

評価書

食品中に含まれる放射性物質

2011年10月

食品安全委員会

目次

＜審議の経緯＞	5
＜食品安全委員会名簿＞	5
＜第372回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿＞	6
＜第373回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿＞	6
＜第374回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿＞	6
＜第375回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿＞	6
＜放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門委員名簿＞	6
＜第1回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第2回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第3回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第4回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第5回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第6回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第7回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第8回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
＜第9回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞	7
要約	8
I. 要請の経緯	10
1. 背景	10
2. 評価依頼の内容	10
3. 環境中の放射性物質	10
4. 海水と生物中の蓄積状態について	11
＜参照＞	16
II. 食品健康影響評価の基本的考え方	17
III. 知見の整理について	17
IV. 放射性ヨウ素	18
1. 元素名、原子記号等	18
2. 物理化学的性状	18
3. 放射性崩壊	18
4. 用途	19
5. 自然界での分布・移動	19
6. 体内動態	20
7. 実験動物等への影響	27
8. ヒトへの影響	28
9. 国際機関等の評価	50
10. まとめ	50
＜参照＞	52

V. 放射性セシウム	68
1. 元素名、原子記号等	68
2. 物理化学的性状	68
3. 放射性崩壊.....	68
4. 用途	68
5. 自然界での分布・移動.....	69
6. 体内動態	69
7. 実験動物等への影響	72
8. ヒトへの影響	75
9. まとめ.....	77
<参照>	79
VI. ウラン	86
1. 元素名、原子記号等	86
2. 物理化学的性状	86
3. 放射性崩壊.....	86
4. 用途	87
5. 自然界での分布・移動.....	87
6. ヒトへの曝露経路と曝露量.....	87
7. 体内動態	96
8. 実験動物等への影響	99
9. ヒトへの影響.....	112
10. 国際機関等の評価	114
<参照>	120
VII. プルトニウム	129
1. 元素名、原子記号等	129
2. 物理化学的性状	129
3. 放射性崩壊.....	129
4. 用途	129
5. 自然界での分布・移動.....	130
6. 体内動態	131
7. 実験動物等への影響	134
8. ヒトへの影響.....	137
9. 国際機関等の評価.....	140
10. まとめ.....	140
<参照>	141
VIII. アメリシウム.....	149
1. 元素名、原子記号等	149
2. 物理化学的性状	149
3. 放射性崩壊.....	149

4. 用途	149
5. 自然界での分布・移動	149
6. 体内動態	151
7. 実験動物等への影響	155
8. ヒトへの影響	155
9. 国際機関等の評価	156
<参照>	157
IX. キュリウム	162
1. 元素名、原子記号等	162
2. 物理化学的性状	162
3. 放射性崩壊及び体内動態	162
4. 起源・用途	162
<参照>	163
X. 放射性ストロンチウム	164
1. 元素名、原子記号等	164
2. 物理化学的性状	164
3. 放射性崩壊	164
4. 用途	164
5. 自然界での分布・移動	165
6. 体内動態	165
7. 実験動物等への影響	170
8. ヒトへの影響	180
9. 国際機関等の評価	183
10. まとめ	183
<参照>	184
XI. 低線量及び乳幼児・胎児への影響	191
1. 自然界からの高曝露	191
2. 医療曝露	192
3. 職業曝露	194
4. チェルノブイリ原子力発電所事故	194
5. 広島・長崎	198
6. テチャ川流域	199
7. その他のヒトにおけるがん研究	199
8. その他	200
9. 国際機関等の見解	200
<参照>	205
XII. 国際機関の評価等	209
1. ICRP	209
2. WHO	209

3. IAEA.....	210
4. CODEX.....	210
XIII. 食品健康影響評価.....	213
1. 個別核種に関する検討.....	213
2. 低線量放射線による健康影響について.....	213
3. ウランによる健康影響について.....	215
XIV. その他の考慮すべき事項.....	218
<略号>.....	219

<審議の経緯>

- 2011年3月20日 厚生労働大臣より有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがあるものとして、放射性物質について指標値を定めることについて要請、関係書類の接受
- 2011年3月22日 第371回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年3月23日 第372回食品安全委員会
- 2011年3月25日 第373回食品安全委員会
- 2011年3月28日 第374回食品安全委員会
- 2011年3月29日 第375回食品安全委員会
（同日付で「放射性物質に関する緊急とりまとめ」を厚生労働大臣に通知）
- 2011年4月6日 厚生労働省医薬食品局食品安全部長より有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがあるものとして、魚介類中の放射性ヨウ素について暫定規制値を定めたことについて要請、関係書類の接受
- 2011年4月21日 第1回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年4月28日 第2回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年5月12日 第3回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年5月25日 第4回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年6月16日 第5回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年6月30日 第6回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年7月13日 第7回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年7月21日 第8回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年7月26日 第9回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ
- 2011年7月26日 第392回食品安全委員会（報告）
- 2011年7月29日 より2011年8月27日 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年10月26日 放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年10月27日 第405回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会名簿>

小泉 直子（委員長）	野村 一正	村田 容常
熊谷 進（委員長代理）	畑江 敬子	
長尾 拓	廣瀬 雅雄	

<第372回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿>

圓藤 吟史	手島 玲子	山添 康
川村 孝	寺尾 允男	吉田 緑
杉山 英男	遠山 千春	吉永 淳
滝澤 行雄	中川 恵一	鰐淵 英機
津金 昌一郎	花岡 研一	

<第373回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿>

圓藤 吟史	寺尾 允男	山中 健三
杉山 英男	遠山 千春	吉田 緑
菅谷 昭	中川 恵一	吉永 淳
滝澤 行雄	花岡 研一	鰐淵 英機
津金 昌一郎	林 真	
手島 玲子	山添 康	

<第374回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿>

圓藤 吟史	手島 玲子	山添 康
川村 孝	寺尾 允男	山中 健三
杉山 英男	遠山 千春	吉田 緑
菅谷 昭	花岡 研一	吉永 淳
滝澤 行雄	林 真	鰐淵 英機
津金 昌一郎	村田 勝敬	

<第375回食品安全委員会専門委員及び専門参考人名簿>

圓藤 吟史	津金 昌一郎	花岡 研一
川村 孝	手島 玲子	山中 健三
杉山 英男	寺尾 允男	吉田 緑
菅谷 昭	遠山 千春	鰐淵 英機
滝澤 行雄	中川 恵一	

<放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門委員名簿>

圓藤 吟史	遠山 千春	吉田 緑
川村 孝	花岡 研一	吉永 淳
佐藤 洋	林 真	鰐淵 英機
津金 昌一郎	村田 勝敬	
手島 玲子	山添 康	

<第1回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

佐々木 康人	滝澤 行雄	中川 恵一
祖父江 友孝	寺尾 允男	松原 純子

<第2回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

岩崎 智彦	祖父江 友孝	寺尾 允男
佐々木 康人	祖父尼 俊雄	中川 恵一
杉山 英男	滝澤 行雄	

<第3回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

佐々木 康人	祖父尼 俊雄	寺尾 允男
祖父江 友孝	滝澤 行雄	

<第4回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

杉山 英男	祖父尼 俊雄	寺尾 允男
祖父江 友孝	滝澤 行雄	

<第5回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

佐々木 康人	滝澤 行雄	中川 恵一
祖父尼 俊雄	寺尾 允男	

<第6回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

佐々木 康人	滝澤 行雄	寺尾 允男
--------	-------	-------

<第7回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

祖父江 友孝	滝澤 行雄	
--------	-------	--

<第8回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

祖父江 友孝	寺尾 允男	中川 恵一
滝澤 行雄		

<第9回放射性物質の食品健康影響評価に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

佐々木 康人	滝澤 行雄	中川 恵一
祖父江 友孝		

要 約

2011年3月11日に、東日本大震災に伴い東京電力福島第一原子力発電所において事故が発生し、周辺環境から通常よりも高い程度の放射能が検出されたことを受けて、厚生労働省は、当面の間、原子力安全委員会により示された「飲食物摂取制限に関する指標」を暫定規制値とした。この暫定規制値は、緊急を要するために食品健康影響評価を受けずに定めたものであることから、厚生労働大臣は、2011年3月20日、食品安全基本法第24条第3項に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を要請した。

今回、食品健康影響評価を行うに当たっては、原子放射線に関する国連科学委員会（UNSCEAR）及び米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）の放射性物質に関する報告書に引用されている文献、国際放射線防護委員会（ICRP）、世界保健機関（WHO）が公表している資料に加え、その他放射性物質に関連する文献等を幅広く検討の対象とした。なお、経口摂取による放射性物質の健康影響に関する文献は限られていることから、経口摂取による内部被ばくの報告に限らず、また、化学物質としての毒性に関する報告も含め、広く知見を収集した。

個別の核種としては、厚生労働省により暫定規制値が定められている放射性ヨウ素、放射性セシウム、ウラン、並びにプルトニウム及び超ウラン元素のアルファ核種（アメリシウム、キュリウム）、さらに放射性ストロンチウムについて検討を行ったが、検討を行った各核種について、経口摂取による健康影響に関するデータは乏しかった。

放射線による影響よりも化学物質としての毒性がより鋭敏に出ると判断されたウランについては、耐容一日摂取量（TDI）を設定することとした。

ウラン以外の核種については、甲状腺への影響が大きく、甲状腺がんが懸念される放射性ヨウ素、及び食品中からの放射性物質の検出状況等を勘案すると、現状では、食品からの放射性物質の摂取に関して最も重要な核種と考えられた放射性セシウムも含め、個別に評価結果を示すに足る情報は得られなかった。

以上のことを踏まえ、低線量放射線の健康影響に関する検討を疫学データを中心に行い、その結果をとりまとめた。ただし、ウランについてはTDIを設定した。

疫学データには種々の制約が存在するが、そうした制約を十分認識した上で、食品安全委員会においては、入手し得た文献について検討を重ね、研究デザインや対象集団の妥当性、統計学的有意差の有無、推定曝露量の適切性、交絡因子の影響、著者による不確実性の言及等の様々な観点から、本評価において参考にし得る文献か否かについて整理した。

その結果、成人に関して、低線量での健康への影響がみられた、あるいは高線量での健康への影響がみられなかったと報告している大規模な疫学データに基づく次のような文献があった。

- ① インドの高線量地域での累積吸収線量 500 mGy 強において発がんリスクの増加がみられなかったことを報告している文献（Nair et al. 2009）

- ② 広島・長崎の被爆者における固形がんによる死亡の過剰相対リスクについて、被ばく線量 0～125 mSv の範囲で線量反応関係においての有意な直線性が認められたが、被ばく線量 0～100 mSv の範囲では有意な相関が認められなかったことを報告している文献 (Preston et al. 2003)
- ③ 広島・長崎の被爆者における白血病による死亡の推定相対リスクについて、対照 (0 Gy) 群と比較した場合、臓器吸収線量 0.2 Gy 以上で統計学的に有意に上昇したが、0.2 Gy 未満では有意差はなかったことを報告している文献 (Shimizu et al. 1988)

以上から、食品健康影響評価として食品安全委員会が検討した範囲においては、放射線による影響が見いだされているのは、通常の一般生活において受ける放射線量を除いた生涯における累積の実効線量として、おおよそ 100 mSv 以上と判断した。

そのうち、小児の期間については、感受性が成人より高い可能性 (甲状腺がんや白血病) があると考えられた。

100 mSv 未満の線量における放射線の健康影響については、疫学研究で健康影響がみられたとの報告はあるが、信頼のおけるデータと判断することは困難であった。種々の要因により、低線量の放射線による健康影響を疫学調査で検証し得ていない可能性を否定することもできず、追加の累積線量として 100 mSv 未満の健康影響について言及することは現在得られている知見からは困難であった。

ウランについては、ラットの 91 日間飲水投与試験における全投与群で認められた腎尿細管の変化 (雌雄に尿細管上皮核の小嚢状の変形、雄では、近位尿細管の拡張、尿細管基底部の核の管腔側への変位、及び細胞質の空胞変性) より、LOAEL はウランとして 0.06 mg/kg 体重/日であった。この試験では離乳期のラット (雌雄、各投与群 15 匹) が用いられ、病理組織学的検査を含め幅広い検査が行われており、この試験における LOAEL に不確実係数を適用して TDI を算出することが適切であると考えられた。この試験における腎臓に対する影響及び体内動態においては、排泄が速く、定常状態にあると判断されることから、91 日間の亜慢性試験による追加の不確実係数は不要と考えられた。ウランは腎臓から速やかに排泄されることを考慮して、不確実係数は 300 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 3) を適用することが適当と判断した。したがってウランの LOAEL を 0.06 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 300 を適用したところ、ウランの TDI は 0.2 µg/kg 体重/日となった。

1. 要請の経緯

1. 背景

2011年3月11日に、東日本大震災に伴い東京電力福島第一原子力発電所において事故が発生し、周辺環境から通常よりも高い程度の放射能が検出されたことを受けて、厚生労働省は、2011年3月17日に飲食に起因する衛生上の危害の発生を防止し、もって国民の健康の保護を図ることを目的とする食品衛生法の観点から、当面の間、原子力安全委員会により示された「飲食物摂取制限に関する指標」を暫定規制値とし、これを上回る食品については食品衛生法第6条第2号に当たるものとして食用に供されることがないように各自治体に通知した。

この暫定規制値は、緊急を要するために食品健康影響評価を受けずに定めたものであることから、厚生労働大臣は、2011年3月20日、食品安全基本法第24条第3項に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を要請し、その結果を踏まえ、必要な管理措置について検討することとしている。

2. 評価依頼の内容

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第6条第2号の規定に基づき、有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがあるものとして、放射性物質について指標値を定めること。

3. 環境中の放射性物質

(1) 自然放射線被ばく

全ての生物は自然に存在している電離放射線に絶えず被ばくしている。その線源は、宇宙由来のもの、太陽の表面からの宇宙線、地球の地殻、建材、空気、水、食品、人体自身に含まれる地球起源の放射性核種である。（原子放射線に関する国連科学委員会（UNSCEAR）2000）。自然放射線源による一人当たりの年実効線量は、世界平均で2.4 mSvであり（UNSCEAR 2008）、日本では平均約1.5 mSvである（放射線医学総合研究所 2007）。また、自然放射線による被ばく以外に、医療被ばく、職業被ばくなどがある（UNSCEAR 2000）。

表 I-1 自然線源からの平均被ばく線量（日本人平均）

線源	平均年実効線量 (mSv)
食品による被ばく	0.41
大気中等のラドン・トロンによる被ばく	0.40
大地放射線による被ばく	0.38
宇宙線による被ばく	0.29
合計	1.5

(放射線医学総合研究所 2007)

(2) チェルノブイリ発電所事故に伴う放射能汚染

1986年4月26日のチェルノブイリ原子力発電所事故後、事故に由来するとみられた¹³¹I等が我が国においても地表浮遊じんや雨水、あるいは各地の牛乳や野菜から検出された。各種環境試料について、¹³¹Iの最高値を整理してI-2表に示した。チェルノブイリ原発事故では¹³¹Iが主体で、そのほか¹³⁷Cs、¹⁰³Ru等も比較的高濃度であった(滝澤 1987)。

表 I-2 我が国の環境試料中 ¹³¹I の最高値

	浮遊じん (pCi/m ³)	雨水 (pCi/L)	水道水 (pCi/L)	原乳 (pCi/L)	市販乳 (pCi/L)	ほうれん草 (pCi/kg)
測定値	22.5	13,300	44	678	89	10,300

(滝澤 1987)

(3) 福島第一原子力発電所

原子力安全に関する国際原子力機関 (IAEA) 閣僚会議に対する日本国政府の報告書—東京電力福島原子力発電所の事故について— (2011年6月 原子力災害対策本部) によれば、福島第一原子力発電所の原子炉からの空気中への総放出量は、¹³¹Iについて約 1.6×10^{17} Bq、¹³⁷Cs について約 1.5×10^{16} Bqと推定されており、また、海水中に推定総量として 4.7×10^{15} Bq強の放射性物質が流出したと推定されている。

(4) 食品中の放射性物質の検査結果

厚生労働省によると、2011年6月30日現在、暫定規制値が通知された後に、検査により暫定規制値を超える放射能が検出された食品は6,371件中404件(ヨウ素133件、セシウム345件)であった。

4. 海水と生物中の蓄積状態について

(1) 海水中に生息する生物の元素の蓄積

放射性物質は種々の経路から体内に取り込まれ、その後体内臓器・組織に移行する。生体内に存在する放射性物質は、高濃度曝露あるいは連続して変動する異常曝露がない限り、吸収・代謝・排泄により、海水と生体の間では平衡状態で存在している。平衡状態での環境中濃度とその環境に生息する動物の体内濃度の比を濃縮係数という用語で伝統的に呼ばれている(山県 1978)。

海水中から生物への核種や元素の取込み及び排出の速度は、生物体の大きさの変動や性差、年齢、海水の温度、塩分、さらには光度(海藻類の場合)などのパラメーターにより影響される。加えて、個体差などによるランダムな変動にも影響される。そして、取り込まれた核種や元素の一部は排出されずに、長く体内に残留し蓄積される。また、濃縮係数を求める場合、フィールド調査法の方が放射性同位体トレーサー法より高い値を示す。理由として、フィールド調査法の場合、海水からの取込みの他に、放射性物質を濃縮した餌からの吸収も加わっていること等が考えられる(本多 2001)。

濃縮係数の考え方からすると、海水中放射性物質が定常状態において、鰓や口から魚に取り込まれ、移行が生体内で平衡状態になった時、海水中の濃度に対する魚中の濃度の比が1以上であれば当該元素が魚に濃縮されたとされている。

メチル水銀の場合、大型の肉食魚等はメチル水銀を高い濃度で含有しており、生物濃縮の典型的な例と考えられる。海水中の無機水銀が海水又は海底の微生物によりメチル化され、さらに植物性プランクトン、動物性プランクトン、小型魚類、大型魚類へと食物連鎖を介して生物濃縮される。その結果、大型魚類の生体内メチル水銀濃度は、数万倍から数十万倍の濃度に達する（喜田村 1976）。このような例を考えると、放射性物質の濃度が海水中よりも魚中の方が高い状態であっても、その比が小さい場合は、生物濃縮と呼ぶことが妥当かどうか疑問である。山県（1977）も元素の複雑な移行過程があつて、濃縮というメカニズムが明解でない場合は、むしろ存在比又は濃度比と呼ぶ方が誤解を招かないとしている。

したがって、本評価書では、Concentration Factor（以下「CF」と略記）を生物濃縮の指標という概念とせず、単なる海水と海水に生息する生物体内の放射性物質の濃度の差としてとらえ、以下において、CFは濃度係数として記載することとする。

また、本評価書では、魚介類についても放射性物質の食品健康影響評価が追加要請されたことから、CFに関しては摂取量の多い魚類を主な対象として、海水と魚の濃度差について検討することとする。

海水中の放射性物質が海産生物へ取り込まれる場合、海水の環境、生物の食性などにより変動することから、コンパートメントモデルを用いて、実験的にCFや生物学的半減期を求めることも研究されている（仲原 1993）。しかし、ここでは疫学を主とする実際の測定値から得られたCFについて検討することとする。

（2）放射性物質のCF

CFを算出するには幾つかの方法があるが、山県（1978）はCFの算出法として、安定元素の定量値を用いる方法が広く行われているという。その利点は自然条件下であるということ、水と生物との間に完全に平衡関係が成り立っていることなどが長所であるが、極めて微量の元素の場合、精度のよい定量値を得ることは困難であるとしている。安定元素から求めたCFを放射性核種に適用するには、両者が同じ物理化学的性状で存在するか、又は相違した性状であっても、生物への取込みに大きな差異がないという条件が必要である。 ^{137}Cs の測定値から求めたCFが 43 ± 12 、その安定元素であるCsの魚体内定量値から求めたCFは 42 ± 6 であり、Csに関しては非常によく一致したことを報告している。

Tatedaら（1996）は1984～1990年の間の日本の沿岸の18種32サンプルの魚について、魚の筋肉中及び海水中の ^{137}Cs を測定しCFを示している。大気中フォールアウトの ^{137}Cs は1963年にピークを示し、以後漸減しており、それに伴って表面海水中 ^{137}Cs 濃度も減少しているが、大気中の減少より遅い。

魚の筋肉中 ^{137}Cs 濃度は $0.08 \sim 0.44 \text{ Bq/kg}$ 湿重量であったが、種類による大差はない。

また、採取された魚と同じ地域の表面海水中 ^{137}Cs 濃度は 3.5~5.1 mBq/L であり、地域差も少なく調査年間の変動においても、ほぼ一定であったとされている。魚の筋肉及び海水濃度から算出された CF の幾何平均値 \pm SE (標準誤差) は、 52 ± 4 (範囲 14~133) と報告している。

笠松 (1999) は、1984~1997 年の日本の沿岸の海産生物中の ^{137}Cs 濃度及び平均 CF を示しており、Tateda ら (1996) の報告に類似した ^{137}Cs 濃度を示し、平均 CF は 12~122 の範囲であったことを報告している。

飯淵ら (2001) は、海産魚における ^{137}Cs 濃度を左右する要因について調べた結果、体重の重い種で相対的に高い CF を持つが、種によっては体重増と濃度増が比例しない、栄養段階の高い魚種で CF の高い傾向を示す、塩分濃度は ^{137}Cs の排出速度に影響すること等を指摘している。

木村 (1996) は、海産生物による超ウラン元素 (主として Pu 及び Am) の取込み、排泄及び体内分布の様相について国内外のデータを総括している。その結果、海産生物による超ウラン元素の環境水からの取込みでは、プランクトン、海藻、無脊椎動物で大きく、魚類では小さいことを認めた。また、さらに次の 4 点を指摘している。1. プランクトン、海藻及び無脊椎動物における比較的大きな CF は、主として細胞、藻体表面、貝殻及び外骨格への物理化学的な表面吸着によりもたらされる。すなわち、代謝過程を通しての体内への蓄積は小さい。2. 海底堆積物からの海産生物への超ウラン元素の移行は環境水からの場合に比べて極めて小さい。しかし、海底堆積物における超ウラン元素の分配係数が大きいことから、環境水及び堆積物を通しての底棲生物への超ウラン元素蓄積は、環境水からのみに比べてかなり大きくなると示唆される。3. 汚染餌料の摂取実験を行った結果、食物連鎖系を介しての超ウラン元素の生物への移行は小さかった。4. フィールド調査研究においても、海産生物への超ウラン元素の蓄積は、プランクトン、海藻及び無脊椎動物で大きく、魚類では小さかった。

海外の報告 (Andersen et al. 2006) では、スヴァールバル諸島、バレンツ海、北グリーンランド海で 2000~2003 年の間に捕獲された海洋のアザラシ、ホッキョクグマなどの哺乳類について、 ^{137}Cs の測定及び CF が算出されている。 ^{137}Cs の平均 \pm 標準偏差 (SD) はホッキョクグマ 0.72 ± 0.62 Bq/kg 湿重量、ワモンアザラシ 0.49 ± 0.07 Bq/kg 湿重量、ズキンアザラシ 0.25 ± 0.10 Bq/kg 湿重量、アゴヒゲアザラシ 0.22 ± 0.11 Bq/kg 湿重量、ハーブアザラシ 0.36 ± 0.13 Bq/kg 湿重量、シロイルカ 0.67 Bq/kg 湿重量、シロナガスクジラ 0.42 Bq/kg 湿重量を示した。これらの海洋哺乳類の CF は、アゴヒゲアザラシの 79 ± 32 からワモンアザラシの 244 ± 36 の範囲であったと報告している。

(3) IAEA の海棲生物の CF

IAEA は、2004 年の Technical Reports Series No.422 において、魚に含まれる 60 元素について安定元素の CF を文献から得られた値及び推奨値 (Recommended value) としてまとめている。この CF は、生体中の元素又は核種の濃度と環境海水の関係は非常に動的であり、塩分濃度、生体サイズ、温度、塩分濃度などによって影響を受けると記載されて

いる。また、IAEA が提示した元素の CF は、元素が水からの直接蓄積によって濃縮することを意味していないことも記している。

ストロンチウム、ヨウ素、セシウム、ウラン、プルトニウム、アメリシウム、キュリウムの CF を、IAEA のレポートから抜粋して表 I-3 に示す。

これらの報告等から推測すると、 ^{137}Cs の CF は、高次の海洋哺乳類では小型魚類に比較して数倍～10 倍程度の差異がみられるものの、食物連鎖を介して高次の動物に数十万倍以上の生物濃縮を来すメチル水銀とは、明らかにそのメカニズムを異にしている。したがって、今回の食品健康影響評価に当たっては、生物体内での物理学的半減期及び生物学的半減期の観点から考えても、事故等による汚染のある場合を除き、海水と海棲生物からの CF は、健康影響の観点から特に重視しなければならない理由は考えにくい。

表 I-3 CONCENTRATION FACTORS FOR FISH

Element	IAEA-TECDOC-211 value(※a)	Recommended value	Note
ストロンチウム	1	3	①
ヨウ素	10	9	②
セシウム	50	100	③
ウラン	0.1	1	④
プルトニウム	10	100	⑤
アメリシウム	10	100	⑥
キュリウム	(10)	100	⑥

() 最適推測値

- ① 文献中に報告されているストロンチウムの肉に対する CFs は 1 未満である。この推奨値は骨を含めた魚全体を消費する場合である。
- ② 推奨 CF は、Pentreath (※b) から得られた魚の乾燥重量当たり 0.5 mg ヨウ素濃度を用いて計算された。
- ③ 推奨 CF は、主として魚と海水中のサンプル中の ^{137}Cs の測定に基づいている。CF は同じ環境中で得られた魚種で異なり、またサイズで濃度が変化することは明らかである。
- ④ 魚肉中のウランの標準濃度は約 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 湿重量と文献 (※b) に報告されている。この濃度を用いて導出された CF は 0.1 未満である。しかし、可食部の骨部分が含有する可能性のある量を考慮にいれると 1 にまで増加した。
- ⑤ 魚類組織に含まれるプルトニウムに関して数多くのデータを手に入れることができる。その多くについて概要が示されている (※c)。CF 平均 3.5×10^2 (※d) 及び英国海峡(English Channel) 1×10^2 (※e)。勧告値 1×10^2 。
- ⑥ これらの推奨された CF は IPSN の English Channel のデータを用いて決定された。

(※ a) INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, The Radiological Basis of the IAEA Revised Definition and Recommendations Concerning High-level Radioactive Waste Unsuitable for Dumping at Sea, IAEA-TECDOC-211, IAEA, Vienna (1978)

(※b) PENTREATH, R.J., Radionuclides in fish, Oceanogr. Mar. Biol. Ann. Rev.15 (1977) 365.

(※c) JACKSON, D.W., GOMEZ, L.S., MARIETTA, M.G., Compilation of Selected Marine Radioecological Data for the U.S. Subseabed Program, Rep. SAND-73-1725, Sandia Natl Laboratories, Albuquerque, NM (1983) 237.

(※d) HARVEY, B.R., KERSHAW, P.J., "Physico-chemical interactions of long-lived radionuclides in coastal marine sediments and some comparison with the deep sea environment", The Behaviour of Long-lived Radionuclides in the Marine Environment(CIGNA, A., MYTTENAERE, C., Eds), Rep. EUR 9214, European Commission, Luxembourg(1984)131.

(※ e) INSTITUT DE PROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE, The Report of the Nord-Contentin Radioecology Group, IPSN, Fontenay-aux-Roses(1999)

<参照>

- Andersen M, Gwynn JP, Dowdall M, et al. 2006. Radiocaesium(^{137}Cs) in mammals from Svalbard, the Barents Sea and the North Greenland Sea. *Sci Total Environ* 363:87-94.
- IAEA. 2004. Technical Reports Series No.422; Sediment Distribution Coefficients and Concentration Factors for Biota in the Marine Environment.
- Tateda Y, Koyanagi T. 1996. Concentration Factors for ^{137}Cs in Japanese Coastal Fish (1984-1990). *J Radiat Res* 37:71-79.
- UNSCEAR. 2000. Sources, Effect and Risks of Ionizing Radiation.
http://www.unscear.org/reports/2000_1.html.
- UNSCEAR. 2008. Sources and Effects of Ionizing Radiation.
- 笠松不二男 1999 : 海産生物と放射能—特に海産魚中の ^{137}Cs 濃度に影響を与える要因について、*Radioisotopes*, 48、266-282
- 喜田村、近藤、滝澤、藤木 1976 : 水銀、講談社
- 原子力災害対策本部 2011 : 原子力安全に関する IAEA 閣僚会議に対する日本国政府の報告書—東京電力福島原子力発電所の事故について
- 山県登 1978 : 生物濃縮、産業図書出版社、24-29 及び 32-33.
- 清水誠 1973 : 環境における放射性物質の生物濃縮について、*Radioisotopes*, 22、662-673
- 滝澤行雄 1987 : チェルノブイリ原子力発電所事故に伴う放射能汚染とその被ばく線量評価、*日本公衛誌*, 34(1)、3-9
- 仲原元和 1993 : 放医研環境セミナーシリーズ No20、海洋生物の放射性元素濃縮と食物連鎖、放射線医学総合研究所
- 独立行政法人 放射線医学総合研究所 2007 : 低線量放射線と健康影響、医療科学社
- 飯淵敏夫、他 2001 : 海生研ニュース、72、5-7
- 本多照幸 2001 : 日本海水学会誌、5、11-20
- 木村健一 1996 : 海洋生物への放射性物質の移行、(財)原子力環境整備センター、334-354

II. 食品健康影響評価の基本的考え方

今回、食品健康影響評価を行うに当たっては、以下の点に留意した。

UNSCEAR 及び米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）の放射性物質に関する報告書に引用されている文献、国際放射線防護委員会（ICRP）、世界保健機関（WHO）が公表している資料に加え、その他放射性物質に関連する文献等を幅広く検討の対象とした。なお、経口摂取による放射性物質の健康影響に関する文献は限られていることから、経口摂取による内部被ばくの報告に限らず、また、化学物質としての毒性に関する報告も含め、広く知見を収集した。

検討対象の核種は、厚生労働省からの評価要請を踏まえ、放射性ヨウ素、放射性セシウム、ウラン、プルトニウム及び超ウラン元素（アメリシウム及びキュリウム）のアルファ核種並びに放射性ストロンチウムとし、アルファ核種又はベータ核種について各々の専門委員が分担して検討を行うこととした。

食品健康影響評価は、食品の摂取に伴うヒトの健康に及ぼす影響についての評価を行うものであって、本来は、緊急時であるか、平時であるかによって、評価の基準などが変わる性格のものではないことにかんがみ、また、評価と管理の分離の観点から、管理措置に評価が影響されるようなことがないよう留意して評価を行った。なお、科学的知見の制約から内部被ばくのみでの報告で検討することが困難であったため、食品からの放射性物質の摂取と外部被ばくとの関係については、当面は、外部被ばくは著しく増大してないことを前提として検討することとした。

III. 知見の整理について

核種ごとの食品健康影響評価については、収集された知見からは、経口摂取に関するデータは乏しく、ウランを除いて個別の核種別には評価結果を示せなかったため、IV～Xについては、核種ごとの知見の整理を行った。

また、XIについては、入手し得た放射性物質に関する文献のうち、疫学データにおいて比較的低線量で健康への影響に係る記載のある文献を選択し、更にそれらの文献について、研究デザインや対象集団の妥当性、統計学的有意差の有無、推定曝露量の適切性、交絡因子の影響、著者による不確実性の言及等の様々な観点から、本評価において参考にし得るか否かの検討を行った結果、評価の参考になるもの又は参考のサポートになるものと判断した文献に基づき知見の整理を行った（別添論文リスト参照）。

IV. 放射性ヨウ素

ここにおいて単にヨウ素（又はヨウ化物）と記載したものは、それが放射性物質か否かについて区別せずに記載したものである。

1. 元素名、原子記号等

IUPAC : iodine

CAS No. : 7553-56-2

原子記号 : I

原子量 : 126.9 (ヨウ素として)

天然の存在比 : ^{127}I 100%

(The Merck Index 2006、米国原子力規制委員会 (NRC) 1977)

2. 物理化学的性状

融点 (°C) : 113.6

沸点 (°C) : 185.2

密度 (g/cm³) : 4.93 (固体 : 25°C) 、 3.96 (液体 : 120°C)

蒸気圧 (mm) : 0.3 (25°C) 、 26.8 (90°C)

(The Merck Index 2006、岩波理化学辞典 1998)

3. 放射性崩壊

ヨウ素には 108 から 143 の質量をもつ 36 種類の同位体が存在する (Chu et al. 1999)。このうち 14 種類は大量の放射線を放出する。

^{129}I (半減期 1.6×10^7 年) とは異なり、 ^{125}I の半減期は 60 日、 ^{131}I の半減期は 8.0 日で、半減期が短いため環境中には長く滞留しないことから、環境への蓄積に起因するリスクをもたらさない。

ウラン核分裂生成物の 72% 及びプルトニウム核分裂生成物の 75% が、直接又は核分裂生成物の β 崩壊によってヨウ素同位体となる。例えば、 ^{235}U 核分裂生成物の 2.89% 及び ^{239}Pu では 3.86% が、 ^{131}In 、 ^{131}Sn 、 ^{131}Sb 、 ^{131}Te 、 ^{131}I 及び ^{131}Xe といった質量 131 の一連の同重体系列の生成に至る。ヨウ素の各同位元素は一次核分裂生成物 (initial fission product) として生成され、いったん生成されると、各同位元素は β 線放出によって壊変し、 ^{131}I を経て安定な元素である ^{131}Xe となる。

同様の過程は ^{129}I でも起こる。 ^{129}Cd で始まり ^{129}Xe で終わる一連の質量 129 の同重体系列の生成に至る。 ^{127}I より重いヨウ素同位体は β 線及び γ 線放出によって壊変し、放出されるエネルギー量 (β 線及び γ 線を合わせた量) はヨウ素の同位体ごとに固有である。例えば、 ^{131}I は β 粒子放出によって崩壊し、0.96 MeV のエネルギーが β 粒子と γ 線の間で共有される。少なくとも 7 通りの β と γ の組合せがあり、崩壊の 90.4% において、0.61 MeV の β 粒子が放出される。残りの過剰エネルギーは 85.3% の確率で 0.364 MeV の γ 線として、あるいは 5.1% の確率で 0.284 MeV と 0.080 MeV の γ 線の組合せとして放出される (Argonne National Laboratory 2005a、岩波理化学辞典 1996)。

4. 用途

^{127}I は、有機及び無機化合物、薬剤、X線造影剤、飼料添加物、消毒剤、安定剤、インク、着色料、写真薬剤、合成ゴム製品等に用いられる。その他、飲料水及びプールの殺菌剤としても用いられる。 ^{131}I は医療用のトレーサーとして用いられる (The Merck Index 2006、岩波理化学辞典 1998)。

5. 自然界での分布・移動

ヨウ素は周期表のグループ VIIA のハロゲン族に属する非金属元素である。ヨウ素は地殻中に自然に存在する構成物質の一つで、ハロゲン元素の中で存在量が最も低い (Straub et al. 1966)。自然界に存在するヨウ素の安定同位体は ^{127}I であり、地球上の至る所に存在する。地殻中 ^{127}I 濃度は約 0.5 ppm、海洋では 45~60 $\mu\text{g/L}$ 、そして大気中濃度は 10~20 ng/m^3 である (岩波理化学辞典 1998)。

ヨウ素は多くの化学形態で存在し (分子状ヨウ素、ヨウ化物、ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸塩等)、海洋表面から主にヨウ化メチルとして大気中に移行するが、分子状ヨウ素は少ない。酸化・還元と微生物によるアルキル化 (大部分はヨウ化メチル) を受ける。

^{129}I は放射性ヨウ素としては唯一自然界に存在する。 ^{129}I は土壌及び海洋中のウラン及びトリウム核の核分裂生成物として生成される。また、上層大気中で高エネルギー粒子と ^{129}Xe との核反応及び中性子と ^{128}Te 、 ^{130}Te との反応で生成される (Soldat 1976)。

^{125}I と ^{131}I は原子炉内での中性子照射、又は加速器重粒子によるウランとプルトニウムの核分裂中に生成する。

天然生成 ^{129}I についての $^{129}\text{I}/^{127}\text{I}$ 比は自然環境中では 3×10^{-14} であったが、核兵器実験と核エネルギー活動に伴う ^{129}I の生成により、その比は 10^{-8} となっている (Ballad et al. 1978)。

環境中へのヨウ素の放出は自然起源と人的活動の両方から発生する。自然起源としては、海洋からのヨウ素の揮発、岩石の風化、火山活動などがある (Cohen 1985、Whitehead 1984)。人的活動によるヨウ素の発生源としては、核兵器実験及び核燃料再処理、都市部の工場からの排水、廃棄物や化石燃料の燃焼等からの放出があり、特に ^{131}I は核兵器製造・利用、核燃料再処理を通じて放出される (米国原子力委員会 (AEC) 1974、Likhtarev et al. 1993、Marter 1993、Moran et al. 1999、米国科学アカデミー (NAS) 1974、米国放射線防護審議会 (NCRP) 1983、Robkin and Sheien 1995、Stetar et al. 1993)。

大気中では、ヨウ素は多くの光化学変化を起こし、気体状無機、気体状有機又は粒子状で存在する。大気中でのこれら化学形態の滞留時間はそれぞれ 10 日、18 日及び 14 日である (Whitehead 1984)。

気体状無機及び粒子状ヨウ素は大気中から湿性 (雨、みぞれ、雪) 及び乾性 (重力沈降、風乱流) 沈着作用を通じて沈降する (Whitehead 1984)。ヨウ化メチルのようなヨウ化アルキルは湿性沈着も乾性沈着も起こりにくい。ヨウ素の沈着はヨウ素の粒径と濃度、風乱流、化学形態に依存している。もし、降水が陸上で起これば、大気中のヨウ素は植物表面、

土壌表面に沈着したり、表面水に溶解する。ヨウ素の植物表面での保持時間は風化により7.5～14日程度である (AEC 1974、Heinemann and Vogt 1980、Kirchner 1994)。土壌中のヨウ素の保持は、土壌 pH、土壌湿分、土壌空隙率、有機及び無機 (アルミニウム及び鉄の酸化物) 成分組成のような多くの要因に影響を受ける (Sheppard et al. 1995、Whitehead 1984)。大気から土壌へ沈着した量の約 1%は、分子状ヨウ素及びヨウ化メチルの揮発により大気へ戻り、残ったヨウ素は最終的には表面水や地下水を通して海洋に戻るようになる (NRC 1979、Whitehead 1984)。深さ 0.3 及び 1 m の土壌におけるヨウ素の平均滞留時間はそれぞれ 80 年及び 800 年であり、1 m の深さまで移動するのは沈着ヨウ素の 1～3%である (米国エネルギー省 (DOE) 1986)。

ヨウ素は多くの海水及び淡水の水生植物中に含まれている (Poston 1986)。淡水植物 (例えば、藻類) はヨウ素を 10^{-5} 重量%含んでいるが、海草 (藻) は 10^{-3} 重量%含んでいる (NCRP 1983)。淡水魚では、組織中のヨウ素濃度は 0.003～0.81 ppm の範囲で、この値は濃度比 (魚/水) で 0.9～810 となる。海水魚では、ヨウ素濃度は 0.023～0.11 ppm の範囲で、10～20 の濃度比となる (Poston 1986)。陸上植物では、ヨウ素は根を通して主にヨウ化物として取り込まれるが、ヨウ素酸塩、ヨウ素としての取込みは少ない (Burte et al. 1991、Whitehead 1984)。陸上植物での平均ヨウ素濃度は 0.42 $\mu\text{g/g}$ である。その取込みは土壌条件と肥料の使用に依存している (Moiseyev et al. 1984)。ヨウ素とヨウ化物の分布は植物中では変動する (Voigt et al. 1988)。陸上植物へのヨウ素の取込みは、植物表面へのヨウ素の沈着と相まって土壌 - 植物 - 牛 - 牛乳の経路を通したヨウ素の移行に重要な役割を果たしている (AEC 1974、Soldat 1976、Tubiana 1982、Voigt et al. 1989)。

6. 体内動態

(1) 吸収

①ヒト

^{131}I をトレーサーとして単回経口投与した ^{131}I はほぼ完全に吸収され、甲状腺機能正常被験者における糞便中排泄は用量の 1%未満である (Fisher et al. 1965)。同じ研究において、甲状腺機能の正常な成人 20 名にヨウ化カリウム (0.25、1.0 mg I/日) を 13 週間経口投与したところ、1 日当たりの尿中ヨウ素排泄は推定 1 日摂取量の約 80～90% であり、ほぼ完全に吸収されていることが示唆された。同様に、健常人 9 名を対象とした急性経口投与において、甲状腺中の放射性ヨウ素は、トレーサーとして単回経口投与した ^{131}I 又は ^{132}I 用量の 97% (SD: 5%) であり、ほぼ完全に吸収されていることが示唆された (Ramsden et al. 1967)。同じ研究において、被験者 2 名に安定ヨウ素剤 (安定ヨウ素剤の化学形態は不明であるが、おそらくヨウ化カリウム又はヨウ化ナトリウムのいずれか) 5、15 mg をトレーサーと同時投与したところ、甲状腺及び尿中に検出された放射性ヨウ素はそれぞれ 96 及び 98% であった。1 名においては、絶食後 (絶食期間不明) 又は満腹時にトレーサーを投与したが、甲状腺及び尿中に回収された放射性ヨウ素はそれぞれ 97 及び 98% であった (Ramsden et al. 1967)。

放射性ヨウ素 (^{123}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I) を静脈内投与又は経口投与された成人においては、甲状腺に蓄積するヨウ素は同程度 (20~35%) であり、摂取された放射性ヨウ素の吸収は、良好であることが示唆された (Bernard et al. 1970、Gaffney et al. 1962、Ghahremani et al. 1971、Oddie and Fisher 1967、Pittman et al. 1969、Robertson et al. 1975、Sternthall et al. 1980、Van Dilla and Fulwyler 1963)。経口摂取後 1~2 日後に甲状腺に取り込まれる放射性ヨウ素は、男性より女性において若干高い可能性があるが、その違いの由来は不明とされている (Ghahremani et al. 1971、Quimby et al. 1950、Robertson et al. 1975)。例えば、同程度のヨウ素を摂取した男女において、甲状腺への 24 時間ヨウ素取込みは同様であったが、摂取量に対して、女性における取込みは男性より 10~30% 多いという報告があった (Ghahremani et al. 1971、Oddie et al. 1968a、1970、Quimby et al. 1950、Robertson et al. 1975)。

経口投与された放射性ヨウ素の 24 時間甲状腺取込みの測定結果から、ヨウ素の消化管吸収は小児、青年及び成人において同様とされている (Cuddihy 1966、Oliner et al. 1957、Van Dilla and Fulwyler 1963)。しかし、乳幼児における吸収は小児及び成人よりも低い。これはトレーサーとして放射性ヨウ素を経口及び静脈内投与によって投与された新生児において、甲状腺取込みを測定した研究に基づく知見である。一般的に、放射性ヨウ素を筋肉内又は静脈内に投与した場合、経口投与時の場合よりも甲状腺取込み量は多い。トレーサーとして ^{131}I ($3.7 \times 10^4 \text{ Bq}$ 以下) を経口投与された健常新生児 8 名 (生後 36 時間未満) において、甲状腺取込みが最大に達する投与 30 時間後の甲状腺取込み平均値は約 50% であり、一方でトレーサーを筋肉内投与された新生児 17 名における甲状腺取込み最大値となる投与 25 時間後の平均値は約 70% であった (Morrison et al. 1963)。72~96 時間齢の新生児の研究では、新生児 28 名がトレーサーとして ^{131}I ($1.9 \times 10^5 \text{ Bq}$) を経口投与された際の甲状腺における放射性ヨウ素の 24 時間平均取込み量は 20% (6~35%) であった (Ogborn et al. 1960)。一方、健常新生児 7 名 (3 日齢未満) による研究では、トレーサー ^{131}I 筋肉内投与後 24 時間の平均甲状腺取込み量は 70% (46~97%) であった (van Middlesworth 1954)。トレーサーとして ^{131}I ($3.7 \times 10^4 \text{ Bq}$) を静脈内投与された健常新生児 (48 時間齢未満) 26 名における 24 時間の平均甲状腺取込み量は 62% (35~88%) であった (Fisher et al. 1962)。

健常成人女性 12 名において 2 週間にわたり食事中ヨウ素の取込み (170~180 $\mu\text{g}/\text{日}$) と排泄を測定した食事バランス研究では、尿中ヨウ素排泄は 1 日当たりの摂取量の 96~98% であった (Jahreis et al. 2001)。Cuddihy (1966) は放射性ヨウ素含有牛乳を 14 日間経口摂取した甲状腺機能正常被験者における放射性ヨウ素の甲状腺取込みを測定した。牛乳は ^{131}I を混餌投与された雌牛から搾乳した。牛乳最終摂取後 24 時間の甲状腺取込みは投与量の約 23% であった。この値は、トレーサーとして ^{131}I を経口投与又は静脈内投与した際に観察された甲状腺取込み (20~35%) の範囲内であるため、牛乳中に取り込まれたヨウ素は、高い吸収率を示すことが示唆された。Comar ら (1963) は、カプセル (放射性ヨウ素水溶液含有) 内の ^{131}I 又は牛乳中に取り込まれた ^{131}I を経口投与さ

れた健常な成人 11 名における放射性ヨウ素の取込みを比較した。どちらの投与条件でも 24 時間の甲状腺取込みはほぼ一致しており（平均投与量の 19 及び 20%）、同様の吸収率が示唆された。Pendleton ら（1963）はネバダ核実験場（NTS）近くの農場でとれた牛乳中及びこの農場在住者の甲状腺及び全身における ^{131}I を測定した（甲状腺及び全身を体外計測）。被験者 24 名における ^{131}I 平均甲状腺取込み量は 17%（5~47%）であり、これは放射性ヨウ素を経口又は注射で投与した場合の観察結果と同様であった。

②実験動物

I_2 と I^- の吸収の違いが動物実験で示唆されている。ヨウ素はラットにおいて I_2 として摂取された際に取り込み遅延を示す。絶食ラットにトレーサー ^{131}I を I_2 として投与すると、用量の 8~9% が 72 時間で糞便中排泄され、34~35% が尿中排泄され（Thrall and Bull 1990）、不断給餌されていたラットにおいても同様の結果（78 時間で糞便中排泄 6~7%、尿中排泄 I_2 22% 及び NaI 29%）が得られている。これらの結果から、トレーサーとして投与された I_2 及び NaI 由来のヨウ素は両方ともラット消化管からほぼ完全に吸収されるが、投与初期の胃内容比率に違いがみられている。雌牛においては、トレーサーとして混餌投与された ^{131}I はほぼ完全に吸収される（Vandecasteele et al. 2000）。トレーサーとして放射性ヨウ素 (^{131}I) を経口、静脈内又は経皮投与されたヒツジ 4 頭における甲状腺取込みのピークは類似しており、17~19%（この値は ^{131}I の放射性崩壊を修正していない）であった（Wood et al. 1963）。

ポビドンヨードは I_2 とポリビニルピロリドンの複合体であり、局所消毒剤として広く使用されている。ポビドンヨード製剤は約 9~12% のヨウ素を含有し、そのうちわずかな部分が溶液中で遊離している（Lawrence 1998、Rodeheaver et al. 1982）。 ^{125}I -ポビドン（用量不明）を単回混餌投与されたラットにおける吸収は約 3% であり、この値は投与 24 時間後に消化管に保持された放射性ヨウ素を測定することで得られた。同じ実験で、ポビドンヨードを 10% エタノール溶液として投与した時の吸収は 10% 又は 5%、0.2% 塩化ベンザルコニウム溶液として投与した時の吸収は 5% であった。

(2) 分布

ヨウ素は人体に約 10~15 mg 含まれ、そのうち 70~90% が甲状腺に存在するが、甲状腺は血中及び他の組織に分泌される甲状腺ホルモンを生産するためにヨウ素を蓄積する（Cavalieri 1997、Hays 2001、Stather and Greenhalgh 1983）。血清中ヨウ素濃度は正常時、約 50~100 $\mu\text{g}/\text{L}$ である（Fisher et al. 1965）。血清中ヨウ素の約 5% が無機のヨウ化物として存在するが、残りの 95% は有機ヨウ素化合物で構成され、主に甲状腺ホルモンチロキシン (T_4) 及びトリヨードチロニン (T_3) とタンパク質複合体である（Fisher et al. 1965、Nagataki et al. 1967、Sterntal et al. 1980、Wagner et al. 1961）。

ヨウ化物及び有機ヨウ素化合物の組織分布は全く異なり、体内におけるタンパク質のヨウ素化と甲状腺ホルモンの脱ヨウ素化に至る代謝経路と関連している。ヨウ素を集積する

特殊な輸送メカニズムを持っている組織（甲状腺、唾液腺、胃粘膜、脈絡叢、乳腺、胎盤及び汗腺）を除き、ヨウ素は概して細胞外液画分に局在する（Brown-Grant 1961）。ヨウ化物の血清中濃度は、細胞外液濃度と同等であり、通常 5~15 µg/L の範囲を示す。細胞外液の体積を約 17 L と仮定すると、人体におけるヨウ化物の総細胞外含有量は約 85~255 µg である（Cavalieri 1997、Saller et al. 1998）。

ヨウ化物の甲状腺における濃度は、概して血清中濃度（0.2~0.4 mg/dL, 15~30 nM）の 20~50 倍であるが、甲状腺が甲状腺刺激ホルモン（TSH）で刺激されると血中濃度の 100 倍を超え、400 倍を超えた濃度も観察された（Wolff 1964）。血中又は血清中濃度より高い濃度でヨウ化物が集積する組織は、唾液腺、胃粘膜、脈絡叢、乳腺、胎盤及び汗腺である（Brown-Grant 1961）。甲状腺に取り込まれたヨウ化物は、甲状腺に貯蔵される甲状腺ホルモンの生産に利用される。甲状腺中のヨウ素のうち有機成分は約 90% を占め、甲状腺ホルモン T_4 及び T_3 を構成するヨウ化チロシン及びチロシン残基、様々な合成中間体及び分解生成物が含まれる。

母体がヨウ素へ曝露されると胎児も曝露される（ICRP 2002）。胎児甲状腺への放射性ヨウ素の蓄積は妊娠 70~80 日に始まり、およそ妊娠 100~120 日に検出可能となる甲状腺濾胞や甲状腺コロイドの発達に先行する（Book and Goldman 1975、Evans et al. 1967）。胎児におけるヨウ素取込み活性は甲状腺が発達するにつれて上昇し、およそ妊娠 6 か月でピークに達するが、この時点で甲状腺における最高濃度に到達し、母体投与量の約 1% となる（Aboul-Khair et al. 1966、Evans et al. 1967）。母体に放射性ヨウ素を単回投与後 1~2 日における胎児の放射性ヨウ素濃度はその時点の母体濃度より高く、およそ妊娠 6 か月で最も高い胎児/母体濃度比 2~8 を示す（Book and Goldman 1975、Millard et al. 2001）。放射性ヨウ素の経口投与及び放射性降下物による曝露においても、長期曝露期間後の甲状腺における放射性ヨウ素濃度の胎児/母体濃度比は約 2~3 と推定されている（Beierwaltes et al. 1963、Book and Goldman 1975、Eisenbud et al. 1963）。

妊娠中は、母体の血液中の甲状腺ホルモンの増加と甲状腺によるヨウ素取込みが増加することが示されている（英国放射線防護協会（NRPB） 2001）。新生児における甲状腺取込みは、出生後 10 日間では成人の 3~4 倍であり、およそ日齢 10~14 日で成人レベルまで低下する（Fisher et al. 1962、Kearns and Phillipsborn 1962、Morrison et al. 1963、Ogborn et al. 1960、Van Middlesworth 1954）。

甲状腺へのヨウ素取込みは、ヨウ化物摂取に対して非常に敏感に反応する。ヨウ素欠乏症のような低摂取時（例えば 20 µg/日）には、ヨウ化物の甲状腺取込みは増加する（Delange and Ermans 1996）。健常成人において、ヨウ化物（ヨウ化ナトリウム）30 mg の単回経口投与は放射性ヨウ素の 24 時間甲状腺取込み量を約 90% 減少させる（Ramsden et al. 1967、Sternthal et al. 1980）。ヨウ化ナトリウム 12 日間反復経口投与によって放射性ヨウ素の取込み阻害が維持されたが、最終投与後 6 週間以内（Sternthal et al. 1980）又は単回投与 8 日以内（Ramsden et al. 1967）に、（ヨウ化ナトリウム投与前）取込みレベルま

で完全に回復した。ヨウ化物 ($1.5\sim 2.0\text{ mg/m}^2$ of surface area) を反復経口投与された小児においては放射性物質の甲状腺取込み量が 80%減少した (Saxena et al. 1962)。

米国研究審議会 (NCI) (1997) は、1950~1980 年に報告された放射性ヨウ素の 24 時間甲状腺取込みに関するデータを解析し、米国成人における甲状腺取込みは 1950~1960 年で投与量の約 20~40%、現在は約 15~20%と、時間が経つにつれて減少していると結論した (Cuddihy 1966、Dunning and Schwartz 1981、Kearns and Phillipsborn 1962、Kereiakes et al. 1972、Oddie and Fisher 1967、Oliner et al. 1957、Pittman et al. 1969、Van Dilla and Fulwyler 1963)。この減少は、同時期における食事中ヨウ化物の平均摂取量が約 200 μg /日から約 800 μg /日に増加していることと関連しているようであった (NCI 1997)。

(3) 代謝

甲状腺のヨウ化物は、チロシン残基との共有結合複合体として、タンパク質、サイログロブリン中に取り込まれる。サイログロブリンのヨウ素化は甲状腺ペルオキシダーゼに触媒されるが、この酵素は主に甲状腺濾胞のコロイド腔側の細胞膜で開口放出時に活性化される。ヨウ素化反応は濾胞細胞内腔で起こり、ヨウ化物の酸化で反応中間体を形成し、サイログロブリン中でモノヨードチロシンとジヨードチロシン残基を形成後、ヨードチロシン残基が重合して T_4 (二つのジヨードチロシン残基が重合) 又は T_3 (モノヨードチロシンとジヨードチロシン残基が重合) を形成する。

サイログロブリンは濾胞腔に貯蔵される。甲状腺が甲状腺ホルモンを生産して放出するよう刺激された時、ヨード化したサイログロブリンは濾胞上皮細胞内にコロイド腔側からエンドサイトーシスによって取り込まれ、このコロイド小胞がリソソームと融合する。リソソーム中のタンパク質分解酵素によってヨード化サイログロブリンを構成アミノ酸残基 (T_4 、 T_3 、モノヨードチロシン及びジヨードチロシン) に分解する。 T_4 及び T_3 は血漿中のキャリアタンパク質に結合して、血中へと放出される一方で、モノヨードチロシン及びジヨードチロシンは細胞内に貯留されて再利用される。甲状腺過剰刺激状態では、モノヨードチロシン、ジヨードチロシン及びヨウ化物が T_4 及び T_3 とともに甲状腺から血中に放出される可能性がある。ヨウ化物が豊富な状態下ではサイログロブリン中の $T_4 : T_3 =$ 約 15 : 1 であるが、ホルモン分泌比はそれより低く約 10:1 である。しかし、 T_4 及び T_3 生産のかなりの量が、一部のヨウ化物の利用可能性に依存する。ヨウ化物量が少ないことが結果的により低い $T_4 : T_3$ 合成比をもたらす (Taurog 1996)。

甲状腺ホルモン合成及び放出の主要なステップは下垂体からの TSH による刺激、甲状腺によるヨウ素取込み、サイログロブリンのヨウ素化、濾胞腔からのヨード化したサイログロブリンのエンドサイトーシス、甲状腺ホルモンを血中に放出するためのサイログロブリンのタンパク質分解である。甲状腺ホルモン合成はまた血清ヨウ化物濃度にも対応している。1 mg を超えるような高用量のヨウ化物に急性経口曝露されると、甲状腺におけるヨ-

ドクロニンの生産が阻害される。この影響は血中 TSH レベルに依存せず、Wolff-Chaikoff 効果によるものとされている (Wolff and Chaikoff 1948)。この影響は一時的なもので、高用量のヨウ化物に反復曝露された際には、甲状腺は Wolff-Chaikoff 効果を脱出しホルモン合成は通常レベルまで回復する (Wolff et al. 1949)。Wolff-Chaikoff 効果のメカニズムには、ヨウ化物輸送及びヨウ素化反応両方の阻害が関与し、ヨウ化物とヨウ素化代謝中間物により仲介される sodium/iodine symporter (NIS) 及び甲状腺ペルオキシダーゼの発現阻害を介している可能性がある (Eng et al. 1999, Spitzweg et al. 1999, Uyttersprot et al. 1997)。

甲状腺の外で起こるヨウ素代謝の主要経路は T_4 及び T_3 の異化反応が含まれ、脱ヨード化反応、チロニンの結合開裂、チロニン側鎖の酸化的脱アミノ反応及び脱カルボキシル化及びグルクロン酸及び硫酸塩とチロニンのフェノール性ヒドロキシル基の抱合が含まれる。 T_4 から T_3 へのヨウ素脱離反応は末梢 T_3 の主要な生成経路であるが、 T_3 はホルモンとしての効力が T_4 より高く、同時に 3,3',5-triiodo-L-thyronine (リバース T_3 (rT_3)) を産生し、ヒトにおける総 T_4 代謝回転の約 80% を占める (Engler and Burger 1984, Visser 1990)。末梢での T_3 産生は主に肝臓と腎臓で行われる。しかし、作用部位組織における T_4 からの T_3 産生が下垂体及び脳における T_3 の重要な源と考えられている。また、ヨードチロニン脱ヨウ素酵素は T_4 及び T_3 の不活化を触媒する。脱ヨウ素酵素の活性は、 T_3 、 T_4 及び T_4 の不活性脱ヨウ素化生成物である rT_3 を介して行われるフィードバックの調節下にある (Darras et al. 1999, Peeters et al. 2001)。 T_4 及び T_3 の脱ヨウ素化は、また、甲状腺ホルモンを不活性化する働きも示す。脱ヨウ素化反応で放出されたヨウ化物は、甲状腺に取り込まれるか尿中に排泄される。脱ヨウ素化はセレン含有性脱ヨウ素化酵素によって触媒される。

ヨードチロニンのアラニン側鎖における酸化的脱アミノ反応と脱炭酸反応は、 T_4 及び T_3 代謝回転のそれぞれ約 2 及び 14% を占める (Braverman et al. 1970, Gavin et al. 1980, Pittman et al. 1980, Visser 1990)。この反応を触媒する酵素はあまり特徴付けられていない。ラット腎臓及び脳のホモジネートにおいて活性が示されており、代謝産物は、腎臓、肝臓及び骨格筋を含む様々な組織中で認められている (Engler and Burger 1984)。側鎖の脱アミノ反応と脱炭酸反応生成物、ヨードチロニンの酢酸類似体は、脱ヨウ素化を受けてグルクロン酸及び硫酸に抱合される (Engler and Burger 1984, Green and Ingbar 1961, Pittman et al. 1972, Nagata and Yamazoe 2000)。

ヨードチロニンのフェノール基の硫酸抱合は主に肝臓で起こる。ヒトでは、肝臓における反応はフェノール性アリアル硫酸転移酵素によって触媒される (Young 2000)。硫酸化された生成物は脱ヨウ素化される。通常の条件下では甲状腺ホルモンの副次的な代謝物であるが、I 型脱ヨウ素酵素が阻害された場合 (例; プロピルチオ尿素処理) は、硫酸化経路がより重要になる (Visser 1994)。

ヨードチロニンのフェノール性ヒドロキシル基のグルクロニド抱合は肝臓で起こり、おそらく他の組織でも起こる。ヨードチロニンのグルクロニル抱合に関するグルクロニルトランスフェラーゼの特性はヒトにおいてはまだ決定されていない。しかし、ラットにおいては、ミクロソームビリルビン、p-ニトロフェノール及びアンドロステロンのウリジン二リン酸-グルクロニルトランスフェラーゼが活性を持つとされている (Visser et al. 1993)。経路の活性は、ベンゾピレン、フェノバルビタール、3-メチルコラントレン、ポリ塩化ビフェニル及び 2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシンを含む様々なミクロソーム誘導物質によって上昇する (Visser 1990)。

結合開裂もまたヨードチロニン代謝の主要でない経路である。しかし、高用量 T_4 を投与された患者又は重篤な細菌感染患者の血清におけるジヨードチロニンの観察結果が明らかにされている (Meinhold et al. 1981, 1987, 1991)。細菌感染時に大量に認められる貪食性白血球において結合開裂が起こると報告されている (Klebanoff and Green 1973)。

(4) 排泄

吸収されたヨウ素は主に尿中及び糞便中に排泄されるが、乳汁、呼気、汗及び涙にも排泄される (Cavalieri 1997)。尿中排泄は通常吸収されたヨウ素の 97% 超を占め、糞便中排泄は約 1~2% である (Hays 2001, Larsen et al. 1998)。吸収されたヨウ素の全身からの生物学的半減期は、健常成人男性においては約 31 日と考えられている (Hays 2001)。しかし、この半減期はかなり個体差があると思われる (Van Dilla and Fulwyler 1963)。

T_4 、 T_3 及び代謝物のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は胆汁中に分泌される。胆汁からの分泌は、外科的に胆のうを摘出された患者の胆汁サンプルの分析から推定されている。 T_4 及び代謝物の総分泌は、1 日当たりの T_4 代謝クリアランスの約 10~15% である (Langer et al. 1988, Myant 1956)。実験動物におけるヨードチロニン抱合体の胆汁分泌に関してはより多くの定量的な情報が入手できるが、これらのモデルはヒトにおける胆汁分泌のパターンや量を示していない可能性がある。ラットにおいては、 T_4 クリアランスの約 30% がグルクロン酸抱合体の胆汁分泌であり、硫酸抱合体は T_4 クリアランスの 5% を占める。一度分泌されると抱合体は小腸におけるヨードチロニンの再吸収とともに加水分解を受ける (Visser 1990)。

ヨウ化物はヒト乳汁中に分泌される (Dydek and Blue 1988, Hedrick et al. 1986, Lawes 1992, Morita et al. 1998, Robinson et al. 1994, Rubow et al. 1994, Spencer et al. 1986)。吸収されたヨウ化物のうち乳汁に分泌される割合は、甲状腺機能の状態とヨウ素取込みによって変化する。甲状腺機能低下状態の方が、亢進状態に比べて乳汁に分泌される割合が大きくなる。甲状腺機能低下状態においては臨床症例研究において、吸収されたヨウ化物の甲状腺への取込み及びヨードチロニンへの取込みが低下し、その結果、乳腺及び乳汁中の分布によって吸収されたヨウ化物のアベイラビリティがより上昇するいくつかの例が報告されている。トレーサーとして放射性ヨウ素 ($[^{123}\text{I}]\text{NaI}$) を授乳中に経口投与された

甲状腺機能亢進症の女性患者においては、5.5日間採集した乳汁中に投与量の約2.5%が分泌された (Morita et al. 1998)。分泌のピーク (総分泌量の48.5%) は、投与7時間後の最初の乳汁採取で認められた。経口投与量の約2.6%が乳汁中に分泌されるという同様の結果が、甲状腺機能亢進症患者において Hedrick ら (1986) により報告されている。対照的に、甲状腺機能低下症患者においては放射性ヨウ素 ($^{123}\text{I}[\text{NaI}]$) 経口投与量の25%が41時間で乳汁中に分泌される (Robinson et al. 1994)。山羊及び雌牛が取り込んだヨウ素の乳汁中分泌率は、取込み率が増加するにつれて減少する (Crout et al. 2000、Vandecasteele et al. 2000)。

ヨウ化物はヒト涙液中にも排泄される。成人患者 (甲状腺ホルモン補充療法を受けている甲状腺機能低下症患者) にトレーサーとして ^{123}I 放射性ヨウ素を投与したところ、4時間採取した涙液中に投与量の0.01%が回収された。涙液中ピーク活性は投与後1時間で認められ、活性は24時間にわたって涙液中に認められた (Bakheet et al. 1998)。

ヨウ化物はヒト唾液中に排泄される (Brown-Grant 1961、Mandel and Mandel 2003、Wolff 1983)。ヨウ化物の唾液中への分泌はヨウ素再循環の重要な経路である (Mandel and Mandel 2003)。ヨウ素排泄において唾液経路がどの程度定量的に寄与しているかは報告されていないが、おそらく最小限である (Brown-Grant 1961、Wolff 1983)。

相当量のヨウ化物がヨードチロニン (及びその代謝抱合体) の胆汁分泌以外のメカニズムで腸に排泄されると思われる。これを支持する科学的知見は、甲状腺機能の廃絶したヒトに放射性ヨウ素を投与し、大腸における放射性ヨウ素を観察した結果から得られた。甲状腺機能正常被験者において放射性ヨウ素の糞便中排泄を動態解析した結果も、ヨウ化物が血液から腸内へ直接排泄される経路を裏付けている (Hays 1993)。ネコ及びラットの動物実験から、ヒト大腸中排泄経路の可能性をさらに支持する結果が得られている (Hays et al. 1992、Pastan 1957)。

7. 実験動物等への影響

(1) 急性影響及び慢性影響

動物への急性及び慢性影響についての報告は見当たらなかった。

(2) 遺伝毒性

ヨウ素化合物の遺伝毒性については、*in vitro* 試験成績の報告があるが、*in vivo* 動物試験の報告は見当たらなかった。ヨウ化カリウム、 I_2 、及びポピドンヨード (0.1~10 mg/mL) は、マウスリンパ腫細胞株L5178Yにおいて変異原性を示さず、マウスBalb/c 3T3細胞において形質転換活性を示さなかった (Kessler et al. 1980、Merkle and Zeller 1979)。ヨウ化カリウム及び I_2 はショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験で、0.38 mg/mLの I_2 又は0.75 mg/mLのヨウ化カリウム溶液処理において、変異原性を示さなかった (Law 1938)。酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた復帰突然変異

(His⁺) 試験において、I₂は変異原性を示さなかった (Mehta and von Borstel 1982)。ヨウ素はフリーラジカル消去剤であり、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA104株において、過酸化水素で誘発された復帰突然変異を減少させることが報告されている (Han 1992)。

ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₃) は、細菌を用いたAmes試験、マウス骨髄小核試験又はシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験において変異原性を示さなかった (Eckhardt et al. 1982)。ヨウ素酸ナトリウムは放射線増感活性をもっており、細菌においてγ線誘発単鎖DNA切断数を増加させることが示されている (Myers and Chetty 1973)。

8. ヒトへの影響

(1) 急性影響

放射線に関連した死亡は、チェルノブイリ原子力発電所事故の際の現場の救急救命士で記録されたが、これらの死亡原因は、放射性ヨウ素ではなく、溶融した燃料エリアでのγ線への被ばくと関連していた (ATSDR 2004a)。

(2) 慢性影響

①医療目的の¹³¹I放射線被ばく

a. 甲状腺機能亢進症に対する投与

放射性ヨウ素は甲状腺に対して細胞毒性があり、甲状腺で吸収された実効線量が25 Gyを超えると甲状腺機能不全を生じる。約100~300 Gyの甲状腺線量により、完全に甲状腺機能を廃絶することができる (Maxon and Saenger 2000)。甲状腺機能亢進症又は甲状腺中毒症の治療には、細胞傷害性の線量の¹³¹Iが用いられる。投与される放射活性は370~1,110 MBqが典型的な範囲である。185~555 MBqの投与は甲状腺に対して約50~100 Gyの放射線被ばくをもたらす (Cooper 2000)。現在の放射性ヨウ素の診断利用ではより少ない被ばく量のものが含まれており、典型的な使用例では4~15 MBqの¹²³I、又は0.2~0.4 MBqの¹³¹Iである。これらの曝露は、¹²³I及び¹³¹Iとしてそれぞれ約10~50 mGy及び60~130 mGyの甲状腺線量に相当する (McDougall and Cavalieri 2000)。しかしながら、歴史的に診断には高い線量が用いられていた (Dickman et al. 2003、Hall et al. 1996a)。

副甲状腺機能不全の症例が0.15~1.1 GBqの¹³¹I被ばくで報告されている (Better et al. 1969、Burch and Posillico 1983、Eipe et al. 1968、Esselstyn et al. 1982、Fjälling et al. 1983、Freeman et al. 1969、Glazebrook 1987、Jialal et al. 1980、Rosen et al. 1984)。臨床のフォローアップ研究では1951~1960年に甲状腺機能亢進症で¹³¹I治療を受けた患者125名(女性106名、男性19名)について血清中カルシウムの状態が評価された。追跡調査は¹³¹I曝露後16~26年間(平均21年)にわたって行われた (Fjälling et al. 1983)。年齢及び性別を一致させた頭部又は頸部に対する被ばく歴のない健康な被験者のグループが対照群とされた。¹³¹I被ばくは75~1,400 MBqの範囲であった。これ

は副甲状腺が甲状腺表面から0.2 cmにある被験者では2~5 Gyの副甲状腺吸収線量に相当し、副甲状腺が甲状腺の表面にある被験者では3~7.5 Gyに相当する。患者2名と対照群の被験者2名で高カルシウム血症が見つかり、副甲状腺機能亢進症と確認された(確認のための正確な根拠は報告されていない)。この患者2名の¹³¹I被ばく量は、それぞれ140及び450 MBqであった。

ヒトに対する放射性ヨウ素の経口曝露の免疫学的影響に関する知見として、甲状腺自己免疫に関連するものがある。

放射線甲状腺切除治療のための¹³¹I被ばく後、自己免疫性甲状腺機能亢進症の症例が報告された。3例について、甲状腺機能亢進症患者で非中毒性甲状腺腫による気管圧迫の低減のために、¹³¹I(1.5~3.2 GBq)の経口治療を受けたところ、3~6か月後にTSH受容体に対する血清抗体が発現した(Huysmans et al. 1997)。¹³¹I治療前には、患者から甲状腺刺激ホルモン抗体は検出されず、甲状腺機能は正常であった。

甲状腺疾患に対する放射性ヨウ素治療と、がん罹患率及び死亡率との関連を精査した研究がある。Ronら(1998)の研究は、特に¹³¹Iのみを投与された患者におけるがんの転帰について評価し、他の治療又は¹³¹Iと他の治療の併用療法を受けた患者と区別している。Ronら(1998)は、後ろ向きコホート研究で、米国の25病院及び英国の1病院における甲状腺機能亢進症(91%がグレーブス病、8%が中毒性結節性甲状腺腫)の患者35,593例(79%女性、平均年齢46歳、20歳以下3%)を対象に、がん死亡率について調査した(Ron et al. 1998)。平均投与放射線量は385 MBq(5~95%tile:111~999 MBq)であった。グレーブス病治療における平均投与放射線量は370 MBq、中毒性結節性甲状腺腫治療における平均投与放射線量は629 MBqであった。登録時期(1946~1964年)における最初の来院時から、患者死亡又は1990年末までの期間に発生したがんについて解析した。がん死亡の推定数は1958~1985年における米国の死亡率に基づくものである。患者は治療カテゴリーによって分類し、¹³¹I単独療法を受けた患者、抗甲状腺薬又は外科的処置単独療法又はそれらと¹³¹Iの併用療法を受けた患者を区別した。標準化死亡比(SMR)は治療(¹³¹I、手術、抗甲状腺薬又は併用療法)ごとに算出した。この研究手法により、他の治療の影響と無関係に、¹³¹I被ばくとがん転帰との関連影響を評価することができる。その結果、2,960例のがん死亡が特定され、そのうちの29例が甲状腺がんであった。¹³¹I単独療法を受けた患者においては、甲状腺がんに対するSMRが有意に上昇していた(4.91(信頼区間(CI):2.45-8.79))が、その他のがん又はすべてのがんに対しては変化を認めなかった。¹³¹I単独療法又は¹³¹I併用療法を受けた患者(¹³¹I投与群)においても、甲状腺がんに対するSMRだけが有意に上昇していた(3.94(CI:2.52-5.86))。¹³¹I投与群をがんの潜在期間別(1~4年、5~9年、10年以上)に分類すると、甲状腺がんに対するSMRは治療後1~4年の群で最も高くなる(12.3(CI:6.38-21.61))が、10年以上の群においても依然として有意な上昇が認められる(2.78(CI:1.38-4.97))。各患者の特異的な臓器における放射線量は、ICRP(1988)の投与放射能と線量測定を表に基づいて算出した。甲状腺における線量は50~70 Gyであった。

^{131}I 投与放射線量（甲状腺線量の代用として）によって分類すると、 ^{131}I 投与群における甲状腺がんの SMR は被ばく線量の増加に伴って上昇し、甲状腺がんの死亡率に線量効果の可能性が示唆された。SMR は $5.6 \times 10^8 \text{ Bq}$ 以上の群 (7.05 (CI : 3.05-13.95)) 及び中毒性結節性甲状腺腫治療群 (18.88 (CI : 7.58-38.98)) において最も高くなった。他の組織のがん SMR も ^{131}I 投与群において有意に上昇していた（結腸直腸がん：治療後 1~4 年 (1.42 (CI : 1.04-1.90))、肺がん：治療後 1~4 年 (1.49 (CI : 1.01-2.12)) 及び 5~9 年 (1.41 (CI : 1.02-1.89))、非慢性リンパ性白血病 (非 CLL)：治療後 5~9 年 (2.10 (CI : 1.14-3.52))。しかし、 ^{131}I 以外の治療群において甲状腺外組織（口腔、肺、胸部及び脳を含む）のがんの SMR 上昇が認められたことによって、がん死亡率に対する ^{131}I の潜在的寄与という観点から上記所見を解釈することは難しくなる。この研究の結果から、甲状腺機能亢進症治療として ^{131}I 高線量被ばくすることは、全がん死亡率を上昇させないことが示唆されたが、甲状腺がんの死亡率は上昇したようであった。治療前の時点では診断未確定であった甲状腺がんの潜在的影響がこういった患者に存在することによって、甲状腺がん死亡率に対する影響の解釈が複雑になってしまう。 ^{131}I 治療後最初の 1~4 年で甲状腺がん死亡リスクが明らかに超過していることから、放射線誘発がん死亡の潜在期間が著しく短く、また他の要因が転帰に寄与している可能性があることが示唆された。この研究における他の不確実性として、甲状腺における吸収線量の代わりに投与量 (mCi) を使用していることが挙げられる。甲状腺機能亢進症患者における投与放射線量と甲状腺線量との関係は、甲状腺サイズやヨウ化物輸送活性において疾患によるばらつきがあることから複雑になることがある。また、投与放射線量は甲状腺機能亢進症の最初の重篤度と共に変化する可能性がある。最高用量の放射線量を受けた患者においては、疾患も重篤である傾向が認められる。疾患の重篤度もがん死亡率とは無関係に変化する可能性がある (ATSDR 2004a)。

スウェーデンにおいて後ろ向きコホート研究が実施され、グレーブス病 (51%) 又は中毒性結節性甲状腺腫 (42%) 治療で ^{131}I 療法を受けた患者 10,552 例 (85% 女性、年齢 13~74 歳) を対象に、がん発生率が調査された (Holm et al. 1991)。平均投与放射線量は 506 MBq であった。しかし、これは治療目的によってばらつきが大きく、グレーブス病では 360 MBq、中毒性結節性甲状腺腫では 700 MBq であった。被験者における投与放射能の分布は、30%が 220 MBq 未満 (平均 150 MBq)、38%が 221~480 MBq (平均 315 MBq)、32%が 480 MBq (平均 1,063 MBq) であった。治療後 1 年 (又は 1958 年以降) から患者死亡又は 1985 年末までに発生したがんについて解析した。がん推定数は 1958~1985 年におけるスウェーデンがん登録に基づくものである。標準化罹患比 (SIR) は肺がん (1.32 (CI : 1.07-1.59)) 及び腎臓がん (1.39 (CI : 1.07-1.76)) で有意に上昇していた。中毒性結節性甲状腺腫患者においても、平均でグレーブス病患者の 2 倍の線量を受けているが、肺がんの SIR が有意に上昇していた (2.14 (CI : 1.20-3.52))。10 年生存者においては、胃 (1.33 (CI : 1.01-1.71))、腎臓 (1.51 (CI : 1.06-2.08)) 及び脳 (1.63 (CI : 1.10-2.32)) の SIR が有意に上昇していた。各患者の特異的な臓器における放射線量は、ICRP (1988) の投与放射能と線量測定を表に基づい

て算出した。各組織における推定平均吸収線量は、甲状腺で 10^5 mGy 超、胃で 250 mGy、肺で 70 mGy、腎臓で 50 mGy、肝臓で 50 mGy であり、脳は報告がなかった。放射線量において有意な傾向は認められなかった。特に、甲状腺がんの SIR で有意な上昇を認めなかった (SIR 1.29 (0.76-2.03))。甲状腺疾患に対し ^{131}I 以外の治療 (抗甲状腺薬 14%、手術 3% 及び甲状腺ホルモン補充療法 2%) を受けた患者もいた。がん死亡率は同じコホートを用いて調査した (Hall et al. 1992)。SMR は 1958~1985 年におけるスウェーデン死因登録に基づいて算出した。 ^{131}I 被ばく開始日から 10 年以上追跡した患者における SMR は有意に上昇しており、全がん (1.14 (CI: 1.04-1.24))、消化管がん (1.28 (CI: 1.16-1.45)) 及び呼吸器がん (1.31 (CI: 1.01-1.66)) であった。また、最初の 1 年間で、甲状腺がんの SMR も有意に上昇していた (11.45 (CI: 2.8-33.72))。甲状腺がんの SMR が 480 MBq 超の曝露群では 221 MBq 未満の曝露群に比べて約 4 倍高かったにもかかわらず、放射線量において有意な傾向は認められなかった。この研究の結果から、甲状腺機能亢進症治療で高線量の ^{131}I 被ばくを受けるとがんリスクが上昇することが示唆されたが、がんリスク上昇に対する ^{131}I の寄与という観点からこの結果を解釈する際に、いくつかの不確定要素が解釈を複雑なものにしている。この不確定要素とは、がん発生率又は死亡率上昇に線量依存の傾向が認められないことや、この研究では定量化していない ^{131}I 以外の治療法ががん発生率又は死亡率に寄与している可能性等である。外科的治療や抗甲状腺薬が、甲状腺機能亢進症患者におけるがんリスク要因と思われる (Ron et al. 1998)。

英国ウェストミッドランド州において 1950~1991 年に後ろ向きコホート研究が実施され、甲状腺機能亢進症治療を受けた患者 7,417 例 (83% 女性、平均年齢、57 歳 \pm 13、SD) を対象に、がん罹患率及び死亡率が調査された。平均投与放射線量は 308 MBq であり、220 MB 未満が 49%、481 MBq 超が 17% であった。追跡期間は 1 年 (74%) から 20 年間 (18%) であった。イングランド及びウェールズにおけるがん死亡推定数は国際がん研究機関 (IARC) 及び WHO のデータに基づいて算出した。SIR は全がんタイプで 0.83 (CI: 0.77-0.90)、甲状腺がんが 3.25 (CI: 1.69-6.25) 及び小腸がんが 7.03 (CI: 3.16-15.66) であった。膀胱がん及び子宮がんにおいて、累積被ばく線量とがん発生率上昇に有意な正の相関が認められたが、一方、これらのがんの SIR 及び SMR は有意に 1 より大きくはならなかった。この研究の結果から、Hall ら (1992) 及び Ron ら (1998) の研究結果と一致して、甲状腺機能亢進症治療で高線量の ^{131}I 被ばくを受けるとがんリスクが上昇することが示唆された (Franklyn et al. 1999)。

1946~1964 年に甲状腺機能亢進症治療として ^{131}I による治療を受けた女性患者 1,762 例を対象に、がん罹患率及び死亡率が追跡調査された (Goldman et al. 1988)。追跡期間は 17 年間であった。SMR 及び SIR は、米国及びマサチューセッツの人口における年齢、暦年、性別、人種特異的罹患率及び死亡率に基づいて算出した。コホートは治療カテゴリー (甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 単独療法又は ^{131}I 併用療法) に従って分類した。 ^{131}I 単独療法群における SIR は、いずれのがんの種類又はグループにおいても

有意な上昇を認めなかった。¹³¹I 単独療法群における SMR は、すべての原因のがんにおいて有意な上昇を認めた (SMR : 1.2 (CI : 1.1-1.4) 10 例)。放射線量に応じた有意な傾向は認められなかった。線量の幅は 4~370 MBq 超であった。Ron ら (1998) の研究と同様に、¹³¹I 単独療法群におけるがん死亡リスクが評価されているが、Goldman ら (1988) の研究においてはかなり規模が小さく、Ron ら (1998) の研究結果と比較することは困難である。Ron ら (1998) の研究と同様に、Goldman ら (1988) の試験においても、¹³¹I 以外の治療を受けた患者におけるがん死亡率の上昇が認められた (ATSDR 2004a)。

b. 甲状腺がんに対する投与

放射性ヨウ素曝露による主要な全身作用は甲状腺に対するものである。しかしながら、甲状腺がんの切除治療に用いられるような比較的高線量の放射性ヨウ素に曝露した後、唾液腺の炎症を含む、その他の全身作用が観察されている。

甲状腺がんの除去治療における ¹³¹I の経口曝露に続いて、精巣機能の低下が発生する臨床例が報告されてきた (Ahmed and Shalet 1985、Handelsman and Turtle 1983、Pacini et al. 1994)。精子数低下、無精子症、卵胞刺激ホルモン (FSH) の血清濃度の増加を含む影響が 2 年間以上継続して追跡調査された。放射性ヨウ素の曝露は 1.8~20 GBq の範囲であった。甲状腺がん治療で ¹³¹I 照射を受けた 103 名の患者の調査で、治療後 10~243 か月 (平均 94 か月) 検査された数名の患者で精子数の低下と血清 FSH 濃度の上昇が認められた (Pacini et al. 1994)。放射性ヨウ素の曝露は 1.1~49.4 GBq の範囲で、平均曝露は 6.2 GBq であった。

Wichers ら (2000) は 25 名の甲状腺がん患者について ¹³¹I 照射治療の前後で精巣の内分泌機能を検査した。平均蓄積曝露は 9.8 GBq であった。FSH、黄体形成ホルモン (LH)、インヒビン B 及びテストステロンの血清濃度は曝露前のレベルと有意に異なっていた。曝露後 3~6 か月のピーク応答と曝露後 18 か月内での曝露前レベルへの回帰について、FSH の増加 (300%) と LH の増加 (100%) 及びインヒビン B 濃度の減少 (88%) は似た時間的パターンを示した。FSH のピークレベル (21 IU/L) は正常範囲 (1.8~9.2 IU/L) の上限を超え、インヒビン B の最低曝露後レベル (22 pg/mL) は正常範囲 (75~350 pg/mL) の下限を下回った。LH の血清濃度は正常範囲 (1.6~9.2 IU/L) の範囲内であった。テストステロンの血清濃度は曝露後 12 及び 18 か月で、曝露前レベルより有意に高かった (50%)。しかしながら、濃度は正常範囲 (10.4~34.7 nmol/L) 内であった。これらの結果は ¹³¹I の高レベルの曝露が精巣の内分泌機能に影響を及ぼす可能性を示唆する。この調査の大きな欠点は、対照群となる甲状腺摘出を行ったが ¹³¹I の曝露を受けていない患者の観察が行われていないことである。

甲状腺がん治療のために妊娠中に高線量の ¹³¹I に母体を曝露した後、先天性甲状腺機能低下症が生じたという臨床症例が報告されている (Green et al. 1971、Hamill et al.

1961、Jafek et al. 1974、Russell et al. 1957)。しかし、妊娠中の母親の複雑な臨床像と薬物療法は、放射性ヨウ素曝露と新生児の臨床成績との直接的関係を、極めて不確かなものとしている。これらの症例における曝露量は0.4~2.8 GBqであった。もし胎児の甲状腺がヨウ素の取込みを開始する妊娠約12週以降に母体が除去線量の¹³¹Iを投与されると、胎児及び新生児の甲状腺に対する影響が予想される(ATSDR 2004a)。

妊娠前2~10年(平均5.3年)の間に甲状腺がん除去治療のために¹³¹I照射した患者について、70妊娠例における転帰の臨床調査が行われ、2例のみ自然流産が示された(Casara et al. 1993)。これらの患者からの73名の乳児のうち、1名はファロー四徴症(tetrology of Fallot's)(肺動脈狭窄、心室中隔欠損、右心室肥大、大動脈騎乗)と診断された。また、2名は低出生体重で産まれたが、その後いずれの乳児も適正成長率を示した。母親の¹³¹I曝露量は1.85~16.55 GBqの範囲で、平均曝露量は4.40 GBqであった。母親の生殖腺照射線量は110~200 mGyであった。同様の調査が受胎前の1~60か月(平均16.5か月)に¹³¹I照射された37名の患者で報告されている。曝露量は1.1~13.1 GBqの範囲で、平均曝露量は3.67 GBqであった(Lin et al. 1998)。

58名の妊娠で、8例の自然流産と2例の切迫流産が報告された。¹³¹I照射を受けた患者の新生児の出生体重は、¹³¹I照射を受けておらず甲状腺がんの患者でなく、妊娠年齢をマッチさせた対照群の新生児との間に違いはみられなかった。甲状腺がん治療で¹³¹I照射を受けた女性の妊娠転帰に関する遡及的再検討では、32名の患者の妊娠67例のうち、3例の自然流産と4例の早期分娩が見つかった(Smith et al. 1994)。また、妊娠を試みた35名のうち2名に不妊が認められた。2名の乳児は、母親が¹³¹I治療を受けてから1年以内に産まれており、どちらも先天性異常で死亡した(1名では重篤な副甲状腺機能低下と甲状腺機能低下がみられ、もう1名では心奇形を伴うダウン症候群)。¹³¹I曝露範囲は2.8~9.2 GBq、平均曝露量は5.5 GBqであった。

Goh (1981) は、妊娠6週の期間に3.7 GBqの¹³¹I照射を受けた母親から産まれた乳児が、神経性の後遺症として8か月目に重度の甲状腺機能低下症を発症した例を報告した。

最近の研究結果としては、Bhattiら(2010)が、1970~1986年に放射線治療(¹³¹Iに限らない)を受けた小児がん患者(5年生存者)12,547名のコホートを2005年まで追跡し、甲状腺がん119件(病理診断による)を確認した。性、がん種、到達年齢、曝露時の年齢、曝露からの時間、化学療法の有無を調整したところ、20 Gyでの相対リスク(RR)は14.6(CI: 6.8-31.5)であった。

de Gonzalezら(2011)は、Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)がん登録で放射線治療対象がんになった20歳以上の患者(5年生存者)647,672名を対象にコホート研究を実施し、追跡期間中央値12年(5~34年)で二度目のがん(固形がん)リスクを検討した。同じ臓器での二度目のがんを除き、60,271(9%)が二度目の固形がん罹患していた。放射線治療を受けなかった群に対する受けた群のRRは、眼及び眼窩のがんの1.08(CI: 0.79-1.46)から精巣がんの1.43(CI: 1.13-1.84)までであ

った。甲状腺がんの放射線治療後の第二のがんの絶対リスク (AR) は7% (CI: 1-13) と推定された。

1950~1990年に甲状腺がん治療として¹³¹Iによる治療を受けた患者1,771例(21%男性)を対象に、がん罹患率及び死亡率が追跡調査された(de Vathaire et al. 1997)。追跡期間は10年間であった。過剰相対リスク(ERR)は、性別、治療時の年齢、投与¹³¹Iの累積放射線量を変数として、線形モデルを使用することでモデル化した(二次モデルも検討された)。平均投与¹³¹I線量は7.2 GBq (3.8~57.6 GBq)であり、骨髄における平均放射線量0.34 Sv (0.13~2.8 Sv)と対応していた。対照群として1~0.19 GBqの¹³¹Iを受けた患者のがん転帰を用いると、結腸又は直腸がんのERRは投与放射線量が増加するにつれて上昇した。3.7~7.5 GBq超群におけるERRは4.0 (90%CI: 1.3-12.2)であり、7.5 GBq超投与群におけるERRは4.9 (90%CI: 1.2-18.5)であった。この研究は比較的小さいサイズの研究であるが、より大きなサイズのRonら(1998)の研究結果において、甲状腺機能亢進症治療で低線量の¹³¹I(平均385 MBq)を投与された患者において結腸又は直腸がんのSMRが上昇したという結果を支持するものであった。

c. 診断的投与

Hallら(1996a)の研究では、1952~1977年に診断レベルの¹³¹Iに被ばくし、甲状腺診断の結果が正常であった女性1,005名の甲状腺小結節形成について評価を行った。被験者は1991~1992年に甲状腺小結節の触診により検討された。対照群は¹³¹I被ばく又は甲状腺疾患の前病歴のないマンモグラフィ検診クリニックに通院していた女性248名から構成された。投与された¹³¹I活性の平均値は0.95 MBqであった。甲状腺で吸収された放射線量は、投与放射能とICRP(1988)の線量測定表に基づいて算出された。平均線量は0.54 Gy (10~90%tile 0.02~1.45 Gy)であった。甲状腺小結節が曝露女性1,005名中107名(10.6%)と非曝露女性248名中29名(11.7%)で見つかった。¹³¹Iに曝露した女性に甲状腺結節ができるRRは0.9 (95%CI: 0.6-1.4)であり、統計学的有意差はなかった。線形二次過剰相対リスクモデルは、甲状腺小結節の統計学的に有意な線量傾向を明らかにした(ERR 0.9/Gy)。Hallら(1996a)は甲状腺結節に有意な相対リスクがなかった理由として、非曝露群が自己選択(例:被験者は自発的にマンモグラフィ検診を受けた)であるため、放射性ヨウ素に曝露した女性群と比較するための適切な非曝露群ではなかったかもしれないと述べている。

スウェーデンにおいて後ろ向きコホート研究が実施され、1950~1969年に甲状腺疾患診断のために¹³¹I投与を受けた患者34,104例(80%女性、1~75歳)を対象に、甲状腺がん発生率が調査された。追跡期間は1958~1990年であった(Hall et al. 1996b)。投与時に20歳未満であった患者は2,408例(7%)、10歳未満であった患者は316例(1%)であった。甲状腺がん疑いで診断検査を実施されたのは10,785例(32%)、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症又はその他の理由で実施されたのは23,319例(68%)であった。追跡期間は治療後5~39年間で、診断検査実施後5年以内に発見された甲状腺がん

は診断時に既に存在していた可能性があることから除外した。平均投与総放射線量は甲状腺腫瘍疑い患者で 2.4 MBq 及び他の患者で 1.6 MBq であった。各患者における甲状腺への放射線量は、ICRP (1988) の投与放射能と線量測定の表に基づいて算出した。甲状腺腫瘍疑い患者における平均吸収線量は 1.3 Gy、その他の患者では 0.8 Gy であった。性別、年齢及び暦年で調整したがん発生率に基づいて SIR を算出したが、そのがん発生率はスウェーデンがん登録に基づいたものである。研究期間中に 67 例の甲状腺腫瘍が特定され、そのうち 42 例 (63%) が甲状腺腫瘍疑いで ^{131}I 投与を受けた患者で認められた。SIR は後者の群で有意に上昇したが (2.86 (CI: 2.06-3.86))、その他の甲状腺疾患疑い患者においては認められなかった。どの群においても甲状腺がんの有意な線量相関は認められず、がんが ^{131}I 投与以前から存在していた可能性がある。

甲状腺以外の臓器におけるがん発生率が Hall ら (1996b) と同じコホートを用いて調査された (Holm et al. 1989)。その当時、コホートは 35,074 例の患者からなり、31% が甲状腺腫瘍疑い、42% が甲状腺機能亢進症疑い、16% が甲状腺機能低下症疑い及び 8% がその他の理由で ^{131}I 診断的投与を受けていた (3% の患者は診断方法の根拠を決定できなかった)。平均総投与放射線量は 1.9 MBq (0.04~36 MBq) であり、甲状腺腫瘍疑い患者では 2.6 MBq、甲状腺機能亢進症疑い患者では 1.8 MBq、その他の理由の診断目的患者では 1.5 MBq であった。甲状腺以外の内分泌器官における SIR (1.93 (1.62-2.29)) が有意に上昇しており、リンパ腫 (1.24 (1.03-1.48)) 及び白血病 (1.34 (1.11-1.60)) も有意に上昇していた。神経系のがんの SIR は 1.19 (1.00-1.41) であった。甲状腺がんの SIR は追跡期間 5~9 年でのみ有意に上昇していた。有意な線量相関は認められなかった。この研究においては、Hall ら (1996b) の研究とは異なり、診断検査の目的に関係なく全患者で SIR が測定されており、甲状腺がん疑いで ^{131}I 投与を受けた患者も含まれている。

ドイツにおいてコホートサイズがより小さい後ろ向きコホート研究が実施され、甲状腺疾患診断のために ^{131}I 投与を受けた 18 歳未満の患者 789 例 (74% 女性) 及び放射性ヨウ素を含まない甲状腺診断を受けた患者 1,118 例 (68% 女性) を対象に、甲状腺がん発生率を比較した (Hahn et al. 2001)。投与群が診断検査を受けたのは 1958~1978 年、対照群は 1959~1978 年であった。投与群における初期診断は、結節性甲状腺腫 385 例 (49%)、甲状腺疾患のエビデンスなし 327 例 (29%)、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及びその他 199 例 (25%) であった。頭部、頸部又は甲状腺がんにより外部放射療法を受けた既往歴がある患者は除外した。追跡期間 (1989~1997 年) は治療群で 13~33 年間、対照群で 9~33 年間であった。投与群における総 ^{131}I 投与線量の中央値は 0.9 MBq であった。各患者における甲状腺への放射線量は、ICRP (1988) の投与放射能と線量測定表に基づいて算出された。平均吸収線量は 1.0 Gy であった。しかし、この値は診断時の年齢によって変動し、0.6~1.2 Gy の幅であった。性別、年齢及び日付で調整したがん発生率に基づいて SIR を算出したが、そのがん発生率は 1980~1989 年のドイツ民主共和国がん登録に基づいたものである。研究期間中に、投与群で 3 例及び対照群で 2 例

の甲状腺がんが特定された。SIR は投与群で 5.3 (CI : 0.5-15.1)、対照群で 5.3 (CI : 1.1-15.3) であった。RR (対照群と比較した投与群) は 0.9 (CI : 0.1-5.1) であった。甲状腺がんのリスクは診断時に使用されるレベルの ^{131}I 被ばくとは有意には関連していなかった。これらの所見で解釈が難しい点は、発生率が非常に低い点である (1,058 例中 3 例、0.28%; 投与群 795 例中 2 例、0.25%) (ATSDR 2004a)。

1946~1967 年に ^{131}I 診断的投与を受けた小児及び 20 歳未満の若年者における甲状腺の転帰について前向きコホート研究が実施された (Hamilton et al. 1987)。対象者は、 ^{131}I の診断的投与を受けた被験者 3,503 例、対照群として ^{131}I 非投与で年齢、性別、診断検査を受けた日付をマッチさせた被験者 2,495 例及び 1,070 組の兄弟であった。追跡期間は登録時から 1986 年までであった。対象者は質問票を用いて研究期間中における甲状腺及び頸部の手術歴を特定し、病理学的報告と標本を回収して病理学者により再検討した。投与群の各対象者における甲状腺への線量は、報告された投与放射線量、甲状腺取込み割合及び公表されている甲状腺成長表から推定した甲状腺重量に基づいて算出した。総投与線量の中央値は 0.2~0.4 Gy (95%tile 2~3 Gy) であった。回答率は 63% であった。34 例の手術が報告され、うち 19 例は登録時に甲状腺疾患が全く診断されなかった患者であった。うち 16 例は甲状腺がんと確定診断された。10 例は良性でそのうち 8 例が投与群、6 例が悪性腫瘍でそのうち 5 例が投与群であった。この結果は ^{131}I 曝露が甲状腺がん発生率に影響を与える可能性を示唆するものであるが、投与群と対照群との差は統計学的に有意ではなかった。Shore (1992) は Hamilton ら (1987) の研究結果をレビューし、Hamilton ら (1987) の研究における投与群と非投与群を比較に基づいて、本研究条件下での甲状腺がんの RR を 2.9 (90%CI : 0.6-15) と算出した。SEER の 1973~1981 年におけるがんのデータ (米国保険社会福祉庁 (DHHS) 1985) に基づくと、Hamilton ら (1987) の研究で推定される甲状腺がんは 3.7 例であるが、診断検査後 5 年以上の期間で認められたのは 4 例であり (Hamilton ら (1987) の試験では、うち 1 例が 2 年の潜伏期間で発生したと報告している)、Shore (1992) によれば SIR は 1.1 (95% CI : 0.3-2.6) である。

Hall ら (1996b) と同じコホートにおいて次の追跡調査が実施され、追跡期間が Hall ら (1996b) の報告からさらに 8 年間追加された。これには ^{131}I 診断的投与後早ければ 2 年で診断された甲状腺がんが含まれ、追跡期間は 2~47 年間であった (Dickman et al. 2003)。 ^{131}I 投与前に頸部に X 線照射を受けた患者 1,767 例も含まれ、甲状腺がん発生率に対する外部放射線の影響について調査した。 ^{131}I 投与前に頸部に X 線照射を受けていない患者及び甲状腺がん疑いで ^{131}I 診断的投与を受けたのではない患者においては、甲状腺がんの SIR は 0.91 (CI : 0.64-1.26) であり、この群における甲状腺の推定線量は 0.94 Gy であった。しかし、 ^{131}I 投与前に頸部に X 線照射を受けた患者における SIR は、9.8 (CI : 6.3-14.6) であった。この結果から、このコホートにおける前回の所見 (Hall et al. 1996b)、すなわち ^{131}I 診断的投与による甲状腺への放射線量は、甲状腺がんの超過リスクと関連していないという結果が支持された。この研究から、X 線照射がコントロー

ルされない場合は、X線照射が¹³¹I投与患者のがん転帰研究において複雑な結果を生み出す重要な変数であることが示された。

d. その他

大量の放射性ヨウ素の胎児への曝露は、甲状腺機能低下状態が出生後にホルモン補充療法等により回復しない場合、甲状腺組織切除と同様に脳や神経筋の発達遅延をもたらす可能性がある。例として、母親が妊娠6週目の時に¹³¹Iを3.7 GBq受けた乳児の生後8か月齢の時に、神経性の後遺症として重度の甲状腺機能低下症を発症した症例がある(Goh 1981)。

Ronら(1995)の研究では、医療被ばくを含む外部被ばくのコホート研究(¹³¹Iに限定しない)から子どもの甲状腺がんリスクについてプール解析が試みられている。5コホート(原爆、白癬治療、二つの扁桃腺肥大治療、胸腺肥大)の15歳未満で外部被ばく(0.10~60超 Gy)した子ども(被ばく時平均年齢2.5歳)のプール解析では、約120,000名(被ばく群約58,000名、非被ばく群約61,000名)の3,000,000人年から甲状腺がん700例のデータを得た。結果は、ERR/Gy: 7.7 (CI: 2.1-28.7)、過剰絶対リスク(EAR)(10,000人年/Gy): 4.4 (CI: 1.9-10.1)、1 GyでのARは88%であった。被ばく線量が0.10 Gyから甲状腺がんリスクとの相関が直線的にみられた。被ばく当時の年齢が低いほどリスクが高く、20歳以降では明らかなリスクは認められない。被ばくから30年以降はERRが減るが、40年時点でもまだ幾分かは認められていた。米国電離放射線の生物影響に関する委員会(BEIR) VII(2006)では、この研究を参照し、男性のモデルERR/Gy = $0.53 \exp[-0.083(e-30)]$ 、女性のモデルERR/Gy = $1.05 \exp[-0.083(e-30)]$ (e = 被ばく時の年齢)という低線量被ばくによるがんリスクモデルを提案している。

②チェルノブイリ原子力発電所事故

チェルノブイリ原子力発電所事故後の甲状腺がん(又は他のがんや原因)に関連した死亡についての研究が続けられている。一般に、放射線誘発性甲状腺がんは乳頭がんである傾向があり、これらのタイプの腫瘍は非致死性の傾向がある(30年死亡率は大人で約8%と推定された)(Mazafafferri and Jhiang 1994)。しかし、チェルノブイリ原子力発電所事故後に観察された甲状腺がんの主な年齢集団であった若齢の子どもで起こる乳頭がんは、大人で起きるものよりも致命的である(Harach and Williams 1995)。

1986年のチェルノブイリ原子力発電所からの放射性物質の放出後、ベラルーシの子どもにおける甲状腺結節の罹患率増加が報告された。1990~1995年に実施されたベラルーシにおける20,785名の超音波検査結果の解析は、甲状腺結節の罹患率が1,000名当たり4~22名であることを明らかにした。甲状腺での吸収線量が1 Gy (1.3~1.6 Gy)を超えると推定された地域の住人で、罹患率が最も高かった(16~22/1,000)。超音波検査の結果、更なる検査のために参照された患者から確認された診断は、甲状腺放射線量が1 Gy (1.3~1.6 Gy)を超えると推定された地域の症例では、甲状腺がんの罹患率が1,000名

当たり2.5～6.2名、あるいは結節症例の約13～50%であることを明らかにした。甲状腺結節症例のうち7～12%が腺腫、5～22%が結節性甲状腺腫 (nodular goiter)、7～64%が良性嚢腫 (benign cysts) と診断された。甲状腺線量が0.1 Gy未満であったと推定された地域では、良性嚢腫が優勢で甲状腺がんはみられなかった。約0～25%が腺腫、0～8%が結節性甲状腺腫、75～100%が良性嚢腫と診断された (主に甲状腺腫の嚢胞性形成異常タイプ (cystic-dystropic types of goiter))。食事由来のヨウ素について、尿中ヨウ素の測定値から評価された (Astakhova et al. 1996)。ベラルーシでは尿中ヨウ素レベルが地域をまたがって変動していた。子ども及び青年のうち約30～80% (平均61%) では一晩の尿のヨウ素濃度が100 µg/L未満であり、10～50% (平均26%) では50 µg/L未満、0～25% (平均9%) では20 µg/L未満であった。これらの結果は食事由来のヨウ素摂取量が50～70 µg/日 (子ども及び青年の1日当たりの尿量を1～1.4 Lを仮定) より少ない人がかなりいることを示している (ある地域では平均26%、50%)。より最近の測定結果 (2000年実施) は、ベラルーシの食事情によるヨウ素欠乏症はチェルノブイリ原子力発電所事故以来継続しているように見えることを示している (Ishigaki et al. 2001)。他の甲状腺検診プログラムの結果 (例: the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project) もまた、1976～1986年の間にベラルーシで生まれた人において、ヨウ素欠乏症の高い罹患率と一致した甲状腺腫の高い罹患率を示している (UNSCEAR 2000)。したがって、ヨウ素欠乏症は観察された甲状腺結節形成に寄与した可能性があり、甲状腺がんの感受性に関する交絡因子であるかもしれない (Gembicki et al. 1997、Robbins et al. 2001)。

2000年以降の主な報告には、Davisら (2004) のロシアの住民ベースの症例対照研究 (1991～1997年、症例26名、対照52名)、Cardisら (2005) のベラルーシとロシアの住民ベースの症例対照研究 (1992～1998年、症例276名、対照1,300名、ERR/Gy 4.5 (2.1～8.5) ～7.4 (3.1～16.3))、Jacobら (2006) のベラルーシとウクライナのエコロジカル研究 (周辺地域1,089名、1,620,000名のデータと比較、ERR/Gy 18.9 (95% CI: 11.1-26.7)) などがある。また、Hatchら (2009) による子宮内で被ばくした子どもの20年後の断面研究が周辺地域1,494名、それ以外1,088名を対象に行われ、有意ではないが ($P = 0.12$)、甲状腺がんリスク上昇 (ERR/Gy 11.66) がみられたとする報告があった。

^{131}I が大きく関連したチェルノブイリ原子力発電所から流出した放射能に曝露した女性の妊娠中の健康状態と生殖影響を検討するために遡及的解析が行われた (Petrova et al. 1997)。他の放射線の曝露、栄養摂取及び他の化学物質の曝露など、ヨウ素以外の因子が転帰に影響を与えたが、放射性ヨウ素の転帰に対する寄与に関しては、この調査結果の解釈では極めて不明確である。しかしながら、生殖影響と発育成績に焦点をあてた唯一の疫学調査であり、チェルノブイリ原子力発電所事故の後、放射性ヨウ素が放射能曝露においてかなり寄与したことから、調査の概要を以下に記載する。

遡及的解析において、1982～1990年の期間で、ベラルーシにおける755,297妊娠例のカルテが評価された。女性の約半数が放射性ヨウ素と他の放射性核種に比較的強く汚

染されていた二つの地域である Gomel と Mogilev に居住し、他の約半数の女性は比較的軽い汚染地域である Brest と Vitebsk に居住していた。妊娠の転帰の 3 カテゴリー（死産、低出生体重及び新生児又は 0 歳児の死亡率を含む妊娠転帰、母体罹病率並びに子宮内低酸素症・周産期感染症・呼吸器疾患及び先天性奇形を含む乳児の健康状態）が評価された。チェルノブイリ原子力発電所事故の年である 1986 年以降、母体の貧血、腎機能不全（血液尿素窒素（BUN）とクレアチニンを測定）及び妊娠中毒症の年間発生率は強く汚染した地域において、より明らかに増加したように思われる（動向の統計学的解析の報告はない）。先天性異常と新生児呼吸器疾患の発生率もまた 1986 年以降、強く汚染した地域において、より明らかに増加したように思われる（動向の統計学的解析の報告はない）。より低度の汚染地域と同様に、汚染地域の胎児死亡率は増加している、又は減少していないように思われた。

遡及的解析の一部としてコホート調査が実施された（Petrova et al. 1997）。ベラルーシの放射能汚染された地域、又は比較的汚染されていない地域に居住している 757 名の乳児とその母親のカルテが解析された。対照地域に比べて汚染地域に居住する女性における妊娠中毒症の発生率（25～30%）は 4～5 倍高かった。汚染地域に居住する乳児におけるアトピー性皮膚炎の罹患率は対照地域の乳児と比較して約 2 倍高かった（約 40%）。貧血症（低血中ヘモグロビンレベル）の罹患率は汚染地域の乳児は 6～7 倍高かった（18～20%）。他の放射線の曝露、栄養摂取及び他の化学物質の曝露など、ヨウ素以外の因子が転帰に影響を与えてきたが、放射性ヨウ素の転帰に対する寄与に関しては、この調査結果の解釈では極めて不明確である。

ベラルーシ及びウクライナにおけるチェルノブイリ原子力発電所事故後の甲状腺がんの人口統計学データ及び病理学データを、同時期のイタリア及びフランスのものと比較すると、ベラルーシ及びウクライナの甲状腺がんには固有の原因があることが示唆された（Pacini et al. 1997）。ベラルーシ及びウクライナで 1986～1995 年に甲状腺がんと診断された小児及び 21 歳未満の若年者 472 例を対象として評価した。期間中に報告された小児症例の約 98% がこれに含まれていた。対照群は、イタリア及びフランスの 2 施設で連続的に診断された同年齢群の 369 例（イタリア 219 例及びフランス 150 例）であった。ベラルーシ・ウクライナ症例群では、イタリア・フランス症例群との比較により、いくつかの相違点が認められた。ベラルーシ・ウクライナ症例群はほとんどが 5 歳以下であるのに対し、イタリア・フランス症例群は大部分が 14 歳以降に発症している。イタリア・フランス症例群の女性/男性比（2.5）は、ベラルーシ・ウクライナ症例群の女性/男性比（1.6）より有意に高かった。ベラルーシ・ウクライナ症例群の 94% は乳頭がん、5% が濾胞腺がんであるのに対し、イタリア・フランス症例群は 82% が乳頭がん、15% が濾胞腺がんであった。ベラルーシ・ウクライナ症例群の甲状腺がんは、年少の小児甲状腺がん特有の症状である甲状腺外浸潤が、イタリア・フランス症例群より頻回に認められた。ベラルーシ・ウクライナ症例群は、また、甲状腺自己免疫（抗甲状腺ペルオキシダーゼ及びサイログロブリン抗体の上昇）の発生率がイタリア・フランス症例群よりも高かった。これらの結

果から、ベラルーシ・ウクライナ症例群とイタリア・フランス症例群では異なった因子が（甲状腺がん発生に）寄与しており、放射線量が少なくとも一つの要因である可能性がある。

自己免疫に放射性ヨウ素への曝露がどの程度関係しているかは不明である。チェルノブイリ原子力発電所事故によって0.4~3.2 Gyの被ばくをした7~14歳の53名の子ども（1993~1994年）の血清抗サイログロブリン抗体価が測定され、抗体価は被ばくした子どもで80.6%、¹³¹Iに曝露されなかった対照群で16.7%に検出され、抗体価と推定甲状腺¹³¹I被ばく量の間には、有意な正の相関が示された。この結果は、甲状腺自己免疫疾患に甲状腺の放射性ヨウ素曝露が寄与する可能性を示唆している（ATSDR 2004a）。

ベラルーシ共和国とウクライナにおける病歴及びがん登録記録によると、1986年4月にチェルノブイリ原子力発電所から放射性物質が放出されてから4年後に子どもと青年に甲状腺がんの発生率が増加を示したが、最近では特に年長のグループでは甲状腺がんの増加はみられていない（Cherstvoy et al. 1996、Drobyshevskaya et al. 1996、Prisyazhuik et al. 1991、Tronko et al. 1996）。ベラルーシでは、1986年に1年間の甲状腺がん患者の増加が100,000名中2.46名であり、最も増加したのはGomel州で、1986年に100,000名中0.24名であったのが、1991年に100,000名中12.5名となった（Drobyshevskaya 1996）。ウクライナでは、子どもと青年（15歳以下）の1年間の甲状腺がん発生率は、1986年以前は100,000名中0.05名程度であったのが1992年には100,000名中0.43名となった（Tronko 1996）。1994年には甲状腺がん発生率はチェルノブイリ近辺で最も高く、Chernihivで3.8/100,000名、Zhytomyrで1.61/100,000名、Kievで1/100,000名であった（Tronko et al. 1996）。Jacobら（1998）は南ウクライナのがん罹患率をコントロールとして、1991~1995年のベラルーシ及び北ウクライナにおける甲状腺がんのEARを推計した。

甲状腺がんリスクと甲状腺への推定放射線量の関係は線形となり、傾きは2.3（CI：1.4-3.8）/10000人年Gyであった。

利用できるデータは、事故による放射線被ばくが、特に子どもへの直接曝露で甲状腺がんリスクの増大を導くことを強く示しているが、放射線量の推定には多くの不確定さがある（ATSDR 2004a）。

甲状腺がん罹患率の増加傾向は、放射性ヨウ素に関連する甲状腺がんリスクの大きさと同様、疫学研究で得られた知見の解釈を複雑にしている。それには、外部被ばくの寄与、甲状腺がん罹患率のベースラインとなる事故に付随して行われた徹底的な甲状腺がんスクリーニング（Astakhova et al. 1998）の影響、ヨウ素欠乏の潜在影響及び集団中の甲状腺腫の風土病という要因などがあり、知見の解釈を非常に不確実にしている（Gembicki et al. 1997、Robbins et al. 2001）。

ベラルーシの小児を対象とした症例対照研究において、小児の甲状腺がんと放射線被ばくの関連が調査された（Astakhova et al. 1998）。事故発生時15歳未満の全小児のうち、1987~1992年に甲状腺がんと病理診断により確定診断された症例が、この研究の対

象となった (131 例中 107 例が Minsk State Medical Institute records にあてはまる)。各症例に対して二つの対照群をマッチした。Type I 対照群は、チェルノブイリ原子力発電所事故による被ばくが比較的低い又はないと思われる地域 (ベラルーシ北部及び西部の Brest、Grodno 及び Vitebsk 自治州) から無作為に抽出し、年齢、性別及び都市/地方居住をマッチさせた群である。Type II 対照群は、チェルノブイリ近くの比較的高被ばく自治州 (Minsk、Mogilev 及び Gomel) を含むベラルーシの各地方から抽出し、国勢調査に比例した数で、診断経路ごとに症例数をマッチさせ、さらに年齢、性別及び都市/地方居住をマッチさせた群である。診断経路をマッチさせた目的は、発生率上昇に寄与する可能性があるので、スクリーニング強度をコントロールするため、診断経路は以下の三つに分類された。すなわち、(1) 系統的な内分泌スクリーニング；(2) チェルノブイリ原子力発電所事故に無関係な健康診断による偶然の発見；(3) 頸部の腫脹又は甲状腺肥大や結節性甲状腺腫の可能性のあるその他の症状により紹介されて実施した検査。

チェルノブイリ原子力発電所事故後にベラルーシの住民 200,000 名を対象に実施した甲状腺 ^{131}I 測定結果及び各症例の居住地域における牛乳の汚染及び消費の推定値 (野菜及び山羊のミルクは被ばく量算出に考慮しない) から、平均甲状腺線量が推測された。牛乳消費が見込まれない場合は、主に吸入により被ばくしたと想定された。年齢層甲状腺線量は研究に含まれる居住地域ごとに構成した。症例群及び対照群における甲状腺線量の平均は、症例群 535 mGy (SD: 848 mGy)、Type I 対照群 188 mGy (SD: 386 mGy) 及び Type II 対照群 207 mGy (SD: 286 mGy) であった。オッズ比 (OR) を算出するために、症例群と対照群を三つの甲状腺線量カテゴリーで層別化した。甲状腺がん患者における推定線量分布は、線量カテゴリー 0.3 Gy 未満群で 64/107 (59.8%)、線量カテゴリー 0.3~0.99 Gy 群で 26/107 (24.3%) 及び線量カテゴリー 1 Gy 以上群で 17/107 (15.9%) であった。Type I 対照群に対応する分布は 0.3 Gy 未満群で 88/107 (82.2%)、0.3~0.99 Gy 群で 15/107 (14.0%)、1 Gy 以上群で 4/107 (3.7%) であった。対応する OR は、0.3 Gy 未満群と比較して、0.3 Gy 以上群で 3.11 (CI: 1.67-5.81)、1 Gy 以上群で 5.84 (CI: 1.96-17.3) であった。Type II 対照群を比較対照群 (診断経路に対する対照) とした場合の OR は、有意であった。通常の内分泌スクリーニング群においては、0.3 Gy 未満群と比較して、0.3 Gy 以上群で 2.08 (CI: 1.0-4.3)、1 Gy 以上群で 5.04 (CI: 1.5-16.7) であった。偶然の発見群においても、0.3 Gy 未満群と比較して、0.3 Gy 以上群で 8.31 (CI: 1.1-58) と有意であった。これらの結果から、事故後に発生した甲状腺がんに対するスクリーニング強度の影響を調整すると、甲状腺の放射線量がベラルーシの小児においてチェルノブイリ原子力発電所事故後に診断された甲状腺がんに対する重要な寄与因子であることが示唆された。また、この寄与は 0.3 Gy を超過する線量で明らかになった。しかし、線量算出においてかなり大きな不確実性があるため、OR 算出は非常に不確実である (ATSDR 2004a)。

1986~1993年に甲状腺がんと診断されたベラルーシの14歳未満の小児251例を解析した。症例をそれぞれの平均甲状腺線量を反映した地域別に分類したところ、罹患率において線量との関連が認められた (Drobyshevskaya et al. 1996)。罹患率は、平均甲状

腺線量推定値が 1 Gy (1.2~1.6 Gy) 以上の地域で 81~201 人/100,000 人、0.1~0.5 Gy の地域で 14~55/100,000 であった。最も高い罹患率を認めたのは Bragin で、個々の甲状腺吸収線量は 0.8~20 Gy (平均 5.6 Gy) と推定された。測定甲状腺線量で最低値 (平均 0.005 Gy) が報告された Braslav では、罹患率は 9 人/100,000 人であった。被ばく時に 3 歳未満又は胎児であった小児は甲状腺がん症例の 53% を占めていた。この年齢群が被ばくした甲状腺線量は、年長の小児 (平均約 1.4 Gy) に対し約 2~3 倍と推定された。しかし、甲状腺がんの 52% が甲状腺線量推定値 0.3 Gy 未満の小児において診断されており、84% が 1 Gy 未満の小児において診断されている。0.3 Gy 未満の被ばくを受けた小児がん患者のうち、3 歳未満の小児が 38% を占めている。これらの結果から、年少の小児は低線量被ばくに対して特に感受性が高いことが示唆された。

ウクライナの小児及び 18 歳未満の若年者において 1986~1994 年に甲状腺がんと診断された症例 531 例を対象に解析したところ、そのうち 55% がチェルノブイリ原子力発電所の事故時に 6 歳未満であった (Tronko et al. 1996)。小児及び 19 歳未満の若年者における甲状腺がんの年間発生率は、1986 年以前の約 0.05 人/100,000 人から 1992 年の 0.43/100,000 に上昇した。発生率 (/100,000) は、チェルノブイリに最も近い地域で最も高く、Chernihiv で 3.8、Zhytomyr で 1.6 及び Kiev で 1 であった (Tronko et al. 1996)。解析した症例群における甲状腺放射線量は 0.01~1.5 Gy と推定された。症例の約 20% が被ばく線量 0.01~0.05 Gy、80% が 0.1~0.3 Gy 未満であった。

ベラルーシでもウクライナでも、他の工業汚染物質に曝露されている地域及び広範なヨウ素欠乏症が確かである地域において、小児甲状腺がんの発生率が最も高かった。これらの要因が、甲状腺異常のために積極的な公衆衛生スクリーニングプログラムが開始された時に、事故後甲状腺がんの早期出現に影響を与えた可能性がある。これらの地域における事故以前の甲状腺がん発生率に関してはほとんど記録が残っていない (Nikiforov and Fagin 1998)。

また、2011 年にウクライナとベラルーシの事故当時 18 歳以下であった男女を対象とする以下の二つのコホート研究の結果が報告されている。

ベラルーシのチェルノブイリ原子力発電所事故被ばく者 (当時 18 歳以下の男女) を対象に、約 10 年後に開始されたスクリーニング参加者 11,970 名 (参加率約 3 割) における甲状腺がんの甲状腺吸収線量 (Gy) 当たりの ERR を算出した (Zablotska et al. 2011)。初回スクリーニングで甲状腺がんを除外した。リスク要因は牛乳を主とする ^{131}I による内部被ばくであり、曝露評価は測定及び生態学的モデルに食事調査などによる補正を加えている。被ばく量の分布は 0.0005~32.80 Gy、平均 0.56 Gy (SD=1.18)、中央値 0.23 Gy であった。毎年の甲状腺スクリーニングによる甲状腺がん (組織病理検査) 罹患を追跡した。初回スクリーニングから 3 年目までに甲状腺がん 87 例 (乳頭がん 86 例、濾胞がん 1 例) が確認された。Gy 当たりの ERR は 2.15 (< 5 Gy) 及び 4.92 (< 1 Gy) であった。被ばく時の年齢が低いほどリスクが高かった。

また、Zablotskaら(2008)は2001年までの追跡で、エンドポイントを甲状腺の濾胞性腺腫として、ERRを2.07(CI:0.28-10.31)と推定している。

ウクライナのチェルノブイリ原子力発電所事故被ばく者(当時18歳以下の男女)を対象に、約10年後に開始されたスクリーニング参加者13,243名(参加率約4割)における甲状腺がんのGy当たりのERR及びEARを算出した(Brenner et al. 2011)。初回スクリーニングで甲状腺がんを除外した。リスク要因はミルクを主とする¹³¹Iによる内部被ばくであり、曝露評価は測定及び放射生態学的モデルに食事調査などによる補正を加えている。被ばく量の分布はほとんどが0~5 Gyの範囲であった。2007年までに2回目から4回目までの甲状腺スクリーニングによる甲状腺がん(組織病理検査)罹患を追跡したところ、甲状腺がんは65例(乳頭がん61例、濾胞がん3例、甲状腺髄様がん1例)が確認された。線量とリスクは相関し、ERRは1.91(CI:0.43-6.34)、EARは2.21/10000人年/Gy(CI:0.04-5.78)であった。

なお、1998~2000年に行われた最初のスクリーニングの結果は、甲状腺がんのERRを5.25(CI:1.70-27.5)と報告している(Tronko et al. 2006)。即ち、甲状腺がんの過剰発生リスクは、以前よりは小さいものの20年後にも続いていることを示している。

③ハンフォード核施設

米国疾病管理予防センター(CDC)(2002)は、1944~1957年にかけてワシントン州南東部のハンフォード核施設の近郊に居住していた集団において、甲状腺疾患罹患率のフォローアップ研究を行った。この調査ではハンフォード核施設周辺の地域で1940~1946年に生まれた被験者3,441名を対象とした。甲状腺疾患は超音波又は触診で見つかった甲状腺結節、甲状腺ホルモンの状態から診断された。甲状腺疾患の背景情報(病歴)及び放射線被ばくの情報は、インタビューと可能な場合は関係者の医療記録のレビューによって得られた。甲状腺放射線量はハンフォード環境線量再構築計画(HEDR)で開発された線量測定モデルを用いて推定された。参加者ごとの居住歴と関連のある食品消費パターン(例:ミルクの消費量、母乳栄養、地元で収穫された生産物の消費量)の情報はインタビューによって得られた。3,191名の参加者で推定された甲状腺放射線量の平均値は174 mGy(SD:224)であり、0.0029~2,823 mGyの範囲であった。推定甲状腺線量が1 Gy超であったのは調査対象のうちわずか24名(0.8%)のみ、2 Gy超であったのは7名(0.2%)のみであり、調査対象の甲状腺線量が低い線量に分布していたため、この調査の統計的検出力はかなり制限を受けた。線量には地理的な変動があり、当該施設の付近とその風下に住む人々が最も高い線量を受けていた。用量反応関係は、交絡因子(性、初回被ばく年齢、評価時年齢、民族、喫煙歴及びNTSの放出物からの潜在的被ばく)及び変数を修飾する影響について調整された線形回帰モデルを用いて評価された。甲状腺がん、甲状腺結節、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症(血清中TSHレベルの上昇、グレーブス病、甲状腺自己免疫(血清中抗ミクロソーム抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ)、甲状腺腫及び副甲状腺機能亢進症を含む)を含めた健康上の転帰が調べられた。直線モデルを用いて14症例(罹患率0.4%)から推定された線量係数は $-0.000 \pm 0.018/\text{Gy}$ (95%信頼上限(95% upper CL):0.013、 $p=0.61$)であり、副甲状

腺機能亢進症の発生頻度は、甲状腺放射性ヨウ素線量と相関しないことが見いだされた。直線モデルに基づいて、甲状腺がん、甲状腺結節（いずれのタイプでも）、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺自己免疫、甲状腺腫、副甲状腺機能亢進症の線量係数が推定された。

Boiceら（2006）は、1944から1957年にかけて、米国ハンフォード核燃料処理施設から放出された核降下物に曝露した周辺住民を対象に、 ^{131}I の環境曝露とがんとの関連を検討した。1950年から2000年までのがん死亡データを用いてワシントン州内で ^{131}I 低曝露地区のSMRとの比較が行われた。その結果、全がん及び個別のがんとの関連は認められなかった。全がんのRRは0.95 (CI: 0.93-0.97) と低く、その主な理由は肺がんのRRが 0.84 (0.56-1.26) と低かったためである。その他、甲状腺がんの33名RRは0.84 (0.56-1.26)、女性の乳がん1,233名のRRは0.99 (0.92-1.06)、白血病（慢性リンパ球性白血病を除く）492名のRRは0.95 (0.85-1.06)、小児白血病71名のRRは1.06 (0.78-1.43) であった。

Hoffmanら（2007）はハンフォードの甲状腺がん研究の方法論的な問題を検討し、放射線量測定などの不確定要素が結果に反映が出来ていないので信頼区間が狭すぎることを指摘している。よって、この結果は関連がないことを示すものではなく、結論できないと解釈されるべきだとしている。

ATSDR（2000）はハンフォード核施設付近の居住者について、妊娠の転帰（早期分娩率、胎児死亡）と乳児死亡に関する遡及的解析を行った。この調査では、1940～1952年の期間でハンフォード核施設に近いワシントン州で起きた 72,154 分娩例、1,957 乳児死亡例、1,045 胎児死亡例に関する転帰の記録が検討された。対象者は分娩時又は乳児死亡時の住所（郵便番号）に基づいて四つの曝露カテゴリーのうち一つに分類された。また、これらのエリアにおける 1945 年の推定 ^{131}I 曝露は HEDR 計画から情報を得た (CDC 2002)。曝露カテゴリーは、低度 (全調査エリアの 1945 HEDR 推定曝露量の 50%未満)、中低度 (50%以上 75%未満)、中高度 (75%以上 90%未満)、高度 (90%以上) (これらのパーセンタイル値に関連する放射性ヨウ素線量は CDC (2002) 中で報告されていない) であった。 ^{131}I 曝露と転帰との関連性は多変量ロジスティック回帰モデルで評価された。検討された交絡因子は、乳児の性別、母親の年齢、母親の人種、父親の職業、過去の妊娠歴、死産歴及び乳児死亡を含んでいた。最も高い曝露と推定される 1945 年に記録された転帰を評価し、また妊娠初期に最も高いレベルの曝露を伴う 1945 年 5 月 1 日から 1946 年 4 月 30 日の期間も転帰を評価した。高度曝露カテゴリーにおいて、乳児死亡の補正 OR (参考として低度曝露を使用) は 1945 年で 1.1 (CI: 0.7-1.8)、1945～1946 年で 1.3 (CI: 0.8-2.1) であった。高度曝露カテゴリーでの胎児死亡の補正 OR は 1945 年で 0.6 (CI: 0.2-1.6)、1945～1946 年で 0.7 (CI: 0.3-1.7) であった。これらの結果から、乳児死亡及び胎児死亡はどちらも ^{131}I 曝露に関連していないことが示唆された。高度曝露カテゴリーでの早期分娩の補正 OR は 1945 年で 1.6 (CI: 1.0-2.6)、1945～1946 年で 1.9 (CI: 1.2-3.0) であり、早期分娩と ^{131}I 曝露に潜在的関連性が示唆された。

④マーシャル諸島ブラボー核実験

ブラボー核実験直後、マーシャル諸島の3島の住民が避難するまでの2日間にγ線の被ばくを受けていたことが確認された (Conard 1984)。Rongelap 島民64名 (1.90 Gy)、Ailingnae島民18名 (1.10 Gy) 及びUtrik島民150名 (0.11 Gy) であった。推定された甲状腺に対する総吸収線量 (外部及び内部被ばく) は、Rongelap島で3.3~20 Gy (子どもで最高線量)、Ailingnae島で1.3~4.5 Gy、Utrik島で0.3~0.95 Gyであった (Conard 1984)。医学的評価プログラムの一環として、いわゆるブラボー・コホートと呼ばれる島民たちは定期的に健康状態が調べられた。悪心、嘔吐、血液学的抑制及び皮膚の放射線熱傷を含む急性放射線宿酔の徴候が被ばく後早期に広く認められた。被ばくから10年経過した1964年に被ばく集団で甲状腺疾患の症例が見つかるようになり、特に子どもで多く見つかった。これらは明らかな発達遅滞、粘液水腫及び甲状腺腫瘍の症例を含んでいた (Conard et al. 1970)。1981年、Rongelap島の子ども達に対するスクリーニングで、ブラボー実験当時1歳未満であった子どもの83%に甲状腺機能低下症の徴候 (例：血清中TSH濃度 > 5 mU/L) があることが発見された。この小児集団は推定で15 Gyを超える甲状腺線量を受けていた。甲状腺機能低下症の罹患率と甲状腺放射線量は被ばく年齢とともに減少した。2~10歳で25% (8~15 Gy)、10歳以上で9% (3.35~8.00 Gy)。Ailingnae島の被ばく群における甲状腺機能低下症罹患率は被ばく年齢が10歳以上で8% (1.35~1.90 Gy) であり、Utrik島では1% (0.3~0.6 Gy) であった。非被ばく群 (ブラボー実験時、島にいなかったRongelap島民) では罹患率が0.3~0.4%であった (Conard 1984)。1964年のほぼ同時期に、集団検診プログラムで触診により検出できる甲状腺結節の症例が見つかるようになった (Conard 1984)。甲状腺結節の罹患率には甲状腺機能低下症 (例：血清中TSH上昇) と同様な年齢/線量特性がみられた。1981年には、10歳以前に被ばくしたRongelap島民の77%、10歳以降の被ばくでは島民の13%に甲状腺結節が見つかった。Ailingnae集団の罹患率は、10歳以前に被ばくした小児集団で29%、10歳以降に被ばくした集団で33%であった。Utrik集団では、甲状腺結節の罹患率は10歳以前に被ばくした小児集団で8%、10歳以降に被ばくした集団で12%であった。非被ばく群 (1%) と比べて被ばくしたRongelap集団 (6%) では、甲状腺がん (主に乳頭がん) の罹患率も上昇しているようであった。1994年に甲状腺の超音波検査が以前の研究におけるコホートの被ばく群117名 (Rongelapの47名及びUtrikの70名)、及びブラボー実験時にビキニ環礁の実験地点の南方約480マイルに位置するMajuro島にいたRongelap島民47名に対して実施された (Howard et al. 1997)。1965~1990年にかけて、被ばく群における甲状腺結節の有病率は1年当たり約3~8%であり、男性より女性で3倍高かった。しかし、1994年の超音波検査では、有意差はないものの、比較的高い甲状腺結節罹患率が被ばく群 (12~33%)、非被ばく群 (25%) で認められた (Howard et al. 1997)。

1954年に行われたブラボー核実験の大気降下物によって¹³¹Iに曝露したマーシャル諸島住民において、1980年代に報告された甲状腺結節罹患率が、後ろ向きコホート研究によって再調査された (Hamilton et al. 1987)。この研究は実験場から112~589マイルに位置する島の住民を対象とした。コホートは1954年のブラボー核実験当時に島の住民

であった（あるいは胎内にいた）ことがわかっている7,266名で構成された。各被験者は1983～1985年に触知可能な甲状腺結節について調べられた。研究者には各被験者が受けた推定甲状腺放射線量が伏せられた。甲状腺放射線量は、Rongelap島民が21 Gy（実験場から120マイル）、Utrik島民が2.80 Gy（実験場から321マイル）であったと推定された。島の位置（距離及び/又は卓越風（prevailing wind）に関する位置）から放射性ヨウ素に曝露していないと歴史的に考えられてきた他の12島の住民も調査対象に含まれた。年齢で補正した甲状腺結節の罹患率はRongelap島が37%、Utrik島が10.3%であった。他の12島の住民の罹患率は0.8～10.2%の範囲であり、被ばくが少なかった12島の罹患率に統計学的有意差はなかった。OR算出のために、被ばくがなかった集団の罹患率は、最も南の2島（Ebon、Mili）の罹患率にもとづいて2.45%と仮定された。ロジスティック回帰分析モデルによれば甲状腺結節のORに対する性別の影響が統計学的に有意であり、女性ではORが3.7倍高かった。このモデルでは実験場所からの距離及び方向に従った減少傾向も有意であり、罹患率は実験場所から100マイル離れるごとに1/3（OR、0.3 /100マイル）、方向が東西に10度違うごとに1/2（OR、0.59 /10度）であった。マーシャル諸島の甲状腺結節のリスクは、100万名被ばくするごとに1,100 増加例数/Gy/年と推定された（0.0011/人/Gy/年）。

1993～1997年にかけてマーシャル諸島では大規模な甲状腺疾患の検診プログラムが実施された（Fujimori et al. 1996、Takahashi et al. 1997、1999、2003）。Ebeye島（Kwajalein環礁にあり、ビキニ環礁から約190マイルの位置）の住民1,322名の検診結果がTakahashiら（1997）によって報告されている。評価には頸の触診、甲状腺超音波検査及び穿刺吸引細胞診が用いられた。研究者には各被験者が受けた推定甲状腺放射線量が伏せられた。ブラボー核実験時の1954年以前に生まれた被験者815名のうち、266名（32.6%）が甲状腺結節と診断され、そのうち132名（16.2%）が触知可能であった。甲状腺結節（触知可能及び超音波で検出）の罹患率は男性より女性で高かった。しかし、Hamiltonら（1987）の研究で観察されたように、触知可能な結節のみに対して有意差があった（触知可能な結節：女性17.7%、男性9.3%；全結節：女性35.9%、男性21.0%）。いずれにしても、実験終了後より核実験期間（1958年以前）に生まれた集団では、結節罹患率が2～3倍高い。結節罹患率データに適用されたロジスティック回帰分析モデルは、結節罹患率に対する性別、年齢、及びビキニ環礁からの距離の有意な影響を明らかにした（Takahashi et al. 1997）。検診プログラムのより新しい報告は、甲状腺の触診及び超音波検査（被験者7,721名）、甲状腺ホルモン（T₃、T₄、TSH、抗サイログロブリン抗体）研究（被験者1,050名）、ヨウ素の状態（iodine status）（尿中ヨウ素、被験者309名）の結果を記述した（Takahashi et al. 1999）。調査対象にはMajuroの住民5,263人（ビキニ環礁から約480マイル）、Ebeye島の住民1,610名（192マイル）及びMejit住民348名が含まれた。この研究（1993～1997年）の被験者7,221名のうち、4,766名（66%）が核実験の放射性降下物に曝露した可能性のある年齢であった。甲状腺結節の罹患率（触知可能及び超音波検出）は男性より女性の方が3倍高かった。女性の中では、1959年の最後の核実験の日付より前に生まれた女性で最も罹患率が高かった（13%、3,151名中407

名)。

また、1993～1997年に実施された甲状腺スクリーニングプログラムでは、7,721名の対象者が甲状腺の大きさ、小結節形成及び機能について調べられた(Fujimori et al. 1996、Takahashi et al. 1997、1999)。血清中の抗サイログロブリン抗体は、対象者2,700名中67例(2.5%)で検出された(Fujimori et al. 1996)。この有病率は、他の集団(健康成人の10%)で認められたものと比べて、目立たず(Marcocci and Chiovata 2000、Takahashi et al. 1999)、適切な対象集団との統計学的な比較が行われなかった。さらに、本調査において、抗体レベルと放射性ヨウ素曝露との関連の評価は行われなかった(ATSDR 2004a)。

甲状腺ホルモン研究は甲状腺機能低下を示す証拠がないことを明らかにした。一方、尿中ヨウ素レベルの測定は集団内で軽度から重篤なヨウ素欠乏症がみられることを示した。成人被験者の約21%の尿中ヨウ素は22～45 nmol I/mmol クレアチニン(25～50 µg I/g クレアチニン)の範囲であった。これは尿中排泄率とヨウ素摂取速度約40～80 µg I/日(体重60 kgと仮定)に相当する。結節がありヨウ素が欠乏している被験者と、ヨウ素が十分にあり結節のない被験者との間で、甲状腺の体積が比較された。ヨウ素欠乏又はヨウ素十分のグループのいずれにおいても、甲状腺肥大の極端な罹患率の明らかな徴候はないが、甲状腺体積が最も大きかった被験者はヨウ素欠乏-結節グループに陥る傾向にあった。甲状腺の結節形成は通常、甲状腺腫と関連があるが、長期のヨウ素欠乏を経験した集団で生じる(Hermus and Huysmans 2000)。

1954年のビキニ島核実験では、マーシャル諸島の爆心地より150 kmから500 kmに位置する島までが放射性降下物の影響がみられた。子どもの発達遅滞など予想外の晩発作用がみられたことなどから、推定被ばく量については何度か見直しが行われている。1992年の甲状腺疾患との関連の報告では、北部で爆心地に近かったRongelap島民の甲状腺線量は成人で1.5～40 Gy、子どもで3～200 Gyであったと試算されている(Dobyns et al. 1992)。島では、10～35年後までに人口の22%が甲状腺結節の手術を受け、16例が甲状腺がんになった。

Simonら(2010)は、マーシャル諸島全域でヨウ素を含む様々な核種の放射線による外部被ばく、急性内部被ばく、慢性内部被ばくの合計は成人で平均29 mGy(6.1～1,600 mGy)、甲状腺線量は平均124 mGy(17～9,200 mGy)と新たに試算した。Landら(2010)は、放射線被ばくにより白血病、甲状腺がん、胃がん、大腸がんなどの増加がみられ、マーシャル諸島の住民24,783名の生涯にもともと起こったであろう何らかのがん10,600例に対し、放射線被ばくによって170例(白血病7.4、甲状腺50、胃6.7、大腸16.5、その他の固形がん90)が過剰に発生するものと、それまでのがん罹患及びBEIR VIIモデルにより推計している。

1982年にマーシャル諸島の被ばく者群250名及び非被ばく者群1,303名を対象に結節性甲状腺腫と診断されたものを再評価したところ、被ばく者群でがん腫9例(3.6%)及び腺腫7例(2.8%)、非被ばく者群でがん腫6例(0.5%)及び腺腫14例(1%)が認められた(Conard 1984)。それに続く甲状腺病理の再評価では、大体はConard(1984)

の結論と同じ結果になったが、比較した群の構成の違いによって非被ばく者の罹患率算定がわずかに異なっていた。例えば、Howardら(1997)の報告では、比較した非被ばく者群のがん腫4例(1.8%)及び腺腫1例(0.4%)となっている。Takahashiら(1997)は、マーシャル諸島住民1,275名(主にEbeye出身)を対象に行った超音波スクリーニングプログラムで1993年に発見された結節性甲状腺腫22例の診断について再評価した。手術のための甲状腺超音波診断を受けた患者における甲状腺がんの罹患率から、最終的な甲状腺がんの罹患率は1.2%(15/1,275)、触知可能な結節をもつ患者における甲状腺がんの罹患率は12%(15/123)と示唆された。この研究の追跡調査には、ブラボーテスト前に出生し核実験期間中にマーシャル諸島に住んでいたマーシャル諸島住民3,709名の甲状腺疾患スクリーニングの結果が盛り込まれている。この期間にマーシャル諸島在住で現在も生存している人々のおよそ60%も対象となっている。前のTakahashiら(1997)の研究とこの追跡調査の結果を組み合わせることで、トータルで57件の甲状腺がんが特定され、そのうち92%が乳頭がんと診断された。放射性ヨウ素に被ばくしたマーシャル諸島住民における甲状腺がんの関連を考える際にいくつかの要因が結果の解釈を複雑化させており、例えば、小さなブラボーコホートの決定的な外部放射線量測定が不足していることが挙げられる。また、小さな結節性甲状腺腫を発見するための超音波使用が1994年に開始するなど、結節性甲状腺腫を発見するための診断技術の進歩があったため、より一層、結果の解釈に注意を要するようになった(ATSDR 2004a)。より最近の研究では、マーシャル諸島においてヨウ素欠乏症の罹患率がかなり高いことが示唆されたが、これは背景となる甲状腺がん罹患率に影響を与える可能性がある(Takahashi et al. 1999)。

⑤ネバダ核実験場

いくつかの疫学研究では、 ^{131}I の経口曝露と甲状腺結節形成の関係について調査している。NTSから離れて居住する非曝露コホートと比べて、NTS近郊居住のコホートにおいて身体検査で見つかった甲状腺結節の罹患率には差がないと報告された(Rallison 1996)。しかし、地域ごとに各被験者について ^{131}I からの甲状腺放射線量を算出すると、放射線量は非腫瘍性結節との間には相関がなかったが、甲状腺腫瘍形成との間には相関があった(Kerber et al. 1993)。

Gilbertら(2010)では、1950年代に行われたネバダ州の核実験の ^{131}I 被ばくによる長期の影響を、1973~2004年までの8地区のSEERデータから検討した。15歳未満でのGy当たりERRをある年齢までの累積甲状腺等価線量別に検討した。1歳までの累積線量ではGy当たりERRは1.8(95%CI: 0.5-3.2)、5歳、15歳での累積線量については有意な相関関係はみられなかった。これは1973~1994年での検討と同様の結果であったが、チェルノブイリからの知見とは矛盾する結果となった。計8地域から1地域ずつ除外してみると、Iowaを除いた場合のみ、1歳までの累積ERRは2.2(0.4~4.3)、1~4歳は1.1(0.01~2.3)、5~14歳は1.6(0.5~2.8)といずれも有意に上昇した。しかし、本研究はエコロジカル研究であり、線量推定の困難や転出による追跡不備などによるエラーがあり得るため、定量的な評価にデータを用いるには不相当としている。

1950年代初めに NTS に近いユタ及びネバダ在住であった若年者（年齢 11～18 歳）2,678 名及び対照群としてアリゾナ在住の若年者 2,132 名を対象としたコホート研究が実施され、結節性甲状腺腫の調査及びフォローアップ診断が実施された。調査は 1965～1970 年に実施された（Rallison et al. 1974）。また、1985～1987 年に実施された追跡調査において、オリジナル研究のユタ・ネバダ群 1,962 名及びアリゾナ群 1,160 名を対象に再調査が行われた（Rallison et al. 1990）。放射性ヨウ素線量は各ユタ・ネバダ群の被験者に対し、居住歴、地方産の牛乳と葉物野菜の消費量、居住街及び/又は居住国における放射性物質の移行と蓄積の記録及びヨウ素摂取と甲状腺へのヨウ素取込みに関連した年齢特異的移行係数に基づいて算出した（Kerber et al. 1993、Simon et al. 1990）。平均甲状腺吸収線量推定値はユタ群で 150 mGy（最大 4.6 Gy）、ネバダ群で 50 mGy（最大 0.84 Gy）、アリゾナ群で 13 mGy（最大 0.45 Gy）であった（群の名称は研究で使用されたコホート名を使用し、これは被ばくの可能性がある時期に居住していた場所に基づく。また、各対象者が、必ずしもそこですべて被ばくしてはならない）。1965～1968 年の研究で、4,819 名中 76 名に触知可能な甲状腺結節があり、そのうち 22 名が腺腫（20 名）及びがん腫（2 名）であった。結節の罹患率はユタ・ネバダ群（19.7/1,000）の方がアリゾナ群（10.8/1,000）より高かった。新生物 22 例のうち 15 例がユタ・ネバダ群（5.6/1,000）で 7 例がアリゾナ群（3.3/1,000）であった（Rallison et al. 1974）。1985～1987 年に甲状腺結節 125 例が新たに認められ、そのうち 65 例が新生物、さらに新生物のうち 5 例ががん腫と診断された。5 例のがん腫は二つの試験の合間に報告された。最初の評価及び二つ目の評価を考え合わせると、合間に見つかったがん腫 5 例（計 12 例のがん腫）を含め、両群における結節の罹患率は同様であった（ユタ・ネバダ群 48.6/1,000、アリゾナ群 36.6/1,000）。腫瘍の罹患率はかけ離れたものではなく、ユタ・ネバダ群が 2.8/1,000 及びアリゾナ群が 4.8/1,000 であった（Rallison et al. 1990）。結節性甲状腺腫は 2,473 名の被験者中 56 名に認められた。そのうち 38 名が非腫瘍性と診断され（コロイド腺腫 28 名、混合型非腫瘍性病変 10 名）、良性腺腫 11 名（濾胞性腺腫 8 名、乳頭状腺腫、胎児腺腫及びヒュルトレ細胞腺腫各 1 名）及び乳頭がん 8 名であった（Rallison 1996）。推定した甲状腺線量から転帰を分類すると、新生物に対し有意な線量傾向が認められたが、全結節及び全がん腫単独では認められなかった。甲状腺新生物の罹患率は、0.25 Gy を超過する被ばくを受けた群で 21～24/1,000、0.25 Gy 未満被ばく群で 4～5/1,000 であった。Gy 当たりで推定される ERR は、新生物 7.0 (95%信頼下限 (lower 95%CL) : 0.74、 $p=0.019$)、結節 1.2 (lower 95%CL < 0、 $p=0.16$)、がん腫 7.9 (lower 95%CL < 0、 $p=0.096$) であった（Kerber et al. 1993）。

大規模疫学調査において、米国の 3,053 郡における甲状腺がんの死亡率及び発生率を NTS から放出された ^{131}I 推定被ばく線量と比較した。甲状腺がん死亡率に関するデータは 1957～1994 年の全米保健医療統計センターから、甲状腺がん発生率に関するデータは 1973～1994 年の SEER から入手した。郡における又は州における累積放射線量は NCI (1997) に基づいて計算され、子宮内吸収線量 43 mGy ; 0 - < 1 年、126 mGy ; 1

～4 年、100 mGy； 5～9 年、67 mGy； 10～14 年、44 mGy； 15～19 年、31 mGy； 20 年、11 mGy となった。研究期間中に甲状腺がん 12,657 例及び甲状腺がん死亡 4,602 例が認められた。米国における年齢、暦、性別及び郡における死亡率及び発生率を、地理的な位置、被ばく時の年齢及び出生コホートを考慮した上で ^{131}I 推定被ばく線量との関連で解析した。全被ばく時年齢群を合わせた場合又は被ばく時年齢 1～5 歳群若しくは 1～15 歳群を分けて考慮した場合において、有意な線量傾向（線形過剰相対リスクモデル）は認められなかった。しかし、被ばく時年齢 1 歳未満の群において、甲状腺がん死亡について解析すると、郡ごとの線量（ERR 10.6 / Gy (CI: -1.1-29, p=0.085)）又は州ごとの線量（16.6 / Gy (CI: -0.2-43, p=0.054)）で高い ERR が得られ、甲状腺がん罹患率について解析すると、郡ごとの線量（2.4 /Gy (CI: -0.5-5.6)）で高い ERR が得られたことから、有意ではないが線量傾向が示唆された。これらの結果には、12 か月齢以前に 90 mGy を超過する累積放射線被ばくを受けた被験者において 2 例の死亡及び 9 例の甲状腺がんが認められたことが強く影響している（Gilbert et al. 1998）。

⑥ポリネシアにおけるフランスの核実験

de Vathaire ら（2010）は、ポリネシアで行われたフランスの核実験（1966～1974 年）による被ばくと甲状腺がん（1981～2003 年に診断されたほぼ全例に当たる 229 症例）リスクとの関連を調べる症例対照研究を実施した。被ばく線量は核実験後の外部被ばくと食事調査による ^{131}I 、 ^{137}Cs などの内部被ばくの両方から推定された。15 歳未満の甲状腺線量は 1.8 mGy 程度（0～39 mGy）であり、症例の 5%、対照の 3%で 10 mGy 以上であった。教育レベル、身長、Body Mass Index (BMI)、家族歴、妊娠回数で調整すると、1 mGy 群に比べ 20～39 mGy 群でリスクが 5.7 (CI: 0.8-45)、傾向 P 値: 0.04 であった。微小がんとサイズ不明がんを除くと 11.6 (1.0-132) となり、より強い関連がみられた。

9. 国際機関等の評価

IARC (2001) では、「 ^{131}I を含む半減期の短い放射性ヨウ素」について、グループ 1（ヒトに対して発がん性がある物質）に分類し、発電所事故や核実験によるフォールアウトに伴う小児期の曝露により起こる甲状腺がんについて十分な証拠があるとしている。

10. まとめ

チェルノブイリ原子力発電所事故による汚染地域の周辺住民に関する研究では、 ^{131}I 被ばくによる甲状腺がんリスクは被ばく時年齢が低いグループで高く（0～4 歳、ERR 7.43）、居住地域による差がみられ、濾胞性甲状腺腫や甲状腺腫、甲状腺肥大があると高いとの報告があった。また、男女差についての報告では女性で高いが有意ではない（男女差は研究によって違いがみられる）。汚染地域の周辺住民の子どもの ^{131}I 曝露の多くは汚染されたミルク経由であり、低線量から甲状腺がんリスクとの用量反応関係がみられ、事故当時年齢が低いほど後のリスクが上がっていると報告されている。最新のデータでは、有意にリスクが上昇する最低被ばく量（甲状腺線量）は Cardis ら（2005）の 0.2 Gy から Brenner

ら (2011) の 0.49 Gy 程度であった。全体で 1 Gy 当たり約 2 倍の過剰リスク (3 倍の RR) がみられ、層別解析によってはさらに高いリスク増加が報告されている。

チェルノブイリ周辺地域の子どもで ^{131}I 曝露による甲状腺がんリスクが高いのは、もともと栄養的にヨウ素欠乏であるからではないかともいわれるが、疫学的には定かではない。

一般に、甲状腺がんで確立された危険因子は、放射線被ばくのみであるが、特に小児期の被ばくは感受性が高く、乳頭がんとの関連が大きいとされる。甲状腺組織の発達に関連する、TSH の増加は、甲状腺がんの危険因子であると考えられている。また、TSH 制御に不可欠であるヨウ素は、摂取過剰で乳頭がんの、欠乏で濾胞がんの危険因子となることが報告されている。

IARC (2001) による発がん性評価や ATSDR (2004) の毒性 (発がん性) 評価に用いられたヒトの疫学研究のデータ、その後出版されたチェルノブイリ原子力発電所事故などのより定量的な疫学研究のデータからは、放射性ヨウ素と甲状腺がんリスクとの関連は、成人前の小児を対象とした多くの研究において線量反応関係が示されており、甲状腺線量として 1 Gy 当たりの ERR は 2 倍以上 (RR は 3 倍以上) の値と報告されている。そして、概ね、100 mSv を超えるレベルの線量においては、統計学的に有意と報告されている。一方、100 mGy 以下の線量においては、一部の例外 (Vathaire et al. 2010) を除いて、統計学的に有意とはされていない。

評価すべき ERR の大きさに対する調査対象数の少なさ、放射性ヨウ素の被ばく線量推定における不確実性、症例対照研究や非致死的な甲状腺がんのスクリーニングに基づく診断という研究手法における限界などを考慮すると、あるレベル以下の線量において、ERR は、他の要因によるリスクの増加と比較して十分に小さいであろうと言及することは出来ても、発がんリスクを上げない安全な甲状腺線量を推定するには、現状においては、科学的根拠が揃っていないとはいえない。

<参照>

- Aboul-Khair SA, Buchanan TJ, Crooks J, Turnbull AC. 1966. Structural and functional development of the human foetal thyroid. *Clin Sci* 31:415-424.
- AEC. 1974. U.S. Atomic Energy Commission. Environmental behavior and radiation doses from iodine-129. BNWL-SA-4879.
- Ahmed SR, Shalet SM. 1985. Gonadal damage due to radioactive iodine (I131) treatment for thyroid carcinoma. *Postgrad Med J* 61:361-362.
- Ardito G, Lamberti L, Bigatti P, et al. 1987. Comparison of chromosome aberration frequency before and after administration of 131I in two groups of thyroid cancer patients. *Tumori* 73:257-262.
- Argonne National Laboratory, US Department of energy. 2005a. Human Health Fact Sheet. Iodine
- Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, et al. 1998. Chernobyl-related thyroid cancer in children in Belarus: A case-control study. *Rad Res* 150:349-356.
- Astakhova LN, Mityukova TA, Kobzev VF. 1996. Endemic goiter in Belarus following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. In: Nagasaki S, Yamashita S, eds. Nagasaki symposium radiation and human health: Proposal from Nagasaki. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier 67-95.
- ATSDR, Public Health Service, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. 2000. Hanford infant mortality and fetal death analysis 1940-1952.
- ATSDR, Public Health Service, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. 2004a. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR IODINE.
- Bakheet SMB, Hammami MM, Hemidan A, et al. 1998. Radioiodine secretion in tears. *J Nucl Med* 39(8):1452-1454.
- Ballad RV, Tan SH, Johnson JE, et al. 1978. Iodine-129 in man, cow and deer. *Health Phys* 34:691-696.
- Ballardin M, Gemignani F, Bodei L, et al. 2002. Formation of micronuclei and of clastogenic factor(s) in patients receiving therapeutic doses of iodine-131. *Mutat Res* 514(1-2):77-85.
- Baugnet-Mahieu L, Lemaire M, Leonard ED, et al. 1994. Chromosome aberrations after treatment with radioactive iodine for thyroid cancer. *Radiat Res* 140:429-431.
- Beals DM, Hayes DW. 1995. Technetium-99, iodine-129 and tritium in the waters of the Savannah river site. *Sci Total Environ* 173/174:101-115.

- Beierwaltes WH, Hilger MTJ, Wegst A. 1963. Radioiodine concentration in fetal human thyroid from fallout. *Health Phys* 9:1263-1266.
- BEIR. 2006. BEIR VII:Health Risks From Exposure To Low Levels of IONIZING RADIATION.
- Bernard JD, McDonald RA, Nesmith JA. 1970. New normal ranges for the radioiodine uptake study. *J Nucl Med* 11:449-451.
- Better OS, Garty J, Brautbar N, et al. 1969. Diminished functional parathyroid reserver following I131 treatment for hyperthyroidism. *Isr J Med Sci* 5(3):419-422.
- Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. 2010. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 174(6):741-52.
- Boice JD. 2006. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999. *Radiat Res* 166(1)
- Book SA, Goldman M. 1975. Thyroidal radioiodine exposure of the fetus. *Health Phys* 29:874-877.
- Boyd E, Ferguson-Smith MA, McDougall IR, et al. 1974. Chromosome breakage in human peripheral lymphocytes after radioactive iodine (¹²⁵I) treatment. *Radiat Res* 57:482-487.
- Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. 1970. Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 49:855-864.
- Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, et al. 2011. I-131 dose response for incident thyroid cancers in ukraine related to the chornobyl accident. *Environ Health Perspect* 119(7):933-9.
- Brown-Grant K. 1961. Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol Rev* 41:189-213.
- Burch WM, Posillico JT. 1983. Hypoparathyroidism after I-131 therapy with subsequent return of parathyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 57(2):398-401.
- Burte PP, Nair AGC, Manohar SB, et al. 1991. Iodide and iodine uptake in plants. *J Radioanal Nucl Chem* 155(6):391-402.
- Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. 2005. Risk of Thyroid Cancer After Exposure to ¹³¹I in Childhood. *J Natl Cancer Inst.* 18:97(10):724-32.
- Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. 1993. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: Potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med* 20:192-194.

- Catena C, Villani P, Nastasi R, et al. 1994. Micronuclei and 3AB-index in patients receiving iodine-131 therapy. *J Nucl Biol Med* 38:586-593.
- Cavalieri RR. 1997. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. *Thyroid* 7(2):177-181.
- CDC. 2002. Hanford thyroid disease study. Final report. Centers for Disease Control. Fred Hutchinson Cancer Research Center.
- Cherstvoy ED, Nerovnya AM, Pozharskaya VP, et al. 1996. Thyroid carcinomas in children of the Republic of Belarus. In: Nagataki S, Yamashita S, eds. Nagasaki symposium radiation and human health: Proposal from Nagasaki. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 43-48.
- Chu SYF, Ekstrom LP, Firestone RB. 1999. Isotope explorer: WWW table of radioactive isotopes. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/nucleardata/toi/listnuc.asp?>
- Cohen BI. 1985. The origin of I in soil and the 129I problem. *Health Phys* 49(2):279-285.
- Cohn BNE. 1932. Absorption of compound solution of iodine from the gastro-intestinal tract. *Arch Intern Med* 49:950-956.
- Comar CL, Wentworth RA, Georgi JR. 1963. Thyroidal deposition in man, rat and dog of radioiodine from milk and non-milk sources. *Health Phys* 9:1249-1252.
- Conard RA, Dobyns BM, Sutow WW. 1970. Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *JAMA* 214(2):316-324.
- Conard RA. 1984. Late radiation effects in Marshall Islanders exposed to fallout 28 years ago. In: Boice KD, Fraument JF, eds. Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance. New York, NY: Raven Press, 57-71.
- Cooper DS. 2000. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 691-715.
- Crout NMJ, Beresford NA, Mayes RW, et al. 2000. A model of radioiodine transfer to goat milk incorporating the influence of stable iodine. *Radiat Environ Biophys* 39(1):59-65.
- Cuddihy RG. 1966. Thyroidal iodine-131 uptake, turnover and blocking in adults and adolescents. *Health Phys* 12:1021-1025.
- Darras VM, Hume R, Visser TJ. 1999. Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development. *Mol Cell Endocrinol* 151:37-47.

- Davis S, Stepanenko V, Rivkind N, et al. 2004. Risk of thyroid cancer in the Bryansk Oblast of the Russian Federation after the Chernobyl Power Station accident. *Radiat Res* 162(3):241-8.
- De Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, et al. 2011. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 12(4):353-60.
- De Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, et al. 2010. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *Br J Cancer* 28;103(7):1115-21.
- De Vathaire F, Schlumberger M, Dehisle MJ, et al. 1997. Leukemia and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 75(5):734-739.
- Delange FM, Ermans A-M. 1996. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 296-316.
- Dickman PW, Holm LE, Lundell G, et al. 2003. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based study. *Int J Cancer* 10(106):580-587.
- Dobyns BM, Hyrmer BA. 1992. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed to hydrogen bomb fallout. *World J Surg* 16(1):126-39
- DOE. 1986. A literature review of the concentration ratios of selected radionuclides in freshwater and marine fish. NTIS DE86 015820. 1021, 82-87, 243-272.
- Drobyshevskaya IM, Astakhova LN, Nalivko AS, et al. 1996. Thyroid cancer in children of Belarus following the Chernobyl accident. In: Nagataki S, Yamashita S, eds. *Nagasaki symposium radiation and human health: Proposal from Nagasaki*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 49-65.
- Dydek GJ, Blue PW. 1988. Human breast milk excretion of iodine-131 following diagnostic and therapeutic administration to a lactating patient with Graves' disease. *J Nucl Med* 29:407-410.
- Eipe J, Johnson SA, Kiamko RT, et al. 1968. Hypoparathyroidism following 131I therapy for hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 121:270-272.
- Eisenbud M, Mochizuki Y, Laurer G. 1963. 131 dose to human thyroids in New York City from nuclear tests in 1962. *Health Phys* 9:1291-1298.
- Eng PHK, Cardona GR, Fang S-L, et al. 1999. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 140:3404-3410.

- Engler D, Burger AG. 1984. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocrine Rev* 5(2):151-184.
- Esselstyn CB, Schumacher OP, Eversman J, et al. 1982. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves disease. *Surgery* 92:811-813.
- Evans TC, Kretzschmar RM, Hodges RE, Song CW. 1967. Radioiodine uptake studies of the human fetal thyroid. *J Nucl Med* 8:157-165.
- Fisher DA, Oddie TH, Burroughs JC. 1962. Thyroidal radioiodine uptake rate measurement in infants. *Am J Dis Child* 103:738-749.
- Fisher DA, Oddie TH, Epperson D. 1965. Effect of increased dietary iodide on thyroid accumulation and secretion in euthyroid Arkansas subjects. *J Clin Endocrinol* 25:1580-1590.
- Fjälling M, Dackenberg A; Hedman I, et al. 1983. An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after ¹³¹I treatment for thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand Suppl* 149:681-686.
- Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. 1999. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: A population-based cohort study. *Lancet* 353:2111-2115.
- Freeman M, Guiliani M, Schwartz E, et al. 1969. Acute thyroiditis, thyroid crisis, and hypocalcemia following radioactive iodine therapy. *N Y State J Med* 69(14):2036-2041.
- Fujimori K, Takahashi T, Ohtomo H, et al. 1996. Preliminary medical findings of the Marshall Islands nationwide thyroid study. In: Nagataki S, Yamashita S, eds. *Nagasaki symposium radiation and human health: Proposal from Nagasaki*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 167-173.
- Gaffney GW, Gregerman RI, Shock NW. 1962. Relationship to age to the thyroidal accumulation, renal excretion and distribution of radioiodide in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab* 22:784-794.
- Gavin LA, Livermore BM, Cavalieri RR, et al. 1980. Serum concentration, metabolic clearance, and production rates of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in normal and athyreotic man. *J Clin Endocrinol Metab* 51(3):529-534.
- Gembicki M, Stozharov AN, Arinchin AN, et al. 1997. Iodine deficiency in Belarusian children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe. *Environ Health Perspect Suppl* 105(6):1487-1490.
- Ghahremani GG, Hoffer PB, Oppenheim BE, et al. 1971. New normal values for thyroid uptake of radioactive iodine. *JAMA* 217(3):337-339.

- Gilbert ES, Huang L, Bouville A, et al. 2010. Thyroid cancer rates and 131I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests: an update. *Radiat Res* 173(5):659-64.
- Glazebrook GA. 1987. Effect of decicurie doses of radioactive iodine 131 on parathyroid function. *Am J Surg* 154:368-373.
- Goh K. 1981. Radioiodine treatment during pregnancy: Chromosomal aberrations and cretinism associated with maternal iodine-131 treatment. *J Am Med Womens Assoc* 36(8):262-265.
- Goldman MB, Maloof F, Monson RR, et al. 1988. Radioactive iodine therapy and breast cancer: A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 127(5):969-980.
- Green HG, Gareis FJ, Shepard TH, et al. 1971. Cretinism associated with maternal sodium iodide I 131 therapy during pregnancy. *Am J Dis Child* 122:247-249.
- Green WL, Ingbar SH. 1961. The peripheral metabolism of tri- and tetraiodothyroacetic acids in man. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1548-1565.
- Hahn K, Schrell-Inderst P, Grosche B, et al. 2001. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. *Radiat Res* 156(1):61-70.
- Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al. 1992. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 50:886-890.
- Hall P, Furst CJ, Mattsson A, et al. 1996a. Thyroid nodularity after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 146:673-682.
- Hall P, Mattsson A, Boice JDJ. 1996b. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 145:86-92.
- Hamill GC, Jarman JA, Wynne MD. 1961. Fetal effects of radioactive iodine therapy in a pregnant woman with thyroid cancer. *Am J Obstet Gynecol* 81(3):1018-1023.
- Hamilton TE, van Belle G, LoGerfo JP. 1987. Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *JAMA* 258(5):629-636.
- Han JS. 1992. Effects of various chemical compounds on spontaneous and hydrogen peroxide-induced reversion in strain TA104 of salmonella typhimurium. *Mutat Res* 266(2):77-84.
- Handelsman DJ, Turtle JR. 1983. Testicular damage after radioactive iodine (I-131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 18:465-472.
- Harach HR, Williams ED. 1995. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol* 43:701-706.

- Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, et al. 2009. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(3):899-906.
- Hays MT, Hsu L, Kohatsu S. 1992. Transport of the thyroid hormones across the feline gut wall. *Thyroid* 2:45-56.
- Hays MT. 1993. Colonic excretion of iodide in normal human subjects. *Thyroid* 3(1):31-35.
- Hays MT. 2001. Estimation of total body iodine content in normal young men. *Thyroid* 11(7):671-675.
- Hedrick WR, DiSimone RN, Keen RL. 1986. Radiation dosimetry from breast milk excretion of radioiodine and pertechnetate. *J Nucl Med* 27:1569-1571.
- Heinemann K, Vogt KJ. 1980. Measurements of the deposition of iodine onto vegetation and of the biological half-life of iodine on vegetation. *Health Phys* 39:463-474.
- Hermus AR, Huysmans DA. 2000. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text.* 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 474-482.
- Hoffman FO, Rutenber AJ, Apostoaei AI, et al. 2007. The Hanford Thyroid Disease Study: an alternative view of the findings. *Health Phys.* 92(2):99-111.
- Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. 1991. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83:1072-1077.
- Holm LE, Wiklund DE, Lundell GE, et al. 1989. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of 131I. *J Natl Cancer Inst* 81:302-306.
- Howard JE, Vaswani A, Heotis P. 1997. Thyroid disease among the Rongelap and Utirik population: an update. *Health Phys* 73(1):190-198.
- Huysmans DAKC, Hermus ARMM, Edelbroek MAL, et al. 1997. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. *Thyroid* 7(4):535-539.
- IARC. 2001. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part 2: Some internally Deposited Radionuclides Volume 78.*
- ICRP. 1988. *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals.* ICRP Publication 53.
- Ishigaki K, Namba H, Takamura N. 2001. Urinary iodine levels and thyroid diseases in children: comparison between Nagasaki and Chernobyl. *Endocr J (Tokyo)* 48(5):591-595.

- Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, et al. 2006. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res* 165(1):1-8.
- Jacob P, Goulko G, Heidenreich WF, et al. 1998. Thyroid cancer risk to children calculated. *Nature* 392(6671):31-32.
- Jafek BW, Small R, Lillian DL. 1974. Congenital radioactive iodine-induced stridor and hypothyroidism. *Arch Otolaryngol* 99:369-371.
- Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, et al. 2001. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products—results of balance studies in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109(3):163-167.
- Jialal I, Pillay NL, Asmal AC. 1980. Radio-iodine-induced hypoparathyroidism. *S Afr Med J* 58:939-940.
- Kearns JE, Philipsborn HF. 1962. Values for thyroid uptake of I131 and protein-bound iodine in normal individuals from birth to twenty years. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 36:47-50.
- Kerber RA, Till JE, Simon SL, et al. 1993. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *JAMA*. 3;270(17):2076-82.
- Kereiakes JG, Wellman HN, Simmons G, et al. 1972. Radiopharmaceutical dosimetry in pediatrics. *Semin Nucl Med* 2(4):316-327.
- Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF, et al. 1980. Assessment of somatogenotoxicity of povidoneiodine using two in vitro assays. *J Environ Pathol Toxicol* 4(2-3):327-335.
- Kirchner G. 1994. Transport of iodine and cesium via the grass-cow-milk pathway after the Chernobyl accident. *Health Phys* 66(6):653-665.
- Klebanoff SJ, Green WL. 1973. Degradation of thyroid hormones by phagocytosing human leukocytes. *J Clin Invest* 52:60-72.
- Lambert V, Thierens H, Monsieurs M. 2001. Translocation frequencies measured in patients one year after radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Int J Radiat Biol* 77(6):679-685.
- Land CE, Bouville A, Apostolaei I, Simon SL. 2010. Projected lifetime cancer risks from exposure to regional radioactive fallout in the Marshall Islands. *Health Phys* 99(2):201-15.
- Larsen PR, Davies TF, Hay ID. 1998. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al., eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 390-515.
- Lawes SC. 1992. ¹²³I excretion in breast milk - additional data. *Nucl Med Commun* 13:570-572.

- Lawrence JC. 1998. The use of iodine as an antiseptic agent. *J Wound Care* 7(8):421-425.
- Lehmann L, Zitzelsberger H, Kellerer AM. 1996. Chromosome translocations in thyroid tissues from Belarussian children exposed to radioiodine from the Chernobyl accident, measured by FISH-painting. *Int J Radiat Biol* 70(5):513-516.
- Likhtarev IA, Shandala NK, Gulko GM, et al. 1993. Ukrainian thyroid doses after the Chernobyl accident. *Health Phys* 64(6):594-599.
- Lin JD, Wang HS, Weng HF, et al. 1998. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 21:662-667.
- Mandel SJ, Mandel L. 2003. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 13:265-271.
- Marter WL. 1993. Savannah River site radioiodine atmospheric releases and offsite maximum doses (U). Westinghouse Savannah River Company, Savannah River Laboratory, SRL-ETS-900317 (NTIS/DE93004259), pp. 1-35.
- Maxon HR, Saenger EL. 1996. Biologic effects of radioiodines on the human thyroid gland. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 342-351.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. 1994. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418.
- McDougall IR, Cavalieri RR. 2000. In vivo radionuclide tests and imaging. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 355-375.
- Mehta RD, von Borstel RC. 1982. Effect of growth phase and different solvents on the genetic activity and cell toxicity of diethylstilbesterol in *Saccharomyces cerevisiae*. *Environ Mutagen* 4:417.
- Meinhold H, Beckert A, Wenzel KW. 1981. Circulating diiodotyrosine: Studies of its serum concentration, source, and turnover using radioimmunoassay after immunoextraction. *J Clin Endocrinol Metab* 53(6):1171-1178.
- Meinhold H, Gramm HJ, Meissner W, et al. 1991. Elevated serum diiodotyrosine (DIT) in severe infections and sepsis: DIT, a possible new marker of leukocyte activity. *J Clin Endocrinol Metab* 72:945-953.
- Meinhold H, Olbricht T, Schwartz-Porsche D. 1987. Turnover and urinary excretion of circulating diiodotyrosine. *J Clin Endocrinol Metab* 64(4):794-800.
- Merck & Co., Inc. 2006. *The Merck Index* 14th ed.

- Merkle J, Zeller H. 1979. Absence of povidone-iodine induced mutagenicity in mice and hamsters. *J Pharm Sci* 68:100-102.
- Millard RK, Saunders M, Palmer AM, et al. 2001. Approximate distribution of dose among foetal organs radioiodine uptake via placenta transfer. *Phys Med Biol* 46(11):2773-2783.
- Moiseyev IT, Tikhomirov FA, Perevezentsev VM, Rerikh LA. 1984. Role of soil properties, interspecific plant differences, and other factors affecting the accumulation of radioactive iodine in crops. *Soviet Soil Science* 16:60-66.
- Monteiro Gil O, Oliveira NG, Rodrigues AS, et al. 2000. Cytogenic alterations and oxidative stress in thyroid cancer patients after iodine-131 therapy. *Mutagenesis* 15(1):69-75.
- Moran JE, Oktay S, Santschi PH, et al. 1999. Atmospheric dispersal of 129iodine from nuclear fuel reprocessing facilities. *Environ Sci Technol* 33:2536-2542.
- Morita S, Umezaki N, Ishibashi M, et al. 1998. Determining the breast-feeding interruption schedule after administration of 123I-iodide. *Ann Nucl Med* 12(5):303-306.
- Morrison RT, Birkbeck JA, Evans TC, et al. 1963. Radioiodine uptake studies in newborn infants. *J Nucl Med* 4:162-166.
- Myant NB, Pochin EE. 1950. The metabolism of radiothyroxine in man. *Clin Sci* 9:421-440.
- Myant NB. 1956. Enterohepatic circulation of thyroxine in humans.
- Myers DK, Chetty KG. 1973. Effect of radiosensitizing agents on DNA strand breaks and their rapid repair during irradiation. *Radiat Res* 53:307-314.
- Nagataki S, Shizume K, Nakao K. 1967. Thyroid function in chronic excess iodide ingestion: Comparison of thyroidal absolute iodine uptake and degradation of thyroxine in euthyroid Japanese subjects. *J Clin Endocrinol* 27:638-647.
- Nagataki S, Yokoyama N. 1996. Other factors regulating thyroid function: Autoregulation: Effects of iodide. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 241-247.
- NAS. 1974. *Geochemistry and the environment: Volume I: The relation of selected trace elements to health and disease*. Washington, DC: National Academy of Sciences. NTIS PB80-135197.
- NCI. 1997. *Estimated exposures and thyroid doses received by the American people from iodine-131 in fallout following Nevada atmospheric nuclear bomb tests*. National Cancer Institute. <http://rex.nci.nih.gov/massmedia/Fallout>.

- NCRP. 1983. Iodine-129: Evaluation of releases from nuclear power generation. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Management. NCRP Report No. 75.
- Nikiforov YE, Fagin JA. 1998. Radiation-induced thyroid cancer in children after the Chernobyl accident. *Thyroid Today*: 21(2):1-10.
- Noguti T, Sadaie H, Kada T. 1971. Radiosensitization with iodine compounds: III. Macromolecular synthesis and repair in *Bacillus subtilis* irradiated in the presence of iodoacetic acid, potassium iodide or potassium iodate. *Int J Radiat Biol* 19(4):305-322.
- NRC. 1979. A dynamic model of the global iodine cycle for the estimation of dose to the world population from releases of iodine-129 to the environment. U.S. Nuclear Regulatory Commission, Division of Safeguards, Fuel Cycle, and Environmental Research. NUREG/CR-0717.
- Oddie TH, Fisher DA, McConahey WM, et al. 1970. Iodine intake in the United States: A reassessment. *J Clin Endocrinol* 30:659-665.
- Oddie TH, Fisher DA. 1967. Mean euthyroid 24-hour radioiodine uptake as a characteristic of different patient populations. *J Clin Endocrinol Metab* 27:11-14.
- Oddie TH, Myhill J, Pirniquie FG, Fisher DA. 1968. Effect of age and sex on the radioiodine uptake in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol* 28:776-782.
- Ogborn RE, Waggener RE, VanHove E. 1960. Radioactive-iodine concentration in thyroid glands of newborn infants. *Pediatrics* :771-776.
- Oliner L, Kohlenbrener RM, Fields T, et al. 1957. Thyroid function studies in children: Normal values for thyroidal I131 uptake and PBI131 levels up to the age of 18. *J Clin Endocrinol Metab* 17:61-75.
- Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al. 1994. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 35(9):1418-1422.
- Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, et al. 1997. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 82(11):3563-3569.
- Pastan I. 1957. Absorption and secretion of iodide by the intestine of the rat. *Endocrinol* 61:93-97.
- Peeters R, Fekete C, Goncalves C, et al. 2001. Regional physiological adaptation of the central nervous system deiodinases to iodine deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281(1):E54-E61.
- Pendleton RC, Lloyd RD, Mays CW, Lloyd RD. 1963. Iodine-131 in Utah during July and August 1962. *Science* 141(3581):640-642.

- Petrova A, Gnedko T, Maistrova I, et al. 1997. Morbidity in a large cohort study of children born to mothers exposed to radiation from Chernobyl. *Stem Cells* 15(Suppl 1):141-150.
- Pittman CS, Buck ME, Chambers JB. 1972. Urinary metabolites of ¹⁴C-labeled thyroxine in man. *J Clin Invest* 51:1759-1766.
- Pittman CS, Shimizu T, Burger A, et al. 1980. The nondeiodinative pathways of thyroxine metabolism: 3,5,3',5'-tetraiodothyroacetic acid turnover in normal and fasting human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 50(4):712-716.
- Pittman JA, Dailey GE, Beschi RJ. 1969. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. *N Engl J Med* 280(26):1431-1434.
- Poston TM. 1986. Literature review of the concentration ratios of selected radioisotopes in freshwater and marine fish. Battelle Pacific Northwest Labs Report No. DE86-015820 (NTIS/DE86015820), 1-21, 82-84, 243-272.
- Prisyazhiuk A, Pjatak OA, Buzanov VA, et al. 1991. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl. *Lancet* 338(8878):1134-1135.
- Quimby EH, Werner SC, Schmidt C. 1950. Influence of age, sex, and season upon radioiodine uptake by the human thyroid. *Proc Soc Exp Biol Med* 75:537-543.
- Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al. 1974. Thyroid disease in children: A survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. *Am J Med* 56:457-463.
- Rallison ML, Lotz TM, Bishop M, et al. 1990. Cohort study of thyroid disease near the Nevada test site: A preliminary report. *Health Phys* 59(5):739-746.
- Rallison ML. 1996. Thyroid neoplasia from fallout near the Nevada test site. In: Nagataki S, Yamashita S, eds: *Nagasaki symposium radiation and human health: Proposal from Nagasaki*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 147-154.
- Ramírez MJ, Peurto S, Galofre P, et al. 2000. Multicolour FISH detection of radioactive iodine-induced 17cen-p53 chromosomal breakage in buccal cells from therapeutically exposed patients. *Carcinogenesis* 21(8):1581-1586.
- Ramírez MJ, Surralles J, Galofre P, et al. 1997. Radioactive iodine induces clastogenic and age dependent aneugenic effects in lymphocytes of thyroid cancer patients as revealed by interphase FISH. *Mutagenesis* 12(6):449-455.
- Ramsden D, Passant FH, Peabody CO, et al. 1967. Radioiodine uptakes in the thyroid: Studies of the blocking and subsequent recovery of the gland following the administration of stable iodine. *Health Phys* 13:633-646.

- Robbins J, Dunn JT, Bouville A, et al. 2001. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: A workshop report in the Chernobyl long-term follow-up study. *Thyroid* 11(5):487-491.
- Robertson JS, Nolan NG, Wahner HW, et al. 1975. Thyroid radioiodine uptakes and scans in euthyroid patients. *Mayo Clin Proc* 50:79-84.
- Robinson PS, Barker P, Campbell A, et al. 1994. Iodine-131 in breast milk following therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 35:1797-1801.
- Robkin MA, Shleien B. 1995. Estimated maximum thyroid doses from 1291 releases from the Hanford site for the years 1944-1995. *Health Phys* 69(6):917-922.
- Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M, et al. 1982. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. *Arch Surg* 117:181-186.
- Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. 1998. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 280(4):347-355.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. 1995. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141:259-277.
- Rosen IB, Palmer JA, Rowen J, et al. 1984. Induction of hyperparathyroidism by radioactive iodine. *Am J Surg* 148:441-445.
- Rubow S, Klopper J, Wasserman H, et al. 1994. The excretion of radiopharmaceuticals in human breast milk: Additional data and dosimetry. *Eur J Nucl Med* 21:144-153.
- Russell KP, Rose H, Starr P. 1957. The effects of radioactive iodine on maternal and fetal thyroid function during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 104:560-564.
- Saller B, Fink H, Mann K. 1998. Kinetics of acute and chronic iodine excess. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106(Suppl 3):S34-S38.
- Saxena Km, Chapman EM, Pryles CV. 1962. Minimal dosage of iodide required to suppress uptake of iodine-131 by normal thyroid. *Science* 138:430-431.
- Sekura RD, Sato K, Cahnmann HJ, et al. 1981. Sulfate transfer to thyroid hormones and their analogs by hepatic aryl sulfotransferases. *Endocrinology* 108(2):454-456.
- Sheppard MI, Hawkins JL. 1995. Iodine and microbial interactions in an organic soil. *J Environ Radioact* 29(2):91-109.
- Shore RE. 1992. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131:98-111.

- Simon SL, Bouville A, Land CE, Beck HL. 2010. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. *Health Phys* 99(2):105-23.
- Simon SL, Lloyd RD, Till JE, et al. 1990. Development of a method to estimate thyroid dose from fallout radioiodine in a cohort study. *Health Phys* 59(5):669-691.
- Simon SL, Luckyanov N, Bouville A, et al. 2002. Transfer of ¹³¹I into human breast milk and transfer coefficients for radiological dose assessments. *Health Phys* 82(6):796-806.
- Smith MB, Xue H, Takahashi H, et al. 1994. Iodine ¹³¹ thyroid ablation in female children and adolescents: Long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol* 1(2):128-131.
- Soldat JK. 1976. Radiation doses from iodine-129 in the environment. *Health Phys* 30:61-70.
- Spencer RP, Spitznagle LA, Karimeddini MK, et al. 1986. Breast milk content of ¹³¹I in a hypothyroid patient. *Nucl Med Biol* 13(5):585.
- Spitzweg C, Joba W, Schriever K, et al. 1999. Analysis of human sodium iodide symporter immunoreactivity in human exocrine glands. *Journal of Endocrinology & Metabolism* 84(11):4178-4184.
- Stather JB, Greenhalgh JR. 1983. The metabolism of iodine in children and adults. National Radiation Protection Board, Chilton, Didcot, Oxfordshire, England. Report No. NRPB-R140.
- Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, et al. 1980. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *N Engl J Med* 303(19):1083-1088.
- Stetar EA, Boston HL, Larsen IL, et al. 1993. The removal of radioactive cobalt, cesium, and iodine in a conventional municipal wastewater treatment plant. *Water Environ Res* 65(6):630-639.
- Straub CP, Murthy GK, Campbell JE. 1966. Iodine-131 in foods. *Residue Rev* 13:33-68.
- Takahashi T, Fujimori K, Simon SL, et al. 1999. Thyroid nodules, thyroid function and dietary iodine in the Marshall Islands. *Int J Epidemiol* 28:742-749.
- Takahashi T, Schoemaker MJ, Trott KR, et al. 2003. The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the Marshall islands. *J Epidemiol* 13(2):99-107.
- Takahashi T, Trott KR, Fujimori K, et al. 1997. An investigation into the prevalence of thyroid disease on Kwajalein Atoll, Marshall Islands. *Health Phys* 73(1):199-213.
- Taurog A. 1996. Hormone synthesis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 47-84.

- Thrall KD, Bull RJ. 1990. Differences in the distribution of iodine and iodide in the Sprague-Dawley rat. *Fundam Appl Toxicol* 15:75-81.
- Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al. 2006. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst.* ,98(13), 897-903.
- Tronko ND, Bogdanova TI, Epstein EV, et al. 1996. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine (analysis of the situation in 1994). In: Nagataki S, Yamashita S, eds. Nagasaki symposium radiation and human health: Proposal from Nagasaki. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 3-13.
- Tubiana M. 1982. Metabolism and radiotoxicity of radionuclides: Iodine. In: Radionuclide: Metabolism and toxicity. Proceedings of the symposium. Paris, France: Masson, 49-81.
- UNSCEAR. 2000. Sources, Effect and Risks of Ionizing Radiation.
http://www.unscear.org/reports/2000_1.html.
- Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, et al. 1997. Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na ⁺/I⁻ symporter mRNAs in dog thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 131:195-203.
- Van Dilla MA, Fulwyler MJ. 1963. Thyroid metabolism in children and adults using very small (nanocurie) doses of iodine125 and iodine131. *Health Phys* 9:1325-1331.
- Van Middlesworth L. 1954. Radioactive iodide uptake of normal newborn infants. *Am J Dis Child* 88:439-442.
- Vandecasteele CM, Van Hees M, Hardeman F, et al. 2000. The true absorption of 131I , and its transfer to milk in cows given different stable iodine diets. *J Environ Radioact* 47(3):301-317.
- Visser TJ. 1990. Importance of deiodination and conjugation in the hepatic metabolism of thyroid hormone. In: Greer MA, ed. *The thyroid gland*. New York, NY: Raven Press, Ltd, 255-283.
- Voigt G, Henrichs K, Prohl G, et al. 1988. Measurements of transfer coefficients from 137Cs, 60Co, 54Mn, 22Na, 131I and 95mTc from feed into milk and beef. *Radiat Environ Biophys* 27:143-152.
- Voigt G, Muller H, Prohl G, et al. 1989. Experimental determination of transfer coefficients of 137Cs and 131I from fodder into milk of cows and sheep after the Chernobyl accident. *Health Phys* 57(6):967- 973.
- Wagner HN, Nelp WB, Dowling JH. 1961. Use of neutron activation analysis for studying stable iodide uptake by the thyroid. *J Clin Invest* 40:1984-1992.

- Wayne EJ, Koutras DA, Alexander WD. 1964. Clinical aspects of iodine metabolism. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company.
- Whitehead DC. 1984. The distribution and transformations of iodine in the environment. *Environ Int* 10:321-339.
- Wichers M, Benz E, Palmedo H, et al. 2000. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 27(5):503-507.
- Wolff J, Chaikoff IL. 1948. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 74:555-564.
- Wolff J. 1964. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 44:45-90.
- Wood DH, Elefson EE, Horstman VG, Bustadb LK. 1963. Thyroid uptake of radioiodine following various routes of administration. *Health Phys* 9:1217-1220.
- Young WF. 1990. Human liver tyrosylsulfotransferase. *Gastroenterology* 99:1072-1078.
- Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, et al. 2008. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). *Am J Epidemiol* 167(3):305-12.
- Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, et al. 2011. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer*. 4:104(1):181-7.
- 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤文隆, 久保亮五 編、1998:岩波理化学辞典 第5版、岩波書店