

放射線誘発の甲状腺癌

菊池 章

1. はじめに

癌の撲滅のためには早期発見を含めた診断面や各種治療面ばかりでなく、別個の観点、例えば発癌機構を研究しこれに基づいた癌の発生子防策を講ずることの方が、より根本的な方法であることは明らかである。現在生物学や基礎医学の諸分野で化学物質、ウィルス、ホルモン、放射線といった癌原性因子の実験的研究が盛になされおり、仮に実験動物で癌原性物質が証明された時は当然それを人間の生活環境から排除するという企ても既に実行され始めてきた。

放射線が原因とされる人間の癌は放射線被曝状況や癌発生者の如何により、(1) 職業的放射線取扱者、(2) 放射線診療を受けた患者および(3) 核爆発被曝者における発癌と大きく3つに分類される。1902年最初のX線皮膚癌患者の報告以来、種々の領域からの、しかもかなりの数の人間の放射線誘発癌が報告されているにもかかわらず、これらの情報からは線量と発生率との関係、発癌線量の閾値の有無、年齢、内分泌条件および発癌臓器の病理学的基盤等と発癌との関係などについて十分の解明がなされていないのが現状である。

ことに放射線誘発甲状腺癌は1950年DuffyとFitzgeraldが集計した小児の甲状腺癌例で、以前に行われた胸腺照射との関係が始めて示唆されたものの、放射線照射と関係した皮膚癌や白血病とちがって十分知られていない。さらに発癌は比較的小線量でも起り得、特に幼児の照射で危険度が高く、発癌機構上下垂体を含めた内分泌機能との関係が示唆されるといった特長をもっている。現在放射線誘発甲状腺癌と考えられているものに、1) 幼小児期の胸腺や扁桃腺等へのX線照射後、2) 青年、成人期の頸腺結核へのX線照射療法後、3) 核爆発被曝者、4) 甲状腺機能亢進症に対する

^{131}I 治療後の4つが挙げられている。

従ってこれら放射線誘発甲状腺癌の歴史を整理して実態を明らかにし、種々の検討を加えることは今後放射線診療によりもたらされる利益と、可能性のある危険に関してバランスのとれた在り方を考える上で極めて重要であるが、今回はその一端を紹介することにした。

2. 頭頸部疾患への放射線治療

放射線誘発甲状腺癌中の大部分は頭頸部良性疾患に対するX線照射療法後に発生しているので、先ず当時の放射線治療の内容を明らかにしておく必要がある。

(1) 胸腺肥大に対するX線照射：今世紀初頭米国のCincinnati地方を中心にPaltaufのいうStatus thymicolymphaticusの概念に多くの関心が集まった。幼小児の異常に肥大した胸腺はこの特異体質に特有のものと考えられた上、僅かの有害刺激に対しても致命的に反応するほか、気管を圧迫して無気肺や窒息を起す危険性のあることも指摘された。Heinecke(1903)のリンパ組織へのX線照射効果の論文から示唆を受け、Friedlanderはリンパ体質および胸腺肥大と診断された1人の幼児に対して始めて1905年1月31日から合計11回の胸腺へのX線照射を試み、症状の劇的改善をもたらした。この成功例の報告は、次第に米国内の医師や子供たちの両親に拡がっていった胸腺リンパ体質の恐怖とからんで、その対策としての胸腺照射を普及させ、1920~1940年にかけては極めて日常的な治療法と考えられるほどになった。

照射対象は始めは慢性咳嗽、吃逆、食後の逆流、チアノーゼ等の所謂胸腺症状や扁桃腺、頸部リンパ節の永続的腫脹を示す幼児であったが、後には扁桃腺やアデノイド等の手術予定小児で麻酔の困

難が推測された場合や、無症状でありながら退院時胸部 X 線写真で胸腺肥大と診断された新生児、さらには全ての新生児に対しての予防的 X 線照射さえ一部では行われた。当時は胸腺肥大についての診断基準が曖昧であった上、撮影技術上からも幼児は短い管球被写体距離で、仰臥位の腹背投影により呼吸時に撮影されたため、胸腺は拡大して写され、この結果多数の子供たちが胸腺肥大と診断されて、照射療法の対象とされることになった。

照射療法時の患者年齢は生後 2 カ月以内が最も多く、1 歳未満が大部分を占めるが、中には対象の 3/4 が 3 歳以上という報告もみられる。X 線照射条件は術者によりかなり異なり、照射野は 16~225 cm²、X 線管電圧は 100~220 kV と区々で、多くは 1 回照射であるが、時には 2, 3 回以上に分割照射され、総線量は大部分が 100 R から 600 R 位の間にあった。

1927 年以後 Thymic death の考え方に挑戦するいくつかの論文が現われ、かつ胸腺の解剖、生理、病理が次第に明らかになるに及んで、1930 年代をピークとして急速に胸腺肥大の照射療法は衰退していった。現在では曾て胸腺肥大と診断された子供の多くは実際は正常であったと思われ、呼吸器症状に対する X 線照射効果は事実は胸腺の変化によるものではなくて、炎症性の粘膜やリンパ節への X 線照射の影響と考えられ、当時胸腺リンパ体質によるとされた死因は多く重症の感染によるものと推測されており、胸腺リンパ体質の概念は既に承認されなくなっている。

(2) 扁桃腺、アデノイドの放射線治療：咽頭のリンパ組織肥厚や扁桃腺肥大をもつ子供はかぜや呼吸器感染に罹りやすく、これらの外科的摘出はごく普通の療法として盛に行われていた。中には手術や麻酔が禁忌とされる場合もあり、また全ての摘出術施行例で症状の完全消失が得られたわけでもなかった。1913 年 Regaud は扁桃腺肥大に対する X 線照射を提唱したが、種々の理由から頭初は耳鼻咽喉科や小児科に取り上げられなかったものの、1920 年頃から X 線外部照射や、時には Ra Applicator による照射が主として 2~10 歳、時に

は 15 歳までの子供を中心に行われるようになった。明らかに外科手術が不適当と考えられる例、例えば 3 歳以下の子供、扁桃腺炎の急性期、出血傾向等の合併症の存在下では X 線照射療法が第一の手段とされたが、通常の扁桃腺肥大やアデノイド、特に Rosenmüller 窩のリンパ組織肥大のために生ずる聴力低下にも照射され、効果が認められた。

外部照射は両側の頬部~頸部から咽頭を狙ったいわゆる対向 2 門照射で、照射野は直径 4 cm の円形から 10×10 cm までさまざま、この結果甲状腺が一次照射野に含まれたか否かは個々の場合で異なっていたようであり、さらに扁桃腺部の線量も約 200 R から 800 R 位の範囲にわたっていた。

1955 年 Galloway は扁桃腺肥大への照射療法の Criteria を定め、反復性の重篤の感染が比較的簡単な治療法で処理できない時、ことに閉塞症状が健康や聴力を低下させる時のみ放射線治療が勧められるとしたが、現在ではこうした治療はほとんど行わなくなった。

(3) 甲状腺機能亢進症の X 線および Ra 照射療法：X 線発見後数年を経たないで欧州と米国で甲状腺機能亢進症に対する照射療法が始められ、当時本症の手術死亡率が約 10% と高かった関係もあって 1920 年頃までは X 線照射が第一の療法と考えられていた。しかし 1923 年に本症の手術前における沃素の微量投与の好影響が認められ、さらに手術手技の改良や抗甲状腺剤の術前処置により次第に手術が安全となり、X 線照射療法は漸減した。そして最終的には放射性沃素の内部照射療法の導入により決定的に廃棄されることになった。

この 1940 年代までに行われた X 線および Ra 照射術式は時代や術者により多種多様であるが、一般には分割照射でしかも適宜間隔をおいてクールをくり返す方法が採られ、総線量も 2,000~4,000 R、時には症状にもよるが 8,000 R といった大線量も照射された。初期の放射線測定技術の不満足な時代の照射でも X 線による皮膚障害を起したり、また放射線気管炎や食道炎を高率に発

生したとする報告があることからみても、大量照射がなされたことは明らかである。時には甲状腺と胸腺を同一照射野内に含めたり、間脳一下垂体が別個に照射されることもあった。

本症は20～40歳の女性に好発する関係上、成人への照射が多くなり、胸腺や扁桃腺への照射が幼小児を主な対象としたのと異なっている。また外部照射療法は術式の多様さにもかかわらず、諸家の報告した治癒率はほぼ一致して60～80%という比較的良好な成績を示していた。

(4) 結核性リンパ節炎へのX線照射療法：本症のX線治療は1898年BergoniéとTerrierにより始めて記載され、1902年Dawson-Turnerは本療法による優れた治療成績を発表し、同年Williamsもその著書で、大きな結核性リンパ節炎でもX線照射に驚くほどよく反応することを明らかにした結果、1900年代に既に多くの治験が報告されるに至った。本症の外科的治療は完全摘出の図られる初期の場合を除いて、再発率も高く、膿瘍や瘻孔を形成したリンパ節では治癒の機会が低く、手術痕や時には僧帽筋麻痺を起すという欠点をもつものに対して、X線治療成績の優れたため1920年以後、本療法は最も重要な治療法と考えられるようになった。

照射は管電圧80～150kV、時には200kVで、深い病巣や繰り返しての治療が必要と予想される時は、皮膚障害を考慮して高電圧が選ばれた。照射野は侵されたリンパ節の拡がりよりも通常広い目にとられ、初期には毎回100～200Rと比較的大線量が照射されたが、後には漸減の傾向をたどった。照射間隔は7～10日、1クルールの総線量は600～1,500R、時には2,000R以上も照射されたが、本症は元来再燃しやすい性格をもち、特定の症例では何回かのクルールが繰り返されることも珍らしくなかった。

わが国におけるX線治療法の時代的推移については北畠らの調査があるが、1948年頃を境にして結核死亡率が急減するとともに本症も余り見られなくなり、かつ仮に発見されても若年者に好発する関係でX線照射療法よりも、抗結核剤療法が選択される傾向になってきている。

3. 小児甲状腺癌患者の既往照射歴

甲状腺機能亢進症に対する放射性沃素治療後の発癌を懸念して、Quimbyらは1949年に曾て日常に行われた本症やその他の頭頸部疾患のX線外部照射後の発癌状況を参照することを考えた。調査は放射線科医と甲状腺専門医への質問表送付によりなされ、返答のあった101人の医師の記載の中から10例の甲状腺癌（うち確実なものは3例）の他、皮膚癌、喉頭癌、食道癌、気管癌が得られた。しかしこの程度の発癌数は、それまで放射線で治療された甲状腺機能亢進症の患者数に比べれば問題とならないと彼らは考え、注意深く¹³¹I治療を進める方針を採用した。

翌1950年Duffyらは当時稀と考えられていた18歳以下の小児甲状腺癌28例を報告したが、この中の10例は4～10カ月の年齢で胸腺肥大に帰せられた呼吸器症状に対してX線照射を受けていた事実を明らかにし、その後Clarkも15歳以下の甲状腺癌15例の全てが、胸腺肥大のみでなく、扁桃腺肥大、アデノイド、頸部リンパ節炎、良性肺疾患などに対して200～725R（空中量）のX線照射を受け、その診断までの期間は平均6.9年と報告した。

Winshipらは1951年、15歳以下の小児甲状腺癌を文献上の報告例と世界各国の病院での未発表例から191例を集計した。この中で診断年度の明らかな169例についてみると、1900年から1930年までは僅か18例に対し、以後1930～35年に12例、1936～40年に18例、1941～45年に30例と漸増し、1946～50年に91例と急激な増加が認められた。Haylesも自験41例中21例は1909～47年に診断されたのに、残り20例は1949～54年の短期間に発見され、明らかに増加の傾向を見出した。この間、診断技術や検査対象に変わりは見られなかったことから、Clarkは小児甲状腺癌の増加は真の増加であり、頭頸部や胸部の良性疾患に対するX線照射の普及（特に1930～45年における）と関係があると考えた。Winshipらの1961年の発表では小児甲状腺癌は1953年をピークとして、急激に減少してきているという。

表1. 小児, 青年期甲状腺癌患者における既往放射線治療の調査 (*発病時の年齢)

報 告	甲状腺癌患者			既往放射線治療歴をもつ甲状腺癌患者				
	診断時 年齢(歳)	総数 (A)	総数 (B)	B/A (%)	既往照射時 の年齢	甲状腺癌診断 時の年齢(歳)	潜伏期(平均) (年)	照射線量 (R)
Duffy & Fitzgerald (1950)	4~18	28	10	36	4~16 カ月	——	——	——
Warren ら (1953)	~20	23	1	4	——	——	——	——
Clark (1955)	4~15	15	15	100	2 カ月~6 歳	4~15	3~10 (6.9)	200~725(空中)
Buckwalter & Meredith (1955)	7~14*	8	3	38	幼児	7~ 9*	——	——
Uhlman (1956)	~20	25	4	16	——	——	8~15 (11.5)	——
Fetterman (1956)	4~15	10	8	80	3.5 カ月~6 歳	4~15	3~12 (7.6)	——
Majarakis ら (1956)	5~20	15	10	67	2 カ月~6 歳	5~15	4~12	200~625
Wilson ら (1958)	~35	12	6	50	2 カ月~14 歳	10~31	9~21	130~2,700(甲状腺)
Petit ら (1958)	5~18	11	9	82	1 歳~8 歳	5~18	4~13 (8.1)	240~600
Rooney & Powell (1959)	6~17	10	7	70	7 週~7 歳	6~17	5~17 (8.7)	320~800
Crile (1959)	3~15	18	11	61	幼児~4 歳	6~15	——	——
Wilson & Asper (1960)	5~25	37	16	43	3 週~14 歳	6.5~23	5~17 (8)	——
Hayles ら (1960)	1~14	59	30	51	——	——	3~	——
Raventos ら (1962)	12~25	22	11	50	幼児	13~24	——	——
Nishiyama ら (1962)	3~18	36	17	47	新生児~8 歳	6~17	5~12 (8.8)	——
Rose ら (1963)	~20	33	20	61	——	~20	(12)	225~6,300
Hagler ら (1966)	10~22*	15	14	93	新生児~13 歳	10~22*	6~17 (11.9)	250~1,500
計	1~35	377	192	51	新生児~14 歳	4~31	3~21	130~6,300

一方, 幼小児期の X 線照射とその後の甲状腺癌発生との因果関係を否定する意見もある。Dailey (1950), Horn (1951), Warren (1953) の経験した小児甲状腺癌患者では全くか, 極く僅かの既往照射歴が見出されたにすぎず, Uhlman (1956) も 20 歳以下の 25 例中 4 例に認めたのみであった。彼は次の三つの理由から両者の因果関係を否定する意見を述べている。第一に, 扁桃腺肥大やアデノイド等の頭頸部疾患への照射は既に 1920~25 年には全く日常化されており, 従ってこの 5~10 年後には小児甲状腺癌の増加が明白となる筈である。しかるに 1925~30 年には 10 例以下, 1930~35 年でも僅かに 12 例が報告されたにすぎず, 明らかに時間的遅れがある。次に子供の良性疾患の発生には性差はない筈だから, もしこれら疾患の放射線治療後に甲状腺癌が発生するとすれば, その性別分布は女に多い成人の甲状腺癌とは異なっていなければならない。しかしその証拠はみられない。第三に, 頸部の良性疾患の照射時期に既に甲状腺

癌が存在していた可能性もあり, 特に頸部リンパ節炎では転移の疑いがある。さらに彼自身の扁桃腺肥大等への照射方法では, 甲状腺部の皮膚線量は 2 週間に最大は 18 R と極めて少量にすぎぬこと, ならびに当時の報告では全体としてみて依然, 既往照射歴をもたない小児甲状腺癌患者の方が多いことを附加している。

その後, 北アメリカの多数の報告は小児甲状腺癌患者に既往照射歴をもつ者が多いことを次第に明らかにした (第 1 表)。なぜ前述した 1950 年代前半の数名の報告者が, 既往照射歴を発見できなかったかについては, いくつかの理由が挙げられている。親が子供の幼小児期の良性疾患に対する照射療法を忘れてしまったとか, 生後間もなくなされた胸腺肥大への X 線照射が親に知らされていなかったとか, Duffy (1950) の発表以前には小児の甲状腺癌患者に関して特別念入りの既往照射歴を聴取する習慣がなく, 通常の病歴のみに頼って既往照射歴の有無が決められたこと等である。

事実 Horn らは 1951 年に調査発表された同じ Series の患者を 11 年後に熱心に再調査したところ、今度は少なくともその半数に既往照射歴が発見されたという報告はこの事実を裏書きしたものだといえよう。

結局 Winship の 1961 年の集計では、既往放射線照射歴を得るよう特別に企てられた 277 例中、実に 221 例（約 80%）に認められたという。彼の集計例でみると X 線照射の最大の対象は胸腺肥大で、ついで扁桃腺肥大とアデノイド、以下血管腫、母斑、痤瘡、湿疹、頸部リンパ節炎などとなっている。稀な照射対象としては、心臓奇形のため頻回の X 線検査施行後の 1 例や悪性腫瘍 X 線治療後の 3 例があったという。その後 Raventos らも小児の髄芽細胞腫の X 線照射後、7 年および 11 年して甲状腺癌を発生した 2 例を報告している。

Winship らは照射線量は 180~6,000 R（平均 600 R）だが、甲状腺自体の受けた線量は 500~800 R の範囲だろうと述べている。中には 50 R という報告もあるが、200 R 以下での発癌例は少なかったようである。

照射開始から甲状腺癌の診断時期までを仮に潜伏期と呼ぶと、10 年前後が多い。無論これは幼小児期の照射後の場合で、成人期の照射では潜伏期はもっと長いことを多くの人が認めている。

本邦では「医用放射線による人癌の発生に関する調査研究」班が昭和 37 年に組織され、全国的規模で癌と非癌対照患者の既往放射線照射歴が調査されている。あらゆる年齢層の甲状腺癌患者 638 例中 29 例（4.55%）に頸部への照射歴が発見されたのに対し、対照患者 1,535 例では 9 例（0.59%）にすぎず、この差は統計的に有意であったという。29 例の既往放射線照射歴をもつ甲状腺癌患者の照射年齢は 5~10 歳が 6 例、11~20 歳が 12 例、21~30 歳が 6 例、31~55 歳が 5 例で 5 歳未満で照射された者はなく、また照射の対象疾患には米国の場合とちがって胸腺肥大は全く挙げられていない点に特長がある。調査方法のちがいを別にすると、これら幼児期の照射例の少なかったことも本邦甲状腺癌患者中の既往照射歴を有する者の 4.55% という低率性に関係しているのではないかと推測される。（未完）