee AK, Chanda A, et al. Radiation-induced brain disorders in patients with pituitary tumours. *Australas Radiol*. Sep 2004;48(3):339-346.
32. Spoudeas HA, Charmandari E, Brook CG. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours. *Med Pediatr Oncol*. Apr 2003;40(4):224-229.
33. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Muller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2003;88(1):136-140.
34. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1 2002;53(3):543-547.
35. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2001;50(5):1287-1294.
36. Pai HH, Thornton A, Katzenelson L, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 15 2001;49(4):1079-1092.
37. Todd A, Ruge J. Medulloblastoma - late outcome. *Crit Rev Neurosurg*. May 25 1999;9(3):174-179.
38. Arlt W, Hove U, Muller B, et al. Frequent and frequently overlooked: treatment-induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. *Neurology*. Aug 1997;49(2):498-506.

39. Chin D, Sklar C, Donahue B, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer*. Aug 15 1997;80(4):798-804.
40. Corrias A, Einaudi S, Ricardi U, et al. Thyroid diseases in patients treated during pre-puberty for medulloblastoma with different radiotherapeutic protocols. *J Endocrinol Invest*. Jun 2001;24(6):387-392.
41. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. Feb 1 2003;97(3):663-673.
42. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. Jan 14 1993;328(2):87-94.
43. Faraci M, Barra S, Cohen A, et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Dec 1 2005;63(5):1568-1575.
44. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. May 2005;35(10):991-995.
45. Lahteenmaki PM, Chakrabarti S, Cornish JM, Oakhill AH. Outcome of single fraction total body irradiation-conditioned stem cell transplantation in younger children with malignant disease--comparison with a busulphan-cyclophosphamide regimen. *Acta Oncol*. 2004;43(2):196-203.
46. Thomas O, Mahe M, Campion L, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jan 1 2001;49(1):125-131.
47. Leung W, Hudson M, Zhu Y, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*. Jul 2000;14(7):1185-1190.
48. Leung W, Hudson MM, Strickland DK, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. Sep 15 2000;18(18):3273-3279.
49. Michel G, Socie G, Gebhard F, et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*. Jun 1997;15(6):2238-2246.
50. Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*. May 1997;19(10):1019-1022.

51. Kauppila M, Koskinen P, Irlala K, Remes K, Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant.* Aug 1998;22(4):331-337.
52. Hata M, Ogino I, Aida N, et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: outcomes of late effects on pituitary function and growth in long-term survivors. *Int J Cancer.* 2001;96 Suppl:117-124.
53. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, Impicciatore P, Marsico S, Angrilli F. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest.* Apr 1997;20(4):215-219.
54. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* Oct 2 1993;307(6908):828-832.
55. de Klerk JM, van Isselt JW, van Dijk A, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med.* Mar 1997;38(3):372-376.
56. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* Jun 1999;50(6):783-789.
57. Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, Scient AV, Hansen JE. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 1997;82(9):2926-2930.
58. Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA, et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. *Thyroid.* Aug 1997;7(4):535-539.
59. van Santen HM, de Kraker J, van Eck BL, de Vijlder JJ, Vulsma T. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131)I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer.* Apr 1 2002;94(7):2081-2089.
60. Brans B, Monsieurs M, Laureys G, Kaufman JM, Thierens H, Dierckx RA. Thyroidal uptake and radiation dose after repetitive I-131-MIBG treatments: influence of potassium iodide for thyroid blocking. *Med Pediatr Oncol.* Jan 2002;38(1):41-46.
61. Behr TM, Griesinger F, Riggert J, et al. High-dose myeloablative radioimmunotherapy of mantle cell non-Hodgkin lymphoma with the iodine-131-labeled chimeric anti-CD20 antibody C2B8 and autologous stem cell support. Results of a pilot study. *Cancer.* Feb 15 2002;94(4 Suppl):1363-1372.
62. Liu SY, Eary JF, Petersdorf SH, et al. Follow-up of relapsed B-cell lymphoma patients treated with iodine-131-labeled anti-CD20

- antibody and autologous stem-cell rescue. *J Clin Oncol*. Oct 1998;16(10):3270-3278.
63. Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, et al. Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. Apr 15 2004;22(8):1469-1479.
64. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood*. Aug 15 2000;96(4):1259-1266.
65. Chen S, Li B, Xie H, et al. Phase I clinical trial of targeted therapy using 131I-Hepama-1 mAb in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. Oct 2004;19(5):589-600.
66. Laverdiere C, Cheung NK, Kushner BH, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. Sep 2005;45(3):324-332.
67. Lin CM, Mao IF. Potential adverse health effects of low-level ionizing radiation exposure in a hospital setting. *Arch Environ Health*. Jul 2004;59(7):342-347.
68. Trerotoli P, Ciampolillo A, Marinelli G, Giorgino R, Serio G. Prevalence of thyroid nodules in an occupationally radiation exposed group: a cross sectional study in an area with mild iodine deficiency. *BMC Public Health*. 2005;5:73.
69. Volzke H, Werner A, Wallaschofski H, et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2005;90(8):4587-4592.
70. Kindler S, Roser M, Below H, et al. Thyroid disorders in employees of a nuclear power plant. *Thyroid*. Oct 2006;16(10):1009-1017.
71. Sugeno A, Asanuma K, Hama Y, et al. Thyroid abnormalities among children in the contaminated area related to the Chernobyl accident. *Thyroid*. Feb 1995;5(1):29-33.
72. Ito M, Yamashita S, Ashizawa K, et al. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology. *Thyroid*. Oct 1995;5(5):365-368.
73. Mangano JJ. Chernobyl and hypothyroidism. *Lancet*. May 25 1996;347(9013):1482-1483.
74. Williams D. Chernobyl and hypothyroidism. *Lancet*. Aug 17 1996;348(9025):476-477.
75. Kasatkina EP, Shilin DE, Rosenbloom AL, et al. Effects of low level radiation from the Chernobyl accident in a population with iodine deficiency. *Eur J Pediatr*. Dec 1997;156(12):916-920.
76. Vykhanets EV, Chernyshov VP, Slukvin II, et al. 131I dose-dependent thyroid autoimmune disorders in children living around Chernobyl. *Clin Immunol Immunopathol*. Sep 1997;84(3):251-259.

77. Lomat L, Galburt G, Quastel MR, Polyakov S, Okeanov A, Rozin S. Incidence of childhood disease in Belarus associated with the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* Dec 1997;105 Suppl 6:1529-1532.
78. Quastel MR, Goldsmith JR, Mirkin L, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in children from Chernobyl. *Environ Health Perspect.* Dec 1997;105 Suppl 6:1497-1498.
79. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet.* Sep 5 1998;352(9130):763-766.
80. Goldsmith JR, Grossman CM, Morton WE, et al. Juvenile hypothyroidism among two populations exposed to radioiodine. *Environ Health Perspect.* Apr 1999;107(4):303-308.
81. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid.* Aug 1999;9(8):781-786.
82. DeVita R, Olivieri A, Spinelli A, et al. Health status and internal radiocontamination assessment in children exposed to the fallout of the Chernobyl accident. *Arch Environ Health.* May-Jun 2000;55(3):181-186.
83. Emral R, Bastemir M, Gullu S, Erdogan G. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population. *Eur J Endocrinol.* May 2003;148(5):497-503.
84. Ivanov VK, Chekin SY, Parshin VS, et al. Non-cancer thyroid diseases among children in the Kaluga and Bryansk regions of the Russian Federation exposed to radiation following the Chernobyl accident. *Health Phys.* Jan 2005;88(1):16-22.
85. Tronko MD, Brenner AV, Olijnyk VA, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2006;91(11):4344-4351.
86. Cronkite EP, Bond VP, Conard RA. Medical effects of exposure of human beings to fallout radiation from a thermonuclear explosion. *Stem Cells.* May 1995;13 Suppl 1:49-57.
87. Zhumadilov Z, Gusev BI, Takada J, et al. Thyroid abnormality trend over time in northeastern regions of Kazakhstan, adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site: a case review of pathological findings for 7271 patients. *J Radiat Res (Tokyo).* Mar 2000;41(1):35-44.
88. Mushkacheva G, Rabinovich E, Privalov V, et al. Thyroid abnormalities associated with protracted childhood exposure to ^{131}I from atmospheric emissions from the Mayak weapons facility in Russia.

- Radiat Res.* Nov 2006;166(5):715-722.
89. Kerber RA, Till JE, Simon SL, et al. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *Jama*. Nov 3 1993;270(17):2076-2082.
90. Lyon JL, Alder SC, Stone MB, et al. Thyroid disease associated with exposure to the Nevada nuclear weapons test site radiation: a reevaluation based on corrected dosimetry and examination data. *Epidemiology*. Nov 2006;17(6):604-614.
91. Lloyd RD, Tripp DA, Kerber RA. Limits of fetal thyroid risk from radioiodine exposure. *Health Phys*. Apr 1996;70(4):559-562.
92. Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site. *Jama*. Dec 1 2004;292(21):2600-2613.
93. Nedveckaite T, Motiejunas S, Kucinskas V, et al. Environmental releases of radioactivity and the incidence of thyroid disease at the Ignalina Nuclear Power Plant. *Health Phys*. Dec 2000;79(6):666-674.
94. Chang TC, Chen WL, Chang WP, Chen CJ. Effect of prolonged radiation exposure on the thyroid gland of residents living in 60Co-contaminated rebar buildings. *Int J Radiat Biol*. Nov 2001;77(11):1117-1122.
95. Yoshimoto Y, Ezaki H, Etoh R, Hiraoka T, Akiba S. Prevalence rate of thyroid diseases among autopsy cases of the atomic bomb survivors in Hiroshima, 1951-1985. *Radiat Res*. Mar 1995;141(3):278-286.
96. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, Yokoyama N, Izumi M, Shimaoka K. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Jama*. Aug 3 1994;272(5):364-370.
97. Fujiwara S, Carter RL, Akiyama M, et al. Autoantibodies and immunoglobulins among atomic bomb survivors. *Radiat Res*. Jan 1994;137(1):89-95.
98. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *Jama*. Mar 1 2006;295(9):1011-1022.