

# SERUM THYROTROPIN LEVEL AND GOITER IN RELATION TO CHILDHOOD EXPOSURE TO ATOMIC RADIATION

血清 Thyrotropin 値および甲状腺腫と小児期における  
原爆放射線被曝との関係

LAWRENCE N. PARKER, M.D.

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

TATSUO MANDAI, B.S. 万代達男

WILLIAM J. BLOT, Ph.D.

RYOSO KAWATE, M.D. 川手亮三

MOTOMORI IZUMI M.D. 和泉元衛



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。

SERUM THYROTROPIN LEVEL AND GOITER IN RELATION TO  
CHILDHOOD EXPOSURE TO ATOMIC RADIATION

血清 Thyrotropin 値および甲状腺腫と小児期における  
原爆放射線被曝との関係

LAWRENCE N. PARKER, M.D.  
JOSEPH L. BELSKY, M.D.  
TATSUO MANDAI, B.S. 万代達男  
WILLIAM J. BLOT, Ph.D.  
RYOSO KAWATE, M.D. 川手亮三  
MOTOMORI IZUMI M.D. 和泉元衛



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  
U.S.A. NATIONAL CANCER INSTITUTE  
U.S.A. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE  
U.S.A. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会  
広島および長崎

米国学士院—学会議と日本国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, 米国癌研究所, 米国心臓・肺臓研究所  
米国環境保護庁および日本国厚生省国立予防衛生研究所  
の研究費による

## CONTENTS

### 目 次

Summary	要 約 .....	1
Introduction	緒 言 .....	1
Methods	方 法 .....	2
Results	結 果 .....	6
Discussion	考 察 .....	10
References	参考文献 .....	15
Table 1.	Distribution of thyroid size measurements in persons <20 years of age ATB	7
表	原爆時年齢20歳未満の者における甲状腺の大きさの計測値の分布 .....	7
2.	Prevalence of goiter (Class 3-5) in females by estimated radiation dose	7
	女性における甲状腺腫(分類3-5)の推定被曝放射線量別有病率 .....	7
3.	Goiter in females (Class 4, 5)	8
	女性における甲状腺腫(分類4, 5) .....	8
4.	Mean TSH percentiles according to city, sex, and radiation dose	9
	平均TSH百分位数: 都市・性・放射線量別 .....	9
5.	Cases with thyroid dysfunction	10
	甲状腺機能不全を有する例 .....	10
Figure1.	Results of comparative radioimmunoassays done by ABCC and the SUMITOMO Hospital	5
図	ABCCおよび住友病院で行なった放射性免疫アッセイ結果の比較 .....	5
2.	Relative frequency distributions of TSH values	9
	TSH値の相対的度数分布 .....	9
Appendix A	Cases with Goiter (Class 3-5) 甲状腺腫を有する例(分類3-5) .....	13
付録	B Cases with TSH $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ TSH $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ の例 .....	15

Approved 承認 13 July 1972

## SERUM THYROTROPIN LEVEL AND GOITER IN RELATION TO CHILDHOOD EXPOSURE TO ATOMIC RADIATION

血清 Thyrotropin 値および甲状腺腫と小児期における  
原爆放射線被曝との関係

LAWRENCE N. PARKER, M.D.<sup>1\*</sup>; JOSEPH L. BELSKY, M.D.<sup>1</sup>; TATSUO MANDAI, B.S. (万代達男)<sup>1</sup>;  
WILLIAM J. BLOT, Ph.D.<sup>2</sup>; RYOSO KAWATE, M.D. (川手亮三)<sup>1\*\*</sup>; MOTOMORI IZUMI M.D. (和泉元衛)<sup>1</sup>

Departments of Medicine<sup>1</sup> and Statistics<sup>2</sup>

臨床部<sup>1</sup> および統計部<sup>2</sup>

### SUMMARY

Simple goiter was found to be significantly increased in females at age 26-45 in 1971-72 who were heavily exposed to the A-bomb when they were under 20 years old. Although goiters with nodules were few, these, too, tended to occur in exposed females. Levels of serum thyrotropin were not correlated with the prevalence of goiter, nor were they related to A-bomb exposure. Slightly, but significantly, increased levels were found in females compared with males.

It is concluded that, in the range of exposure doses received, A-bomb survivors may have had thyroid gland injuries that recovered functionally, though at the expense of glandular hyperplasia.

### INTRODUCTION

Ionizing radiation directed at the thyroid gland has been shown to cause hyperplasia, nodularity, and benign and malignant transformation of this organ. These effects occur in normal or hyperplastic glands, at various ages and in several species.<sup>1-8</sup> Radiation

### 要 約

原爆時の年齢が20歳未満で強度に被曝した女性について、1971-72年における年齢26-45歳時の検査の結果、単純性甲状腺腫の有意な増加を認めた。結節形成を示す甲状腺腫は、例数が少ないとはいえ、被曝した女性に多発する傾向があった。血清 thyrotropin 値は、甲状腺腫有病率にも、また、原爆被曝にも相関を示さなかった。女性におけるその値は、男性に比べて軽度ながらも有意に増加していることが認められた。

原爆被爆者の受けた線量の範囲では、甲状腺傷害が生じたかもしれないが、その機能はその後回復し、代償として腺様過形成が生じたのであろうと結論される。

### 緒 言

甲状腺の電離放射線照射によって、この臓器に過形成、結節形成および良性や悪性の変化の生ずることが認められている。これらの影響は、正常または過形成性の甲状腺に発生し、種々の年齢においても、また、動物の種々

\* Surgeon, U.S. Public Health Service, Environmental Protection Agency, Office of Research and Monitoring Radiation Research, assigned to ABCC.

米国公衆衛生局環境保護部調査研究・放射線監視技術開発部門医師、ABCCに派遣

\*\* Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine; Visiting Research Associate, ABCC.

広島大学医学部第2内科、ABCC非常勤研究員

may also result in diminution of thyroid function, leading, in some cases to myxedema. While this effect has been noted most frequently in hyperthyroid patients treated with radioiodine,<sup>9,10</sup> it has been reported<sup>11-14</sup> that the normal thyroid gland is susceptible to radiation-induced hypofunction.

Marshall Islanders accidentally exposed, in 1954, to both external and internal (from fallout) ionizing radiation have shown a high frequency of thyroid nodules.<sup>15</sup> In some of these individuals, thyroid cancer has developed.<sup>1</sup>

The present study was undertaken to reassess the late effects of radiation on the thyroid glands of a population that is unique in its size and radiation history. This is a fixed group of survivors exposed to external total body radiation from the A-bomb, matched with control subjects, who are undergoing long term evaluation by ABCC in Hiroshima and Nagasaki. Increases in the prevalence of nodular goiter among those close to the A-bomb were reported by Hollingsworth et al<sup>6</sup> from a study in 1958-59. Others have shown that the rate of thyroid cancer was significantly increased in heavily exposed survivors as long as 20 years after exposure.<sup>4,5</sup>

In the present study, a subsample of the ABCC population was evaluated for the distributions of serum thyrotropin (TSH) levels, and of thyroid sizes, particularly goiter as defined below. Also, TSH levels were analyzed in relation to goiter and served, with the usual clinical and biochemical parameters to identify cases with thyroid dysfunction.<sup>16</sup>

## METHODS

**Population.** The ABCC-JNIH Adult Health Study (AHS) is a program of systematic biennial examination of a large cohort of approximately 20,000 persons who were resident in Hiroshima and Nagasaki in 1950.<sup>17</sup> Those individuals who were proximally exposed to the bombs (within 2000 m), were matched by age and sex to a group more distally exposed, and also with another control group of persons who were not in either city (NIC) at the time of the bomb (ATB). Examination of persons in the AHS was begun in 1958, and all surviving members of the original cohort who continue to reside in the cities of Hiroshima and Nagasaki are scheduled for clinic visits every 2 years. From the AHS cohort, all persons under the age of 20 years ATB who came to the ABCC clinics for biennial examination from June 1971 through March 1972 were selected for the present study. The age selection of persons under 20 years old ATB was intended to be the basis of a

な種族においても認められている。<sup>1-8</sup> 放射線照射の結果として甲状腺機能減退が生ずることもあり、時には、粘液水腫の発生に至ることもある。この影響は、甲状腺機能亢進のために放射性ヨードによる治療を受けた患者に最も頻繁に認められているが、<sup>9,10</sup> 正常な甲状腺も放射線誘発性の機能減退を起こしうると報告されている。<sup>11-14</sup>

1954年に偶然に(降下物による)電離放射線の外部および内部照射を受けたマーシャル群島の住民には、甲状腺結節が高率に発見されている。<sup>15</sup> 甲状腺癌も若干例発生している。<sup>1</sup>

今回の調査は、かつてない規模の放射線被曝歴を有する人口集団について甲状腺に対する放射線の後影響を再評価するために行なわれたものである。この集団は、広島・長崎のABCCにおける長期調査の対象であって、原爆による外部全身放射線被曝者とそれに対応するように選ばれた対照者で構成された固定集団である。1958-59年に行なわれた Hollingsworth ら<sup>6</sup> の調査では、近距離被曝者に結節性甲状腺腫有病率の増加があることが報告された。その他の研究者も、原爆から20年経過した後においても強度放射線被曝者に甲状腺癌の発生率が有意に増加していることを認めている。<sup>4,5</sup>

今回の調査では、このABCCの調査対象集団の副サンプルを選んで血清 thyrotropin (TSH) 量の分布および甲状腺の大きさ、特に後述の定義に基づく甲状腺腫の分布を検討した。また、TSH値と甲状腺腫との関係を解析するとともに、TSH値をその他の通常の臨床的および生化学的所見と組み合わせて甲状腺機能障害例の確認に利用した。<sup>16</sup>

## 方 法

**調査集団。** ABCC一予研成人健康調査は、1950年に広島・長崎に居住していた者から選ばれた約20,000名の対象者で構成される大規模な集団について2年に1回の割合で系統的に検診を行なう調査プログラムである。<sup>17</sup> この集団には、近距離被曝者(すなわち、2000m未満)およびそれらと年齢別性別構成が一致するように選ばれた遠距離被曝者と原爆時に市内にいなかった者とが含まれている。成人健康調査対象者の診察は1958年に開始され、調査対象として初めに選定された者の中で広島・長崎に引き続き居住する生存者全員の検診を2年ごとに予定している。成人健康調査で1971年6月から1972年3月の間にABCCで定期検診を受けた者のうち、原爆時の年齢が20歳未満の者全員を選んで今回の調査の対象とした。原爆時の年齢が20歳未満の者を選んだのは、小児期に原爆放射線を



simultaneous study of the effects of radiation on the growth and development of those exposed to atomic radiation in childhood. That study will be reported separately.

**Clinical Examination.** Components of each clinic visit were: history, physical examination, complete blood count, urinalysis, electrocardiogram, chest X-ray, and other tests and procedures indicated in each individual case. Estimation of the size of the thyroid gland by clinic physicians was accomplished during the routine examination.

Thyroid gland size was recorded on the basis of modification<sup>18</sup> of criteria of the World Health Organization.<sup>19</sup> The classification groups for thyroid size used in the present study were: 1) thyroid not palpable; 2) thyroid palpable at isthmus, lobes, or entirely; 3) palpable goiter (slightly enlarged), but not visible with head in normal position; 4) definite goiter visible with head in normal position; and 5) large goiter recognizable at a distance. The presence of any nodules was also noted. In the present study, the thyroids of 1563 consecutively examined individuals are the basis of analysis.

While a much larger number of examiners participated in the present study compared with that of Hollingsworth et al.,<sup>6</sup> the classification of thyroid size was considered specific enough to minimize interobserver bias. Also, an instructional period preceded collection of thyroid size data. In addition, independent examination of 200 individuals in Hiroshima by one experienced physician yielded a prevalence of goiter (about 5%) similar to that found by all clinic physicians combined. Cases per examiner averaged about 95.

**Dosimetry.** Radiation dosages received by each person in the AHS (noted as T65 dosages<sup>20</sup>) were estimated by ABCC from distance and shielding information provided by the exposed individual, employing air dose curves developed by the Oak Ridge National Laboratory.<sup>21</sup> The radiation dosages are the sum of the dose in rad of neutron and gamma radiation received by each individual. Radiation dosages of each patient are not noted in clinical charts, and were not available to the clinic physicians or the investigators in the present study during the examination and identification of cases.

No separate estimation of thyroid exposure doses have been made. In consideration of the high energies of atomic radiation, thyroidal dose was considered the same, or very nearly so, as total body dose.

受けた者の成長発育に対する放射線の影響を同時に検討することを意図したからである。その検討の結果は別に報告する。

**臨床検診。** 検診の内容は次のとおりであった：問診，全身検査，血球数完全算定，検尿，心電図，胸部X線検査。必要に応じてその他の検査も行なわれた。診察担当医は，定期診察を実施した際に甲状腺の大きさを推定した。

甲状腺の大きさは，修正<sup>18</sup>された世界保健機関の基準<sup>19</sup>に基づいて記録した。今回の調査で甲状腺の大きさを次のように分類した：1) 甲状腺を触知できない；2) 甲状腺峡，葉または全体を触知可能；3) 甲状腺腫（軽度の肥大）が触知できるが，頭部を正常位に保持した場合には見えない；4) 頭部を正常位に保持しても甲状腺腫が明確に見える；5) かなりの距離からでも大きな甲状腺腫が見える。結節の存在にも注意した。今回の調査では，連続1563名の受診者の甲状腺を検査した。

今回の調査では，Hollingsworthら<sup>6</sup>の調査よりもはるかに多くの検診者が参加したが，甲状腺の大きさの分類が十分に具体的であり，観察者間の偏りを最小限にとどめることができると思われた。また，甲状腺の大きさに関する資料の収集に先だって訓練期間を設けた。そのうえ，経験を有する医師1名が，単独に広島で200名の検査を行なって求めた甲状腺腫有病率（約5%）と，診察担当医全員によって求められた合計有病率とを比較してみたが，同様であると認められた。なお，検診者1名当たりの平均被検者数は約95名であった。

**線量推定値。** ABCCでは，成人健康調査の各対象者についてT65線量<sup>20</sup>とよばれるところの放射線被曝線量の推定値が求められており，これは，各被爆者から得られた被爆距離および遮蔽状態に関する資料とOak Ridge National Laboratoryで開発された空気線量<sup>21</sup>とに基づいて計算されたものである。この線量値は，中性子とガンマ線とを合計したrad単位の個人別被曝線量である。各対象者の線量値は，診療録に記載がなく，また，今回の調査における検診や症例確認の段階で研究者に伏せてあった。

甲状腺に対する被曝線量の推定は別に求められていない。原爆放射線の高エネルギーを考慮すれば，甲状腺線量は全身線量に等しいか，ほとんど同じであったと思われる。

**Method for Radioimmunoassay TSH.** Serum TSH levels were determined<sup>22</sup> on subjects whose sera were obtained at the time of examination of the thyroid gland. The majority of TSH determinations were performed within 1 month of serum storage at -20 C, while the longest period of storage was 6 months. Purified human TSH and anti-TSH\* were obtained from the National Pituitary Agency, sponsored by the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases. A human reference TSH preparation\*\* and commercial grade human chorionic gonadotropin (HCG) were employed. The Dainabot Lab., Ltd., iodinated the TSH used in the study with <sup>125</sup>I, and supplied the normal rabbit serum and anti-rabbit gamma globulin. The human TSH-<sup>125</sup>I preparations had specific activities which ranged from 204 to 293 mCi per mg. The assay procedure, slightly modified by us, is summarized as follows: 0.1ml to 0.4ml TSH standard, or 0.3ml serum to be assayed, was added to buffer (0.01M phosphate, 0.15M NaCl, 1% bovine serum albumin, 0.1% Na azide, pH 7.6, final volume 0.9ml), 0.1ml, 0.1M EDTA, 0.1ml (HCG 10IU), 0.1ml of anti-TSH (dil. 1:20,000), and the mixture was incubated at 4 C for 4 hours. After addition of 0.1ml of <sup>125</sup>I-TSH (0.05 to 0.1mg), and incubation at 4 C for 5 days, 0.1ml of anti-rabbit gamma G (dil. 1:10), and 0.1ml of 1% normal rabbit sera were added. This mixture was incubated at 4 C for 24 hours, and radioactivity of the precipitate was measured using a standard well counter after centrifugation at 500×g for 30 minutes.

Duplicate analyses were performed on each patient's serum, and the TSH standards were analyzed in triplicate. For further quality control, random exchanges of sera were made with Dr. N. Hiroshige of Sumitomo Hospital, Osaka. Results of comparative radioimmunoassays done by ABCC and the Sumitomo Hospital are presented in Figure 1. Pooled sera from the ABCC clinic population were also used as standards for interassay comparability. Three of the pooled sera had TSH values in the normal range, while one was intentionally elevated by the addition of serum from a myxedematous patient.

**Construction of Standard Curves.** Background radiation was subtracted from the radioactivity of the final precipitate. The difference was then divided by the zero concentration (standard) count to obtain a percentage of precipitated radioactivity. In the case

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の放射性免疫アッセイ. 甲状腺診察の際に入手した血清について TSH の測定<sup>22</sup> を行なった. 血清を -20C で保存してから 1 か月以内に TSH 測定の大部分が行なわれたが, 最も長いもので 6 か月間保存されていた場合もあった. 精製ヒト TSH と抗 TSH\* は, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases が運営している National Pituitary Agency から入手した. 標準として調製ヒト TSH\*\* を用い, 市販のヒト絨毛性ゴナドトロピン (HCG) を使用した. この調査で用いた TSH の <sup>125</sup>I 標識化ならびに正常ウサギ血清と抗ウサギガンマグロブリンの入手は, ダイナボット RI 研究所に依頼した. この <sup>125</sup>I 標識ヒト TSH の比放射能は, 204 - 293mCi / mg であった. われわれは, 測定方法に若干の改変を加えたが, その概要は次のとおりである: 標準 TSH 溶液 0.1 - 0.4 ml, または測定試料の血清 0.3 ml を緩衝液 (0.01M 磷酸塩, 0.15M NaCl, 1% ウシ血清アルブミン, 0.1% Na azide, pH 7.6, 最終容量 0.9 ml), 0.1 M EDTA 0.1 ml, HCG 0.1 ml (10 I.U.) および抗 TSH 0.1 ml (1:20,000 希釈) に混合し, 4 C に 4 時間静置する. 次に <sup>125</sup>I 標識 TSH 0.1 ml (0.05 - 0.1mg) を加え, 4 C で 5 日間反応後に抗ウサギガンマグロブリン 0.1 ml (1:10 希釈) と 1% 正常ウサギ血清 0.1ml とを加える. この混合液を 4 C に 24 時間静置後, 500×g で 30 分間遠沈し, 井戸形カウンターで沈澱物の放射能の測定を行なう.

全例の血清は 2 重測定し, 標準 TSH 溶液は 3 重測定した. いっそうの品質管理のために, 無作為的に選んだ血清標本を大阪住友病院の弘重先生と交換した. ABCC と住友病院における放射性免疫学的測定の比較の結果を図 1 に示した. 両測定間の対応性を確認するために, ABCC 受診者の混合血清を標準液として用いた. そのうちの 3 本は TSH 値が正常範囲内にあり, 1 本は粘液水腫例の血清を添加して高値になるようにしてあった.

**標準曲線の作成.** 最終沈澱物の放射能測定値から自然放射能測定値を引いた差を, ゼロ濃度 (標準液) の計数値で割って沈澱した放射能の百分率を求めた. 標準液につ

\* Prepared by Drs. W.D. Odell and A. Garigan, Endocrinology Division, Dept. of Medicine UCLA School of Medicine and Harbor General Hospital.

Los Angeles 市 California 大学医学部内科教室内分泌学研究部門と Harbor 総合病院の W.D. Odell, A. Garigan 両博士によって調製された.

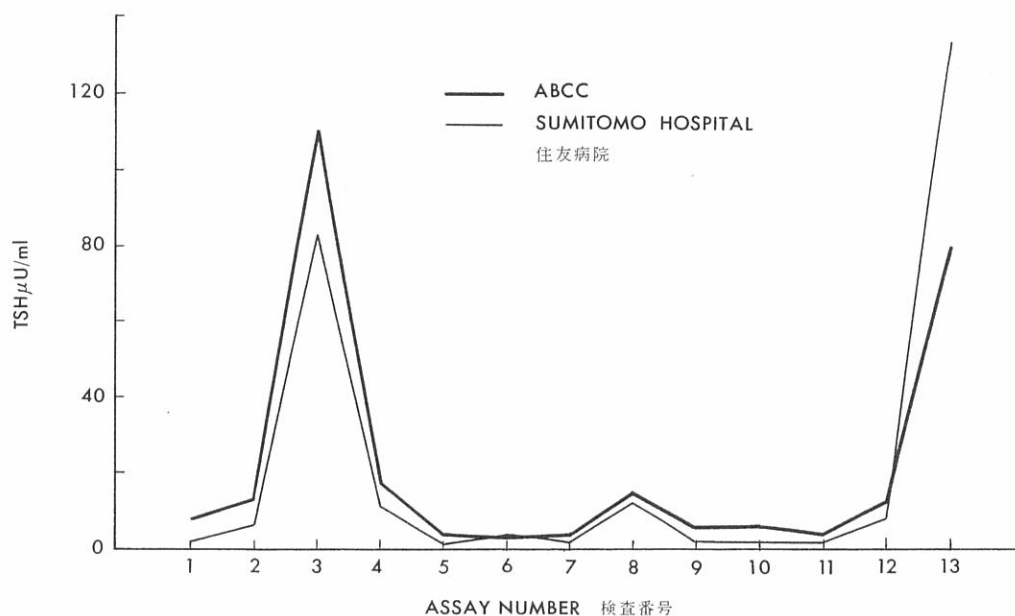
\*\* From Dr. R. Bingham, Division of Biological Standards, National Institute for Medical Research, London.

London 市 National Institute for Medical Research 生物学的標準液研究部門の Dr. R. Bingham から提供された.



FIGURE 1 RESULTS OF COMPARATIVE RADIOIMMUNOASSAYS DONE BY ABCC  
AND THE SUMITOMO HOSPITAL

図1 ABCC および住友病院で行なった放射性免疫アッセイ結果の比較



of the standards, the percentages were linearly regressed against the natural logarithm of the standard concentrations over the range 2.5-66.7  $\mu\text{U/ml}$ . In that range, the percent bound-long concentration relationship is approximately linear.<sup>16</sup> The choice of concentrations was weighted towards those near the ends of the expected linear range in order to minimize the standard error of the estimated slope. However, due to possible curvature at either end of the range, radioactivity in the final precipitate at several concentrations, in addition to those at the end points, were evaluated in calculating the regressions. The adequacy of the linear regressions was tested by performing tests for lack of fit, using the mean square error from the triplicate readings as a measure of pure error. In cases where significant lack of fit was found, the end points were excluded, and the regression was refitted over the smaller range. The adequacy of the linear model was then tested again, and the procedure repeated, if necessary, until an adequate linear fit was obtained.<sup>23</sup> TSH values for unknown serum samples were determined by substituting the percent bound for the unknown into the standard curve, and calculating the corresponding TSH concentration.

A standard curve was constructed for each of the 24 "runs" each of which consisted of 20 to 150 unknown sera.

いては、この百分率値と 2.5-66.7  $\mu\text{U/ml}$  の範囲の標準液濃度の自然対数との間の線型回帰を求めた。この範囲では、結合沈澱される百分率と濃度の対数との関係はほぼ直線型である。<sup>16</sup> 傾斜の推定に対する標準誤差を最小限にするため、線型を呈すると予想される範囲の両端に近い濃度を多く選んだ。しかし、いずれかの端が曲線を呈する可能性もあるので、両端以外のいくつかの濃度における最終沈澱物の放射能も考慮して回帰の計算を行った。線型回帰の妥当性を検討するために不適合度の検定を行なったが、その際、3重の測定の誤差の2乗の平均を純粋誤差の指標として用いた。有意な不適合を認めた場合には、両端を除いてもっと狭い範囲についてあらためて回帰線を当てはめた。それから線型モデルの妥当性についての検定を再び行なった。必要があれば、この操作をくり返して十分な線型適合が得られるようにした。<sup>23</sup> 未知の血清試料の TSH 値を決定するときは、標準曲線に未知検体の結合沈澱した百分率を代入し、それに対応する TSH 濃度を計算した。

1 回に未知血清試料 20-150 本を 1 組とし、合計 24 組の測定が行なわれたが、各組ごとに標準曲線を作成した。

**Statistical Methods.** Tests for significant increases in percentages of persons with goiter among those in the high dose groups were one sample (exact) tests comparing the high dose percentages against those of the NIC or 0 dose groups separately or combined. The NIC and 0 rad percentages were assumed to be essentially constant since they were derived from considerably larger sample sizes. Tests for the effects of sex and radiation dose upon TSH levels were Wilcoxon rank sum tests performed on the data for each assay batch.

## RESULTS

**Radiation and Goiter.** The distribution of thyroid size measurements is shown in Table 1. Goiter (thyroid size groups 3 to 5, see Appendix A) was virtually limited to females. Among women in Hiroshima 30 subjects (5.5%) and in Nagasaki 37 subjects (8.9%) had enlarged thyroids, while the rates in males were 1.3% and 0.9%, respectively.

Goiter in females was increased in both cities among those who had received radiation dosages of over 300 rad. This was statistically significant ( $P < .01$ ) only among Nagasaki females. Table 2 lists the percentages of prevalence of goiter in females in the various dosage intervals in the two cities. It can be seen that goiter was present in higher rate among females exposed to doses as low as 10-49 rad in Nagasaki.

Simple goiter was found about equally in the two cities among nonexposed females (NIC and 0 rad group). Table 2 also shows that thyroid nodules tended to be located in subjects with greater exposure in both cities. Of six persons with nodules, only one received no radiation. Nodules without goiter were not found in this study, and nodules with goiter were rare in males. Among females in both cities nodular glands were found in 9% of those with goiters (0.6% of those examined).

No significant differences in the percentage of goiter in females were noted between those aged 0-11 ATB, and those aged 12-19 ATB, who were either NIC or in the zero dose group. In Hiroshima, in those exposed to over 100 rad, however, four of the six patients with goiter of grades 3-5, were under 12 years old ATB. The total number of persons aged 0-11 in this dose group was only 23, compared with 63 persons aged 12-19. In Nagasaki, increased prevalence rates in those exposed to high radiation dosages during childhood (age 0-11 ATB) were not seen. Six of the seven patients in the 300+ rad group were in the 12-19 year age bracket,

統計学的方法。高線量群に甲状腺腫例の百分率が有意に増加しているか否かについては、高線量群における百分率と、市内にいなかった群またはゼロ線量群あるいはその両者合計の百分率とを比較して1標本(精密)検定を行なった。市内にいなかった群および0 rad群における百分率は、より大規模な集団に由来していたので、おおむね一定しているものと考えられる。性別および放射線量別のTSH値に及ぼす影響の検討には、各組の測定結果についてWilcoxon順位差の和検定を行なった。

## 結 果

**放射線と甲状腺腫。** 甲状腺の大きさの計測値の分布を表1に示した。甲状腺腫例(甲状腺の大きさが分類3ないし5の者、付録A参照)は、ほとんど女性に限られていた。すなわち、女性では、広島30名(5.5%)、長崎37名(8.9%)に甲状腺肥大があったのに対し、男性では、その率は両市でそれぞれ1.3%および0.9%であった。

甲状腺腫は、両市ともに放射線被曝線量が300 rad以上の女性に増加していた。これは、長崎の女性においてのみ統計的に有意であった( $P < .01$ )。表2には、両市の女性に認められた甲状腺腫有病率を線量区分別に示した。長崎の女性では、10-49 radの低線量群においても甲状腺腫が高率に認められたことが明白である。

非被曝の女性(すなわち、市内にいなかった群および0 rad群)では、単純性甲状腺腫が両市でほぼ同率に認められた。表2によれば、甲状腺結節も両市ともに強度被曝の者にみられる傾向があった。結節の認められた6例のうち、放射線を受けていないものは1例にすぎない。今回の調査では、結節に甲状腺腫を併発していない例は全くなく、また、このように甲状腺腫を伴った結節は男性においてまれであった。両市における女性のうちで甲状腺腫を有する者の9%(被検者の0.6%)に結節が認められた。

市内にいなかった群あるいはゼロ線量群の女性では、原爆時年齢0-11歳の者と12-19歳の者との間に甲状腺百分率に有意な差は認められなかった。しかし、広島100 rad以上の群では、分類3-5の甲状腺腫6例中4例は原爆時年齢が12歳未満であった。ちなみにこの線量群における0-11歳の者は合計23名にすぎなかったが、12-19歳の者は63名あった。長崎では、小児期(原爆時年齢0-11歳)に高線量を受けた者に有病率の増加は認められなかった。300 rad以上の群における7例中6例は12-

TABLE 1 DISTRIBUTION OF THYROID SIZE MEASUREMENTS IN PERSONS &lt;20 YEARS OF AGE ATB

表1 原爆時年齢20歳未満の者における甲状腺の大きさの計測値の分布

City		Thyroid Size*				甲状腺の大きさ	
都市		1	2	3	4	5	Total 合計
Male 男性							
Hiroshima	広島	158	216	4	0	1	379
Nagasaki	長崎	173	47	1	1	0	222
Total	計	331	263	5	1	1	601
Female 女性							
Hiroshima	広島	211	306	22	5	3	547
Nagasaki	長崎	260	118	21	14	2	415
Total	計	471	424	43	19	5	962

\* See Methods 方法の項を参照

TABLE 2 PREVALENCE OF GOITER (CLASS 3-5) IN FEMALES BY ESTIMATED RADIATION DOSE

表2 女性における甲状腺腫(分類3-5)の推定被曝放射線量別有病率

T65 Dose (rad) 線量	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎		
	Subjects 被検者	Goiter 甲状腺腫	%	Subjects 被検者	Goiter 甲状腺腫	%
NIC, <1	271	16	5.9	219	12(1)	5.5
1-49	149	6(1)	4.0	33	4	12.1
50-99	42	2	4.8	23	3(1)	13.0
100-299	56	3(1)	5.4	107	11	10.3
300+	29	3(1)	10.3	33	7(1)	21.2
Total 計	547	30(3)	5.5	415	37(3)	8.9

Figures in parentheses are cases with nodules, included in preceding number.

カッコ内の数字は結節を有する例である。これは、その前に示してある例数に含まれている。

yet the total sample size in this age group was only twice as large as the 0-11 year group.

While goiter (size groups 3-5) was found significantly more frequently only among Nagasaki females, if it is more strictly defined (thyroid size of class 4 or 5), so as to exclude borderline or questionable goiters then the differences between the 300+ rad dosage groups and those NIC or receiving zero radiation are accentuated, with  $P < 0.01$ , for both cities (Table 3). It is apparent that nodules were associated with the larger glands, since five of six nodular goiters were classified as 4 or 5.

**TSH and Thyroid Size.** TSH determinations were made on two-thirds of the patients who underwent thyroid examination. Twenty-two of the goiter patients (classes 3 to 5) in Hiroshima, and 27 in Nagasaki had TSH levels measured (Appendix A). In Hiroshima, 13 of the 22 patients had TSH values in the upper 50% of the measurements from the assay

19歳群に属していたが、この年齢群における対象者総数は0-11歳群の2倍にすぎない。

甲状腺腫例(大きさの分類3-5)の頻度は、長崎の女性においてのみ有意に増加していたが、さらに厳密な定義(甲状腺の大きさの分類4および5)を採用して境界域あるいは疑わしい甲状腺腫例を除外した場合には、両市ともに300 rad以上の群と市内にいなかった群あるいは放射線を受けなかった群との差は増大し、 $P < 0.01$ である(表3)。結節は、甲状腺が大きい例に認められることが明らかである。すなわち、結節状甲状腺腫6例中5例は分類4または5であった。

**TSHと甲状腺の大きさ。** 甲状腺の検査を受けた者の3分の2についてTSH測定が行われた。広島で22例、長崎で27例の甲状腺腫(分類3-5)についてTSH値の測定が求められた(付録A)。広島におけるこの22例中13例のTSH値は、それぞれの組における測定の上位50%に

TABLE 3 GOITER IN FEMALES (CLASSES 4, 5)

表3 女性における甲状腺腫(分類4, 5)

T65 Dose (rad) 線量	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎		
	Subjects 被検者	Goiter 甲状腺腫	%	Subjects 被検者	Goiter 甲状腺腫	%
NIC, <1	271	3	1.1	219	4(1)	1.8
1-49	149	0	0.0	33	2	6.1
50-99	42	1	2.4	23	1(1)	4.3
100-299	56	1(1)	1.8	107	2	1.9
300+	29	3(1)	10.3	33	7(1)	21.2
Total 計	547	8(2)	1.5	415	16(3)	3.9

Figures in parentheses are cases with nodules. かつこ内に結節を有する例数を示した。

batch in which the determination was made, while in Nagasaki, 15 of the 27 had TSH values in the lower 50%. Neither of these proportions differ significantly from 0.5, the fraction expected if TSH and goiter were, in fact, unrelated.

**TSH and Radiation Exposure.** During the present investigation, 24 radioimmunoassay "runs" were performed. In 16 of the 24 measurements of standard curves, linear regression over the entire range ( $2.5 \mu\text{U/ml}$  to  $66.7 \mu\text{U/ml}$ ) satisfactorily described the relationship between percentage of precipitate bound and log concentration. The mean slope of these 16 linear standard curves was  $-0.20$ . The range of slopes of all assays was  $-0.15$  to  $-0.27$ , with standard deviations of  $4.4 \times 10^{-4}$  to  $14 \times 10^{-4}$ . Variability among TSH radioimmunoassays has been quantified previously by others.<sup>24</sup>

A total of 1663 TSH determinations were calculated for members of the study group. The distribution of TSH values is shown in Figure 2. Results from several assays are excluded from this figure due to unexpectedly high TSH values for the batches of pooled serum. The resulting bias which would diminish the upper (right-hand) tail of the frequency distribution is considered minimal. The distribution is skewed with a long upper tail. The median TSH value was  $3.0 \mu\text{U/ml}$  for males, and  $3.25 \mu\text{U/ml}$  for females, with 35% and 28% of the TSH values, respectively, below the linear portion of the standard curve. Only 1.2% of males and 1.6% of females had TSH values above  $10 \mu\text{U/ml}$ . Wilcoxon rank sum tests demonstrated that females had higher mean rankings of TSH values in all but 5 of 24 assays ( $P < 0.01$ ), and in none of the remaining 5 assays in which the male values were higher were the differences significant ( $P > 0.1$ ). In the same manner survivors who had received 100 or more rad did not have significantly different TSH values from the NIC or 0-9 rad groups. Mean TSH percentiles (TSH

含まれていた。一方、長崎における27例中15例のTSH値は下位50%に含まれていた。この二つの割合は、TSHと甲状腺腫が無関係の場合に期待される比率の0.5と有意な差はない。

**TSHと放射線被曝。** 今回の調査で24組の放射性免疫アッセイを行なった。計算した24の標準曲線のうちの16では、結合沈澱の百分率と濃度の対数との関係が、すべての濃度( $2.5-66.7 \mu\text{U/ml}$ )にわたって線型回帰線によって十分に記述されることが認められた。この16の線型標準曲線の平均勾配は $-0.20$ であった。各組における測定に対する勾配は $-0.15$ から $-0.27$ の範囲にわたり、標準偏差は $4.4 \times 10^{-4}$  ないし  $14 \times 10^{-4}$  であった。TSH放射性免疫アッセイの変動は、他の研究者らによってすでに定量化されている。<sup>24</sup>

調査対象者合計1663例のTSH測定が行なわれた。TSH値の分布を図2に示した。数組の検査では、混合血清に対して意外に高いTSH値が得られたので、この図から除外してある。そのために度数分布の上側(右側)が低下する偏りが生ずるが、これはごく軽度であると考えられた。分布は右側への歪みを示した。TSH測定の中央値は、男性  $3.0 \mu\text{U/ml}$ 、女性  $3.25 \mu\text{U/ml}$  で、男・女におけるTSH測定値のそれぞれ35%および28%が標準曲線の線型部分よりも低値を示した。TSH値が  $10 \mu\text{U/ml}$  以上であったのは、男性1.2%、女性1.6%にすぎない。Wilcoxon順位差の和検定の結果、24組の検査中5組以外は、いずれも女性におけるTSH値の平均順位が高く( $P < 0.01$ )、しかも、男性が高値を示した5組の検査では、その差は有意でない( $P > 0.1$ )。100 rad以上の者のTSH値も、市内にいなかった者や0-9 radの者に比べて有意な差はなかった。平均TSH百分位数(TSH値の順位をその組

FIGURE 2 RELATIVE FREQUENCY DISTRIBUTIONS OF TSH VALUES

図2 TSH値の相対的度数分布

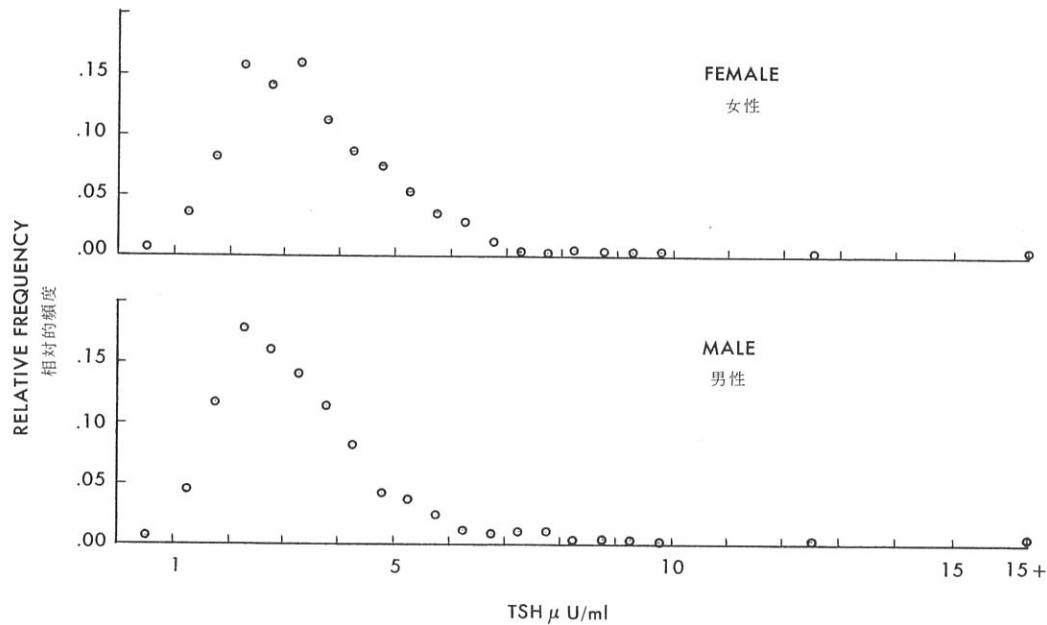


TABLE 4 MEAN TSH PERCENTILES ACCORDING TO CITY, SEX, AND RADIATION DOSE

表4 平均TSH百分位数：都市・性・放射線量別

T65 Dose 線量 (rad)	Hiroshima 広島				Nagasaki 長崎			
	Male 男性		Female 女性		Male 男性		Female 女性	
	Sample 対象者数	Mean 平均値	Sample 対象者数	Mean 平均値	Sample 対象者数	Mean 平均値	Sample 対象者数	Mean 平均値
NIC	100	.43	132	.48	49	.42	100	.51
0-9	140	.47	208	.54	65	.45	112	.58
10-99	79	.50	139	.52	36	.47	47	.61
100-299	43	.45	51	.55	61	.49	96	.51
300+	29	.42	32	.57	23	.54	32	.52
Total 計	391	.46	562	.52	234	.46	387	.54

rank divided by assay sample size), summarized in Table 4, show no differences in TSH levels for both sexes among the various radiation groups. In Table 4, 27 results were not included from 2 assays of fewer than 20 unknowns to avoid inaccuracies in ranking. Also, 60 subjects whose radiation dose is unknown were not included in the table.

**Cases with Thyroid Dysfunction.** Among persons with goiter, 49 subjects were tested for serum levels of TSH (Appendix A). Only two of these were elevated. These 2 were included among 25

における標本数で割って得た)には、表4に示したように男・女ともTSH値に放射線区分群間の差は認められない。表4では、順位決定の不正確を避けるため、未知検体が20本以下であった検査2組における27例の測定結果を除外した。また、被曝線量が不明の60例もこの表に含めなかった。

甲状腺機能不全を有する例。甲状腺腫を有する者のうち49名について血清TSH測定を行なった(付録A)。増加が認められたのは2名にすぎない。TSH値の増加を示したとして記載した25例(付録B)のうちにこの2例が含ま



persons who had elevated levels of TSH (Appendix B). Twenty-three of those with high serum TSH  $\geq 10 \mu\text{U/ml}$  had no goiter (i.e., thyroid size less than class 3), but all were requested to return for tests for  $T_4$  and  $T_3$  uptake (performed by the 406th Medical Laboratory). These tests were obtained on six subjects, including the two cases with goiter.

Thyroid dysfunction was also evaluated by the clinic physician in the course of his complete examination. One instance of possible hyperthyroidism was found.

In summary, from the present survey, five cases with possible or definite hypothyroidism and one with possible hyperthyroidism were detected on the basis of clinical and/or biochemical findings. One additional individual had elevated TSH levels with normal biochemical tests. Details on these seven cases are shown in Table 5. The cases are too few for detailed analysis of possible radiation effect, but three of four persons with hypothyroidism (1 after thyroidectomy) were exposed to more than 10 rad of atomic radiation. One additional patient with low normal  $T_4$  level and low  $T_3$  uptake had heavy exposure.

である。血清 TSH 値が高い ( $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ ) と認められた者のうち 23 名は甲状腺腫がなかった (すなわち、甲状腺の大きさが分類 3 より小さかった) が、 $T_4$  および  $T_3$  摂取率試験 (406 医学研究所で実施) のために再び受診するよう要請した。甲状腺腫 2 例を含む 6 名がこの検査を受けた。

また、診察担当医は、完全な全身検査の一部として甲状腺機能不全についての評価を行ない、甲状腺機能亢進の疑いを有する者が 1 名認められた。

つまり、今回の調査では、臨床所見または生化学的所見に基づいて、明確な甲状腺機能減退またはその疑いを有する者が 5 名、甲状腺機能亢進の疑いを有する者が 1 名認められた。そのほか 1 名に TSH 値の増加があったが、その生化学的検査結果は正常であった。この 7 例の詳細は表 5 に示した。例数が少ないため、放射線影響の可能性について詳細な解析はできないが、(甲状腺摘出後の 1 例を含む) 甲状腺機能減退 4 例中 3 例は、10 rad 以上の原爆放射線被曝を受けていた。そのほか、 $T_4$  測定値が正常範囲の低いほうで、 $T_3$  摂取率が低値であった 1 例も強度被曝者であった。

TABLE 5 CASES WITH THYROID DYSFUNCTION

表 5 甲状腺機能不全を有する例

MF No. 基本名簿番号	Sex 性別	T 65 Dose 線量 (rad)	Age 年齢		TSH $\mu\text{U/ml}$ ( $<10$ )*	$T_4$ $\mu\text{g/100ml}$ (3.0-6.5)	$T_3$ % Uptake 摂取率 (25-36)	mg/100 ml Cholesterol コレステロール (120-244)	Thyroid Antibodies 甲状腺抗体	Diagnosis 診断
			ATB 原爆時	Exam 検査時						
†	F	>600	16	42	27	4.0	18.5	167	-	Simple goiter 単純甲状腺腫 Possible hypothyroid 甲状腺機能減退の疑い
†	F	91	15	41	63	2.0	16.5	175	Negative 陰性	Simple goiter 単純甲状腺腫 Possible hypothyroid 甲状腺機能減退の疑い
	F	11	17	42	>100	-	13.5	164	Possible 疑いあり	Nodular goiter 結節性甲状腺腫 Hypothyroid 甲状腺機能減退
	M	208	7	33	74	2.1	23.8	207	-	Thyroidectomy (cancer) 甲状腺摘出(癌)
	F	NIC	8	34	72	2.4	20.0	241	Negative 陰性	Hypothyroid 甲状腺機能減退 Hypothyroid 甲状腺機能減退
	F	NIC	10	36	19	4.8	25.5	291	-	Euthyroid 甲状腺機能正常
	F	0	16	42	5	8.7	16.7	163	-	Possible hyperthyroid 甲状腺機能減退の疑い

† Normal range 正常範囲

\* Goiter Class 5 分類 5 の甲状腺腫

## DISCUSSION

Diffusely enlarged thyroids were the predominant type found in the present study, with a female predilection of approximately 9:1 in the cities combined. In Hiroshima, simple goiter was noted in 4.9% of females compared with 3% found by

## 考 察

今回の調査では、瀰漫性甲状腺肥大が最も多く発見され、約 9:1 の割合で女性に好発することが認められた。単純性甲状腺腫は、広島における女性の 4.9% に認められたのに比べ、Hollingsworth ら<sup>6</sup> が約 12 年前に行なった

Hollingsworth et al<sup>6</sup> in a similar aged group about 12 years before. The rates for single nodule goiters were about the same (0.5%) in each study, but nontoxic multinodular enlargements were not found in our group. These two studies are not, however, comparable with respect to findings of thyroid nodules, since the methods of examination (particularly number and experience of examiners) differed.

An increased prevalence of goiter among females who were under 20 years of age when they received high doses of atomic radiation was significant, especially in those with larger goiters (classes 4 and 5). This was found for all goiters, and this conclusion is not appreciably altered if nodular enlargements are discounted. The number of cases with nodules was too small for separate analysis.

The level of serum TSH was not correlated with the prevalence of goiter, nor with the amount of radiation received. A slight but significantly increased level of TSH in females was found in our group and has been previously reported by others.<sup>25</sup> However, no sex differences were noted in other studies using radioimmunoassay method.<sup>16,26</sup> It has been suggested that oral contraceptives are associated with elevated TSH values.<sup>11</sup> Although women in the present survey were largely in their childbearing years (age 26-45), use of oral contraceptives is still rare in Japan.

In contrast to A-bomb survivors,<sup>27</sup> persons accidentally exposed on the Marshall Islands following an air detonation of a nuclear weapon were subjected to fallout containing thyroid-seeking isotopes of iodine. They were, therefore, exposed to doses to the thyroid estimated to be upwards of 1200 rad in some cases. These radiation doses are higher than those received in Hiroshima and Nagasaki by A-bomb survivors, in whom the "impact" was to the entire body. A similarity between the two populations exists, however, in that presumably normal thyroid tissue was irradiated, rather than the hyperplastic type for which radioiodine is used therapeutically. Medical surveillance of A-bomb survivors up to 1961 disclosed an increased prevalence of solitary nodules and uninodular goiters among individuals who were closest to the hypocenter.<sup>5,6</sup> At that time, the radiation dosage received by each subject had not been estimated, and degree of exposure was considered to be inversely related to distance combined with a history of acute radiation symptoms.

Despite our small number of individuals with nodules, it can be seen from Table 2 that, among females who were not exposed (NIC and 0 rad), only one case with nodular goiter was found, while five

同様の年齢群の調査で3%にこれを認めている。単一結節性甲状腺腫の頻度は、両調査でほぼ同じ(0.5%)であったが、われわれの調査群には非中毒性多発性結節性肥大は認められなかった。しかし、診察の方法(特に検者の数と経験)が異なるため、甲状腺結節の所見について両調査間の比較はできない。

20歳未満で高線量の原爆放射線を受けた女性に甲状腺腫、特に大きい甲状腺腫(分類4および5)の有病率が有意に増加していた。これはすべての甲状腺腫について認められ、結節性肥大を除外した場合にもこの結論は著しくは変わらない。結節を有する例数が少ないため、単独の解析はできなかった。

血清TSH値は、甲状腺腫有病率または放射線被曝線量との相関を示さなかった。われわれの調査群では、女性にTSH値の軽度ながら有意な増加を認めたが、これは、他の研究者も以前に報告している。<sup>25</sup> しかし、放射性免疫アッセイを用いたその他の調査では、男・女間の差は認められていない。<sup>16,26</sup> 経口避妊薬がTSH値の増加と関連していることが示唆されている。<sup>11</sup> 今回の調査における女性の大部分が妊娠可能年齢(26-45歳)であったが、日本では、経口避妊薬の使用はまだ非常に少ない。

原爆被爆者の場合<sup>27</sup>とは異なり、核兵器の空中爆発に偶然被爆したマーシャル群島住民は、向甲状腺性のヨード同位元素を含む降下物を浴びた。したがって、甲状腺の受けた線量が1200 radにも達したと推定される例が若干ある。この線量は、広島・長崎で全身性の「効果」をもたらした原爆被爆者の被曝線量よりも高い。しかし、両集団における共通点は、放射線照射を受けたのは正常な甲状腺組織であって、放射性ヨードの治療用投与の対象となるような過形成を有する甲状腺ではなかったと考えられることである。1961年までの医学的調査によれば、爆心地に最も近かった者に孤立性結節および単一結節性甲状腺腫の有病率が高いことが認められた。<sup>5,6</sup> 当時は、各対象者の受けた放射線量の推定値がまだ求められていなかったため、急性放射線症状の病歴をも考慮して、被曝の程度が距離に反比例するものと考えられた。

われわれの調査で結節を有する例が少ないにもかかわらず、表2に示したように、非被曝の女性(市内にいなかった群と0 rad群)に結節性甲状腺腫がわずかに1例認め

were detected in exposed persons. Since these two subgroups contain approximately equal numbers of individuals, the prevalence ratio is about 5-fold greater in the exposed females. Thus, our conclusions for goiter in general may apply also to the group with nodules, in agreement with prior findings at ABCC. It is important to emphasize that goiter in females continues to be significantly related to radiation during younger years even more than 25 years after A-bomb exposure. A tendency toward increased prevalence of goiter among persons exposed when very young (<12 years) was noted only in Hiroshima females. However, the possibility that individuals exposed during childhood may be more uniformly susceptible to thyroid disease receives support from a recent survey of the first five cycles (1958-68) of the AHS, cohort of about 15,000 individuals from which the present survey was made. Results of examinations revealed<sup>28</sup> that among females under 20 ATB in both cities the prevalence of thyroid disease rose with radiation dose. The thyroid in children is also sensitive to carcinogenic effects of atomic radiation following a long latent period.<sup>29</sup>

The pathogenesis of endemic and sporadic goiter was long thought to involve elevated levels of serum TSH, but with the advent of a specific radioimmunoassay for human TSH, it has been found that the situation is more complex than had been postulated.<sup>26,30-32</sup> Euthyroid goitrous patients from nonendemic areas have usually been found to have normal TSH levels and metabolism.<sup>33</sup> This had led to the hypothesis that although elevated TSH levels may be necessary at some point for the development of euthyroid goiter, normal or minimally elevated TSH levels may be sufficient to maintain an established goiter.<sup>31</sup>

In iodine-deficient endemic goiter areas, slight to pronounced increases in serum TSH have been noted in locales with the highest prevalence of goiter, but without correlation between TSH level and the individual size or nodularity of the thyroid gland,<sup>32,34</sup> except in few instances.<sup>35</sup> In iodine-deficient areas of endemic goiter, where subjects have normal TSH levels, it has been postulated that the iodine-deficient thyroid may be excessively sensitive to TSH.<sup>34,36</sup>

In an endemic goiter area with abundant iodine, no correlation was found between serum TSH level and the prevalence of goiter,<sup>37</sup> which suggested to the investigators, among other possibilities, the presence of a naturally-occurring goitrogen in the local water supply. In another area of normal iodine intake, goiter was found to be more frequent among users of water from coliform-infested wells, than

られたのに対し、被曝者に5例発見されたことが注目される。この二つの区分群における対象者数がほぼ同じであるので、被曝した女性の有病率が約5倍も高いことになる。したがって、甲状腺腫全般に関するわれわれの結論は、結節を有する群にも当てはまるものであり、ABCCにおける以前の所見にも一致する。女性における甲状腺腫は、原爆から25年以上経過後も、若年齢時の放射線と有意な関係を引き続き示していることを指摘したい。非常に若い時(12歳未満)に被曝した者に甲状腺腫の有病率の増加している傾向は、広島的女性においてのみ認められた。しかし、今回の調査の母体となる成人健康調査対象集団における15,000名に関する最初の5回の診察周期成績(1958-68年)についての最近の検討では、幼児期に被曝した者には一様に甲状腺疾患を起こしやすいかもしれないという可能性を支持する所見がある。その調査の結果によれば、<sup>28</sup> 両市における原爆時の年齢20歳未満の女性では、甲状腺疾患の有病率が放射線量とともに増加することが認められた。また、子供の甲状腺も長い潜伏期の後に原爆放射線の発癌効果に対する感受性を示すものと認められている。<sup>29</sup>

血清TSH値の増加は、地方病性と特発性の甲状腺腫の病源に関連しているものと長い間考えられていたが、ヒトTSHについて特異的な放射性免疫アッセイの開発により、実状は想像されていたよりも複雑であることが明らかになった。<sup>26,30-32</sup> 地方病性甲状腺腫の発生のない地域における甲状腺機能の正常な甲状腺腫例では、TSH値と代謝とは正常であると認められることが多い。<sup>33</sup> このために、甲状腺機能の正常な甲状腺腫の発生におけるある時点ではTSH値の増加が必要であるかもしれないが、発生した甲状腺腫の維持には、TSH値が正常またはごく軽度増加していることで十分であろうという仮説が設けられるに至った。<sup>31</sup>

ヨード欠乏性地方病性甲状腺腫の発生がみられる地方のうち最高の甲状腺腫有病率を示す地区では、血清TSH値の軽度ないしは著しい増加が認められているが、少数の例外を除けば、<sup>35</sup> TSH値と各被検者の甲状腺の大きさや結節形成との関係はなかった。<sup>32,34</sup> 地方病性甲状腺腫の発生のあるヨード欠乏地域においてTSHが正常値を呈する例にあっては、ヨード欠乏性甲状腺がTSHに対して過度に敏感であるのかもしれないことが推測されている。<sup>34,36</sup>

ヨードが豊富で地方病性甲状腺腫の発生のある地域では、血清TSH値と甲状腺腫有病率との間に関係は認められなかった。<sup>37</sup> このことは、いろいろの可能性を示唆したが、その中で、その地方の飲料水に天然の甲状腺腫誘発因子の存在の可能性を示した。ヨード摂取量が正常の、別の地域では、大腸菌で汚染された井戸の使用するには、公共の上水道利用者に比べて甲状腺腫の多いことが認めら

among users of the purer public water supply,<sup>38</sup> and reportedly elevated levels of serum immunoglobulin M in goitrous patients also tend to support the theory of an infectious etiology of goiter.<sup>39</sup> In view of the iodine intake from seafood and seaweed possible goitrogenicity of other parts of the Japanese diet was studied in rats but could not be confirmed.<sup>40</sup> Even the ingestion of large quantities of foods such as soybeans<sup>41</sup> would not be expected to cause goiter in this Japanese population due to the adequate iodine intake.


The lack of correlation between serum TSH and radiation-induced goiter in the present study may be explained in part by the levels of radiation received by A-bomb survivors. In a recent report, the 77 patients who developed increases in serum TSH after radiotherapy for lymphoma<sup>11</sup> received radiation doses to the neck area of between 1550 and 4500 rad, as compared with several hundred rad or less in the cases of most atomic bomb survivors. It seems reasonable to conclude that A-bomb radiation, in the doses received by survivors, produced thyroid injury that was recoverable through compensatory hypertrophy. Production of normal amounts of thyroid hormone and normal feedback responsiveness is reflected in our finding of generally normal TSH levels more than 25 years later.

れ,<sup>38</sup> また、甲状腺腫例に血清免疫グロブリンMの増加が報告されていることも、甲状腺腫の伝染性病因説を支持するように思われる。<sup>39</sup> 日本では、海産食品や海草類からのヨード摂取があるので、その他の日本食品に甲状腺腫誘発因子があるかどうかについてラットを用いて検討してみたが、これを確認できなかった。<sup>40</sup> ヨード摂取量が十分であるので、この日本人集団が大豆<sup>41</sup>等の食品を大量に摂取した場合でも、甲状腺腫が誘発されるとは予想されない。

今回の調査で血清TSHと放射線誘発性甲状腺腫との間に関係のなかったことの一部は、原爆被爆者の受けた線量の程度の面から説明できるであろう。最近の報告によれば、リンパ腫に対する放射線療法後に血清TSHの増加を生じた77例は、<sup>11</sup> 1550ないし4500 radの線量を頸部に受けていた。これに対し、原爆被爆者の大多数は、線量が数百rad以下であった。原爆被爆者の受けた範囲の線量によって発生した甲状腺傷害は、代償性過形成を通じて回復可能であったと結論できると思われる。甲状腺ホルモン産生量が正常で、フィードバック反応も正常であることは、原爆後25年以上も経過して行なわれたわれわれの検査でTSH値が全般的に正常であったことにおいて反映されている。

#### APPENDIX A CASES WITH GOITER (CLASS 3, 4, 5)

付録A 甲状腺腫を有する例(分類3, 4, 5)

MF No. 基本名簿番号	Sex* 性別	Goiter Size 甲状腺腫の大きさ	Serum TSH 血清TSH
HIROSHIMA 広島			
	1	3	4.3
	1	3	5.2
	1	5	2.9
	1	3	
	1	3	
	2	3	3.2
	2	3	5.2
	2	3	3.1
	2	4	9.8
	2	4	2.6
	2	3	
	2	4	
	2	3	
	2	3	6.9
	2	3	3.1
	2	3	5.9
	2	3	
	2	3	6.4
	2	4	4.3
	2	3	
	2	3	
	2	3	4.0

# APPENDIX A 付録A

MF No. 基本名簿番号	Sex* 性別	Goiter Size 甲状腺腫の大きさ	Serum TSH 血清 TSH
	2	3	2.1
	2	3	3.0
	2	5	5.0
	2	4	7.0
	2	3	
	2	3	
	2	3	6.5
	2	5	27.5
	2	5	
	2	3	4.4
	2	3	
	2	3	5.0
	2	3	
	NAGASAKI 長崎		
	3	3	1.6
	3	4	2.7
	4	3	2.9
	4	3	3.0
	4	5	2.9
	4	3	
	4	4	
	4	3	2.0
	4	3	1.9
	4	3	
	4	3	4.6
	4	5	63.1
	4	3	
	4	3	2.2
	4	3	6.1
	4	4	
	4	3	2.4
	4	4	3.2
	4	3	
	4	3	
	4	4	3.0
	4	3	9.2
	4	4	2.7
	4	3	
	4	4	4.6
	4	4	5.5
	4	3	2.8
	4	3	
	4	4	
	4	4	4.4
	4	4	3.3
	4	4	3.1
	4	4	4.1
	4	4	3.1
	4	3	3.9
	4	4	1.7
	4	3	
	4	3	5.7
	4	3	

\*1 Hiroshima male  
広島男性

2 Hiroshima female  
広島女性


3 Nagasaki male  
長崎男性

4 Nagasaki female  
長崎女性



# APPENDIX B CASES WITH TSH $\geq 10 \mu\text{g/ml}$

付録B TSH  $\geq 10 \mu\text{g} / \text{ml}$  の例

MF No. 基本名簿番号	T 65 D (rad)	Thyroid Size* 甲状腺の大きさ
	8	-
	410	2
	208	-
	25	1
	36	2
	NIC	2
	UNK	2
	71	2
	NIC	-
	11	-
	0	-
	4	1
	33	1
	4	2
	0	2
	NIC	2
	10	1
	843	5
	55	2
	UNK	2
	NIC	1
	286	1
	193	-
	128	1
	NIC	1
	91	5
	NIC	1
	92	1
	NIC	1
	NIC	2

\* See Methods 方法の項参照

## REFERENCES

参考文献

1. CONRAD RA, DOBYNS BM, SUTOW WW: Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. JAMA 214: 316-24, 1970
2. SHELINE GE, LINDSAY S, BELL HG: Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 19:127-37, 1959
3. HEMPELMANN LH: Risk of thyroid neoplasms after irradiation in childhood. Science 160:159-63, 1968
4. WOOD JW, TAMAGAKI H, NERIISHI S, SATO T, SHELDON WF, ARCHER PG, HAMILTON HB, JOHNSON KG: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. Am J Epidemiol 89:4-14, 1969
5. SOCOLOW EL, HASHIZUME A, NERIISHI S, NIITANI R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. N Engl J Med 268:406-10, 1963
6. HOLLINGSWORTH DR, HAMILTON HB, TAMAGAKI H, BEEBE GW: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. Medicine 42:47-71, 1963

7. LINDSAY S, NICHOLS CW, JR, CHAIKOFF IL: Carcinogenic effect of irradiation: Low doses of radioactive iodine on the thyroid gland of rat and mouse. *Arch Pathol* 85:487-92, 1968
8. DONIACH I: Comparison of the carcinogenic effect of X-irradiation with radioactive iodine on the rat's thyroid. *Br J Cancer* 11:67-76, 1957
9. McDUGALL IR, GREIG WR, GILLESPIE FC: Radioactive iodine ( $^{125}$  I) therapy for thyrotoxicosis: Background and evaluation in 148 patients. *N Engl J Med* 285:1099-104, 1971
10. GREEN M, WILSON GM: Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131: With special reference to development of hypothyroidism. *Br Med J* 1:1005-10, 1964
11. GLATSTEIN E, MCHARDY-YOUNG S, BRAST N, ELTRINGHAM JR, KRISS JP: Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 32:833-41, 1971
12. MARKSON JL, FLATMAN GE: Myxoedema after deep x-ray therapy to the neck. *Br Med J* 1:1228-30, 1965
13. EINHORN J, WIKHOLM G: Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. *Radiology* 88:326-8, 1965
14. MCHARDY-YOUNG S, LESSOF MA, BLACKBURN G, O'GORMAN PO: Myxedema after x-ray therapy to the neck. *Br Med J* 2:230, 1965
15. ROBBINS J, RALL JE, CONARD RA: Late effects of radioactive iodine in fallout. *Ann Intern Med* 66:1214-42, 1967
16. MAYBERRY WE, GHARIB H, BILSTAD JM, SIZEMORE GW: Radioimmunoassay for human thyrotropin: Clinical value in patients with normal and abnormal thyroid function. *Ann Intern Med* 74:471-80, 1971
17. BEEBE GW, FUJISAWA H, YAMASAKI M: Adult Health Study, reference papers: A. Selection of the sample. B. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
18. FORCHER HM, LANARO AE, ENRIORI CL, REFORZO-MEMBRIVES J: Adaptation of thyroid function to iodine intake in Buenos Aires. *J Clin Endocrinol Metab* 32:254-9, 1971
19. PEREZ C, SCRIMSHAW NS, MUNOZ JA: Technique of endemic goiter surveys. WHO Monogr Ser 44:369-83, 1960
20. MILTON R, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors: Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
21. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JH: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 42:5-9, 1966
22. ODELL WD, WILBER JF, PAUL WE: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 25:1179-88, 1965
23. VIVIAN SR, LABELLA FS: Classic bioassay statistical procedures applied to radioimmunoassay of bovine thyrotropin, growth hormone, and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 33:225-33, 1971
24. UTIGER RP: Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J Clin Invest* 44:1277-86, 1965
25. HARGADINE HR, LOWENSTEIN JM, GREENSPAN FS: Elevated serum TSH in human thyroid cancer. *Oncology* 24:172-80, 1970
26. HERSHMAN JM, PITTMAN JA: Control of thyrotropin secretion in man. *N Engl J Med* 285:997-1006, 1971
27. ARAKAWA ET: Residual radiation in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 2-62
28. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 5. Results of the first five examination cycles, 1958-68: Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 9-71
29. JABLON S, TACHIKAWA K, BELSKY JL, STEER A: Cancer in Japanese exposed as children to atomic bombs. *Lancet* 1:927-31, 1971
30. NELSON JR, JOHNSON DE, ODELL WD: Serum TSH levels and the thyroidal response to TSH stimulation in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 76:47-52, 1972
31. BERENS SC, BERNSTEIN RS, ROBBINS J, WOLFF J: Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 49:1357-67, 1970
32. DELANGE F, HERSHMAN JM, ERMANS AM: Relationship between the serum thyrotropin level: The prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism in Idjwi Island. *J Clin Endocrinol Metab* 33:261-8, 1971
33. BECKERS C, CORNETTE C: TSH production rate in nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 32:852-4, 1971
34. PISAREV MA, UTIGER RD, SALVANESCHI JP, ALTSCHULER N, DEGROOT LJ: Serum TSH and thyroxine in goitrous subjects in Argentina. *J Clin Endocrinol Metab* 30:680-1, 1970

35. BUTTFIELD IH, BLACK ML, HOFFMAN MJ, MASON EK, WELLBY ML, GOOD BF, HETZEL BS: Studies of the control of thyroid function in endemic goiter in eastern New Guinea. *J Clin Endocrinol Metab* 26:1201-7, 1966
36. BRAY GA: Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 47:1640-7, 1968
37. WAHNER HW, MAYBERRY WE, GAITAN E, GAITAN JE: Endemic goiter in the Cauca Valley. 3. Role of serum TSH in goitrogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 32:491-6, 1971
38. VOUGHT RL, LONDON WT, STEBBING GET: Endemic goiter in northern Virginia. *J Clin Endocrinol Metab* 27:1381-9, 1967
39. WERNER SC, BORA S, KOUTRAS DA, WAHLBERG P: Circulating immunoglobulin M: increased concentrations in endemic and sporadic goiter. *Science* 170:1201-2, 1970
40. SOCOLOW EL, SUZUKI M: Possible goitrogenic effects of selected Japanese foods. *J Nutrition* 83:20-6, 1964
41. SHEPARD TH, PYNE GE, KIRSCHVINK JF, MCLEAN M: Soybean goiter: Report of three cases. *N Engl J Med* 262:1099-103, 1960