

SALIVARY GLAND TUMORS IN ATOMIC BOMB SURVIVORS,
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1957-70

原爆被爆者における唾液腺腫瘍，広島・長崎，1957 - 70年

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

KIYOSHI TACHIKAWA, M.D. 立川 清

ROBERT W. CIHAK, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務



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。

SALIVARY GLAND TUMORS IN ATOMIC BOMB SURVIVORS,
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1957-70

原爆被爆者における唾液腺腫瘍，広島・長崎，1957 - 70年

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

KIYOSHI TACHIKAWA, M.D. 立川 清

ROBERT W. CIHAK, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務



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

A paper based on this report was accepted for publication by the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に受理された。

Journal of the American Medical Association

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	1
Methods	方 法	2
Results	結 果	3
Discussion	考 察	8
References	参考文献	13
Table 1.	Relative risk of malignancies in atomic bomb survivors	
表	原爆被爆者における悪性疾患の相対的危険率	2
2.	Cases with definite salivary gland tumors 確実な唾液腺腫瘍例	4
3.	Salivary gland tumors - other screened cases 唾液腺腫瘍 - スクリーニングを行なった他の症例	5
4.	Salivary gland tumors, summary of cases 唾液腺腫瘍, 全症例の総括	6
5.	Definite and probable salivary gland tumors & Life Span Study population by age ATB and T65 dose 診断の確実およびほぼ確実な唾液腺腫瘍例ならびに寿命調査対象者原爆時年齢およびT65線量別	6
6.	Salivary gland tumor cases, mean interval between exposure and diagnosis 唾液腺腫瘍例 - 被爆から診断までの期間	7
7.	Interval from exposure to diagnosis by dose group, definite cases 確実例における被爆から診断までの期間, 線量群別	8
8.	Cases by 5-year interval 5年区別症例数	8
9.	Salivary gland tumors in irradiated & control populations 被照射集団および対照集団における唾液腺腫瘍例	10
Figure 1.	Salivary gland tumors/person-year-rad at different levels of total dose	
図	唾液腺腫瘍例/異なった総線量における人年-radの危険率	7

Approved 承認 1 July 1971

SALIVARY GLAND TUMORS IN ATOMIC BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1957-70

原爆被爆者における唾液腺腫瘍，広島・長崎，1957 - 70年

JOSEPH L. BELSKY, M.D.¹; KIYOSHI TACHIKAWA, M.D. (立川 清)²; ROBERT W. CIHAK, M.D.^{3†}; TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)^{3*}

Departments of Medicine,¹ Statistics,² and Pathology³

臨床部,¹ 統計部,² および病理部³

SUMMARY. Salivary gland tumors were found to be increased more than 5-fold among survivors of the atomic bombs who were exposed to high doses of radiation compared with nonirradiated comparison subjects. Despite a small number of proved cases, 22 in all, this finding was determined to be highly significant for the entire group and for histologically malignant types, but not for benign tumors. This represents a new finding in the search for late sequelae of the atomic bombs.

The prevalence of tumors in this study was related to younger age at exposure, but not to the interval between exposure and diagnosis. There was no clear association between amount of A-bomb radiation and cell type.

The present findings are compared with other reports concerned with radiation and salivary gland neoplasia.

要約. 多量の放射線を受けた原爆被爆者に、唾液腺の腫瘍が非被爆の比較対照者の5倍以上多く認められた。確認された例は合計22例でその数は少ないが、この所見は全症例および組織学的に悪性のものについて高度に有意であったが、良性腫瘍については有意ではなかった。これは原爆後遺症研究の一つの新しい所見である。

本調査で認めた腫瘍の有病率は、若年に被爆した事実と関係があったが、被爆から診断までの期間とは無関係であった。原爆放射線量と細胞型の間には明確な関係はなかった。

これらの所見を、放射線および唾液腺新生物に関する他の報告と比較した。

INTRODUCTION

Many years after large scale exposure to whole body radiation, those who survived high doses from the atomic bombs of 1945 have been noted to demonstrate increased

緒言

1945年に投下された原爆によって多量の放射線を全身に受けた者に、被爆後何年も経ってから新生物の有病率が

Keywords: Salivary Gland, Neoplasm, Tumor, Histology

† Surgeon, US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Division of Biological Health, assigned to ABCC
米国公衆衛生局放射線保健部生物学的影響研究部門所属医師，ABCCへ派遣

* Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare
厚生省国立予防衛生研究所広島支所

TABLE 1 RELATIVE RISK OF MALIGNANCIES IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

表1 原爆被爆者における悪性疾患の相対的危険率

Reference 文献	Type of Malignancy 悪性疾患の種類	Relative Risk* 相対的危険率		Remarks 備考
		Factor 因子	T65 Dose 線量 (rad)	
1-9	Leukemia 白血病	23	100+	Hiroshima 広島 Nagasaki 長崎
10	Lymphoma リンパ腫	7.4	100+	Hiroshima 広島のみ
11-13	Thyroid clinical 臨床的	4-9	50+	Predominantly female 女性に多発
14,15	Thyroid occult 潜在的	1.5	50+	Microscopic 顕微鏡的のみ
16	Female Breast 女性乳房	3-4	90+	
17	Lung 肺	2	90+	Not controlled for smoking history 喫煙歴非照査
18	Cancer in Children 小児癌	7.3	100+	Under 10 years ATB** 原爆時10歳未満
		6.1		Except thyroid 甲状腺を除く
19,20	Cancer Mortality 癌死亡率	1.5	180+	Death certificate, except leukemia 死亡診断書, 白血病を除く

* Compared with nonirradiated or 0 dose 非被爆者すなわち被曝線量0 radの者との比較

** At the time of the bomb

prevalence of neoplasia (Table 1).¹⁻²⁰ The present study was undertaken to assess the possibility that salivary gland tumors might also be increased among the survivor group.

METHODS

Population. JNII-ABCC Life Span Study (LSS) sample extended²⁰ makes up the population under long term surveillance at ABCC for delayed effects of the atomic bombs. The number of subjects is about 109,000 of whom approximately 82,000 are survivors who received various radiation exposures.

Source of Tumor Information. Several sources of information are embodied in the ABCC long range programs. The most far reaching is notification by death certificate for all deaths in the LSS cohort through special arrangement with the Ministry of Health and Welfare of Japan.

Other sources include autopsy files of ABCC (to 1970) and of Hiroshima and Nagasaki University Medical Schools, and the Tumor Registries of the two cities.* Finally, search was made of the medical files of the sample for

増加していることが認められている(表1).¹⁻²⁰ 今回の調査の目的は、被爆者に唾液腺腫瘍の発生も増加しているかどうかを評価することにあった。

方法

調査集団. 予研一 ABCC 寿命調査拡大サンプル²⁰は、原子爆弾の後発性影響を調べるために ABCC で実施している長期的な調査の対象集団である。対象者数は約 109,000 人であり、そのうち約 82,000 人はそれぞれ異なる量の放射線を受けた被爆者である。

腫瘍資料の出所. ABCC の長期研究計画には、いくつかの資料源から入手した資料が含まれている。厚生省との特別な協定に基づき、寿命調査コーホート中のすべての死亡者について死亡診断書が入手されるが、それから得られる資料は最も大規模のものである。

その他の資料源としては、ABCC の剖検記録 (1970 年までのもの) および広島・長崎両大学医学部の剖検記録、ならびに両市の腫瘍登録がある*。最後に、予研一 ABCC

* We are deeply grateful to the following persons and organizations who have kindly allowed us to make use of their material: Hiroshima University - Drs. Soichi Iijima, Akira Yamada, Tsugio Dodo and Tokuo Tsubokura; Hiroshima City Medical Association - Dr. Hiroshi Sawachika; Nagasaki University - Drs. Ichiro Hayashi, Hideo Tsuchiyama, Shigeru Matsuoka, Issei Nishimori and Takashi Itoga; Nagasaki City Medical Association - Dr. Shigenobu Miyagi.

資料の使用を認めてくださった下記のかたがたならびに各機関に深甚の謝意を表す。広島大学: 飯島宗一, 山田 明, 百々次夫, 坪倉篤雄, 広島市医師会: 沢近 宏, 長崎大学: 林 一郎, 土山秀夫, 松岡 茂, 西森一正, 糸賀 敬, 長崎市医師会: 宮城重信。

the JNII-ABCC Adult Health Study.²¹ This is an approximately 20% portion of the larger LSS cohort who are examined biennially in the ABCC medical clinic.

Screening for salivary gland tumors was made from the above sources for cases indexed during the following periods: Hiroshima City Tumor Registry May 1957 - March 1970; Nagasaki City Tumor Registry March 1958 - March 1970; Hiroshima University School of Medicine, 1st and 2nd Departments of Pathology and the Central Laboratory of the Attached Hospital April 1957 - April 1970; Hiroshima City Medical Association Clinical Laboratory Center June 1962 - March 1970; and the ABCC-JNII Adult Health Study Index of Cases 1958-70.

Verification of Tumors. Only cases in which histologic material could be examined by the investigating pathologists were considered for final analysis. Histologic diagnoses were based on the classification of Foote and Frazell.²²

Dosimetry. The dosimetry system used by ABCC, designated T65D, rests upon work performed at both the Oak Ridge National Laboratory²³ and the National Institute of Radiological Sciences of Japan.²⁴ Over 95% of the LSS sample have been assigned air dose estimates in rad.* Separate gamma and neutron radiation estimates have been calculated; the total dose, as used here, is the simple sum of the two. An arbitrary division into four dose categories has been used in this study to facilitate analysis of radiation effect: those not in city (NIC) plus 0 rad; 1-89 rad; 90-299 rad; and 300+ rad.

RESULTS

Screening for Salivary Gland Tumors. Twenty-two cases were found suitable for analysis. These are listed in Table 2, which shows T65 radiation dose, age at exposure and at diagnosis, histologic type, and location of salivary gland involved.

Histologic sections were available for examination on 22 salivary gland tumors; 14 were considered benign and 8 were classified as malignant.

Fifteen of the tumors showed features characteristic and typical of mixed tumors of salivary glands. In 14, only

成人健康調査の対象集団に関する医学記録について調査した²¹. この集団は、寿命調査拡大集団の約20%に当たり、ABCC 外来で2年ごとに検診を受けている。

次の各期間に認められた唾液腺腫瘍例について、上記の資料源をもとにスクリーニングを行なった。すなわち、広島市腫瘍登録では1957年5月から1970年3月まで；長崎市腫瘍登録では1958年3月から1970年3月まで；広島大学医学部第1および第2病理学教室ならびに付属病院中央検査室では1957年4月から1970年4月まで；広島市医師会臨床検査センターでは1962年6月から1970年3月までおよびABCC一予研成人健康調査の症例検査では、1958年から1970年まで。

腫瘍の確認。 病理担当医によって組織標本の検査を行なうことのできた例のみを、最後の解析の対象とした。組織学的診断はFooteおよびFrazell²²の分類に基づいて行なった。

線量測定。 ABCCが採用し、T65Dと呼称する線量測定法は、Oak Ridge National Laboratory²³と日本の放射線医学総合研究所²⁴の両者の努力によって得られたものである。寿命調査対象者の95%以上に「空気線量」推定値がrad*単位で求められている。推定値はガンマ線および中性子線別に算定されており、本報告中に用いた総線量は両者の単純算術和である。本調査では、放射線の影響の解析を容易にするため、次の四つの線量群に仮に分類したものを使用している。すなわち、1) 市内にいなかった者すなわち被曝線量0 radの者、2) 1~89radの者、3) 90~299radの者、および4) 300rad以上の者である。

結果

唾液腺腫瘍のスクリーニング。解析に適する症例は22例あった。これらは、T65放射線量、被曝時および診断時の年齢、唾液腺腫瘍の組織型および位置の別に、表2に列記した。

この22例の唾液腺腫瘍の組織切片を入手して検査を行なったが、うち14例は良性と考えられ、8例のものは悪性として分類された。

15例の腫瘍に唾液腺混合腫瘍の典型的特徴が認められた。

*Contraction for radiation absorbed dose - unit expressing the absorbed dose of ionizing radiation, corresponding to an energy transfer of 100 ergs/g of irradiated tissue.

"radiation absorbed dose" (放射線吸収量)の略—電離放射線の吸収量を表わす単位であって、放射線を受けた組織の100ergs/gのエネルギー伝播に相当する。

TABLE 2 CASES WITH DEFINITE SALIVARY GLAND TUMORS

表 2 確実な唾液腺腫瘍例

MF Number 基本名簿番号	T65 Dose 線量 (rad)	Sex 性別	Age ATB 原爆時年齢	Diagnosis 診断 Age 年齢 Year 年度	Histologic Diagnosis 組織学的診断
Malignant 悪性					
	5	F 女	23	43 1965	Mixed, submaxillary 混合腫瘍 下顎骨
	1	F 女	41	60 1964	Acinic cell, minor 小葉細胞癌 小唾液腺
	0	F 女	62	74 1957	Adenocarcinoma, submaxillary 腺癌 下顎骨
NIC*		M 男	50	74 1969	Adenocarcinoma, parotid 腺癌 耳下腺
	0	F 女	53	64 1957	Adenocarcinoma, submaxillary 腺癌 下顎骨
606		F 女	39	54 1960	Mucoepidermoid, minor 粘膜表皮様癌 小唾液腺
91		M 男	7	22 1960	Mucoepidermoid, parotid 粘膜表皮様癌 耳下腺
328		M 男	16	40 1970	Squamous cell carcinoma, parotid 扁平上皮細胞癌 耳下腺
Benign, Mixed 良性混合腫瘍					
	0	F 女	24	41 1962	Parotid 耳下腺
	7	F 女	20	34 1958	Parotid 耳下腺
	8	M 男	26	43 1962	Parotid 耳下腺
400		F 女	22	43 1966	Parotid 耳下腺
	8	M 男	6	28 1967	Submaxillary 下顎骨
106		M 男	46	62 1961	Parotid 耳下腺
	25	M 男	31	48 1962	Submaxillary 下顎骨
	0	F 女	20	34 1959	Parotid 耳下腺
	1	F 女	36	57 1967	Parotid 耳下腺
	0	F 女	52	69 1962	Parotid 耳下腺
NIC		F 女	8	25 1962	Parotid 耳下腺
NIC		F 女	18	35 1962	Parotid 耳下腺
NIC		M 男	7	25 1963	Submaxillary 下顎骨
NIC		F 女	30	43 1958	Parotid 耳下腺

*Not in city 市内にいなかった者

benign elements were seen and in one there were foci in which histologically malignant changes were present which resembled epidermoid carcinoma. This was classified as malignant mixed tumor. Four tumors were classified as adenocarcinomas and contained well-formed malignant glandular elements. One of these showed the distinctive features of adenoid cystic carcinoma. Another displayed the pseudoglandular variation of acinic cell carcinoma. The two remaining adenocarcinomas were not of a distinctive or characteristic subtype. Diagnosis of the two mucoepidermoid carcinomas was confirmed by the presence of mucicarmine positive vacuoles within sheets of epidermoid carcinoma cells. One carcinoma showed only epidermoid elements.

In nine additional cases screened because of registration as salivary gland tumors, the diagnosis could not be confirmed. One of these, who has been followed in the

うち14例には良性細胞のみが認められ、1例には類表皮癌に似た組織学的に悪性の変化を示す病巣が認められた。この例は悪性の混合腫瘍として分類された。4例は腺癌であって、その中に形のはっきりした悪性腺細胞が認められた。1例は腺様嚢胞癌の特徴を明らかに示しており、別の1例には小葉細胞癌の偽腺性変異が認められた。残りの2例は明確なまたは特徴的な型に細分類できなかった。2例の粘膜表皮様癌の診断は、表皮様癌細胞間のムシカルミン陽性空胞の存在によって確認された。1例の癌には表皮様癌細胞のみが認められた。

唾液腺腫瘍として記録されていたためにスクリーニングの対象とされた別の9例については、診断の確認ができなかった。この中の1例には、左の耳下腺近くにゆっく

TABLE 3 SALIVARY GLAND TUMORS - OTHER SCREENED CASES

表3 唾液腺腫瘍—スクリーニングを行なった他の症例

MF Number 基本名簿番号	T65 Dose 線量 (rad)	Remarks 備考
	0	No salivary gland tissue on slide. 唾液腺組織のスライド標本なし
	0	No salivary gland tissue on slide; diagnosis - malignant lymphoma. 唾液腺組織のスライド標本なし, 診断名—悪性リンパ腫
	0	Death certificate only. 死亡診断書のみ
	30	No salivary gland tissue on slide; diagnosis - plasmacytoma. 唾液腺組織のスライド標本なし, 診断名—形質細胞腫
	0	Material not available. 検査材料入手不能
	8	Operated for parotid gland tumor at a major hospital. Diagnosis - mixed tumor. Surgical specimen & slides not available. 大病院で耳下腺腫瘍の手術を受けたもの。診断名—混合腫瘍。外科材料およびスライド入手不能。
	169	In clinic sample (ME200), enlarging mass in left parotid region over 10 years; refused surgery. 臨床調査対象者(ME200)で10年前より左耳下腺に増大する腫瘍がある。手術は拒否。
	0	Cyst of parotid (?). 耳下腺の嚢胞(?)
	Nonexposed 非被爆	Inflammatory & fibrous tissue. 炎症性線維組織

*Probable cases 診断ほぼ確実例

ABCC clinic for 12 years, has a slowly enlarging mass in the left parotid area, but has refused surgery and biopsy. The assigned A-bomb radiation dose in this instance is 169 rad. Another person exposed to 8 rad at the time of the bomb (ATB) underwent surgery for parotid tumor in a large hospital, but slides were not available. These two cases are considered probable salivary gland tumors. Table 3 lists the additional cases found in screening, but which were not considered for analysis for the reasons indicated.

Relation to Radiation. When all 22 definite cases are considered by radiation dose group, a highly significant ($P < .001$) relationship to A-bomb radiation is noted (Table 4, Figure 1). This conclusion is also applicable to the group consisting of eight malignant salivary gland tumors.

However, when tumors are judged histologically benign the relation to radiation is not statistically significant ($P > .05$), although a trend toward more cases observed than expected is present at doses more than 90 rad (Table 4).

Further regrouping of all cases called mixed tumor, including the malignant case, was made. Here, again, no statistically significant excess of cases related to A-bomb

り成長する腫瘍が認められ、ABCCで12年間も経過観察を受けているが、患者は手術および生検を拒否している。この症例が受けた推定原爆放射線量は169radである。原爆時8radを受けた別の対象者の1人は大病院で耳下腺腫瘍の手術を受けたが、組織標本は入手されなかった。これらの2例は、ほぼ確実な唾液腺腫瘍と考えられている。表3にはスクリーニングを受けた別の例を示すが、これらは上記の理由により、解析の対象としなかった。

放射線との関係。確実な唾液腺腫瘍22例のすべてについて放射線量群別に検討を加えると、原爆放射線との間にきわめて有意な($P < .001$)関係が認められる(表4, 図1)。この結論は、悪性唾液腺腫瘍8例から成る群にも適用される。

腫瘍が組織検査により良性と判断される場合には統計学的有意性は消失する($P > .05$)が、90rad以上の線量では、観察例数が期待例数よりも多く認められるという傾向が存在している(表4)。

悪性腫瘍を含めて、混合腫瘍とされている全症例を1群にまとめてみた。この場合にも、被爆に関係ある症例数は期待例数を統計学的に有意には越えなかったにもかかわらず

TABLE 4 SALIVARY GLAND TUMORS, SUMMARY OF CASES

表 4 唾液腺腫瘍, 全症例の総括

Group 群	T65 Dose 線量 (rad)				Total	χ^2	
	NIC + 0	1-89	90-299	300+			
Population 人口集団	61,204	38,292	4,746	1,433	105,675		
Person-years 人一年	1,408,050	875,292	108,745	32,651	2,424,738		
All Cases 全症例	Observed 観察数	10	7	2	3	22	
	Expected 期待数	12.77	7.94	0.99	0.30	22.00	P < .001
	O/E	0.78	0.88	2.02	10.00		
Malignant Cases 悪性症例	O	3	2	1	2	8	
	E	4.64	2.89	0.36	0.11	8.00	P < .001
	O/E	0.65	0.69	2.78	18.18		
Benign Cases 良性症例	O	7	5	1	1	14	
	E	8.13	5.05	0.62	0.20	14.00	P > .05
	O/E	0.86	0.99	1.61	5.00		
Mixed Tumors 混合腫瘍	O	7	6	1	1	15	
	E	8.71	5.42	0.67	0.20	15.00	P > .05
	O/E	0.80	1.11	1.49	5.00		

exposure was found; yet the ratio of observed/expected cases increases somewhat with higher exposure to radiation.

Mean age at exposure of irradiated subjects with salivary gland tumors does not differ among the dose groups. It is 26 years for 1-89 rad, 26.5 years for 90-299 rad, and 26 years for 300+ rad. However, for all who received 1 or more rad ATB, the mean age ATB (26 years) is somewhat less than salivary gland tumor subjects who received no exposure (32.4 years). Indeed, when all cases (definite and probable) are divided into groups by age and T65 dose, and compared with the population at risk (Table 5), the trend toward lower age with higher dose is significant ($P < .005$).

ならず, 観察例数対期待例数の比率は被曝線量の増加に応じていくらか増加している。

唾液腺腫瘍例の平均年齢は, 被曝線量群間において, 差はない。すなわち, 1~89radでは26歳, 90~299radでは26.5歳および300rad以上では26歳である。しかし, 原爆時1rad以上受けた者全員の原爆時平均年齢(26歳)は, 非被曝の唾液腺腫瘍例の平均年齢32.4歳よりもいくらか少ない。事実, 全症例(診断確実およびほぼ確実)を年齢別およびT65線量別(表5)に分類し観察人口と比較してみると, 線量が高くなるにつれて年齢が低くなる傾向は有意である($P < .005$)。

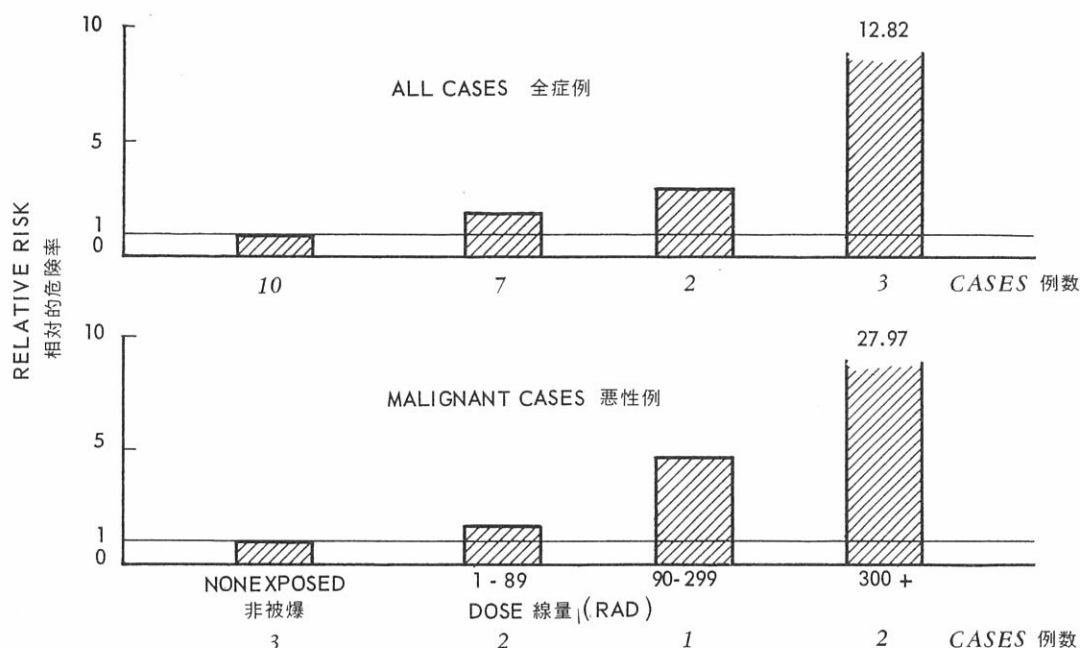
TABLE 5 DEFINITE AND PROBABLE SALIVARY GLAND TUMORS & LIFE SPAN STUDY (LSS) POPULATION BY AGE ATB AND T65 DOSE

表 5 診断の確実およびほぼ確実な唾液腺腫瘍例ならびに寿命調査(LSS)対象者原爆時年齢およびT65線量別

T65 Dose 線量 (rad)	<25 Years				25-49				50+			
	Cases 症例	%	LSS Ext. 拡大サンプル	%	Cases 症例	%	LSS Ext. 拡大サンプル	%	Cases 症例	%	LSS Ext. 拡大サンプル	%
90+	4	16.7	3149	3.0	2	8.3	2243	2.1	0	-	787	0.8
1-89	4	16.7	18214	17.2	4	16.7	13857	13.1	0	-	6221	5.9
NIC + 0	4	16.7	28943	27.4	2	8.3	22717	21.5	4	16.7	9544	9.0
Total	12	50.0	50306	47.6	8	33.3	38817	36.7	4	16.7	16552	15.7

FIGURE 1 SALIVARY GLAND TUMORS - RELATIVE RISK BY DOSE

図1 唾液腺腫瘍，線量別相対的危険率



In the group with malignant disease, the ages ATB for three nonexposed cases are 50, 53, and 62 years (mean 55) compared with a mean of 32.4 in the combined nonexposed group, but this is not significant ($P > .05$). Among benign cases, mean ages ATB are: nonexposed 22.7 years, exposed 26.7 years.

悪性群に分類された非被爆者3例の原爆時年齢はそれぞれ50, 53および62歳(平均55歳)であって, これを全非被爆群の平均年齢32.4歳と比べるとそこに有意性は認められない($P > .05$). 良性の例では, 原爆時の平均年齢は, 非被爆例では22.7歳, 被爆例では26.7歳である.

Latent Period. The mean interval, in years, between the time of the A-bomb and diagnosis does not differ between irradiated and nonirradiated groups for benign and malignant salivary gland tumor (Table 6). Even when the definite cases are divided into groups by interval in years and radiation dose (Table 7), no clear relationship is seen.

潜伏期間. 良性および悪性の唾液腺腫瘍における原爆時から診断時までの平均期間(年)では, 被爆群と非被爆群との間に差はない(表6). 診断確実例を期間(年)別および線量別に分類しても(表7), 明らかな関係は認められない.

TABLE 6 SALIVARY GLAND TUMOR CASES, MEAN INTERVAL BETWEEN EXPOSURE AND DIAGNOSIS

表6 唾液腺腫瘍例—被爆から診断までの期間

Group 群	Radiation Dose 放射線量	Number 例数	Mean (Years) 平均年数
All Cases 全症例	1 or more rad	12	18.4 (range 範囲 14-24)
	NIC + 0 rad	10	15.8 (range 10-24)
Malignant Cases 悪性例	1 or more rad	5	18.6
	NIC + 0 rad	3	15.0
Benign Cases 良性例	1 or more rad	7	18.3
	NIC + 0 rad	7	16.1

TABLE 7 INTERVAL FROM EXPOSURE TO DIAGNOSIS BY DOSE GROUP, DEFINITE CASES

表 7 確実例における被爆から診断までの期間、線量群別

T65 Dose 線量 (rad)	<13 Years (年)		13-17		18+		Total 合計	%
	Cases 数	%	Cases 数	%	Cases 数	%		
90+	0	-	3	13.6	2	9.1	55	22.7
1-89	0	-	3	13.6	4	18.2	7	31.8
NIC + 0	2	9.1	6	27.3	2	9.1	10	45.5
Total 計	2	9.1	12	54.5	8	36.4	22	100.0

TABLE 8 CASES BY 5-YEAR INTERVAL

表 8 5年期間別症例数

Interval 期間	Malignant 悪性	Benign 良性	Total 合計
1956-60	4	3	7
1961-65	2	8	10
1966-70	2	3	5
Total 計	8	14	22

Period Prevalence. When definite cases are divided into 5-year groups by year of diagnosis (Table 8), the greatest number is seen to occur during 1961-65, 16-20 years after the A-bomb. The two probable cases also occurred during the same 5-year interval.

DISCUSSION

Salivary gland tumors have been reported to follow therapeutic radiation to the head and neck regions.²⁵⁻²⁹ Usually thymus gland enlargement in infancy and early childhood, but also cervical adenopathy, scalp disease, and other conditions, provided the reasons for X-irradiation to these areas. From about 1950, evidence that thymus-irradiated children developed neoplasms, especially thyroid tumors, at an alarming rate discredited radiation therapy for benign conditions. The large number so treated, however, has left a legacy that is still under surveillance in many centers.

Saenger et al.²⁵ reported two cancers of salivary gland among 1644 persons irradiated in childhood. The air doses were 450R* and 600 R, the intervals to diagnosis

期間有病率. 診断確実例を診断年度によって5年期間群に分類する(表8)と、最も例数の多く認められたのは1961~65年、すなわち原爆後16~20年の期間である。診断ほぼ確実の2症例もこれと同じ期間内に診断されたものである。

考 察

頭部および頸部に放射線治療を受けたあとに唾液腺腫瘍の発生することが報告されている。²⁵⁻²⁹これらの部位にX線照射が行なわれた理由は、通常乳児期および幼児期における胸腺肥大のためであるが、そのほかにも頸部腺症、頭皮疾患およびその他の疾患の治療のためであった。1950年ごろ以来、胸腺にX線照射を受けた小児に、新生物、特に甲状腺腫瘍が驚くべき高率に発現したという証拠が得られたので、良性の病症に放射線治療を施すことに対しては疑問がもたれるようになった。とはいえ、この治療法によってすでに治療を受けた多数の患者についてはいまなお多くの機関において監視が続けられている。

Saengerら²⁵は、小児期に放射線照射を受けた者1644例中、2例に唾液腺癌を認めたことを報告している。これらの症例の空気線量はそれぞれ450R* および600R、診断までの

*It is recognized that air dose values, in roentgens (R), may differ from the absorbed dose of ionizing radiation (rad) depending on various factors such as quality of radiation, size of field, depth of tissue under consideration, etc. For purposes of general comparison of our study with other reports (as in Table 9), published air doses in R are used without conversion.

レントゲン(R)で表わす空気線量は、放射線の性質、照射野の大きさ、対象とする組織の深さのような諸因子に左右され、電離放射線の吸収線量(rad)とは異なることが知られている。われわれの結果を他の報告(たとえば表9)と比較する便宜上、発表されている空気線量Rは、これを換算することなしに用いた。

were 11 years and 7 years, and the histologic findings were adenocarcinoma of submaxillary gland and mucoepidermoid carcinoma of parotid, respectively. Among 3777 nonirradiated sibling controls in the same study there were no salivary gland tumors.

Hempelmann et al,²⁶ in a continuing survey of thymus-irradiated children, found a total of 4 salivary gland tumors in 2878 treated cases and only 1 such neoplasm in 5006 untreated siblings. These authors list these growths under "malignant" but histologic types are not otherwise revealed.

Hazen et al²⁷ found 2 mixed tumors of the salivary gland among 971 persons who received X-ray treatments in childhood, and none among 2746 untreated siblings. These subjects received high air doses (900 R and 1200 R) and tumors were found within 5 years in one child irradiated at age 6 and within 9 years in another treated at age 10.

Janower and Miettinen²⁸ found one salivary gland tumor in 466 thymus irradiated children. They listed this among benign nonthyroid neoplasms; two others were reported but their study groups were not designated, so that the prevalence in their nonirradiated subjects cannot be estimated. Both these authors and Pifer et al,³⁰ who did not further specify their "other" tumors, attribute their lower incidence of thyroid (and other) neoplasms to more precise positioning of the X-ray beam over the sternal area for direct thymus gland irradiation. Thereby, they feel thyroid and other head and neck tissues were outside the primary field.

Table 9 summarizes the findings in various population surveys. There is some similarity in all studies, including the present one, with respect to simple prevalence as well as cases per 10⁶ patient years when our cases with high doses are compared.

While most surveys for radiation tumorigenesis have been carried out in irradiated infants and children, one detailed report describes the development of salivary gland tumors in older children and young adults. Ju,²⁹ from his clinical practice, found five instances in which radiation treatment for a benign condition or occupational radiation exposure was associated with subsequent serial development of radiation dermatitis, skin cancer, and then salivary gland tumor. Treatments with X-irradiation were multiple, and estimated to be 200-300 R each. Bilateral tumors developed in one patient and probably a second also.

期間は11年および7年で、組織検査所見は下顎腺癌および耳下腺粘膜表皮癌であった。同じ調査において、照射を受けなかった同胞からなる対照群3777例中には、唾液腺腫瘍は1例も認められなかった。

Hempelmannら²⁶は、胸腺にX線照射を受けた小児に対する継続調査において、2878人の照射を受けた者のうちに計4例の唾液腺腫瘍を認めたが、照射を受けなかった同胞5006例中ではわずか1例を認めたにすぎなかった。この著者らはこれらの新生物を「悪性」として分類しているが、組織型については触れていない。

Hazenら²⁷は、小児期にX線治療を受けた者971例中に唾液腺の「混合腫瘍」2例を認めたが、治療を受けなかった同胞2746例中には1人も認めなかった。これらの症例は高い空気線量(900 R および1200 R)を受けており、6歳で照射を受けた小児では照射後5年以内に、また10歳で治療を受けた例では9年以内に、それぞれ腫瘍が認められた。

JanowerおよびMiettinen²⁸は胸腺照射を受けた小児466例中に唾液腺腫瘍を1例認めている。かれらはこれを良性の非甲状腺性新生物としている。このほかに2例を報告しているが、調査対象群の分類が行われていないので、照射を受けなかった者における有病率は推定できない。「その他の」腫瘍について具体的説明を加えることをしなかったこの著者らおよびPiferら³⁰は、いずれもそれぞれの対象集団中において甲状腺(およびその他)の新生物の発生率が低いのは、胸腺への直接X線照射の際、線束の胸骨部に対する位置がより正確であったためであると述べている。これに関して、かれらは、甲状腺ならびにその他の頭部および頸部の組織が主要照射野の外側にあったものと考えている。

表9は、各種の集団調査における所見の要約である。われわれの集団中における高線量例を比較の対象とした場合には、本調査を含めたすべての調査において、単純有病率ならびに10⁶人年当たりの例数に関して、ある程度の類似性がある。

放射線による腫瘍発生に関する調査の大部分は、放射線照射を受けた乳幼児を対象に行なわれているが、年齢のやや高い被曝児や長年における唾液腺腫瘍の発現に関する詳細な報告が1例みられた。Ju²⁹は、その臨床経験において、良性の病症に対する放射線治療または職業的放射線被曝の結果、放射線性皮膚炎から皮膚癌、そして唾液腺腫瘍へと順次進展した例を5例認めた。X線治療の場合には照射回数が多く、かつ1回につき200~300Rと推定された。両側性腫瘍が1例に発現しており、それはおそらくもう1例にも認められたであろう。

TABLE 9 SALIVARY GLAND TUMORS IN IRRADIATED & CONTROL POPULATIONS

表 9 被照射集団および対照集団における唾液腺腫瘍例

Investigators 研究者	T65 Dose 線量 (rad)	Irradiated 被照射群					Control 対照群				
		Population 対象者	Cases 例数	%	Pt-Years 患者-年	Cases/10 ⁶ 症例/10 ⁶	Population 対象者	Cases 例数	%	Pt-Years 患者-年	Cases/10 ⁶ 症例/10 ⁶
Present Series 本調査											
All Cases 全症例	1+	44,471	12	0.03	1,016,688	11.8	61,204	10	0.016	1,408,050	7.1
	90+	6,179	5	0.08	141,396	35.4					
	300+	1,433	3	0.21	32,651	91.9					
Malignant Cases 悪性例	1+	44,471	5	0.01	1,016,688	4.9	61,204	3	0.005	1,408,050	2.1
	90+	6,179	3	0.05	141,396	21.2					
	300+	1,433	2	0.14	32,651	61.3					
<i>Saenger et al</i> 25	<600 R in 73%	1,644	2	0.12	30,254	66.1	3,777	0	-	68,357	-
<i>Hempelmann et al</i> 26	200-600 R	2,878	4	0.14	47,313	84.5	5,006	1	0.02	76,488	13.1
<i>Hazen et al</i> 27	757 R (Mean 平均)	971	2	0.21	11,749	170	2,746	0	-	59,812	-
<i>Janower & Miettinen</i> 28	400 R in 78%	466	1	0.21	14,037	71.2	993	?	?	28,101	?

In two studies where five or more cases have been found, mean intervals from the year of radiation exposure to diagnosis of salivary gland tumor vary greatly from 33.2 years²⁹ (range 24-42) to 17.2 years (range 10-24 years) in the present series. In one of two cases of Hazen et al,²⁷ tumor was diagnosed 5 years after exposure to 900 R. However, the cases of Ju²⁹ may not be strictly comparable since his subjects received multiple, heavy, local exposures while A-bomb survivors had single, whole body irradiation. Indeed, virtually all subjects reported by others received multiple exposures.

It might be expected that exposure to high dose radiation might alter the latent period for the development of these tumors. However, there does not seem to be a clear trend of shortened latency with high dose among A-bomb survivors. More study is needed on this aspect.

A number of studies, especially in irradiated children, have failed to report any salivary tumors at all. Conti et al,³¹ who also found no thyroid neoplasms in 1564 irradiated patients, accounted for this by their use of a small treatment field. Other studies comprising thymus-irradiated^{32,33} and thyroid-irradiated³⁴ subjects reported no salivary tumors or nonthyroid cancer was not mentioned. Among their seven nonthyroid cancers, Hanford et al³⁵ describe only two sites - one each in pharynx and larynx. It is of interest that, while these authors observed a number of thyroid cancers that greatly exceeded expectations, these were found in patients treated for tuberculous adenitis and not in the thymus or thyroid irradiated group. Their numbers were very small,

5 症例以上が認められた二つの調査において、放射線照射を受けた時から唾液腺腫瘍の診断までの平均期間には 33.2 年²⁹ (24-42 年) から本調査の 17.2 年 (10-24 年) に至る大きな差がみられる。Hazen ら²⁷ の 2 例中 1 例は、900R の照射を受けてから 5 年後に腫瘍と診断されている。しかし、Ju²⁹ の症例が高線量を局所的に数回にわたって受けているのに対し、原爆被爆者は 1 回だけの全身照射を受けているので、厳密には比較できないかもしれない。実際に、他の研究者が報告している症例のほとんど全例は事実上数回の照射を受けていた。

高線量の照射を受けると腫瘍発現までの潜伏期間が変動することも考えられるであろうが、原爆被爆者では、高線量によって潜伏期が短縮するという明白な傾向はないように思われる。この点については、さらに検討を加える必要がある。

いくつかの調査、特に放射線照射を受けた小児を対象としたものにおいては、唾液腺腫瘍に関する報告は全然ない。Conti ら³¹ も、1564 例の被照射例中に甲状腺新生物を 1 例も認めなかったが、これについては、治療照射野が小さかったためであると説明している。胸腺照射^{32,33} や甲状腺照射³⁴ を受けた症例についての別の調査では、唾液腺癌は認められておらず、また甲状腺以外の癌についても触れていない。Hanford ら³⁵ は、7 例の甲状腺以外の癌のうち二つの部位 (咽部および喉頭の各一つ) のみについて記述している。興味あることは、この著者らが期待数を大きく上回る例数の甲状腺癌を観察しているのかかわらず、これらの癌は結核性腺炎の治療を受けた者に認められたものであって、胸腺または甲状腺に照射

however, and thymus, adenitis, and hyperthyroid groups totaled only 458 persons.

Doll and co-workers found no salivary gland tumors in their therapeutically irradiated subjects with ankylosing spondylitis.* In these, the head and neck areas are considered distant from the irradiated sites by these investigators.

The large numbers of persons under surveillance by ABCC for such a long period provides a unique population to study cancers of low frequency. In our series of definite cases there were no deaths attributed to this disease through 1970. Incidence rates are not readily available for all Japan, but are less than 1 per 100,000 for Miyagi and Okayama Prefectures compared to 1 or more per 100,000 in various locals in western countries.³⁶

The present study indicates that the risk for any tumor of the salivary gland among A-bomb survivors is greater for higher exposure doses compared with those not irradiated. This risk seems especially elevated for histologically malignant types. While the relative risks derived from our data are of the order of 5-fold at 90+rad and even greater at 300+rad we hesitate to embrace these figures without qualification, since there are only three cases in the highest dose group.

Still, despite a small number of cases, the conclusion that A-bomb exposure in high dose resulted in salivary gland cancer many years later seems inescapable. This represents a new finding in the search by ABCC for late effects of the bombs.

These conclusions are not seriously altered even if the two probable cases are included in analysis of all tumors. The resulting ratio for observed/expected in the 90-299 rad group becomes 2.6, and for the 300+rad group this ratio becomes 8.8.

Considering those reports which give precise histologic descriptions,^{25,26,29} and the cases listed in Table 2, there appears to be no association between age at irradiation and specific cell type. While the mean dose for malignant cases in irradiated A-bomb subjects was somewhat higher than for benign tumors no firm conclusions can be drawn from these few cases concerning possible different tumorigenic effects of high vs low dose radiation. Indeed, Hempelmann et al²⁶ found no corre-

を受けた群に認められたものではないということである。もっともその例数はごくわずかなものであって、胸腺、腺炎、および甲状腺機能抗進症群の総数は458例にすぎなかった。

Dollらは、X線治療を行なった強直性脊椎炎の症例に唾液腺腫瘍を認めなかった。^{*} この研究者らによると、これらの症例においては、頭部や頸部は照射部位から相当離れていたものと考えられる。

ABCCでこのような長期間にわたって調査を受けている多数の対象者は、頻度の低い癌を調べるうえで他に類例のない集団といえる。われわれの診断確実例には、1970年までにこの疾患によって死亡したものはなかった。日本全国の発生率は入手が困難であるが、宮城、岡山両県では10万人当たり1例未満である。これに対し米国では10万人当たり1例以上である。³⁶

本調査は、高線量の原爆被爆者における唾液腺腫瘍の危険率は、非被爆者に比べて大きいことを示している。この危険率は、組織学的に悪性である型において特に大きいようである。われわれの資料に基づく相対危険率は、90rad以上で5倍であり、300rad以上ではそれより高いが、最高線量群にはわずか3例しかいないので、これらの数値を無条件に受け入れることは躊躇される。

しかしながら、例数は少なくとも、原爆の高線量被曝によって長年月の後に唾液腺癌が発生したと結論せざるをえないように思われる。これはABCCの原爆の後影響探究における一つの新しい所見である。

これらの結論は、たとえ全腫瘍例の解析に当たって診断ほぼ確実の2例を含めた場合でも大きくは変わらない。90~299 rad群に認められた観察値対期待値の比率は2.6であり、また300 rad以上の群ではその比率は8.8であるという結果になる。

正確な組織学的所見^{25,26,29}の記述された報告書および表2の示す各症例から考えると、被爆時年齢と特定の細胞型との間には関連はないように思われる。悪性腫瘍例の平均被曝線量は良性腫瘍例のそれよりはいくらか高いが、これら少数例からは、高線量被曝と低線量被曝とが果たすかもしれない異なった腫瘍発生効果についての明確な結論は得られない。事実、Hempelmannら²⁶も、甲状腺被曝線量の大きさと、甲状腺腫瘍が良性であるか悪性で

* Written communication from Professor Richard Doll, Radcliffe Infirmary, Oxford, 8 January 1971

Richard Doll教授(Oxford市Radcliffe病院)からの私信, 1971年1月8日

lation between magnitude of the thyroid dose and whether the thyroid tumor was malignant or benign.

Our data regarding age at exposure suggests that the younger age group is somewhat more susceptible to radiation-induced salivary gland tumors. Since these growths are rare in childhood, exposure to therapeutic or A-bomb radiation seems to have placed at risk persons at an earlier age than nonirradiated persons, particularly for malignant change. However, earlier age at exposure appears to have no discernible biologic effect on acceleration of tumor growth since the latent periods are not clearly related to age at exposure or dose.

The salivary gland in growing children may be more susceptible to small, as well as high, doses of radiation as has been postulated for thyroid tumorigenesis in humans.³⁴ Further observations may reveal different cellular responses to various dose intensities particularly during the period of growth stimulation. The number of cases in our series, while larger than previously reported, are still too small to yield firm conclusions about this point. Further study on possible low dose effects are pertinent to current discussions regarding radiation protection standards.

Further follow-up is required to determine whether the decrease in cases during 1966-70 compared with the prior 5-year period truly represents a decrease in morbidity.

It must be recalled that A-bomb radiation was a total body impact and presumably most, if not all, tissues were affected to some extent in exposed persons. The possible roles of suppression of normal immunologic antitumor mechanisms as well as infection and malnutrition in altering host susceptibility to neoplasia in the post-A-bomb period cannot be evaluated from these studies.

あるかということとの間に相関性を認めていない。

被爆時年齢に関するわれわれの資料によれば、若年齢層に放射線誘発唾液腺腫瘍の発現率がいくらか高いことが示唆される。これらの新生物の発現は小児期にはまれであるから、治療用放射線または原爆放射線の照射を受けた者は、照射を受けていない者に比べて、その発現の危険が年齢的に早いように思われ、特に悪性変化の場合、その傾向が強い。しかし、潜伏期間と照射時年齢または線量との間には明白な関連がみられないので、照射時年齢が若手であったということは、腫瘍発生を促進するとははっきりした生物学的効果をもつものではないようである。

成長期にある小児の唾液腺は、ヒト³⁴における甲状腺腫瘍発生の場合に仮定がなされているように、高線量に対してのみならず低線量に対しても成人よりは感受性がより高いと考えられる。さらに観察を行えば、特に成長刺激期においては線量の大きさに応じて異なる細胞反応が認められるかもしれない。われわれの調査で認めた症例数は以前に報告されたそれよりは多いが、それでもなおこの問題について明確な結論を下すには少なすぎる。低線量の影響と考えられるものについてさらに調査を行なうことは、現在討議されている放射線防御基準にとって必要なことである。

1966～70年の間に報告された症例数はその前の5年間の例数よりも減少しているが、これが真に罹病率の減少傾向を示すものであるかどうかについては、さらにその経過を観察する必要がある。

原爆放射線は全身的「衝撃」であって、被爆者においては全組織でなくともその大部分はある程度まで影響を受けたものであるということは念頭においておく必要がある。正常の免疫性抗腫瘍機序の抑制、ならびに感染および栄養失調が、原爆後の時期において、新生物形成に対する感受性の変化にいかなる役割を演じたかについては、これらの調査資料から評価することはできない。

REFERENCES

参考文献

1. FOLLEY JH, BORGES W, YAMAWAKI T: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 13:311-21, 1952 (ABCC TR 30-59)
2. LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T: Leukemia in atomic bomb survivors. I. General observations. *Blood* 9:574-85, 1954 (ABCC TR 25-59)
3. MOLONEY WC: Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med* 253:88-90, 1955 (ABCC TR 25-59)
4. MOLONEY WC, KASTENBAUM MA: Leukemogenic effects of ionizing radiation on atomic bomb survivors in Hiroshima City. *Science* 121:308-9, 1955 (ABCC TR 25-59)
5. WALD N: Leukemia in Hiroshima City atomic bomb survivors. *Science* 127:699-700, 1958 (ABCC TR 38-59)
6. HEYSSEL R, BRILL AB, WOODBURY LA, NISHIMURA ET, GHOSE T, HOSHINO T, AND YAMASAKI M: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313-31, 1960 (ABCC TR 2-59)
7. BRILL AB, TOMONAGA M, HEYSSEL RM: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 56:590-609, 1962 (ABCC TR 15-59)
8. BIZZOZERO OJ Jr, JOHNSON KG, CIOCCO A: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. 1. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med* 274:1095-101, 1966 (ABCC TR 17-65)
9. ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M, OKADA H, TOMIYASU T, TSUCHIMOTO T, YAMAMOTO T: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950-30 September 1966. *Radiat Res* 45:216-33, 1971 (ABCC TR 25-69)
10. NISHIYAMA H, ANDERSON RE, ISHIMARU T, ISHIDA K, II Y, OKABE N: Malignant lymphoma and multiple myeloma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1945-65. *ABCC TR* 4-71
11. HOLLINGSWORTH DR, HAMILTON HB, TAMAGAKI H, BEEBE GW: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963 (ABCC TR 4-62)
12. SOCOLOW EL, HASHIZUME A, NERIISHI S, NIITANI R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 268:406-10, 1963 (ABCC TR 13-62)
13. 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)
14. ANGEVINE DM, JABLON S: Late radiation effects of neoplasia and other diseases in Japan. *Ann NY Acad Sci* 114:823-31, 1964
15. SAMPSON RJ, KEY CR, BUNCHER CR, IJIMA S: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. 1. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969 (ABCC TR 25-68)
16. 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)
17. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Lung cancer following atomic radiation. *Am Rev Resp Dis* 98:778-87, 1968 (ABCC TR 12-67)
18. JABLON S, TACHIKAWA K, BELSKY JL, STEER A: Cancer in Japanese exposed as children to the atomic bombs, 1950-69. *Lancet* 1:927-31, 1971 (ABCC TR 7-71)
19. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: JNII-ABCC Life-Span Study, Hiroshima-Nagasaki. Report 5. Mortality and radiation dose, October 1950-September 1966. *ABCC TR* 11-70
20. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 3. Description of the sample and mortality, 1950-60. *Radiat Res* 25:25-52, 1965 (ABCC TR 15-63)
21. ABCC-JNII: ABCC-JNII Adult Health Study, Hiroshima-Nagasaki. Research plan. *ABCC TR* 11-62
22. FOOTE FW Jr, FRAZELL EL: Tumors of the major salivary glands. In *Atlas of Tumor Pathology*, Sec 4, fasc 11. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1954

23. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JH: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-9, 1966
24. HASHIZUME T, MARUYAMA T, SHIRAGAI A, TANAKA E, IZAWA M, KAWAMURA S, NAGAOKA S: Estimation of the air dose from the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys* 13:149-61, 1967 (ABCC TR 6-67)
25. SAENGER EL, SILVERMAN FN, STERLING TD, TURNER ME: Neoplasia following therapeutic radiation for benign conditions in childhood. *Radiology* 74:889-904, 1960
26. HEMPELMANN LH, PIFER JW, BURKE GJ, TERRY R, AMES WR: Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. *J Nat Cancer Inst* 38:317-36, 1967
27. HAZEN RW, PIFER JW, TOYOOKA ET, LIVINGWOOD J, HEMPELMANN LH: Neoplasms following irradiation of the head. *Cancer Res* 26:305-11, 1966
28. JANOWER ML, MIETTINEN OS: Neoplasms after childhood irradiation of the thymus gland. *JAMA* 215:753-6, 1971
29. JU DMC: Salivary gland tumors occurring after radiation of the head and neck area. *Am J Surg* 116:518-23, 1968
30. PIFER JW, HEMPELMANN LH, DODGE HJ, HODGES FJ Jr: Neoplasms in the Ann Arbor series of thymus-irradiated children; a second survey. *Am J Roentgenol* 103:13-8, 1968
31. CONTI EA, PATTON GD, CONTI JE, HEMPELMANN LH: Present health of children given X-ray treatment to the anterior mediastinum in infancy. *Radiology* 74:386-91, 1960
32. SIMPSON CL, HEMPELMANN LH, FULLER LM: Neoplasia in children treated with X-rays. *Radiology* 64:840-5, 1955
33. LATOURETTE HB, HODGES FJ: Incidence of neoplasia after irradiation of thymic region. *Am J Roentgenol* 82:667-77, 1959
34. DELAWTER DS, WINSHIP T: Follow-up study of adults treated with roentgen rays for thyroid disease. *Cancer* 16:1028-31, 1963
35. HANFORD JM, QUIMBY EH, FRANTZ VK: Cancer arising many years after radiation therapy. Incidence after irradiation of benign lesions in the neck. *JAMA* 181:404-10, 1962
36. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. 2, 1970*, ed by DOLL R, MUIR C, WATERHOUSE J. Berlin, Springer-Verlag, 1970