

BREAST CANCER IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY

ABCC — 予研成人健康調査対象者における乳癌

HIROSHIMA — NAGASAKI, 1950-66

広島・長崎, 1950 — 66 年

CLIFFORD K. WANEBO, M.D.

KENNETH G. JOHNSON, M.D.

KAZUYOSHI SATO, M.D. 佐藤和義

TODD W. THORSLUND, M.Sc.



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 councils, 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 の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

Approved 承認 10 July 1967

ABCC Research Project Number 1-63

研究課題登録番号

BREAST CANCER IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY
ABCC - 予研成人健康調査対象者における乳癌

HIROSHIMA - NAGASAKI, 1950-66

広島・長崎, 1950 - 66 年

CLIFFORD K. WANEBO, M.D.^{1†}

KENNETH G. JOHNSON, M.D.¹

KAZUYOSHI SATO, M.D.² 佐藤和義

TODD W. THORSLUND, M.Sc.³



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 - 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

Departments of Medicine,¹ Pathology,² and Statistics³
臨床部,¹ 病理部,² および統計部³

† Surgeon US Public Health Service, National Institutes of Health Division -Office of International Research, assigned to ABCC
米国公衆衛生局予防衛生研究所国際調査室所属医師でABCCへ派遣

CONTENTS

目 次

Introduction 緒 言	1
Methods 方 法	2
Results 結 果	4
Discussion 考 察	8
Summary 要 約	10
References 参考文献	11

TABLE 1. Women with breast cancer examined in Adult Health Study

表 成人健康調査で受診した女性の乳癌患者	5
2. Observed and expected breast cancer in women 女性における乳癌例の観察値と期待値	6
3. A comparison of the observed number of breast cancer cases found after first examination and the expected number of cases in the examined-more-than-once population assuming Miyagi Prefecture incidence rates 初診後に発見された乳癌例の観察値と宮城県の罹病率を適用した場合の2回以上受診し た調査群にみられる期待値の比較	7
4. Age ATB and at onset, and mean interval ATB to onset, by radiation dose 原爆時年齢および発病時年齢と原爆時から発病時までの平均期間：推定総放射線量別	9
5. Comparison of subjects with definite breast cancer and no breast cancer 診断確実な乳癌患者と非乳癌患者との比較	9
6. Distribution of definite cases 診断確実例の分布	9

BREAST CANCER IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY

ABCC—予研成人健康調査対象者における乳癌

HIROSHIMA—NAGASAKI, 1950-66

広島・長崎, 1950—66年

INTRODUCTION

Only recently has carcinoma of the breast been included in the broadening spectrum of neoplasms associated with ionizing radiation. In 1948, Lorenz reported the experimental induction of mammary cancer in mice following long-term, whole-body, gamma irradiation.¹ From their large-scale experiments on the late effects of atomic radiation on LAF₁ mice, Furth et al (1959),² and Upton et al (1960)³ reported a threefold increase, with earlier appearance, in mammary carcinoma (normally rare in that strain) following a single whole-body exposure; there seemed to be some reduction in the incidence of mammary sarcomas. Breast cancer has also followed the use of thorium dioxide in mammography.⁴ In 1965, MacKenzie reported a significantly increased incidence of breast cancer in women who underwent multiple fluoroscopic examinations during the treatment of pulmonary tuberculosis by closed pneumothorax.⁵ In a 10-year period, 13 cases of breast cancer developed among 271 women so treated, in contrast to one case among 510 women with tuberculosis who were not treated by artificial pneumothorax.

These findings made it imperative that a thorough investigation be made on the relationship between radiation and the incidence of breast cancer among survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs. If such a relationship exists, it should be more easily detectable in these survivors than in any other known population for several reasons. First, the whole body was exposed to atomic radiation, and the breast, being a superficial gland of large volume, may have received a large amount of radiation relative to more protected organs. Second, breast cancer in the Japanese is not a common form of cancer, and thus if a relatively small number of cases were caused by radiation the increased incidence would be more noticeable than in more common forms of cancer.

緒言

乳癌は、最近に至って電離放射線と関係を有する新生物の一つであると考えられるようになった。1948年に Lorenz は長期にわたってマウスにガンマ線を全身照射することによって、乳癌を実験的に誘発したと報告した。¹ LAF₁系マウスに及ぼす原爆放射線の後影響に関する大規模な実験において、Furth ら (1959年)² および Upton ら (1960年)³ は、1回全身照射後比較的早い時期に乳癌が3倍増加し(LAF₁系マウスでは乳癌はまれである)、一方、乳房肉腫の罹病率が多少減少したと報告した。二酸化トリウムを用いた乳房造影法後にも乳癌が認められている。⁴ 1965年に、MacKenzie は人工気胸による肺結核の治療中、反復透視検査を受けた女性に乳癌の発生率が有意に増加したことを認めた。⁵ すなわち、10年間の観察期間中、人工気胸の治療を受けなかった女性結核患者 510 人に乳癌 1 例が認められたのに対して、人工気胸の治療を受けた女性 271 人に乳癌 13 例がみられた。

これらの所見により、広島および長崎の原爆被爆生存者における放射線と乳癌の罹病率との関係について徹底的な研究を行なうことが必要となった。もしそのような関係が存在するとすれば、いくつかの理由により、他のどの人口集団よりもこれらの被爆者において、比較的容易に乳癌を探知できると思われる。すなわち、第1に、被爆者の場合全身が原爆放射線を受けており、乳房は体積の大きな浅在腺であるため、これよりも保護を受けている器官に比べて多量の放射線を受けていることが考えられる。第2に、乳癌は、日本人においては、あまり頻度が高くないので、放射線によって生じた症例数が比較的少なくても、乳癌の場合、頻度の高い他の癌よりも、罹病率の増加を発見しやすいであろう。

More than 20 years have elapsed since the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs, and it would be reasonable to expect that any carcinogenic effect referable to the breast should have begun to appear within this interval. The study reported here was made to investigate any such effect utilizing a defined sample of atomic bomb survivors and others who have been examined at ABCC in Hiroshima and Nagasaki.

METHODS

Sample The ABCC-JNIH Adult Health Study sample includes 12,003 female survivors and others carefully chosen from among those resident in Hiroshima and Nagasaki in 1950. By 1958, when the clinical examinations for the sample began, 10,357 were alive and still resident in Hiroshima and Nagasaki; approximately 98% have subsequently been examined at least once. The biennial examinations include an interview, a complete physical examination, an electrocardiogram, a chest X-ray film, and various laboratory procedures. The female patient wears a simple gown, and the breasts are examined routinely. Her status as to exposure to atomic radiation is generally unknown to the examining physician. Unlike leukemia and thyroid cancer, breast cancer has hitherto received no special emphasis in the ABCC program.

Ascertainment of Cases Although it was clear that the risk of breast cancer could be effectively studied only in women who had actually been examined at ABCC, efforts at ascertainment, begun in 1965, were directed at the entire sample of 12,003 women over the period 1950-66. The sources of information on cancer are as follows for this sample:

Death Certificate Special arrangements with Japanese authorities and unusual characteristics of the Japanese system of vital statistics⁶ insure complete ascertainment of mortality; for breast cancer, reported deaths are few but accurately reported on the death certificate.⁷

Autopsy Examination at ABCC Autopsy examinations have been performed on the sample since 1950. During 1950-60, the autopsy rate was 9% and varied with the amount of radiation received.^{8,9} In 1961-62 the autopsy rate rose to 47%, where it has remained and, concomitantly, the bias decreased and by 1963 had all but disappeared.^{7,10}

Surgical Pathology Examination at ABCC Beginning in 1949 in Hiroshima and 1951 in Nagasaki the Department of Pathology has provided consultation to physicians in

広島および長崎の原爆以来20年以上経過しており、乳房に現われるであろう発癌作用が、今日までに現われ始めていることは当然考えられる。本調査は、広島および長崎のABCCにおいて検診を受けた原爆被爆者およびその他の限定サンプルを対象にこのような影響を調査するために行なったものである。

方 法

標本 ABCC一予研成人健康調査標本には、1950年に広島・長崎両市に居住していた者の中から入念に選定された被爆者およびその他、計12,003人の女性が含まれている。対象者に対する健康診断が開始された1958年には、そのうちの10,357人が生存しており、広島または長崎に居住していた。その約98%は、その後、少なくとも1回はABCCで診察を受けている。2年周期の診察では、面接、完全診察、心電図検査、胸部X線検査および各種の臨床検査が行なわれる。受診時は簡易な診察衣を着用し、通常、乳房も検診する。受診者の原爆被爆状態は、普通、診察医に伏せてある。白血病または甲状腺癌とは異なり、ABCCの調査研究においては、今まで乳癌には特別な重点は置かれていなかった。

症例の探知 乳癌の危険率は、実際にABCCで受診した女性においてのみ有効に調査できることは、明らかであったが、1965年から始められた探知は、観察期間(1950-66年)を通じ、12,003人の女性全サンプルを対象に行なった。このサンプルの癌に関する資料源は下記のとおりである。

死亡診断書 日本側当局との特別の了解のもとに、日本の人口動態統計制度⁶を活用することによって、死亡を完全に確認することができる。死亡診断書に乳癌を記載した例は少ないが、正確であるといわれる。⁷

ABCCにおける剖検 1950年以来、対象者について剖検が行なわれている。1950-60年の間の剖検率は9%で、その率は受けた放射線量によって異なっていた。^{8,9} 1961-62年に剖検率は47%まで上昇し、その後はその水準が維持されている。これに付随して、偏りは減少し、ついに1963年に至りほとんどなくなった。^{7,10}

ABCCにおける外科病理検査 ABCC病理部では、両市の医師のため外科病理検査サービスを広島では1949年、長崎では1951年から提供している。約5000

the community. About 5000 biopsy or surgical specimens are examined annually of which approximately 9% pertain to subjects in the Adult Health Study sample.

Tumor Registries were organized by the city medical associations in Hiroshima in 1957, and in Nagasaki in 1958, in cooperation with ABCC. For all sites, about 50% of the tumors registered in both cities in 1957-59¹¹ were histologically proven. For genitourinary organs, including the female breast, the proportion was higher, about 75%.

Examinations at ABCC Examination of the sample began in Hiroshima in July 1958 and in Nagasaki in November 1958. There is very little variation in the participation rate in relation to the history of exposure to the atomic bomb. For example, in the first examination cycle in Hiroshima, examinations were completed for 85% of the women exposed within 2000 m who reported major acute radiation symptoms, 82% of the remainder within 2000 m, 83% of those beyond 3000 m, and 79% of those not in the city at the time of the bomb (ATB).¹²

The numbers listed in each of the major indices at ABCC, and the yield of each, are as follows:

Source 資料源		Listed 記載例	Accepted for Study 調査に用いた例
Autopsy diagnoses	剖検診断	5	5
Index to clinical diagnoses	臨床診断	23	16
Surgical pathology diagnoses	外科病理診断	25	23
Death certificates	死亡診断書	10	10
Local tumor registry	地元腫瘍登録	21	17
Total (excluding duplicates)	合計 (重複例を除く)	45	31

For two additional cases, making the total 33, the medical records show "mastectomy" and "breast mass." The biennial physical examination at ABCC, with referral for biopsy examination of suspected cases, brought most of the cases to light.

For each of these 45 persons suspected of having breast cancer an attempt was made to collect all extant information that would clarify the diagnosis as well as the onset and course of the disease. Again, much of the information was obtained from the ABCC files but many physicians in the community cooperated in making available for review their own clinical records, X-ray films, and histologic material. The review established 27 definite cases of breast carcinoma on the basis of the pathologist's interpretation of the histologic material. Six additional

の生検標本または外科標本を毎年検査しているが、そのうち約9%は成人健康調査対象者に属するものである。

腫瘍登録はABCCの協力のもとに、広島市では1957年、長崎市では1958年に、それぞれの市医師会によって設けられた。1957-59年の間に両市で登録されたすべての部位の腫瘍¹¹の約50%が組織学的に診断されている。女性の乳房を含む性尿器に関してその割合はさらに高く約75%であった。

ABCCにおける検診 対象者についての検診は、1958年7月に広島で、1958年11月に長崎で開始された。原爆被爆歴による受診率の差はほとんど認められなかった。たとえば、広島における第1周期診察についていえば、2000m以内で被爆し、主要な急性放射線症状を呈した女性の85%、2000m以内で被爆したその他の対象者の82%、3000m以遠で被爆した対象者の83%、原爆時に市内に居住していなかった者の79%について診察が行なわれている。¹²

ABCCにある主要な資料源のそれぞれに記載されている例数と調査に用いた例数は次に示すとおりである。

上記以外の2症例については、診療録に「乳房切除」および「乳房腫瘍」と記入されており、これを合わせると合計33例になる。ABCCにおいて2年ごとに行なう健康診断と、疑わしい例に関して行なう生検により、これらの症例のほとんどが探知された。

乳癌があると疑われた45人のそれぞれについて、その発現および経過をはじめ、診断をも明らかにするようあらゆる現存資料を収集するよう努めた。ここでも主としてABCCのファイルから資料が得られたが、地元の多くの医師から検討に用いた記録、X線写真、および組織学的検査資料の提供を受けた。病理医が組織学的検査材料を再検討した結果、27例が診断確実な乳癌例と判定された。組織学的検査材料が入手できなかった6例は、診断

cases for which no histologic material was available were retained as possible cases. Two of these possible cases developed recognizable breast cancer prior to 1945 and are excluded from the analysis.

Since the detection of breast cancer rests primarily upon physical examination and referral of suspicious cases for biopsy examination, the most valid material consists of the subsample of 10,142 women who were examined at least once in the Adult Health Study, among whom 22 definite and 3 possible cases were found. Since ascertainment was in some instances made at a second or subsequent examination, and not all women were examined repeatedly, estimation of a true prevalence would seem to have little practical value. Instead, a relative risk of cancer was estimated as the ratio of all cases ascertained to the total examined once or more between 1958-66.

Estimation of Radiation Dose Recent changes in the estimated air-dose curves,¹³ especially for Hiroshima, and improved methods of evaluating the attenuation produced by various shielding configurations, have led to a new(T65D) system of estimating individual dose. For the 31 definite and possible cases with onset after 1945, adequate estimates of the radiation immediately received ATB are available for all but 4 whose shielding was so heavy that reliable estimates cannot yet be made.

RESULTS

This search revealed 31 women in the Adult Health Study who had developed cancer of the breast after 1945. The 31 cases are listed in Table 1 by Master File (MF) number, exposure status (ground distance from the hypocenters and total rad dose), age ATB, age at onset of breast cancer, onset in relation to menopause, laterality of the tumor, and histologic type. Nine of the 31 had their onset during 1946-57, and 22 between 1958-66.

Relation to Radiation Satisfactory dose estimates cannot yet be made for four women, two in each city, whose proximity to the hypocenter might have exposed them to substantial amounts of radiation, but whose shielding configuration, e.g., reinforced concrete building or crowded metal streetcar, makes it impossible to know, at this time, what proportion of the air dose each actually received. If these four, for whom estimates cannot be made, be set aside, then 12 of the remaining 27 definite and possible cases were in women with 90 rad or more. If attention is restricted to the 25 cases among 10,142 women examined at least once in the Adult Health Study, for two of whom dose could not be estimated, the ratio is 11/23. Since

不確実例として取り扱った。これら診断不確実例のうち2例は、1945年以前に、認めうる程度の乳癌を生じたので、解析の対象から除外した。

乳癌は主として健康診断の実施と、疑わしい例について行なう生検により探知するので、最も確実な群は、成人健康調査で少なくとも1度は受診したことのある女性10,142人の副標本から成る。そのうち22例が診断確実例で、3例が診断不確実例であることが判明した。第2回またはそれ以降の診察の際に若干例が確認されており、しかも女性の全員が2回以上診察を受けているわけではないので、真の有病率を推定することはほとんど実際的な価値がないと思われた。その代わりに、癌の相対的危険率は、確認された全症例と1958-66年までの期間に1回以上受診した者の総数との比として推定した。

放射線量の推定 推定空気(空中)線量曲線が、最近、特に広島において、改定されたことと、種々の遮蔽状態により生じる減弱の推定方法が改良されたことにより、個人線量を推定するための新しいT65D方法が定められた。¹³ 1945年以降に発病した31人の診断確実例と診断不確実例については、強度の遮蔽のために信頼しうる推定値がいまだに求められていない4例を除く他の全例に対して、原爆時に直接受けた放射線量が適切に推定された。

結 果

本調査により、成人健康調査対象者のうち31人の女性に1945年以後乳癌が生じたことが明らかになった。これら31例を基本名簿番号、被爆状態(被爆距離および総rad)、原爆時年齢、乳癌発現時年齢、閉経期からみた乳癌発現時、腫瘍の部位および組織学的分類別に表1に記載した。31例中9例が1946-57年の間に発病しており、22例が1958-66年の間に発病している。

放射線との関係 満足すべき線量推定が両市にそれぞれ2例、合計4例についてまだ得られていない。これらの対象者は近距離で被爆しており、相当量の放射線を受けているかもしれないが、鉄筋コンクリートの建物や、満員の金属製の電車などの遮蔽状態によって、今回は、各人が実際に受けた空気線量を推定することができなかった。線量を推定できなかった4例は別として、診断確実例および診断不確実例を含めた残りの27例中12例が90 rad以上の放射線を受けた女性であった。成人健康調査で少なくとも1度は受診したことのある女性10,142人中の25例についてみれば、線量が推定されていない2例を除くと、

TABLE 1 WOMEN WITH BREAST CANCER EXAMINED IN ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY

表1 ABCC—予研成人健康調査で受診した女性の乳癌患者

MF Number 基本名簿番号	Radiation 被曝線量		Age 年齢		Onset in Relation to Menopause 閉経期から見た 発癌時	Side 左右の別	Histologic Type 組織学的分類	
	Distance 距離 m	Total Dose 総線量 rad	ATB 原爆時	Onset 発癌時				
Hiroshima Definite 広島の実験確定例								
1141		148	25	46	Peri 閉経期頃	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
not-in-city 市内不在者		-	49	65	Post 閉経期後	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
1215		96	22	39	Pre 閉経期前	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
1430		31	39	49	Post 閉経期後	R 右	*Ductal	浸潤性乳管癌
1350	heavy shield 重遮蔽		21	39	Pre 閉経期前	R 右	Comedo	浸潤性面皰癌
not-in-city 市内不在者		-	48	66	Post 閉経期後	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
1152		118	44	52	Post 閉経期後	L 左	Comedo	浸潤性面皰癌
1392		35	49	60	Post 閉経期後	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
1053		225	52	67	Post 閉経期後	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
3420		0	44	64	Post 閉経期後	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
1322		55	14	34	Pre 閉経期前	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
799		799	16	32	Pre 閉経期前	L 左	Comedo	浸潤性面皰癌
760	heavy shield 重遮蔽		13	29	Pre 閉経期前	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
3050		0	26	38	Peri 閉経期頃	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
3430		0	60	78	Post 閉経期後	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
973		364	23	40	Pre 閉経期前	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
1281		86	26	40	Pre 閉経期前	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
not-in-city 市内不在者		-	38	51	Post 閉経期後	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
Hiroshima Possible 広島の実験不確定例								
1133		128	45	54	Post 閉経期後	L 左		
Nagasaki Definite 長崎の実験確定例								
1104		567	21	39	Pre 閉経期前	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
1951		18	26	47	Peri 閉経期頃	R 右	Comedo	浸潤性面皰癌
1377		157	30	49	Pre 閉経期前	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
3190		0	46	56	Post 閉経期後	R 右	Ductal	浸潤性乳管癌
1453	heavy shield 重遮蔽		38	51	Peri 閉経期頃	L 左	Lobular	非浸潤性小葉癌
1615	heavy shield 重遮蔽		55	70	Post 閉経期後	L 左	*Ductal	浸潤性乳管癌
1734		34	13	34	Pre 閉経期前	L 左	Ductal	浸潤性乳管癌
1233		305	37	51	Pre 閉経期前	L 左	Colloid	膠様癌
1216		343	27	33	Pre 閉経期前	L 左	*Ductal	浸潤性乳管癌
Nagasaki Possible 長崎の実験不確定例								
1906		21	27	47	?	L 左		
1138		431	51	54	Post 閉経期後	R 右		
1522		116	53	59	?	?		

* 240340 had a secondary primary adenocarcinoma in the lung. 083218 & 099819 had a second primary papillary carcinoma of the thyroid.
240340には2次原発性肺腺癌があった。083218および099819には2次原発性乳頭状甲状腺癌があった。

TABLE 2 OBSERVED AND EXPECTED BREAST CANCER IN WOMEN EXAMINED IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY 1958-66 BY ESTIMATED TOTAL RADIATION DOSE (T 65 D)

表2 成人健康調査で受診した女性における乳癌例の観察値と期待値, 1958-66年:
推定総放射線量 (T 65 D) 別

Total Dose 総線量 rad	Number Examined 受診者数	Breast Cancer 乳癌例			
		Definite 診断確実例		Definite plus Possible 診断確実と不確実例	
		Observed 観察値	Expected 期待値	Observed 観察値	Expected 期待値
Not-in-city 市内不在者	2458	2	5.4	2	6.1
0-9	3082	3	6.5	3	7.3
10-39	1262	4	2.7	5	3.0
40-89	857	2	1.8	2	2.0
90-199	802	4	1.7	5	2.0
200+	841	5	2.0	6	2.3
Unknown 不明	840	2	1.9	2	2.3
Total 合計	10142	22	22.0	25	25.0

only about 17.7% of all the women in the examined sample are estimated to have been exposed to doses of 90+ rad, the ratios 12/27 and 11/23 are quite high. Also, the study sample is constructed so that women not in the city ATB comprise exactly one-fourth and are age-matched to the most heavily exposed (within 2000 m ATB and reported such major acute radiation symptoms as epilation), and yet among those with breast cancer the observed ratios of women not in the city to the total are only 3/31 and 2/25. For the women examined once or more, Table 2 provides an analysis of prevalence in terms of observed and expected values, and separately for definite and for definite plus possible cases. If tests are made on the basis of the largest number of groups one can establish with at least five expected cases in each, then for those not in city ATB, exposed to 0-39 rad, and exposed to 40+ rad, $X_2^2=8.1$, and $P=.01$, for definite cases, and $X_2^2=10.2$, $P=.01$, for definite plus possible cases. If a test is performed on the most heavily exposed (90+ rad) vs all others, X_1^2 for the definite cases is about 8.0, and $P<.01$; for definite plus possible cases the probability is even smaller.

Incidence Since 16 of the definite cases were found only on a second or subsequent examination, it is possible to approximate incidence in the 1958-66 interval. In all, 9358 women not found to have breast cancer on first examination were examined subsequently, with an average interval of 5.23 years between their first and last examination. The incidence of breast cancer in these 9358 women is about 3.3 cases per 10,000 person-years of observation.

発生率は, 11/23である. 診察を受けたすべての女性のうち約17.7%のみが90 rad以上の線量を受けたと推定されているので, 12/27と11/23という比はかなり高い. また, 研究標本には, 原爆時市内にいなかった女性が正確に4分の1を構成するよう組み込まれ, 最も強く被爆した対象者(原爆時2000m以内で被爆し脱毛などの主要な急性放射線症状を呈した者)と年齢が一致するように構成されているが, 乳癌例のうち, 市内にいなかった女性と総数との比は3/31および2/25にすぎなかった. 1回以上受診した女性に関する有病率を, 診断確実例のみの場合と, 診断確実例と不確実例を合わせた場合と別々に, 観察値と期待値とに分けて表2に示した. 各群に期待値が少なくとも5例は含まれる範囲で最も多数の群を作り検定を行なうと, 原爆時市内にいなかった群, 0-39 rad群, 40+ rad群に関して, 診断確実例では $X_2^2=8.1$, $P=.01$ であり診断確実と不確実例の合計では $X_2^2=10.2$, $P=.01$ であった. 最も強度に被爆した(90 rad以上)群対その他について検定を行なうと, 診断確実例では X_1^2 は約8.0, $P<.01$ で, 診断確実例と不確実例の合計では確率はさらに低い.

罹病率 診断確実な16例は, 第2回以後の診察で認められたので, 1958-66年の間の粗罹病率を推定することができる. 初回の診察で乳癌が認められなかった女性9358人をその後診察した. 初回の診察から最後の診察までの期間は, 平均5.23年であった. これら9358人に対する乳癌罹病率は, 10,000観察人年当たり約3.3例であった.

The rate of 3.3 cases per 10,000 is a crude rate reflecting the age distribution of the study sample. To obtain some insight into how this population compares to another larger Japanese population comparison was made of the number of cases that would be expected in the more-than-once examined Adult Health Study sample if this population had the same age-specific incidence as the female population in Miyagi Prefecture during 1959-60.¹⁴ These results are shown on a rad-specific basis in Table 3. Again the increased risk of those in the 90+rad group is apparent.

10,000人当たり 3.3 例という比率は調査標本の年齢分布を反映した粗罹病率である。本調査人口が他の大きな日本人集団にどの程度匹敵するか否かをみるため、本調査人口の年齢別罹病率が、1959-60年における宮城県の女性人口¹⁴におけるものと同じであると仮定した場合 2 回以上診察を受けた成人健康調査標本に現われる期待数と比較した。結果を rad 別に表 3 に示した。ここでも、90+ rad 群の危険率の増加は明らかである。

TABLE 3 A COMPARISON OF THE OBSERVED NUMBER OF BREAST CANCER CASES FOUND AFTER FIRST EXAMINATION AND THE EXPECTED NUMBER OF CASES IN THE EXAMINED-MORE-THAN-ONCE POPULATION ASSUMING MIYAGI PREFECTURE INCIDENCE RATES

表 3 初診後に発見された乳癌例の観察値と宮城県の罹病率を適用した場合の 2 回以上受診した調査群にみられる期待値の比較

Total Dose 総線量 rad	Observed 観察値	Expected 期待値
90+	6	1.53
0-89	9	10.36
Unknown 不明	1	0.61

Induction Period For the series of 31 definite and possible cases with onset after 1945, the average interval from the time of the bombs to onset of breast cancer was 14.7 years, and for definite cases only, 15.4 years. If the 23 definite cases for which dose estimates are available are divided into almost equal groups, 12 with radiation estimates of 50+rad, and 11 less than 50rad, the length of the induction period in each group is almost identical (Table 4). However, the mean age ATB for the patients with breast cancer who received 50+rad is 28.1 years compared to 39.8 for patients who received less than 50rad or were not in the city ATB. A "t" test on the difference of these means was significant at the .05 level. These differences are also reflected in the distribution of onset in relation to menopause. Of the 12 definite cases who received 50+rad, in 9 onset was before the menopause in contrast to only 1 among the 11 who received less than 50rad.

誘発期間 1945年以降に発病した診断確実例と不確実例合わせて31例においては、原爆時から乳癌発現時までの平均期間は、14.7年で、診断確実例のみでは15.4年であった。rad線量が推定されている診断確実な23例を、推定被曝線量50 rad以上の12例および50 rad以下の11例にほぼ等分した時、両群の癌誘発期間は、ほとんど等しい(表4)。しかし、50 rad以上の放射線量を受けた乳癌患者の原爆時の平均年齢は28.1歳であるのに対して、50 rad以下の放射線量を受けた患者または原爆時に市内にいなかった者の平均年齢は39.8歳であった。これらの平均値の差異に関して行なった t 検査の値は .05 で有意であった。これらの差異は発病時と閉経期との関係の分布にも反映している。50 rad以上の線量を受けた診断確実な12例中9例が閉経期以前に発病しているのに対し、50 rad以下の線量を受けた11例中1例のみが閉経期以前に発病していた。

Other Epidemiologic Factors Factors other than the menopause which are possibly related to the risk of developing breast cancer were examined in the group of 27 definite cases. Cancer developed in the left breast of 15 patients, in the right breast of 12 patients.

その他の疫学的因子 閉経期以外で乳癌発生と関係があると思われる因子を、診断確実な27例について検討した。乳癌は、15人には左側、12人には右側に発生した。

For 16 patients with definite breast cancer and for 7819 women without definite breast cancer who answered an Adult Health Study epidemiological questionnaire,¹⁵ no significant differences were found in regards to marital status, parity, or length of lactation. However the average period of lactation in 10 patients with breast cancer who were fertile and lactated (36.3 months) was shorter than that for non-breast cancer subjects generally (49.9 months), but most of this difference could be explained by the fact that there were less children in the breast cancer group (Table 5). No relationship between radiation dose and the previously cited epidemiologic factors was detected in either the patients with breast cancer or their controls.

Pathologic Observations

Histologic Type Stewart's classification¹⁶ was used in reviewing the histologic material on the 27 cases with definite breast cancer. Twenty-one were read as infiltrating duct carcinoma with fibrosis (scirrhous carcinoma), 4 as infiltrating comedo carcinoma, 1 as infiltrating colloid carcinoma, and 1 as noninfiltrating lobular carcinoma. There was no apparent relationship between histologic type and radiation dose (Table 6). Three patients had other primary tumors. Carcinoma of the thyroid gland occurred in one patient who received an estimated 343 rad and in another who was heavily shielded but the surrounding air dose was about 75 rad. Pulmonary adenocarcinoma developed in a patient with breast cancer whose estimated radiation dose was 31 rad.

DISCUSSION

Information on breast cancer among survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs has now accumulated to the point where a fairly definite carcinogenic effect seems established. The size of this series will not support a reliable estimate of the magnitude of the effect as a dose-response phenomenon, and plainly it is of a very much lower order of magnitude than the leukemogenic effect. Had the series not arisen within a defined sample, almost 90% of which is examined in the ABCC clinics biennially, any conclusion as to the effect of radiation would be hazardous. Diagnosis rests on histologic material reviewed specifically for the present study.

Since case-finding rests primarily on a biennial examination, strengthened by referral of suspicious cases for surgical biopsy, and since participation in these examinations is very little influenced by the radiation history, it is believed that ascertainment is essentially unbiased

成人健康調査疫学的資料に関する質問票¹⁵に回答した診断確実な乳癌患者16人と診断確実な乳癌患者ではない7819人の女性との間には、婚姻状態、分娩、授乳期間に関して有意な差は認められなかった。しかし、乳癌を有する経産婦10人の平均授乳期間(36.3か月)は非乳癌対象者の平均授乳期間(49.9か月)よりも概して短かったが、この差異のほとんどは、乳癌群の方が産児数が少ないために生じたものと思われる。乳癌患者にも比較群にも、放射線と前記の疫学的因子との間に関係は認められなかった。

病理学的観察

組織学的分類 Stewartの分類法¹⁶を用いて、診断確実な乳癌27例の組織検査材料を検討した。21例は線維症を伴う浸潤癌(硬性癌)、4例は浸潤性面皰癌、1例は浸潤性膠様癌、他の1例は非浸潤性小葉癌と分類した。組織学的分類と放射線量との間には明らかな関係は認められなかった(表6)。患者3人にはその他の原発性腫瘍があった。甲状腺癌は、推定線量343 radを受けた患者1人および重遮蔽下にあったが周囲の空気線量が約75 radであった患者1人に認められた。肺腺癌は、推定放射線量31 radの乳癌患者1人に発生した。

考 察

広島および長崎の原爆被爆生存者にみられる乳癌について今まで収集された資料は、発癌作用をかなり明確に立証するようである。この程度の調査では、一つの線量反応現象としての影響の大きさを有力に推定する際の裏づけとするにはふじゅうぶんであろうし、また、明らかにこれは白血球誘発作用よりはるかに小さい。対象者の90%が2年ごとにABCCで受診している固定サンプル内にこれら症例が生じていなかったならば、放射線影響に関する結論は不確実であろう。診断は、特に本調査のために検討した組織学的検査材料によって決定した。

症例探知は主として2年ごとの検診と、疑わしい例に関して行なう外科的生検にたっており、さらに受診率には放射線被爆歴による差異がほとんどみられないので、ABCCの診察医は乳癌探知に特に重点を置いていたわけ

TABLE 4 AGE ATB AND AT ONSET, AND MEAN INTERVAL ATB TO ONSET,
BY RADIATION DOSE (T65D), DEFINITE CASES ONLY

表4 原爆時年齢および発病時年齢と原爆時から発病時までの平均期間:
推定総放射線量 (T65D) 別, 診断確実例のみ

Total Dose 総線量 rad	Number 症例数	Mean Age 平均年齢		Mean Interval 平均期間 years 年
		ATB 原爆時	Onset 発癌時	
50+	12	28.1	43.3	15.2
<50 or Not-in-city <50または原爆時市内不在者	11	39.8	55.3	15.5

TABLE 5 COMPARISON OF SUBJECTS WITH DEFINITE BREAST CANCER AND NO BREAST CANCER IN THE ABCC-JNIH
ADULT HEALTH STUDY SAMPLE AS TO FACTORS POSSIBLY ASSOCIATED WITH THE RISK OF BREAST CANCER

表5 成人健康調査対象者中の診断確実な乳癌患者と非乳癌例との比較: 乳癌発生の危険因子別

Classification 分類	Breast Cancer 乳癌患者				No Breast Cancer 非乳癌例			
	Number 数	Mean months lactation 平均授乳月数	Mean number of children 平均児数	Mean months lactation/child 1児当たりの平 均授乳月数	Number 数	Mean Months lactation 平均授乳月数	Mean number of children 平均児数	Mean months lactation/child 1児当たりの平 均授乳月数
Never married 未婚者	2	0.0	0.0	0.0	562	0.0	0.0	0.0
%	12.5				7.2			
Married, no children 既婚者, 子供なし	2	0.0	0.0	0.0	900	0.0	0.0	0.0
%	12.5				11.5			
Married, ≥1 child, never lactated 既婚者, 1人以上の子供あり, 授乳 経験なし	2	0.0	2.0	0.0	471	0.0	2.6	0.0
%	12.5				6.0			
Married, ≥1 child lactated 既婚者, 1人以上の子供あり, 授乳 経験あり	10	36.3	2.8	13.0	5886	49.9	3.4	14.7
%	62.5				75.3			
Total 合計	16	22.7	2.0	11.4	7819	37.5	2.7	13.9

TABLE 6 DISTRIBUTION OF DEFINITE CASES BY CELL TYPE AND
ESTIMATED TOTAL RADIATION DOSE (T65D)

表6 診断確実例の分布: 細胞分類・推定総放射線量 (T65D) 別

Cell Type 細胞分類		Radiation Dose 放射線量 rad		
		<60	≥60	Undetermined 未定 (heavy shielding) 重遮蔽
Infiltrating duct carcinoma	浸潤性乳管癌	11	8	2
Infiltrating comedo carcinoma	浸潤性面皰癌	1	2	1
Infiltrating colloid carcinoma	浸潤性膠様癌		1	
Noninfiltrating lobular carcinoma	非浸潤性小葉癌			1
Total 合計		12	11	4

with respect to radiation dose and reasonably complete, although no special emphasis has been placed on the detection of breast cancer by examiners at ABCC.

Apart from MacKenzie's observation that the incidence of breast cancer was increased in women who had been repeatedly fluoroscoped, there is no other human experience to our knowledge which indicates that breast cancer is increased by ionizing radiation. There is a great similarity in the leukemogenic effect of atomic radiation and of radiotherapy for rheumatoid spondylitis.¹⁷ In their recent report on mortality from cancer and other causes in this same group, Court Brown and Doll¹⁸ present no separate data on the breast, but include that site among the "lightly irradiated sites" for which the ratio of observed to expected deaths is only 1.1. The number of women in their series is small (2393), reflecting the sex ratio for rheumatoid spondylitis, and the dose to the breast is not specified. Also, their ascertainment is limited to death certificates, which at the present time due to long survival time in breast cancer patients provide only 30% of the ABCC series of 33 cases.

In Court Brown and Doll's study excess mortality from leukemia reached its peak 3-5 years after irradiation, while deaths from cancer of heavily irradiated sites reached their peak approximately 9-14 years after radiation. Similarly, in the atomic bomb survivors the incidence of leukemia reached its maximum approximately 8 years after exposure, and an increase in cancer of other sites began to be observed only about 15 years after exposure. The earlier appearance of leukemia may be a function of the brief survival time associated with it in comparison with cancers of other sites for which survival time is longer and diagnosis is made mainly postmortem.

Examination of comparative data on the reproductive histories of the patients with breast cancer, in comparison with the entire series from which they are drawn, indicates that radiation is not confounded with other variables of potentially etiologic significance. Of great interest is the relatively young age ATB of the patients with breast cancer who received more than 50 rad. The influence of age ATB is not without precedent, for persons who were exposed to radiation at a young age have more readily developed leukemia and thyroid cancer, and 10 rad administered to the fetus are enough to produce all the common forms of childhood cancer.¹⁹

SUMMARY

Information on breast cancer among survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs has now accumu-

ではないが、探知に関しては放射線量による偏りが本質的にはなく、探知そのものもかなり完全だと思われる。

X線透視検査を反復して受けた女性における乳癌罹病率の増加に関する MacKenzie の観察を除いては、電離放射線による乳癌の増加を示す人間例はない。原爆放射線の白血病誘発作用とリウマチ様脊椎炎に対して行なう放射線療法の白血病誘発作用には大きな類似性がある。¹⁷ Court Brown および Doll¹⁸ は最近、同群にみられる癌およびその他の死因による死亡率について報告しており、その中には乳癌に関する資料を提示していないが、軽度被曝部位の中に乳癌をあげ、その観察死亡数対期待死亡数の比は 1.1 にすぎないと述べている。リウマチ様脊椎炎の性比を反映して、かれらの調査における女性の数 (2393) は少なく、また、乳房の受けた線量も明確に示されていない。さらに、かれらの場合、探知は死亡診断書のみによっているが、現在は乳癌患者における生存期間が長いので、ABCC で探知した 33 例についていえば、そのうちの 30% が死亡診断書で探知されているにすぎない。

Court Brown および Doll の調査によれば、白血病による死亡率の増加は照射後 3—5 年経過して最高に達したが、強度照射部位における癌による死亡は、照射後約 9—14 年経過して最高に達した。同様に、原爆被爆者では、被爆後約 8 年たって白血病罹病率が最高に達し、他の部位における癌の増加は被爆後約 15 年たってやっと観察されるようになった。白血病の早い発現時期が、白血病患者の短い生存期間の関数であるかもしれない。一方他の部位の癌では、生存期間が比較的長く、診断が主として死後に下される。

出産歴に関する資料について、乳癌患者と全対象者とを比較したところ、放射線は病因学的に有意な他の変数によって混同されていないことがわかった。50 rad 以上の線量を受けた乳癌患者が、原爆時に比較的若年齢であったことは、きわめて興味深い。原爆時年齢の影響は、先にも認められている。すなわち、若年齢で放射線を受けた者には、白血病および甲状腺癌が多発しているし、胎児の照射では、10 rad 程度で各種の小児期癌を発生せしめている。¹⁹

要 約

広島および長崎の原爆被爆生存者にみられる乳癌についてこれまで収集された資料は、発癌効果の結果を明確に

lated to the point where a definite carcinogenic effect seems established.

Women exposed to 90 rad or more developed breast cancer at 2-4 times the rates observed in the comparison group of the study sample, and in the reported rates for Miyagi Prefecture. The onset of breast cancer, relatively early in life, before the menopause, discriminated the irradiated from the control group.

立証するようである。

90 rad 以上の線量を受けた女性は、調査標本中の比較群に認められた比率、および宮城県に関して報告されている比率の約2—4倍の乳癌発生率を示した。被爆群において、閉経期以前で、比較的若年時に乳癌が発現したことは、比較群と対照的である。

REFERENCES

参考文献

1. LORENZ E: Some biologic effects of long continued irradiation. *Amer J Roentgen* 63:176-85, 1950
(長期持続性放射線照射の生物学的影響)
2. FURTH J, UPTON AC, KIMBALL AW: Late pathologic effects of atomic detonation and their pathogenesis. *Radiat Res Suppl* 1:243-264, 1959
(原爆の病理学的後影響とその病原論)
3. UPTON AC, KIMBALL AW, et al: Some delayed effects of atom-bomb radiations in mice. *Cancer Res* 20 (8) pt 2:1-62, 1960
(マウスにおける原爆放射線の遅発性影響)
4. BRODY H, CULLEN M: Carcinoma of the breast 17 years after mammography with thorotrast. *Surgery* 42:600-6, 1957
(トロトラスト使用による乳房造影法実施17年後に生じた乳癌)
5. MACKENZIE I: Breast cancer following multiple fluoroscopies. *Brit J Cancer* 19:1-8, 1965
(反復X線透視検査後に生じた乳癌)
6. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of the mortality of atomic bomb survivors: 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection 1) 1950-58. *Radiat Res* 16:253-80, 1962
(原子爆弾被爆生存者の寿命調査. 1. 医学調査サブサンプル(第1次抽出群)における死亡率と研究方法, 1950—58年)
7. BEEBE GW, YAMAMOTO T, et al: ABCC-JNIH Pathology Studies Hiroshima and Nagasaki. Report 2. October 1950-December 1965. *ABCC TR* 8-67
(ABCC—予研病理学的調査, 広島・長崎. 第2報. 1950年10月—1965年12月)
8. STONE RS, ANDERSON PS Jr: Epidemiologic evaluation of ABCC autopsies Hiroshima 1950-59. *ABCC TR* 22-60
(広島ABCCで行なった剖検の疫学的評価, 1950—59年)
9. SAMTER TG, HRUBEC Z, et al: Epidemiologic evaluation of ABCC and Nagasaki University School of Medicine autopsies and ABCC surgical specimens, Nagasaki 1950-59. *ABCC TR* 15-62
(長崎ABCCおよび長崎大学で行なった剖検ならびに長崎ABCCで行なった外科病理検査の疫学的評価, 長崎, 1950—59年)
10. Research plan for joint ABCC-JNIH Pathology Studies in Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 12-62
(広島および長崎におけるABCCと国立予防衛生研究所が共同で実施する病理学的研究に関する研究企画書)
11. HARADA T, IDE M, et al: Tumor Registry data, Hiroshima and Nagasaki, 1957-59. Malignant neoplasms. *ABCC TR* 23-63
(腫瘍登録資料, 広島および長崎, 1957—59年. 悪性新生物)
12. ANDERSON PS Jr: Adult Health Study, Hiroshima. Analysis of participation in examinations, July 1958—December 1960. *Yale J Biol Med* 36:75-90, 1963
(広島成人健康調査における受診状態の解析, 1958年7月—1960年12月)
13. AUXIER JA, CHECKA JS, et al: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12: 425-9, 1966
(広島および長崎の原爆投下による無遮蔽放射線量分布)
14. SEGI M, Dept of Public Health, Tohoku University School of Medicine: Personal communication
(私信)

15. SAGAN LA, ISHIMARU T, ONISHI S: Epidemiologic survey, Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 26-63
(成人健康調査対象者の疫学的調査)
16. STEWART FW: Tumors of the Breast. Atlas of Tumor Pathology, Section IX, Fascicle 34. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1950
(乳房の腫瘍, 腫瘍病理学の図譜)
17. COURT BROWN WM, DOLL R: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Spec Rep Ser Med Res Coun, No. 295. London, Her Majesty's Stationery Office, 1957
(強直性脊椎炎に対して放射線照射を受けた患者における白血病および再生不能性貧血)
18. COURT BROWN WM, DOLL R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Brit Med J 2: 1327-32. 1965
(強直性脊椎炎に対する放射線療法後の癌およびその他の疾病による死亡率)
19. Radiation Protection, International Commission on Radiation Protection Publication 8, Oxford, Pergamon Press, 1966
(放射線防護)