

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

（４）原爆

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

（５）まとめ

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

班員

難波裕幸・長崎大学医歯薬学総合研究科原爆後
障害医療研究施設助教授

研究協力者

芦澤潔人・（財）放射線影響研究所臨床研究部
臨床検査科科长

今泉美彩・（財）放射線影響研究所臨床研究部
放射線科科长

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

PubMed

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

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

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

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

98 編を網羅的に検討した。

C. 研究成果および考察

1. 医療被曝

(1) 放射線外照射治療による甲状腺機能異常
(a) 頭頸部がん

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

(b) ホジキン病

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

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

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

(c) 中枢神経系腫瘍

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

で、甲状腺機能低下症のリスクは5年で30%、10年で63%であった。

(d) 骨髄移植の全身照射と白血病の全脳照射

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

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

(2) ¹³¹I でラベルした物質による治療後の甲状腺機能異常

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

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

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

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

Behrらは、非ホジキンリンパ腫患者7名において、¹³¹I-antiCD20antibody 261-495mCiを投与したところ、25ヶ月(中央値)の観察期間で5/7(71%)⁶¹の甲状腺機能低下症を認めたことを報告した。またLiuらは、B細胞リンパ腫患者29名において、280-785mCiを投与し、42ヶ月(中央値)の観察期間で60%⁶²の甲状腺機能低下症を来たしたと報告している。

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

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

Laverdiereらによると、神経芽腫患者にヨウ化カリウムと甲状腺ホルモン剤によるTSH抑制療法下で、¹³¹I-antiG₀₂ antibody 20mCi/kgを投与したところ、10/19(53%)に甲状腺機能低

下症が認められた⁶⁶。

2. 職業被曝

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

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

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

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

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

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

3. 放射線災害

(1) チェルノブイリ原子力発電所事故

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

37-185GBq/ km^2)143名と低汚染地域(^{137}Cs : $< 3.7 \text{ GBq/km}^2$)40名の比較では、抗サイログロブリン抗体または抗TPO抗体陽性率が高汚染地域群において有意に高かった(18.9% vs. 5%, $p < 0.05$)。しかしながら、fT3値, fT4値, TSH値, TSH高値の頻度は両群間で差がなかった。

この調査では、対照となる低汚染地域の対象者が40名と高汚染地域の対象者に比し極端に少なく、対象者のバイアスが懸念され、また甲状腺被曝線量の推定もない。

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

トルコ原子力省のデータによると、トルコではチェルノブイリ原発事故後、平均 900 Bq/km^2 の放射性セシウムと、平均 8000 Bq/km^2 の放射性ヨードによる汚染が確認されている。Euralらは、トルコにおける高汚染地域(Rize)の970名と低汚染地域(Beypazari)の710名の調査を報告している⁸³。事故時年齢0-5歳、調査時年齢は14-18歳である。甲状腺機能(fT4値, TSH値)、抗サイログロブリン抗体陽性率、抗TPO抗体陽性率は両群間で差を認めていない。一方、抗サイログロブリン抗体濃度はRizeでは高く(mean, 63.25 IU/ml vs. 51.97 IU/ml)、抗TPO抗体濃度はBeypazariで高かった(mean, 24.14 IU/ml vs. 48.82 IU/ml)。しかし、尿中ヨードにも両群間で有意差があり(平均尿中ヨードはRizeで

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

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

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

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

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

(2) 核実験, 核施設

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

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

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