

LUNG CANCER AT AUTOPSY IN ATOMIC BOMB SURVIVORS AND  
CONTROLS, HIROSHIMA AND NAGASAKI 1961-70

原爆被爆者および対照者の剖検における肺癌，広島・長崎，1961-70年

2. SMOKING, OCCUPATION, AND A-BOMB EXPOSURE

2. 喫煙，職業および原爆被爆

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

ROBERT W. CIHAK, M.D.

CHARLES E. LAND, Ph.D.

ARTHUR STEER, M.D.

AKIRA YAMADA, M.D. 山田 明



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。

# LUNG CANCER AT AUTOPSY IN ATOMIC BOMB SURVIVORS AND CONTROLS, HIROSHIMA AND NAGASAKI 1961-70

原爆被爆者および対照者の剖検における肺癌，広島・長崎，1961—70年

## 2. SMOKING, OCCUPATION, AND A-BOMB EXPOSURE

### 2. 喫煙，職業および原爆被爆

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

ROBERT W. CIHAK, M.D.

CHARLES E. LAND, Ph.D.

ARTHUR STEER, M.D.

AKIRA YAMADA, M.D. 山田 明



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  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

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 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 ， 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

LUNG CANCER AT AUTOPSY IN ATOMIC BOMB SURVIVORS AND CONTROLS, HIROSHIMA AND NAGASAKI 1961-70

1961-70年 広島・長崎 原子爆撃の犠牲者による肺癌の自検

2. SMOKING, OCCUPATION AND A-BOMB EXPOSURE

2. 喫煙、職業と原子爆撃

FORWARDERS: ISHIMARU, M.D., M.H.S. 2-1-1, NAGASAKI

ROBERT W. BEEBE, M.D.

CHARLES E. LAND, M.D.

ARTHUR STREIB, M.D.

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors wish to express their appreciation for the efforts of the Field Operations Section of the ABCC Statistics Laboratory in obtaining epidemiologic histories. They are also indebted to the many families who permitted the autopsies and cooperated in providing the epidemiologic information. They express their sincere thanks to Dr. Gilbert W. Beebe and Dr. Iwao M. Moriyama for their advice.

著者らは、疫学的資料の入手にあたってのABCC統計部調査課各位のご努力に対し深く感謝する。また、剖検実施を可能にし疫学的資料の提供にご協力いただいた多くのご家族の方々に対しても負うところが多大である。なお、報告書作成にあたり助言を賜ったDr. Gilbert W. BeebeとDr. Iwao M. Moriyamaに対して、感謝の意を表する。

ATOMIC BOMB SURVIVORS' HEALTH STUDY, NATIONAL CENTER FOR CANTON, MASSACHUSETTS

at 100 Brook Street

ATOMIC BOMB SURVIVORS' HEALTH STUDY, NATIONAL CENTER FOR CANTON, MASSACHUSETTS

原子爆撃被害者健康調査

100 Brook Street

ATOMIC BOMB SURVIVORS' HEALTH STUDY, NATIONAL CENTER FOR CANTON, MASSACHUSETTS

原子爆撃被害者健康調査

ATOMIC BOMB SURVIVORS' HEALTH STUDY, NATIONAL CENTER FOR CANTON, MASSACHUSETTS

## CONTENTS

### 目 次

Summary	要 約 .....	1
Introduction	緒 言 .....	1
Methods and Materials	方法と材料 .....	2
Results	結 果 .....	4
Discussion	考 察 .....	8
References	参考文献 .....	10

Table 表	<p>1. Availability of smoking history information, all low-dose and high-dose autopsy cases in LSS Autopsy series, 1961-70, by presence of lung cancer 1961-70年間の寿命調査集団についての剖検調査における全低線量, 高線量剖検例の肺癌の有無別喫煙歴資料の状態 .....</p> <p>2. Relative risk of lung cancer among smokers, by histologic type, 180 pairs of index and control cases 喫煙者における組織学的分類による肺癌の相対的危険率, 指標例および対照例180組 .....</p> <p>3. Paired case-control comparison as to number of cigarettes smoked daily, all types of lung cancer 1日の喫煙量による指標例と対照例との比較, 肺癌の全種型 .....</p> <p>4. Low-dose and high-dose autopsy cases by lung cancer status distributed by smoking history (estimated) 低線量および高線量剖検例の肺癌状態ならびに喫煙歴別分類 .....</p> <p>5. Summary of tests for effect of radiation (low-dose vs high-dose) with adjustments for differences in smoking, age, and sex 放射線(低線量対高線量)の影響についての検定の要約, 喫煙, 年齢, 性別によって調整 .....</p> <p>6. Relative risk for lung cancer in relation to dose and smoking history 肺癌の相対的危険率と線量および喫煙歴との関係 .....</p>	<p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p>
------------	---	---

Approved 承認 17 August 1972

Revision Approved 改訂版承認 11 July 1974

## LUNG CANCER AT AUTOPSY IN ATOMIC BOMB SURVIVORS AND CONTROLS HIROSHIMA AND NAGASAKI 1961-70

原爆被爆者および対照者の剖検における肺癌，広島・長崎，1961-70年

### 2. SMOKING, OCCUPATION, AND A-BOMB EXPOSURE

#### 2. 喫煙，職業および原爆被爆

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)<sup>1\*</sup>; ROBERT W. CIHAK, M.D.<sup>2\*\*</sup>; CHARLES E. LAND, Ph.D.<sup>1</sup>; ARTHUR STEER, M.D.<sup>2</sup>; AKIRA YAMADA, M.D. (山田明)<sup>2†</sup>

Departments of Epidemiology & Statistics<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>

疫学統計部<sup>1</sup> および病理部<sup>2</sup>

### SUMMARY

The ABCC autopsy series for 1961-70 provides evidence of an excess of lung cancer among A-bomb survivors exposed to 200 rad or more of whole-body radiation. A re-examination of the same material with the addition of information on smoking history and occupation indicates that the excess cannot reasonably be explained in terms of either factor. There were no high-dose lung cancer cases with exposure to occupations thought to be related to lung cancer, and adjustment of the radiation contrast for differences in smoking history did not cause the apparent radiation effect to disappear. The study also provides additional evidence of the relationship between lung cancer and cigarette smoking in Japan.

### INTRODUCTION

Cigarette smoking, exposure to certain industrial inhalants, exposure of uranium miners to particulate radioactive material, and X-ray exposure have all been reported to be carcinogenic for the human lung.<sup>1-6</sup> In previous studies of A-bomb survivors, investigators have found some evidence of associa-

### 要約

1961-70年の期間中に、ABCCで行なわれた一連の剖検の結果、200 rad以上の全身放射線照射を受けた被爆者に肺癌の発生率が高いことが認められている。同資料に喫煙歴および職業に関する資料を追加して再検討してみたが、放射線以外のこれら二つの要因のいずれによっても高線量被曝者の肺癌発生率の増加を説明することはできなかった。高線量の肺癌例の中には肺癌に関係があると考えられている職業に従事したことのある者はなかった。そこで、喫煙歴の違いを補正して放射線量別比較を行なったが、放射線の影響は消失しなかった。今回の調査では、日本における肺癌と喫煙との関係を示す知見も得られた。

### 緒言

紙巻き煙草の喫煙、特定の産業廃棄物の吸入、ウラニウム採掘鉦夫の微粒放射性物質への曝露およびX線照射はいずれもヒトにおける肺癌発生因子であると報告されている。<sup>1-6</sup> 比較的少数の原爆被爆者をもとに調査された以前の研究では、放射線量と肺癌発生の危険率との間に

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

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

†Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine; Advisor to ABCC

\*厚生省国立予防衛生研究所広島支所

\*\*米国公衆衛生局および環境保護庁調査研究および放射線監視技術開発部門所属医師、ABCCへ派遣

†広島大学医学部病理学教室、ABCC顧問

tion between radiation dose and risk of lung cancer, all based on relatively small numbers.<sup>7-12</sup> By the end of 1970 the number of deaths from lung cancer among the exposed subjects of the JNII-ABCC Life Span Study (LSS) was 245, and in their analysis of the LSS series Jablon and Kato<sup>13</sup> found additional evidence of association and estimated the relative risk at 2.0 over the entire period 1950-70, for those exposed to 200 rad or more. In both the 1972 UN report<sup>14</sup> and the 1972 NAS-NRC report<sup>15</sup> the association between ionizing radiation and lung cancer in man is accepted as probable. Recently Cihak et al<sup>16</sup> presented further evidence of an association on the basis of the 204 lung cancer cases found in the LSS autopsy series during 1961-70 studied in relation to cell type and radiation exposure. Because the evidence of association has never been overwhelming in observations on A-bomb survivors, and because the earlier examination of smoking history and occupational exposure was limited to the material then available, the 1961-70 autopsy series was used to provide the basis for an examination of smoking and occupation in order to clarify further the role, if any, of these potentially confounding factors. The present report gives the findings of this ancillary study.

## METHODS AND MATERIALS

The study sample, verification of diagnosis, histologic classification of the 204 lung cancers, and analysis of radiation effect without consideration of smoking or occupation, have all been described in the previous paper.<sup>16</sup> At first, a paired-sample study was undertaken. Controls, proven by autopsy not to have died from cancer, were selected from the LSS autopsy series and matched by (1) sample classification (i.e., ABCC-JNII Adult Health Study (AHS) sample or other part of the LSS sample<sup>17</sup>); (2) city of exposure; (3) sex; (4) year of death; and (5) age at death (grouped as 40-49, 50-59, 60-69, 70+).

For 6 lung cancer cases, controls could not be found to meet these criteria; interviews were then sought for the remaining 198 pairs. The interview was structured to provide information on residence, occupation, and smoking history, the last to include age at onset as well as approximate daily consumption of cigarettes. Interviewers visited close relatives of index and control cases in 1970-71 and had no prior knowledge of either the exposure or cancer status of the subjects. Insufficient information about one or the other member caused 18 pairs to be lost from the effective sample, leaving

ある程度の関連性のあることが認められた。<sup>7-12</sup> 1970年未までに、予研-ABCC寿命調査の被爆者中、肺癌による死亡者数は245例に達し、また、寿命調査の解析においてJablonと加藤は、被曝線量と肺癌発生の危険率との間に、より多くの関連性のあることを認め、200 rad以上の放射線被曝者について1950-70年の全期間にわたる相対的危険率を2.0と推定した。<sup>13</sup> 1972年の国連報告<sup>14</sup>および同年の米国学士院報告では、<sup>15</sup> ヒトにおける電離放射線被曝と肺癌との間には、関連性があるであろうと述べている。最近Cihakら<sup>16</sup>は、1961-70年の間に実施したABCC寿命調査対象者についての剖検調査で確認された肺癌204例を用い、肺癌の組織型と放射線被曝との関連性についてさらに資料を提供した。被爆者に関する調査において、両者の間に関連があるという歴然とした証拠はなく、しかも最初の調査時の喫煙歴や職業曝露歴に関する資料がその当時入手されていたものに限られていたので、喫煙および職業による要因が何らかの役割をもっているかどうかを調べるための基礎的資料として1961-70年の寿命調査対象者の剖検調査例を使用した。本報告書では、この追加調査の結果について述べる。

## 方法と材料

調査対象群の構成、診断の確認、肺癌204例の組織学的分類、および喫煙または職業を考慮しない放射線影響の解析結果については、第1報に記述した。<sup>16</sup> まず、指標例と対照例とを組み合わせた組について調査を実施した。対照例は剖検によって癌以外で死亡したと確認された症例を寿命調査の剖検例中から選択し、指標例に対して次の各条件をもとに組み合わせた：(1) サンプル分類(すなわち、ABCC-予研成人健康調査対象者、または寿命調査対象者中の残余のもの<sup>17</sup>)、(2) 被爆都市、(3) 性、(4) 死亡年次、および(5) 死亡時の年齢(40-49, 50-59, 60-69, および70歳以上)。

肺癌6例については、これらの基準に合致する対照例を選出できなかった。したがって、残りの198組について面接調査を実施した。面接調査では、住所、職業および喫煙歴を求めた。最後の項目の喫煙歴では、喫煙開始時の年齢ならびに1日のおおよその喫煙量を聴取した。調査員は、1970-71年の間に指標例ならびに対照例の近親者を訪ねて面接を行なったが、対象者の被曝状態ないし癌の有無については知らされていなかった。組み合わせた対のいずれか一方に関する資料が不十分だったため、調査集団から18組を除くことが必要となり、180組が残っ

180 pairs, 147 in Hiroshima and 33 in Nagasaki. In 2 instances no informant could be found, and in 16 the interview was incomplete. The family or other relationship of the informant was essentially the same for cases and controls. Age at onset of smoking also was the same for both.

The matched pairs proved adequate for only the first step in the analysis, namely, estimation of the relationship between each of the two new variables (smoking and occupational exposure) and lung cancer. To re-estimate the radiation effect on lung cancer with the elimination of, or adjustment for, the effects of the two new variables, it was necessary to return to the original series in the first paper,<sup>16</sup> and to supplement the smoking histories obtained by interview for the matched pairs with information on smoking previously obtained at the biennial clinic visits of members of the AHS sample (comprising about 20% of the LSS sample). The essential evidence for the radiation effect consists of the following fourfold table:

Lung Cancer	Radiation Dose	
	200+ rad	< 1 rad
Present	13	61
Absent	114	1135

An age- and sex-adjusted contingency-table analysis by the method of Mantel and Haenszel<sup>18</sup> gives a continuity-corrected chi-square of 5.0 for which  $P = .01$  in a one-sided test.

If smoking histories had been available for all of the subjects in the fourfold table, a contingency-table analysis adjusted for smoking level would have been the method of choice for testing for a radiation effect not attributable to smoking differences. Enough smoking histories were available from the matched-pair study and from medical records to make it possible to approximate the method of choice by estimating frequencies for each of the four smoking classes within each combination of sex, age at death, dose, and presence or absence of cancer, and to proceed with the adjusted analysis as if the estimated frequencies were observed frequencies. This procedure ignores changes in the covariance structure introduced by estimating the smoking frequencies, and depends heavily on the assumption that the estimated frequencies do not differ greatly from the unknown true frequencies;

た。その内訳は広島147組で、長崎33組であった。2組では回答者を見付けることができず、16組では面接調査が不完全であった。回答者の種類別にみた構成は指標例と対照例とで同様な分布であった。喫煙開始時の年齢もまた双方とも同じであった。

各組は、初期の解析、すなわち、二つの新しい変数(喫煙と職業上の曝露)それぞれと肺癌との関係を推定することのみに使った。この二つの新しい変数の影響を除去しない調整して、肺癌に対する放射線の影響を改めて推定するには、第1報<sup>16</sup>で扱った例について以前行なった2年ごとの成人健康調査(寿命調査集団の約20%で構成されている)時に入手された喫煙に関する資料を用いて今回の面接調査によって入手した喫煙歴を補足することが必要であった。放射線の影響に関する重要な基準は、次の4項目表である:

Mantel および Haenszel の方法<sup>18</sup> による年齢および性別調整の分割表解析では、連続補正カイ2乗値5.0が得られ、それに対する一側検定では  $P = .01$  である。

4項目表にある対象者全員の喫煙歴が入手されていたならば、喫煙差に起因しない放射線影響について検定するには、喫煙量について調整した分割表解析が最もよい方法であろう。指標例と対照例についての調査および医学記録から十分な喫煙歴が得られたので、四つの喫煙分類群における性別、死亡時年齢、線量、および癌の有無のそれぞれの組み合わせについて頻度を推定することによって最もよい方法に近いものが得られ、あたかも推定頻度が観察頻度であるかのように処理した。この要領では喫煙頻度を推定することによって得られる共分散構造の変化を無視し、推定した頻度が未知の真の頻度と大差がな



however the number of smoking histories available in each cell of the fourfold table are so large that these considerations do not constitute serious objections to the method. With this estimation procedure, a confounding of smoking level with dose serious enough to explain a spurious radiation exposure effect of the magnitude observed should have resulted in the disappearance of this apparent effect after adjustment for smoking level.

いという仮定に強く依存しているが、4項目表の各区画内に入っている喫煙歴の数が余りにも多いので、この方法に対する強い反対はないであろう。この推定要領では、観察された見せかけの放射線被曝の影響を説明できるほど大きな喫煙量と放射線量の混同があるため、喫煙量の調整後にはこの影響は消滅すべきであった。

TABLE 1 AVAILABILITY OF SMOKING HISTORY INFORMATION, ALL LOW-DOSE AND HIGH-DOSE AUTOPSY CASES IN LSS AUTOPSY SERIES, 1961-70, BY PRESENCE OF LUNG CANCER

表1 1961-70年間の寿命調査集団についての剖検調査における全低線量・高線量剖検例の肺癌の有無別喫煙歴資料の状態

Cancer at Autopsy	200+ rad		<1 rad		Total
	Smoking Known	Smoking Unknown	Smoking Known	Smoking Unknown	
Present	13	0	59	2	74
Absent	106	8	219	916	1249
Total	119	8	278	918	1323

The matched-pairs sample interviews provided complete smoking information on 10 of the 13 high-dose and 55 of the 61 low-dose lung cancer cases, and on 6 of the 114 high-dose and 51 of the 1135 low-dose lung-cancer-absent cases. Routine smoking information was already available in the medical record of an additional 3, 4, 100, and 168 subjects, respectively, in these cells. From both sources combined, smoking histories were available for 219 of the 1135 subjects in the low-dose, lung-cancer-absent cell, enough for estimated frequencies of reasonable precision, and for all or almost all of the subjects in each of the three other cells (Table 1). A potentially serious bias could have been introduced if the medical record information had tended to exaggerate the extent of smoking as ascertained by interview, since the ratio of proportions of interview records for lung cancer cases as opposed to lung-cancer-absent cases was greater in the high-dose group than in the low-dose group (.77/.06 and .93/.23, respectively). However, no such tendency could be detected from an examination of the smoking histories for the 30 subjects for whom both sources were available.

指標例と対照例の面接調査からは、高線量肺癌13例中10例、低線量肺癌61例中55例、高線量非癌114例中6例および低線量非癌1135例中51例について完全な喫煙資料が得られた。なお、各区画に含まれているもののうち、それぞれ3, 4, 100および168例に関する通常の喫煙資料は、すでに診察記録に記載されていた。両資料源を一つにまとめたことにより、低線量で肺癌のないものの区画1135例中219例について喫煙歴が入手できた。これはかなりの正確性をもって頻度の推定を行なうに十分な数であり、また残りの三つの区画における対象者全例ないしほとんど全例についても十分な数があった(表1)。肺癌例についての面接調査記録に記載された癌と非肺癌例のそれとの割合は、低線量群よりも高線量群における方が大であった(それぞれ.77/.06および.93/.23)ので、もし診察記録の資料に面接調査によって確認された喫煙量を誇張する傾向があったなら、診察録に大きな偏りが含まれていたであろう。しかし、両資料源から資料が入手されていた対象者30例についての喫煙歴を検討したところ、このような傾向は見出されなかった。

## RESULTS

The relative risk of lung cancer for smokers by histologic type is shown in Table 2. All smokers

## 結果

組織学的分類による喫煙者における肺癌の相対的危険率は表2に示す。喫煙者は全員紙巻煙草を喫っていた。喫

TABLE 2 RELATIVE RISK OF LUNG CANCER AMONG SMOKERS, BY HISTOLOGIC TYPE, 180 PAIRS OF INDEX AND CONTROL CASES

表2 喫煙者における組織学的分類による肺癌の相対的危険率, 指標例および対照例 180組

Control, Smoking	Index, Smoking		Test of Significance (df = 1)		Relative Risk, if P < .05
	Yes	No			
	Epidermoid Carcinoma				
Yes	32	1	$\chi^2=16.4$	P < .001	21.0
No	21	4			
	Small Cell Anaplastic Carcinoma				
Yes	22	3	$\chi^2= 2.1$	P > .10	-
No	9	1			
	Bronchogenic Adenocarcinoma				
Yes	24	1	$\chi^2=10.6$	P < .01	15.0
No	15	12			
	Other Types				
Yes	15	6	$\chi^2= 0.3$	P > .10	-
No	9	5			
	All Lung Cancer				
Yes	93	11	$\chi^2=27.1$	P < .001	4.9
No	54	22			

were cigarette smokers. Epidermoid, small-cell anaplastic, and bronchogenic adenocarcinoma were increased in smokers, but significantly so only for epidermoid and bronchogenic adenocarcinoma. The 17 bronchioloalveolar adenocarcinomas, 7 large-cell carcinomas, and 11 carcinomas of other types, have all been combined in Table 2 under "other types". For all lung cancers combined Table 3 gives complete distributions of paired cases and controls as to number of cigarettes smoked daily. A marked increase in risk is seen with increasing numbers of cigarettes smoked.

The 1196 low-dose and 127 high-dose autopsy cases from the first paper<sup>16</sup> are shown in Table 4 distributed by presence of cancer and estimated smoking history. Frequencies were estimated to two decimal places and rounded here to one. Following the Mantel-Haenszel method,<sup>18</sup> the conditional expected value and variance (given the marginal totals of the table) of the high-dose positive (cancer) frequency were calculated for each fourfold table corresponding to a smoking class and under the null hypothesis of homogeneity. Under this hypothesis the test statistic  $\chi = (\text{observed} - \text{expected} - 0.5)/(\text{variance})^{1/2}$  should have a normal distribution with 0 mean and unit variance, where  $\chi > 1.645$  corresponds to  $P < .05$  and  $\chi > 2.33$  to  $P < .01$  in one-sided tests. The analysis was designed to detect confounding of

喫煙者には, 表皮癌, 小細胞型移行性癌および気管支原性腺癌が増加していたが, 危険率が有意に増加していたのは表皮癌および気管支原性腺癌だけであった. 細気管支肺胞性腺癌17例, 大細胞型癌7例, およびそれ以外のもの11例は「その他の型」の欄に全例合計して記入した. 全肺癌例合計について, 指標例と対照例とからなる組の1日の喫煙量に関する完全な分布を表3に示した. 喫煙量の増加に伴って危険率の著しい増加が認められる.

第1報<sup>16</sup>で報告した低線量剖検例1196例および高線量剖検例127例の肺癌の有無別および推定喫煙歴別分布を表4に示す. 頻度は小数点第2位まで概算して4捨5入で第1位までをとった. Mantel-Haenszel法<sup>18</sup>に準拠して条件付期待値と高線量陽性(癌)頻度の分散(同表の周辺合計)を一つの喫煙群に対応する4項目表を均質性に対する帰無仮説の下で計算した. この仮説によれば検定統計値 $\chi = (\text{観察値} - \text{期待値} - 0.5) / (\text{分散})^{1/2}$ は, 平均値0と単位分散をもった正常分布を示すはずである. ただし, 1側検定は $\chi > 1.645$ は $P < .05$ に, また,  $\chi > 2.33$ は $P < .01$ に相当する. この解析は喫煙量の差で放

TABLE 3 PAIRED CASE-CONTROL COMPARISON AS TO NUMBER OF CIGARETTES SMOKED DAILY, ALL TYPES OF LUNG CANCER

表3 1日の喫煙量による指標例と対照例との比較, 肺癌の全種類

Cigarettes/day Control	Cigarettes/day, Index					Total
	None	1-9	10-19	20+	Unknown	
None	22	16	20	15	3	76
1-9	5	8	13	14	0	40
10-19	5	8	14	20	0	47
20+	1	1	9	3	1	15
Unknown	0	0	0	1	1	2
Total	33	33	56	53	5	180

TABLE 4 LOW-DOSE AND HIGH-DOSE AUTOPSY CASES BY LUNG CANCER STATUS DISTRIBUTED BY SMOKING HISTORY (ESTIMATED)\*

表4 低線量および高線量剖検例の肺癌状態ならびに喫煙歴\* 別分類(推定)

Radiation Dose (T65D)	Lung Cancer	Cigarettes/Day				Total
		None	1-9	10-19	20+	
<1	Negative	613.5	195.2	240.1	86.1	1135
	Positive	11.1	17.6	17.7	14.6	61
200+	Negative	53.1	25.0	25.4	10.5	114
	Positive	4.0	2.0	5.0	2.0	13
Total		681.7	239.8	288.2	113.2	1323

\*Estimates based on cases known for smoking history and stratified by age and sex.

喫煙歴の分かっている者を年齢・性別に層化して推定した。

radiation dose with smoking level that might be serious enough for the apparent radiation effect to be explainable in terms of smoking differences. Such a confounding, if present, should result in a substantial drop in the value of  $\chi$  when the analysis is adjusted for smoking level.

Table 4 gives the estimated frequencies by dose class, presence or absence of lung cancer, and smoking level, summed over age and sex. The total column, (i.e., the original fourfold summary table) gives the analysis in line (1) of Table 5 with  $\chi = 2.191$ , unadjusted for age, sex, or smoking. In order to adjust for smoking, we compute expected values and variances separately for each of the fourfold tables in the columns of Table 4 corresponding to smoking levels, and sum to obtain the analysis of line (2), Table 5, with  $\chi = 1.909$ . This value of  $\chi$  is still in the range indicative of a radiation effect, the drop in the value of  $\chi$  being not nearly great enough to indicate a substantial

放射の影響が説明できるほど大きい喫煙量と放射線量との混同を探知できるよう作られた。このような混同があるとすれば、解析を喫煙量をもとに調整したならば、 $\chi$  値には相当な下降があるはずである。

表4は、年齢および性を合計したもので、線量群、肺癌の有無と喫煙量別の推定頻度を示した。合計欄、すなわち、最初の4項目総括表では、表5の(1)行目において、年齢・性ないし喫煙について未調整の $\chi = 2.191$ の場合の解析を示す。喫煙について調整するために、喫煙量に該当する表4中のそれぞれの4項目表の欄について期待値と分散を別々に計算し、表5の(2)行目の解析のため加算を行なって、 $\chi = 1.909$ を得た。 $\chi$ の値は依然として放射線の影響を示す範囲内において、 $\chi$ 値の下降は線量

TABLE 5 SUMMARY OF TESTS\* FOR EFFECT OF RADIATION ((LOW-DOSE VS HIGH-DOSE) WITH ADJUSTMENTS FOR DIFFERENCES IN SMOKING, AGE, AND SEX

表5 放射線(低線量対高線量)の影響についての検定の要約, 喫煙・年齢・性別によって調整

Adjustment Basis	Cases with 200+ rad			χ	P‡
	Observed	Expected	SD		
(1) Unadjusted	13	7.104	2.463	2.191	.014
(2) Smoking history†	13	7.730	2.516	1.909	.028
(3) Sex	13	6.990	2.441	2.257	.012
(4) Sex and smoking history†	13	7.829	2.494	1.871	.031
(5) Age at death	13	6.984	2.437	2.297	.011
(6) Age at death and smoking history†	13	7.826	2.507	1.820	.034
(7) Sex and age at death	13	7.064	2.438	2.226	.013
(8) Sex, age ATB, and smoking history†	13	8.265	2.512	1.509	.066

\*Summary contingency table analyses using the method of Mantel and Haenszel.<sup>18</sup>

Mantel および Haenszel<sup>18</sup> の方法による分割表解析。

†Using estimated frequencies within each smoking class (0, 1-9, 10-19, and 20+ cigarettes/day).

各喫煙者群中の推定頻度を用いた。

‡One-sided test. 1 側検定。

confounding of dose and smoking. Lines (3) and (4), (5) and (6), and (7) and (8) show the effect of adjustment for smoking level on analyses already adjusted for sex, age ATB, and both sex and age, respectively, with similar results. The relatively large drop in the value of  $\chi$  between lines (7) and (8) reflects the fact that the data are being spread very thinly by the construction of separate fourfold tables for each level of age, sex, and smoking. There are 24 such tables, and only 13 high-dose lung cancer cases apportioned among them. There is no reason to conclude the existence of substantial confounding of sex and age of death with radiation dose.

Whether the apparently smaller radiation effect is in fact independent of the larger smoking effect (i.e., additive) can hardly be determined on the basis of so small a sample. Table 6 gives relative risk estimates obtained directly from Table 4 as well as standardized relative risk for differences in sex and age at death. The most that can be said is that the information available here does not, by itself, provide any suggestion of nonadditivity.

Occupations thought a priori to be potentially related to the risk of lung cancer were physician, nurse, X-ray technician, stoker, caster, handler of special fuels, smelting furnace worker, machinist, water supply worker, refinery worker, welder, metal processor, and chemical plant worker. The only suggestion of relationship pertains to welders and metal processing workers for whom the contrast

と喫煙との実質的な混同を示すほどの大きさに至らなかった。(3)行目, (4)行目, (5)行目, (6)行目, (7)行目と(8)行目は, 性, 原爆時の年齢, 性および年齢についてそれぞれ既に調整された解析における喫煙量調整の影響を示し, 類似の結果が認められている。(7)行目と(8)行目との間の $\chi$ 値の比較的大きい下降は, 各年齢群, 性および喫煙についてそれぞれ別の4項目表をつくるために資料は非常に少なくなっていることを示している。このような表は24あって, そのうち高線量肺癌は13例のみであった。放射線量と性と死亡時年齢との間に相当な混同があると結論づける理由はない。

一見小さい放射線の影響が, 大きな喫煙の影響すなわち付加的影響と事実上無関係かどうか, このような少数の対象例を基にして決定することはほとんどできない。表6は表4から直接入手した相対的危険率の推定値並びに性および死亡時年齢における差の標準化したものを示す。ここでいえる限度は, 入手し得る資料はそれだけではその非付加性を示唆するものではないということである。

職業上の被曝で肺癌の増加と関係のある可能性をもっていと推測されるものには, 医師, 看護婦, X線技師, 火夫, 鑄造従業者, 特殊燃料取扱者, 溶鉱炉従業者, 機械工, 水道工事従業者, 精錬所従業者, 溶接工, 金属製品加工業者および化学薬品工場勤務者である。関係があることの示唆されたのは, 溶接工と金属製品加工業者だ

TABLE 6 RELATIVE RISK FOR LUNG CANCER IN RELATION TO DOSE AND SMOKING HISTORY (ESTIMATED)

表6 肺癌の相対的危険率と線量および喫煙歴(推定)との関係

Smoking	Radiation Dose (T65D)	Relative Risk	
		Crude	Standardized*
Yes	200+	8.1	8.6
	<1	5.2	6.2
No	200+	4.1	3.0
	<1	1.0	1.0

\*For sex and age at death.

gives the following for which a continuity-corrected  $\chi^2 = 2.8$  and  $P = .09$ .

けであって、次のような比較ができる。これについて連続補正は $\chi^2 = 2.8$ で $P = .09$ である。

Control	Index Case (Cancer)	
	Welders etc.	Not welders etc.
Welders & metal processors	0	3
Not welders & metal processors	10	167

Of the 10 index cases of interest, 2 were welders exposed to acetylene gas, 3 were exposed to gas from coke ovens, and the other 5 had miscellaneous exposures; of the 3 control cases of interest, 1 was a welder, and 2 were miscellaneous metal workers.

関心のある指標例10例中、2例はアセチレンガスを使用する溶接工、3例はコークスを使用する炉からのガスに曝される労務者、残り5例はその他の物質に曝露されたものであった。関心のある対照例3例中、1例は溶接工、2例は金属関係従業者であった。

## DISCUSSION

The main objective of this second study was to determine, if possible, whether the increased risk of developing lung cancer in the irradiated survivors was attributable to irradiation or might have arisen from a confounding of dose with either smoking or occupational exposure. There were no index cases in the LSS autopsy series with both high-dose ionizing radiation and suspicious occupational exposure. This combination could therefore be disregarded.

Routine medical histories obtained in the ABCC clinics include information on smoking, use of alcohol, and the like. Although these data have not suggested any correlation between smoking and radiation dose,<sup>19</sup> and Wanebo et al provided some evidence of a radiation effect independent of smoking in a much smaller series,<sup>12</sup> the cardinal

## 考 察

この第2回調査の主要な目的は、可能であるならば被爆者における肺癌発生の危険率増加が放射線被曝に起因するものであるか、放射線量と喫煙または職業的被曝のいずれかとの混同によるものであるかどうかを確認することにあった。寿命調査集団中の剖検例調査では、高線量の電離放射線と職業的被曝との両要因の重複した指標例はなかった。したがって、この2者の組み合わせは無視できる。

ABCCの定期検診の際の病歴聴取では、喫煙、アルコール摂取などに関する資料が求められている。これらの資料からは、喫煙と放射線量との相関関係を示唆するものはないが、<sup>19</sup> Waneboらは小規模の集団についての調査で喫煙とは無関係に肺癌の発生に原爆放射線影響があるであろうことを若干の資料をもとに示した。<sup>12</sup> 喫煙が肺

role of smoking in the etiology of lung cancer generally has continued to inspire doubts about the validity of the evidence of radiation-induced lung cancer in A-bomb survivors. The present series, too, is small, with 204 cases of cancer in all, of which only 61 low-dose, and 13 high-dose, cases are analysed here. However, it is quite clear that the association between radiation dose and lung cancer does not rest upon a confounding of smoking and radiation dose: the low-dose and high-dose cancer cases are very comparable in their smoking histories. And when the radiation effect is tested on frequencies adjusted for differences in smoking it remains undiminished, with a relative risk of about two for those exposed to 200 rad or more. The series is much too small to support firm conclusions as to the additivity of the two effects. It can be said only that it provides no suggestion of nonadditivity.

It was unfortunate that the matched-pair sample fell below critical size, so that a second source of smoking information had to be used, and it became necessary to estimate the distribution of smokers, especially in the larger cells of noncancer cases. However, the evidence is that the two sources of smoking information differ too little to affect the analysis. Similarly, it seems clear that if the apparent radiation effect had been substantially due to differences in smoking histories, use of the estimated frequencies should have produced a much larger drop in the value of the test statistic than those shown in Table 5.

Many studies have demonstrated that the risk of lung cancer increases with the number of cigarettes smoked daily.<sup>20</sup> In this autopsy material the relative risk of lung cancer among the heavy (20+ cigarettes/day) smokers is at least (depending on the method of calculation) seven times that of nonsmokers. However, studies relating smoking and histologic type of lung cancer have been less numerous, especially in Japan. Kreyberg<sup>21</sup> and Doll et al<sup>22</sup> reported that only epidermoid carcinomas and small cell anaplastic carcinomas were significantly associated with smoking. Other studies have indicated that adenocarcinomas may also be associated with smoking.<sup>23,24</sup> In this study smokers have more lung cancer of every type, including the small cell anaplastic, and quite significantly more of the epidermoid and the bronchogenic adenocarcinoma types.

Therapeutic radiation has been reported to be associated with the risk of lung cancer,<sup>3</sup> as has

癌の病因として重要な役割をもっているが、被爆者に放射線誘発性肺癌が認められるという所見の有意性については依然として疑念を抱かせる結果となっている。本調査における肺癌の例数は少なく全部で204例しかなく、その中、低線量のもの(1 rad未満)は61例、高線量のもの13例だけであった。しかし、放射線量と肺癌との間の関係は、喫煙と放射線量の混同だけによるものではないことは極めて明白である: 低線量群からの癌と高線量群からの癌症例の喫煙歴は非常に類似している。また、喫煙における差異について調整した頻度を基に放射線影響を検定しても影響は低下せず、200 rad以上の被曝者では相対的危険率約2を維持していた。この二つの付加的影響について確定的な結論を下すには例数が少なすぎる。非付加的であることを示唆するものは何もないということだけはいえる。

指標例・対照例を組み合わせた組の数が必要絶対数以下に減少し、別の資料源から喫煙に関する資料を求め、喫煙者の分布、特に数の多い非癌例におけるものの数を推定しなければならなくなったことは残念であった。しかし、結果としては喫煙資料に関する二つの資料源の間の差があまりにも小さすぎて解析に影響を及ぼさないほどであった。同様に、もし放射線の影響が実質的に喫煙歴における差に起因しているのであるならば、推定頻度の使用によって、表5に示されている統計学的検定値の下降がもっと大きくなるはずであることは明らかのようにある。

多くの調査では、1日の喫煙量が増加するにつれて、肺癌の危険率が増加することが実証されている。<sup>20</sup> 本調査の剖検材料からは、大量喫煙者(1日当たり20本以上の紙巻き煙草)中の肺癌の相対的危険率は、少なくとも(計算方法によって異なる)非喫煙者のその7倍である。しかし、喫煙と肺癌の組織学的分類とに関連する調査は、特に日本においては、あまり多くは実施されていない。Kreyberg<sup>21</sup> および Doll<sup>22</sup> らは、表皮癌および小細胞型退行性癌のみに喫煙と有意な関係があると報告した。別の調査では、腺癌も喫煙と関係があるかもしれないということを示唆している。<sup>23,24</sup> 本調査では、小細胞型退行性癌を含めた各種型の肺癌が喫煙者に多くみられ、表皮癌および気管支原性腺癌が有意に多かった。

治療用放射線被曝<sup>3</sup> およびウランウミ夫のラドン娘に対

occupational exposure to radon daughters on the part of uranium miners.<sup>5</sup> In the study of US uranium miners, the increase in lung cancer was attributed to the small cell anaplastic type. Although a high proportion of miners with lung cancer were heavy smokers, the apparent radiation effect cannot be explained by differences in smoking. In our initial study of 204 LSS autopsies,<sup>16</sup> only the small cell anaplastic type showed a statistically significant increase (approximately fourfold) in the high-dose group. This is in good agreement with the findings in uranium miners.<sup>5</sup>

Increased mortality due to lung cancer has been reported for gas workers in coal carbonizing plants, smelter workers exposed to arsenic trioxide, and for persons employed in the manufacture of mustard gas.<sup>4,6,25-27</sup> The present case-control study has suggested that the risk of lung cancer may be increased for welders and metal processing workers, possibly because of their exposure to acetylene gas, coal carbon monoxide, and miscellaneous dust.

する職業上の被曝<sup>5</sup>と肺癌の危険率との間に関係のあることが報告されている。米国ウラニウム鉱夫の調査における肺癌の増加は、小細胞型退行性癌に原因があるとされている。肺癌の認められた鉱夫の中に大量喫煙者が多くいたが、放射線の影響を喫煙量の差異によって明確に説明することはできないという。寿命調査集団の剖検 204 例についての最初の調査では、<sup>16</sup> 高線量群において、小細胞性退行性型肺癌のみに統計的に有意な危険率増加(約 4 倍)が認められた。この所見はウラニウム鉱夫の場合の所見とよく一致している。<sup>5</sup>

肺癌による死亡率増加が、石炭乾溜工場のガス工員、3 酸化砒素に被曝した精錬工およびイペリット・ガス製造従業員にみられたと報告されている。<sup>4,6,25-27</sup> 肺癌例と対照例を基にした本調査からアセチレンガス、石炭の 1 酸化炭素およびその他の塵埃への曝露が原因で溶接工や金属加工業者に肺癌の危険率が増加しているのかもしれないことが示唆された。

## REFERENCES

### 参考文献

1. ARCHER VE, LUNDIN FE Jr: Radiogenic lung cancer in man: Exposure-effect relationship. *Environ Res* 1:370-83, 1967
2. AUERBACH O, STOUT AP, HAMMOND EC, GARFINKEL L: Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking and pneumonia. *N Engl J Med* 267:111-9, 1962
3. COURT BROWN WM, DOLL R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 2:1327-32, 1965
4. JOHNSTONE RT, MILLER SE: Occupational cancer. In *Occupational Diseases and Industrial Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1960. pp 322-38
5. LUNDIN FE Jr, WAGONER JK, ARCHER VE: Radon daughter exposure and respiratory cancer; quantitative and temporal aspects. Report from the epidemiological study of US uranium miners. National Institute for Occupational Safety and Health, National Institute of Environmental Health Sciences, Joint Monograph No. 1, 1971
6. YAMADA A: On the late injuries following occupational inhalation of mustard gas with special references to carcinoma of the respiratory tract. *Acta Pathol Jap* 13:131-66, 1963
7. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-1966. *Radiat Res* 68:613-49, 1971
8. CIOCCO A: JNII-ABCC Life Span Study and ABCC-JNII Adult Health Study. Mortality 1950-64 and disease and survivorship 1958-64 among sample members age 50 years or older, 1 October 1950. ABCC TR 18-65
9. HARADA T, ISHIDA M: Neoplasms among A-bomb survivors in Hiroshima: First report of the Research Committee on Tumor Statistics, Hiroshima City Medical Association, Hiroshima, Japan. *J Natl Cancer Inst* 25:1253-64, 1960

10. JABLON S, ISHIDA M, BEEBE GW: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 2. Mortality in Selections I and II, 1950-1959. *Radiat Res* 21:423-45, 1964
11. MANSUR GP, KEEHN RJ, HIRAMOTO T, WILL PW: Lung carcinoma among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-64. ABCC TR 19-68
12. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Lung cancer following atomic radiation. *Am Rev Resp Dis* 98:778-87, 1968
13. JABLON S, KATO H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-1970. *Radiat Res* 50:649-98, 1972
14. UNITED NATIONS: Ionizing radiation: Levels and effects. A report of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with annexes. Vol. 2. Effects. New York, United Nations, 1972
15. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES-NATIONAL RESEARCH COUNCIL: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington D.C., NAS-NRC, 1972
16. CIHAK RW, ISHIMARU T, STEER A, YAMADA A: Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-70. 1. Autopsy findings and relation to radiation. ABCC TR 32-72
17. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
18. MANTEL N, HAENSZEL W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22:719-47, 1959
19. WAKABAYASHI T: ABCC-JNIH Adult Health Study: Socioeconomical and Epidemiological character of the study sample, Hiroshima and Nagasaki. In preparation for ABCC TR. ABCC Dept. of Epidemiology & Statistics File
20. BAYNE-JONES S, BURDETTE WJ, COCHRAN WG, FARBER E, FIESER LF, FURTH J, HICKAM JB, LEMAISTRE C, SCHUMAN LM, SEEVERS MH: Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Public Health Service Publication No. 1103, 1964
21. KREYBERG L: The significance of histological typing in the study of the epidemiology of primary epithelial lung tumors: A study of 466 cases. *Br J Cancer* 8:199-208, 1954
22. DOLL R, HILL AB, KREYBERG L: The significance of cell type in relation to the aetiology of lung cancer. *Br J Cancer* 11:43-8, 1957
23. GUILLAN RA, ZELMAN S, ALONSO RA: Adenocarcinoma of the lungs; an analysis of 24 cases in men. *Am J Clin Pathol* 47:580-4, 1967
24. HAENSZEL W, LOVELAND DB, SIRKEN MG: Lung cancer mortality as related to residence and smoking history. 1. White males. *J Natl Cancer Inst* 28:947-1001, 1961
25. DOLL R, VESSEY MP, BEASLEY RWR, BUCKLEY AR, FEAR EC, FISHER B, GAMMON EJ, GUNN W, HUGHES GO, LEE K, NORMAN-SMITH B: Mortality of gas workers, final report of a prospective study. *Br J Ind Med* 29:394-406, 1972
26. LEE AM, RFAUMENI JF Jr: Arsenic and respiratory cancer in man: An occupational study. *J Natl Cancer Inst* 42: 1045-52, 1969
27. REDMOND CK, CIOCCO A, LLOYD JW, RUSH HW: Long-term mortality study of steelworkers. 6. Mortality from malignant neoplasms among coke oven workers. *J Occup Med* 14:621-9, 1972