

THYROID CARCINOMA DIAGNOSED BETWEEN 13 AND 26 YEARS AFTER
EXPOSURE TO ATOMIC RADIATION

原爆放射線被曝から13年ないし26年後に診断された甲状腺癌

A SURVEY OF THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY POPULATION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-71

ABCC - 予研成人健康調査集団, 広島および長崎, 1958年 - 71年

LAWRENCE N. PARKER, M.D.

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

SADAHISA KAWAMOTO, M.D. 河本定久

ROBERT J. KEEHN, M.S.



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 groups, 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の日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

THYROID CARCINOMA DIAGNOSED BETWEEN 13 AND 26 YEARS AFTER
EXPOSURE TO ATOMIC RADIATION

原爆放射線被曝から13年ないし26年後に診断された甲状腺癌

A SURVEY OF THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY POPULATION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-71

ABCC - 予研成人健康調査集団, 広島および長崎, 1958年 - 71年

LAWRENCE N. PARKER, M.D.

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

SADAHISA KAWAMOTO, M.D. 河本定久

ROBERT J. KEEHN, M.S.



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

米国学士院一学術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

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

We are indebted to Dr. Haruo Ezaki, Professor of Surgery, Hiroshima University Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, and advisor to ABCC, for his assistance in obtaining material for histological evaluation, and to Dr. Arthur Steer, Chief, ABCC Department of Pathology, for helpful advice.

組織学的評価のための材料入手にご援助を賜った広島大学原爆放射能医学研究所臨床第2研究部門江崎治夫教授(ABCC顧問), ならびに有益な助言を頂いたABCC病理部 Arthur Steer 部長に謝意を表わす。



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された。

Annals of Internal Medicine 8;600-4, 1974

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	2
Methods	方 法	3
Results	結 果	6
Discussion	考 察	14
Appendix	付 録	17
References	参考文献	20

Table 1.	Person-years of residence in contacting area and thyroid cancers known to ABCC, by city, sex, age ATB, and T65D, examination cycles 1-6 $\frac{2}{3}$ 表 連絡区域内における居住人年およびABCCにおける既知甲状腺癌：都市，性，原爆時年齢およびrad線量別，1-6 $\frac{2}{3}$ 診察周期	7
	2. Person-years of residence in contacting area, thyroid cancers found, and risk of thyroid cancer relative to the risk in the less than 1 rad group, by city, sex, and T65D, examination cycles 1-6 $\frac{2}{3}$ 連絡区域内における居住人年，甲状腺癌例数および甲状腺癌の危険率と1 rad未満群における危険率との関係：都市，性およびrad線量別，1-6 $\frac{2}{3}$ 診察周期	8
	3. Character of disease by cell type and sex 甲状腺癌の性状：細胞型および性別	10
	4. Risk of thyroid cancer in the 50 rad and over group relative to that for the combined less than 1 rad and not in city groups by sex, examination cycle, and character of disease 50 rad以上群における甲状腺癌の危険率と1 rad未満群および市内にいなかった群を合計したものの危険率との関係：性，診察周期および疾患の臨床的性状別，両市合計	12
Figure 1.	Relative risk of thyroid cancer with 95% confidence interval by sex and diagnostic character of the tumor 図 甲状腺癌の相対的危険率および95%信頼区間：性および腫瘍の診断的性状別	11
	2. Relative risk of clinical-type thyroid cancer with 95% confidence interval by sex 臨床型甲状腺癌の相対的危険率および95%信頼区間：性別	13
	3. Relative risk of clinical-type thyroid cancer with 95% confidence interval by sex and age ATB 臨床型甲状腺癌の相対的危険率および95%信頼区間：性および原爆時年齢別	14

Approved 承認 22 February 1973

THYROID CARCINOMA DIAGNOSED BETWEEN 13 AND 26 YEARS AFTER EXPOSURE TO ATOMIC RADIATION

原爆放射線被曝から13年ないし26年後に診断された甲状腺癌

A SURVEY OF THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY POPULATION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1958-71

ABCC—予研成人健康調査集団，広島および長崎，1958年—71年

LAWRENCE N. PARKER, M.D.^{1*}; JOSEPH L. BELSKY, M.D.¹; TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本務)^{2**};
SADAHISA KAWAMOTO, M.D. (河本定久)^{1**}; ROBERT J. KEEHN, M.S.³

Departments of Medicine,¹ Pathology,² and Statistics³

臨床部,¹ 病理部,² および統計部³

SUMMARY

Thyroid carcinoma was found to be significantly more prevalent in persons exposed to 50 rad or more 13-26 years after exposure to the atomic bomb. Typically, this was diagnosed during life, and was more pronounced in persons who were under 20 years of age when they were exposed to the atomic radiation. The majority of cases were found in females, and the predominant histologic type was papillary carcinoma.

Another type of thyroid cancer, usually papillary sclerosing, was first noted at autopsy. While the occurrence of these silent tumors was more frequent in females exposed to 50 rad or more, there was no relation to age at irradiation, and there was no evidence of a changing relative frequency.

要 約

50 rad以上の線量を受けた被爆者において，被爆から13年—26年後の甲状腺癌有病率が有意に高いことが認められた。これは生存中に診断されることが普通であって，かつ20歳未満で原爆放射線に被曝した者に顕著であった。症例の大多数は女子に認められ，主な組織学的病型は乳頭状癌であった。

そのほか，剖検で初めて検出されるような甲状腺癌もあり，それは普通，乳頭状硬化性癌であった。これらの潜在性腫瘍の発生頻度は，線量50 rad以上を受けた女子に高かったが，放射線被曝時の年齢には無関係であり，相対的頻度が変化しているという証拠はなかった。

*Surgeon, US Public Health Service, Environmental Protection Agency, Office of Research and Monitoring, assigned to ABCC

米国公衆衛生局環境保護部調査研究・監視技術開発部門所属医師，ABCCに派遣。

**Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所支所

INTRODUCTION

Numerous studies in animals have demonstrated the thyroid gland to be highly sensitive to radiation-induced neoplasia^{1,2} resulting from exposure to gamma emitters, such as ^{131}I , or X-rays. Human studies have been largely based on cases of thyroid cancer discovered in patients who underwent neck or thorax irradiation for benign conditions in childhood or infancy.³⁻⁵ A small number of reports of thyroid carcinoma occurring after radiotherapy in adulthood have appeared.^{6,7} Other human cases have been found in Marshall Islanders exposed to radioactive fallout in 1954.⁸

The major category of adults receiving thyroid radiation are thyrotoxic patients treated with radioiodine. While reports of thyroid carcinoma presenting in previously hyperplastic glands after radioiodine therapy have appeared,⁹ the cause and effect relationship between radioiodine and thyroid cancer has not been investigated as systematically as that between radioiodine and leukemia.¹⁰ Radioiodine therapy was begun on a small scale in the 1930's, but it was not used widely until large-scale production became practical in 1946. In a patient series reported from a U.S. hospital, for example, 81% of the patients treated with radioiodine were treated after 1952.¹¹ Since the latent period between thyroid irradiation in adults and the discovery of thyroid cancer has ranged in various studies from 3 to 41 years,^{6,7,9} with an average of approximately 20 years, if there is a relationship between radioiodine therapy and thyroid cancer, it should begin to manifest itself in this decade.

It has been suggested that due to the high mitotic rate of hyperplastic thyroid glands, as in Graves' Disease, thyroid cancer occurring after radiotherapy for thyrotoxicosis¹² may be a concomitant of the underlying disease, as well as the therapy.

Survivors of the A-bombs of 1945 are a unique population who were geographically rather than medically selected, and who received total-body, high-energy ionizing radiation. Previous studies^{13,14} through 1965 have indicated a relationship between atomic radiation and the prevalence of clinically detectable thyroid cancer. In addition, Sampson et al¹⁵ showed that thyroid carcinoma, found only at autopsy using special techniques, was more frequently observed in persons exposed to A-bomb radiation. The clinical significance, if any, of these "occult" tumors is questionable.

The present analysis of thyroid cancers covers a more extensive period of follow-up of a fixed cohort of A-bomb survivors and control subjects. The

緒言

多くの動物実験で甲状腺は、 ^{131}I のようなガンマ線またはX線のような放射性物質の被曝によって誘発される放射線新生物^{1,2}にきわめて敏感であることが認められている。ヒトに関する研究は主として、幼時または乳児期に頸部や胸廓の良性疾患に対してX線照射を受けた者に認められた甲状腺癌を基に行なわれてきた。³⁻⁵成人において放射線治療後に甲状腺癌が発生した報告も少数ながら発表されている。^{6,7}そのほか、1954年にMarshall群島々民で放射性降下物に被曝した人にも症例が認められている。⁸

甲状腺に放射線照射を受けた成人の大半は、放射性沃素治療を受けた甲状腺中毒症患者である。既存の甲状腺過形成に対して放射性沃素による治療を行った後に甲状腺癌が認められたとの報告はあるが、⁹放射性沃素と甲状腺癌との因果関係は、放射性沃素と白血病との関係ほど系統的に調査されてはいない。¹⁰放射性沃素による治療は1930年代に小規模に始められたが、1946年に大量生産が実用化されるまでは広く用いられることはなかった。例えば、米国の病院における患者調査の報告では、放射性沃素で治療された患者の81%は1952年以後に治療を受けた者であった。¹¹成人における甲状腺照射から甲状腺癌発現までの潜伏期はいろいろな調査によってまちまちで、3年から41年にわたり^{6,7,9}平均約20年になるので、放射性沃素治療と甲状腺癌との間に関係があるとすれば、1970年代には現われ始めるはずである。

Grave病のように、過形成性の甲状腺においては細胞分裂率が高いために、甲状腺中毒症¹²に対する放射線治療後に発現する甲状腺癌は、治療の結果生じた可能性があると同時に、原疾患に付随して生じたのものであるとも考えられるといわれている。

1945年の原子爆弾被爆生存者は、医学的によってよりもむしろその被曝時の地理的所在によって選択された者で、高エネルギーの電離放射線の全身照射を受けた者からなるユニークな集団である。1965年までの調査^{13,14}では、原爆放射線と臨床的に探知できる甲状腺癌の頻度との間に関係のあることが指摘されている。さらに、Sampsonら¹⁵は、特別な技法を用いての剖検ではじめて認められる甲状腺癌も、原爆被曝者においてより多く認められたと述べている。これら「潜在性」腫瘍の臨床的意義は、もしあるとしても疑わしい程度のものである。

甲状腺癌に関する今回の解析は、原爆被爆者および対照者から成る固定集団に関するより長期の追跡調査の結

thyroid cancer experience of this population is analyzed separately for clinically apparent neoplasms in contrast to cases first diagnosed at autopsy. Our analysis reveals that persons exposed to atomic radiation more than 25 years ago continue to have an increased risk of harbouring thyroid carcinoma.

METHODS

Population. The ABCC-JNIH Adult Health Study (AHS) is a program of systematic biennial medical examination of a large cohort of approximately 20,000 persons, the exposed component having been selected from a special A-bomb survivors census in 1950.¹⁶ Those who were proximally exposed to the bomb (i.e., within 2000 m) in Hiroshima or Nagasaki and who had experienced acute symptoms of radiation exposure, were matched by age and sex with a symptom-free proximal group, with a more distally exposed group, and also with another control group of persons who were not in the city (NIC) at the time of the bombs (ATB). Examination of the persons in the AHS was begun in 1958, and all surviving members of the original cohort are scheduled for clinic visits every 2 years. By late 1971, after 6 2/3 examination cycles, 87,959 scheduled physical examinations had been performed, for average cycle examination rates of 66% of the initial AHS sample, and 88% of those still resident in the contact area (that region including the cities and surrounding areas served by the medical examination and autopsy procurement programs of ABCC) when the examinations were scheduled. Components of the biennial clinic visits are: history, physical examination, complete blood cell count, urinalysis, electrocardiogram, chest X-ray, and other tests and procedures indicated in each individual case. Upon notification of the death of any AHS participant, attempts are made to obtain permission for autopsy, with approximately a 1/3 success rate.

Identification of Cases. Sources of tumor information included diagnoses by ABCC clinic physicians, routine autopsy diagnoses, surgical pathology reports, tumor registry listings, and death certificate diagnoses. The last are regularly obtainable due to an agreement between ABCC and the Ministry of Health and Welfare. The above files for the period 1958 - 1 November 1971 were searched for diagnoses of interest.

All cases fall into one of two broad categories: those diagnosed or suspected during life either as a result of examination at ABCC or elsewhere, and tumors of the thyroid gland found first at autopsy. There were 40 cases which were clinically diagnosed

果に関するものである。この集団の甲状腺癌に関する調査では、剖検ではじめて診断された例と臨床的に新生物と診断された例とについて別々に解析を行った。本解析では、25年以上前に原爆放射線を受けた被爆者に依然として甲状腺癌の危険率の高いことが認められた。

方法

対象集団. ABCC - 予研成人健康調査は、1950年の特別被爆者調査¹⁶から選択された被爆者を含む約20,000人の大規模な集団について、2年ごとに系統的な検診を行う研究計画である。この対象群は広島または長崎において近距離(すなわち、2000 m以内)で被爆して急性放射線症状を呈した者に対して年齢および性の構成を一致させた無症状近距離被爆者群、遠距離被爆者群、およびもう一つの対照群として、原爆時市内にいなかった者から成る。成人健康調査対象者の検診は1958年に開始され、この集団中の生存者はすべて2年ごとに検診を行うよう予定が組まれている。6 2/3回の周期が完了した1971年末までには87,959例の予定検診が完了していたが、平均周期受診率は、成人健康調査集団設定当時の66%に相当し、検診予定が組まれた時点における連絡区域内(ABCC検診および剖検入手計画の対象になっている都市およびその周辺を含む地域)に居住していた者の88%であった。2年ごとに行う検診の内容は、問診、診察、完全血球計算、検尿、心電図検査、胸部X線検査、ならびに各対象例に必要なその他の検査である。成人健康調査対象者の死亡情報が入ると剖検許可を得るようにつとめるのであるが、その成功率は約3分の1である。

症例確認. 腫瘍に関する情報源は、ABCC診察担当医の診断、通常の剖検診断、外科病理学的報告、腫瘍登録および死亡診断書である。死亡診断書は、ABCCと厚生省との間の協定に基づいて定期的に入手される。1958年から1971年11月1日までの上記の記録を調べて対象となるような診断の下されているものを探した。

全例は、次の二つの分類に大別される: すなわち、存命中にABCCまたは他の機関で受診の結果甲状腺癌と診断されたもの、あるいはその疑いの認められたもの; および剖検で初めて甲状腺腫瘍と認められたもの。臨床的に診断され、組織学的に確認されたものは計40例あった(以下

and histologically confirmed (called clinical or evident cases subsequently: Hiroshima 28, Nagasaki 12). Included in these 40 clinical cases were 9 whose dates of onset (the earliest clinical manifestation of a thyroid abnormality) based upon chart reviews, were before 1958. All but two of these nine cases became known to ABCC before the end of the first examination cycle in 1960, one exception was picked up at examination in June 1962 and the other was identified through a surgical specimen received by ABCC in 1971.

In those instances in which diagnoses were made first at autopsy, only cases recognized by the original autopsy prosector using routine methods were included in this study. It is important to emphasize that cases discovered only by the special thyroid cancer search procedures employed by Sampson et al¹⁵ were not identified through the sources used here. If the cases discovered by the special research procedure had been included, there would have been a much larger number of autopsy-discovered thyroid carcinomas in this study.

There were 34 cases in which thyroid cancer was first found at autopsy (Hiroshima 27, Nagasaki 7); these will be referred to as silent or autopsy cases. Attempt was made to judge whether these cancers could reasonably have been diagnosed before death. Factors taken into account were: hardness, fixation, size and nodularity of the thyroid gland, induration of cervical lymph nodes, euthyroid status, levels of antithyroid antibodies and presence of metastases as seen in chest X-rays. Using these, we judged that in no case where the diagnosis was first made at autopsy would thyroid cancer have been diagnosed during life by the usual examination procedures.

In all, 74 cases of thyroid cancer in the AHS were histologically confirmed, and these are the bases of the present analyses. No tissue specimen was available on 10 other individuals with clinically suspected thyroid tumor; in 19 additional cases microscopic examination yielded diagnoses of other thyroid conditions. The 103 cases are listed in the Appendix.

Medical chart reviews and pathologic examinations of tissue for this study were made without knowledge of the individuals' A-bomb exposure history. Histologic diagnoses were based on a standard classification.^{17,18}

Dosimetry. Radiation doses received by each subject in the AHS, noted as T65 dose,¹⁹ were estimated by ABCC from distance and shielding information provided by the individual and employing air dose curves developed by the Oak Ridge National

臨床例または確定例とよぶ: 広島-28例, 長崎-12例). これらの40例には, 診療録検討の結果, 発病時(臨床的に甲状腺異常が認められた最初の時点)が1958年以前であった9例をも含めた. これらの9例のうち, 次の2例以外はことごとく1960年の最初の診察周期の終了時点までにABCCで判明していた. 例外の1例は1962年6月の検診で発見され, 残りの1例は1971年にABCCが入手した外科標本によって確認されたものである.

今回の調査においては, 剖検ではじめて診断の下された例には, 執刀医が通常の剖検方法によって認めた症例のみを含めた. Sampsonら¹⁵が用いた特別甲状腺癌検知方法によってはじめて発見できた症例は, 本調査の資料源からは同定されなかったことを特に強調しておく. この特別研究方法によって発見された例を含めたならば, 剖検で発見された甲状腺癌の例数はもっと多くなっているであろう.

剖検ではじめて甲状腺癌が認められたのは34例であった(広島27例, 長崎7例), 以下これらを潜在例または剖検例とよぶ. これらの癌が死亡以前に診断できたかどうかを調べる試みを行った. 考慮された因子は, 甲状腺の硬さ, 固着性, 大きさ, および結節性, 頸部リンパ節の硬結, 甲状腺機能正常状態, 抗甲状腺抗体の値ならびに胸部X線検査で認められる転移の有無であった. これらを基にして, 剖検時に初めて診断された癌の場合には生存中に通常の検診方法によって甲状腺癌が診断されることはないであろうと判断した.

成人健康調査対象群中, 組織検査で確認された甲状腺癌は全部で74例であり, これらが今回の解析の基礎になっている. 臨床的に甲状腺腫瘍の疑いがあったその他の10例については組織標本が入手されなかった. 別の19例では, 顕微鏡検査の結果, 他の甲状腺疾患と診断された. 付録にはこれら103例のすべてを示した.

各対象者の原爆被爆歴に関する知識なしに診療録の検討および病理学的組織検査を行った. 組織学的診断は標準的分類に基づいて行った.^{17,18}

線量推定. ABCCでは, 各対象者から報告された遮蔽情報および距離ならびに Oak Ridge National Laboratory および日本の放射線総合医学研究所が開発した空気線量曲線を用いて成人健康調査の各対象者が受けた放射線を

Laboratory, and the National Institute of Radiological Sciences of Japan. The total body radiation dosages in the present study are the simple sum of the number of rad of neutron and gamma irradiation received by each individual.

Statistical Procedures. Only the 74 histologically verified cases were analyzed. The additional 29 cases screened but not confirmed represented similar proportions of total potential cases by dose; 34% of less than 1 rad, 21% of 1-49 rad, and 25% of 50 rad and over. Therefore exclusion of these from our analysis reduced the total number of cases studied but had little effect upon their distribution with respect to A-bomb exposure.

The analysis was based on the comparison of risks of thyroid cancer in individuals according to the estimated amount of radiation to which each one was exposed ATB. The risks of cancer are based upon person years of residence of AHS subjects in the contact area during the period of study (July 1958 through October 1971), since the sources of information used in the ascertainment of cases only provided coverage of that portion of the AHS sample that remained in the two cities. The numbers of person-years of residence during each examination cycle were computed from the numbers of AHS patients found residing in the contact area by ABCC patient contactors.

The analysis by time interval is based upon the date the diagnosis of thyroid carcinoma first appears in the ABCC files (date of ascertainment). As a result, the number of clinical cases assigned to earliest study interval is inflated by cases diagnosed earlier, but not known to ABCC until the routine AHS clinical examination program commenced in 1958. The time of appearance (onset) of the earliest manifestation of a thyroid abnormality was obtained from the medical charts. Excluding the nine cases with onsets prior to 1958, the average interval between dates of onset and ascertainment by ABCC is 1 1/2 years. Onset and ascertainment occurred in the same year for 19 cases, while 2 cases (both first diagnosed at ABCC) had onsets 6 years prior to diagnosis.

The risk of thyroid cancer in high-dose persons is shown in terms of a magnitude relative to the risk in a control or low dose group. Each relative risk was tested to determine whether or not it differed significantly from unity, and 95% confidence limits were computed.^{20,21}

The rad-dose categories used in tabulating the data for analysis were: NIC (zero dose), less than 1, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, and 200 rad or more. The relationship between rad-dose and the occurrence of

T 65線量¹⁹として推定した。本調査における全身被曝線量は、各対象者が受けた中性子およびガンマ線量の rad 単位による数値の単純和である。

統計学的方法。組織学的に確認された74例についてのみ解析を行った。選別されたが確認できなかった他の29例では、線量別による総潜在例数と近似の割合を示していた。すなわち、1 rad未満のもの34%、1-49 radのもの21%、および50 rad以上のもの25%に相当した。従って、今回の解析からこれらを除いたことは調査総例数の減少を招いたが、原爆被曝に関する分布にはほとんど影響を与えなかった。

解析は、各対象者が原爆時に被曝した放射線の推定線量に従ってそれら対象者における甲状腺癌の危険率の比較に基づいて行った。症例確認に用いた資料が、両市に継続して居住していた成人健康調査集団中の者についてのみ得られていたので、癌の危険率は調査期間中(1958年7月から1971年10月まで)連絡区域内における成人健康調査対象者の居住人年(PY)を基にして求められたものである。各診察周期中における居住人年の値は、ABCCの臨床連絡係によって連絡区域内に居住していたことの認められた成人健康調査対象者の数から算定した。

ABCCの記録で初めて甲状腺癌の診断がなされた日(確認された日)を基に時期別解析を行った。その結果、初期の調査期間に含まれた臨床例数には、以前に診断されながら1958年に成人健康調査の定例検診計画が開始されるまでABCCに分かっていなかったものが加わったために例数が多くなっていた。甲状腺異常が最初に現われた発症時期は、診療録から求めた。発症時が1958年以前であった9例を除くと、発症時とABCCによる確認との間の平均期間は1.5年である。19例においては発症時と確認時が同じ年であったが、ABCCで初めて診断された2例では、発症時は診断よりもともに6年前であった。

高線量群における甲状腺癌の危険率は、対照群または低線量群における危険率との相対的大きさによって示されている。各相対的危険率は1と有意に異なるかどうかを決定するために検定を行い、95%信頼限界を計算した。^{20,21}

解析資料の集計に用いた各rad別線量群は：市内にいなかった者(0線量)、1 rad未満、10-49 rad、50-99 rad、100-199 radおよび200 rad以上であった。初め

thyroid cancer was initially examined using the Jablon, Otake, Sugiura χ^2 binary-split procedure.^{22,23} This led to the analysis of data using two dose categories, less than 1 rad and 50 rad or more, but finer groupings were used where such were of medical interest. Data for males and females were examined separately because of the striking difference in the occurrence of thyroid cancer in the two sexes. In addition thyroid cancers diagnosed during life were markedly different from those noted first at autopsy, and these are analysed separately as well as combined.

The analysis being reported combines the less than 1 rad and NIC groups, but a parallel analysis excluding the NIC control group was also performed. These parallel analyses led to similar conclusions and so the one utilizing the larger number of subjects is reported here.

RESULTS

By 1 November 1971, the 19,961 persons in the AHS sample had contributed 200,338 person-years of residence in the contacting area. Only 7364 person-years of residence were contributed by persons without T65 dose estimates and since no thyroid cancer was found in this category, it has been excluded from the analysis. The 192,974 person-years of residence and the 74 thyroid cancer cases included in the analysis are shown in Table 1 by city, sex, age ATB, and T65 dose estimate. The Hiroshima component of the sample accounted for 71% of the total resident experience and 74% of the cancer cases studied. In the cities combined, males accounted for 37% of the resident experience but only 23% of the thyroid cancer cases demonstrating the higher frequency of the disease in females compared with males.

Clinical and Autopsy Cases Combined. Where the data on the occurrence of thyroid cancer in the resident portion of the AHS sample is examined by detailed dose categories for each city-sex group (Table 2) the ascertainment rates (cases of proven thyroid cancer per 10,000 person-years of residence) show substantial random variation. The higher frequency of occurrence of this disease in females compared with males precludes combining data for the two sexes. A preliminary analysis indicates that the relationship between rad dose and the occurrence of thyroid cancer is best demonstrated by the use of two dose groups, less than 1 rad for control purposes and 50 rad or more, the high dose group. Data for Hiroshima and Nagasaki have been pooled for analysis, there being no significant differences in the age-adjusted occurrence of

には rad 線量と甲状腺癌発生との関係を調べるために Jablon, 大竹, 杉浦の χ^2 binary-split 法^{22,23}を用いた。これを基に 1 rad 未満および 50 rad 以上の二つの線量群を用いて資料解析を行ったが、医学的の必要性があった場合にはさらに細かく分類した。甲状腺癌の発生率には男女間に著しい差があるため、別々に調べた。その上、生存中に診断された甲状腺癌は、剖検で初めて認められたものとは著しく異なっているため、これらの解析は別々に行うと同時に合計したものについても行った。

本報告での解析は 1 rad 未満群と市内にいなかった群とを合計して行ったが、後者を除いた解析をも平行して行った。平行して行ったこれらの解析において同様の結果が得られたので、ここでは対象者の数が最も多かったものについて報告する。

結 果

1971年11月1日までに成人健康調査集団中の19961人の連絡区域内での居住人年は200,338であった。T65線量推定値のない者の居住人年は7364にすぎず、この群には甲状腺癌が認められなかったので解析の対象から除外した。表1は、解析の対象になった192,974居住人年および甲状腺癌を有する74例を都市、性、原爆時年齢、およびT65線量推定値別に示したものである。対象集団中の広島群は、総居住期間の71%を占め、調査した癌症例の74%を占めた。両市合計では、男子は居住期間の37%を占めたが、甲状腺癌は23%にすぎず、女子が男子に比較して高い有病率を示した。

臨床例と剖検例との合計。 成人健康調査集団中の連絡区域内の居住者群における甲状腺癌発生率の資料を、各都市および性別に、詳細な線量群に基づいて調べた場合には、表2に示すように確認率(10,000居住人年当たり甲状腺癌確認例数)には、かなりの変動がみられた。この疾患の発生率の頻度は男子に比べて女子において高いので、男女の資料を合計することはできない。予備的解析によって二つの線量群、すなわち対照群としての1 rad 未満群および50 rad 以上の高線量群を用いると、rad 線量と甲状腺癌発生との関係が最もよく示される。両市の男女のそれぞれにおける甲状腺癌の年齢補正発生率には

TABLE 1 PERSON-YEARS OF RESIDENCE IN CONTACTING AREA AND THYROID CANCERS KNOWN TO ABCC, BY CITY, SEX, AGE AT TIME OF BOMB, AND T65 DOSE, EXAMINATION CYCLES 1-6 2/3 TO 1 NOVEMBER 1971

表1 連絡区域内における居住人年およびABCCにおける既知甲状腺癌：都市，性，原爆時年齢，およびrad線量(T65D)別，1971年11月1日までの1-6 2/3診察周期

Age ATB (years)	Total	NIC	T65 Dose					
			< 1 rad	1-9	10-49	50-99	100-199	200+
Hiroshima								
Male	48794 (5,6)*	12502 (0,2)	12984 (0,1)	3778 (2,1)	7868 (0,1)	3410 (2,0)	3946	4306 (1,1)
<10	4670 (1,0)	1154	1188	236	924	290	286	592 (1,0)
10-19	12656 (1,1)	3108	3516	1376	1674 (0,1)	814 (1,0)	872	1296
20-29	6156	1704	1490	422	990	422	498	630
30-39	9686 (0,1)	2558	2730	624	1666	692	876	540 (0,1)
40-49	10530 (1,3)	2640 (0,1)	2682 (0,1)	694 (1,1)	1844	928	956	786
50-59	4302 (2,1)	1148 (0,1)	1168	326 (1,0)	624	230 (1,0)	390	416
60+	794	190	210	100	146	34	68	46
Female	89028 (23,21)	22762 (2,2)	23010 (4,5)	6460 (2,1)	17378 (2,5)	7410 (8,4)	5354 (0,1)	6654 (5,3)
<10	6778 (2,0)	1592	1776	600	1246	454 (1,0)	350	760 (1,0)
10-19	19110 (3,1)	5158	4894	1566 (1,0)	3156 (1,1)	1606	1156	1574 (1,0)
20-29	19658 (7,1)	5048 (2,0)	5150 (3,0)	1434 (0,1)	3692	1626 (1,0)	1262	1446 (1,0)
30-39	18744 (7,2)	4722	4744 (1,0)	1262 (1,0)	4026 (1,1)	1594 (3,1)	1132	1264 (1,0)
40-49	17688 (3,9)	4440	4618 (0,4)	1048	3742 (0,2)	1520 (2,0)	1164 (0,1)	1156 (1,2)
50-59	5760 (1,8)	1422 (0,2)	1490 (0,1)	486	1236 (0,1)	498 (1,3)	268	360 (0,1)
60+	1290	380	338	64	280	112	22	94
Nagasaki								
Male	22232 (3,3)	5590 (1,0)	6390 (0,2)	42	1930	1576	2976	3728 (2,1)
<10	3148 (2,0)	684 (1,0)	1066	16	402	138	286	556 (1,0)
10-19	6784 (1,0)	1702	1762	6	430	530	1122	1232 (1,0)
20-29	3194	870	892	0	276	318	420	418
30-39	4472 (0,1)	1172	1316	0	416	268	560	740 (0,1)
40-49	3602 (0,2)	886	1064 (0,2)	20	284	266	464	618
50-59	988	264	288	0	108	48	122	158
60+	44	12	2	0	14	8	2	6
Female	32920 (9,4)	8188 (1,0)	9288 (1,0)	212	2776 (0,1)	2418 (0,1)	4782 (3,1)	5256 (4,1)
<10	4042 (2,0)	1140	1278	48	328	224	448 (1,0)	576 (1,0)
10-19	11664 (5,0)	2850	3208 (1,0)	40	740	794	2096 (2,0)	1936 (2,0)
20-29	8058 (1,1)	1992	2226	36	602	560 (0,1)	1224	1418 (1,0)
30-39	4306 (1,0)	1038 (1,0)	1248	28	586	328	344	734
40-49	3470 (0,1)	816	980	36	364	368	454	452 (0,1)
50-59	1248 (0,2)	318	310	24	236 (0,1)	140	188 (0,1)	132
60+	132	34	38	0	20	4	28	8

NIC: Not in the cities at the time of the bombs. This group had zero exposure to radiation.

* The first figure in parentheses represents clinical cases, the second, autopsy cases.

TABLE 2 PERSON-YEARS OF RESIDENCE IN CONTACTING AREA, THYROID CANCERS FOUND, AND RISK OF THYROID CANCER RELATIVE TO THE RISK IN THE LESS THAN 1 RAD GROUP, BY CITY, SEX, AND T65 DOSE, EXAMINATION CYCLES 1-6 $\frac{1}{2}$ TO 1 NOV. 1971

表 2 連絡区域内における居住人年, 甲状腺癌例数, および甲状腺癌の危険率と 1 rad 未満群における危険率との関係: 都市, 性および rad 線量 (T 65 D) 別, 1971年11月1日までの1-6 $\frac{1}{2}$ 診察周期

Dose (rad)	Person years of residence	Number	Thyroid cancer		
			Rate/10,000 py	Rel. risk	P (RR=1)
Hiroshima					
Male	48794	11	2.3		
NIC	12502	2	1.6	2.1	>0.1
<1	12984	1	0.8	1.0	
1-9	3778	3	7.9	10.3	0.04
10-49	7868	1	1.3	1.7	>0.1
50-99	3410	2	5.9	7.6	0.1
100-199	3946	0	0.0	0.0	>0.1
200+	4306	2	4.6	6.0	>0.1
Female	89028	44	4.9		
NIC	22762	4	1.8	0.5	>0.1
<1	23010	9	3.9	1.0	
1-9	6460	3	4.6	1.2	>0.1
10-49	17378	7	4.0	1.2	>0.1
50-99	7410	12	6.2	4.1	0.001
100-199	5354	1	1.9	1.0	>0.1
200+	6654	8	2.0	3.1	0.02
Nagasaki					
Male	22232	6	2.7		
NIC	5590	1	1.8	0.6	>0.1
<1	6390	2	3.1	1.0	
1-9	42	0	0.0	0.0	>0.1
10-49	1930	0	0.0	0.0	>0.1
50-99	1576	0	0.0	0.0	>0.1
100-199	2976	0	0.0	0.0	>0.1
200+	3728	3	8.0	2.6	>0.1
Female	32920	13	3.9		
NIC	8188	1	1.2	1.1	>0.1
<1	9288	1	1.1	1.0	
1-9	212	0	0.0	0.0	>0.1
10-49	2776	1	3.6	3.3	>0.1
50-99	2418	1	4.1	3.8	>0.1
100-199	4782	4	8.4	7.8	0.07
200+	5256	5	9.5	8.8	0.05

thyroid cancer in males and in females in the two cities. The expected numbers of thyroid cancer cases (based upon the combined cities experience with adjustment for differences in age ATB) are remarkably similar to the numbers of observed cases.

有意な差は認められないので、広島および長崎の資料を合わせて解析した。甲状腺癌の期待例数(原爆時年齢における差を補正した両市合計の値に基づくもの)は、観察例数に著しく近似している。

Sex	Hiroshima		Nagasaki	
	Observed	Expected	Observed	Expected
Male	11	12.03	6	4.97
Female	44	43.20	13	13.80

Similarity in the data for the two cities is also seen in the comparison of the risks of cancer in persons exposed to 50 rad or more relative to the risks in subjects with less than 1 rad exposure. These relative risks with adjustment for age differences are:

50 rad 以上の被曝者における癌の危険率と 1 rad 未満の被曝者におけるそれとの比較においても、両市の資料に類似性が認められる。これらの相対的危険率に年齢差を補正した結果は次のとおりである。

Sex	Relative risk (50 +rad/ <1 rad)	
	Hiroshima	Nagasaki
Male	2.91	1.45
Female	3.81	7.02

While the observed relative risk of thyroid cancer in Nagasaki females (7.02) appears to be higher than that for Hiroshima females (3.81), much smaller numbers of cases are involved. For instance, one additional low-dose case would reduce the relative risk for Nagasaki females to 4.68, almost to the level for Hiroshima females.

長崎の女子における甲状腺癌の観察相対的危険率(7.02)は、広島の子の場合(3.81)よりも高いようであるが、例数は広島よりはるかに少なかった。例えば、低線量例がもう1例あれば長崎の女子の相対的危険率は4.68となり、ほとんど広島の子の値に等しいところまで下がる。

Clinical and Autopsy Diagnoses. The thyroid tumors were of two characters, one type which was clinically evident, and the other, a clinically silent disease found only at autopsy. Clinically evident disease accounted for 40 instances (54%) of the 74 cases included in this report, while the remaining 34 cases, 46% of the total, were first diagnosed at autopsy (Table 3). None of the latter presented clinical evidence of disease.

臨床診断および剖検診断。 甲状腺腫瘍には二つの性状のものがあつた。すなわち、一つは臨床的に明白に認められ、他は臨床的には潜在しており剖検でのみ認められるものであつた。臨床的に認められたものは本報告の対象である74例中40例(54%)を占めたが、全体の46%を占める残りの34例は剖検で初めて診断されたものである(表3)。後者には臨床的に症状は認められなかつた。

The two types of disease, evident and silent, differed markedly by cell-type. Clinically evident disease was predominantly papillary carcinoma, representing 88% of cases among males and 63%

臨床的に認められたものと認められなかつたもの、というこれら二つの型は、細胞型によって著しい差があつた。臨床的に認められたものは、主として乳頭状癌で、これは男子の例数の88%、女子の例数の63%を占めた。剖検

TABLE 3 CHARACTER OF DISEASE BY CELL TYPE AND SEX

表3 甲状腺癌の性状：細胞型および性別

Character of disease	Cell type			
	Total	Papillary	Papillary sclerosing	Follicular
		Number of cases		
Male	17	9	6	2
Clinical	8	7	0	1
Autopsy only	9	2	6	1
Female	57	23	18	16
Clinical	32	20	2	10
Autopsy only	25	3*	16	6**
		Percent of total		
Male	100.0	52.9	35.3	11.8
Clinical	100.0	87.5	0	12.5
Autopsy only	100.0	22.2	66.7	11.1
Female	100.0	40.3	31.6	28.1
Clinical	99.9	62.5	6.2	31.2
Autopsy only	100.0	12.0	64.0	24.0

* Includes one case with a second thyroid primary (papillary sclerosing).

** Includes two cases classified 'oxyphilic'.

among females. Cases diagnosable only at autopsy were predominantly papillary sclerosing carcinoma, 67% for males and 64% for females. However, not all papillary sclerosing disease was clinically silent, nor were all papillary carcinomas clinically evident. Two of the 24 cases of papillary sclerosing neoplasia were evident during life, and 5 cases of papillary carcinoma were first seen at autopsy without earlier evidence of thyroid disease. The remaining 18 cases were follicular carcinomas; 11 or 28% of the clinically evident cases, and 7 of 21% of the silent disease.

The ascertainment of thyroid cancer in subjects with less than 1 rad exposure is 0.3 clinical-type cases and 1.3 autopsy cases per 10,000 person-years of observation in males compared with 1.3 and 1.1 cases respectively in females. Ascertainment rates are generally higher for persons exposed to 50 rad or more, the highest being 6.3 clinically diagnosed cases per 10,000 person-years in females.

Mean relative risks of thyroid carcinoma in persons exposed to 50 rad or more compared with persons with less or no radiation exposure, together with their 95% confidence intervals, are shown by sex and diagnostic characteristic (i.e., clinical or autopsy) in Figure 1. Among females, the relative risks for both clinically

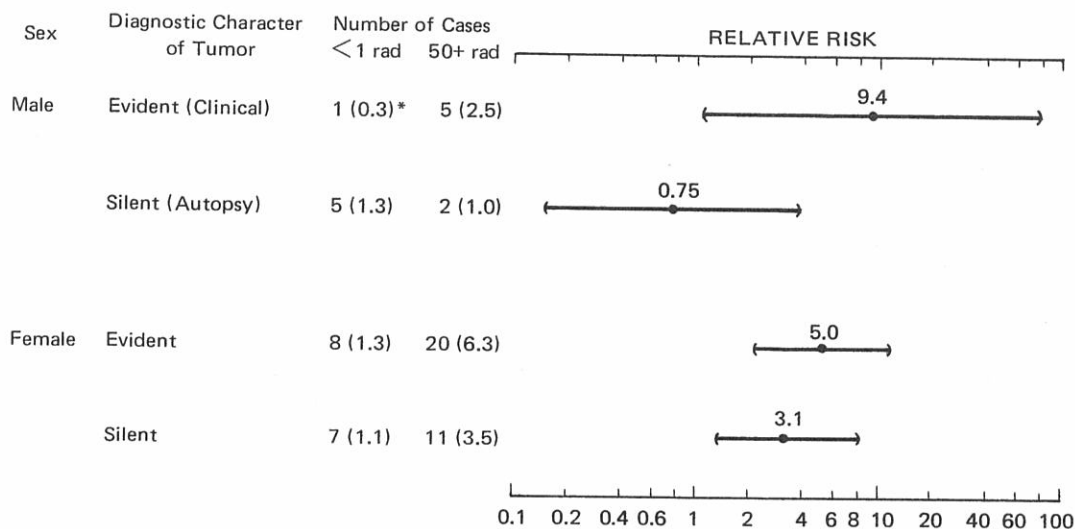
においてのみ診断された例は主として乳頭状硬化性癌で、男子の67%、女子の64%に認められた。しかし、乳頭状硬化性癌のすべてが臨床的に潜在していたわけではなく、また、乳頭状癌のすべてが臨床的に認められたものでもない。乳頭状硬化性新生物24例のうち、2例は生存中に認められており、また生前には甲状腺疾患の徴候がなかったのに剖検ではじめて乳頭状癌が認められた者が5例あった。残りの18例は濾胞状癌で、そのうち11例すなわち28%は臨床的に認められ、7例すなわち21%は潜在性癌であった。

1 rad未満の被曝者における甲状腺癌の確認例数は、観察10,000人年あたり、男子では臨床的に認められた型が0.3例、剖検で認められた型が1.3例であるのに対し、女子ではそれぞれ1.3および1.1例である。確認率は、50 rad以上の被曝者がおおむね高く、最高は女子の臨床診断例で10,000人年あたり6.3例である。

50 rad以上の線量を被曝した者における甲状腺癌の平均相対的危険率をそれ以下の線量被曝者または非被曝者のそれと比較した結果、ならびにそれらの95%信頼区間を性別および診断すなわち臨床または剖検の別に図1に示した。女子では、臨床的に認められた甲状腺癌の相対的

FIGURE 1 RELATIVE RISK OF THYROID CANCER (50+ rad/<1 rad + NIC) WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL BY SEX AND DIAGNOSTIC CHARACTER OF THE TUMOR

図1 甲状腺癌の相対的危険率 (50+ rad / < 1 rad および市内にいなかった者) および95%信頼区間: 性および腫瘍の診断的性状別



*Number of cases per 10,000 person-years in parentheses.

evident disease, $RR=5.0$ ($P<0.001$) and the silent from, $RR=3.1$ ($P=0.02$) are significantly above unity (i.e., the 95% confidence interval excludes unity). The corresponding relative risk of the clinically evident type of disease in males, $RR=9.4$ ($P=0.04$) is increased, but that for the autopsy diagnosed disease, $RR=0.75$, does not differ significantly from one. When consideration is given to the number of autopsies actually performed, relative risks for the silent forms of thyroid cancer decrease slightly to 2.9 but remained significantly greater than one ($P=0.04$).

Increased probabilities of finding clinical type thyroid cancer in females exposed to 50 rad or more are demonstrated during the first 2 (1958-62) and last 1 2/3 examination cycles (1968-71) (see Table 4). The relative risks were 4.3 ($P<0.01$) and >18.0 ($P<0.05$) respectively. The observed relative risk during the intermediate period, $RR=2.6$ ($P>0.1$), was also elevated. While the increase was not large enough for statistical significance, the experiences of the preceding and succeeding intervals suggest that the increase is real. For silent, autopsy-diagnosed, thyroid cancer, the observed relative risks, 5.9, 2.6, and 2.5, respectively, for each of the three follow-up periods, do not significantly exceed one. There is no indication of an increasing risk ratio suggesting that the continuing

危険率は $RR = 5.0$ ($P < 0.001$) で潜在性のもは $RR = 3.1$ ($P = 0.02$) であって、いずれも 1 よりも有意に高かった (すなわち 95% 信頼区間は 1 を除外する)。これに対応する男子の場合の臨床的に認められた癌の相対的危険率、すなわち $RR = 9.4$ ($P = 0.04$) は増加しているが、剖検で診断された癌の場合、すなわち $RR = 0.75$ は、1 と有意に異なるない。実際に行なわれた剖検例数から考えると、潜在性癌の相対的危険率は 2.9 までやや減少するが、それでもなお 1 より有意に大きかった ($P = 0.04$)。

50 rad 以上の線量を被曝した女子の間において、臨床的に認められる型の甲状腺癌を発見する確率が増加したのは、最初の二つの診察周期 (1958-62年) および、最後の 1 2/3 診察周期 (1968-71年) であった。これについては表 4 参照のこと。相対的危険率はそれぞれ 4.3 ($P < 0.01$) および 18.0 以上 ($P < 0.05$) であった。中間期における観察相対的危険率は $RR = 2.6$ ($P > 0.1$) で、これも上昇していた。増加は統計的に有意であるほど大きくはなかったが、その前後の期間との比較によって、その増加が本当のものであることが示唆される。剖検で診断された潜在性甲状腺癌の場合、三つの追跡調査期間における観察相対的危険率はそれぞれ 5.9、2.6 および 2.5 であって、1 を有意には越えていない。継続して観察されている危険率の上昇がもし真の上昇であるとしても、その上昇率が単に

TABLE 4 RISK OF THYROID CANCER IN THE 50 RAD AND OVER GROUP RELATIVE TO THAT FOR THE COMBINED LESS THAN 1 RAD AND NOT IN CITY GROUPS BY SEX, EXAMINATION CYCLE, AND CHARACTER OF DISEASE

表4 50 rad 以上群における甲状腺癌の危険率と1 rad 未満群および市内にいなかった群を合計したものの危険率との関係: 性, 診察周期および疾患の臨床的性状別, 両市合計

Cycle and cell-type	Character of disease			
	Clinical		Autopsy only	
	Rel. risk	P(RR=1)	Rel. risk	P(RR=1)
Male	9.4	0.041	0.8	>0.1
Cycle 1-2 (1958-'62)	>13.0*	<0.09	>1.9*	>0.1
3-4 (1962-'66)	1.9	>0.1	0.0	>0.1
5-6 $\frac{2}{3}$ (1966-1 Nov. '71)	**	-	0.6	>0.1
Cell-type Papillary	7.5	0.07	>1.9*	>0.1
Pap. sclerosing	**	-	0.4	>0.1
Follicular	>1.9*	>0.1	**	-
Female	5.0	<0.001	3.1	0.019
Cycle 1-2	4.3	0.007	>5.9*	>0.1
3-4	2.6	>0.1	2.6	>0.1
5-6 $\frac{2}{3}$	>18.0*	<0.052	2.5	>0.1
Cell-type Papillary	4.0	0.006	>9.9*	<0.14
Pap. sclerosing	>2.0*	>0.1	5.3	0.014
Follicular	6.9	0.016	0.0	>0.1

* No cases in the low-dose group. Relative risk estimated using a $\frac{1}{2}$ -case continuity correction.

** No cases in both the high-dose and the low-dose groups.

observed elevation of risk, if real, may simply be due to a deferment of the diagnosis of this form of disease.

The increased risk of clinically evident disease among females is seen for both papillary, RR=4.0 (P<0.01) and follicular, RR=6.9 (P=0.02) cell-types, and neither increase appears to be restricted or limited to particular examination cycles. For disease seen at autopsy the relative risk for papillary sclerosing cancer, RR=5.3 (P=0.02) is significantly increased while papillary cancer, RR>9.9, is suggestively increased. These latter cases may be early clinical-type disease, the diagnosis of which was hastened by death and autopsy.

For males, the only suggestively increased risk is for the clinical type of disease during cycles 1 and 2, 1958-62 RR>13.0 (P<0.09). This increased risk is associated with papillary disease. No indication of an increase due to radiation in disease first noted at autopsy is apparent.

Dose and Clinically Evident Disease. Mean relative risks of clinically evident thyroid carcinoma, with 95% confidence intervals, by amount of exposure are shown in Figure 2. In males and in females, the risk of cancer in four levels of exposure above 1 rad are contrasted with the less than 1 rad group. While

この疾患の診断が遅れていることによるものであるということを示唆するものはない。

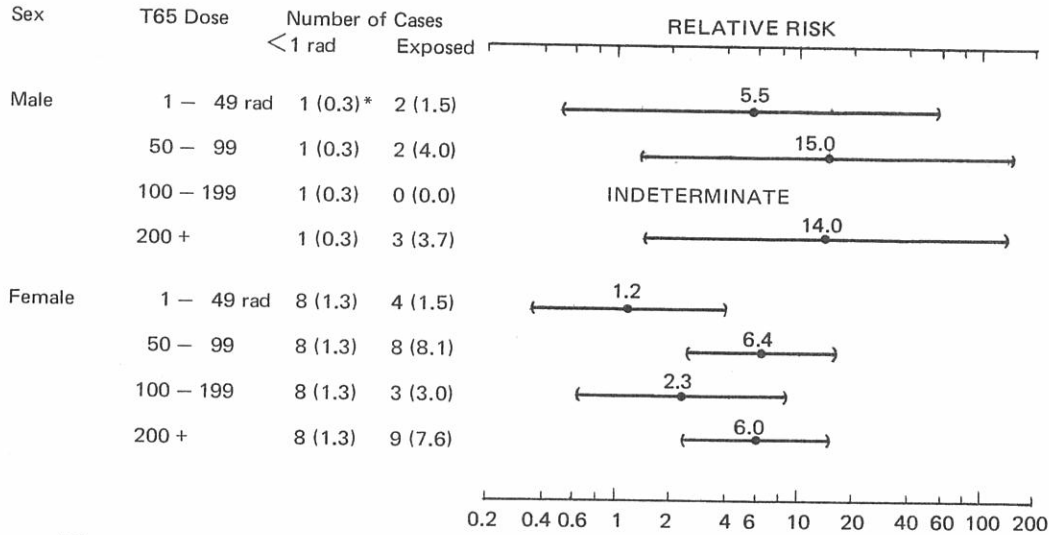
女子における臨床的に認められた甲状腺癌の危険率増加は、乳頭状癌のRR=4.0 (P<0.01) および濾胞状癌のRR=6.9 (P=0.02) の双方に認められ、いずれにおける増加も特別な診察周期に限定されてはいないようである。剖検で認められた甲状腺癌では、乳頭状硬化性癌の相対的危険率はRR=5.3 (P=0.02) で有意に増加しているが、乳頭状癌のRR>9.9は示唆的な増加である。これらの後者の例は、初期の臨床型癌であり、診断が死亡および剖検によって早められたものであるかも知れない。

男子の場合、危険率に示唆的な増加がみられたのは、第1および第2診察周期、すなわち1958-62年の期間における臨床的に認められた甲状腺癌 [RR>13.0 (P<0.09)] においてのみである。この危険率の増加は乳頭状癌と関係がある。剖検ではじめて認められた甲状腺癌には放射線による増加を示すものはない。

線量および臨床的に認められた甲状腺癌。臨床的に認められた甲状腺癌の平均相対的危険率ならびに95%信頼区間を被曝線量別に図2に示した。男女それぞれにおける癌の危険率について1 rad以上の被曝線量を4段階に分けたものと、1 rad未満の群とを比較対照した。一つ

FIGURE 2 RELATIVE RISK OF CLINICAL-TYPE THYROID CANCER (1-49 rad, 50-99 rad, 100-199 rad AND 200rad OR MORE/<1 rad+NIC) WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL BY SEX

図2 臨床型甲状腺癌の相対的危険率(1-49 rad, 50-99 rad, 100-199 rad および 200 rad 以上/<1 rad および市内にいなかった者) および95%信頼区間: 性別



*Number of cases per 10,000 person-years in parentheses.

all but one of the observed values exceed one, the only risk ratios with confidence intervals wholly above one are those for two of the three levels of exposure in excess of 50 rad in both males and females. The absence of any demonstrable increased risk of thyroid cancer in females exposed to less than 50 rad is evident. While, our estimates of the true relative risks lack precision as is shown by range of values included by the 95% confidence intervals, it appears that, for both sexes, exposure to 50 rad or more results in a significant increase in the risk of developing clinical-type thyroid cancer.

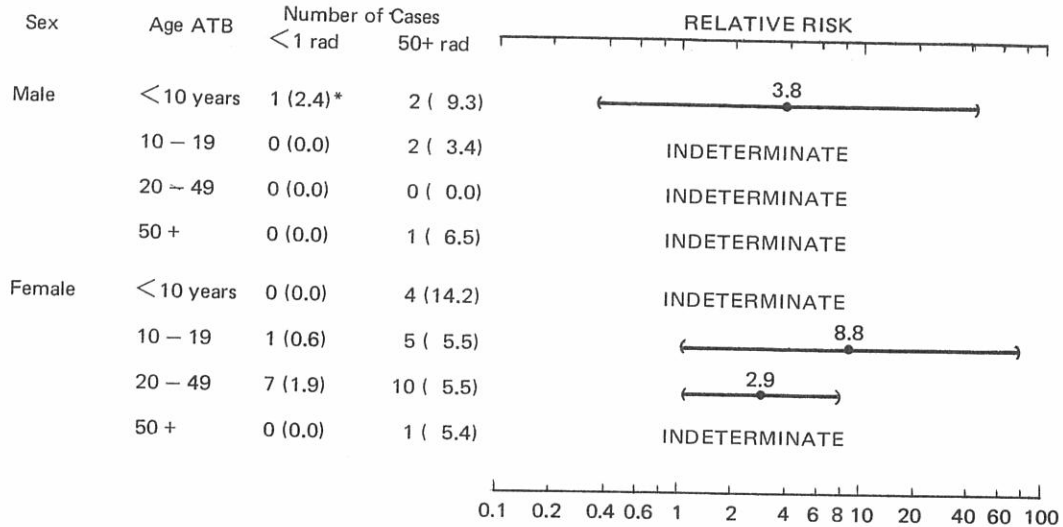
Age ATB and Clinical-type Disease. The relative risks of clinical-type thyroid cancer appear to be higher in subjects less than 20 years of age ATB than in older subjects (Figure 3). For females, the relative risk for persons under 10 years of age ATB (>14.4), and that for 10-19 year olds (8.8), do not differ significantly, but both are significantly greater than the risk ratio of 2.9 for those 20-49 years of age ($P < 0.01$). Too few cases were found in males to establish the existence of a relationship between age ATB and level of relative risk following exposure. However, the data for males appear to follow a pattern similar to that seen in females, four of the six male cases shown in Figure 3 were under 20 years of age ATB and were exposed to 50 rad or more, although this category contributes only 14% of the corresponding person-year experience.

の観察値を除いてすべて信頼限界が完全に1以上である危険率は男女とも50 rad以上の被曝線量群三つのうち2群である。50 rad未満の女子の被曝者に甲状腺癌の危険率増加は認められなかった。真の相対的危険率に関するわれわれの推定値は、95%信頼区間に含まれた値の範囲が示すとおり正確性に欠けるが、男女とも、50 rad以上の放射線を被曝した場合には、臨床的に認められる甲状腺癌の危険率に有意な増加をもたらすようである。

原爆時年齢および臨床的に認められる甲状腺癌。 臨床的に認められる型の甲状腺癌の相対的危険率は、原爆時20歳未満であった被爆者の方が年齢の高い者よりも高いようである(図3)。女子の場合、原爆時年齢10歳未満であった者の危険率14.4以上および10-19歳の者の危険率8.8は有意には異ならないが、いずれも20-49歳の危険率2.9よりは有意に高い($P < 0.01$)。男子では例数が少なすぎて原爆時年齢と被曝後の相対的危険率との関係を認めることができなかった。しかし、男子に関する資料は女子にみられるものと同様なパターンを示すようである。すなわち、図3における男子6例中4例(2/3)は原爆時20歳未満で50 rad以上の放射線を被曝していたが、この群の人年値は14%にすぎない。

FIGURE 3 RELATIVE RISK OF CLINICAL-TYPE THYROID CANCER (50+ rad/<1 rad + NIC) WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL BY SEX AND AGE AT TIME OF THE BOMB

図3 臨床型甲状腺癌の相対的危険率(50+ rad / < 1 rad および市内にいなかった者) および95%信頼区間: 性および原爆時年齢別



*Number of cases per 10,000 person-years in parentheses.

DISCUSSION

By 1 November 1971, microscopically proven thyroid carcinoma known to ABCC in the AHS population numbered 74 cases, 17 in males (2.3 cases per 10,000 person-years of residence in the AHS contacting area) and 57 in females (4.5 per 10,000 person-years). One-third of these cases became known to ABCC since the end of the fourth examination cycle (June 1966), 7 cases in males (2.6 cases per 10,000 person-years) and 18 cases in females (6.7 cases per 10,000 person-years).

The present study shows that, particularly among females, clinically significant thyroid carcinoma has been, and continues to be, more prevalent in individuals who were exposed to atomic radiation more than 25 years ago compared with a control group. An apparent lower carcinogenic range of about 50 rad, separates persons with increased relative risk of harbouring thyroid cancer, but this in no way implies a threshold dose for this condition. The relative risk is greater, in both sexes (significantly for females), among those irradiated when they were younger, that is, less than 20 years old. Increased risk at all ages is probable, but our data do not show this clearly except for females under age 50 ATB. All these findings are more strikingly evident among females, in part due to the greater number of cases.

考 察

成人健康調査の対象例で顕微鏡検査によって甲状腺癌が立証されたものは、1971年11月1日現在、74例を数えたが、このうち17例は男子であり(成人健康調査連絡区域内の居住が10,000人年あたり2.3例)、57例は女子であった(10,000人年あたり4.5例)。このうち第4診察周末(1966年6月)以降、これらの例の約すなわち男子7例(10,000人年あたり2.6例)、女子18例(10,000人年あたり6.7例)はABCCでわかっていた。

今回の調査では、特に女子において25年以上前に原爆放射線を受けた者の方に対照群よりも、臨床的有意の甲状腺癌が多く認められたし、現在も認められている。発癌線量としては明らかに低い約50 radの放射線で潜在性甲状腺癌の相対的危険率の増加している者が分けられているが、これがこの疾患の閾値線量であることを意味するものではない。若年齢時、すなわち、20歳未満で被爆した者においては、男女とも(女子においては有意に)相対的危険率が高い。いずれの年齢においても危険率の増加はありうるが、今回の資料では、原爆時50歳未満であった女子を除けば、これは明白には認められない。

Actually two kinds of thyroid cancer were found, and while the above conclusions are applicable to cancer diagnosable during life, for these lesions found initially only at postmortem examination there was an increased prevalence at higher doses only in females. In this group, made up predominantly of cases with papillary sclerosing carcinoma, there was no evidence of increased susceptibility among those irradiated when young, nor were there changes in risk ratios over the follow-up period as were seen in the clinical cases.

The continuing higher risk of Hiroshima and Nagasaki females for developing thyroid carcinoma up to 26 years after exposure to atomic radiation, emphasizes the differences between this condition and another radiation-induced malignancy, leukemia. This latter condition was found to have its highest incidence among irradiated Japanese in 1951, only 6 years after exposure²⁴ with a subsequent gradual decrease toward control levels. In contrast, solid tumors,²⁵ particularly among those exposed to high doses during childhood,²⁶ are only more recently appearing in substantial numbers. The thyroid, for reasons that are not known, may be more sensitive to radiation carcinogenesis than most other organs except bone marrow, as judged by the radiation-related findings at ABCC beginning in 1958. On the other hand, case finding for this tumor, which is rare in Japanese,²⁷ is relatively simple compared with other neoplasms. However, except for salivary gland,²⁸ and increases in lung²⁹ and female breast³⁰ cancers, no other specific sites have been shown clearly to be associated with A-bomb radiation.

Mortality from thyroid cancer was not analyzed, and though this may be significant,³¹ survival is usually prolonged. Of the 40 patients in the present study with clinically diagnosed disease, 34 are still living, and in only one was death attributed to thyroid carcinoma.

The histological type of thyroid carcinoma found initially at autopsy tended to be papillary sclerosing, and this may have biologic features which are different from the clinically apparent tumors. The outstanding characteristic is that the silent types, despite metastases to cervical lymphnodes,³² are very small, less than 1.5 cm in diameter, and appear to be of little clinical significance.^{15,18} Still, even this clinically indolent type is increased in our irradiated females, as it was in the study of Sampson et al¹⁵ in which a different screening procedure was used.

Rarely, thyroid carcinoma is associated with hyperthyroidism,³³ but euthyroidism is the general rule, and there was no evidence of thyroid dysfunction

これらの所見はことごとく女子の方において著明に認められるが、これは一つには女子の例数が多いことによるものである。実際には、2種の甲状腺癌が認められており、上記の結論は生存中に診断可能な癌に適用されるが、死後剖検で初めて認められた病巣についてみれば、高線量での有病率増加は女子のみに認められた。この群は主として乳頭状硬化性癌例から成っており、若年齢時に被曝した者に罹病率が增大した徴候もなければ、臨床例にみられるような危険率の変動も追跡調査期間中にみられなかった。

原爆放射線被曝から26年後の時点まで広島・長崎の女子に甲状腺癌発現の危険率が引き続き高いことは、この疾患と別の放射線誘発性悪性疾患である白血病との相違を強調するものである。後者の疾患は、被曝からわずか6年後²⁴の1951年に被曝者間で発生率が最高に達し、その後は次第に対照者の値へと減少している。これに対して、充実性腫瘍²⁵は、特に子供の時に高線量を受けた者²⁶において、その発現が最近相当な数に達している。1958年から始められているABCCでの調査によって認められている放射線と関連のある所見から、理由は不明であるが、甲状腺は骨髄を除く他のほとんどの器官よりも放射線発癌には敏感であるのかもしれない。反面、日本人にはまれであるこの腫瘍の症例発見は、²⁷他の新生物に比べて比較的簡単である。しかし、唾液腺²⁸ならびに肺²⁹および女子の乳房³⁰における癌の増加を除けば、他の特定部位と原爆放射線との間に明白な関係は認められていない。

甲状腺癌による死亡率の解析は行なわなかった。これはあるいは有意であるのかも知れないが、³¹生存期間は通常延長している。本調査対象者で臨床的に診断された甲状腺癌患者の40例中34例は現在生存しており、死亡者においても死因が甲状腺癌であった者はわずか1例にすぎなかった。

剖検ではじめて認められた甲状腺癌の組織型は乳頭状硬化性のもが多く、臨床的に認められた腫瘍と異なる生物学的特徴をもっているとも考えられる。きわだった特徴として、無症候型のもは頸部リンパ節へ転移しても³²直径1.5 cm未満で非常に小さく、臨床的にはほとんど有意でないようである。^{15,18}なお、別の選別方法を用いたSampsonら¹⁵の調査におけると同じようにこの臨床的に無痛型のものまでも、女子の被曝者において増加していた。

まれには甲状腺癌と甲状腺機能亢進との間に関係³³が認められるが、甲状腺機能正常が一般的のことであり、

at the time of diagnosis of thyroid cancer in any of the cases in our series. Perhaps the thyroid glands of our subjects were exposed to sufficient radiation to cause cellular mutation, but not atrophy with subsequent loss of function. Marshall Islanders who were irradiated received doses as large as 1200 rad to the thyroid gland by virtue of exposure to fallout containing nuclides of iodine.⁸ There was no comparable fallout which affected our subjects,³⁴ and residual radiation was considered extremely brief. The aspect of dose is further confusing since A-bomb survivors sustained a total body "impact" in which survival was unusual much above 500 rad. The delayed effect, if any, of radiation on immunologic or other protective mechanisms is unknown for our group. Radiation thyroiditis,³⁵ as judged by serum antibodies to thyroglobulin, had no apparent relation to estimated A-bomb radiation dose in the subjects who were tested.

本調査対象例のいずれにおいても甲状腺癌の診断時に甲状腺機能障害の徴候は認められなかった。恐らく今回の対象者の甲状腺は細胞に突然変異を起こすに十分な放射線に被曝したのであるが、萎縮およびそれに伴う機能の喪失はなかったであろう。Marshall 群島の放射線被曝者は、沃素の核種を有する放射性降下物⁸に被曝したため、甲状腺に1200 rad もの大量の線量を受けた。本調査の対象者にはそれに匹敵する放射性降下物は受けておらず、³⁴ 残留放射能はごく短期間のものであると思われた。500 rad 以上の線量を受けた原爆被爆者は生存すること自体がまれであったほどの非常な全身性「衝撃」を受けたので、線量の問題はさらに複雑化している。本調査の対象群については、放射線の免疫能あるいはその他の防護機序に及ぼす遅発性影響があったとしても、それは不明である。サイログロブリンに対する血清抗体によって判定された放射線甲状腺炎³⁵と調査を行った被曝者における推定原爆放射線量との間には、明白な関係は認められなかった。

APPENDIX

付録

(Source: Tabs 2305.1, 3 and TR 4-68)

CLINICAL THYROID CANCER, 40 CASES

臨床検診で認められた甲状腺癌, 40例

MF No.	City	Sex	Age ATB	Year of		Cell type*	First known to ABCC	
				Onset	Ascertainment		Source**	Cycle
	N	F	18	1960	1960	P	3	1
	N	F	17	1962	1962	P	3	3
	N	F	17	1960	1962	P	3	2
	N	F	1	1962	1962	P	2	2
	N	M	13	1962	1962	P	2	3
	N	F	16	1951	1971	F	2	7
	N	F	6	1962	1963	P	2	3
	N	F	16	1960	1960	P	3	1
	N	F	26	1963	1963	P	2	3
	N	M	6	1960	1960	P	3	1
	N	M	7	1962	1962	P	3	3
	N	F	30	1965	1965	P	2	4
	H	F	27	1959	1959	P	3	1
	H	F	24	1964	1964	F	3	3
	H	F	8	1966	1966	P	3	5
	H	F	43	1954	1959	P	2	1
	H	F	36	1956	1960	P	3	1
	H	F	39	1965	1967	F	3	5
	H	F	12	1959	1961	P	4	2
	H	F	37	1959	1965	P	3	4
	H	F	48	1959	1962	PS	3	2
	H	M	16	1959	1960	P	2	1
	H	F	39	1960	1960	PS	6	1
	H	M	51	1955	1958	P	2	1
	H	F	38	1963	1963	F	2	3
	H	F	41	1959	1959	F	2	1
	H	F	28	1950	1962	F	3	2
	H	M	40	1964	1970	P	3	6
	H	F	55	1962	1964	P	2	4
	H	F	32	1968	1971	P	7	7
	H	M	53	1948	1960	P	3	1
	H	F	18	1955	1959	F	2	1
	H	F	35	1960	1960	P	3	2
	H	F	24	1960	1960	P	2	1
	H	F	18	1960	1961	F	3	1
	H	M	6	1950	1959	F	3	1
	H	F	22	1956	1960	F	3	1
	H	F	24	1958	1958	P	3	1
	H	F	28	1958	1958	P	3	1
	H	F	1	1969	1970	F	2	6

* Cell type: P =Papillary
 PS =Papillary-sclerosing
 F =Follicular
 FO =Follicular-oxophilic

** Initial source of potential case:
 1 =Autopsy file
 2 =Surgical file
 3 =Clinical exam. at ABCC file
 4 =Tumor registry
 5 =Death certificate file
 6 =TR 4-68 (Wood et al)
 7 =ABCC Department of Medicine

AUTOPSY DIAGNOSED THYROID CANCER, 34 CASES

剖検で診断された甲状腺癌, 34例

MF No.	City	Sex	Age ATB	Year of death	Cell type*	First known to ABCC	
						Source**	Cycle
	N	M	38	1970	PS	1	6
	N	F	25	1964	PS	1	3
	N	F	14	1965	P	1	4
	N	F	54	1961	PS	1	2
	N	M	45	1968	PS	1	5
	N	F	40	1968	PS	1	5
	N	M	46	1965	PS	1	4
	H	F	45	1963	F	1	3
	H	F	52	1962	PS	1	2
	H	F	38	1963	PS	1	3
	H	F	15	1967	F	1	5
	H	F	46	1969	PS	1	6
	H	F	52	1965	PS	1	4
	H	F	38	1964	PS	1	3
	H	F	46	1968	PS	1	6
	H	F	43	1965	F	1	4
	H	F	43	1967	FO	1	5
	H	F	58	1968	F	1	5
	H	M	40	1966	P	1	5
	H	F	58	1960	P***	1	1
	H	M	34	1959	P	1	1
	H	F	50	1959	PS	1	1
	H	M	43	1967	PS	4	5
	H	F	28	1968	PS	1	6
	H	M	16	1968	F	1	5
	H	F	51	1969	P	1	6
	H	F	42	1970	PS	1	6
	H	F	48	1966	FO	1	5
	H	M	55	1967	PS	1	5
	H	F	56	1965	PS	1	4
	H	F	44	1968	PS	1	5
	H	M	43	1965	PS	1	4
	H	F	56	1968	PS	1	5
	H	F	43	1967	PS	1	5

*** A second thyroid primary, papillary-sclerosing, was also diagnosed.

MICROSCOPIC DIAGNOSIS NOT DEFINITE THYROID CANCER, 19 CASES
 顕微鏡による診断の結果、明確な甲状腺癌ではないとされたもの、19例

MF No.	City	Sex	Age ATB	First known to ABCC	
				Source**	Cycle
	N	F	21	2	4
	N	F	18	2	2
	N	F	15	7	7
	N	F	15	6	4
	N	F	20	3	4
	H	F	21	3	5
	H	F	30	3	1
	H	F	35	1	6
	H	F	9	1	6
	H	F	18	3	3
	H	F	19	3	4
	H	M	21	3	5
	H	F	20	3	2
	H	F	57	3	1
	H	M	50	2	5
	H	M	41	2	2
	H	F	25	3	5
	H	M	18	6	4
	H	F	41	3	4

NO TISSUE SPECIMENS FOR MICROSCOPIC EXAMINATION, 10 CASES
 顕微鏡検査のための組織標本のない者、10例

MF No.	City	Sex	Age ATB	First known to ABCC	
				Source**	Cycle
	N	F	25	4	2
	N	F	60	5	Prior to 1 (1955)
	H	F	43	3	5
	H	F	0	3	1
	H	F	45	3	1
	H	F	29	3	1
	H	F	40	3	1
	H	F	20	4	2
	H	M	58	5	1
	N	F	60	5	Prior to 1 (1955)

REFERENCES

参考文献

1. 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
2. LINDSAY S: The experimental production of thyroid neoplasms in the rat by irradiation. In *Thyroid Neoplasia*, ed by Young, S., New York, Academic Press, 1968. pp 279-89
3. HEMPELMANN LH: Risk of thyroid neoplasms after irradiation in childhood. *Science* 160:159-63, 1968
4. SAENGER EL, SILVERMAN FN, STERLING TD, TURNER M: Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. *Radiology* 74:889-904, 1960
5. JANOWER ML, MIETTINEN OS: Neoplasms after childhood irradiation of the thymus gland. *JAMA* 215:753-6, 1971
6. HANFORD JM, QUIMBY EH, FRANTZ VK: Cancer arising many years after radiation therapy. *JAMA* 181:404-10, 1962
7. BLOCK M, MILLER M, HORN R: Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck in adults. *Am J Surg* 118:764-9, 1969
8. CONRAD RA, DOBYNS BM, SUTOW WW: Thyroid neoplasia as a late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *JAMA* 214:316-24, 1970
9. MCCOUGALL IR, KENNEDY JS, THOMSON JA: Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy: Report of a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 33:287-93, 1971
10. SAENGER EL, THOMA GE, TOMPKINS EK: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA* 205:855-62, 1968
11. STARR P, JAFFE H, OETTINGER L: Later results of ^{131}I treatment of hyperthyroidism in 73 children and adolescents: 1967 follow-up. *J Nuclear Med* 10:586-90, 1969
12. SHAPIRO SJ, FRIEDMAN NB, PERZIK SL, CATZ B: Incidence of thyroid carcinoma in Grave's disease. *Cancer* 26:1261-70, 1970
13. 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
14. WOOD JW, TAMAGAKI H, NERIISHI S, SATO T, SHELDON WF, ARCHER PG, HAMILTON HB: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89:4-14, 1969
15. SAMPSON RJ, KEY CR, BUNCHEER CR, IJIMA S: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki: Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969
16. 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
17. MEISSNER W, WARREN S: Tumors of the thyroid gland. Armed Forces Institute of Pathology, Fasc. No. 4, Second Series, 1969
18. WOOLNER LB, LEMMON ML, BEAHR OH, BLACK BM, KEATING FR: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: A study of 140 cases observed in a 30 year period. *J Clin Endocrinol Metab* 20:89-105, 1960
19. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
20. WOLF B: On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 19:251-3, 1955
21. HALDANE JBS: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 20:309-11, 1956
22. OTAKE M, JABLON S: An approach to data reduction for special multiple classifications by means of a series of binary splits. *J Jap Stat Soc* 2:39-40, 1971 (Abstract)
23. SUGIURA N, OTAKE M: Approximate distribution of the maximum of $C-1 \chi^2$ - statistics (2×2) derived from $2 \times C$ contingency table. Dept of Mathematics, Faculty of Sciences, Hiroshima University, 1972
24. ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M, OKADA H, TOMIYASU T, TSUCHIMOTO T, YAMAMOTO T: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 Oct 1950 - 30 Sep 1966. *Radiat Res* 45:216-33, 1971
25. JABLON S, KATO H: JNII-ABCC Life Span Study. Report 6. Mortality among A-bomb survivors; 1950-70. ABCC TR 10-71

26. JABLON S, TACHIKAWA K, BELSKY JL, STEER A: Cancer in Japanese exposed as children to the atomic bombs, 1950-69, Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 1:927-31, 1971
27. SEGI M, KURIHARA M, MATSUYAMA T: Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1964-65), No. 5. Sendai, Japan, Dept Pub Health, Tohoku Univ School of Med, 1969
28. BELSKY JL, TACHIKAWA K, CIHAK RW, YAMAMOTO T: Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki 1957-70. *JAMA* 219:864-8, 1972
29. WANEBO CK, JOHNSON KG: Lung cancer following atomic radiation. *Am Rev Resp Dis* 98:78-87, 1965
30. WANEBO CK, JOHNSON KG: Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 279:667-71, 1968
31. IBANEZ M, RUSSELL W, ALBORES-SAAVEDTA J, LAMPERTICO P, WHITE E, CLARK R: Thyroid carcinoma: Biologic behavior and mortality. *Cancer* 19:1039-52, 1966
32. SAMPSON RJ, OKA H, KEY CR, BUNCHER CR, IJIMA S: Metastases from occult thyroid carcinoma. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan
33. GHOSE MK, GENUETH SM, ABELLERA RM, FRIEDMAN S, LIDSKY I: Functioning primary thyroid carcinoma and metastases producing hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 33:639-46, 1971
34. ARAKAWA ET: Residual radiation in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 2-62
35. O'GORMAN P, STAFFURTH JS, BALLENTYNE MA: Antibody response to thyroid irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 24:1072-5, 1964