

Hyperparathyroidism among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima, 1986–88

Saeko Fujiwara, M.D.; Haruo Ezaki, M.D.;
Richard Sposto, Ph.D.; Suminori Akiba, M.D.;
Kazuo Neriishi, M.D.; Kazunori Kodama, M.D.;
Kengo Yoshimitsu, M.D.; Yutaka Hosoda, M.D.;
Katsutarō Shimaoka, M.D.

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve as the basis for publication in the open scientific literature, in part or in toto. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Editorial Office, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

広島原爆被爆者における副甲状腺機能亢進症，1986-88年[§]

Hyperparathyroidism among Atomic Bomb Survivors in
Hiroshima, 1986-88

藤原佐枝子¹，江崎治夫²，Richard Sposto³，秋葉澄伯⁴，鍊石和男¹，
児玉和紀¹，吉光研吾⁵，細田 裕⁶，嶋岡勝太郎⁷

¹放影研臨床研究部，³統計部，⁴疫学部；²臨床研究部顧問及び北九州市北九州総合病院医学研究所
所長；⁵北九州国立小倉病院放射線科；⁶放影研臨床研究部顧問；⁷放影研長崎支所長

要 約

広島原爆被爆者及びそのコントロールについて，1986年8月から1988年7月までの2年間の副甲状腺機能亢進症の有病率を調査した。副甲状腺機能亢進症の診断は，持続的な高カルシウム血症及び副甲状腺ホルモン高値に基づき生化学的に診断した。4,675人(男1,527人，女3,148人)のコホートのうち，22例(男3人，女19人)が副甲状腺機能亢進症と診断された。そのうち，8人が手術を受け，6人に副甲状腺腺腫，2人に副甲状腺過形成を認めた。

副甲状腺機能亢進症は，原爆被曝線量が高いほど有病率が高かった(線形モデルで $p < .001$)。モデルから予測した有病率は，被曝線量0 Gyで0.204% (± 0.094)，1 Gyで0.893% (± 0.237)であった。対照の有病率は性，被曝時年齢によって有意の差は認められなかったが，放射線被曝の影響は若年被爆者が大きかった ($p < .01$)。

[§]全文の日本語訳は別に発行する。

Hyperparathyroidism among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima, 1986–88[§]

Saeko Fujiwara, M.D.¹; Haruo Ezaki, M.D.²;
Richard Sposto, Ph.D.³; Suminori Akiba, M.D.⁴;
Kazuo Neriishi, M.D.¹; Kazunori Kodama, M.D.¹;
Kengo Yoshimitsu, M.D.⁵; Yutaka Hosoda, M.D.⁶;
Katsutaro Shimaoka, M.D.⁷

RERF Departments of ¹Clinical Studies, ³Statistics, and ⁴Epidemiology; ²consultant, Department of Clinical Studies, and director, Medical Research Institute, Kitakyushu General Hospital, Kitakyushu-shi; ⁵Department of Radiology, Kokura Hospital, Kitakyushu-shi; ⁶RERF scientific advisor, Department of Clinical Studies; ⁷RERF associate chief of research

Summary

During the two-year period from August 1986 to July 1988, the prevalence of hyperparathyroidism (HPT) was determined among A-bomb survivors and unexposed control subjects in Hiroshima. The diagnosis of HPT was determined biochemically, based upon the presence of consistent hypercalcemia and elevated serum parathyroid hormone levels. Among a population of 4,675 individuals (1,527 males, 3,148 females), primary HPT was diagnosed in 22 (3 males, 19 females). Of these, 8 underwent surgery, of whom 6 had a single parathyroid adenoma and 2 had parathyroid hyperplasia.

HPT was more prevalent among the A-bomb survivors who received higher radiation doses ($p < .001$ for linear trend). The prevalence rates predicted from the model were 0.204% ($\pm 0.094\%$) at 0 Gy and 0.893% ($\pm 0.237\%$) at 1 Gy. The background rate of HPT did not differ significantly by sex or by age at the time of the bombing, although the effect of radiation exposure was greater for individuals exposed at a younger age ($p < .01$).

[§]Full Japanese text will be available separately.

Introduction

Hyperparathyroidism (HPT) has been reported to be induced by radiotherapy of the neck and head, as are thyroid^{1,2} and salivary gland tumors.^{3,4} Parathyroid tumors, possibly induced by radiation therapy, were first reported by Tisell et al⁵ in 1975 on 24 patients with HPT who earlier in life had received radiation therapy to the neck region for various benign conditions. In the same year, Rosen et al⁶ published a case report in which a female had a hyperfunctioning parathyroid adenoma 40 years after radiotherapy of the neck. In the following year, Tisell et al⁷ reported that 14% of 170 surgically confirmed HPT patients had previously received radiotherapy of the neck region for various benign conditions, suggesting that HPT might be a complication after radiotherapy of the neck. Their recent study⁸ of 444 patients who underwent radiotherapy of the neck (radiation dose: 0.4–50.9 Gy) between 1913 and 1951 revealed that the overall incidence of HPT during the period 1975–82 was 14%, with the risk of HPT appearing to be dose-dependent. More recently, HPT induced by radioactive iodine therapy⁹ has been reported.

In autopsied cases among a fixed population of A-bomb survivors, i.e., in RERF's Life Span Study sample, radiation exposure was reported to be associated with parathyroid tumors:¹⁰ 16 persons were diagnosed with parathyroid tumors among 4,136 autopsied subjects. The crude prevalence during the 1961–77 period was 1.34% in the ≥ 0.5 Gy (T65D) dose group and 0.41% in the 0.01–0.49 Gy group, whereas it was 0.18% in the 0 Gy group and among those who were not in Hiroshima at the time of the bombing (ATB). Only 3 of 16 cases had parathyroid tumors with elevated parathyroid hormone levels, and all were A-bomb survivors exposed to doses of 0.28, 0.55, and 0.75 Gy. However, because a substantial proportion of deceased subjects were not necropsied, even during the peak autopsy period of 1961–70, and because those who were autopsied were not necessarily representative of A-bomb survivors, a study of living subjects has long been awaited. Herein we report the prevalence of HPT among participants of the Adult Health Study (AHS) in Hiroshima, a program of biennial medical follow-ups of the A-bomb survivors.

Study Subjects and Methods

Since 1958, the AHS biennial medical examinations have been conducted at the RERF clinics on an original cohort of 20,000 Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors. The prevalence of HPT was studied among Hiroshima AHS participants aged 41 or older during a 2-year period between August 1986 and July 1988. In total, 4,675 subjects (1,527 males, 3,148 females) were screened for serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (Al-p) total protein, albumin, blood urea nitrogen (BUN), and creatinine at the time of their medical examinations. These measurements were analyzed at the RERF laboratory with an autoanalyzer (Model 7050, Hitachi, Tokyo). Those individuals with a serum Ca level exceeding 10.3 mg/100 mL were screened. A cutoff point of 10.3 mg/100 mL for serum Ca was derived from the mean \pm 2 standard deviations (*SD*) in

our laboratory. All of the screened persons underwent repeat tests of serum Ca, P, and Al-p, as well as serum chloride (Cl) and parathyroid hormone (PTH) measurements, hand X rays for the first time, and history taking to exclude other diseases that may manifest hypercalcemia. A diagnosis of HPT was based on two or more elevated serum Ca results (≥ 10.3 mg/100 mL), accompanied by a high serum PTH level (PTH[43-68] > 520 pg/mL) with no evidence of other causes of hypercalcemia.

PTH was measured at Special Reference Laboratories, Inc. (SRL), using a radioimmunoassay kit for middle-region and carboxy terminus of PTH (PTH[43-68] kit, Yamasa Co., Tokyo).¹¹ At SRL, normal PTH(43-68) was considered to range from 160 to 520 pg/mL, which was defined as the mean ± 2 SD for a normal population at SRL. However, some cases were measured with the PTH(46-84) kit (Eiken Co., Tokyo) because the PTH(43-68) kit was not available. The normal range of PTH(46-84) was under 0.5 ng/mL. The PTH(46-84) kit is as effective as the PTH(43-68) kit in the detection of excessive secretion of PTH.

Subjects diagnosed as having HPT were requested to undergo ultrasonography (U-sonic Model RT2000, Yokogawa Co., Tokyo) and thallium-technetium (Tl-Tc) subtraction scanning (Model ZNC 3700, Siemens Co., Des Plaines) to confirm the presence of a parathyroid tumor.

The analysis of a radiation effect was based on a subcohort of 3,948 individuals (1,225 males and 2,723 females) after excluding individuals without DS86 dose estimates and those who were not in the city ATB.

Dosimetry

Estimates of dose were based on the DS86 dosimetry system developed in 1986, which gives estimates of tissue kerma in air at the survivor's location, corrected for shielding by buildings or terrain. The estimated dose to the thyroid was used in this report, because the dose for the parathyroid glands was considered to be about the same as that for the thyroid gland.

Statistical methods

The prevalence rate (%) of HPT was modeled using a linear function of dose, the simplest of which was:

$$\text{Prevalence rate (\%)} = A + B \times \text{dose} \quad , \quad (1)$$

where A is the prevalence in individuals not exposed to A-bomb radiation, and B is the increase in prevalence per unit increase in dose.

More precisely, if X is an indicator of HPT ($X = 1$) or no HPT ($X = 0$), then X is distributed as a Bernoulli variable with parameter $P/100$. Likelihood ratio tests and maximum likelihood estimates are based on the Bernoulli likelihood.¹²

Results

Among the 4,675 subjects (1,527 males and 3,148 females), 49 cases (13 males, 36 females) were found to have hypercalcemia at the initial screening. Of these 49 individuals, 3 who had been receiving hemodialysis due to chronic renal failure showed hypercalcemia accompanied by elevated serum phosphorus, BUN, and creatinine. These individuals were excluded from further examination because they were diagnosed as having tertiary HPT. Four persons with thyroid doses of 0.15 Gy, 3.44 Gy, 4.62 Gy, and "unknown" refused repeat examinations.

Upon repeat biochemical examination, 22 cases (3 males, 19 females) consistently showed elevated serum Ca and PTH and were diagnosed as having HPT.

Among the total of 4,675 subjects, 9 individuals had received previous radiotherapy of the neck. However, they did not have HPT.

Radiation effects

Table 1 shows the number of HPT cases within the age at the time of the bombing (ATB), sex, and dose categories among 3,948 cases in the subcohort having DS86 dose estimates. Of the 22 cases with HPT, 19 cases with DS86 dose estimates were used for the analysis of a radiation effect. In a likelihood ratio test of the effect of radiation exposure on the prevalence of HPT based on the model in equation (1), the linear dose effect was significant ($\chi_1^2 = 12.5$, $p < .001$). The estimates (standard errors) of the parameters were $A = 0.204$ (0.094) and $B = 0.689$ (0.256). Figure 1 and Table 2 show the observed prevalence rates within four dose categories and the predicted prevalence rates obtained from this simple model. One can see that the linear relationship between dose and prevalence rate describes the data well.

Three individuals with DS86 dosimetry refused further tests after having elevated serum Ca on initial screening and were classified as not having HPT. Two of the three had DS86 doses greater than 3 Gy, which could result in an underestimate of the parameter B above. However, the slope estimate B would increase only to 0.849 if the two high-dose cases were diagnosed as HPT, which is within the precision bounds of the estimate above.

Neither age nor sex were significant modifiers of the background prevalence rate. The effect of radiation was significant even if sex and age were included as modifiers of the background rate. Sex was not a significant modifier of the dose response. However, the slope of the dose response did differ significantly depending on age, which in this prevalence study differs by a constant from age ATB. The model,

$$\text{Prevalence rate (\%)} = A + B[e^{C(\text{age ATB})}] \text{dose} \quad ,$$

gives estimates $A = 0.207$ (0.091), $B = 2.60$ (1.37), and $C = -0.088$ (0.044). The parameter C was significant, with $\chi_1^2 = 6.76$ ($p < .01$). This model implies, for

Table 1. Observed prevalence of hyperparathyroidism (HPT) by thyroid dose, sex, and age at the time of the bombing (ATB)
(3,948 cases with DS86 dose estimates)

Thyroid dose (Gy)		Total			Male			Female		
		All	ATB < 20	ATB ≥ 20	All	ATB < 20	ATB ≥ 20	All	ATB < 20	ATB ≥ 20
Total	Obs no. HPT	19	12	7	3	2	1	16	10	6
	Avg dose	0.40	0.46	0.35	0.44	0.51	0.33	0.38	0.43	0.35
	Avg age ATB	21.8	12.2	30.6	19.8	12.2	32.1	22.6	12.1	30.1
	No. examined	3948	1890	2058	1225	754	471	2723	1136	1587
0.00–0.009	Obs no. HPT	3	1	2	–	–	–	3	1	2
	Avg dose	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Avg age ATB	21.8	12.2	30.8	20.3	12.1	32.4	22.5	12.2	30.2
	No. examined	1583	762	821	505	302	203	1078	460	618
0.01–0.499	Obs no. HPT	4	3	1	1	–	1	3	3	–
	Avg dose	0.20	0.19	0.20	0.20	0.19	0.21	0.19	0.19	0.20
	Avg age ATB	22.8	12.5	30.7	21.0	12.8	32.3	23.5	12.4	30.3
	No. examined	1353	589	764	379	218	161	974	371	603
0.50–0.999	Obs no. HPT	5	4	1	1	1	0	4	3	1
	Avg dose	0.72	0.71	0.72	0.71	0.71	0.72	0.71	0.71	0.72
	Avg age ATB	21.1	12.1	29.6	19.2	12.2	30.8	21.9	12.1	29.3
	No. examined	514	251	263	158	98	60	356	153	203
≥ 1.0	Obs no. HPT	7	4	3	1	1	–	6	3	3
	Avg dose	1.90	2.00	1.76	1.91	2.00	1.67	1.89	2.00	1.79
	Avg age ATB	19.4	11.5	30.4	16.6	11.4	31.7	21.1	11.5	30.0
	No. examined	498	288	210	183	136	47	315	152	163

5

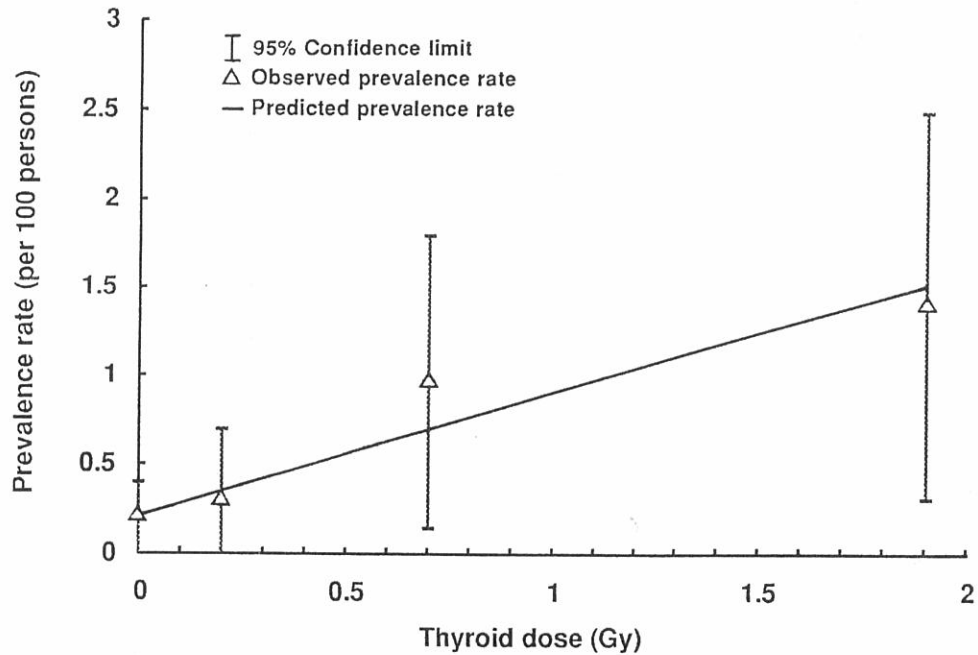


Figure 1. Observed and predicted prevalence rates.

Table 2. Observed and predicted prevalence and prevalence rate of hyperparathyroidism by thyroid dose

Thyroid dose (Gy)		Number evaluated	Observed			Predicted		
Group	Average		Cases	Rate	SE	Cases	Rate	SE
0.001-0.009	0.0002	1583	3	0.190	0.109	3.24	0.204	0.0943
0.01-0.499	0.1988	1353	4	0.296	0.148	4.61	0.341	0.0884
0.50-0.999	0.7187	514	5	0.973	0.433	3.59	0.699	0.172
≥ 1.00	1.9024	498	7	1.406	0.528	7.54	1.515	0.460

The prevalence rate per 100 persons and its standard error (SE) are derived from the model: prevalence rate (%) = $0.204 + 0.689 \times \text{dose}$.

example, that the group of individuals who were exposed in infancy and who are now in their forties display about a 2.5% increase in prevalence of HPT per 1 Gy exposure, whereas those exposed in their twenties, who are now in their sixties, show a less than 0.5% prevalence increase per 1 Gy exposure.

HPT was reported to be more common in postmenopausal women.¹³ One analysis was performed to test whether women had a higher prevalence of HPT after menopause. Age at examination was divided to approximate menopausal status: premenopausal (less than 45 years), perimenopausal (between 45 and 55 years), and postmenopausal (more than 55 years). However, the test of difference in prevalence rate was not significant whether or not age was included as a modifier of the dose response.

Laboratory data and clinical symptoms

The range of serum Ca levels for 22 HPT cases was 10.3 to 11.8 mg/100 mL at the time of the screening examination (Table 3). Eleven patients (50%) showed a low level of serum P (≤ 2.9 mg/100 mL), whereas 9 patients (41%) showed a high level of serum Al-p (≥ 255 IU/L). Of the 20 patients for whom serum Cl was measured, 17 (85%) were found to have levels in the high-normal range (≥ 107 mg/100 mL). Among the 19 cases who had undergone X-ray examinations of the hands, 6 patients with osteoporosis and 2 patients with subperiosteal resorption were found. Parathyroid masses were found in 11 out of 20 patients who preoperatively underwent ultrasonography of the neck or Tl-Tc subtraction scanning.

Urolithiasis occurred in 2 males and in 1 female. Psychological symptoms such as depression were present in 2 females. General fatigue and/or headache were noted in 12 cases. Eight cases were asymptomatic.

None of the 22 patients with HPT had a history of radiation therapy in the past.

Pathological type of parathyroid tumors

The patients with HPT who had symptoms such as renal stones, bone disorders, or depression were offered parathyroidectomy. Of 8 patients who underwent surgery, 6 had a single parathyroid adenoma and 2 had parathyroid hyperplasia. The distribution of the HPT cases by radiation dose and pathological type is shown in Table 4. Hyperplasia of the parathyroid glands was found in 2 patients exposed to 1 Gy or more.

Associated thyroid diseases

In our total of 22 patients with HPT, 2 had thyroid cancer (papillary adenocarcinoma), 1 of whom also had a thyroid adenoma. The thyroid doses of the 2 patients were 2.097 Gy and 0.951 Gy. Chronic thyroiditis and goiter were found in 2 cases each. Two patients had undergone thyroidectomy for carcinoma before our detection of HPT (one case each in the 0 Gy and dose-unknown groups).

Discussion

This study shows that in a cohort of A-bomb survivors from Hiroshima, the prevalence of HPT is related to the level of radiation exposure. The prevalence data were described well by a linear model, which predicted an increase of 0.689% in prevalence from a background rate of 0.204% for each 1-Gy increase in dose. Sex did not significantly modify either the background or the slope of the dose-response function. Age did not significantly modify the background, although the effect of radiation was less for individuals exposed at an older age. The reader should note that because of the small number of HPT cases, it was difficult in this data set to detect effects of variables such as age ATB and sex or to guarantee that the response-modifying effect of age ATB was not due to confounding by other variables.

Table 3. List of primary hyperparathyroidism cases, Hiroshima (August 1986–July 1988)

Master file no.	Sex	Age ATE	Age ATB	DS86 (Gy)		Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Al-p (IU/L)	PTH(46-84) (N < 0.5 ng/mL)	PTH(43-68) (N 160–520 pg/mL)	Cl (mg/dL)	Para-thyroid mass	Bone		Renal stone	Parathyroid	Thyroid	
				Total	Thyroid								Os	Sub				
1)		F	49	7	0	0	10.7	2.6	258	1.7	1500	109	+	-	-	-	Adenoma	
2)		F	65	24	0	0	11.8	2.9	216	0.4(0.9)**			-	-	-	-	Adenoma	P/S Cancer
3)		F	89	47	0	0	10.5	2.9	270	2.7	3700	108	+	-	-	-		
4)		M	70	28	0.014	0.012	11.4	2.7	203	0.7	1300	110	-	-	-	-		
5)		F	61	19	0.136	0.116	10.4	3.3	178	2.2	2600	107	+	-	-	-		
6)		F	55	13	0.213	0.164	11.0	3.0	488	0.7		107	+	+	+	-	Adenoma	Thyroiditis
7)		F	61	19	0.546	0.433	10.4	3.6	200	0.9	580	107	-	-	-	-		
8)		F	57	14	0.593	0.567	10.3	3.5	227	1.1	1500	110	+	-	-	-		
9)		F	68	26	0.937	0.781	11.1	2.3	354	0.7		107	+	+	-	-	Adenoma	
10)		F	57	15	1.079	0.882	10.4	3.4	219	0.6		105				-		
11)		M	46	3	1.109	0.951	10.9	2.8	285	0.6		107	+	-	-	+	Adenoma	Cancer + Adenoma
12)		F	47	5	1.222	0.943	11.7	2.7	429	0.7						-		
13)		F	45	3	1.235	1.208	11.3	2.5	119	0.6	5400	108	+	-	-	-		
14)		F	63	21	1.285	1.260	10.7	2.6	427	0.5	640	108	-	+	-	+		
15)		F	71	29	1.512	1.275	10.4	3.2	188	0.6	1400	112	+	-	-	-		Goiter
16)		F	45	3	2.298	2.097	11.2	4.0	223	0.2(0.8)**		106	+	-	-	-	Hyperplasia	Cancer
17)		F	55	13	3.023	2.226	10.8	2.5	283	0.6	1600	109	-	+	+	-	Adenoma	Thyroiditis
18)		F	62	20	3.626	2.579	10.4	3.1	219	0.8	810	106	-	-	-	-		Goiter
19)		M	43	1	4.911	4.185	10.4	1.9	423	0.2(0.6)**	1200	107	+	+	-	+	Hyperplasia	
20)		F	54	12	UNA*	UNA	10.4	3.5	251	0.7	720	109	-			-		P/S Cancer
21)		F	60	19	UNA†	UNA	10.7	3.2	211	0.7	760	108	-	+	-	-		
22)		F	58	15	UNK	UNK	10.6	3.3	171	0.4	900	107	-	-	-	-		

ATE: at the time of examination; ATB: at the time of the bomb, Ca: calcium; P: phosphorus; Al-p: alkaline phosphatase; PTH: parathyroid hormone; N: normal, Cl: chloride; Os: osteoporosis; Sub: subperiosteal resorption; P/S: postoperative status; UNA: unavailable dose; UNK: unknown dose.

* Tentative dose estimated in 1965 (T65D) = 313 rad. ** Values within parentheses are from reexaminations.

† T65D = 97 rad.

∞

Table 4. Pathological findings of parathyroid gland

Radiation dose (thyroid, Gy)	Adenoma		Hyperplasia	
	Male	Female	Male	Female
0.00-0.009		2		
0.01-0.499		1		
0.50-0.999	1	1		
≥1		1	1	1
Total	1	5	1	1

The diagnosis for HPT in this study was based on the demonstration of hypercalcemia accompanied by elevated serum PTH. Therefore, we may have missed patients with HPT who happened to have normal calcium levels by chance at the time of the screening examination or who had hypercalcemia but normal PTH concentrations. However, we considered that our diagnostic criterion was realistic and reliable for a population-based survey.

Tisell et al⁸ reported that the incidence of HPT after radiotherapy for tuberculosis cervical adenitis during a 7-year follow-up period was 17.6% (3/17) in males and 34.3% (12/35) in females at an absorbed parathyroid dose of 14 Gy or more, 6.8% (10/146) in males and 15.4% (38/246) in females at a dose of less than 14 Gy, and 3.2% (2/63) in males and 9.9% (7/71) in females at a dose below 2.99 Gy. Direct comparison of their results with ours is difficult because theirs was an incidence study rather than a prevalence study, and their radiation exposures were much higher and were administered over a period of time. However, they did report a significant radiation effect, with a larger effect in younger individuals, which agrees with our results. They also reported a significantly higher incidence of HPT among females, which we were unable to demonstrate.

Thirty to 50% of primary HPT cases are reported to be associated with thyroid diseases,¹⁴ and many papers have indicated that as many as 5% to 11% of patients with HPT had thyroid cancer simultaneously.¹⁵⁻¹⁷ Hedman et al¹⁸ found thyroid disorders in 49% of HPT cases who had not received radiotherapy and in 83% who had. They showed that thyroid cancer occurred 9 times more frequently in the HPT cases who had received radiotherapy (with radiation doses ranging from 0.2-33 Gy). According to the report of Parker et al¹⁹ on the RERF population, the thyroid cancer incidence rates in women exposed to 1-1.9 Gy and 2 Gy or more were 1.9 and 2.0 per 10,000 person-years, respectively. In the present study, 2 of the 16 cases of HPT who received a thyroid dose of 0.001 Gy or more also had thyroid cancer. From this, we concluded that the rate of complication of thyroid cancer in HPT cases is high.

Hedman et al¹⁸ reported no difference in pathological types between HPT with and without radiotherapy. They described the occurrence of parathyroid adenomas in 88.5% and chief-cell hyperplasia in 11.5% of 148 cases of radiation-

associated HPT. They reported no water-clear-cell hyperplasia or cancer in the radiation-associated HPT cases. Katz and Braunstein²⁰ likewise found no difference in the ratio of adenomas to hyperplasia in the presence of a history of radiotherapy. Our results were similar; however, the diagnosis of pathological lesions in the parathyroids was surgically confirmed in only 8 HPT patients. There are a few reports^{9,21,22} on the occurrence of parathyroid carcinoma after neck irradiation. However, there had been no evidence of an association of radiation exposure with parathyroid cancer in our studies to date.

In regard to the frequency of HPT in a general population, prevalence rates of 1.03% in women 50–63 years of age²³ and 1.5% in 1,129 individuals 60 years of age and older²⁴ were observed in Sweden. In a population-based study in the state of Minnesota in the United States, an average annual incidence of 51.1 ± 9.6 cases per 100,000 was found, and 188 cases per 100,000 were observed among women 60 years of age and over.²⁵ The frequency of HPT among the Japanese was reported by Fujimoto and Fukumitsu²⁶ to be 1 HPT case in 5,000 screened serum specimens. In another study, a prevalence of 42 per 100,000 outpatients was observed at the Toranomon Hospital in Tokyo.²⁷ Neither Japanese report, however, employed a fixed cohort nor was an age-specific prevalence rate available from either study. In RERF's AHS cohort, the HPT prevalence rate among the 0 Gy group is 2.04 per 1,000 persons over 40 years of age, indicating that the true prevalence rate of HPT in a general Japanese population may be higher than previously reported.

The latent period from radiotherapy to diagnosis of HPT was 35–45 years on the average.^{8,18} The present study showed that a high risk for HPT continued up to 40 years after A-bomb radiation exposure.

A prevalence study is now under way among the A-bomb survivors in Nagasaki, and continued follow-up in both cities will be required to elucidate any trends in prevalence over time.

References

1. Block MA, Miller MJ, Horn RC Jr: Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck in adults. *Am J Surg* 118:764–9, 1969
2. Favus MJ, Schneider AV, Stachura ME, Arnold JE, Ryo UY, Pinsky SM, Colman M, Arnold MJ, Froman LA: Thyroid malignancy occurring as a late consequence of head and neck irradiation; evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med* 294:1019–25, 1976
3. Ju DMC: Salivary gland tumors occurring after radiation of the head and neck area. *Am J Surg* 116:518–23, 1968
4. Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG: Radiation-induced head and neck tumors. *Lancet* 1:277–9, 1974

5. Tisell LE, Carlsson S, Lindberg S, Ragnhult I: Kan stralterapi inducera hyperparathyroidism? Svensk Kirurgi 32:83, 1975
6. Rosen IB, Strawbridge HG, Bain J: A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. Cancer 36:1111-4, 1975
7. Tisell LE, Carlsson S, Lindberg S, Ragnhult I: Autonomous hyperparathyroidism: A possible late complication of neck radiotherapy. Acta Chir Scand 143:367-73, 1976
8. Tisell LE, Carlsson S, Fjalling M, Hansson G, Lindberg S, Lundberg LM, Oden A: Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. Risk factors. Cancer 56:1529-33, 1985
9. Christman TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJG, Cowie AGA: Hyperparathyroidism after neck irradiation. Br J Surg 75:873-4, 1988
10. Takeichi N, Fujikura T, Nishida T, Wakabayashi T, Yamamoto T, Ezaki H, Nishida M, Tahara E, Yotsumoto I, Matsuura H, Ito T: Parathyroid gland tumors in A-bomb survivors; Autopsy cases, Hiroshima. Preliminary report. J Hiroshima Med Assoc 37:439-41, 1984
11. Fukase M, Fujita T, Matsumoto T, Ogata E, Iijima T, Takezawa J, Saito K, Ishige H, Fujimoto M: Clinical studies using a highly sensitive radioimmunoassay for mid-region and carboxy terminus of parathyroid hormone in normal, hypo- and hypercalcemic status. Folia Endocrinol Jpn 65:807-27, 1989
12. Cox DR, Hinkley DV: *Theoretical Statistics*. London, New York, Chapman and Hall, 1974. pp 12-13 and 59
13. Muller H: Sex, age, and hyperparathyroidism. Lancet 1:449-50, 1969
14. Nishiyama RH, Farhi D, Thompson NW: Radiation exposure and the simultaneous occurrence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules. Surg Clin North Am 59:65-75, 1979
15. Ellenberg AH, Goldman L, Gordon GS, Lindsay S: Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. Surgery 51:708-17, 1962
16. Laing VO, Frame B, Block MA: Associated hyperparathyroidism and thyroid lesions. Arch Surg 98:709-12, 1969
17. LiVolsi VA, Feind CR: Parathyroid adenoma and nonmedullary thyroid carcinoma. Cancer 38:1391-3, 1976
18. Hedman I, Hansson G, Lundberg LM, Tisell LE: A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients. World J Surg 8:96-105, 1984
19. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto S, Keehn RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. Ann Intern Med 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
20. Katz A, Braunstein GD: Clinical, biochemical, and pathologic features of radiation-associated hyperparathyroidism. Arch Intern Med 143:79-82, 1983

21. Tisell LE, Hansson G, Lindberg S, Ragnhult I: Hyperparathyroidism in persons treated with X-rays for tuberculous cervical adenitis. *Cancer* 40:846-54, 1977
22. Ireland JP, Fleming SJ, Levison DA, Cattell WR, Baker LRI: Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 38:1114-8, 1985
23. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B: Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 200:131-7, 1976
24. Tibblin S, Pålsson N, Rydberg J: Hyperparathyroidism in the elderly. *Ann Surg* 197:135-8, 1983
25. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA: Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 302:189-93, 1980
26. Fujimoto Y, Fukumitu M: Primary hyperparathyroidism. In *Practical Aspects of Hyperparathyroidism*. Ed by Y. Fujimoto and M. Fukumitu. Tokyo, Chugai-Igaku Co., 1976. p 112
27. Shishiba R, Ozawa Y, Shimizu T, Nakayama T, Nakazawa H: 44 cases with hyperparathyroidism discovered by screening calcium measurement (abstract). *Folia Endocrinol Jpn* 57:1446, 1981

広島 の 原 爆 被 爆 者 に お け る 副 甲 状 腺 機 能 亢 進 症,
1986-88 年

Hyperparathyroidism among Atomic Bomb Survivors
in Hiroshima, 1986-88

藤原佐枝子, 江崎治夫, Richard Sposto, 秋葉澄伯, 鍊石和男, 児玉和紀,
吉光研吾, 細田 裕, 嶋岡勝太郎

放影研業績報告書シリーズ
RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部又は全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり、参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書の入手を希望される場合は、〒732 広島市南区比治山公園5-2放影研出版・資料センターあてにお申し込み下さい。

放射線影響研究所（元 ABCC）は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両国政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

広島の実爆被爆者における副甲状腺機能亢進症、 1986-88年[§]

Hyperparathyroidism among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima, 1986-88

藤原佐枝子¹, 江崎治夫², Richard Sposto³, 秋葉澄伯⁴, 鎌石和男¹,
児玉和紀¹, 吉光研吾⁵, 細田 裕⁶, 嶋岡勝太郎⁷

¹放影研臨床研究部, ³統計部, ⁴疫学部; ²放影研臨床研究部顧問・北九州総合病院医学研究所所長;
⁵北九州市国立小倉病院放射線科; ⁶放影研臨床研究部参与, ⁷放影研長崎研究所支所長

要 約

広島の実爆被爆者及びその非被爆コントロールについて、1986年8月から1988年7月までの2年間の副甲状腺機能亢進症の有病率を調査した。副甲状腺機能亢進症の診断は、持続的な高カルシウム血症及び血清副甲状腺ホルモン高値に基づき生化学的に診断した。4,675人(男1,527人, 女3,148人)のコホートのうち、22例(男3人, 女19人)が原発性副甲状腺機能亢進症と診断された。そのうち、8人が手術を受け、6人に副甲状腺腺腫、2人に副甲状腺過形成を認めた。

副甲状腺機能亢進症は、原爆被曝線量が高いほど有病率が高かった(線形モデルで $p < .001$)。モデルから予測した有病率は、被曝線量0 Gyで0.204% ($\pm 0.094\%$)、1 Gyで0.893% ($\pm 0.237\%$)であった。対照の副甲状腺機能亢進症有病率は、性別、被曝時年齢によって、有意な差は認められなかったが、放射線被曝の影響は若年被爆者ほど大きかった($p < .01$)。

[§]本報告の英語版は別に発行した。

緒 言

副甲状腺機能亢進症 (HPT) は、甲状腺腫瘍^{1,2} 及び唾液腺腫瘍^{3,4} と同様に頸部放射線治療によって誘発されることが報告されている。Tisell ら⁵ は、様々な良性疾患の治療のために若年で頸部放射線を受けたことのある24人のHPT患者に、放射線治療によって誘発されたと考えられる副甲状腺腫瘍を認めたことを1975年に初めて報告した。同年、Rosen ら⁶ は頸部放射線治療後40年を経て、機能亢進を伴う副甲状腺腫瘍を発症した女性の症例を報告した。翌年、Tisell ら⁷ は外科的に確認された170人のHPT患者の14%が様々な良性疾患の治療に頸部放射線治療を以前受けていたことを報告し、HPTが頸部放射線治療後に発症した合併症と考えられることを示唆した。Tisell らの最近の調査⁸ によると、1913~1951年に頸部放射線照射(放射線量 0.4~50.9 Gy)を受けた444人の患者の1975~1982年のHPTの発症率は全体として14%で、HPTリスクは線量依存性を示すと考えられた。最近に至って、放射性ヨウ素治療⁹ によって誘発されたHPTが報告されている。

原爆被爆者の固定集団である放影研寿命調査集団における剖検例では、放射線被曝と副甲状腺腫瘍とは関係があることが報告された。¹⁰ 剖検4,136例のうち16人が副甲状腺腫瘍と診断された。1961~1977年の粗有病率は、被曝線量(T65D)が0.5 Gy以上の線量群で1.34%、0.01~0.49 Gy群で0.41%、一方0 Gy群及び原爆時広島市内不在者群では0.18%であった。副甲状腺ホルモン高値を伴う副甲状腺腫瘍が認められたのは16人のうちわずか3人で、3人ともそれぞれ0.28、0.55、0.75 Gyの線量に被曝した被爆者であった。しかし、剖検が最も高率に行われた1961~1971年でさえも死亡者の一部について剖検が行われたにすぎず、また剖検例が必ずしも被爆者を代表するものではなかったため、生存対象者についての調査は長い間望まれていた。本報告では、原爆被爆者に対する2年に1回の医学的追跡調査プログラムである広島の成人健康調査(AHS)集団におけるHPT有病率について報告する。

対象及び方法

放影研のAHSでは1958年以来、設定当初広島、長崎の原爆被爆者2万人のコーホートで構成されていた集団に対し、2年に1回の検診を行ってきた。広島の41歳以上のAHS対象者につき1986年8月から1988年7月までの2年間におけるHPT有病率を調査した。検診時に合計4,675人(男性1,527人、女性3,148人)の血清

カルシウム (Ca), リン (P), アルカリフォスファターゼ (Al-p), 総蛋白質, アルブミン, 血液尿素窒素 (BUN), クレアチンのスクリーニング検査を行った。これらの測定は放影研の研究室で自動分析器 (日立: Model 7050) を用いて分析され, 血清カルシウム値が $10.3 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ を超えた者を調査した。この限界値 $10.3 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ は当所における測定の平均値 ± 2 標準偏差 (SD) から求めた。高値を示した全員に対し血清カルシウム, リン, アルカリフォスファターゼの再検査を行うとともに血清クロル (Cl) と副甲状腺ホルモン (PTH) の測定, 並びに手の X線検査を実施し, また, 高カルシウム血症を示す他の疾患を除外するため問診を行った。PTH の増加 (PTH [43 - 68] $> 520 \text{ pg}/\text{mL}$) を伴う血清カルシウム高値 ($\geq 10.3 \text{ mg}/100 \text{ mL}$) を 2 回以上示し, 他に高カルシウム血症の原因となる疾患のない症例を HPT と診断した。

PTH は Special Reference 研究所 (SRL) で, PTH 中間部, C 末端のラジオイムノアッセイキット (ヤマサ PTH [43 - 68] キット) を用いて測定した。¹¹ SRL では PTH (43 - 68) キットの基準値は $160 \sim 520 \text{ pg}/\text{mL}$ であり, これは SRL の標準集団の平均値 ± 2 SD に基づくものである。しかし, PTH (43 - 68) キットが入手できなかったため, PTH (46 - 84) キット (栄研) を用いて測定した症例も若干ある。PTH (46 - 84) の正常範囲は $0.5 \text{ ng}/\text{mL}$ 以下であった。PTH (46 - 84) キットは PTH の過剰分泌を検出する上で, PTH (43 - 68) キット同様に有効である。

HPT と診断された対象者について副甲状腺腫瘍の発症を確認するため, 超音波検査 (横河, U-sonic モデル RT2000) 及びタリウム・テクネチウム (Tl-Tc) サブトラクションスキニング (シーメンス, モデル ZNC3700) を行った。

放射線影響の解析は, DS86 線量推定値が未計算の者と, 原爆時に市内にいなかった者を除外した 3,948 人 (男性 1,255 人, 女性 2,723 人) のサブコーホートに対して行った。

線量測定

被曝線量推定値は, 1986 年に設定された DS86 線量推定方式に基づいており, これは建造物や地形による遮蔽を補正した各被爆者の被曝位置での空中組織カーマ推定値を計算するものである。本報では, 副甲状腺と甲状腺の被曝線量はほぼ同じ

と考え、甲状腺推定線量を用いた。

統計的方法

HPT有病率(%)を線量線形関数を用いてモデル化した。最も簡単な式は、

$$\text{有病率 (\%)} = A + B \times \text{線量} \quad (1)$$

ここで A は非被爆対象者の有病率を、 B は線量が1Gy増加することの有病率の上昇を表す。

更に厳密に言えば、 X をHPTあり($X=1$)またはHPTなし($X=0$)の指標とすると、 X はパラメータ $P/100$ のベルヌイ変数分布を示す。尤度比テスト及び最尤推定値はベルヌイ尤度に基づく。¹²

結 果

4,675人の対象者のうち(男性1,527人, 女性3,148人), 最初のスクリーニング調査で49例(男性13人, 女性36人)に高カルシウム血症が認められた。この49人のうち慢性腎不全のため腎臓透析を受けていた3人に血清リン, BUN及びクレアチンの増加を伴った高カルシウム血症を認め, 三次性HPTと診断され, その後の調査から除外した。甲状腺線量がそれぞれ0.15 Gy, 3.44 Gy, 4.62 Gy, 「不明」であった4人は再検査に応じなかった。

再度の生化学検査で, 22例(男性3人, 女性19人)が持続的な血清カルシウム及びPTHの高値を示し, HPTと診断された。

合計4,675人の対象者のうち, 9人は過去に頸部放射線治療を受けていたが, HPTは認められなかった。

放射線影響

表1は, DS86線量推定値の計算されているサブコーホート3,948例中の, 原爆時年齢, 性別, 線量別のHPT症例数を示した。HPT22例のうち, DS86線量推定値のある19例を放射線影響の解析に利用した。式(1)に示したモデルに基づくHPT有病率に対する放射線被曝影響の尤度比テストでは, 線形線量効果は有意であった

表1. 副甲状腺機能亢進症(HPT)の観察有病率, 甲状腺線量別, 性別, 原爆時年齢別(DS86推定線量が計算されている3,948例)

甲状腺線量 (Gy)		合計			男性			女性		
		全年齢	<20歳*	≥20歳	全年齢	<20歳	≥20歳	全年齢	<20歳	≥20歳
合計	HPTの観察数	19	12	7	3	2	1	16	10	6
	平均線量	0.40	0.46	0.35	0.44	0.51	0.33	0.38	0.43	0.35
	原爆時平均年齢	21.8	12.2	30.6	19.8	12.2	32.1	22.6	12.1	30.1
	受診者数	3948	1890	2058	1225	754	471	2723	1136	1587
0.00-0.009	HPTの観察数	3	1	2	-	-	-	3	1	2
	平均線量	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	原爆時平均年齢	21.8	12.2	30.8	20.3	12.1	32.4	22.5	12.2	30.2
	受診者数	1583	762	821	505	302	203	1078	460	618
0.01-0.499	HPTの観察数	4	3	1	1	-	1	3	3	-
	平均線量	0.20	0.19	0.20	0.20	0.19	0.21	0.19	0.19	0.20
	原爆時平均年齢	22.8	12.5	30.7	21.0	12.8	32.3	23.5	12.4	30.3
	受診者数	1353	589	764	379	218	161	974	371	603
0.50-0.999	HPTの観察数	5	4	1	1	1	0	4	3	1
	平均線量	0.72	0.71	0.72	0.71	0.71	0.72	0.71	0.71	0.72
	原爆時平均年齢	21.1	12.1	29.6	19.2	12.2	30.8	21.9	12.1	29.3
	受診者数	514	251	263	158	98	60	356	153	203
≥1.0	HPTの観察数	7	4	3	1	1	-	6	3	3
	平均線量	1.90	2.00	1.76	1.91	2.00	1.67	1.89	2.00	1.79
	原爆時平均年齢	19.4	11.5	30.4	16.6	11.4	31.7	21.1	11.5	30.0
	受診者数	498	288	210	183	136	47	315	152	163

*原爆時年齢

($\chi^2 = 12.5, p < .001$). パラメータの推定値(標準誤差)は $A = 0.204 (0.094)$ 及び $B = 0.689 (0.256)$ であった. 図1及び表2には, 四つの線量群における観察有病率と, この簡単なモデルから求めた期待有病率を示した. このデータでは, 線量と有病率との間に線形関係がみられる.

DS86線量推定値が計算されている3人は最初のスクリーニング調査で血清Ca高値を示したが, その後の検査に応じなかったため, HPTと診断しなかった. 3人のうち2人はDS86推定値が3 Gy以上であったので, 上記の推定パラメータBは

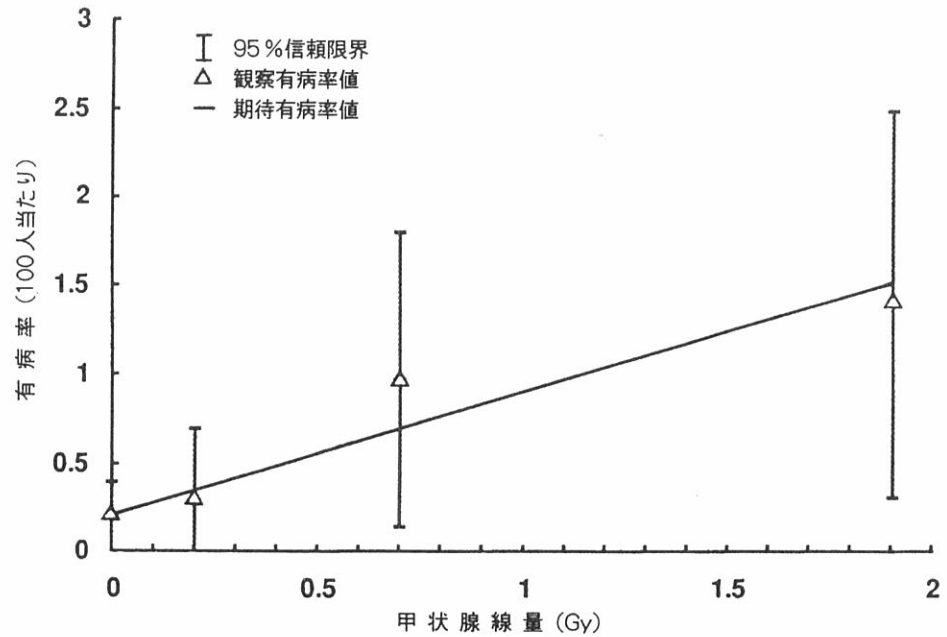


図1. 観察有病率及び期待有病率

表2. 甲状腺線量別の副甲状腺機能亢進症の観察有病率及び期待有病率

甲状腺線量 (Gy)		対象者数	観察値			期待値		
区分	平均		例数	有病率	SE	例数	有病率	SE
0.001-0.009	0.0002	1583	3	0.190	0.109	3.24	0.204	0.0943
0.01-0.499	0.1988	1353	4	0.296	0.148	4.61	0.341	0.0884
0.50-0.999	0.7187	514	5	0.973	0.433	3.59	0.699	0.172
≥1.00	1.9024	498	7	1.406	0.528	7.54	1.515	0.460

100人当たりの有病率と標準誤差(SE)は次のモデルから求めた. 有病率(%) = $0.204 + 0.689 \times \text{線量}$

過小評価であるかもしれない。しかし、高線量の2例をHPTと診断した場合、勾配推定値 B は0.849に上昇するにすぎず、これは前記推定値の精度範囲内にある。

年齢、性別共にバックグラウンドの有病率の有意な修飾因子ではなかったが、性、年齢を修飾因子として含めた場合でも、放射線影響は有意であった。性は線量反応の有意な修飾因子ではなかったが、線量反応の勾配は年齢によって有意差があり、今回の有病率調査においては原爆時年齢による差は定数である。

$$\text{有病率}(\%) = A + B [e^{C(\text{原爆時年齢})}] \text{線量}$$

このモデルでは推定値はそれぞれ $A = 0.207 (0.091)$, $B = 2.60 (1.37)$, $C = -0.088 (0.044)$ となる。パラメータ C は $\chi^2_1 = 6.76 (p < .01)$ で有意であった。このモデルが意味するのは、例えば幼児期に被爆して現在40歳代の集団では、被曝線量1Gy当たりHPT有病率が約2.5%上昇し、一方20歳代で被爆し、現在60歳代の集団ではその上昇は0.5%以下であるということである。

HPTは閉経後の女性に多発することが報告されている。¹³ 閉経後のHPT有病率が高くなるか否かを調べる解析を行った。閉経の状態を示すため検査時年齢を以下のように区分した：閉経前(45歳以下)、閉経前後(45~55歳)、閉経後(55歳以上)。しかし、線量反応の修飾因子として年齢を含めるか否かにかかわらず、有病率の差異の検定は有意ではない。

検査データ及び臨床症状

HPT22例の血清Ca値の範囲は、スクリーニング検査時で10.3~11.8 mg/100 mLであった(表3)。11人(50%)が血清P低値(2.9 mg/100 mL以下)を示す一方、9人(41%)が血清Al-p高値(255 IU/L以上)を示した。血清Cl測定を行った20人のうち、17人(85%)は正常範囲内の高域(107 mg/100 mL以上)の値を示した。手のX線検査を受けた19人のうち6人に骨粗鬆症、2人に骨膜下吸収像を認めた。手術前に頸部の超音波あるいはTl-Tcサブトラクションスキニングで副甲状腺腫瘍が認められたのは、被検者20人中11人であった。

尿路結石が男性2人、女性1人、うつ病などの精神障害が女性2人に認められ、全身倦怠感、頭痛を訴えたのは12人、無症状の人が8人であった。

22人のHPT患者の中に過去に放射線治療歴のある者はいなかった。

副甲状腺腫瘍の病理学的型

尿路結石、骨障害、うつ病などを訴えたHPT患者に対して副甲状腺摘出手術を勧めた。手術を受けた8人のうち、6人に副甲状腺腫、2人に副甲状腺過形成が認められた。HPT例の放射線量及び病理学的型別分布を表4に示した。副甲状腺過形成は1Gy以上の線量に被曝した2人に認められた。

甲状腺疾患の合併

HPT患者合計22人のうち2人には甲状腺癌(甲状腺乳頭腺癌)の併発があり、そのうち1人は甲状腺腫の合併も認められた。この2人の甲状腺線量はそれぞれ2.097 Gy, 0.951 Gyであった。慢性甲状腺炎及び甲状腺腫がそれぞれ2人に認められた。2人の患者は今回の調査でHPTの検査を行う前に、甲状腺摘出手術を受けていた(それぞれ0 Gy群及び線量不明群に属す)。

考 察

広島原爆被爆者コーホートについての今回の調査で、HPT有病率と放射線被曝線量との間に関連が認められた。有病率データは線形モデルとの適合が良好であった。そのモデルによれば、有病率は線量が1Gy上昇するごとにバックグラウンドの有病率0.204%から0.689%ずつ上昇することが予測される。性別はバックグラウンド又は線量反応勾配のいずれをも有意に修飾しなかった。年齢はバックグラウンドを有意に修飾しないが、放射線影響は被爆年齢が高いほど小さくなった。HPT例が少ないため、このデータセットでは原爆時年齢や性別のような変数の効果を検出したり、原爆時年齢の反応修飾効果がその他の変数による交絡のためではないという保証はできないことを読者に指摘したい。

今回の調査では、血清PTH高値を伴った高カルシウム血症を示した者をHPTと診断したため、偶然にスクリーニング検査時にカルシウム値が正常値であったり、高カルシウム血症でありながらPTH濃度が正常値を示したHPT患者を見逃した可能性がある。しかし、本調査で用いた診断基準は、集団を基礎とした調査を実施する上で実践的かつ信頼できるものと考えた。

表3. 原発性副甲状腺機能亢進症例のリスト, 広島(1986年8月~1988年7月)

基本名簿 番号	性	年齢 ATE	年齢 ATB	DS86 (Gy)		Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Al-p (IU/L)	PTH(46-84) (N < 0.5 ng/mL)	PTH(43-68) (N 160-520 pg/mL)	Cl (mg/dL)	副 甲状腺 腫瘍	骨		尿路 結石	副甲状腺	甲状腺
				総線量	甲状腺								Os	Sub			
1)	F	49	7	0	0	10.7	2.6	258	1.7	1500	109	+	-	-	-	腺腫	
2)	F	65	24	0	0	11.8	2.9	216	0.4(0.9)**			-	-	-	-	腺腫	癌の術後
3)	F	89	47	0	0	10.5	2.9	270	2.7	3700	108	+	-	-	-		
4)	M	70	28	0.014	0.012	11.4	2.7	203	0.7	1300	110	-	-	-	-		
5)	F	61	19	0.136	0.116	10.4	3.3	178	2.2	2600	107	+	-	-	-		
6)	F	55	13	0.213	0.164	11.0	3.0	488	0.7		107	+	+	+	-	腺腫	甲状腺炎
7)	F	61	19	0.546	0.433	10.4	3.6	200	0.9	580	107	-	-	-	-		
8)	F	57	14	0.593	0.567	10.3	3.5	227	1.1	1500	110	+	-	-	-		
9)	F	68	26	0.937	0.781	11.1	2.3	354	0.7		107	+	+	-	-	腺腫	
10)	F	57	15	1.079	0.882	10.4	3.4	219	0.6		105				-		
11)	M	46	3	1.109	0.951	10.9	2.8	285	0.6		107	+	-	-	+	腺腫	癌+腺腫
12)	F	47	5	1.222	0.943	11.7	2.7	429	0.7						-		
13)	F	45	3	1.235	1.208	11.3	2.5	119	0.6	5400	108	+	-	-	-		
14)	F	63	21	1.285	1.260	10.7	2.6	427	0.5	640	108	-	+	-	+		
15)	F	71	29	1.512	1.275	10.4	3.2	188	0.6	1400	112	+	-	-	-		甲状腺腫
16)	F	45	3	2.298	2.097	11.2	4.0	223	0.2(0.8)**		106	+	-	-	-	過形成	癌
17)	F	55	13	3.023	2.226	10.8	2.5	283	0.6	1600	109	-	+	+	-	腺腫	甲状腺炎
18)	F	62	20	3.626	2.579	10.4	3.1	219	0.8	810	106	-	-	-	-		甲状腺腫
19)	M	43	1	4.911	4.185	10.4	1.9	423	0.2(0.6)**	1200	107	+	+	-	+	過形成	
20)	F	54	12	UNA*	UNA	10.4	3.5	251	0.7	720	109	-			-		癌の術後
21)	F	60	19	UNA†	UNA	10.7	3.2	211	0.7	760	108	-	+	-	-		
22)	F	58	15	UNK	UNK	10.6	3.3	171	0.4	900	107	-	-	-	-		

ATE 検査時, ATB 原爆時, Ca カルシウム, P リン, Al-p アルカリフォスファターゼ,

PTH 副甲状腺ホルモン, N 正常, Cl 塩素, Os 骨粗鬆症, Sub 骨膜下吸収像,

UNA 線量未計算, UNK 線量不明

*1965年に推定された暫定線量(T65D)=313 rad. **括弧内は再検査の数値

†T65D=97 rad

表 4. 副甲状腺の病理学的所見

放射線量 (甲状腺 Gy)	腺腫		過形成	
	男性	女性	男性	女性
0.00-0.009		2		
0.01-0.499		1		
0.50-0.999	1	1		
≥1		1	1	1
合計	1	5	1	1

Tisell ら⁸ の報告によれば、結核性頸部腺炎治療のための放射線被曝後、7年間の追跡期間における HPT 発生率は、副甲状腺吸収線量 14 Gy 以上では男性 17.6% (3/17), 女性 34.3% (12/35), 14 Gy 未満では男性 6.8% (10/146), 女性 15.4% (38/246), 2.99 Gy 以下では男性 3.2% (2/63), 女性 9.9% (7/71) を示した。Tisell らの調査は有病率調査ではなく発生率調査であり、被曝線量はかなり高く、また一定の期間にわたる被曝であったため、その結果を著者らの結果と直接比較することはできない。しかし、有意な放射線影響を認め、その影響は若年被曝者ほど大きいと報告していることは著者らの結果と一致している。なお、女性に有意に高い HPT 発生率が認められたことも報告しているが、著者らの調査ではこれを確認できなかった。

原発性 HPT 例の 30~50% が甲状腺疾患に関連していると報告されており、¹⁴ 多くの論文で HPT 患者の 5~11% もが甲状腺癌を合併しているとの指摘がある。¹⁵⁻¹⁷ Hedman ら¹⁸ は放射線治療を受けたことがない HPT 患者の 49%, 治療を受けた患者の 83% に甲状腺疾患を認めており、放射線治療 (放射線被曝線量 0.2~33 Gy) を受けた HPT 患者では甲状腺癌の発症が 9 倍も高いことを示した。放影研の調査集団を調べた Parker ら¹⁹ の報告によれば、1~1.9 Gy 及び 2 Gy 以上に被曝した女性の甲状腺癌発生率は 1 万人年当たりそれぞれ 1.9, 2.0 であった。今回の調査では、甲状腺線量が 0.001 Gy 以上の 16 例の HPT のうち 2 例は甲状腺癌を合併していた。このことから、HPT と甲状腺癌の合併率が高いと推論できる。

Hedman ら¹⁸ は、放射線治療を受けた HPT と受けていない HPT との間に病理学的型に相異はないと報告した。放射線関連 HPT 148 例の 88.5% に副甲状腺腫、11.5% に主細胞過形成の発現を認めたが、放射線関連 HPT において明細胞過形成

あるいは癌の発症は認めていない。Kats 及び Braunstein²⁰ も同様に腺腫と過形成の割合に放射線治療歴の有無による差を認めていない。これは著者らの結果と類似するが、手術によって副甲状腺病変の病理学的診断を確認できたのは8人のHPT患者についてのみである。頸部放射線治療後の副甲状腺癌の発症について若干の報告があるが,^{9,21,22} 著者らの今日までの調査では放射線被曝と副甲状腺癌との関連性を示す確証はない。

一般の人口集団におけるHPTの頻度については、スウェーデンでは50～63歳の女性に1.03%²³、60歳以上の男女1,129人に1.5%²⁴の有病率が認められている。米国ミネソタ州の人口集団を基盤にした調査では10万人当たり年間平均51.1±9.6例の発症が認められ、60歳以上の女性では10万人当たり188の発症が認められた。²⁵ 日本人におけるHPTの発生頻度に関しては、藤本、福光ら²⁶ がスクリーニングによって血清5,000検体に1例の頻度という報告を、また虎ノ門病院の調査²⁷ では、患者数10万人に対して42人の割合の有病率が報告されているが、これら日本人による報告は固定集団に基づいたものではなく、年齢別の有病率も示されていない。放影研のAHS集団の0Gy群のHPT有病率は40歳以上で1,000人当たり2.04であり、これは日本人の一般集団における実際のHPT有病率は従来報告されているものより高い可能性があることを示している。

放射線治療からHPT診断にいたる潜伏期間は平均35～45年である。^{8,18} 今回の調査では、HPTの高リスクが被曝後40年間続いていることを示した。

長崎における原爆被爆者の有病率調査は現在進行中である。有病率の経時的傾向を解明するため引続き両市で追跡調査の継続が必要である。

参考文献

1. Block MA, Miller MJ, Horn RC Jr: Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck in adults. *Am J Surg* 118:764-9, 1969
2. Favus MJ, Schneider AV, Stachura ME, Arnold JE, Ryo UY, Pinsky SM, Colman M, Arnold MJ, Froman LA: Thyroid malignancy occurring as a late consequence of head and neck irradiation; evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med* 294:1019-25, 1976
3. Ju DMC: Salivary gland tumors occurring after radiation of the head and neck area. *Am J Surg* 116:518-23, 1968

4. Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG: Radiation-induced head and neck tumors. *Lancet* 1:277-9, 1974
5. Tisell LE, Carlsson S, Lindberg S, Ragnhult I: Kan stralterapi inducera hyperparathyroidism? *Svensk Kirurgi* 32:83, 1975
6. Rosen IB, Strawbridge HG, Bain J: A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. *Cancer* 36:1111-4, 1975
7. Tisell LE, Carlsson S, Lindberg S, Ragnhult I: Autonomous hyperparathyroidism: A possible late complication of neck radiotherapy. *Acta Chir Scand* 143:367-73, 1976
8. Tisell LE, Carlsson S, Fjalling M, Hansson G, Lindberg S, Lundberg LM, Oden A: Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. Risk factors. *Cancer* 56:1529-33, 1985
9. Christman TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJG, Cowie AGA: Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Br J Surg* 75:873-4, 1988
10. Takeichi N, Fujikura T, Nishida T, Wakabayashi T, Yamamoto T, Ezaki H, Nishida M, Tahara E, Yotsumoto I, Matsuura H, Ito T: Parathyroid gland tumors in A-bomb survivors; Autopsy cases, Hiroshima. Preliminary report. *J Hiroshima Med Assoc* 37:439-41, 1984
11. Fukase M, Fujita T, Matsumoto T, Ogata E, Iijima T, Takezawa J, Saito K, Ishige H, Fujimoto M: Clinical studies using a highly sensitive radioimmunoassay for mid-region and carboxy terminus of parathyroid hormone in normal, hypo- and hypercalcemic status. *Folia Endocrinol Jpn* 65:807-27, 1989
12. Cox DR, Hinkley DV: *Theoretical Statistics*. London, New York, Chapman and Hall, 1974. pp 12-13 and 59
13. Muller H: Sex, age, and hyperparathyroidism. *Lancet* 1:449-50, 1969
14. Nishiyama RH, Farhi D, Thompson NW: Radiation exposure and the simultaneous occurrence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules. *Surg Clin North Am* 59:65-75, 1979
15. Ellenberg AH, Goldman L, Gordon GS, Lindsay S: Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 51:708-17, 1962
16. Laing VO, Frame B, Block MA: Associated hyperparathyroidism and thyroid lesions. *Arch Surg* 98:709-12, 1969
17. LiVolsi VA, Feind CR: Parathyroid adenoma and nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer* 38:1391-3, 1976
18. Hedman I, Hansson G, Lundberg LM, Tisell LE: A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients. *World J Surg* 8:96-105, 1984
19. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto S, Keehn RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)

20. Katz A, Braunstein GD: Clinical, biochemical, and pathologic features of radiation-associated hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 143:79-82, 1983
21. Tisell LE, Hansson G, Lindberg S, Ragnhult I: Hyperparathyroidism in persons treated with X-rays for tuberculous cervical adenitis. *Cancer* 40:846-54, 1977
22. Ireland JP, Fleming SJ, Levison DA, Cattell WR, Baker LRI: Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 38:1114-8, 1985
23. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B: Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 200:131-7, 1976
24. Tibblin S, Pålsson N, Rydberg J: Hyperparathyroidism in the elderly. *Ann Surg* 197:135-8, 1983
25. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA: Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 302:189-93, 1980
26. Fujimoto Y, Fukumitsu M: Primary hyperparathyroidism. In *Practical Aspects of Hyperparathyroidism*. Ed by Y. Fujimoto and M. Fukumitsu. Tokyo, Chugai-Igaku Co., 1976. p 112
27. Shishiba Y, Ozawa Y, Shimizu T, Nakayama T, Nakazawa H: 44 cases with hyperparathyroidism discovered by screening calcium measurement (abstract). *Folia Endocrinol Jpn* 57:1446, 1981