



Title	甲状腺機能亢進症の放射性よう素治療結果に関する調査研究
Author(s)	佐々木, 武仁; 坂本, 澄彦; 星野, 文彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(8), p. 1076-1081
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16822
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

甲状腺機能亢進症の放射性ヨウ素治療結果に関する調査研究*

東北大学医学部放射線基礎医学教室

佐々木 武 仁 坂 本 澄 彦

東北大学医学部放射線医学教室

星 野 文 彦**

（昭和61年10月24日受付）

（昭和62年1月14日最終原稿受付）

Follow-up Study of Patients Treated by Iodine-131 Therapy for Hyperthyroidism

Takehito Sasaki, Kiyohiko Sakamoto

Department of Radiation Research, Tohoku University School of Medicine

Fumihiko Hoshino

Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine

Research Code No. : 302.1, 750.1

Key Words : Radioiodine-131, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Thyroid cancer,
Nodular goiter

Two hundred and seventy-one patients (70 male and 201 female) treated by radioiodine-131 therapy for hyperthyroidism during 29 years from 1955 to 1983 were surveyed with respect to induction of thyroid tumors and hypothyroidism. Mean values of quantity of radioiodine administered, dose to thyroid gland, years after treatment were 4.7mCi, 59.2Sv and 6.2years, respectively. No thyroid cancer, 2cases of thyroid adenoma and 7cases of hypothyroidism were observed. Twenty-seven patients were still hyperthyroid at the time of this survey. Both years after therapy and product of dose to thyroid and years after therapy were significantly higher in hypothyroid patients than hyperthyroid patients. Incidence of thyroid adenoma and hypothyroidism was apparently lower than that reported from western countries. Simple regression analysis between scores of thyroid function and each of 7variables including age, quantity of ^{131}I , dose to thyroid, years after therapy, product of dose and years after therapy, rate of ^{131}I uptake and effective half-life was performed. Regression equation for each of 4variables including years after therapy, dose to thyroid, quantity of ^{131}I and product of dose and years after therapy (Sv · year) was statistically significant when analyzed for all patients. However, multiple regression analysis indicated that product of dose and years after therapy is only one independent variable which significantly influences thyroid function.

I. はじめに

頭頸部の良性疾患に対する過去の放射線治療で甲状腺が照射野内に含まれた場合には、甲状腺癌を含む甲状腺疾患の誘発が問題とされてきた^{1,2)}。また最近の原子炉事故では大量の放射性ヨウ素が環境中に放出され、これによる公衆の甲状腺機能への影響が懸念される。

* 本研究は東北放射線科学センター（理事長 栗冠正利）の委託により、日本医学放射線学会北日本地方会（代表 星野文彦東北大学教授）が行なった調査によるものである。

** 現所属 広南病院

腺の内部被曝によって生ずるかもしれない長期間後の放射線影響が議論されている。このような甲状腺の晚期効果を正確に予測するには身近なデータを整理し、種々の因子について分析しておくことが重要と思われる。甲状腺に対する放射線影響では人種的背景が重要な修飾因子とされること³⁾から、日本人に関するデータの集積が特に望まれる。本研究ではこれらの目的の一助として、甲状腺線量が比較的正確に把握されている甲状腺疾患の治療のために放射性ヨウ素を投与された患者について、その長期的影響について調査を行なった。

II. 研究方法

1. 調査方法

新潟県を含む東北地方 7 県及び北海道の大学、国公私立病院を対象に、甲状腺疾患の治療目的で¹³¹I を投与した症例について調査を行なった。昭和59年 9 月に調査票を合計78施設の放射線科に送付し、患者の追跡調査を依頼した。¹³¹I の投与時期は昭和30年から58年までの29年間に限定した。調査票の回収は昭和60年 6 月に締切り、合計10施設から392症例の回答を得た。この中には甲状腺癌の¹³¹I による治療例68症例が含まれ、これらを含めると¹³¹I によるかもしれない腫瘍誘発や甲状腺機能の変化を分析するのに困難を生ずるので、甲状腺癌治療例を除外した324例の甲状腺機能亢進症例が分析の対象となった。その内追跡可能例は304例であった。

2. 分析方法

分析対象例の内、¹³¹I の初回投与時の年齢、投与量、調査時の腫瘍の有無、甲状腺機能の 4 項目について医師の署名を伴った記載のあるものに限定した結果、最終的には271例（男性70例、女性201例）が分析可能例となった。¹³¹I 投与量は 2 回以上の治療量（1mCi 以上）投与を受けた場合、その合計量とした。投与後の経年数は初回投与から判定時までとした。また 2 回以上の投与症例の甲状腺摂取率及び有効半減期は投与回数で平均した値を用いた。有効半減期については男性32例、女性93例に記載がなく、これら症例には甲状腺機能亢進症における平均的な値6.0日を用いた⁴⁾。同様に摂取率についても男性 5 例、女性13例に記載がなく、

本調査で得られた平均値の男性66.2%（N=65）、女性71.4%（N=189）を用いた。甲状腺に対する β 線と γ 線の合計線量 ($D_{\beta+\gamma}$) は後者が前者の 10% として下記の Quimby の簡便法を用いて計算した⁵⁾。

$$D_{\beta+\gamma} = 1.50 \times Q \times F \times T_{\text{eff}} / W$$

$D_{\beta+\gamma}$ ；甲状腺線量 (Sv)

Q ；¹³¹I 投与量 (mCi)

F ；甲状腺摂取率 (%)

T_{eff} ；有効半減期 (日)

W ；甲状腺重量 (g)

甲状腺重量は全例に日本人甲状腺機能亢進症の平均値48g を用いた⁶⁾。甲状腺機能はスコア法で半定量化した。スコアは亢進4.0、やや亢進3.0、正常2.0、低下1.0とした。

3. データ解析法

男性および女性例それぞれにおいて、年齢、¹³¹I 投与量、甲状腺線量、経年数、甲状腺線量 × 経年数、摂取率、有効半減期の 7 つの変量についてヒストグラムを求め、分布と平均値等を検討した。

Table 1 にこれらの変量を示す。ヒストグラムの階級数 (NC) は下記の Sturge の式によった。

$$NC = 1 + 4 \log_{10} N \quad (N = \text{症例数})$$

さらにこれら変量と甲状腺機能スコアとの関係を単純回帰および重回帰分析によって解析した。平均値の差の検定は Student の t 検定によった。回帰係数の有意性は t 検定、回帰式の有意性は F 検定を用いた⁷⁾。

III. 結 果

甲状腺機能亢進症の追跡可能例304例の内甲状腺癌誘発例はなく、良性腫瘍（甲状腺腺腫）が男性、女性にそれぞれ 1 例ずつ見られた。男性、女

Table 1 Variables defined in the present analysis

X1	Age at ¹³¹ I-therapy	(year)
X2	Quantity of ¹³¹ I	(mCi)
X3	Dose to thyroid	(Sv)
X4	Time after ¹³¹ I-therapy	(year)
X5	X3 × X4	(Sv · year)
X6	Rate of ¹³¹ I uptake	(%)
X7	Effective half-life	(day)
Y	Thyroid function	(score)

性および男女合計症例毎の各変量の平均値と標準偏差をTable 2に示す。変量毎のヒストグラムでは経年数で男性では2年以内の症例が27%と最も多く、女性でも1.6年以内の症例が27%と最も多いため分布型を特定出来なかった。甲状腺線量×経年数のヒストグラムでも経年数分布を反映するため、分布型は特定出来なかった。他の変量に関してはほぼ正規分布に近い型を示した。男女間を比較すると年齢で女性が有意($t=2.07$, $p<0.05$)に高く、摂取率でも女性が有意($t=3.507$, $p<0.001$)に高い。他の変量では差はなかった。良性腫瘍例の変量値をTable 3に示す。2症例とも甲状腺線量は平均値より大きい。調査時にまだ甲状腺機能亢進を示しているのは男性6例、女性21例の計27例で、機能低下を示しているのは男性4例、女性3例の計7例であった。これらの機能亢進症およ

び機能低下症患者の変量値をTable 4に示す。機能低下を示した症例群では亢進症に比べて有意に経年数、および甲状腺線量×経年数、の値が大き

Table 4 Variables in hyper- and hypo-thyroid patients after ^{131}I radiotherapy

Variables	Hyperthyroidisms (N=27)	Hypothyroidisms (N=7)	t test
X1	48.0±12.6 (15-73)	48.7±10.3 (33-62)	
X2	6.5±4.6 (1.0-18.6)	4.4±2.0 (2.0-7.0)	
X3	75.23±53.28 (13.39-249.01)	56.19±33.25 (12.5-108.68)	
X4	2.9±3.3 (0.1-10.0)	8.3±5.6 (3.0-16.0)	**
X5	186.01±211.54 (2.84-787.50)	528.46±523.74 (37.50-1412.78)	*
X6	68.3±12.9 (31.2-91.7)	63.6±12.2 (49.0-78.8)	
X7	5.7±1.0 (2.8-7.3)	6.0±1.4 (4.0-8.0)	

Mean and standard deviation.

Range was shown in the parenthesis.

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Table 5 Simple regression analysis in male patients (N=70)

Variable	Correlation coefficient	F ratio for variance due to regression	t value for regression coefficient
X1	0.0542	0.2009	0.4483
X2	0.1869	2.4624	1.5693
X3	0.0849	0.4935	0.7025
X4	0.2781	5.7009*	-2.3877*
X5	0.2347	3.9641	-1.9910
X6	0.0311	0.0659	-0.2569
X7	0.1244	1.0697	-1.0342

* $p<0.05$

Table 6 Simple regression analysis in female patients (N=201)

Variable	Correlation coefficient	F ratio for variance due to regression	t value for regression coefficient
X1	0.0031	0.0019	-0.0437
X2	0.2258	10.6873**	3.2691**
X3	0.2005	8.3345**	2.8870**
X4	0.1779	6.5030*	-2.5501*
X5	0.1305	3.4485	-1.8570
X6	0.0755	1.1403	-1.0678
X7	0.0062	0.0077	0.0875

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Table 2 Variables in hyperthyroid patients

Variables	Male (N=70)	Female (N=201)	Total (N=271)
X1	44.9±10.2 (21-74)	47.7±9.9 (15-73)	47.0±10.0 (15-74)
X2	5.0±2.6 (1.4-14.0)	4.6±2.5 (1.0-18.6)	4.7±2.6 (1.0-18.6)
X3	59.41±31.81 (10.31-180.36)	59.09±32.38 (13.39-179.99)	59.17±32.18 (10.31-180.36)
X4	6.0±5.4 (0.1-17.0)	6.2±5.3 (0.1-17.0)	6.2±5.3 (0.1-17.0)
X5	381.50±461.22 (2.83-1955.63)	363.02±357.09 (3.87-1764.90)	367.79±385.85 (2.83-1955.63)
X6	66.2±11.2 (37.5-93.0)	71.4±10.3 (26.0-96.0)	70.0±10.8 (26.0-96.0)
X7	5.8±1.0 (3.0-8.0)	5.8±0.9 (2.4-8.0)	5.8±1.0 (2.4-8.0)
Y	2.11±0.63 (1-4)	2.17±0.57 (1-4)	2.15±0.59 (1-4)

Mean and standard deviation.

In the parenthesis, the range (minimum and maximum) was shown.

Table 3 Variables of 2 patients with thyroid adenoma

Variables	Case No. 54 (male)	Case No. 105 (female)
X1	45.0	42.0
X2	13.0	5.0
X3	80.60	99.53
X4	2.0	7.0
X5	161.20	696.71
X6	64.0	91.0
X7	3.1	7.0
Y	4.0	2.0

い。甲状腺機能が正常範囲と判断された症例は237例で全体の87.5%であった。甲状腺機能スコアと7種の各変量との間の相関係数、回帰による変動のF比、回帰係数のt値をTable 5(男性)、Table 6(女性)、Table 7(全例)に示す。男性症例では経年数に対する回帰式と回帰係数が有意で、女性では¹³¹Iの投与量、甲状腺線量、経年数に対する回帰式と回帰係数が有意である。全症例では¹³¹I投与量、甲状腺線量、経年数、甲状腺線量×経年数に対する回帰式と回帰係数が有意である。すなわち投与量や甲状腺線量が増加すると機能は増加傾向にあり、経年数や甲状腺線量×経年数が増加すると機能は低下傾向にある。機能亢進症状が継続している症例は治療開始後の経年数が平均2.9年(Table 4)と短く、しかも2回以上の¹³¹I投与が行なわれている症例が多いことがこの理由と思われる。他の変量に対する単回帰では男女いずれも有

Table 7 Simple regression analysis in all patients (N=271)

Variable	Correlation coefficient	F ratio for variance due to regression	t value for regression coefficient
X1	0.0179	0.0867	0.2944
X2	0.2116	12.6150**	3.5518**
X3	0.1688	7.8934**	2.8095**
X4	0.2044	11.7331**	-3.4254**
X5	0.1647	7.5007**	-2.7387**
X6	0.0526	0.7459	-0.8636
X7	0.0310	0.2586	-0.5085

**p<0.01

Table 8 Multiple regression analysis

Variables	t value for regression coefficient		
	Male (N=70)	Female (N=201)	Total (N=271)
X1	0.0225	-0.2755	-0.1658
X2	1.0330	0.4431	1.1307
X3	0.2215	1.0820	0.8198
X4	-0.3370	0.8672	0.7597
X5	-1.3511	-2.1396*	-2.7786**
X6	-0.6622	-0.9495	-0.7652
X7	-0.2082	0.0862	0.1188
Adjusted multiple correlation coefficient	0.3243	0.2854	0.3189
F ratio for variance due to regression	2.1586	3.5330**	5.3480**

*p<0.05 **p<0.01

意性を示さない。これらの変量は相互に関連するものが多く、それぞれ独立の量とは認められない。そのため重回帰分析を行ない独立変量としての有意性を検討した。重回帰分析結果をTable 8に示す。

偏回帰係数の統計学的有意性の高い変量は男性および男女全症例では甲状腺線量×経年数、¹³¹I投与量で、女性では甲状腺線量×経年数と甲状腺線量であったが、5%の有意水準で有意であったのは甲状腺線量×経年数(全症例と女性症例)のみであった。重回帰分析における回帰式は全症例と女性症例で有意であったが、男性症例では有意でなかった。自由度調整済の重相関係数は全症例で0.318、女性症例で0.285、男性症例で0.324であった。

IV. 考 察

甲状腺は癌誘発に関して放射線感受性の高い臓器であることが知られている。低線量域の外部放射線被曝による甲状腺癌誘発リスクをICRPは $20 \times 10^{-6}/\text{rad}$ 以上⁸⁾、国連科学委員会は $50 \sim 150 \times 10^{-6}/\text{rad}$ ⁹⁾、BEIR報告では $4 \times 10^{-5}/\text{年}/\text{rad}$ ²⁾と推定している。

放射性ヨウ素の内部被曝による甲状腺癌誘発リスクは一般に外部放射線被曝の場合に較べて著しく低い^{2)10)~13)}。Dobynsらの報告では放射性ヨウ素の治療をうけた27,714人の成人の患者を調査した結果、対照の外科手術を受けた患者群に較べて放射線による甲状腺癌のはっきりとした増加は認められていない¹²⁾。

Maxonらは従来のデータを集計して放射性ヨウ素による甲状腺機能亢進症の治療症例からの甲状腺癌誘発の絶対リスクは成人で $0.05 \times 10^{-6}/\text{rem}/\text{年}$ と推察している¹³⁾。また一方、甲状腺機能亢進症の外科療法をうけた患者の自然甲状腺癌発生率は0.002%/年と推定されている¹³⁾。今回の調査の271人では合計 $9.97 \times 10^6 \text{人} \cdot \text{rem} \cdot \text{年}$ となり、これに絶対リスクを乗じると、甲状腺癌誘発の期待値は0.5人となる。また甲状腺癌自然発生の期待値は $271 \times 6.2 \times 0.002/100 = 0.03$ 人と計算され、0.53人が合計期待数となる。本調査では1例も甲状腺癌が認められないので、ほぼ期待値に近いと

考えられる。このように外部被曝の効果が放射性ヨウ素による内部被曝より約80倍も多いのは、主に甲状腺組織におけるヨウ素の微視的空間分布の不均一性によると考えられている¹⁴⁾。一方良性の甲状腺腫の発生率でも外部放射線被曝によるリスクが $8.2 \times 10^{-6}/\text{rad}/\text{年}$ で、 ^{131}I の内部被曝によるリスク $0.11 \times 10^{-6}/\text{rad}/\text{年}$ より約80倍大きいと報告されている¹³⁾。本調査の線量と経年数から計算される期待値は1.1人で、実際に観察されたのは2人である。但し甲状腺機能亢進症における甲状腺腫瘍の自然発生率が0.36%/年¹³⁾と推定されているので、 $271 \times 6.2 \times 0.36/100 = 6.0$ 人が自然発生の期待値と計算される。本調査による良性の腫瘍誘発2人は合計期待値7.1人を下回っているので、これが放射線によるものかどうかは明らかではない。一方甲状腺機能低下症は271人中7例に見られている。甲状腺機能亢進症の治療では ^{131}I に抗甲状腺剤の投与を併用した症例が男性で70例中22例、女性で201例中47例含まれるが、このことについて詳細な調査は今回行っていない。甲状腺機能亢進症の外科療法症例5,221例の調査¹⁵⁾では、2年以後からも甲状腺機能低下を示す症例が直線的に増加することから、この機能低下は手術による直接的影響ではなく、自己免疫などの他の因子が関与した結果であると解釈されている。この場合の機能低下症の発生率は0.7%/年である¹³⁾。但し、日本人症例について甲状腺機能は術後次第に回復する傾向があるとする報告もある¹⁶⁾。

また抗甲状腺剤治療をうけた患者の長期追跡調査でも、20年後までの機能低下症の発生率は同じ0.7%/年と報告されている¹³⁾。日本人についてのこのような資料は見当らないが¹⁷⁾、本調査で、もし甲状腺機能亢進症患者の機能低下症の自然発生率が0.7%/年とすると、 $271 \times 6.2 \times 0.7/100 = 11.8$ 人の自然発生期待数となり、観測数7人より多い。欧米でも、また本邦での報告でも、 ^{131}I 治療後に発生する甲状腺機能低下症は経過年数の増加に伴って増加しているが²⁾⁽⁶⁾⁽¹³⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾、本邦での5年目の発生頻度は、9.4⁶⁾、4.1¹⁷⁾、15.6¹⁸⁾%と報告によって差異がある。これらの報告で用いられている ^{131}I はおよそ50~70Gyを甲状腺に与える量で、

本調査の平均値と大差はない。しかし本邦での甲状腺機能低下症の自然発生率が不明であるので、これらの推定値は自然発生率を含んだ数値と考えるべきである。Maxonらの推定値を用いると5年間の自然発生率は3.5%で、この値を差し引いた ^{131}I による絶対リスクは $4.4 \times 10^{-6}/\text{rem} \cdot \text{年}$ と推定されているから¹³⁾、線量60Svでの5年後の期待値は13.2%となり、自然発生率との合計は16.7%と計算される。本調査の平均6.2年後の発生率は2.6%であるが、治療開始後2年以内のものを除外しても3.5%に過ぎず、この値は他の本邦の報告⁶⁾⁽¹⁷⁾と共に16.7%より明らかに少ない。いずれにしても日本人甲状腺機能亢進症患者における機能低下症の自然発生率が欧米に較べて著しく低いのか、あるいは ^{131}I による誘発率が低いのかは今後に残された問題と思われる。女性症例では甲状腺機能と変量との単回帰式では有意性を示した ^{131}I 投与量、甲状腺線量、経年数は重回帰式では有意性を示さず、単回帰で有意ではなかった甲状腺線量×経年数のみが独立した有意変量であった。これらのこととは治療開始後の甲状腺機能亢進状態から正常への過程を含んだ機能低下傾向は単に ^{131}I を投与しなくても経年に起ったり、また線量が大きければ経年数と関係なく起ることを共に否定し、 ^{131}I 投与による線量と経年数との積によって機能低下傾向が現われることを示唆していると解釈される。

本研究の調査ならびに資料整理に御協力戴いた以下の各位に深甚なる感謝の意を表します。

北海道大学 入江五朗、古館正従、中駄邦博、弘前大学 篠崎達世、渡辺定雄、山形大学 山口昂一、渡会二郎、新潟大学 酒井邦夫、小田野幾雄、東北大学 丸岡伸、宮城成人病センター 浅川洋、新潟県がんセンター 新妻伸二、筒井和哉、山形県立中央病院 佐藤幸雄、青森県立中央病院 季敬一、美唄労災病院 吉村誠治、東北大学 山本政彦、宮本美弥子、根本建二、菊池サキ子

文 献

- 1) Shore RE, Albert RE, Pasternack BS: Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. Arch Environ Health 31: 17-24, 1976
- 2) BEIR-III 報告書: 低線量電離放射線の被曝によるヒト集団への影響. 米国研究審議会・米国科学

- アカデミー編, 放射線医学総合研究所監訳, pp213—225, 1980, ソフトサイエンス社, 東京
- 3) Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, et al : Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors. Amer J Med 64 : 243—252, 1978
 - 4) Beierwaltes WH, Johnson PC : Hyperthyroidism with radioiodine. 7 year experience. Arch Int Med 97 : 393—402, 1956
 - 5) Quimby EH, Feiterberg S, Silver S : Radioactive isotopes in clinical practice. Lea & Febiger, Philadelphia, 1958
 - 6) 阿部保郎, 佐々木勘, 竹下昭尚, 中村良之, 鳥塚莞爾, 森 徹, 脇坂行一, 永田 格, 篠 弘毅, 内山 晃, 国安芳夫, 木下文雄 : 甲状腺機能亢進症¹³¹I 治療後の甲状腺機能低下症, 日本医学会誌, 35 : 545—555, 1975
 - 7) Draper NR, Smith H : 中村慶一訳 : 応用回帰分析, 森北出版, 東京, 1967
 - 8) ICRP Publication 26 : 國際放射線防護委員会勧告, 日本アイソトープ協会, 東京, 1977
 - 9) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Sources and Effects of Ionizing Radiation. pp97—150, United Nations, New York, 1977.
 - 10) Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al : Thyroid disease in children. A survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. Amer J Med 56 : 457—463, 1974
 - 11) Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A : Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radio-active iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. N Engl J Med 292 : 167—171, 1975
 - 12) Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al : Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 38 : 976—998, 1974
 - 13) Maxon HR, Thomas SR, Sanger EL, et al : Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. Amer J Med 63 : 967—978, 1977
 - 14) de Ruiter J, Hollander CF, Boorman GA, et al : Comparison of carcinogenicity of ¹³¹I and ¹²⁵I in thyroid gland of the rat. In "Biological and Environmental Effects of Low-level Radiation". Vol 1, pp21—33, 1975, IAEA, Vienna
 - 15) Becker DV, McConahey WM, Dobyns BM, et al : The results of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. Further Advances in Thyroid Research, Vol 1, (Fellinger K, Hofer R, eds), pp603—609, 1971, Gistel G et Cie, Vienna
 - 16) 伊藤國彥 : バセドウ病の外科的治療. 臨床成人病, 15 : 1239—1244, 1985
 - 17) 本邦臨床統計集. 日本臨床増刊, pp820—821, 日本臨床社, 大阪, 1983
 - 18) 木下文雄, 前川 全, 甲田英一, 他 : ¹³¹Iによる甲状腺機能亢進症の治療遠隔成績, 日本医学会誌, 36 : 128—142, 1976
 - 19) 吉井弘文 : 甲状腺機能亢進症における放射性ヨード治療の統計的研究, 日本医学会誌, 41 : 33—44, 1981