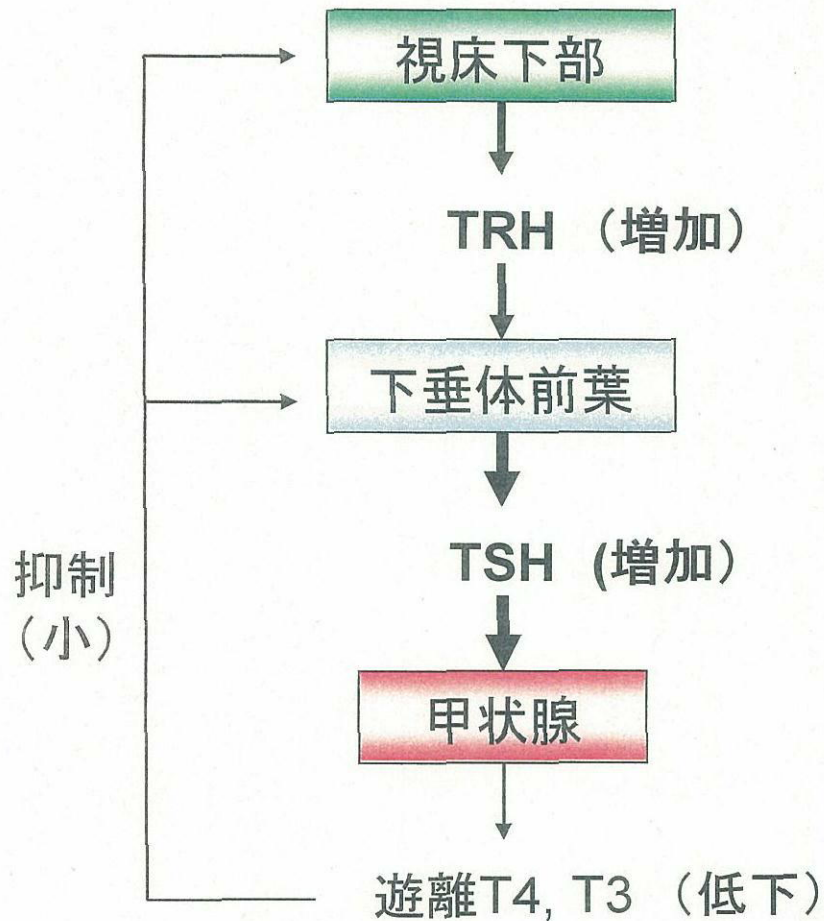


# フィードバック機構(甲状腺機能低下)



- 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の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、<sup>131</sup>I 内照射治療の場合は、高率に甲状腺機能低下症を来す。

#### (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  
臨床検査科科长

今泉美彩・（財）放射線影響研究所臨床研究部  
放射線科科长

#### 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の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(<sup>131</sup>I)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った。

## B. 研究方法

PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/querystyle.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った。

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

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、少数例の症例報告、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こす。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,  $P < 0.01$ )<sup>1</sup>。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<sup>2-17</sup>。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<sup>8, 15</sup>、照射線量<sup>8</sup>、甲状腺摘出<sup>13, 15, 16</sup>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<sup>5</sup>。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<sup>6</sup>。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<sup>7</sup>。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は多い。Bethgeらはホジキン病患者177名を検討したところ、1-