

STOMACH CANCER IN ATOMIC BOMB SURVIVORS, 1950-73

原爆被爆者における胃癌，1950 - 73年

KUNIOMI NAKAMURA, M.D. 中村国臣



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization  
日米共同研究機関

## RERF TECHNICAL REPORT SERIES

### 放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

---

*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.*

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。

## STOMACH CANCER IN ATOMIC BOMB SURVIVORS, 1950-73

原爆被爆者における胃癌, 1950-73年

KUNIOMI NAKAMURA, M.D.\* 中村国臣

Department of Epidemiology &amp; Statistics

疫学統計部

## SUMMARY

Stomach cancer mortality among atomic bomb survivors in the Life Span Study was studied using death certificates for the period 1950-73. A consistent increase in mortality with increasing radiation dose was observed in Hiroshima, the highest rate being in the dose region of 400-499 rad. For Nagasaki, however, the evidence of a radiation effect is very weak. An excess in stomach cancer mortality was found only at doses above 500 rad. More evidence is needed to establish radiation as a causative factor in stomach cancer.

## INTRODUCTION

The incidence of leukemia, thyroid cancer, lung cancer, and breast cancer in A-bomb survivors has been increased by A-bomb radiation (neutrons and gamma rays).<sup>1-3</sup> No consistent evidence, however, of a radiation effect on stomach cancer, which accounts for about 40% of all deaths from malignant neoplasms in Japan, has hitherto been shown. On the other hand, in a follow-up study of patients treated by X-rays for ankylosing spondylitis, Court Brown and Doll<sup>4</sup> reported an increased mortality from stomach cancer. Findings from animal experiments indicate that ionizing radiation can induce malignant neoplasms in almost any tissue of mammals.<sup>5,6</sup>

In both man and experimental animals the tissue doses known to have produced stomach cancer are high - in the order of hundreds of rad.<sup>7-10</sup>

## 要約

寿命調査対象中の被爆者における胃癌死亡率を1950-73年の期間の死亡診断書を用いて調査した。広島では、放射線量の増加に従って死亡率が一貫した増加を示し、400-499 radにおいて最高の率を示した。しかし長崎においては、放射線の効果を示す証拠は非常に弱い。胃癌死亡率の増加がみられたのは、500 rad以上の線量に被曝した者のみであった。放射線が胃癌誘発の一要因であることを立証するためにはさらに多くの証拠が必要である。

## 緒言

原爆被爆者においては、原爆放射線(中性子およびガンマー線)被曝によって白血病、甲状腺癌、肺癌および乳癌が増加している。<sup>1-3</sup>しかし、日本における悪性新生物死亡の約40%を占める胃癌に放射線が及ぼす影響については、これまで一貫した証拠が認められていない。反面、Court Brown および Doll<sup>4</sup>は、強直性脊椎炎のX線治療を受けた患者の追跡調査を行い、胃癌による死亡率の増加を報告した。動物実験<sup>5,6</sup>においては、電離放射線が哺乳類のほとんどすべての組織に悪性新生物を誘発し得ることを示している。

人間および実験動物のいずれにおいても、胃癌を誘発する組織線量は高く、数百radのオーダーである。<sup>7-10</sup>原爆被爆者の死亡率解析では、数百radを

\*National Cancer Institute Visiting Scientist in Cancer Epidemiology

米国癌研究所の癌疫学客員研究員

In the mortality analyses of A-bomb survivors, relatively few appear to have survived doses (tissue kerma in air) in excess of several hundred rad. Therefore, it has been the practice to group data of all those exposed to 200 or more rad.<sup>11</sup> If there were an effect only at doses much larger than 200 rad, it might be obscured by such a grouping. In the present study, dose-response relationship was investigated in detail for the high dose range over 200 rad.

## METHODS

Death certificate information was available for the deceased among 82,244 exposed individuals in the Life Span Study (LSS) sample for the period 1 October 1950 to 30 September 1973. During this period 23% of the study sample died. Ascertainment of death makes use of the Japanese family registration system and is virtually complete.<sup>12</sup> The underlying cause of death was obtained from transcripts of death certificates and coded according to the Eighth Revision of the International Classification of Diseases. In Hiroshima and Nagasaki, 84% of the death certificate diagnoses of stomach cancer are confirmed at autopsy, and 72% of all stomach cancer cases seen at autopsy are reported on death certificates.<sup>13</sup> For all malignant neoplasms as a whole, these rates are not affected by irradiation conditions.

There were 79,560 individuals exposed in the open and in a wide variety of shielding situations for whom T65 radiation dose estimates were available.<sup>14,15</sup> Table 1 shows the distribution of the sample, by dose and city, and the observed and expected number of deaths from stomach cancer.

The expected number of deaths were obtained from age-sex-specific rates for the entire sample in each city within each of periods of observation (approximately 5 years each). Statistical tests of differences between the observed and expected values were made according to the Poisson distribution.

## RESULTS

The standardized mortality ratio for stomach cancer in Hiroshima rises with increasing dose up to 400-499 rad and then drops off at 500+ rad. In Nagasaki, there is no apparent radiation effect except in the highest dose region, 500+ rad.

越える線量 (kerma 線量) を受けて生存した者は比較的少ない。したがって、200 rad 以上に被曝した者全員の資料はまとめて解析するのが慣例である。<sup>11</sup> 200 rad よりはるかに高い線量でのみ影響があるとすれば、そのようなまとめ方は放射線の影響を不明確にするであろう。そこで本調査では、200 rad 以上の高い線量域における線量反応関係を詳細に調べた。

## 方 法

寿命調査対象集団中の被曝者82,244名中の死亡者に関しては、1950年10月1日から1973年9月30日までの期間の死亡診断書情報が利用された。この期間に調査集団中の23%が死亡している。死亡確認には、日本の戸籍制度を利用し、資料入手は事実上完全である。<sup>12</sup> 死亡診断書の写しから原死因を決定し、第8回修正版の国際疾病傷害および死因統計分類に基づいてコードを行った。広島および長崎の両市では、死亡診断書に記載された胃癌の診断の84%は剖検で確認され、一方剖検で認められた全胃癌例の72%は死亡診断書に記載されている。<sup>13</sup> 悪性新生物全体としてみれば、これらの率は被曝条件によって影響されていない。

戸外ならびに種々の遮蔽状態のもとで被曝し、T65D 推定線量が算定できた者は79,560例あった。<sup>14,15</sup> 表1は対象集団の分布と胃癌死亡の観察数と期待数を線量および都市別に示している。

期待死亡数は、五つの各観察期間(それぞれ約5年間)におけるそれぞれの市の年齢-性別死亡率から算出した。観察値と期待値間の差の統計学的検定は Poisson 分布によって行った。

## 結 果

広島では、胃癌の標準化死亡比は、400-499 rad までは線量の増加とともに上昇し、500 rad 以上では減少する。長崎では、500 rad 以上の最高線量域を除けば、放射線の影響はみられない。

TABLE 1 OBSERVED AND EXPECTED\* DEATHS FROM STOMACH CANCER AND STANDARDIZED MORTALITY RATIOS BY RADIATION DOSE, BY CITY

表1 胃癌死亡の観察数および期待数\*ならびに標準死亡比:放射線量および都市別

	T65 Dose in rad							
	Total	0-9	10-99	100-199	200-299	300-399	400-499	500+
	<b>Hiroshima</b>							
Sample	60279	43791	13495	1723	656	274	158	182
Deaths Observed	1160	817	269	40	16	6	9	3
Expected	1160	830.7	269.4	36.5	12.6	4.4	3.1	3.3
Mortality Ratio	100	98	100	110	127	137	291†	91
	<b>Nagasaki</b>							
Sample	19281	11416	5073	1394	750	270	164	214
Deaths Observed	238	141	66	12	6	3	0	10
Expected	238	140.1	64.8	16.7	8.5	3.7	1.7	2.6
Mortality Ratio	100	101	102	72	71	81	0	385†

\* Standardized by age, sex, and time interval. 年齢, 性および観察期間を標準化

† Significant at the 0.01 level. 0.01の水準で有意

To examine the trend of stomach cancer mortality over time, the Hiroshima population exposed to 200+ rad was taken as the heavily irradiated group for comparison with those exposed to 0-9 and 100-199 rad. The 34 deaths from stomach cancer in the heavily irradiated group is significantly higher than the expected number ( $P < 0.05$ ).

Figure 1 shows that the probability of death from stomach cancer in Hiroshima did not differ greatly between the three exposure groups for about the first 10 years of observation. After that the mortality for the 100-199 rad group began to increase. Some 5 years later, the probability of death for the 200+ rad group began to increase sharply and quickly surpassed the mortality risk for the 100-199 rad group.

Neither age at the time of the bomb (ATB) nor sex had a significant effect on relative risk. However, in the group exposed to 200+ rad, a large majority of the stomach cancer deaths thus far have occurred among those aged 35 or older ATB.

## DISCUSSION

In the absence of reported evidence of radiation-induced stomach cancer in A-bomb survivors, the committees for the BEIR Report<sup>7</sup> and the 1972 UNSCEAR Report<sup>6</sup> both took a cautious stand

胃癌死亡率の経年的傾向を調べるため、200 rad以上に被曝した広島集団を強度被曝群として、0-9 rad および 100-199 rad の各被曝群と比較した。強度被曝群における胃癌による死亡34例は、期待数よりも有意に高い ( $P < 0.05$ )。

図1は、最初の約10年の観察期間では、広島の一つの被曝群間における胃癌による死亡の確率に大差がなかったことを示す。その後、100-199 rad 群の死亡率が増加し始めた。約5年後には、200 rad 以上の群における死亡の確率も急増し始め、間もなく100-199 rad 群の死亡率をしのいだ。

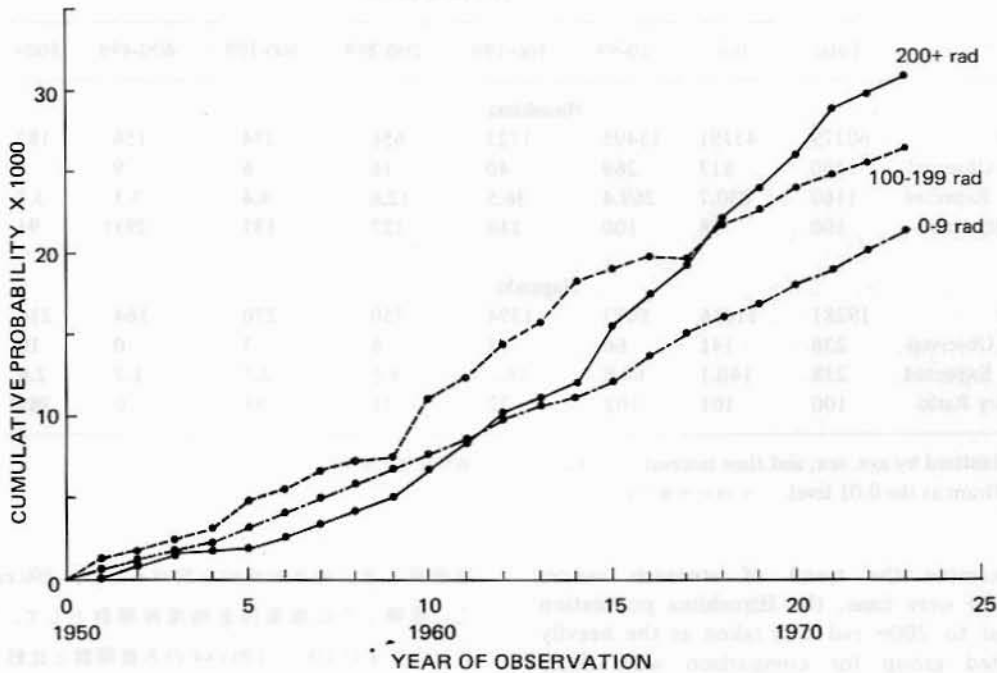
原爆時年齢も性別も、相対危険度に有意な影響を及ぼしていない。しかし、200 rad 以上の群における胃癌死亡の大半は、原爆時35歳以上の者である。

## 考 察

原爆被爆者に放射線により誘発された胃癌が存在するという報告はされていないので、BEIR 報告<sup>7</sup> (電離放射線の生物学的影響に関する米国学術院諮問委員会報告) および1972年の UNSCEAR 報告<sup>6</sup> (国連

FIGURE 1 CUMULATIVE PROBABILITY OF DEATH FROM STOMACH CANCER  
HIROSHIMA

図1 胃癌死亡の累積確率，広島



with respect to the 1965 finding of Court Brown and Doll<sup>4</sup> of an apparent excess of stomach cancer among ankylosing spondylitis patients treated by X-rays and followed for many years thereafter. Selective features associated with the nature of the ankylosing spondylitis and its treatment in other ways, and the use of death rates for the general population to calculate expected deaths, were seen as reasons to reserve judgment. In addition, it was possible to argue that stomach tissue may be somewhat resistant to the carcinogenic action of radiation and that the difference between the spondylitics and the A-bomb survivors was essentially a matter of dose. In the BEIR Report it was estimated that the mean dose to the stomach tissue of spondylitics was in the range of 250-500 rad. For an A-bomb survivor, the corresponding dose might be in the lethal range, perhaps 600+ rad.<sup>16</sup> In Hiroshima, a dose of 400-499 rad corresponds to a stomach tissue dose of about 150 rad.<sup>16</sup> In rem, however, this value might be substantially higher, since neutrons make an appreciable contribution to the exposure in Hiroshima, about 27% in contrast to 2% in Nagasaki.

原爆放射線の影響に関する科学委員会の報告)の各委員会は、いずれも、X線治療を受け長期にわたって観察された強直性脊椎炎患者に胃癌が多いという Court Brown および Doll<sup>4</sup> の1965年の所見に対して慎重な態度をとっている。強直性脊椎炎とそれに対するX線以外の治療に伴う種々の選択的な要因および一般集団の死亡率を利用して期待死亡数を算定したことは上述の所見を保留する理由と考えられた。その上、胃の組織は放射線の発癌作用に対してある程度抵抗力があるかもしれない、また脊椎炎患者と原爆被爆者との差は、本質的には線量の問題であるとも考えられた。BEIR報告では、脊椎炎患者の胃組織における平均線量は250-500 radの範囲であると推定されている。原爆被爆者の場合は、それに相当する線量は、おそらく600 rad以上で、これは致死量の範囲に入ると思われる。<sup>16</sup> 広島における400-499 radの線量は、胃の組織線量の150 rad<sup>16</sup>に相当する。しかし、rem単位にすれば、この値は実質的には更に高くなると考えられる。というのは、中性子が総線量に占める割合は長崎の2%に対し広島では約27%であるからである。

The difference in linear energy transfer characteristics of dose may explain in part the low stomach cancer mortality in the 100-499 rad group in Nagasaki. All the evidence thus far suggest that the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons (relative to gamma radiation) is greater than 1, perhaps in the region of 1 to 5; and, as has been shown in animal experiments, the value of RBE is large when the dose is low and approaches 1 when the dose level and dose rate are high.<sup>1,6,17</sup> Since there is no remarkable elevation of mortality from stomach cancer in the 100-399 rad group even in Hiroshima where the ratio of neutrons was high, the carcinogenic effect would be very weak with a dose of this magnitude in Nagasaki where the radiation was comprised mostly of gamma rays. Only the effect with exposure to higher doses would appear.

A low stomach cancer mortality for the 500+ rad group in Hiroshima does not necessarily conflict with the dose-response relationship of radiation carcinogenicity. A "humped" dose-response relationship is more clearly seen when all malignant neoplasms are taken as the response (Figure 2). In contrast to this, total mortality and incidence of acute radiation symptoms steadily increased with increase of exposure dose up to the highest dose group. Animal experiments which show similar patterns of dose-response, together with some evidences for man, suggest that the "humped" dose-response relationship may not be a fortuitous occurrence.<sup>6,18-20</sup> On the other hand, high dose estimates may more often be in error than low dose estimates. Errors in reporting of location ATB have more important implications for survivors close to the hypocenter than for those far away. After the enactment of the Atomic Bomb Survivors Medical Treatment Law in 1957, the survivors have tended to report their locations ATB as having been closer to the hypocenter than before.<sup>11</sup> If, in fact, high doses are overestimates, the effect of radiation may be correspondingly underestimates.

Haenszel<sup>21</sup> has given examples from various countries which show that there is evidently an inverse social-class gradient in the incidence of stomach cancer. Similar findings have been reported in Japan.<sup>22</sup> However, in so far as is judged by the results of investigations which have been made for a part of the LSS sample, the difference in socioeconomic status due to

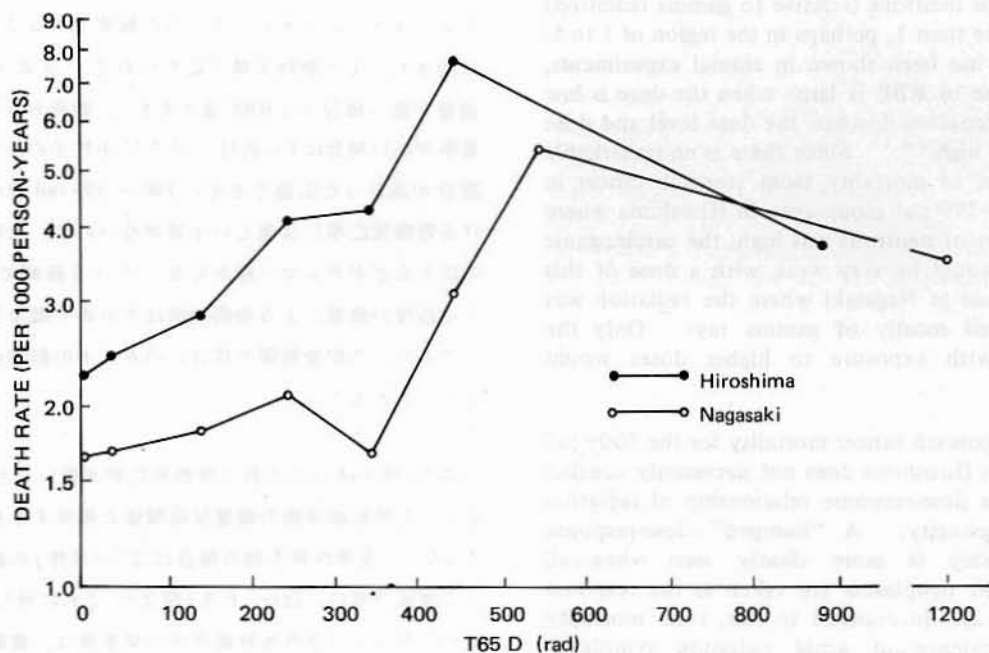
被曝放射線のLET特性における差は、長崎の100-499 rad群に胃癌死亡率の低いことを部分的に説明するかもしれない。これまで得た証拠では、中性子の(ガンマ線に対する)生物学的効果比(RBE)は、1より大きく、おそらく1-5の範囲であることが示唆され、また動物実験で認められているように、線量が低い場合にはRBE値が大きく、線量および線量率が高い場合は1に近づく。<sup>1,6,17</sup> 中性子の占める割合が高かった広島でさえ、100-399 rad群における胃癌死亡率には著しい上昇がないので、放射線のほとんどがガンマ線からなっている長崎では、この程度の線量による発癌効果はきわめて微小なものであり、高線量被曝の場合にのみ、その影響が現われるであろう。

広島500 rad以上の群に胃癌死亡率が低いことは、必ずしも放射線発癌の線量反応関係と相反するものではない。全悪性新生物の場合には「一峯性」の線量反応関係が明白に認められる(図2)。これに対して、総死亡率および急性放射線症状の発生率は、被曝線量の増加とともに最高線量群まで一貫して増加した。同様な線量反応パターンを示す動物実験、ならびに人間に関する若干の証拠は、「一峯性」の線量反応関係が偶然によるものではないかもしれないことを示唆する。<sup>6,18-20</sup> 一方、高線量の推定値は、低線量推定値より誤差が多いであろう。原爆時の位置の報告における誤差は、遠距離被爆者の場合よりも近距離被爆者の場合にきわめて重要な意味をもつ。1957年における原爆医療法の制定後、被爆者は原爆時の被爆位置を、以前よりも爆心地に近かったものとして報告する傾向がある。<sup>11</sup> 実際問題として、高線量が過剰推定値であるならば、放射線の影響はそれに応じて過少評価されているかもしれない。

Haenszel<sup>21</sup>は各国の実例から、胃癌発生率と社会的階級との間に逆の相関関係が明らかに認められることを示している。日本でも同様の所見が報告されている。<sup>22</sup> しかし、寿命調査集団の一部について行われた調査結果によって判定される限りでは、被曝状

FIGURE 2 DEATH RATE FOR ALL MALIGNANT NEOPLASMS BY RADIATION DOSE & CITY

図2 全悪性新生物による死亡率：放射線量および都市別



exposure status is not great.<sup>23</sup> Rather, in Hiroshima the proximally exposed group includes more persons in professional and managerial positions, and their educational background is somewhat higher.

The present findings add to Court Brown and Doll's evidence that ionizing radiation can induce cancer of the stomach in man. Although stomach cancer mortality increased consistently with dose in Hiroshima, the excess in Nagasaki was observed only at a very high dose level, 500+ rad. Conclusive evidence for radiation induced stomach cancer rests in future studies.

態による社会経済的状態の差は大きいものではない。<sup>23</sup>むしろ広島では、近距離被爆群に専門職および管理職の者が多く、その学歴はいくらか高い。

今回の解析結果は、電離放射線が人体に胃癌を誘発するという Court Brown および Doll の所見を補強するものである。広島では、胃癌死亡率は線量とともに一貫して増加したが、長崎では、きわめて高い線量域、すなわち 500 rad 以上の場合にのみ超過死亡が認められた。放射線によって誘発される胃癌に関する決定的な結論は将来の調査にかかっている。



## REFERENCES

## 参考文献

1. JABLON S, KATO H: JNIIH-ABCC Life Span Study. Report 6. Mortality among A-bomb survivors, 1950-70. ABCC TR 10-71
2. WOOD JW, TAMAGAKI H, NERIISHI S, SATO T, SHELDON WF, ARCHER PG, HAMILTON HB, JOHNSON KG: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89:4-14, 1969 (ABCC TR 4-68)
3. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 279:667-71, 1968 (ABCC TR 13-67)
4. COURT BROWN WM, DOLL R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 2:1327-32, 1965
5. UPTON AC: Radiation carcinogenesis. In *Methods in Cancer Research*. New York-London, Academic Press, 1968. Vol 4, pp 53-82
6. UNITED NATIONS: Report of United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Ionizing radiation: Levels and effects. Volume 2: Effects. A/8725, G.A. Official Records, 27th Sess. Suppl. No. 25. New York, United Nations, 1972
7. DIVISION OF MEDICAL SCIENCES, NAS-NRC: The effects on populations of exposures to low levels of ionizing radiation; Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR Report). Washington DC, NAS-NRC, 1972
8. NOWELL PC, COLE LJ: Late effects of fast neutrons versus X-rays in mice: Nephrosclerosis, tumors, longevity. *Radiat Res* 11:545-56, 1959
9. HIROSE F: Induction of gastric adenocarcinoma in mice by localized X-irradiation. *Gann* 60:253-60, 1969
10. VOGEL HH JR, ZALDIVAR R: Carcinogenesis: The interaction of chemical and physical agents. *Radiat Res* 47:644-59, 1971
11. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
12. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection 1), 1950-58. *Radiat Res* 16:253-80, 1962
13. STEER A, MORIYAMA IM, SHIMIZU K: ABCC-JNIIH Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki. Report 3. The autopsy program and the Life Span Study, January 1951 - December 1970. ABCC TR 16-73
14. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors. ABCC TR 1-68
15. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JH: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-29, 1966
16. KERR GD: Personal communication, 9 June 1975
17. JABLON S, FUJITA S, FUKUSHIMA K, ISHIMARU T, AUXIER JA: RBE of neutrons in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 12-70

REFERENCES

18. UPTON AC: The dose-response relation in radiation-induced cancer. *Cancer Res* 21:717-29, 1961
19. ROWLAND RE, FAILLA PM, KAENE H: Radiation Standard, Part 2. 87th Congress of the United States, Second Session, 943, 1963
20. SEYDEL HG: The risk of tumor induction in man following medical irradiation for malignant neoplasm. *Cancer* 35:1641-45, 1975
21. HAENSZEL W: Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to United States. *J Natl Cancer Inst* 21:213-62, 1958
22. HIRAYAMA T: A study of epidemiology of stomach cancer, with special reference to the effect of the diet factor. *Bull Inst Public Health* 12:85-96, 1963
23. KATO H, JOHNSON KG, YANO K: Mail survey on cardiovascular disease study. *ABCC TR* 19-66