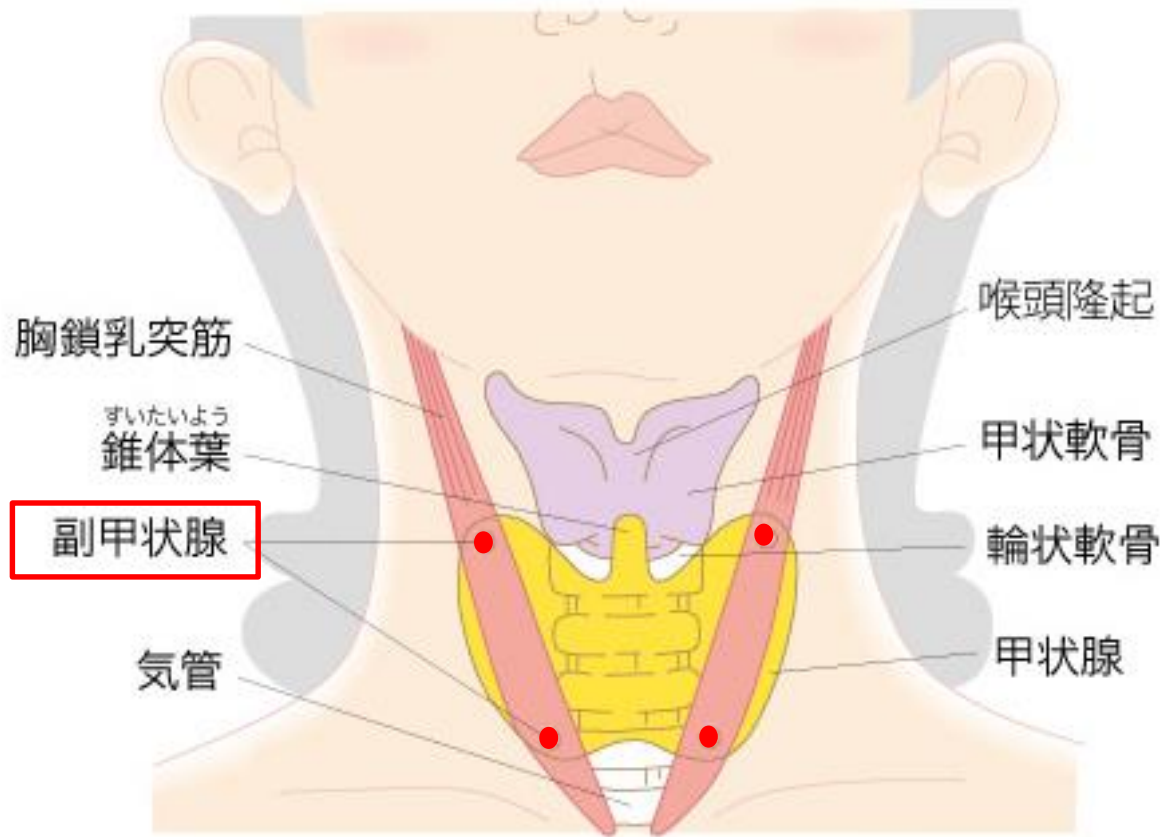


放射線の健康影響に関する 最新の知見について

— 副甲状腺機能亢進症ほか —

副甲状腺



放射線被曝と副甲状腺機能亢進症

対象	論文	対象者数	線量	症例の同定法	症例数	放射線との関連
小児良性疾患の頭頸部放射線治療	Cohen, JAMA, 1990	2,923	記載なし	インタビュー →診療録の確認	32	10万人当たりの発症率は40歳未満で一般人口の2.9倍、40-60歳で2.5倍
幼少期皮膚血管腫の放射線治療	Holmberg, Radiat Res. 2002	27,489	中央値 0.20Gy (0-28.5)	がん登録	43	Excess relative risk per Gy: 3.84 (95%CI 1.56-8.99)
小児頭頸部癌の放射線治療	McMullen, J Radiat Oncol Biok Phys, 2009	53	0.9-13.2Gy(症例の線量)	手術	5	甲状腺手術例53例中5例に副甲状腺機能亢進症あり
ハンフォード核施設周辺住民	Hamilton, J Clin Endocrinol Metab, 2005	3,191	平均 174mGy (0.0029-2,823)	Ca値スクリーニング	12	Estimated slope: -0.0003/Gy (upper 95%CI 0.013)

腺腫(単発)、過形成(多発)の割合は散発性と同じ(被曝歴のある37例中、32例が単発で2例が多発)
Ippolito, Surgery, 2007

幼少期の放射線被曝後の副甲状腺腺腫に線量反応関係あり

- 対象: 皮膚血管腫の27,489人のスウェーデンのコホート
対象のほとんどが幼少期(0-18か月)に放射線治療を受けた(1,859人は放射線治療なし)
- 平均甲状腺線量 0.20Gy (0-28.5Gy)
- 期間: 1958-1997年
- 症例の同定: がん登録で副甲状腺腺腫を同定
- 副甲状腺腺腫: 43例 (7例は被曝がわかっていて臨床的にフォローされていた例=バイアス例)

➤ 平均診断時年齢: 44.3歳 (27-69歳)

➤ 平均甲状腺線量: 1.14Gy (0-10.2Gy)

- 放射線誘発副甲状腺腺腫には線量反応関係がある
a dose-response relationship for radiation-induced parathyroid adenomas
→ Excess relative risk/Gy: 3.84 (95%CI: 1.56-8.99)

バイアス例を除くと 1.56 (95% CI: 0.36-4.45)

- 研究の限界

- 対象者の診断を積極的に行っている地区に症例が多く、Ascertainment biasが否定できない
- がん登録で症例同定を行っており臨床検査ではないため、発症率に違いがある可能性

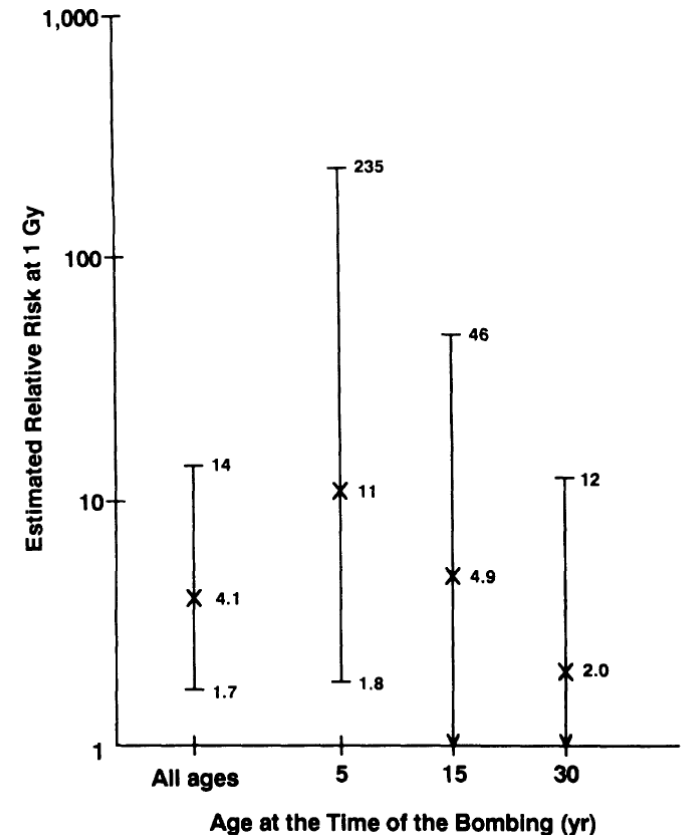
線量	人年	症例数
<0.01Gy	256,415	7
0.01-0.09Gy	464,328	9
0.10-0.24Gy	215,288	10
0.25-1.44Gy	96,345	5
≥ 1.5Gy	22,346	12

原爆被爆者の副甲状腺機能亢進症と副甲状腺腫瘍

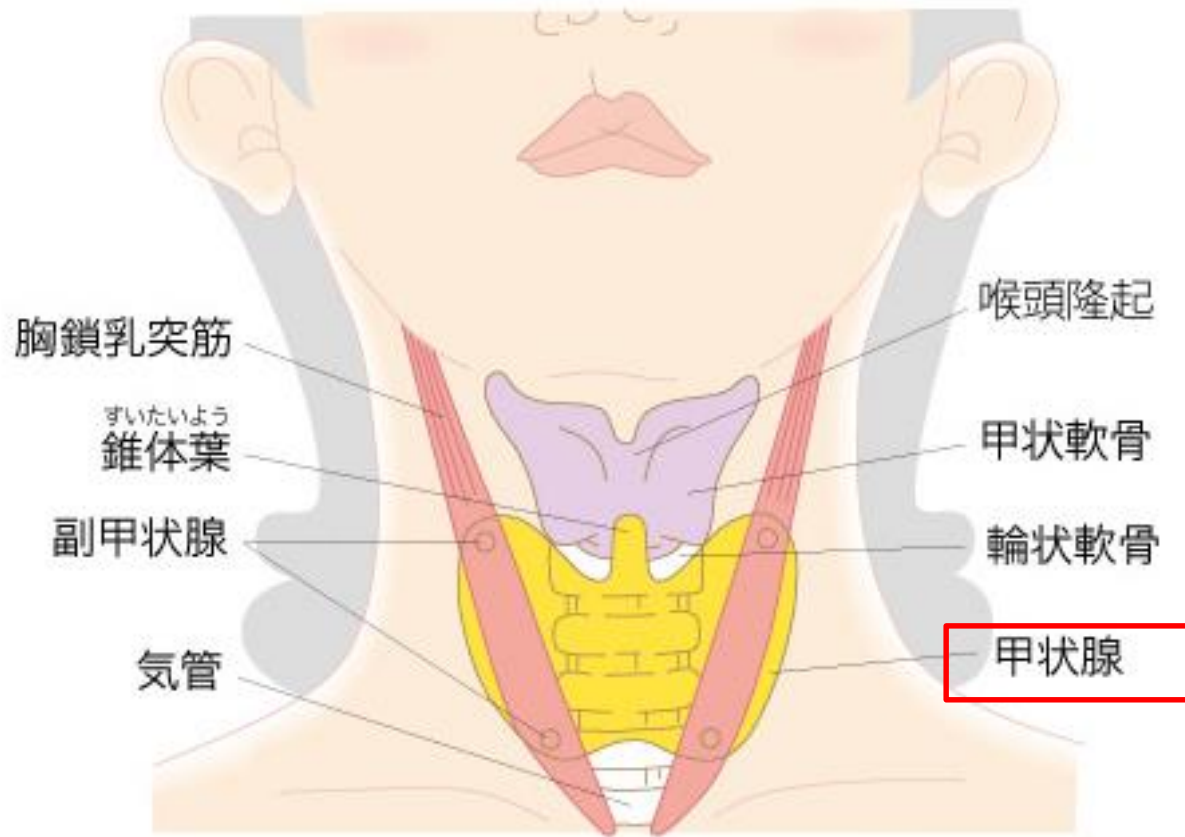
論文	対象	結果
松元, 外科1982	原発性副甲状腺機能亢進症の手術例13例 (長崎)	13例中 3例 2km以内の近距離被爆者 1例 1週間以内の入市者 1例 頸部放射線治療歴あり
Takeichi, Jpn. J. Cancer Res, 1991	県腫瘍登録1978-1987 (広島)	副甲状腺腫瘍の10万人当たり標準年間発生率: 近距離被爆者(0.81)は非爆者(0.05)の16.2倍

AHS調査で副甲状腺機能亢進症の有病率は線量増加に従って上昇する

- 対象: 広島AHS対象者3,948人
- 平均甲状腺線量: 0.4Gy (0-5.6Gy)
- スクリーニング期間: 1986-1988年
- 検査: 血清カルシウム(Ca)測定
 - 高値の人はPTH測定、画像検査(腎不全で透析中の人は除外)
- 診断基準: 副甲状腺腺腫・過形成・がんの存在
 - または1年以上高Ca血症とPTH高値が持続
- 結果
 - 副甲状腺機能亢進症19例(男性3例、女性16例)
 - 有病率は線量増加に従って上昇する increased with radiation dose
 - Relative risk at 1Gy: 4.1 (95% CI: 1.7, 14)
 - Relative riskは被爆時年齢に依存しているかもしれない may depend on age at the time of bombing ($P=0.09$)
 - 腎結石などで症状あり、またはCa値11mg/dL以上が持続、または甲状腺がんの合併の場合手術を勧めた
 - 9例が手術(7例が腺腫、2例が過形成)
- 研究の限界
 - 症例数が限られている
 - 用いた診断基準では、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症が含まれる可能性がある



甲状腺



放射線被曝と濾胞腺腫・良性結節

アウトカム	対象	論文	対象者数	平均甲状腺線量	症例の同定法	症例数	放射線量との関連
濾胞腺腫	頭部白癬の外照射治療	Ron, Radiat Res. 1989	27,074(うち被曝群10,834)	93mGy	病院病理の記録	43	Relative risk: 2.3 (95%CI 1.2-4.3)
	チェルノブイリ	Zablotska, Am J Epidemiol, 2015	11,613	560mGy	スクリーニング→手術	38	Excess odds ratio/Gy: 2.22 (95%CI 0.41-13.1)
良性結節	頭頸・胸部の良性疾患の外照射治療	Schneider, J Clin Endocrinol Metab, 1993	3,843	577mGy	スクリーニング	549	Excess relative risk/cGy: 0.082 (95%CI 0.03-0.37)
	ハンフォード核施設周辺住民	Davis, JAMA, 2004	3,440	174mGy	スクリーニング	249	Estimated slope/Gy: -0.008 (95%CI <-0.022-0.041)
良・悪性を含む結節	ネバダ核実験場周辺住民	Lyon, Epidemiology, 2006	2,492	120mGy	診察所見等のレビュー	49	Excess risk ratio/Gy: 4.65 (95%CI 1.1-12.3)
	カザフスタン核実験場周辺	Land, Radiat Res, 2008	2,994	349mGy	スクリーニング(US)*	916	Excess odds ratio/Gy: 0.74 (95%CI 0.22-1.24)
	核実験で被曝したマーシャル諸島	Howard, Health Phys, 1997	164	記載なし	スクリーニング(US)*	地区ごとの有病率12.8-32.8%	高被曝地域(12.8-32.8%)とコントロール(25.5%)で差なし

*スクリーニング(US): 全例を超音波検査(US)でスクリーニング

AHSにおける甲状腺結節の検討 (スクリーニング検査による横断研究)

文献	市 期間	対象数	検査法	評価項目	放射線との関連
Parker, J Clin End Metab.1973	広島・長崎 1971-72	1,563	触診	・ 甲状腺腫	女性300rad以上で増加 ($P<0.01$)
Morimoto, J Nucl Med. 1987	広島・長崎 1974-76	978	触診	・ 単結節	100rad以上のRelative risk 4.539 ($P=0.01$)
Nagataki, JAMA. 1994	長崎 1984-87	2,856	超音波検査	<ul style="list-style-type: none"> ・ 充実性結節 がん 濾胞腺腫 腺腫様甲状腺腫 組織診断のない結節 ・ のう胞 	充実性結節(女性) 濾胞腺腫 組織診断のない結節(女性) で 有意な線量反応関係($P<0.01$)
Imaizumi, JAMA. 2006	広島・長崎 2000-03	4,091	超音波検査	<ul style="list-style-type: none"> ・ 充実性結節($\geq 10\text{mm}$) 悪性腫瘍 良性結節 その他の結節 ・ のう胞($\geq 10\text{mm}$) 	有意な線量反応関係 被爆時年齢が低いほどリスク は高い
Imaizumi, JAMA Intern Med. 2015	広島・長崎 2007-11	3,087 被爆時年齢10歳未満	超音波検査	<ul style="list-style-type: none"> ・ 充実性結節($\geq 10\text{mm}$) 悪性腫瘍 良性結節 その他の結節 ・ のう胞($\geq 10\text{mm}$) 	有意な線量反応関係
				<ul style="list-style-type: none"> ・ 充実性結節($< 10\text{mm}$) ・ のう胞($< 10\text{mm}$) 	線量との関連なし

寿命調査対象者の剖検(1951-1985年) Yoshimoto, Radiat. Res 1995

- ・ 放射線量の増加に伴い濾胞腺腫の相対頻度は有意に増加 (Odds ratio at 1 Gy: 1.51 (95%CI 1.18-1.94))
- ・ 放射線被曝と腺腫様甲状腺腫の頻度との間に統計的に有意な関連性なし

若年AHS対象者の甲状腺調査

- 対象: 被爆時年齢10歳未満の広島・長崎AHS対象者3,087人
- 平均甲状腺線量(甲状腺線量が推定されている2,668人): 0.182Gy (0-4.040Gy)
- スクリーニング期間: 2007-2011年
- 検査: 甲状腺超音波検査→必要な場合細胞診検査
- 結果

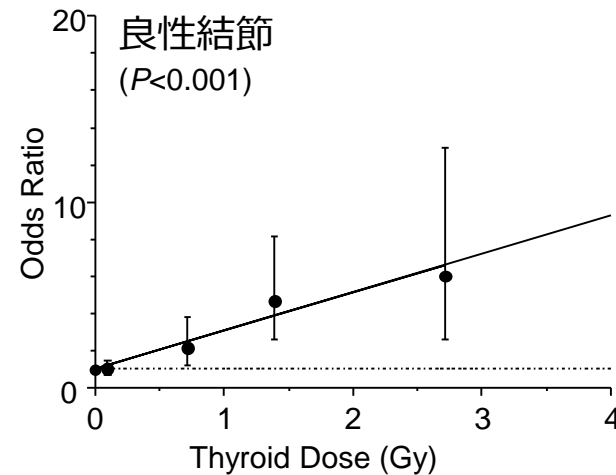
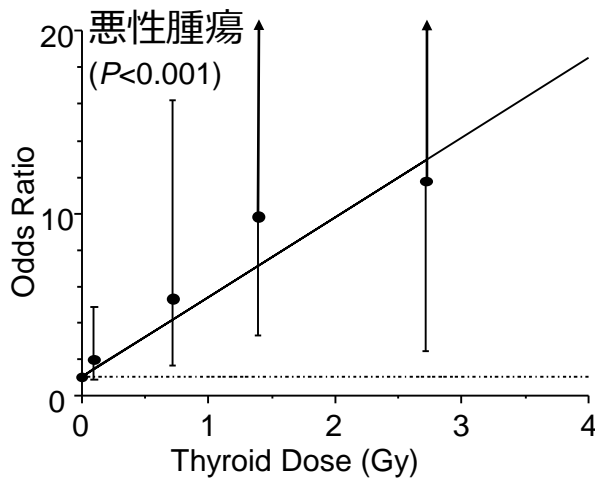
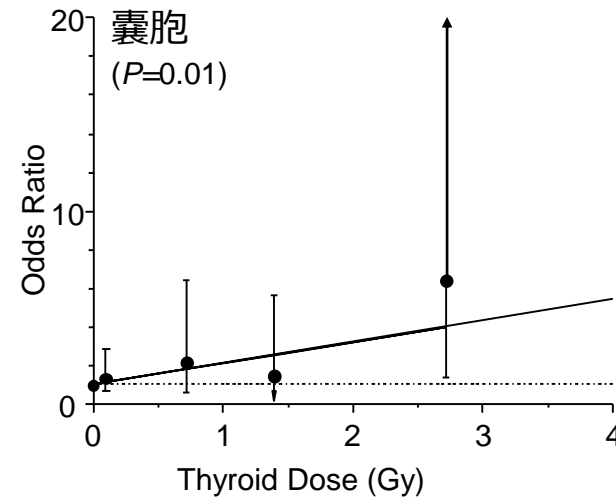
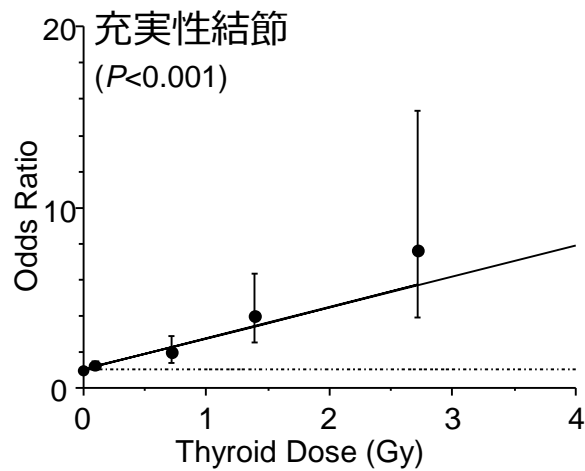
種類	小分類	種類	例数 (N=2,668)	Excess Odds Ratio/Gy (95%CI)	*P value	
充実性結節 (≥10mm) (または手術歴あり)			427 (16.0%)	1.72 (0.93 to 2.75)	<0.001	
	悪性腫瘍	がん	47 (1.8%)	4.40 (1.75 to 9.97)	<0.001	
	良性結節	腺腫(手術例) = 良性腫瘍	13	186 (7.0%)	2.07 (1.16 to 3.39)	<0.001
		腺腫様甲状腺腫(手術例)	15			
		細胞診良性の結節	164			
	その他の結節	細胞診・組織診実施なしまたは結果不明	198	217 (8.1%)	0.68 (0.16 to 1.53)	<0.001
		細胞診で検体不適	13			
細胞診で鑑別困難		6				
のう胞(≥10mm) (または手術歴あり)			49 (1.8%)	1.11 (0.15 to 3.12)	0.01	
充実性結節(<10mm)			481 (18.0%)	-0.09 (ND to 0.18)	0.46	
のう胞(<10mm)			276 (10.3%)	-0.09 (-0.31 to 0.28)	> 0.05	

研究の限界

- 横断研究である(生存バイアス、一時点の調査)
- 甲状腺家族歴はEORIに有意な変化を及ぼさなかったが、家族歴は遺伝的要因だけではなく家族の被曝歴に関連している可能性
- ヨウ素摂取量の影響の検討が十分にできていない

ND: not detectable

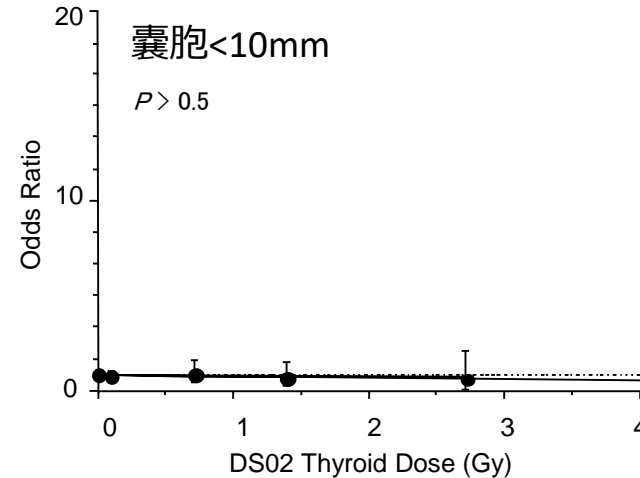
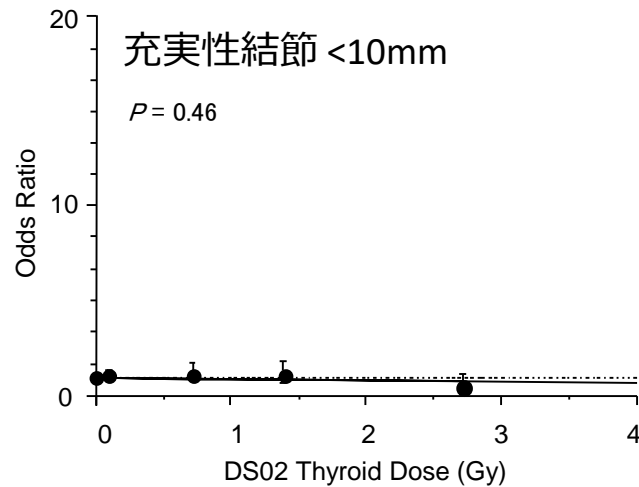
長径10mm以上(または手術歴あり)の結節の有病率は線量と有意な関連あり



- 直線は最も適合の良い線形オッズ比モデルによる被爆時年齢5歳のオッズ比を示す
- 点と範囲は次の線量区分のオッズ比と95%CIを示す
 <0.005Gy
 0.005-0.499Gy
 0.500-0.999Gy
 1.000-1.999Gy
 2.000Gy以上

低線量域については残留放射線や医療被曝の影響、生活習慣、社会人口学的要因がある可能性があり、慎重な解釈が必要

小さな結節<10mm (5-9mm)の有病率は 線量反応関係なし



- 直線は最も適合の良い線形オッズ比モデルによる被爆時年齢5歳のオッズ比を示す
- 点と範囲は次の線量区分のオッズ比と95%CIを示す
 - <0.005Gy
 - 0.005-0.499Gy
 - 0.500-0.999Gy
 - 1.000-1.999Gy
 - 2.000Gy以上

Imaizumi, et al. JAMA Intern Med. 175: 228 2015

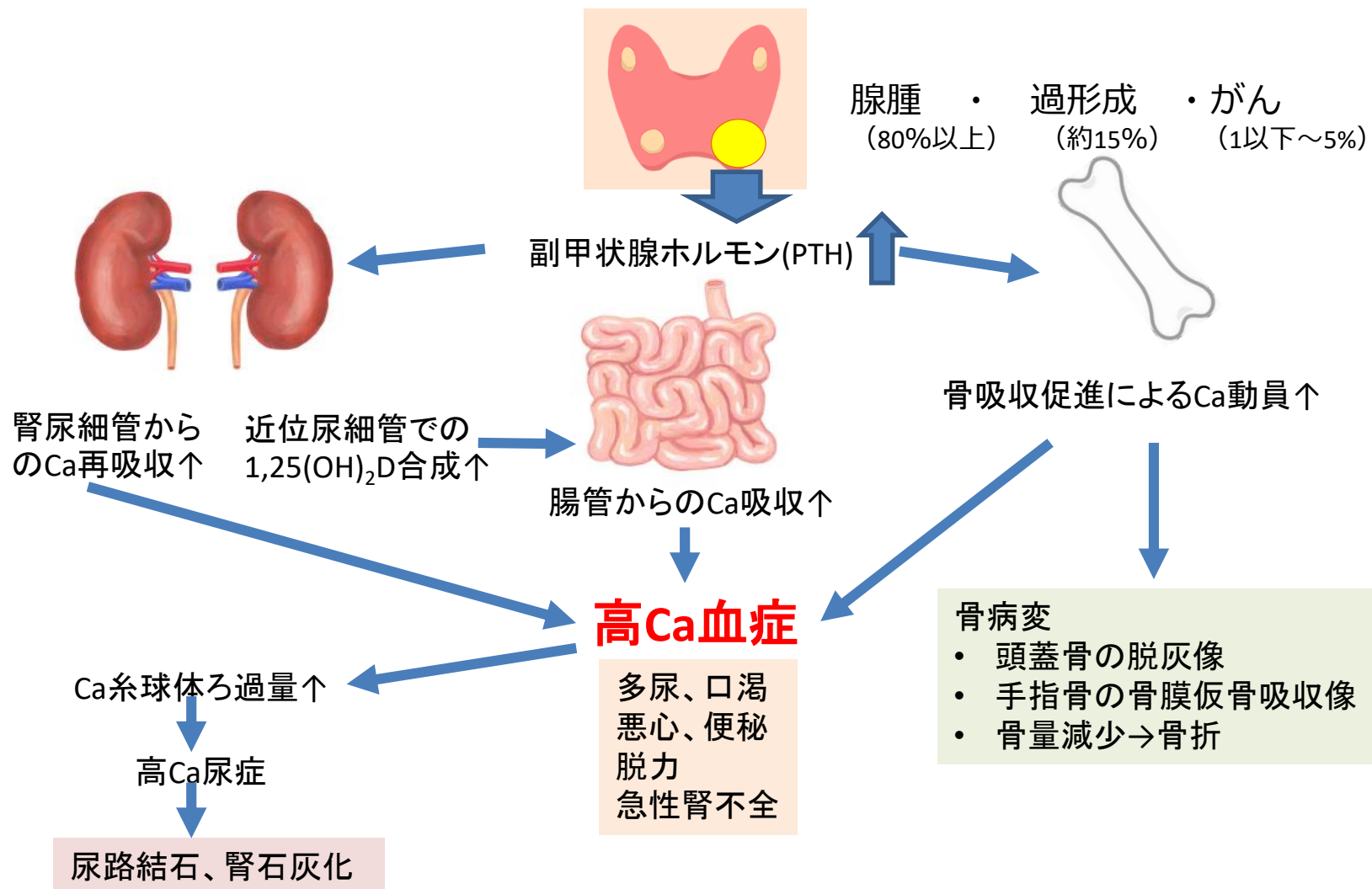
チェルノブイリでも小さな結節の有病率は 線量反応関係なし

- ベラルーシ 事故時年齢18歳以下の11,421人、年齢中央値21歳
- 横断調査
- 超音波検査で3mm以上の結節について検討(がんを含む)
- 結節の分類
 - Neoplastic=癌 or /and 腺腫(術後病理で確認): 101例(癌66、腺腫24、癌+腺腫11)
 - Non-neoplastic=細胞診なし or 細胞診で良性(腺腫は除く): 576例

	Case number	Excess Odds Ratio per Gy 95%CI)	カテゴリ一別比較 P値
All nodules	881	0.70 (0.33, 1.18)	
Large (≥10mm)	279	2.12 (0.96, 4.60)	0.001
Small (<10mm)	602	0.27 (<-0.13, 0.70)	
Neoplastic, large(≥10mm)	73	4.20 (1.00, 21.23)	>0.5
Neoplastic, small(<10mm)	28 (癌22)	3.54 (-<0.68, 79.11)	
Non-neoplastic large(≥10mm)	113	1.55 (0.36, 5.46)	0.02
Non-neoplastic, small(<10mm)	463	0.02 (-0.02, 0.47)	

- 研究の限界
 - 実際に結節がneoplasticかnon-neoplasticかはわからない
 - 横断研究である

原発性副甲状腺機能亢進症とは



無症状～重篤な症状まで様々

甲状腺腫瘍の組織学的分類

甲状腺癌取り扱い規約第8版

1. 良性腫瘍

a. 濾胞腺腫

甲状腺がん
の90%以上
が乳頭癌

2. 悪性腫瘍

a. 乳頭癌

b. 濾胞癌

c. 低分化癌

d. 未分化癌

e. 髓様癌

f. 混合髓様癌・濾胞細胞癌

g. 悪性リンパ腫

3. その他の腫瘍

a. 硝子化策状腫瘍

b. 円柱細胞癌

c. 粘液癌

d. 粘表皮癌

e. 甲状腺内胸腺癌

f. 胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍

g. 扁平上皮癌

h. 肉腫

i. その他

j. 続発性(転移性)腫瘍

4. 分類不能腫瘍

5. 腫瘍様病変

a. 腺腫様甲状腺腫

b. アミロイド甲状腺腫

c. 嚢胞

ほとんどは腺腫様結節
が二次的に嚢胞変性を
きたした病変

主に濾胞上皮由来

主にC細胞由来

主にその他の細胞
由来

良性腫瘍(濾胞腺腫)を細胞診で診断するのは難しい

細胞診の主な目的は、乳頭癌の鑑別

- 他の良性結節と区別されていないことが多い
良性、no malignancy、Class II、Class III、鑑別困難

- 濾胞癌との区別が難しい

濾胞性腫瘍

- 濾胞腺腫
- 濾胞癌(組織検査で被膜浸潤、脈管浸潤を確認)
 - »微小浸潤型
 - »被包性血管浸潤型
 - »広範浸潤型

画像検査と細胞診検査で総合的に良悪性を判断

濾胞腺腫の確定診断は術後病理



濾胞腺腫の研究は手術症例の研究に限られる