

PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY
HIROSHIMA 1957-68, NAGASAKI 1951-67

剖 検 例 に お け る 甲 状 腺 癌 の 有 病 率
広 島 1957-68 年, 長 崎 1951-67 年

RICHARD J. SAMPSON, M.D.
CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.
C. RALPH BUNCHER, Sc.D.
SOICHI IJIMA, M.D. 飯島宗一



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国 立 予 防 衛 生 研 究 所 - 原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

Approved 承認 12 December 1968

Research Project 研究課題 2-68

PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY

HIROSHIMA 1957-68, NAGASAKI 1951-67

剖 検 例 に お け る 甲 状 腺 癌 の 有 病 率

広島1957-68年, 長崎1951-67年

RICHARD J. SAMPSON, M.D.^{1*}

CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.^{1**}

C. RALPH BUNCHEER, Sc.D.²

SOICHI IJIMA, M.D.³ 飯島宗一



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

ABCC Departments of Pathology¹ and Statistics,² and First Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine, Advisor to ABCC³
ABCC 病理部,¹ および統計部²; ならびに広島大学医学部病理学教室第一講座, ABCC 顧問³

*Surgeon, and **Senior Surgeon, US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Population Studies Program, assigned to ABCC.
米国公衆衛生局放射線保健部人口調査計画部門 *所属医師 **同先任医師で ABCC へ派遣

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことは

The authors wish to acknowledge with gratitude the assistance and support given by Dr. J. Beach Hazard.

著者らは Dr. J. Beach Hazard からいただいた援助と支持に対して感謝の意を表したい。

A paper based on this report was published in the following journal.

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した。

Journal of American Medical Association 209:65-70, 1969

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	1
Materials and Methods 材料および方法	1
Results 結果	5
Discussion 考察	8
Summary 要約	11
References 参考文献	12

Table 1. Prevalence of thyroid carcinoma by thyroid category	
表 甲状腺癌の有病率：甲状腺分類別	5
2. Autopsies with papillary carcinoma	
剖検で認めた乳頭状腺癌	7
3. Thyroid carcinomas not of papillary type	
乳頭状腺癌以外の甲状腺癌	7
4. Fatal thyroid carcinoma	
死因が甲状腺癌であった者	7
5. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy in American and Japanese series	
日米両国の調査剖検時における甲状腺癌の有病率	9

Figure 1. Papillary carcinoma, typical of occult carcinomas of this series	
図 乳頭状腺癌. 本調査で認めた潜在性癌の典型的なもの	4
2. Papillary carcinoma minimal lesion associated with a cervical lymph node metastasis	
頸部リンパ節に転移した乳頭状腺癌の極微小の病変	4
3. Prevalence of thyroid carcinoma by age at death	
甲状腺癌の有病率：死亡時年齢別	6
4. Prevalence of thyroid carcinoma by estimated T65Dose	
甲状腺癌の有病率：T65D 推定放射線量別	8

PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY

HIROSHIMA 1957-68, NAGASAKI 1951-67

剖検例における甲状腺癌の有病率

広島1957-68年、長崎1951-67年

INTRODUCTION

Carcinoma of the thyroid, frequently occult (defined as 1.5 cm or less in diameter and not suspected clinically), has been reported in 1%-4% of cases in several American autopsy series.¹⁻⁵ If these series are representative of the general American population, occult carcinoma is far more common than either fatal or clinically detected thyroid carcinoma.

Prevalence rates in Japan of thyroid carcinoma diagnosed at autopsy have been markedly higher than in American series. In 1966 Yagawa et al⁶ reported finding 44 cases of primary carcinoma of the thyroid in 320 consecutive autopsies from Iwate, Japan, a prevalence of 14%.

This paper presents similar results from a new and extensive pathologic study of the thyroid gland based on the defined population of the JNIIH-ABCC Life Span Study sample in Hiroshima and Nagasaki.⁷ As in Yagawa's study, there is a much higher prevalence of occult thyroid carcinoma than in any of the American autopsy series. This report discusses the extent to which differing methodology, sample characteristics, and exposure to ionizing radiation at the time of the atomic bombs (ATB) are related to this prevalence.

MATERIALS AND METHODS

The JNIIH-ABCC Life Span Study Sample This is a matched, fixed sample of approximately 100,000 persons who were living in Hiroshima or Nagasaki in 1950, most of whom were in one of the cities ATB.⁷ The sample is divided into four comparison groups as follows:

- A. Located 0-1999 m from the hypocenter ATB
- B. Located 2000-2499 m from the hypocenter
- C. Located 2500-9999 m from the hypocenter, matched by age and sex to Group A
- D. Located 10000+m or not in either city ATB, matched by age and sex to Group A.

The amount of direct radiation exposure has been estimated for most of the members of this sample by investigators at

緒言

甲状腺癌は、潜在性のもの(直径1.5 cm以下で臨床的には癌の疑いが認められないもの)が多く、米国におけるいくつかの剖検調査¹⁻⁵では、1%-4%に認められると報告されている。これらの調査結果が全米人口の状態を代表するものとすれば、潜在性の甲状腺癌は、致命的なものまたは臨床的に探知できるものよりもはるかに多いことになる。

日本においては、剖検で診断される甲状腺癌の有病率は、米国での調査の場合よりも著しく高い。1966年に矢川⁶は、岩手県で320例の連続剖検で、原発性甲状腺癌44例を発見し14%の有病率にあたと報告した。

著者らは、広島および長崎における予研-ABCC寿命調査標本の固定人口集団をもとにして甲状腺癌に関する新たな拡大病理学的調査を行ない、同様の結果を得たのでここに報告する。⁷ 矢川の調査結果と同様に、潜在性甲状腺癌の有病率は、米国のどの剖検調査におけるよりもはるかに高い。本報告では、方法、標本の特性、および原爆時の電離放射線被曝の差異が、どの程度までこの有病率と関係があるかについて検討を加える。

材料および方法

予研-ABCC寿命調査標本 この標本は、大半が原爆時に広島または長崎にいた者で1950年にそのいずれかの都市に居住しており、年齢別、性別構成を一致させた約100,000人から成る固定標本である。⁷ この標本は、次の4つの比較群に分けられる。

- A. 原爆時爆心地から0-1999mの場所にいた群
- B. 爆心地から2000-2499mの場所にいた群
- C. 爆心地から2500-9999mの場所にいた群で、A群と年齢別、性別構成が一致しているもの
- D. 10,000m以遠にいた者または原爆時いずれの市内にもいなかった群で、A群と年齢別・性別構成が一致しているもの。

ABCCおよびOak Ridge National Laboratoryの研究者らは、この標本のほとんどの者について、直接放射線被

ABCC and at the Oak Ridge National Laboratory. Fallout and induced radiation has been estimated as only a small proportion of the total radiation dose.⁸

Special efforts are made to obtain autopsy permission when members of the Life Span Study sample die without regard to the clinical cause or place of death. Most autopsies are performed at ABCC. Additional autopsies performed by the universities and hospitals of the two cities are included through agreements between the cooperating institutions and ABCC.

The Autopsy Series Included in the present study are 3067 consecutive autopsies performed on members of the Life Span Study sample within the following period:

Hiroshima, January 1957 - February 1968, 2327 autopsies
Nagasaki, January 1951 - September 1967, 740 autopsies

2718 autopsies (89%) were performed in the period 1961-67 inclusive, during which time the autopsy rate for the sample was 39%. All subjects were Japanese.

Thyroid Material Available for Study In almost all autopsies, the complete thyroid gland had been removed and stored in formalin. Consequently the portions remaining of the thyroid gland including histologic sections were available for study. The autopsies were divided into several *Thyroid Categories* defined on the basis of the kind and amount of thyroid material available for review.

Thyroid Categories

- a. *Complete Thyroid* 2035 autopsies. Routine thyroid slides and the entire remaining formalin-fixed thyroid gland.
- b. *Incomplete Thyroid* 231 autopsies. Routine thyroid slides and an incomplete portion, averaging about one half, of the remaining formalin-fixed thyroid gland.
- c. *Routine Slides Only* 277 autopsies. Routine thyroid slides but no formalin-fixed thyroid gland.
- d. *No Thyroid Available* 129 autopsies. Neither slides nor tissue.
- e. *Thyroid Serially Blocked* 391 autopsies. Serial blocks at 3-4 mm intervals of the entire thyroid gland with a histologic section from each block (These cases will be considered in greater detail in a later report).
- f. *Postoperative Thyroid* 4 autopsies. The thyroid gland was known to have been partially resected before death; the biopsy material was available in 2 cases.

Method of Pathologic Study One pathologist (RJS) performed the gross reexamination of all the available

曝線量の推定を行なった。放射性降下物や誘発放射線は、総線量のごく小部分にすぎないと推定されている。⁸

寿命調査標本の対象者が死亡した場合は、その臨床的死因や死亡の場所に関係なく剖検の承諾を得るために特別な努力が払われており、その剖検の大部分はABCCで行なわれている。そのほか、協力研究機関とABCCとの間の協定に基づいて、両市の大学や市内の病院で行なわれた剖検も調査標本に含めた。

剖検調査 この調査では、下記の期間内に寿命調査標本について連続して行なった剖検3067例を対象とした。

広島：1957年1月—1968年2月、剖検例数2327
長崎：1951年1月—1967年9月、剖検例数740

そのうちの2718件(89%)の剖検は、1961—67年の期間内に行なわれており、その間における剖検率は39%であった。対象はすべて日本人であった。

調査に利用した甲状腺材料 ほとんどすべての剖検において、甲状腺が完全に摘出され、ホルマリン液で保存されていた。したがって、甲状腺の組織標本と臓器の残りの部分とを調査に利用することができた。検討に利用できる甲状腺材料の種類および量に基づいて次の甲状腺群に分類した。

甲状腺の分類

- a. 完全な甲状腺 剖検例数2035. 通常の甲状腺顕微鏡標本および残余の臓器がすべてホルマリンで固定して保存されているもの。
- b. 不完全な甲状腺 剖検例数231. 通常の甲状腺顕微鏡標本および残余の臓器の一部(平均約半分)がホルマリン固定で保存されているもの。
- c. 通常顕微鏡標本のみ 剖検例数277. 通常の甲状腺顕微鏡標本のみで、ホルマリン固定材料のないもの。
- d. 甲状腺の入手されていないもの 剖検例数129. 顕微鏡標本も組織もないもの。
- e. 甲状腺の連続ブロック 剖検例数391. 甲状腺全体から3—4 mm間隔で採取した連続ブロックで各ブロックから1つの組織標本があるもの(これらについては後日別の報告書でより詳細に検討する)。
- f. 手術後の甲状腺 剖検例数4. 甲状腺は死亡前に部分摘出術を受けていたことがわかっていたもの。このうち2例から生検材料を入手できた。

病理学的調査方法 病理医のひとり(Sampson)が入手されている甲状腺組織のすべてについて、肉眼的な再検

thyroid tissue. The tissue was weighed, oriented, and judged to be complete or incomplete. The glands were then cut with a scalpel into blocks at 2-3 mm intervals in the plane of section used by the pathologist who performed the autopsy. The thyroid sections were examined for nodules with the particular purpose of identifying small thyroid carcinomas. A nodule is defined as an area of the thyroid different in color or consistency from the surrounding tissue. All nodules were submitted for the preparation of histologic sections. Those which proved microscopically to be carcinoma generally were white, less than 0.5 cm in maximum dimension, firm, and without encapsulation on gross examination. In addition to sections of nodules, at least one histologic section was prepared from each available lobe of the gland, even if no gross lesion had been seen. All tissue blocks were labeled and located on a sketch map of the thyroid to facilitate any future orientation of the section. Those not sectioned were stored in formalin. Additional histologic sections were prepared later from this tissue if indicated. In most instances, however, the reserved, grossly normal tissue was not examined microscopically.

All microscopic slides of the thyroid glands whether made at autopsy, during previous projects, or as part of the present project, were arranged in autopsy number order, and reexamined separately by two pathologists (RJS and CRK). Histologic abnormalities were coded and recorded on a form suitable for data processing. Recuts and elastica stains were routinely made in cases suspected of carcinoma. After this systematic examination all positive and suspected cases of carcinoma were reexamined by the two pathologists simultaneously through a two-headed microscope, and final diagnoses and decisions of the cancer type, measurements, and other histologic features were made.

Tumors less than 0.1 cm in greatest dimension were measured to the nearest 0.01 cm with a stage micrometer; tumors greater than 0.1 cm were measured to the nearest 0.1 cm with a transparent rule. At no time before nor during the pathologic examination was the radiation exposure status of any case known by the pathologists.

Criteria for Pathologic Classification The thyroid carcinomas were diagnosed and classified according to Hazard's criteria.⁹

Papillary Carcinoma Papillary carcinomas are defined as tumors with certain characteristic cytologic features — irregular, rather clear nuclei, and pale cytoplasm. Some of

査を行なった。組織の重さを測り、その位置を確かめ、完全なものか不完全なものかを判断した。次に、剖検を行なった病理医が用いた切断面に従って、その甲状腺を解剖刀で2—3 mm間隔でブロックに切断した。特に小さい甲状腺癌の有無を確かめる目的により、その組織切片について結節の有無を調べた。結節は色や固さが周囲の組織と異なる部分と定義されている。すべての結節は組織標本に作成した。顕微鏡によって癌と認められたものは、肉眼的には概して白色で、最大直径が0.5 cmより小さく、固くて被囊が認められなかった。結節標本のほかに、たとえ肉眼検査で病変が認められなくても、各甲状腺葉から少なくとも1個の組織標本を作成した。組織ブロックにはことごとくラベルを添付し、そのおのおのを甲状腺図の該当部分に記入して、将来標本の位置づけが容易に行なえるようにした。切断しなかったものはホルマリンに入れて保存した。必要が生じた場合、後日この組織から追加組織標本を作成した。しかし、たいいていの場合、この保存された肉眼的に正常な組織については、顕微鏡検査を行なわなかった。

甲状腺の顕微鏡標本は、剖検時に作られたもの、以前の研究計画のもとで作成されたもの、また本調査の一環として作成されたものの別なく、ことごとくふたりの病理医 (Sampson および Key) によって別々に再検査が行なわれた。組織学的異常は符号化し、電子計算機による資料処理に適するような書式に記入した。癌の疑いがある場合は、通常、細断および弾力線維染色を行なった。この系統的な検査の後に、癌の認められた例および癌の疑いがあった例はすべて、上記の両病理医が双頭顕微鏡によって同時に再検査し、最終的な診断ならびに癌の種類、大きさ、およびその他の組織学的特徴の決定を行なった。

最大直径0.1 cm未満の腫瘍は、マイクロメーターにより少数点以下2位まで測定した。0.1 cmよりも大きい腫瘍は、透明定規によって少数点以下1位まで測定した。対象者の被爆状態は、病理検査前および検査中も病理医には知らされなかった。

病理学的分類の基準 甲状腺癌は、Hazardの基準⁹によって診断し分類した。

乳頭状腺癌 乳頭状腺癌は、ある独特な細胞学的特徴を呈する腫瘍、すなわち不整形でやや透明な核を有し、淡色の細胞質を呈するものである。あるものは柔らかい葉

them have delicate fronds but many are primarily or entirely follicular in pattern. Sclerosis is variable or may be absent; encapsulation is infrequent but occasionally occurs. The so-called "nonencapsulated sclerosing tumors" or "occult sclerosing carcinomas" (Figure 1) have the characteristic cytologic features of papillary carcinoma and have been so classified in this study. Size is not a criterion of diagnosis, and some papillary carcinomas may be very small (Figure 2).

状体を有するが、多くは主として、あるいはまったく濾胞状の様相を呈する。硬化は一様でないか、または認められないこともある。被嚢化はまれであるが、時には認められる。いわゆる「被膜のない硬化性腫瘍」または「潜在性硬化性癌」(図1)は、乳頭状腺癌独特の細胞学的特性を有し、本調査でもその特性に従って分類した。大きさは診断の基準ではなく、乳頭状腺癌の中には非常に小さいものがあることもある(図2)。

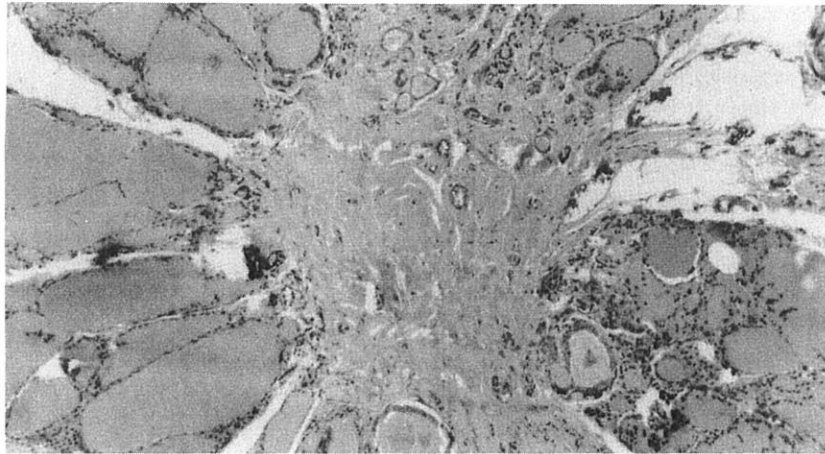


FIGURE 1 Papillary carcinoma 0.1 cm in maximum dimension, typical of many of the occult carcinomas of this series. There is a sclerotic center from which atypical follicles extend into the surrounding thyroid. (Hematoxylin and Eosin, Original 50 x)

図1 最大直径0.1 cmの乳頭状腺癌で、本調査で認められる多くの潜在性癌の典型的なもの。中心に硬化部を有し、そこから周囲の甲状腺組織へ異型性濾胞が広がっている。(ヘマトキシリン-エオジン染色、50倍)

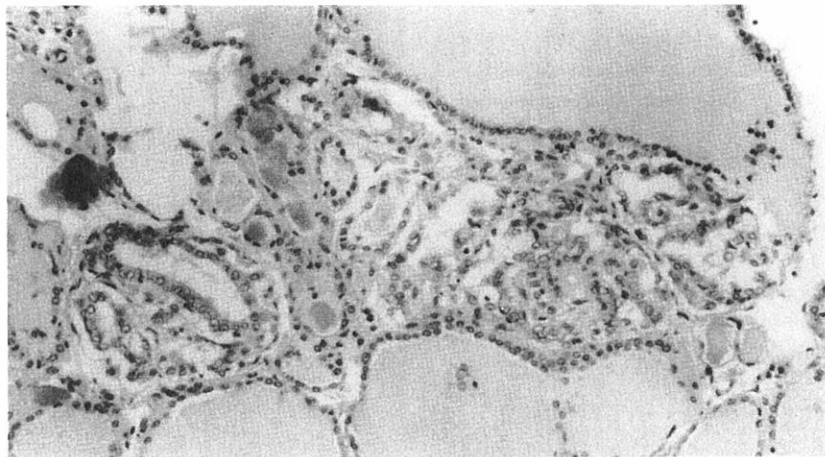


FIGURE 2 Papillary carcinoma minimal lesion 0.05 x 0.02 cm associated with a cervical lymph node metastasis. Cells with irregular vesicular nuclei are present in a focus sharply demarcated from the surrounding thyroid. There is little sclerosis and no infiltration of the surrounding thyroid. (Hematoxylin and Eosin, Original 125 x)

図2 乳頭状腺癌0.05×0.02cmの極微小の病変で、頸部リンパ節に転移もある。不整形の小胞核を有する細胞が周囲の甲状腺組織と明確な境界を有する病巣の中に認められる。硬化はほとんどなく、周囲の甲状腺組織への浸潤もない。(ヘマトキシリン-エオジン染色、125倍)

Other Carcinoma Follicular carcinoma (including Hürthle cell carcinomas) are tumors with entirely follicular differentiation and without the cytology of papillary carcinoma. In this series all are basically encapsulated lesions with invasion of the capsule and of blood vessels. The cases of anaplastic carcinoma and medullary carcinoma with amyloid stroma have the usual histologic features of these neoplasms. Each has some degree of parenchymal invasion.

RESULTS

Prevalence Rate Primary carcinoma of the thyroid was found in 536 autopsies. Table 1 shows the number and prevalence of thyroid carcinoma in each of the *Thyroid Categories*. The prevalence by city was 402/2327 (17.3%) for Hiroshima and 134/740 (18.1%) for Nagasaki. All autopsies have been included in the denominators to be conservative. Since there was no indication that these rates differ significantly, the data from the two cities have been combined in subsequent analyses. The sex-specific rates were: male 254/1614 (15.7%), female 282/1453 (19.4%). There was significantly ($P < 0.01$) more thyroid carcinoma among the females.

その他の癌 濾胞性腺癌 (Hürthle 細胞癌を含む) は、完全な濾胞状分化を有し、乳頭状腺癌の細胞学的特徴をもたない腫瘍である。この調査では、この分類に属するのはすべて基本的に被囊病変であって甲状腺被膜および血管への浸潤がある。退行性癌およびアミロイド基質を有する髄様癌の例は、これら新生物の通常組織学的特徴を呈する。どれにもある程度の実質浸潤が認められる。

結果

有病率 原発性の甲状腺癌は 536 の剖検例に認められた。表 1 は、各甲状腺分類における甲状腺癌の例数と有病率を示す。都市別有病率は、広島では 402 / 2327 (17.3%)、長崎では 134 / 740 (18.1%)、であった。有病率を控え目にするために分母には全剖検例を含めた。広島・長崎両市における有病率には有意な差が認められなかったため、以後の解析には両市の資料を合計している。性別の有病率は、男 254 / 1614 (15.7%)、女 282 / 1453 (19.4%) であって、女性に甲状腺癌が有意に多かった ($P < 0.01$)。

TABLE 1 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA BY THYROID CATEGORY

表 1 甲状腺癌の有病率：甲状腺分類別

Thyroid Category 甲状腺分類	Amount of gross thyroid tissue 甲状腺組織の量	Number of slides (mean) スライド数(平均)	Autopsies 剖検数	Carcinoma 癌	Prevalence 有病率
No thyroid available 甲状腺組織の得られなかったもの	None なし	0.0	129	0	0.0%
Routine slides only 通常組織標本のみ	None なし	1.4	277	10	3.6
Incomplete thyroid 不完全な甲状腺	Half 半分	5.1	231	29	12.6
Complete thyroid 完全な甲状腺	All 全部	5.2	2035	384	18.9
Thyroid serially blocked 甲状腺の連続ブロック	All 全部	13.9	391	111	28.4
Post-operative thyroid 手術後の甲状腺	-	-	4	2	50.0

The prevalence of thyroid carcinoma at autopsy by sex and age at death is shown graphically in Figure 3. Since the prevalence has been shown to vary by *Thyroid Category*, the data have been standardized for this variable.¹⁰ Unlike most neoplasms, there is no evidence in this series that the prevalence of thyroid carcinoma at autopsy increases with age.

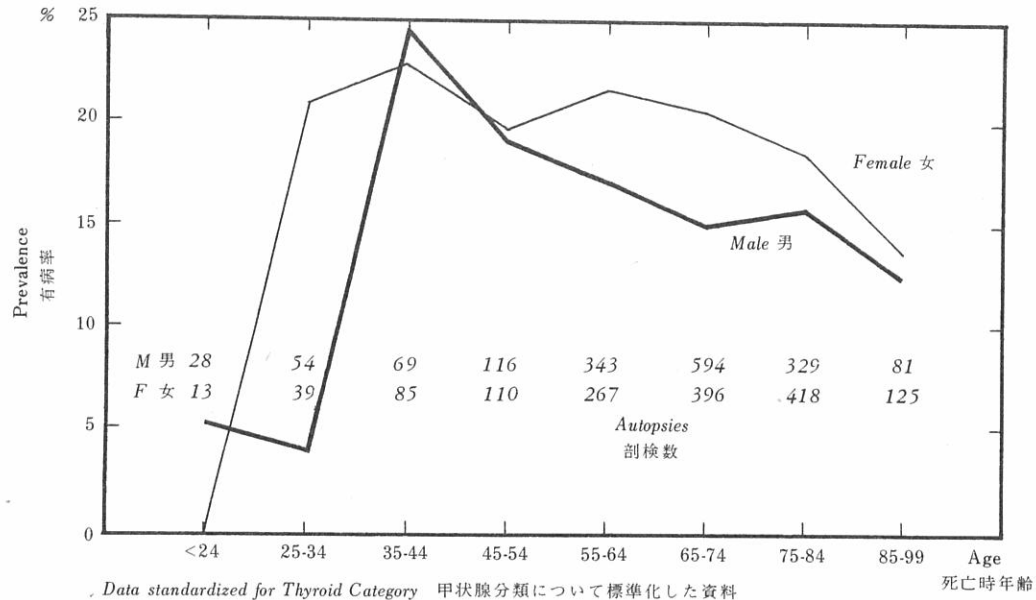
Histologic Type and Size of Tumors Of the tumors, 525 (98%) were papillary carcinomas of which 518 were "occult," 1.5 cm or less in maximum dimension, and had not been suspected clinically. Two-thirds of the tumors in males and half of the tumors in females were 0.2 cm or less

剖検時に認めた甲状腺癌の性別および死亡時年齢別有病率は、図 3 に示した。有病率は各甲状腺分類ごとに異なることが認められているので、資料はこの変数について標準化した。¹⁰ 大部分の新生物と違って、この調査では、剖検時の甲状腺癌有病率が年齢とともに増加するという徴候は認められない。

腫瘍の組織学的種類と大きさ 腫瘍のうち、525 (98%) は乳頭状腺癌であり、そのうち 518 は、最大直径 1.5 cm 以下の「潜在性」のもので、臨床的には疑いが認められていなかったものである。男性における腫瘍例の 3分の2、

FIGURE 3 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA BY AGE AT DEATH

図3 甲状腺癌の有病率：死亡時年齢別



in greatest dimension. Table 2 shows the number of autopsies with papillary carcinoma by sex and size of tumor. Eleven cases were carcinoma of the thyroid of a type other than papillary (Table 3).

Mortality Thyroid carcinoma was the cause of death in 5 cases (Table 4). The prevalence/mortality ratio of 536 to 5 or 107.2 indicates that for each fatality caused by thyroid carcinoma, more than 100 persons with this neoplasm died from some other cause. One of the fatal carcinomas was 1.5 cm in diameter (the upper borderline of the "occult" classification), the others were larger.

Radiation Exposure When the autopsies in this study are apportioned according to the radiation dose received ATB, and then standardized for *Thyroid Category* and sex,¹⁰ the prevalence rates shown in Figure 4 are obtained. The doses used are the tentative 1965 estimates of the directly received doses,⁸ the category "unknown" refers to those cases whose radiation dose ATB cannot be estimated by the methods currently available. For the males and females together, the group exposed to 50 rad or more showed a significantly ($P < .01$) higher prevalence of thyroid carcinoma than the zero dose group.

The relative risk of the 50 rad or more group is 1.41 times that of the zero dose group and the attributable risk is 6.7%, indicating that 6.7% of those exposed to 50 rad or more have shown thyroid carcinoma because of this exposure.

および女性における腫瘍例の半数は、最大直径 0.2 cm 以下であった。表 2 は、剖検で認められた乳頭状腺癌の性別および腫瘍の大きさ別例数を示す。11例は乳頭状腺癌以外の甲状腺癌であった(表 3)。

死亡率 剖検で甲状腺癌が死因と認められたのは 5 例である(表 4)。有病率/死亡率の比率が 536 対 5、すなわち 107.2 であることは、甲状腺癌に起因する死亡ひとりに対してこの新生物を有する 100 人以上の患者がその他の原因によって死亡したことを示している。死因が甲状腺癌であったもののうち 1 例では癌組織の直径が「潜在」の上限界である 1.5 cm であり、残りのものはそれ以上の大きさであった。

放射線被曝 この調査における剖検を原爆時の被曝線量に従って分類し、甲状腺分類および性別¹⁰について標準化すると、図 4 に示すような有病率が得られる。使用した線量は直接被曝線量に対する 1965 暫定推定線量である。⁸ 「不明」と分類してある者は、現在用いられている方法では原爆時の遮蔽状態が推定できない例をいう。男女を合計した場合、50 rad 以上の被曝群には、0 rad 被曝群よりも甲状腺癌の有病率が有意に ($P < .01$) 高いことが認められた。

50 rad 以上の被曝群の相対的危険率は、線量が 0 rad であった群の 1.41 倍で、起因性危険率は 6.7% であるが、これは 50 rad 以上の被曝者の 6.7% に、被曝による甲状腺癌が認められていることを示すものである。

TABLE 2 AUTOPSIES WITH PAPILLARY CARCINOMA BY SIZE AND SEX

表2 剖検で認めた乳頭状腺癌: 大きさおよび性別

Size (Greatest dimension) 大きさ(最大直径)	Male 男	Female 女
<0.1 cm	82	59
0.1-0.2	87	89
0.3-0.9	75	108
1.0-1.5	5	13
≥1.6	2	5
Total 合計	251	274

TABLE 3 THYROID CARCINOMAS NOT OF PAPILLARY TYPE (11 CASES)

表3 乳頭状腺癌以外の甲状腺癌(11例)

MF No. 基本名簿番号	Histological type 組織学的分類	Size (Greatest dimension) 大きさ(最大直径)	Sex 性	Age at death 死亡時年齢
	Follicular (Hürthle type) 濾胞状(Hürthle型).....	0.3 cm	Male 男	54
	Follicular 濾胞状.....	0.5	Female 女	75
	Follicular 濾胞状.....	0.6	Male 男	69
	Follicular 濾胞状.....	0.8	Female 女	52
	Follicular 濾胞状.....	1.0	Male 男	81
	Follicular (Hürthle type) 濾胞状(Hürthle型).....	1.0	Female 女	76
	Follicular 濾胞状.....	2.2	Female 女	60
	Follicular 濾胞状.....	5.5	Female 女	63
	Medullary with amyloid stroma アミロイド基質を有する髄様	0.7	Female 女	77
	Anaplastic 移行性.....	Unknown* 不明 (Large 大きい)	Female 女	70
	Anaplastic 移行性.....	Unknown* 不明 (Large 大きい)	Female 女	71

*Slides only available. Described as large but not measured at routine autopsy. The piece of tumor sectioned in each case was greater than 2 cm in maximum dimension.

組織標本のみ入手されているもの。大きい、と記されているが、通常剖検では実測がなされていなかった。各例から切斷された腫瘍の切片は、最大直径2 cm以上のものであった。

TABLE 4 FATAL THYROID CARCINOMA (5 CASES)

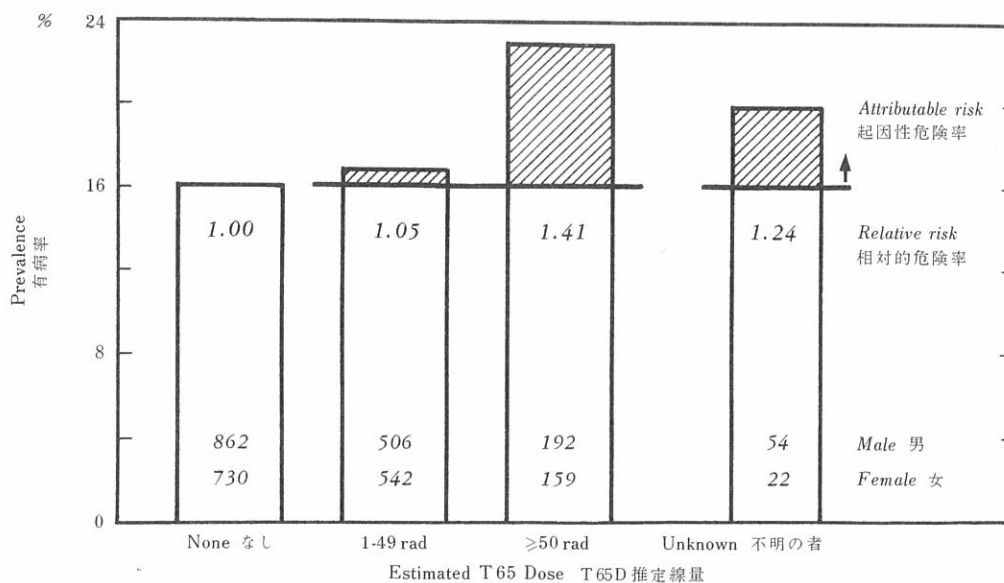
表4 死因が甲状腺癌であった者(5例)

MF No. 基本名簿番号	Sex 性	Age 年齢	Type 種類	Greatest dimension 最大直径	Cause of death 死因
	Male 男	64	Papillary 乳頭状腺	1.5 cm	Metastases - lung, esophagus, liver, spinal cord, lymph nodes 転移-肺, 食道, 肝臓, 脊髄, リンパ節
	Female 女	71	Papillary 乳頭状腺	1.8	Pulmonary metastases 肺への転移
	Female 女	74	Papillary 乳頭状腺	3.0	Metastases - lungs, bones, lymph nodes 転移-肺, 骨, リンパ節
	Female 女	70	Anaplastic 移行性	Unknown* 不明 (Large 大きい)	Extensive invasion of trachea 気管への強度の浸潤
	Female 女	71	Anaplastic 移行性	Unknown* 不明 (Large 大きい)	Pulmonary metastases 肺への転移

*See footnote in Table 3 表3の注を参照

FIGURE 4 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA BY ESTIMATED T 65 DOSE

図4 甲状腺癌の有病率：T65D推定放射線量別



Data standardized for thyroid category & sex 甲状腺分類および性について標準化した資料

DISCUSSION

Factors Bearing on Prevalence The present series has an unusually high prevalence of thyroid carcinoma when compared to American series (Table 5). Possible reasons for this finding include atomic bomb radiation, method of examination of the thyroid, diagnostic criteria, and sample selection. The effect of radiation has been eliminated by considering in this comparison only those cases whose estimate of radiation exposure ATB is zero.

Method of examination is an important variable to control since as shown in Table 1 differing methodology can have a profound effect on the discovered prevalence of carcinoma. The six American series cited in Table 5 which have obtained similar prevalence figures have five characteristics of methodology common to all: examination of the complete thyroid gland by investigators with a special interest in thyroid carcinoma; multiple slices of the complete gland at intervals of 3mm or less; inspection of each slice for gross lesions; examination of histologic sections from these grossly visible lesions; and examination of a small number of additional histologic sections from grossly normal tissue.

Some of the current material was examined less completely than the above standard (incomplete thyroid, routine slides only, no thyroid available) and some more carefully (thyroid serially blocked). However, two-thirds of the cases, the complete thyroid category, were by prior plan examined according to the same five characteristics of methodology.

考 察

有病率に及ぼす諸要因 本調査では、米国における調査に比べて、甲状腺癌の有病率が異常に高い(表5)。この理由としては、原爆放射線被曝、甲状腺の検査法、診断基準、および標本選択などが考えられる。表5の比較では、原爆時の推定被曝放射線線量が0 radであった者のみについて行なうよう考慮したので放射線による影響は除外できる。

表1に示すように、方法が異なると癌の有病率に大きな影響が現われるので、検査の方法は規制しなければならない重要な変数である。表5に引用した米国の6つの調査では同様な有病率が得られているが、方法においてそれぞれ5つの共通した特徴を有している。すなわち、(1)甲状腺に特に興味をもつ研究者によって完全な甲状腺について検査が行なわれている。(2)3mm以下の間隔で切断した完全な甲状腺の多数の組織切片について検査が行なわれている。(3)各組織切片について肉眼的病変の有無について調べている。(4)肉眼的検査で認められた病変から得た組織標本について検査を行なっている。(5)肉眼的に正常である組織から得た少数の組織標本について検査を行なっている。

本調査の材料では、あるものは上記の基準ほどには完全な検査が行なわれていないものがあり(甲状腺の不完全なもの、通常の組織標本のみのも、甲状腺組織の入手されていないもの)、反面あるものはより丹念に(甲状腺連続ブロックによって)検査されている。しかしながら、完全な甲状腺群に属する例の3分の2は前もって立てた計画に従って上記の5つの特徴をもとにした方法によ

TABLE 5 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA AT AUTOPSY IN AMERICAN AND JAPANESE SERIES
IN WHICH THE THYROID GLAND HAS BEEN THOROUGHLY EXAMINED

表5 甲状腺の精査が行なわれた日米両国の調査剖検時における甲状腺癌の有病率

Authors 著者	City or Region 都市または地域	Cases 例数	Prevalence 有病率	2SD confidence limits 2標準偏差の信頼限界
Hazard and Kaufman ¹	Cleveland, Ohio	3/408	0.7%	0.00-1.58
Hull ²	Denver, Colo.	3/221	1.4	0.00-2.91
Queen Cited by Hull ² (Hullの引用による)	Portland, Ore.	20/1217	1.6	0.91-2.37
Silverberg and Vidone ³	New Haven, Conn.	8/300	2.7	0.81-4.53
Mortensen, Bennett and Woolner ⁴	Rochester, Minn.	28/1000	2.8	1.76-3.84
Brierre and Dickson ⁵	Bethesda, Md.	4/100	4.0	0.08-7.92
Yagawa, Takahashi and Murata ⁶	Iwate Japan	44/320	13.7	9.90-17.60
矢川, 高橋および村田	岩手県			
Present series* 本調査.....	Hiroshima 広島	170/950	17.9	15.4-20.4
Present series* 本調査.....	Nagasaki 長崎	26/146	17.8	11.5-24.1

*Includes only cases in the Complete Thyroid category not exposed to direct radiation ATB.
原爆時の放射線に直接被曝していない完全甲状腺群の例のみを含む。

Only the 1096 autopsies from this *Thyroid Category* and with zero radiation dose ATB are used in the comparison in Table 5. Even though the method of examination of the thyroid is similar, the prevalence rate in the current series is more than four times the highest American figure.

Judged from their photomicrographs and pathologic descriptions, the criteria for the diagnosis of thyroid carcinoma in the American series are similar to those used in the current series.* Some of these carcinomas, even the very small lesions illustrated in Figure 2, were found to have cervical lymph-node metastases.

A factor which could cause a spurious increase in the prevalence rates reported would be bias of this autopsy series in favor of thyroid carcinoma or a disease related to it. However, this series is unusual in its fixed sample basis, and bias in obtaining autopsy permissions has been shown to be small.¹¹ More importantly, since almost all of these carcinomas were small and clinically occult, there could have been no direct selection for autopsy of these cases of thyroid carcinoma. There also was no evidence of indirect selection in favor of cases with thyroid carcinoma.

There are almost as many females as males in the present autopsy series (1620 males and 1447 females) in contrast to most hospital-based series which have a larger proportion of males. Since it has been shown that thyroid carcinoma is found more frequently in females, the proportions of the sexes must be considered in comparing

て検査を行なった。この甲状腺分類に含まれているもので原爆時の線量が0 radであった剖検例1096例のみを表5の比較で用いた。甲状腺の検査方法が類似しているにもかかわらず、本調査での有病率は米国における最高のものの4倍以上である。

米国で行なわれたこれらの調査の報告に掲載されている顕微鏡写真や病理学的所見から判断すると、使用された甲状腺癌の診断基準は、本調査で用いたものに類似している。* これらの癌のあるもの、たとえば図2に示したようなごく小さな病変の場合でさえも頸部リンパ節への転移が認められた。

ここで報告した有病率に見せかけの増加をもたらす因子として考えられるものには、剖検標本の選択にあたり甲状腺癌または関連疾患に重きを置くような偏りがある。しかし、この調査は固定標本に基づいている点で他に例をみないものであり、剖検承諾の入手においても偏りは小さなものであることが認められている。¹¹ より重要なことは、これらの癌のほとんどすべてが小さく、臨床的には潜在性のものであったから、これら甲状腺癌例を剖検のために直接選択することはありえない。また、甲状腺癌例に重きを置いて間接的に選択した事実はない。

大部分の病院調査では男性対象者の割合が大きいのに比べ、本剖検調査では男女ほとんど同数である。(男1620例、女1447例)。甲状腺癌は女性により多く認められることがわかっているため、この調査対象者全員を他の調査のそれとの比較において性別の割合について考慮する必要がある。しかし、男性における甲状腺癌の有病率でさえ

*Dr. J.B. Hazard^{1,9} reviewed 33 lesions suspected but not yet finally diagnosed as carcinoma which were found in 200 consecutive autopsies of this series. He diagnosed 32 of these as thyroid carcinoma. Dr. Hazard also reviewed numerous other cases from this series.

Dr. J. B. Hazard^{1,9} は本調査の連続200例の剖検で疑わしいとしながらも、最終的に癌の診断が下されなかった33例の病変について検討を行ない、このうちの32例を甲状腺癌と診断した。また、本調査における他の例についても検討を行なった。

this whole series to any other whole series. However, even the prevalence of thyroid carcinoma in males, 81/510 (15.9%) in Hiroshima and 14/85 (16.5%) in Nagasaki is higher than any reported in the American series. Therefore the sex factor can explain only a small portion of the higher overall rate. Since the disease did not increase in frequency with age, differences in ages in the various series should not be important.

Since factors such as radiation, method of examination, diagnostic criteria, and sample selection apparently do not account for the high prevalence of this series, the alternative must be considered that some unknown genetic or environmental factor predisposes many more Japanese than Americans to small carcinomas of the thyroid gland. The prevalence rates of thyroid carcinoma in the American series cited in Table 5 appear to be similar to each other. The high prevalence in the present series is similar only to the rate in Japanese reported by Yagawa et al.⁶ The probability is vanishingly small that the Japanese and the American series would be drawn by chance from a population with a similar prevalence of thyroid carcinoma.

Although nonfatal occult carcinoma is apparently frequent in Japanese, fatal thyroid carcinoma is quite infrequent, but is reported to be increasing.¹² One reason for this low rate may be lack of recognition of thyroid carcinoma. A special clinical examination of the thyroid gland in nearly the entire adult population of Nagano Prefecture in central Japan showed an unexpectedly high prevalence of clinical thyroid carcinoma 1.3/1000.¹³ Although one may question the reported figures of fatal thyroid carcinoma in Japan that are among the lowest in the world, there is no evidence that fatal thyroid carcinoma is more frequent in Japan than the United States (The rates for both countries are low).¹² The relation between the very high prevalence of occult thyroid carcinoma at autopsy and the relatively low mortality rates of thyroid carcinoma in Japan remains unexplained. In this study, in less than 1 in 100 cases of thyroid carcinoma, it was the cause of death. Further studies of the current type, especially in countries where the mortality rate for thyroid carcinoma is high, might clarify the relation between occult and fatal thyroid carcinoma.

Radiation and Carcinogenesis The analysis of the relation between radiation dose received and the prevalence of thyroid carcinoma in this autopsy series is presented so that its role in the total prevalence of thyroid carcinoma can be evaluated. In addition, in this series there is the finding of a significantly greater prevalence of thyroid carcinoma for those who have been exposed to 50 rad or more ATB than for the comparison cases who had received no measurable dose of such radiation.

も、広島81/510 (15.9%), 長崎14/85 (16.5%) となつて、米国における調査報告のいずれよりも高い。したがって、性の因子は、全体の有病率が高い理由のごく一部の説明にしかならない。この疾患の頻度は年齢に伴って増加していないので、各調査における年齢の差は重要ではないと思われる。

放射線被曝、検査方法、診断基準、および標本選択などの要因は、この調査で有病率が高かったことの説明にはならないように思われるので、これに代わるべきもの、すなわち、ある不明の遺伝学的または環境的要因のために、米国人よりもはるかに多くの日本人に小さな甲状腺癌の発生する素因があるという事実を考慮する必要がある。表5に示した米国の調査における甲状腺癌の有病率は、互いに類似しているように思われる。今回の調査で認められた高い有病率に類似するものとしては、わずかに矢川⁶の報告した日本人における有病率のみである。日米両国の調査対象者が偶然にも類似の甲状腺癌有病率を有する人口集団から抽出されるという確率はほとんど無に等しい。

日本には、致命的でない潜在性の癌が多いようであり、致命的な甲状腺癌はかなりまれであるが、増加の傾向を示していると報告されている。¹² 致命的甲状腺癌の有病率の低い理由の一つは、甲状腺癌を見落としているためかもしれない。長野県におけるほとんど全成人人口を対象とした甲状腺の特別臨床検査では、臨床的甲状腺癌有病率は1.3/1000という予想外の高率を示した。¹³ 日本における致命的な甲状腺癌の報告例数が世界最低のものに属するというに疑義はあるにしても、日本における致命的な甲状腺癌が米国よりも多いという証拠はない(両国における率は低い)。¹² 剖検で認める潜在性甲状腺癌の有病率が非常に高いことと、日本における甲状腺癌による死亡率が相対的に低いこととの関連については、いまだに説明されていない。本調査では、甲状腺癌100例中、死因となっているのは1例未満であった。さらに、現在行なわれている種類の調査を特に甲状腺癌の死亡率が高い国々で行なうならば、潜在性癌と致命的甲状腺癌の関連を明らかにすることができるかもしれない。

放射線と発癌 放射線被曝線量とこの剖検調査における甲状腺癌の有病率との関連についての解析結果を紹介した。それにより被曝線量と甲状腺癌の総有病率におけるその役割を評価することができる。さらに、この調査では、原爆時50 rad以上の線量に被曝した者の甲状腺癌有病率は、測定できない程度の線量しか受けていない対照例よりも有意に高いことが認められた。

Very few cases of occult thyroid carcinoma have been included in the previously published studies from ABCC.¹⁴⁻¹⁷ Other studies of radiation carcinogenesis of the thyroid have considered only the large, clinically detected lesions.^{18,19} The present series confirms previous indications that occult thyroid carcinoma is increased by radiation exposure.

Clinical Significance of Occult Thyroid Carcinoma

Although occult carcinoma of the thyroid has a propensity to metastasize to regional lymph nodes, distant metastases are rare, and it is very unusually the cause of death. A study by Woolner et al²⁰ with follow-up of 140 surgical patients with occult papillary carcinoma demonstrated that these patients have a benign course after resection, regardless of whether or not lymph node dissection is performed. The present study was based on an autopsy population, and the biological potential of these carcinomas can be inferred only from the extent and effect of the tumors at the time of death. Of 518 cases of papillary carcinoma 1.5 cm or less in diameter, the finding that only one was the cause of death, reinforces the findings of Woolner et al regarding the behavior of these neoplasms.

The biological potential of occult thyroid carcinoma cannot, however, be easily dismissed, since there are no abrupt transitions in size among the papillary tumors. Perhaps a small tumor would have developed into a larger tumor of more aggressive behavior if its natural course had not been interrupted by operation or death. Further study is necessary to determine the factors which influence the behavior of these neoplasms. Additional studies from this series now in progress include analysis of the effect of sex and age on the size and histologic features of these neoplasms; the effect of differing methods of pathologic examination on the numbers and kinds of neoplasms found; and the relation of these neoplasms to diseases both of the thyroid and of other organs. The relationship of these factors to radiation exposure will be considered.

SUMMARY

Carcinoma of the thyroid at autopsy was found to be far more frequent in Japan than in any recorded American series. In 3067 consecutive autopsies from the fixed population sample of the JNII-ABCC Life Span Study in Hiroshima and Nagasaki, 536 primary thyroid carcinomas were found - 97% occult papillary. The prevalence was significantly higher in females and those exposed to more than 50 rad of direct atomic radiation. The prevalence rate in the 1096 persons in this study with zero radiation dose whose entire thyroid gland was

ABCCで今までに発表した調査¹⁴⁻¹⁷には、潜在性甲状腺癌の例がごくわずかしかなかった。甲状腺の放射線発癌に関する他の調査では、臨床的に探知できる大きなもののみについて考慮している。^{18,19} 今回の調査により、放射線被曝によって潜在性甲状腺癌が増加するという以前指摘されたことが確認できた。

潜在性甲状腺癌の臨床的意義 潜在性甲状腺癌は局所のリンパ節に転移する傾向があるが、遠隔転移はまれであり、それが死因であることもきわめてまれである。Woolnerら²⁰は140人の乳頭状腺癌術後患者について行なった追跡調査では、リンパ節切除の有無にかかわらず、癌摘出後の経過は良好であることを認めた。本調査は、剖検集団に基づくものであって、これらの癌の生物学的意義は、死亡時における腫瘍の大きさと影響から推定できるのみである。直径1.5 cm以下の乳頭状腺癌518例のうち、それが死因となった者がわずか1例であったということは、これらの新生物の態度に関するWoolnerらの所見を支持するものである。

しかし、乳頭状腫瘍の大きさは急激に変化しないので、潜在性甲状腺癌の生物学的意義は簡単に否定できない。小さい腫瘍も、その自然の経過が手術または死亡によって中断されなかったならば、より活動的な大型の腫瘍へと進展していったかもしれない。これらの新生物の態度に影響を及ぼす要因を決定するためには、さらに調査を行なう必要がある。この調査から派生して、現在進行中の調査では、性別および年齢が新生物の大きさと組織学的特徴に及ぼす影響、各種病理検査法が新生物の発見数や種類に及ぼす影響、および甲状腺やその他の器官における疾患とこれら新生物との関係について解析が行なわれている。なおこれらの要因と放射線被曝との関連について考察を加える予定である。

要約

日本において剖検で認められる甲状腺癌の頻度は、米国におけるいかなる剖検調査に認められた頻度よりもはるかに高い。広島・長崎の予研-ABCC寿命調査の固定集団における通算3067剖検例の中に、原発性甲状腺癌536例が発見されたが、97%は潜在性乳頭性であった。甲状腺癌の頻度は、女性および50 rad以上の原爆放射線量を直接受けた者に有意に高かった。本研究において放射線をまったく受けなかった1096人の甲状腺全体を検査したが、

examined was 17.9% compared to 1.0%-4.0% in the American series. Radiation, method of examination, diagnostic criteria, and bias in autopsy selection did not appear to explain the observed higher frequency at autopsy of thyroid carcinoma.

癌の頻度は17.9%であった。これに対して米国の剖検例における頻度は、1.0%—4.0%であった。被曝放射線、検査方法、診断基準および剖検例の選択における偏りは、剖検で認められた高い甲状腺癌頻度の原因に対する説明にならないようである。

REFERENCES

参考文献

1. HAZARD JB, KAUFMAN N: A survey of thyroid glands obtained at autopsy in so-called goiter area. *Amer J Clin Path* 22:860-5, 1952
(いわゆる甲状腺腫好発地域における剖検より得られた甲状腺に関する調査)
2. HULL OH: Critical analysis of 221 thyroid glands - study of thyroid glands obtained at necropsy in Colorado. *Arch Path* 59:291-311, 1955
(甲状腺221例についての精密検査 — Colorado州の剖検で得られた甲状腺の調査)
3. SILVERBERG SG, VIDONE RA: Adenoma and carcinoma of the thyroid. *Cancer* 19:1053-62, 1966
(甲状腺の腺腫および癌)
4. MORTENSEN JD, BENNETT WA, WOOLNER LB: Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. *Surg Forum* 5:659-63, 1954
(連続1000例の通常剖検で摘出された甲状腺における癌の有病率)
5. BRIERRE JT Jr, DICKSON LG: Clinically unsuspected thyroid diseases. *GP* 30:94, 1964
(臨床的に疑いの認められなかった甲状腺疾患)
6. 矢川寛一, 高橋真二, 村田俊夫: 甲状腺潜在性癌の臨床病理学的研究. 日本癌学会第25回総会記事. 東京, 日本癌学会, 1966年. pp 106—7
(YAGAWA K, TAKAHASHI S, MURATA T: Clinicopathological study of latent thyroid carcinoma. (Abstract) Proceedings of the Japanese Cancer Association. The 25th Annual Meeting, December 1966. pp 106-7)
7. Research plan for joint ABCC-JNIH Pathology Studies in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 12-62
(広島および長崎におけるABCCと国立予防衛生研究所が共同で実施する病理学的研究に関する研究企画書)
8. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose (T65D) estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
(原爆被爆生存者の1965年暫定線量(T65D)の推定, 広島・長崎)
9. HAZARD JB: Neoplasia. In *The Thyroid*, International Academy of Pathology Monograph, ed by HAZARD JB, SMITH DC. Baltimore, Williams and Wilkins, 1964. Chap 14
(新生物)
10. HILL AB: Principles of Medical Statistics. 8th ed, New York, Oxford University Press, 1966. Chap 17
(医学統計の原理)
11. BEEBE GW, YAMAMOTO T, et al: ABCC-JNIH Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki. Report 2. October 1950-December 1965. ABCC TR 8-67
(ABCC一予研病理学的調査, 広島・長崎, 第2報)
12. Cancer mortality for selected sites in 24 countries. No.4 (1962-63). Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan, 1966. pp 235-46
(24か国の癌死亡統計書)
13. 釘本 完, 丸地信弘, ほか: 甲状腺癌に関する疫学的調査研究(第1報). 日本内分泌学会雑誌 42: 303—4, 1966年
(KUGIMOTO K, MARUCHI N: Epidemiological studies on thyroid carcinoma. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi-Folia Endoc Jap*)
14. HOLLINGSWORTH DR, HAMILTON HB, et al: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963
(甲状腺疾患, 広島における調査)

15. SOCOLOW EL, NERIISHI S, et al: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *New Eng J Med* 268:406-10, 1963
(電離放射線照射を受けた人間における甲状腺癌, 広島および長崎調査の総括)
16. ANGEVINE DM, JABLON S: Late radiation effects of neoplasia and other diseases in Japan. *Ann NY Acad Sci* 114:823-31, 1964
(日本における放射線後影響としての新生物およびその他の疾患)
17. WOOD JW, TAMAGAKI H, et al: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. *Amer J Epidemiol* 89:4-14, 1969
(原爆被爆生存者における甲状腺癌, 広島・長崎)
18. SIMPSON CL, HEMPELMANN LH, FULLER LM: Neoplasia in children treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology* 64:840-5, 1955
(幼児期の胸腺肥大に対しX線治療を受けた子供における新生物)
19. HANFORD JM, QUINBY EH, FRANTZ VK: Cancer arising many years after radiation therapy. *JAMA* 181:404-10, 1962
(放射線治療の長期間後に発生した癌)
20. WOOLNER LB, LEMMON ML, et al: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: A study of 140 cases observed in a 30-year period. *J Clin Endocr* 20:89-105, 1960
(甲状腺の潜在性乳頭状腺癌. 30年間に観察した140例についての調査)