

¹³¹I 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、¹³¹I 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 5.6×10^8 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 ¹³¹I 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、¹³¹I 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 ¹³¹I 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 ¹³¹I 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。¹³¹I 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 ¹³¹I 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)の線量測定の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を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を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 cohorts 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 cohorts (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) (Mazafaferrri 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% は乳頭がんで 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% が乳頭がんで 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ため、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 年に甲状腺がんが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 年に甲状腺がんを診断された症例 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けた。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（ T_3 、 T_4 、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年に開始されるなど、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¹³¹I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¹³¹I、¹³⁷Cs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、「¹³¹I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、¹³¹I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は¹³¹I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 (¹³¹I) 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 131 I 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* 103(7):1115-21.
- De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle 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 ¹³¹I on parathyroid function. *Am J Surg* 154:368-373.
- Goh K. 1981. Radioiodine treatment during pregnancy: Chromosomal aberrations and cretinism associated with maternal iodine-¹³¹I 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 ¹³¹I 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-¹³¹I in childhood. *Radiat Res* 156(1):61-70.
- Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al. 1992. Cancer mortality after iodine-¹³¹I 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-¹³¹I. *Radiat Res* 146:673-682.
- Hall P, Mattsson A, Boice JDJ. 1996b. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-¹³¹I. *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 (¹³¹I) 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 Chérnobył 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, Ruttenger AJ, Apostoloi 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 hyperthyroidis 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 thyrotoxins. *Int J Radiat Biol* 77(6):679-685.
- Land CE, Bouville A, Apostoaiei 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.
- Mazzaferrri 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, Pirnique 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.