

THE AGE FACTOR IN RADIATION CARCINOGENESIS
OF THE HUMAN THYROID

放射線によるヒト甲状腺癌発生における年齢要因

A STUDY OF 536 CASES OF THYROID CARCINOMA
甲状腺癌 536 例の研究

HIROSHIMA - NAGASAKI
広島・長崎

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 24 April 1969

Research Project 研究課題 2-68

THE AGE FACTOR IN RADIATION CARCINOGENESIS OF THE HUMAN THYROID

放射線によるヒト甲状腺癌発生における年齢要因

A STUDY OF 536 CASES OF THYROID CARCINOMA

甲状腺癌 536 例の研究

HIROSHIMA - NAGASAKI

広島・長崎

RICHARD J. SAMPSON, M.D.^{1*}CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.^{1**}C. RALPH BUNCHER, Sc.D.²SOICHI 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 Pathology,¹ Statistics,² and First Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine, Advisor to ABCC³

ABCC 病理部,¹ 統計部,² および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 で ABCC へ 派 遣,** 同 先 任 医 師

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	1
Materials and Methods 材料および方法	1
Results 結果	2
Discussion 考察	5
Summary 要約	5
References 参考文献	6

Figure 1. Prevalence of thyroid carcinoma by T 65 Dose	
図 甲状腺癌有病率: T 65D 線量別	3
2. Prevalence of thyroid carcinoma by T 65 Dose and age at time of bomb	
甲状腺癌有病率: T 65D 線量および原爆時年齢別	3
3. Prevalence of thyroid carcinoma by T 65 Dose for youngest and oldest groups	
甲状腺癌有病率: 最年少者群および最年長者群における T 65D 線量別	4
4. Size of papillary carcinoma vs age at death	
死亡時年齢と乳頭状癌の大きさ	4

THE AGE FACTOR IN RADIATION CARCINOGENESIS OF THE HUMAN THYROID

放射線によるヒト甲状腺癌発生における年齢要因

A STUDY OF 536 CASES OF THYROID CARCINOMA
甲状腺癌 536 例の研究

HIROSHIMA - NAGASAKI
広島・長崎

INTRODUCTION

The association of thyroid carcinoma with exposure to ionizing radiation in infancy and childhood has been established by several prospective and retrospective studies.^{1,2} The source of radiation in most of these cases was external X-irradiation for the treatment of an enlarged thymus gland. Comparable studies are not available for adults, and there is an impression in the literature that the thyroid gland is more susceptible to radiation carcinogenesis in infancy and childhood than in adulthood. Doniach³ found no difference in the radiosensitivity of the thyroid glands between adult and weanling rats and concluded that the apparent differences in the human studies might be explained by difference in growth promoting factors in the different age groups.

The JNII-ABCC Life Span Study,⁴ in Hiroshima and Nagasaki is well suited for testing the hypothesis that the human thyroid gland has age-related differences with respect to radiation carcinogenesis. A portion of this population was exposed to external ionizing radiation without selection with respect to age, sex, or disease at a time sufficiently remote to expect that radiation-induced carcinomas of the thyroid would have become manifest. Data on this subject are presented here from a new and extensive pathologic study of the thyroid glands in the ABCC-JNII autopsy series.

MATERIALS AND METHODS

The deceased members of the Life Span Study are the subjects of the ABCC-JNII autopsy program, which during the past 8 years has included approximately 40% of the deaths occurring in the sample. For this period the autopsy series is essentially free of bias with respect to radiation exposure. From 3067 consecutive autopsies, thyroid tissue was available in 2938 cases (1545 male, 1393 female) for thorough pathologic study. Of the 525 papillary carcinomas of the thyroid found, 518 were 1.5 cm or less in greatest dimension, thus satisfying the size requirement for the diagnosis of "occult" thyroid carcinoma.

緒言

甲状腺癌の発生と幼児期および小児期における電離放射線照射との間に関係があることは、いくつかの過渡的調査および追跡調査により明らかにされている。^{1,2} これらの症例のほとんどにおける線源は、胸腺肥大の治療のために行なわれた外部X線照射であった。成人については、この種の調査は行なわれていないが、文献によれば、甲状腺の放射線性発癌に対する感受性は、成人期よりも幼児期および小児期が高いように思われる。Doniach³ は、成獣ラットと小児期ラットの甲状腺の放射線感受性に差異がないと認め、人間の調査にみられている差異は、各年齢群における成長促進因子が異なっているために生じているものかもしれないと結論した。

予研-ABCC寿命調査⁴ は、広島・長崎に居住している日本人の固定人口集団を対象に行なわれており、人間における放射線による甲状腺癌発生には、年齢により差異があるという仮定を検討するには非常に好都合である。この調査人口の一部は、年齢、性および疾病の有無とは無関係に電離放射線の照射を受けており、しかも、照射の時から、放射線誘発性甲状腺癌の発生に必要でじゅうぶんな期間が経過していると考えられる。ここでは、ABCC-予研における剖検例の甲状腺について行なった新しい広範な病理学的調査から得た資料について報告する。

材料および方法

寿命調査対象者中の死亡者は、ABCC-予研剖検調査の対象であり、過去8年間に、調査対象者中の死亡者の約40%について剖検が行なわれている。この間の剖検例には、放射線被曝に関するかぎり、かたよりはほとんどない。連続3067例の剖検のうち、2938例(男1545、女1393)について甲状腺の組織材料が保存してあって、詳細な病理学的調査に利用できた。乳頭状甲状腺癌が525例認められ、そのうち518例が最大直径1.5 cm以下で、「潜在性」甲状腺癌の診断基準に合致していた。乳頭状以外の

None of the 11 non-papillary carcinomas occurred in those 20 years or younger at the time of the bomb (ATB). The population factors, pathologic methods and criteria, and the prevalence rates obtained have been previously reported.⁵ In almost all cases an estimate of the amount of direct gamma and neutron radiation received ATB has been calculated based on the T65D estimation method.⁶ Indirect radiation, from fallout or induced radiation, is small for most subjects⁷ and is disregarded in this analysis.

RESULTS

There is an increased prevalence of thyroid carcinoma in those exposed to 50 or more rad direct radiation ATB for all age groups combined. Figure 1 shows the relation between the standardized prevalence of carcinoma of the thyroid and radiation dose. The data have been standardized for kind and amount of thyroid material available for reexamination, called Thyroid Category, and for numbers of each sex in each Thyroid Category.⁵ The difference between the prevalences in the zero dose and 50 or more rad dose categories is significant at the 0.01 level.

The unstandardized data show 15 thyroid carcinomas out of 158 autopsies in those 20 years or younger ATB, 152 out of 778 in the 21-45 year group, and 354 out of 1932 in the 46 years or older group whose radiation doses have been estimated. Due to complexity in the shielding configuration, no dose estimates are now available for 70 autopsies which include 15 cases of thyroid carcinoma.

When the data are standardized for Thyroid Category and sex there is no significant difference between age groups ATB within any radiation exposure category (Figure 2) although there is an interestingly high prevalence of thyroid carcinoma in the zero dose group for those 21-45 years ATB.

The dose-prevalence relationships of the youngest and oldest groups are compared in Figure 3. The two groups each show an increase in prevalence of thyroid carcinoma with increasing radiation dose ATB.

In the more numerous group of individuals, 46 years or older ATB, the difference between the zero dose and 50 or more rad subcategories is significant ($P < .02$). This difference in the 20 years or younger ATB group did not reach significance ($P < .14$), presumably because of the much smaller sample size.

Doniach³ suggested that the apparent sensitivity of the young human thyroid to radiation carcinogenesis might be from some host factor which predisposes the young to

癌は11例あったが、原爆時年齢が20歳以下の者には1例もなかった。人口特性、病理学的技法、判定基準およびこの調査から得られた有病率については、すでに報告した。⁵ ほとんどすべての症例につき、原爆時に受けたガンマ線および中性子線の直接放射線による線量の推定値が、T65D線量推定法⁶により計算されている。降下物あるいは誘導放射線による間接放射線は、ほとんどの対象者の場合少量であるため、⁷ 今回の解析では無視した。

結果

すべての年齢群を合計した場合、原爆時に50 rad以上の直接放射線を受けた者に、甲状腺癌有病率の増加が認められた。図1には、甲状腺癌の標準化有病率と放射線量との関係を示した。資料標準化の方法としては、再検査した甲状腺材料の種類と量に基づいて分類してこれを甲状腺分類とし、各甲状腺分類中における男女の数に関して訂正を行なった。⁵ 0線量群と50 rad以上の群との有病率の差は0.01の水準で有意である。

標準化を行なう前の資料では、放射線被曝線量の推定が求められている者の甲状腺癌は、原爆時年齢20歳以下の剖検158例中15例、21-45歳の剖検778例中152例、46歳以上の剖検1932例中354例が認められている。70例については、その遮蔽状態が複雑であるため、現在のところ線量推定が不可能であるが、そのうちの15例に甲状腺癌が認められた。

0線量群のうち原爆時年齢が21歳から45歳であった者の甲状腺癌有病率に増加が認められたことは興味深いが、甲状腺分類および性について資料を標準化すると、いずれの放射線線量群(図2)にも原爆時年齢による有意な差は認められなかった。

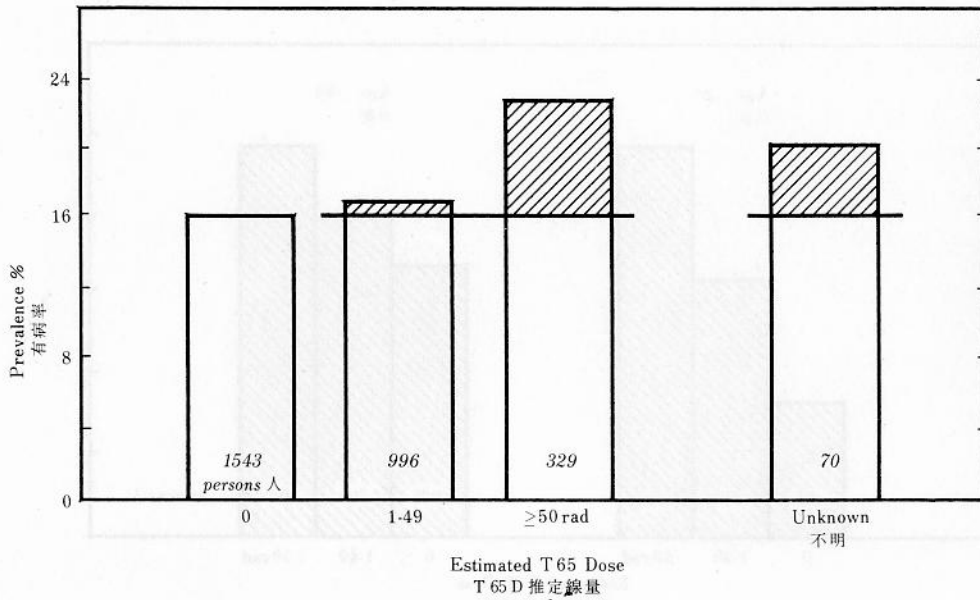
図3に、最年少者群と最年長者群の線量と有病率との関係を示した。両群ともに、原爆時の放射線量の増加に伴って甲状腺癌の有病率が増加している。

このうち、例数の多い原爆時年齢46歳以上の群では、0線量群と50 rad以上の群との差が有意である($P < .02$)。原爆時年齢20歳以下の群では、この差は有意というほどではなかったが($P < .14$)、これはおそらく、この群の例数がはるかに少ないためであろう。

Doniach³は、若年者の甲状腺が放射線性発癌に対して感受性が高いと認められているのは、放射線誘発性新生

FIGURE 1 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA BY T 65 DOSE

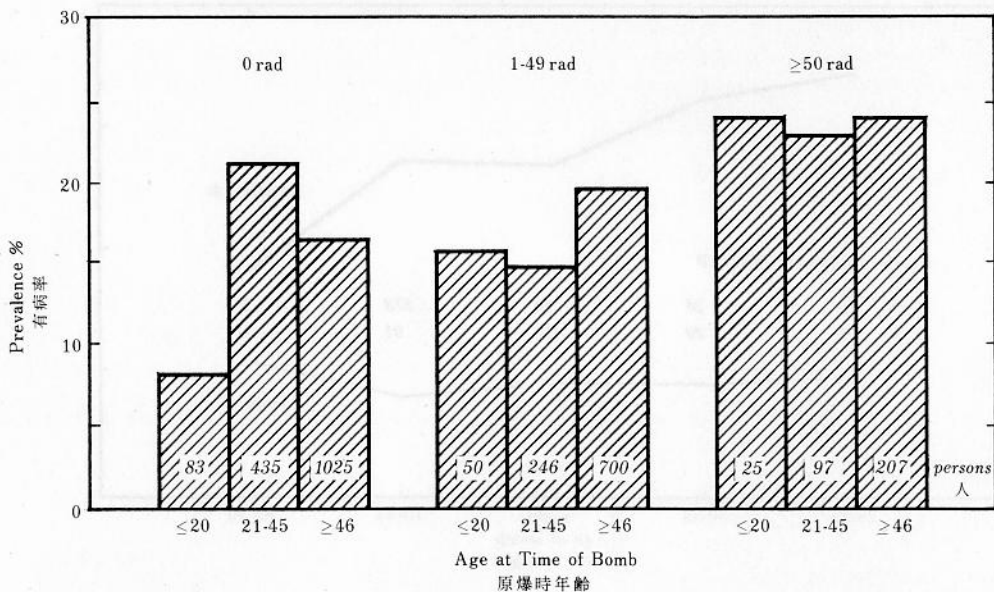
図1 甲状腺癌有病率：T 65D 線量別



Data standardized for Thyroid Category & sex
資料は甲状腺分類および性について標準化した

FIGURE 2 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA BY T 65 DOSE AND AGE AT TIME OF BOMB

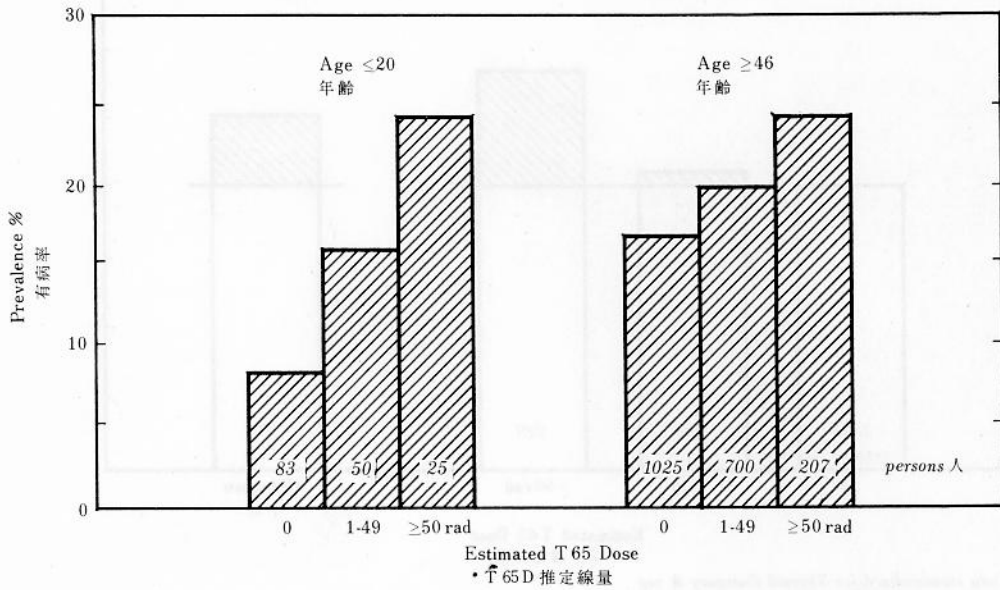
図2 甲状腺癌有病率：T 65D 線量および原爆時年齢別



Data standardized for Thyroid Category & sex
資料は甲状腺分類および性について標準化した

FIGURE 3 PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA BY T 65 DOSE FOR YOUNGEST AND OLDEST GROUPS

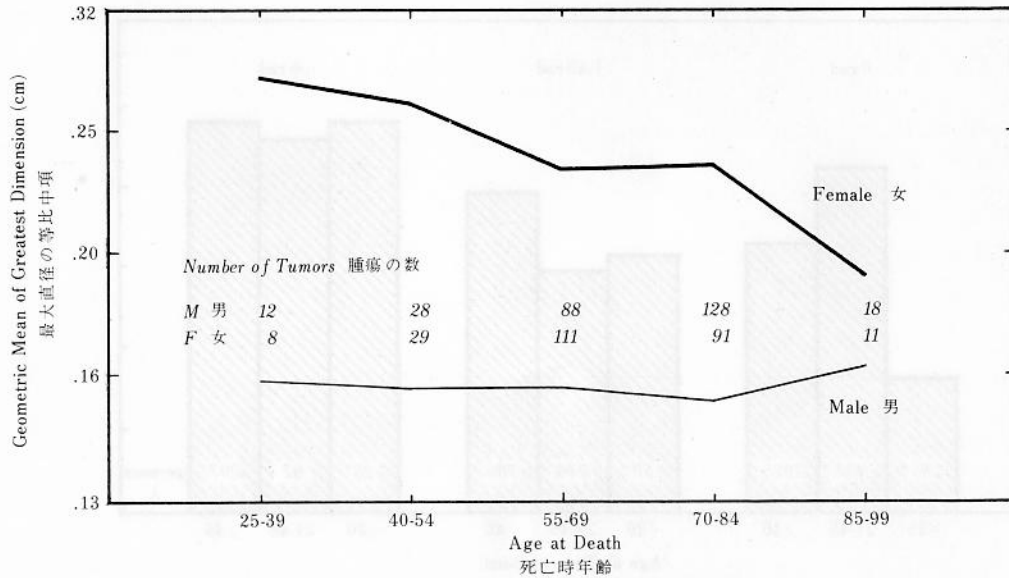
図3 甲状腺癌有病率：最年少者群および最年長者群におけるT 65D線量別



Data standardized for Thyroid Category & sex
資料は甲状腺分類および性について標準化した

FIGURE 4 SIZE OF PAPILLARY CARCINOMA VS AGE AT DEATH

図4 死亡時年齢と乳頭状癌の大きさ



One 18-year-old male with a 1.5 cm tumor not included
1.5 cmの腫瘍が認められた18歳の男子1名は除く

greater growth of a radiation induced neoplasm. It is thus important to include material on the relation between age and tumor size in a discussion of radiation carcinogenesis. The logarithm of the greatest dimension measured is normally distributed in this series.⁸ When the mean of the logarithms of the greatest dimension of the papillary carcinomas is plotted against age at death for each sex, it is seen that the tumors in the older females are smaller than in the younger females. The tumors in males show no change in size with age at death; in each age group the tumors in males are smaller than those in females.

DISCUSSION

The finding of a significantly higher prevalence of thyroid carcinoma in those 46 years or older ATB exposed to 50 or more rad of gamma and neutron radiation than in those of the same ages but exposed to zero dose indicates that people in this older age group are susceptible to radiation carcinogenesis of the thyroid. From this series and the literature,^{1,2} adults 46 years or older ATB and children 20 years or younger ATB each exhibit radiation carcinogenesis.

The larger number of reported studies of radiation-induced thyroid carcinoma in children than in adults is probably due to the fact that many more groups of infants and children than adults have been available for follow-up studies of radiation exposure.

Another possibility is that some age-related factor is present in young people that promotes the growth of a radiation-induced carcinoma to a clinically detectable size. In this study the mean size of papillary carcinomas was greater in young females and diminished with age, possibly reflecting the presence of a growth promoting factor in younger females. In males the mean size of papillary carcinomas was consistently smaller at all ages.

It should be noted that this study includes predominantly occult papillary carcinomas of the thyroid. Many of these tumors are very small and virtually all are smaller than the clinically detected carcinomas that are the basis of most reported series of radiation induced thyroid carcinoma in the human.

SUMMARY

In 3067 consecutive autopsies from the JNII-ABCC Life Span Study in Hiroshima and Nagasaki 536 thyroid carcinomas (518 "occult" papillary) were found. Most of the prevalence is not related to radiation; the prevalence of

物の成長を促すなんらかの宿主要因が若年者に存在しているためかもしれないと示唆した。したがって、放射線による癌発生を論ずる場合には、年齢と腫瘍の大きさとの関係に関する資料も検討する必要がある。今回の剖検例における腫瘍の最大直径の対数をとってみると、正規分布に従っていた。⁸ 乳頭状癌の最大直径の対数の平均値と死亡時年齢との関係を男女別に検討すると、高齢の女性の腫瘍は若年齢の女性より小さいことがわかった。男性の腫瘍の大きさには、死亡時年齢による差は認められなかった。どの年齢群においても、男性の腫瘍が女性の腫瘍より小さかった。

考 察

原爆時年齢が46歳以上で50 rad以上のガンマ線と中性子線を受けた者の甲状腺癌有病率が、同年齢の0線量群の者よりも有意に高いと認められたことは、この高齢者群に属する人が放射線による甲状腺癌発生に対して感受性が高いことを示すものである。本調査における剖検例および文献^{1,2}によると、原爆時年齢46歳以上の成人および20歳以下の子供に放射線による癌発生の様相が認められた。

文献で成人よりも子供における放射線誘発性甲状腺癌に関する調査が多く報告されているのは、放射線被曝後の追跡調査に利用できる幼児や子供が成人よりも多かったためであろう。

もう一つの可能性としては、臨床的に探知できる大きさの放射線誘発性癌の成長を促進するような、年齢に関係のある要因が若年者に存在していることも考えられる。今回の調査における材料では、乳頭状癌の大きさの平均値は、若年齢の女性において大きく、年齢に伴って小さくなっていたが、これはおそらく、若年齢の女性において成長促進要因が存在していることを示すものと思われる。男性の場合、乳頭状癌の大きさの平均値は、どの年齢においても一貫して小さかった。

ここで留意する必要があるのは、本調査では主として潜在性乳頭状甲状腺癌が含まれていることである。これらの腫瘍の大部分は非常に小さく、そのほとんどは、人間における放射線誘発性甲状腺癌に関する従来報告の基盤となっている臨床的に探知された癌よりも小さい。

要 約

広島および長崎の子研-ABCC寿命調査対象者における剖検の連続3067例中に、甲状腺癌536例(うち518例は「潜在性」乳頭状甲状腺癌)が発見された。これらの大部分は放射線とは無関係で、0線量群における甲状腺癌の

thyroid carcinoma in the zero rad dose group is 16%. There is a significant excess prevalence in those exposed to 50 or more rad direct radiation at the time of the atomic bombs (ATB). Analysis by age indicates that in those 46 years or older ATB there is a significantly ($P < .02$) greater prevalence of thyroid carcinoma in those exposed to 50 or more rad than in those exposed to zero rad ATB. Those 20 years or younger showed a similar association but, presumably because of the small number of cases, the difference did not reach significance ($P < .14$). There was no indication that dose-prevalence relationships were different in the youngest and oldest age groups.

The mean size of papillary carcinomas decreased in the females but not in the males with increasing age at death. This suggests that there may be age- and/or sex-related differences in factors promoting the growth of papillary carcinoma of the thyroid.

有病率は16%であった。原爆時に50 rad以上の直接放射線を受けた者における有病率は有意に高い。年齢別解析の結果、原爆時に46歳以上で50 rad以上の放射線を受けた者の甲状腺癌有病率は、原爆時の放射線が0 radの者よりも有意に高い($P < .02$)。20歳以下の者も同様な関係を示したが、おそらく症例数が少ないためか、有意差は認めなかった($P < .14$)。最年少群と最年長群の間では、線量と頻度との関係に差があることを示す所見はなかった。

女性では、乳頭状癌の大きさの平均値は死亡時年齢の増加につれて減少したが、男性では減少しなかった。このことは、乳頭状甲状腺癌の発生を促進する要因に年齢あるいは性によって差があるかもしれないことを示唆する。

REFERENCES

参考文献

1. HEMPELMANN LH, PIFER JW, et al: Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. *J Nat Cancer Inst* 38:317-41, 1967
(幼時期に胸線肥大のX線療法を受けた人における新生物。第3次追跡調査報告)
2. WINSHIP T, ROSVOLL RV: Childhood thyroid carcinoma. *Cancer* 14:734-43, 1961
(小児期の甲状腺癌)
3. DONIACH I: Sensitivity of the weanling rat thyroid to radiation. *Brit J Cancer* 11:253-7, 1957
(小仔期ラットの甲状腺の放射線感受性)
4. ISHIDA M, BEEBE GW: Joint JNII-ABCC study of life-span in atomic bomb survivors. Research plan. ABCC TR 4-59
(国立予防衛生研究所とABCCが共同で実施する原爆被爆者寿命に関する研究企画書)
5. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. 1. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969
(広島および長崎における甲状腺癌。1. 剖検における甲状腺癌有病率)
6. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
(原爆被爆生存者の1965年暫定線量の推定, 広島および長崎)
7. ARAKAWA ET: Residual radiation in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 2-62
(広島および長崎における残留放射能)
8. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: Papillary carcinoma of the thyroid. Size and sex related features. ABCC TR 8-69
(甲状腺乳頭状癌。性および大きさとの関係を示した特徴について)