

BREAST CANCER INCIDENCE AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS,
HIROSHIMA AND NAGASAKI 1950-69

原 爆 被 爆 者 の 乳 癌 発 生 率 ， 広 島 ・ 長 崎 1950 - 69 年

DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.

CHARLES E. LAND, Ph.D.

KEEWHAN CHOI, Ph.D.

SHOJI TOKUOKA, M.D. 徳岡昭治

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TOSIRO WAKABAYASHI, M.D. 若林俊郎

GILBERT W. BEEBE, Ph.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所—原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業績報告書集

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

ABCC業績報告書は、ABCCの日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

BREAST CANCER INCIDENCE AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS,
HIROSHIMA AND NAGASAKI 1950-69

原爆被爆者の乳癌発生率，広島・長崎 1950 - 69 年

DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.

CHARLES E. LAND, Ph.D.

KEEWHAN CHOI, Ph.D.

SHOJI TOKUOKA, M.D. 徳岡昭治

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TOSIRO WAKABAYASHI, M.D. 若林俊郎

GILBERT W. BEEBE, Ph.D.



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
U.S.A. NATIONAL CANCER INSTITUTE
U.S.A. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE
U.S.A. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会
広島および長崎

米国学士院—学術会議と日本国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，米国癌研究所，米国心臓・肺臓研究所
米国環境保護庁および日本国厚生省国立予防衛生研究所
の研究費による

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The advice and support of the following is gratefully acknowledged: Dr. Soichi Iijima, President, Hiroshima University and Professor, First Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine; Dr. Akira Yamada, Professor of Second Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine; Dr. Kenjiro Yokoro, Professor of Pathology, Hiroshima University Research Institute for Nuclear Medicine and Biology; and Dr. Tokuo Tsubokura, Director, Hiroshima University Hospital Central Laboratories. The generous contribution of diagnostic material by the member institutions of the Tumor Registry Associations of the two cities are gratefully acknowledged, especially: Hiroshima Atomic Bomb Hospital, Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima Prefectural Hospital, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki Atomic Bomb Hospital, and Nagasaki Citizens Hospital. The support and assistance of Dr. Arthur Steer, Chief of Pathology Department, ABCC, especially in the writing of this paper, and the assistance of Mr. Seymour Jablon, former Chief of Statistics, ABCC, especially in regard to programming, is gratefully acknowledged. Also the assistance of Mr. Hideaki Shibata and Mr. Hiromu Jinnouchi in the manual collection of diagnostic material is appreciated.

助言と支援を頂いた次の方々に対し深謝の意を表す：広島大学学長兼第1病理学教室教授飯島宗一博士；広島大学医学部第2病理学教室教授山田 明博士；広島大学原爆放射能医学研究所病理学教授横路謙次郎博士；広島大学病院中央検査部長坪倉篤雄博士。診断材料を提供して下さった広島・長崎両市の腫瘍登録協力施設，特に広島原爆病院，広島市民病院，広島県病院，長崎大学医学部および長崎市民病院に対し感謝の意を表す。また，本報告の作成に当たって支援と助力を頂いたABCC病理部長 Arthur Steer 博士，プログラミングでの援助を頂いた元ABCC統計部長 Mr. Seymour Jablon に対しても謝意を述べる。また診断資料の収集に当たり援助を頂いた柴田英明氏と陣内 弘氏に対しても感謝の意を表明したい。

A paper based on this report was accepted for publication by
The Journal of the National Cancer Institute

本報告に基づく論文は雑誌 "Journal of National Cancer Institute" に受理された。

CONTENTS

目 次

Summary 要 約	1
Introduction 緒 言	2
Methods and Materials 方法および材料	2
Results 結 果	6
Discussion 考 察	20
References 参考文献	27

Table 表	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bias analysis of deaths with positive death certificate diagnosis vs other incidence and in terms of sample component 偏りの解析死亡診断書による乳癌例対その他の診断法による乳癌死亡例の比較, および対象集団別の比較 2. Cases and person-years at risk, incidence rates, relative risk & absolute risk estimates, by age at risk 観察症例数および人年数, 発生率, 相対的危険率ならびに絶対危険率推定値, 観察時年齢別 . 3. Cases and person-years at risk, incidence rates, relative risk & absolute risk estimates, by age ATB 観察症例数および人年数, 発生率, 相対的危険率ならびに絶対危険率推定値, 原爆時年齢別 4. Incidence rates and relative risk for breast cancer by T65 dose & city 乳癌に関する発生率および相対的危険率, T65線量および都市別 5. Age-standardized rates, relative risk and absolute risk estimates for breast cancer incidence by T65 dose & calendar time 乳癌発生率に関する年齢標準化率, 相対的危険率および絶対危険率の推定値, T65線量および暦年別 6. Rates, relative risks, and absolute risk estimates by age ATB, calendar time, & dose 率, 相対的危険率および絶対危険率の推定値, 原爆時年齢, 暦年, および線量別 7. Breast cancer cases aged 10-19 ATB, by T65 dose & age ATB 乳癌例, 原爆時年齢10-19歳, T65線量および原爆時年齢別 8. Observed and expected breast cancer cases in women exposed to 100+ rad, by age ATB 100 rad 以上の被曝女性における乳癌の観察数および期待数, 原爆時年齢別 	<p>7</p> <p>10</p> <p>11</p> <p>13</p> <p>15</p> <p>16</p> <p>17</p> <p>20</p>
------------	---	--

Figure 1.	Breast cancer incidence, Okayama & Miyagi prefectures vs extended LSS sample	9
図	乳癌発生率, 岡山, 宮城両県対寿命調査拡大サンプル	
2.	Age standardized rates & fitted linear regressions for breast cancer incidence with respect to kerma in rad	14
	Kerma (rad) に対する乳癌の年齢標準化率と発生率の適合線形回帰	
3.	Age standardized rates & fitted linear regressions for breast cancer incidence with respect to breast tissue dose in rad	14
	乳房組織線量 (rad) に対する乳癌の年齢標準化率と発生率の適合線形回帰	
4.	Life-table estimates of cumulative breast cancer incidence per 1000 women	19
	女性1000人当たりの累積乳癌発生率の生命表推定値	
5.	Cumulative distribution of time to diagnosis of breast cancer among women aged under 30 ATB	20
	原爆時30歳以下の女性における被曝と乳癌診断までの期間の累積分布	
Appendix 1	MF number of breast cancer cases . 補遺 乳癌例の基本名簿番号別一覧表	26

BREAST CANCER INCIDENCE AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI 1950-69

原爆被爆者の乳癌発生率，広島・長崎 1950-69 年

DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.¹; CHARLES E. LAND, Ph.D.²; KEEWHAN CHOI, Ph.D.³;
SHOJI TOKUOKA, M.D.(徳岡昭治)⁴; PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.⁵;
TOSHIRO WAKABAYASHI, M.D.(若林俊郎)²; GILBERT W. BEEBE, Ph.D.²

SUMMARY

For the period 1950-69, 231 incidence cases of breast cancer were identified among 63,275 female A-bomb survivors and controls; 187 were survivors for whom dose estimates are available. The estimated absolute risk is 1.9 excess cases per 10⁶ person-year-rad (PYR) over this period for women aged 10 or older at the time of the bomb (ATB), substantially less than published estimates largely based on X-ray and fluoroscopy data from smaller samples of North American women. The Hiroshima and Nagasaki dose response curves were similar, suggesting approximate equivalence of neutron and gamma radiation in their carcinogenic effect on breast tissue, and were consistent with a linear model. An identifiable radiation effect is evident before 1955. For women of comparable ages ATB, the time from 1945 to diagnosis did not vary by dose, nor was there evidence that radiation caused breast cancer to develop at earlier ages than usual. No cases were found up to 1969 among A-bomb survivors under age 10 ATB, nor were any substantial number observed until 1960 in those aged 10-19 ATB. By 1965-69, however, the latter cohort was experiencing an excess of high and medium dose cases much greater than any observed in those aged 35+ ATB, leading to the conclusion that the breast tissue of women in this decade of life may be more sensitive to the effects of ionizing radiation than that of older women. Finally, for each of the age ATB intervals 10-19, 20-34, 35-49, and 50+, women exposed to 100+rad had, by 1969, already approximated or exceeded their lifetime expectations (after 1950) of breast cancer as calculated from Japanese cancer registry data.

要約

1950-69年までの期間に女性の原爆被爆者と非被爆対照者63,275名中231名に乳癌の発生が認められ、うち187名は被爆者で、その推定被曝線量は得られている。推定絶対危険率は、原爆時10歳以上の女性についてこの期間に10⁶人年rad当たり過1.9例の増加であり、これは北米における女性の小規模調査集団を対象に主としてX線検査および透視検査の資料を基にして発表された推定値より相当低い。広島および長崎の線量反応曲線は類似しており、乳房組織への中性子線並びにガンマ線の発癌効果はほぼ同じであることを示唆し、線形モデルと一致していた。1955年以前から、放射線の影響は認められていた。原爆時の年齢がそれぞれ対応する女性においては、1945年より乳癌と診断されるまでの期間に、線量による差異は認められなかったし、放射線が原因で通常よりも早い年齢で乳癌が発生したという証拠もなかった。原爆時10歳以下の被爆者中、1969年までは乳癌の認められたものはなかったし、原爆時10-19歳であった者でも、1960年までは余り数多くの症例は観察されなかった。しかしながら、1965-69年ごろには後者の群では、高線量および中線量被曝者に原爆時35歳以上であった者に観察された数よりもはるかに多くの症例が認められ、このことから10代の女性の乳房は、電離放射線影響に対して年配の女性のそれよりも感受性があるかも知れないという結論に達した。最後に、100 rad以上の放射線量を受けた原爆時の年齢が10-19, 20-34, 35-49および50歳以上であった各群の女性は、1969年の時点ですでに日本人の癌登録資料から算出されている生涯の乳癌期待値(1950年以降の)に近似もしくはそれを超過していた。

*Veterans Administration Hospital, Kansas City and Department of Pathology and Oncology, University of Kansas Medical Center*¹; *ABCC Department of Epidemiology and Statistics*²; *Department of Mathematics, Georgia State University*³; *Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine*⁴; *Medical University of South Carolina, Charleston*⁵
Kansas 市 V.A. 病院および Kansas 大学メディカル・センター、病理・腫瘍学部門¹; ABCC 疫学統計部²; Georgia 州立大学 数学部³; 広島大学医学部病理学教室⁴; Charleston, South Carolina 医科大学⁵

INTRODUCTION

Experimental and epidemiologic studies of the carcinogenic action of ionizing radiation upon breast tissue have recently been reviewed by the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR)¹ and by the National Academy of Sciences Committee on the Biologic Effects of Ionizing Radiation (BEIR).² Using human data drawn largely from follow-up studies of patients subjected to multiple fluoroscopy associated with the treatment of tuberculosis by artificial pneumothorax,^{3,4} of patients treated with X-ray for acute postpartum mastitis,⁵ and of A-bomb survivors,^{6,7} these expert committees have concluded that exposure to ionizing radiation increases the incidence of breast cancer in women. The BEIR estimate is about 3 deaths per 10^6 PYR, averaged over the 5-year period 20-25 years after exposure, but rates of 6 or more cases per 10^6 were suggested for incidence. Although the carcinogenic action of ionizing radiation on the female breast is now well established, the reported experience is insufficient to resolve such major issues as the role of host factors, the functional form of the dose-response, the relative effects of neutrons vs gamma radiation, the magnitude of the effect as a function of time after exposure (latency, peak period, duration), and the significance of histologic type. The first ABCC study of breast cancer was restricted to 12,003 women in the clinic sample, among whom 31 cases were found for the period 1950-66.⁶ More recently, Jablon and Kato,⁷ in their systematic analysis of death certificate information on the 63,275 women in the JNII-ABCC Life Span Study (LSS) sample, reported on 104 deaths attributed to breast cancer during 1950-70. In the present study, by utilizing all sources of information in the community, we have been able to identify 231 cases in the LSS sample over the 19-year period 1 October 1950 - 31 December 1969, for 192 (83%) of whom there is histologic information. This larger number offers an opportunity to investigate some of the unresolved issues of radiation induction of breast cancer in a much more powerful way than hitherto.

METHODS AND MATERIALS

As in most ABCC studies, the cohort approach is used here, the sample being that developed for the extended LSS,⁸ which includes the Adult Health Study (AHS) sample reported on by Wanebo et al.⁶ Since the LSS sample was selected in several parts (the first in 1958,⁹ the last in 1967⁸) any ascertainment covering the entire period 1950-69 is largely retrospective. Although the Japanese family registration system provides the basis for complete mortality follow-up, even retrospectively, only the

緒言

乳房組織への電離放射線の発癌作用の実験的および疫学的調査研究が最近原子放射線の影響を調査する国連科学委員会 (UNSCEAR)¹ および米国学士院の電離放射線の生物学的影響に関する委員会 (BEIR)² によって検討されている。人工気胸術による結核の治療に関連して多くの透視検査を受けた患者、^{3,4} 分娩後の急性乳腺炎に対してX線治療を受けた患者、⁵ および原爆被爆者^{6,7} の経過観察による調査から得られたヒトについての資料を用いて、これらの専門委員は、電離放射線への被曝が女性における乳癌の発生率を増加させると結論した。BEIRの推定値は、被曝後20-25年までの5年間の 10^6 人年rad当たりの死亡例は平均約3例であるが、発生率は 10^6 人当たり6例またはそれ以上であると示唆した。女性乳房に対する電離放射線の発癌作用は、現在すでに十分立証されているが、報告された資料では、宿主要因の演じる役割、線量反応の関数型、中性子線対ガンマ線の相対的な効果、被曝後の時間の関数 (潜伏期、ピーク時期、持続期間) としての放射線影響の大きさ、および組織学的な種類の意義などのような主要な問題を解決するには不十分である。ABCCにおける最初の乳癌調査は、1950-66年の期間にわたって臨床調査対象集団中の女性12,003名に限定して行われ、そのうち31の乳癌例が認められた。⁶ さらに最近では、Jablon および加藤⁷ が、1950-70年までの間に予研-ABCC 寿命調査対象者における女性63,275名中の死亡者に関する死亡診断書資料の系統的解析で、乳癌に起因した死亡が104例あったと報告した。本調査では、地元で入手できるあらゆる資料を使用して、1950年10月1日から1969年12月31日までの19年間にわたって寿命調査集団中に231例を確認することができ、そのうち192例(83%)に組織学的な資料がある。この多数の症例は、これまでよりもはるかに力強い方法で乳癌の放射線誘発という若干の問題のうちの未解決のいくつかについて調査する機会を提供するものである。

方法および材料

ほとんどのABCC調査で行われているように本調査でもコホート群による調査方法が使用されており、このコホート群はWaneboら⁶によって報告された成人健康調査対象者を含む寿命調査拡大集団⁸である。寿命調査の対象者は、いくつかの部分(第I次は1958年に、⁹最終回は1967年⁸)に分けて抽出されたので、1950-69年までの調査全期間における症例確認は主として適及的なものである。日本の戸籍制度は、適及的ではあるとしても完全

first selection (AHS) has been under continuing clinical surveillance in ABCC clinics, and that only since 1958.¹⁰ A tumor registry was organized in Hiroshima in 1957 and one in Nagasaki in 1958.¹¹ The ABCC Department of Pathology played a major role in examining biopsy specimens in each community until 1969, and from 1961 to date a very active autopsy program has been directed at the original LSS sample, replacing an earlier program that was essentially a response to requests by local physicians.

The search for cases of breast cancer extended beyond ABCC sources to the Tumor Registries, the major hospitals, and the relevant departments of the medical school in each city. Thanks to the larger role played by pathologists at the Hiroshima University and Nagasaki University medical schools, the level of ascertainment appears to be appreciably higher than in the previous study by Wanebo et al.⁶ Many more cases were screened, the passage of time provided better follow-up, and more complete information was available. As a result, there were 40 rather than 31 confirmed breast cancers among all AHS subjects for the same period (1950-66).

Extensive effort was made to obtain all available diagnostic information on the ascertained cases. At no time, however, were the investigators aware of the radiation exposure status of the cases. The completeness of obtainable diagnostic information varied from case to case, and the 231 cases could be classified into four general categories of diagnostic certainty: a) 138 cases with microscopic review of primary breast cancer by the investigators; b) 54 cases with microscopic diagnosis of primary breast cancer only by a physician other than the investigators or with microscopic examination of only metastatic neoplasm; c) 16 cases with only clinical or gross surgical diagnostic information; and d) 23 cases with only death certificate diagnostic information available. The cases with available tissue sections were interpreted according to established criteria for the histologic diagnosis of breast cancer.¹²⁻¹⁴ When there was any uncertainty regarding diagnostic interpretation, a final decision was reached generally after review of histological sections by at least three pathologists (Drs. McGregor, Tokuoka, Liu, and Steer at ABCC; Dr. Taylor at St. Louis University School of Medicine; and Dr. Thomas at the AFIP).

The main task of the analysis has been to subject the ascertainment to critical scrutiny for bias. It seemed possible that high-dose cases might be ascertained more completely than low-dose cases. Such a bias is possible because the AHS subsample, which is subject to clinical surveillance at ABCC,

な死亡率を追跡調査する基盤を提供するが、継続して ABCC で臨床診察を受けているのは、第 I 次抽出群である成人健康調査対象者のみであり、しかも、それは1958年以降からであるにすぎない。¹⁰ 腫瘍登録が広島では1957年に、長崎では1958年に設置された。¹¹ ABCC 病理部は、1969年まで広島・長崎それぞれで外科組織標本の検査に大きな役割を演じ、また本質的には、地元医師の要請に応じて実施していた剖検に代わって、1961年より現在まで寿命調査対象集団について極めて活動的な剖検プログラムが実施されている。

乳癌例の調査は、ABCC の資料以外に両市の腫瘍登録、大病院および大学医学部の関係部科まで含めて行われた。広島大学医学部および長崎大学医学部における病理医による多大な協力によって、確認の度合いは Wanebo ら⁶ による以前の調査結果よりも相当高いようである。前より多くの症例がスクリーニングを受け、年月の経過により追跡調査の成果もよくなり、さらにより完全な資料が得られた。その結果、同じ調査期間 (1950-66年) で全成人健康調査対象者中、確認例が31例でなく40例となった。

確認された症例については、できるだけ多くの診断資料を入手するよう大きな努力が払われた。本調査担当者には全然患者の放射線被曝状態については知らされなかった。入手可能な診断資料の完備の度合いは、症例ごとに異なっており、231例は、診断の確実度に関して大きく四つに分類することができた。すなわち、a) 本調査担当者により原発性乳癌の顕微鏡的所見の得られたもの138例、b) 調査担当者以外医師のみによる原発性乳癌の顕微鏡診断のあるもの、または単に転移性新生物のみの鏡検が実施されたもの54例、c) 臨床資料または、肉眼的外科診断資料のみのもの16例、および、d) 死亡診断書から入手した診断資料のみのもの23例である。組織切片の入手されているものについては、乳癌の組織学的診断基準に従って判定した。¹²⁻¹⁴ 診断の解釈について不確実な点がある場合は、少なくとも3名の病理学者 (ABCC では、McGregor, 徳岡, Liu および Steer; St. Louis 大学医学部では Dr. Taylor; 米軍病理学研究所 (AFIP) では Dr. Thomas) が組織切片を検討して最終的な決定をした。

解析における主要な作業は、確認事項の偏りの有無について詳しく調べることであった。低線量被曝例よりも、高線量例の方がもっと完全に確認される可能性があると考えられた。これは ABCC で臨床検診を受ける成人健康

has a much larger proportion of high-dose survivors than does the remainder of the LSS sample. A less serious bias, likely on a priori grounds, and tending merely to reduce any dose response, derives from the loss of information through migration and the fact that not all cases occur in the reporting areas for the tumor registries. Migration from the two cities had occurred in about 13% of the LSS sample, more among the younger age ATB cohorts and among those who were not-in-city ATB (NIC), but it has not differed by dose among the exposed.¹⁵ Neither tumor registry was long in operation during the first decade (1950-59), and Hiroshima University Medical School was not located in Hiroshima until 1957. On the other hand, cancer of the breast, while relatively infrequent in Japan,¹⁶ is a major cancer with significant case-fatality; it will not long go undiagnosed and comparison with autopsy findings has shown that death certificates are very accurate for this cancer.¹⁷ It would be surprising if there were large differences in radiation dose groups as to interval between onset and diagnosis, or if the error of diagnosis were greater in one dose group than in another.¹⁷

The following procedures have been used to test the ascertainment for bias in relation to radiation dose:

1. The cases for which death certificate diagnosis of breast cancer was made have been contrasted with the remaining cases on a dose-specific basis. Death certificate information for the extended LSS sample is complete, and should therefore be unbiased with respect to dose. This contrast was performed separately for each decade of follow-up and for each city.
2. The ABCC clinical sample has been compared with the remainder of the sample on a dose-specific basis. For women previously examined at ABCC case finding was presumably more complete. Therefore, if the completeness of case detection varied by dose, the clinical sample should be least affected by this bias.
3. A dose-specific comparison of breast cancer cases has been made in relation to the cases of uterine cancer, which were ascertained for the LSS sample by the same investigators, at the same time, in the same way, and from the same sources.¹⁸ This is a site for which little or no evidence of a radiation effect has been seen previously in A-bomb survivors.⁷
4. The magnitude of any under-reporting in the low-dose portion of the sample can be appraised by comparing incidence among low-dose members of the sample with that reported by cancer registries elsewhere in Japan.¹⁶

調査対象集団が、寿命調査集団の残りの部分の対象者と比べて高線量被曝者がはるかに多く含まれているため、このような偏りが起こり得る。それ程重大な偏りの因とならず、しかも推測に基づくものであるけれども、線量反応関係を減少させるものとしては、対象者の市外転出と、症例がすべて腫瘍登録の症例報告地域内において発生しているとは限らないという事実が挙げられる。広島・長崎、両市からの転出は、寿命調査集団の約13%に認められ、原爆時若年であったコホート群および、原爆時に市内にいなかった者に多かったが、被曝者の間においては、線量による差はなかった。¹⁵ 原爆後の最初の10年間(1950-59年)においては、両市の腫瘍登録は発症後まだ日が浅く、また広島大学医学部は1957年になって広島市に設立された。他方、乳癌は日本では比較的まれであるが、¹⁶ 致命率の有意な主要な癌であり、診断されないで永い間見逃がされる性質のものではないし、この癌については死亡診断書の所見と剖検所見との比較で両者が非常に正確に合致することが判明している。¹⁷ 被曝線量群間に発病から診断までの間に大きな差があるとか、誤診が一つの群だけに多ければ、それは意外と言わなければならない。¹⁷

放射線量に関連した偏りの確認テスト法として次の方法が用いられた:

1. 死亡診断書による乳癌死亡例は残りの症例と線量別に比較した。寿命調査拡大集団についての死亡診断書資料は完備しているので、線量については偏りが無いはずである。この比較は各10年期および両都市について別々に実施された。
2. ABCC臨床集団は、それを除いた寿命調査集団の残余のものと線量別に比較した。ABCCで以前に受診したことのある女性については、症例探知は、もっと完全であったと思われる。従って、もし症例発見の完全性が線量によって差異を示したとしても、臨床集団はこの偏りによる影響が最も少ないに違いない。
3. 寿命調査集団における子宮癌例は、同じ研究者によって同じ時に、同じ方法で、そして同じ資料源から確認された。¹⁸ 乳癌例の線量別比較はこの子宮癌例と関連させて行われ、この部位は今までに放射線影響の形跡がほとんどないか、全く認められていないとされている。⁷
4. 対象集団中の低線量被曝者における報告不足数は、低線量者における発生率を日本の他の癌登録によって報告されている発生率と比較して評価することができる。¹⁶

Radiation exposure is measured in terms of tissue kerma in air,¹⁹ at a location corresponding to the center of the body, according to the T65 dosimetry system,²⁰ which provides estimates in rad for gamma and neutron radiation. For certain comparisons, tissue kerma is converted to dose to breast tissue.²¹ The separate effects of gamma and neutron radiation on breast tissue are not examined here, except by contrasting the experience of the two cities, Hiroshima total doses having a large neutron component, Nagasaki almost none.

The incidence of breast cancer varies markedly with age in Japan and elsewhere.¹⁶ Age ATB and age at risk therefore play a major role in the analysis. Contingency table analyses of incidence by dose, and relative risk estimates of high-dose vs low-dose incidence are computed separately by age ATB or age at risk, and also on a summary basis adjusted for age by the method of Mantel and Haenszel.²² Where appropriate, incidence rates are given in age-standardized form. Estimates of absolute risk are computed from crude or standardized rates according to the method used by the BEIR Committee:² the rate for those exposed to 0-9 rad is subtracted from that for those exposed to 10+rad, and the difference is divided by $80.6 \text{ rad} = 82.0 - 1.4$, the difference, for the combined cities, in average T65 dose of these two exposure groups. More reliance is placed on the maximum-likelihood regression estimates²³ of absolute risk, using the dose intervals 0, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, and 200+rad, with average dose levels as given by Jablon and Kato.⁷ Such estimates may be computed for each age interval and then standardized according to the age distribution of the sample as a whole for certain comparisons, or, when estimated absolute risk values do not vary markedly with age, a common slope (excess risk per PYR) may be assumed, with age-dependent intercept (risk per PY at zero dose). The most penetrating analyses, however, are not those involving women of all ages, but those in which cohorts defined by age ATB and radiation dose are followed over time.

Breast cancer incidence may also depend on age ATB since susceptibility to the carcinogenic effects of ionizing radiation may well depend upon the age at which the radiation is received (e.g., in relation to menarche or first pregnancy). Calendar time also is important, because the interval between exposure and the occurrence of radiation-induced breast cancer is unknown and also may be age-dependent, and because the medical care and reporting systems may have undergone change over time. To some extent these factors are inseparable - younger ages at risk were observed only among those who were young ATB, and within an age ATB cohort the person-years

放射線被曝はガンマー線および中性子線を、radで推定したT65線量測定法に従って、²⁰ 体の中心に該当する位置での空気中の組織 Kerma 単位¹⁹で測定されている。特定の比較の場合には、組織 Kerma を、乳房組織に対する線量に換算している。²¹ 広島での総線量に大量の中性子線が含まれており、長崎のそれにはほとんど皆無であったという両市の被曝状況を比較した以外は乳房組織に対するガンマー、および中性子線の個々の作用についてはここでは検討しなかった。

乳癌の発生率は、日本その他では年齢によって著しく変化する。¹⁶ 従って、原爆時の年齢および観察時年齢は、解析では重要な役割を演じる。線量別発生率の相関表解析および高線量対低線量発生率の相対的危険率推定値は、原爆時年齢別、または、観察時年齢別に算出され、また要約の形で、MantelおよびHaenszel法による年齢調整もされている。²² それが適当である場合には、発生率は年齢標準化の形で表してある。絶対危険率の推定値はBEIR委員会によって使用された方法に準拠して、² 粗率ないし標準化率から計算されている：すなわち、10 rad以上の被曝者の乳癌発生率から0-9 radの被曝者のそれを減じ、その差を広島・長崎両市合計した場合のこれら二つの被曝群の平均T65線量における差、すなわち $82.0 - 1.4 = 80.6 \text{ rad}$ で除する。Jablonおよび加藤⁷が示している平均線量値をもとに、0, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, および200 rad以上の線量区分を用いての絶対危険率の最大尤度回帰推定値により高い信頼度を置いている。²³ このような推定値は各年齢区分について計算され、特定の比較については、対象者全体としての年齢分布によって標準化するか、推定した絶対危険率の値が年齢とともに著しく変化しない場合は、これらの年齢群別曲線の0線量における人年当たりのリスクの考慮の下に共通の勾配(1人年rad当たりのリスク増加)を仮定してもよい。最も徹底した解析は、全年齢の女性について行うのではなく、原爆時の年齢および被曝放射線量によって設定されたコホート群について経時的に観察を行うものである。

電離放射線の発癌効果に対する感受性は、放射線被曝時の年齢(例えば、初潮または初回妊娠時との関係で)に左右され得るので、乳癌発生率も原爆時の年齢に左右される可能性が高い。被曝と放射線誘発乳癌の発生との間の期間が不明であり、また年齢依存性があり、さらに診療および症例報告の方法が時の経過で変化をきたしたかも知れないので暦年齢も重要である。ある程度、これらの要因は不可分である。すなわち、この疾患の観察時年齢が若年であったものは、原爆時に若年であった者であって、原爆時の年齢を基にしたコホート群内では若年者の

at risk for younger ages occurred early in the follow-up period. Conversely, the younger age ATB cohorts had not yet reached or were barely reaching the ages of high risk by the end of the present follow-up period. To the extent that they are separable, analyses of the interactions of these three factors (age at risk, age ATB, and latent period) are necessarily limited by the data; even 231 cases of breast cancer can be apportioned among only a limited number of classes defined in terms of dose, age ATB, age at risk, and date of diagnosis.

Analyses in terms of age ATB were based on cohorts aged 10-19, 20-34, 35-49, and 50+ ATB, excluding the 0-9 ATB cohort for which only one (nonexposed) case of breast cancer was observed. Analyses in terms of age at risk were based on person-years at risk at ages 20-34, 35-49, 50-64, and 65+. Since all cases of breast cancer occurred after age 20, no cases were lost by eliminating the low-risk 0-19 age-at-risk interval. Members of the NIC group, who are known to differ demographically from the exposed members of the sample, play a minor role in the analysis.⁸ Host factors other than age are currently being investigated but are not included in the present report.

RESULTS

Bias Analyses. The total ascertainment of 231 cases is given in Table 1A by T65 estimated total dose (gamma + neutron). Cases with death certificate diagnoses of breast cancer are contrasted with other incidence. Both death-certificate and non-death-certificate information pertain to the same number of person-years at risk, and therefore any bias should be reflected in a tendency for the proportion of cases with death certificate diagnoses of breast cancer, adjusted for age, to vary with dose. In each city the proportion of death certificate cases is larger in the 0-9 rad dose interval than in cases occurring among those exposed to 100+rad, but in each city the difference essentially disappears after adjustment is made for age ATB or for year of diagnosis. The proportion of death certificate cases among those exposed to 10-99 rad in Nagasaki is greater than in those exposed to 0-9 or 100+rad ($P < .05$, age-adjusted), but it is difficult to associate this finding with possible bias. The difference between cities in death certificate vs other case ratios (72/108 in Hiroshima vs 26/25 in Nagasaki) disappears when the cases in the 10-99 rad interval are removed (42/65 in Hiroshima vs 13/19 in Nagasaki).

The decreased proportion of death certificate cases after 1960 is at least partially explained by the fact that in many cases resulting in death the date of

症例観察年は、追跡調査期間の早期に始まった。反面、原爆時に若年齢コホート群にあった者は、現在の追跡調査期間の終末までには、まだ高い危険率年齢に達していなかったか、または、辛うじて達しつつあった。これら三つの要因(観察時年齢、原爆時の年齢および潜伏期)は別個のものであるけれど、この三つの要因の相互作用の解析は資料の関係で必然的に制約を受ける; 乳癌が231例あったとしても、線量、原爆時年齢、観察時年齢、および診断年月日などの極く限られた数の項目に分類できるに過ぎない。

原爆時の年齢についての解析は、10-19、20-34、35-49、および50歳以上の群を基に行い、乳癌1例(非被爆者)のみが観察された原爆時0-9歳のコホート群は除外した。観察時の年齢についての解析は、年齢20-34、35-49、50-64および65歳以上で観察人年数を基に行った。乳癌例はいずれも20歳後に発症したので、0-19歳の低危険率群を除外しても症例が失われることはない。原爆時の市内不在者群の構成員は被曝群のそれとは人口学的に差があることは知られており、解析の上でも大きな役割を果たしていない。⁸ 年齢以外の宿主要因について現在調査中であるが、本報には含めなかった。

結果

偏りの解析. 表1Aには、確認された231例をT65推定総線量別(ガンマ線+中性子線)に示す。死亡診断書による乳癌例とその他の方法で得られた発生とを比較した。死亡診断書および非死亡診断書群の各資料は、同じ観察人年数におけるものなので、もしなんらかの偏りがあるとすれば、それは年齢補正の行われた死亡診断書による乳癌例の割合が、線量とともに変動する傾向となって現われるはずである。両都市における死亡診断書例の割合は、被曝線量100 rad以上のものにおけるよりも0-9 radのものの方が大であるが、原爆時の年齢または診断時年齢に対し補正した場合、両市における差は、本質的には消失する。長崎で10-99 radの線量を受けたものにおける死亡診断書例の割合は、0-9または100 rad以上($P < .05$, 年齢補正)のものにおけるそれよりも大であるが、これを偏りと関連づけることは困難である。10-99 radの例(広島42/65, 長崎13/19)、を除去すると死亡診断書例と、その他の症例(広島での72/108 対長崎での26/25)との間における両市間の差はなくなる。

1960年以後の死亡診断書例の占める割合の減少は、死亡した多くの症例で診断年月日が死亡年月日よりも数年早いということによって、少なくとも部分的には説明でき

TABLE 1 SUMMARY OF BIAS ANALYSIS IN TERMS OF DEATHS WITH POSITIVE DEATH CERTIFICATE DIAGNOSIS VS OTHER INCIDENCE, & IN TERMS OF SAMPLE COMPONENT

表1 偏りの解析の要約: 死亡診断書による乳癌例対その他の診断法による乳癌死亡例の比較, および対象集団別の比較

A. DEATHS WITH POSITIVE DEATH CERTIFICATE DIAGNOSIS VS OTHER INCIDENCE, BY CITY & DATE OF DIAGNOSIS

A. 死亡診断書例対その他の診断法による死亡: 都市および診断年度別

Date of Dx	Positive DC Dx	Hiroshima						Nagasaki					
		NIC	0-9	10-99	100+	Unk.	Total	NIC	0-9	10-99	100+	Unk.	Total
1950-69	Yes	13	36	15	6	2	72	5	8	8	5	0	26
	No	18	52	23	13	2	108	3	9	2	10	1	25
1950-59	Yes	6	21	8	3	0	38	1	6	4	3	0	14
	No	6	13	5	2	1	27	2	4	0	3	1	10
1960-69	Yes	7	15	7	3	2	34	4	2	4	2	0	12
	No	12	39	18	11	1	80	1	5	2	7	0	15

B. COMPARISON BY SAMPLE COMPONENT 1958-69

B. 対象集団別比較, 1958-69年

City	Statistic	Clinical Sample						Nonclinical Sample					
		NIC	0-9	10-99	100+	Unk.	Total	NIC	0-9	10-99	100+	Unk.	Total
Both	Total Cases	7	8	11	15	3	44	24	65	23	12	1	125
	Rate/10 ⁶ PY	224	212	389	698	708	357	175	213	250	799	100	223
	Relative Risk	1.06	1.00	1.84	3.29	3.34	-	0.82	1.00	1.17	3.75	0.47	-
Hiroshima	Total Cases	7	6	8	9	2	32	19	55	19	8	1	102
	Rate/10 ⁶ PY	318	217	346	806	941	372	175	224	291	716	121	234
	Relative Risk	1.47	1.00	1.60	3.72	4.34	-	0.78	1.00	1.30	3.19	0.54	-
Nagasaki	Total Cases	0	2	3	6	1	12	5	10	4	4	0	23
	Rate/10 ⁶ PY	0	199	579	581	474	325	173	165	157	868	0	183
	Relative Risk	0	1.00	2.91	2.92	2.38	-	1.05	1.00	0.95	5.25	0	-

diagnosis precedes the date of death by several years. Except for the Nagasaki 10-99rad interval, there is no variation by dose in the proportion of death certificate cases for either decade after 1950.

There is little difference between the rates observed for breast cancer in the clinical and nonclinical portions of the sample (Table 1B). When adjusted for the differing dose distributions of the two sample components the difference is not statistically significant ($P > .20$ in a one-sided test); moreover, this difference is largely confined to the nonexposed and unknown dose groups, which contribute little to the analysis for a dose effect. Within cities the pattern is similar. Restricting the comparison to that part of the clinical sample examined at least once at ABCC since 1958 produced essentially the same result.

る。長崎の10-99radのものを除けば、1950年からいずれの10年間の死亡診断書例の割合を調べても線量による変動はない。

ABCC臨床調査対象とそれ以外の非臨床調査対象例との間において、乳癌の比率に差はほとんどない(表1B)。この二つの群の構成員における線量分布の差異を補正してみるとその差は統計的に有意ではなく(1側検定において、 $> .20$), さらに、この差は主として非被曝者群と線量不明群とによるものであり、線量効果についての解析にはほとんど寄与しない。両市間の状況は類似している。1958年以降ABCCにおいて、少なくとも1回受診したことのある成人健康調査対象者のみに限定して比較をした場合、本質的には同じ結果が得られた。

The AHS sample and the remainder of the LSS sample are equally subject to migration from Hiroshima and Nagasaki. The examined portion of the AHS sample contains far fewer emigrants, and thus might be expected to have a higher rate of reported breast cancer than the nonexamined portion. That this was not the case indicates that the effect of migration on the estimates may be negligible when compared to the effect of sampling variation.

A dose-specific comparison of the breast cancers with the larger series of simultaneously ascertained uterine cancers (679 cases) produced essentially the same relative risk estimates for the incidence of breast cancer in both cities combined as those based on person-year denominators. If the ascertainment of breast cancer were biased, we would expect that of uterine cancer to be similarly biased, and calculation of the dose-specific relative risk of breast cancer based on the dose distribution of cancers of the uterus should substantially remove the common bias of ascertainment. The fact that the relative risk estimates for breast cancer remain essentially unchanged, therefore, constitutes strong evidence that the ascertainment of breast cancer is not appreciably biased.

If there were serious bias in the breast cancer ascertainment, incidence estimates for those NIC, or with low doses (0-9 rad), should be well below those ordinarily found in Japan. However, comparison of observed number of cases with the expectation based on age-specific incidence generally taken as representative for Japan (e.g., those for Miyagi and Okayama prefectures)¹⁶ shows no evidence that ascertainment was, in fact, short of expectation for the NIC and 0-9 rad dose groups for which chi-square (on the totals) is about 1.41 and P about 0.50.

	Observed 観察例数	Expected 期待値
NIC 市内不在者	39	44
0-9 rad	105	96
Total 計	144	140

Figure 1 provides a graphic comparison of age-specific incidence, by dose, among A-bomb survivors and for Japan generally. Although the rates for those NIC, or who received 0-9 rad, are fairly close to the Miyagi and Okayama rates, when rates are calculated for each 5-year calendar period those for the last 5-year period fall below the rates for 1960-64 (see Table 5). This, of course, suggests that the ascertainment of the last 5 years is somewhat incomplete. The decline is notable in the high-dose groups of older women (35+ ATB), but not in the

成人健康調査集団とそれを除いた残余の寿命調査集団では、広島および長崎からの転出状況はほぼ同じであった。受診群には、転出者の数はかなり少ないため非受診群よりも乳癌報告例が高率であることが予想される。しかし、このような事実が認められないことは、推定値に対する転出の影響が、調査対象者抽出による変動の影響に比べて無視してよい程度のものであることを示す。

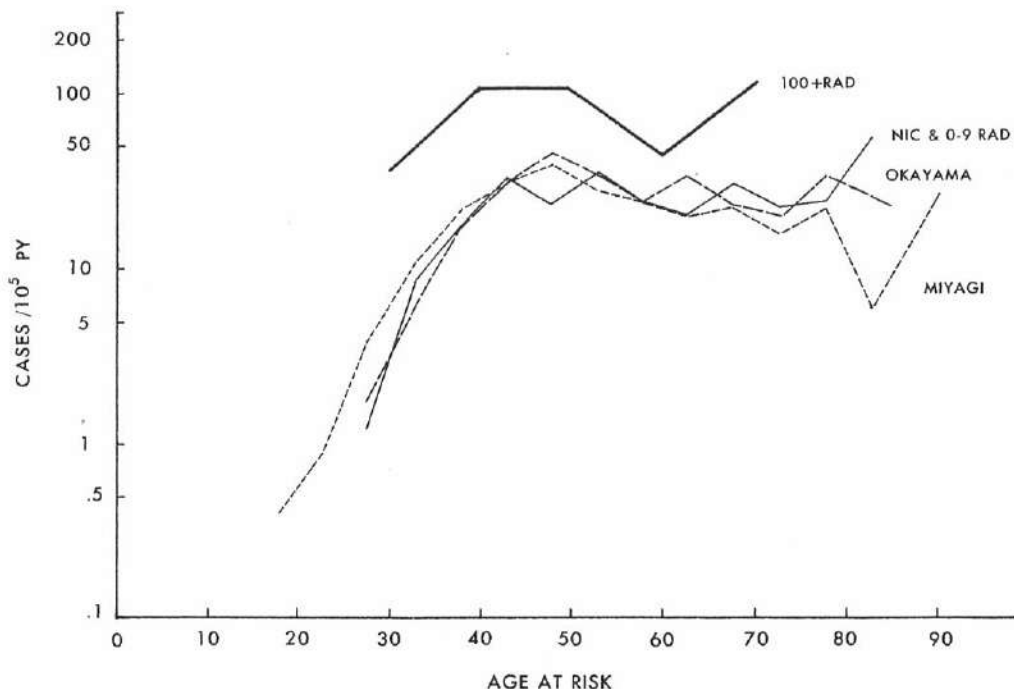
乳癌例と同時に確認された例数の多い(679)子宮癌例との線量別比較では、両市を合計した場合、人年を分母とした相対的危険率推定値と乳癌の発生率におけるそれとは本質的には同じであった。乳癌例の入手に偏りがあったなら、子宮癌にも同様な偏りのあることが予想される。子宮癌例の線量分布に基づいた乳癌例の線量別相対的危険率の計算によって、症例入手における共通の偏りが相当除去される。従って、乳癌に関する相対的危険率推定値が本質的には不変であるという事実は、乳癌の入手にはそれほど偏りが無いことを示す強力な証拠である。

もし乳癌の入手に重大な偏りがあったなら、原爆時、市内にいなかった者、または、低線量、(0-9 rad)被曝者における発生率推定値は日本で通常認められる推定値よりも相当低くなるはずである。しかしながら、一般的に日本において代表的であると考えられている年齢別発生率(すなわち、宮城県や岡山県のもの)¹⁶に基づいた期待値と観察例数との比較では、事実、(合計に対する)カイ2乗(χ^2)は約1.41でPは約0.50である。原爆時の市内不在者および0-9 rad線量群の入手に関しては期待値より小さかったという証拠はない。

図1として、原爆被爆者および日本全体の線量別、年齢別発生率のグラフによる比較を示す。市内不在者または0-9 radの線量を受けた者についての比率は、宮城県および岡山県のそれとかなり近いが、各5暦年の期間について比率を計算すると最後の5年間は、1960-64年の比率以下である(表5参照)。これは、もちろん最後の5年間の確認が多少不十分であることを示唆する。この減少は高線量被曝群における高齢女性(原爆時35歳以上)に認められるが、若年齢女性についての比率では認められ

FIGURE 1 BREAST CANCER INCIDENCE BY AGE AT RISK, OKAYAMA (1966) & MIYAGI (1962-64) PREFECTURES VS WOMEN IN THE LOW-DOSE & HIGH DOSE GROUPS, EXTENDED LSS SAMPLE (1950-69)

図1 乳癌発生率：観察時年齢別，岡山（1966年）および宮城（1962-64年）両県対寿命調査拡大サンプル（1950-69年）における低線量および高線量被曝群の女性



rates for younger women, for whom the effect of any incomplete ascertainment in the last interval is more than offset by age-related increasing incidence (see Table 6).

Estimation of the Overall Radiation Effect. Table 2 gives number of cases and person-years, rates and relative risks, and estimates of absolute risk (regression and BEIR) for five intervals of age at risk. No cases were diagnosed at ages 0-19. For ages 20+, breast cancer incidence increased with increasing dose. Age-adjusted contingency table analyses²² yield extreme P-values ($P < 10^{-5}$) for tests of nonhomogeneity among dose classes, increasing linear trend in incidence with increasing dose, and the 0-9 rad vs 100+rad contrast. The data fit a linear regression model with age-dependent intercepts and a common slope for ages 20+ at risk; the maximum likelihood regression estimate of absolute risk²³ is 1.73 excess cases per 10^6 PYR.

ない。この群の最後の期間における症例確認が不完全なための減少作用は、発生率における年齢関連の増加によって十二分に相殺される（表6参照）。

全般的な放射線影響の推定。 表2は、五つの観察時年齢における症例数、人年数、比率、相対的危険率および絶対危険率推定値（回帰およびBEIR）を示す。0-19歳で乳癌と診断された例はなかった。年齢20歳以上では、乳癌の発生率は線量とともに増加した。年齢補正の分割表解析²²では、線量群間の非均質性検定においては極端なP値（ $P < 10^{-5}$ ）を示し、線量の増加に伴って発生率にも線形上昇傾向が認められ、0-9 radと100 rad以上の群において差が認められた。この資料は20歳以上（の年齢群）では共通の勾配であるとし、かつ年齢群別に切片を考慮に入れた線形回帰モデルと一致するものであり、絶対危険率の最大尤度回帰推定値²³は、 10^6 人年rad当たり1.73例の増加となる。

TABLE 2 NUMBER OF CASES AND PERSON-YEARS AT RISK, INCIDENCE RATES, RELATIVE RISK, & ABSOLUTE RISK ESTIMATES, FOR COMBINED CITIES BY T65 DOSE & AGE AT RISK

表2 観察症例数および人年数, 発生率, 相対的危険率ならびに絶対危険率推定値, 両市合計: T65線量および観察時年齢別

Age at Risk	Statistic	T65 Dose in Rad						^c Absolute Risk Estimates	
		NIC	0-9	10-99	100+	Unk.	Total	^d BEIR Type	^e Regression Est. ±SD
0-19	Cases	0	0	0	0	0	0		
	PY	36731	59323	20062	4067	1627	110601		
	^a Rate	0	0	0	0	0	0		
	RR	-	-	-	-	-	-		
20-34	Cases	5	2	9	5	2	23		
	PY	74377	160173	53917	21453	10137	320057		
	Rate	67	12	167	233	197	72	2.1**	1.6±0.6
	RR	5.4*	1.0	13.4**	18.7**	15.8**	-		
35-49	Cases	15	45	15	17	2	94		
	PY	73766	155701	54862	18464	7788	310581		
	Rate	203	289	273	921	257	303	1.8*	2.2±0.8
	RR	0.7	1.0	0.9	3.2**	0.9	-		
50-64	Cases	11	37	15	8	1	72		
	PY	54620	125859	47062	11077	2687	241305		
	Rate	201	294	319	722	372	298	1.3	1.5±1.0
	RR	0.7	1.0	1.1	2.5*	1.3	-		
65+	Cases	8	21	9	4	0	42		
	PY	27431	67338	23965	4545	1126	124405		
	Rate	292	312	376	880	0	338	1.8	1.2±1.5
	RR	0.9	1.0	1.2	2.8	0	-		
20+	Cases	39	105	48	34	5	231		
	PY	230194	509071	179806	55539	21739	996348		
	^{ab} Rate	170	204	263	647	234	232	1.8**	^f 1.73±0.42
	^b RR	.8	1.0	1.27	3.3**	1.41	-		

a. Incidence per 10⁶ PY

b. Age-adjusted

c. Excess cases per 10⁶ PYR

d. (Rate for 10+rad—rate for 0-9rad)/80.6

e. Slope estimate from maximum likelihood regression of incidence on dose

f. Common slope for all ages at risk, assuming age-dependent intercept

* P<.05

** P<.01

In Figure 1, the 100+rad group has rates consistently above those for the combined 0-9rad and nonexposed groups throughout the age range of incidence. On the semilogarithmic scale the dose-specific curves are essentially parallel, reflecting the relatively constant ratio of one to the other. Separate analyses of the age-at-risk intervals reinforce this impression.

Only one (nonexposed) case of breast cancer occurred among those younger than age 10 ATB. There is more variation by age ATB in the risk estimates in Table 3 than there is by age at risk in Table 2, but the overall

図1において, 100rad以上の群は, 全年齢を通じて0-9radおよび非被曝群を合計した発生率よりも一貫して高い率を示している. 半対数目盛りでは, 線量別曲線は本質的には平行であり相互間に比較的一定した比率のあることを反映している. 別に行った観察時年齢区分についての解析で, この印象が補強された.

原爆時10歳以下であった若年者のうち, 乳癌が発生したものは1例のみ(非被曝)であった. 表3の危険率推定値における原爆時年齢別の変動は, 表2における観察時年

TABLE 3 NUMBER OF CASES AND PERSON-YEARS AT RISK, INCIDENCE RATES, RELATIVE RISK, & ABSOLUTE RISK ESTIMATES, FOR COMBINED CITIES BY T65 DOSE & AGE ATB

表3 観察症例数および人年数, 発生率, 相対的危険率, ならびに絶対危険率推定値, 両市合計: T65線量および原爆時年齢別

Age ATB	Statistic	T65 Dose in Rad					Total	^c Absolute Risk Estimates	
		NIC	0-9	10-99	100+	Unknown		^d BEIR Type	^e Regression Est. ±SD
0-9	Cases	1	0	0	0	0	1		
	PY	46586	104751	35232	8041	2925	197533		0
	^a Rate	21	0	0	0	0	5		
	RR	-	-	-	-	-	-		
10-19	Cases	7	7	13	10	1	38		
	PY	58975	120577	40247	19717	10312	249828		
	Rate	119	58	298	507	97	152	4.0**	2.4±0.8
	RR	2.0	1.0	5.6**	8.7**	1.7			
20-34	Cases	12	37	11	13	3	76		
	PY	70642	146915	51925	16408	6318	292208		
	Rate	170	252	212	792	475	260	1.2	2.1±0.8
	RR	0.7	1.0	0.8	3.1**	1.9			
35-49	Cases	13	39	16	7	1	76		
	PY	55382	131771	49900	12150	2702	251905		
	Rate	235	296	321	576	370	302	0.9	0.6±0.8
	RR	0.8	1.0	1.1	1.9	1.3			
50+	Cases	6	22	8	4	0	40		
	PY	23516	63823	22567	3910	1110	114926		
	Rate	255	345	354	1023	0	348	1.3	1.4±1.7
	RR	0.7	1.0	1.0	3.0*	0			
10+	Cases	38	105	48	34	5	230		
	PY	208515	463086	164639	52185	20442	908867		
	^{ab} Rate	185	223	284	683	282	253	1.9	^f 1.89±0.45
	^b RR	0.8	1.0	1.3	3.3**	1.5			

See footnote Table 2

picture of a strong dose response is the same. The regression estimate of absolute risk, for ages 10+ ATB, corresponding to a linear model with separate intercepts for each age ATB cohort but a common slope, is 1.89 excess cases per 10⁶ PYR. The difference between this estimate and the 1.73 obtained for ages 20+ at risk is entirely explained by the fact that the two estimates are based on the same exposed, known-dose cases, but on different numbers of person-years. If the person-years for ages 0-19 at risk or ages 0-9 ATB are included in these regressions, the overall absolute risk estimate is reduced to 1.55 excess cases per 10⁶ PYR, for all ages combined.

The 10-19 ATB cohort is the only one having an elevated relative risk for 10-99 rad vs 0-9 rad. This is not simply due to an abnormally low rate for the

年齢別における変動に比較して大きい, 全体としては双方に強力な線量反応があるという点では同じである. 各年齢コホート群ごとにそれぞれ別の交点を有しながら, 共通の勾配をもつ線形モデルに相当する原爆時10歳以上であったものにおける絶対危険率の回帰推定値は 10⁶人年rad 当たりの増加は1.89例である. この推定値と観察時20歳以上の年齢群について入手した1.73の値との間の差は, 二つの推定値が同じ被曝者で, 既知の被曝線量値を有しながらもその人年数に差のあることで完全に説明がつく. もし観察時年齢が0-19歳または原爆時年齢が0-9歳のもの人年数をこれらの回帰モデルに含めたなら, 全絶対危険率は, 全年齢群合計で10⁶人年rad 当たり1.55例の増加に減少する.

原爆時10-19歳であったコホート群にのみ10-99 rad 対 0-9 rad の線量群間相対的危険率の上昇を認めた. こ

0-9 rad dose interval, since the 10-99 rad vs NIC relative risk is also significantly greater than one ($P < .025$). The variations by age ATB of the 100+ rad vs 0-9 rad relative risks and of the absolute risk estimates are not statistically significant. It is remarkable, nonetheless, that the highest absolute risk estimates are those for the 10-19 ATB cohort, which was at ages of very low natural breast cancer incidence during much of the period 1950-69.

Comparisons Between Cities. When the data of Table 3 are separated by city (Table 4), the patterns of variation by dose within age ATB cohorts are similar. Regression estimates of absolute risk (excess cases per 10^6 PYR), by age ATB and city, are given below.

Age ATB 原爆時の年齢	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎
10-19	2.9 ± 1.3	2.2 ± 1.0
20-34	1.7 ± 1.0	2.5 ± 1.5
35-49	0.5 ± 1.0	0.9 ± 1.3
50+	1.6 ± 1.9	0.5 ± 3.6

Within cities, the estimated slopes do not differ significantly by age ATB; the estimates of the slope for each city, obtained by assuming a common slope for ages 10+ ATB, but age-dependent intercepts, are 1.8 ± 0.6 in Hiroshima and 2.0 ± 0.7 in Nagasaki. In Figure 2 the rates of Table 4, standardized to the overall person-years distribution by age ATB for the combined cities, are plotted with respect to dose. The regressions tabled above have been standardized in the same way and plotted in Figure 2. The corresponding standardized absolute risk estimates are 1.90 and 1.88 excess cases per 10^6 PYR for Hiroshima and Nagasaki, respectively. In spite of the different gamma-neutron composition of T65 dose in the two cities, Hiroshima doses having a substantial neutron component and Nagasaki almost none, the rates and regressions are very close.

A recent Oak Ridge National Laboratory report gives attenuation factors of approximately .55 for neutrons and .80 for gamma radiation (plus a small amount of gamma radiation derived from neutrons) for computing dose to breast tissue from T65 dose (kerma).²¹ By transforming the average gamma and neutron kerma values in rad for each of the dose intervals 0, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, and 200+ total rad, respectively, the rates and regressions of Figure 2 were recomputed in terms of total dose (gamma + neutron) to breast tissue and shown in Figure 3. While the relation of the two regression lines to each other is changed from Figure 2 to Figure 3, the dose response

は、0-9 rad 群の線量区分が異常に低率であるという単なる理由によるものではない。その理由は、10-99 rad 群対市内不在者群の場合の相対的危険率も1よりも有意に大である ($P < .025$) からである。100 rad 以上の群対0-9 rad 群の相対的危険率の原爆時年齢別変動および絶対危険率推定値の原爆時年齢別の変動は、統計的に有意ではない。原爆時10-19歳であったコホート群で、1950-69年の間の大部分に乳癌の自然発生率が極めて低かった年齢期のものに最高の絶対危険率推定値が認められたことは注目に値する。

両市間の比較。 表3の資料を都市別に分類した場合(表4)、原爆時の年齢コホート群中の線量別変動傾向は類似している。原爆時年齢別および都市別の絶対危険率回帰推定値 (10^6 人年 rad 当たりの増加例数) は下表に示す。

両市共市内別々にみると、推定勾配は原爆時の年齢による有意の差はない；すなわち原爆時年齢10歳以上では共通の勾配を有する、しかし切片は年齢に依存する、と仮定して得られた両市それぞれの勾配の推定値は広島では 1.8 ± 0.6 、長崎では 2.0 ± 0.7 である。図2では、表4の率を、両市合計して原爆時年齢別に総年人数分布を標準化して、線量をもとに示した。また、上記の表に示した回帰の結果を同じ方法で標準化して図2に示した。これに相当する広島および長崎の標準化絶対危険率推定値は、 10^6 人年 rad 当たりそれぞれ1.90および1.88例の増加となる。両市におけるT65線量のガンマー・中性子構成に差がある。すなわち、広島の線量には相当量の中性子線が含まれ、長崎にはほとんどない。にもかかわらず、この比率および回帰推定は非常に近似している。

最近の Oak Ridge 研究所からの報告には、T 65 線量 (kerma) をもとに乳房組織への線量計算用として減弱因子として中性子線約0.55、ガンマー線約0.80 (中性子線から誘導されたガンマー線少量をも加えて) を示している。²¹ 平均ガンマー線および中性子線の kerma 値を rad に変換して、0, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199 および 200 rad 以上の各線量群に適用し、図2の率と回帰値を乳房組織への総線量 (ガンマー線+中性子線) として再計算して、図3に示した。図2と図3とでは2本の回帰

TABLE 4 INCIDENCE RATES AND RELATIVE RISK FOR BREAST CANCER, BY T65 DOSE & CITY, AGES 10+ ATB

表4 乳癌に関する発生率および相対的危険率: T65線量および都市別, 原爆時年齢10歳以上

Age ATB	Statistic	T65 Dose in rad							
		NIC	0	1-9	10-49	50-99	100-199	200+	Unk
Hiroshima									
10-19	Cases	5	6	0	6	4	1	3	1
	^a Rate	124	98	0	276	733	243	737	154
	RR	1.8		1.0		5.4**		7.1**	2.2
20-34	Cases	7	18	11	4	3	3	4	3
	Rate	129	220	293	129	351	635	858	696
	RR	0.5		1.0		0.7		3.1**	2.9
35-49	Cases	13	26	8	13	2	4	1	0
	Rate	286	332	247	408	250	849	266	0
	RR	0.9		1.0		1.2		1.9	0
50+	Cases	5	17	2	6	0	2	1	0
	Rate	257	438	127	419	0	1404	866	0
	RR	0.7		1.0		1.0		3.3	0
All Ages	Cases	30	67	21	29	9	10	9	4
	^{ab} Rate	188	245	179	283	384	684	662	266
	RR	0.9		1.0		1.4		3.0**	1.2
Nagasaki									
10-19	Cases	2	1	0	2	1	2	4	0
	^a Rate	107	66	0	227	238	333	724	0
	RR	3.7		1.0		7.7		17.5**	0
20-34	Cases	5	1	7	3	1	2	4	0
	Rate	302	92	420	333	292	592	1097	0
	RR	1.0		1.0		1.1		2.9*	0
35-49	Cases	0	2	3	1	0	1	1	1
	Rate	0	270	146	128	0	582	508	1026
	RR	0		1.0		0.4		2.3	4.3
50+	Cases	1	0	3	2	0	1	0	0
	Rate	245	0	471	575	0	1178	0	0
	RR	0.8		1.0		1.4		2.3	0
All Ages	Cases	8	4	13	8	2	6	9	1
	^{ab} Rate	157	123	255	278	159	592	693	284
	RR	0.8		1.0		1.2		3.2**	1.4

a. Incidence per 10⁶ PY

b. Standardized to the person-years distribution by age ATB for the combined cities

* P<.05

** P<.01

functions for the two cities continue to have essentially the same slope.

For neither city, nor for the combined cities, was a statistically significant improvement in fit obtained by replacing T65 total dose by separate terms for gamma and neutron components in the regression equations, by using a gamma-squared term, or by allowing the regression equation to have a term for

線の相互関係は変わったが, 両市の総線量反応関数は, 本質的に同じ勾配をもっている.

いずれかの市単独でも, また両市を合計した場合でも, 回帰方程式における T65 総線量をガンマー線および中性子線個々の値と置き換えても, ガンマー線量値の 2 乗を使用しても, または, 総線量に上昇をもたらす項を方程式に与えても, 統計的に有意な改善となると思われるような

FIGURE 2 AGE STANDARDIZED RATES & FITTED LINEAR REGRESSIONS FOR BREAST CANCER INCIDENCE WITH RESPECT TO KERMA IN RAD, HIROSHIMA & NAGASAKI

図2 Kerma (rad) に対する乳癌の年齢標準化率と発生率の適合線形回帰, 広島・長崎

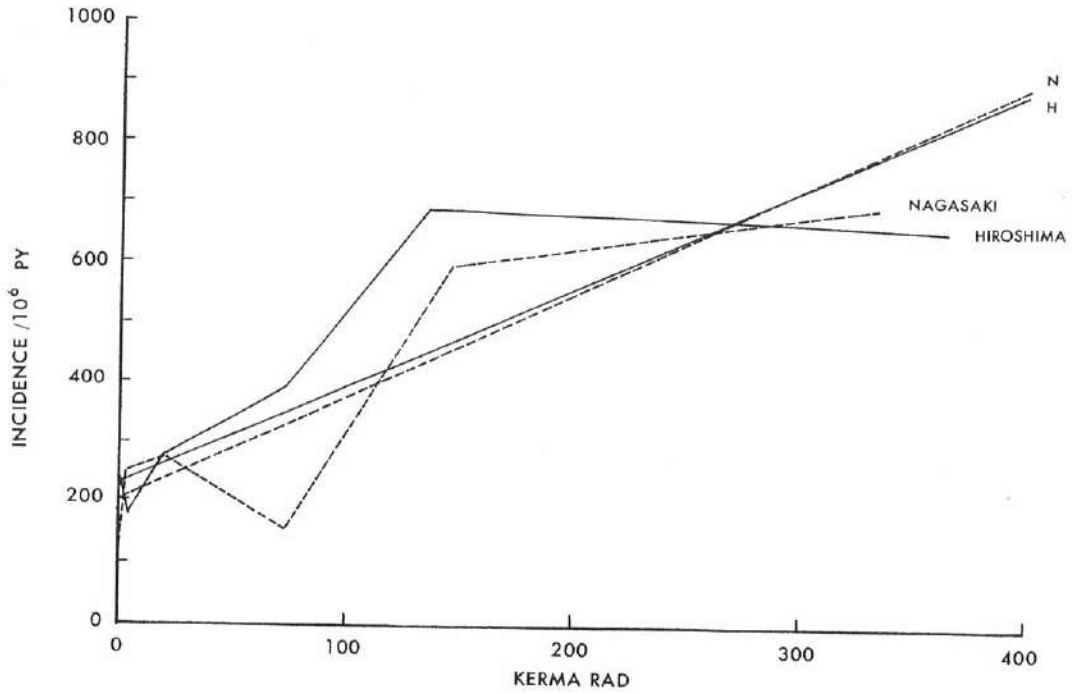


FIGURE 3 AGE STANDARDIZED RATES & FITTED LINEAR REGRESSIONS FOR BREAST CANCER INCIDENCE WITH RESPECT TO BREAST TISSUE DOSE IN RAD, HIROSHIMA & NAGASAKI

図3 乳房組織線量 (rad) に対する乳癌の年齢標準化率と発生率の適合線形回帰, 広島・長崎

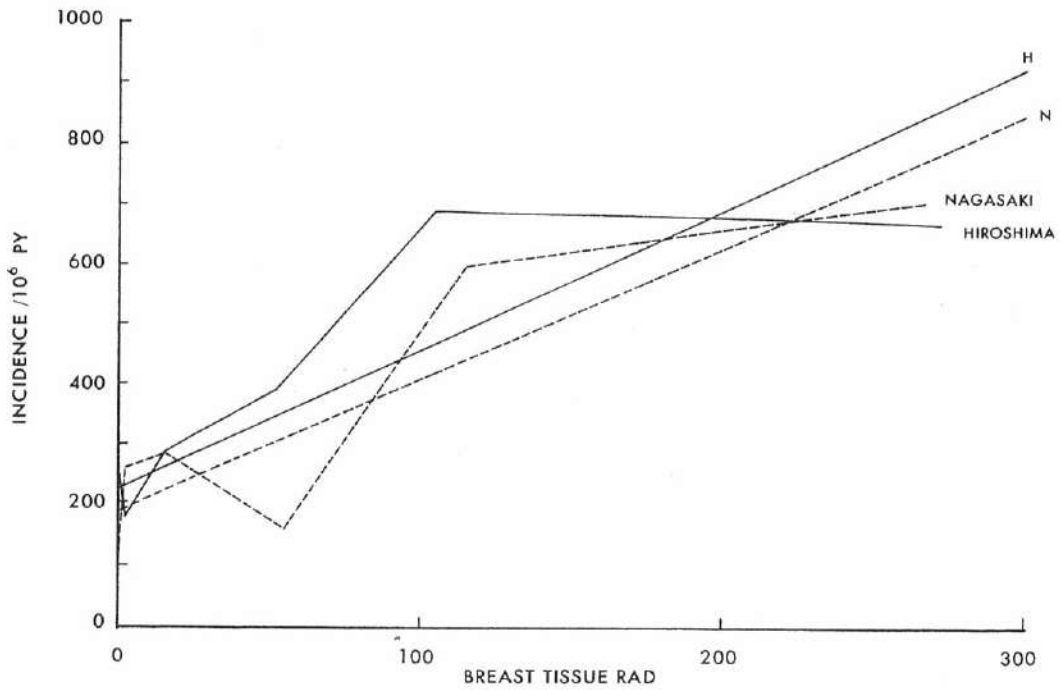


TABLE 5 AGE-STANDARDIZED RATES, RELATIVE RISK AND ABSOLUTE RISK ESTIMATES FOR BREAST CANCER INCIDENCE, BY T65 DOSE & CALENDAR TIME, AGES 10+ ATB

表5 乳癌発生率に関する年齢標準化率, 相対的危険率および絶対危険率の推定値: T65線量および暦年別, 原爆時年齢10歳以上

Year	Statistic	T65 Dose in rad					Total	Absolute risk: Excess cases/10 ⁵ PYR	
		NIC	0-9	10-99	100+	Unk		BEIR Type	Regression
1950-54	Cases	1	15	10	5	1	32		
	^a Rate	43	118	232	469	224	156	2.0	1.2 ± 0.7
	RR	0.4	1.0	2.0	4.0**	1.9			
1955-59	Cases	14	29	7	6	1	57		
	Rate	225	226	144	537	382	225	-0.1	0.1 ± 0.6
	RR	1.0	1.0	0.6	^b 2.4	1.7			
1960-64	Cases	13	43	18	11	2	87		
	Rate	224	363	430	860	301	370	2.0	2.4 ± 1.0
	RR	0.6	1.0	1.2	2.4**	0.8			
1965-69	Cases	10	18	13	12	1	54		
	Rate	192	160	342	788	201	251	3.8	2.9 ± 1.1
	RR	1.2	1.0	2.1*	4.9**	1.3			

^a Incidence per 10⁶ PY, standardized to overall person-years distribution by age ATB

^b P = .056

* P < .05

** P < .01

upward curvature in total dose. Each of these variations in the functional form of the dose response would be appropriate if the carcinogenic effects of gamma and neutron radiation to the breast were different.

Comparisons by Calendar Time and Age ATB. Dose-specific incidence rates and relative risks, standardized to the overall person-years distribution by age ATB, are given in Table 5 for consecutive 5-year intervals after 1 October 1950. It is evident from the highly significant 100+ vs 0-9 rad contrast for 1950-54, and the similar relative risks for 1955-59 and 1960-64, that a dose-related difference in breast cancer incidence was present before 1955. The interval 1965-69 is characterized by lower incidence in most dose classes, but higher relative risks for the medium and high dose intervals. The lower incidence suggests that the ascertainment for the last 5 years is incomplete, presumably because of delays between diagnosis of breast cancer and ascertainment in our investigation (case finding was completed by early 1971).

The data of Table 5 are given separately by age ATB in Table 6. The under-ascertainment for 1965-69 is evident for those aged 20+ ATB, but in those aged 10-19 ATB the increased incidence from 1960-64 to 1965-69 is such that incompleteness for

適合は得られなかった。乳房に対するガンマーおよび中性子線の発癌効果が違ったものであったなら、線量反応関数の形を変えるこれらのものは、妥当であろうと考えられる。

暦年および原爆時年齢における比較。表5に原爆時年齢による総人年数分布に標準化した線量別発生率および相対的危険率を1950年10月1日以降から連続した5年間隔で示した。1950-54年の間においては100 rad以上群と0-9 rad群との比較で認められる極めて有意な差があり、1955-59年と1960-64年の両期間においては類似した相対的危険率が認められることから、乳癌発生率における線量と関係のある差が1955年以前にあったことは明らかである。1965-69年では、大部分の線量区分において発生率は低いが、中および高線量群での発生率が高いという特色を示した。発生率が低いということは、乳癌の診断と当所の調査による確認が遅延した(症例探知は1971年に完了)ため、最後の5年間の症例入手が不十分であったことを示唆する。

表6は表5の資料を原爆時の年齢別で示したものである。1965-69年の間における症例入手の不足は原爆時20歳以上の者において明白であるが、原爆時10-19歳であった者における1960-64年および1965-69年の間の発生率増

TABLE 6 RATES, RELATIVE RISKS, AND ABSOLUTE RISK ESTIMATES FOR COMBINED CITIES, BY AGE ATB, CALENDAR TIME, AND DOSE

表6 率, 相対的危険率および絶対危険率の推定値, 両市合計: 原爆時年齢, 暦年および線量別

Age ATB	Year (Range of ages at risk)	Statistic	T65 Dose in Rad					Absolute Risk Estimates			
			NIC	0-9	10-99	100+	Unk.	Total	^d BEIR type	^e Regression	
10-19	1950-54 (15-28)	Cases	0	0	1	0	0	1	0.9	-	
		^a Rate	0	0	111	0	0	19			
		RR	-	-	-	-	-	-			
	1955-59 (20-33)	Cases	2	0	0	0	0	2	0	-	
		Rate	121	0	0	0	0	30			
		RR	-	-	-	-	-	-			
	1960-64 (25-38)	Cases	3	2	5	3	1	14	5.6**	3.4±1.8	
		Rate	183	64	480	588	375	213			
		RR	2.9	1.0	7.5*	9.2*	5.9	-			
1965-69 (30-43)	Cases	2	5	7	7	0	21	9.3**	5.6±2.3		
	Rate	123	161	679	1390	0	322				
	RR	0.8	1.0	4.2**	8.6**	0	-				
20-34	1950-54 (25-43)	Cases	0	1	1	2	1	5	2.0	2.0±1.5	
		Rate	0	30	85	536	696	81			
		RR	0	1.0	2.8	17.8*	23.2	-			
	1955-59 (30-48)	Cases	3	10	1	2	0	16	-1.1	0.5±1.0	
		Rate	143	260	73	464	0	205			
		RR	0.6	1.0	0.3	1.8	0	-			
	1960-64 (35-53)	Cases	5	18	5	5	1	34	1.1	3.0±2.0	
		Rate	254	474	373	1180	615	442			
		RR	0.5	1.0	0.8	2.5	1.3	-			
	1965-69 (40-58)	Cases	4	8	4	4	1	21	3.1	3.2±1.9	
		Rate	207	214	304	968	627	322			
		RR	1.0	1.0	1.4	4.5*	1.7	-			
	35-49	1950-54 (40-58)	Cases	1	10	5	2	0	18	1.9	0.6±2.3
			Rate	156	322	424	696	0	335		
			RR	0.5	1.0	1.3	2.2	0	-		
		1955-59 (45-63)	Cases	7	13	4	2	1	27	-0.1	0.8±1.6
			Rate	418	369	299	613	1379	389		
			RR	1.1	1.0	0.8	1.7	3.7	-		
1960-64 (50-68)		Cases	3	12	6	2	0	23	1.8	0.7±1.7	
		Rate	186	357	471	646	0	347			
		RR	0.5	1.0	1.3	1.8	0	-			
1965-69 (55-73)		Cases	2	4	1	1	0	8	0.1	0.2±1.1	
		Rate	132	126	83	343	0	128			
		RR	1.0	1.0	0.7	2.7	0	-			
50+	1950-54 (55+)	Cases	0	4	3	1	0	8	3.6	1.6±3.6	
		Rate	0	208	443	823	0	251			
		RR	0	1.0	2.1	4.0	0	-			
	1955-59 (60+)	Cases	2	6	2	2	0	12	2.3	4.3±3.9	
		Rate	238	315	294	1721	0	336			
		RR	0.8	1.0	0.9	5.5	0	-			
	1960-64 (65+)	Cases	2	11	2	1	0	16	-3.3	-	
		Rate	315	745	375	903	0	579			
		RR	0.4	1.0	0.5	1.5	0	-			
	1965-69 (70+)	Cases	2	1	1	0	0	4	1.7	-	
		Rate	436	92	273	0	0	167			
		RR	4.7	1.0	3.0	0	0	-			

*, **: P<.05, P<.01, by Fisher's exact test²⁴ See footnote Table 2

1965-69 can only be inferred from the pattern for the older cohorts and from one time distribution within that period. The main contribution of new cases after 1960 came from those aged 10-34 ATB, while most of the cases diagnosed before that date came from the older cohorts. Nevertheless, the excess high-dose incidence during 1950-54 was contributed in nearly equal proportions by those aged 20-34, 35-49, and 50+ ATB. While the dose response seems to have remained fairly constant in those aged 35+ ATB, allowing for incomplete case finding for 1965-69 and sample attenuation, the gradient apparently has increased over time for those aged 20-34 and (especially) 10-19 ATB. The absolute risk estimates in Table 3, which are not significantly nonhomogeneous by age ATB, can be seen from Table 6 to be dilutions of relatively high absolute risks for the periods 1960-64 and 1965-69 by the addition of a period (1950-59) of low breast cancer incidence for these cohorts. The relative risks, on the other hand, are not affected by such dilution. The high relative risks in Tables 3 and 6 for those aged 10-19 ATB can be ascribed as much to the low natural breast cancer incidence at the ages at risk observed for this cohort (ages 15-43) as to the high absolute risk.

加は、1965-69年における入手が不完全なため、高年齢コホート群における所見と同期間内における1回分布をもとに推測できるだけである。1960年以降の新症例は主として原爆時10-34歳であった者において発生したものであるが、他方、これ以前に診断された症例のほとんどは、年齢の高いコホート群において起こったものである。いずれにせよ、1950-54年の間における高線量群での発生率増加は原爆時年齢が20-34、35-49および50歳以上の各群においてほぼ同じ比率で認められた。原爆時に35歳以上であった者において1965-69年の間の症例探知が不完全であり、対象者の数が減少していたけれども、線量反応は概して不変であったようであるが、原爆時20-34歳および(特に)10-19歳であった者における曲線の勾配は経時的に増加したようである。表3に示す絶対危険率は、原爆時年齢について厳密に非同質性ではないが、これらのコホート群における乳癌の発生率が低かった期間(1950-59年)を加えることによって、絶対危険率が比較的高かった1960-64年と1965-69年の間の率が表6にみられるように引き下げられた。一方、相対的危険率はこの影響を受けない。原爆時10-19歳であった者についての表3および表6に示されている高い相対的危険率は、このコホート群の観察時年齢(15-43歳)における乳癌の低い自然発生率も高い絶対危険率も同じように原因となりうる。

TABLE 7 BREAST CANCER CASES AGED 10-19 ATB, BY T65 DOSE & AGE ATB

表7 乳癌例, 原爆時年齢10-19歳: T65線量および原爆時年齢別

Age ATB	T65 Dose in Rad				Unk.	Total
	NIC	0-9	10-99	100+		
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0	1
12	0	0	2	1	0	3
13	0	0	3	1	1	5
14	2	1	1	2	0	6
15	0	1	0	2	0	3
16	1	4	0	0	0	5
17	2	0	3	0	0	5
18	1	1	3	1	0	6
19	1	0	0	3	0	4
Total	7	7	13	10	1	38

The distributions of person-years by age ATB within the 10-19 age ATB cohort are roughly proportional for the nonexposed, 0-9 rad, 10-99 rad, and 100+rad groups. Of 14 breast cancer cases occurring among the nonexposed and 0-9 rad groups, all were aged 14+ ATB, while in those with 10+rad, 8 out of 23 were aged 11-13 ATB, the rest older (Table 7). The single unknown dose case was aged 13 ATB. Since the unknown classification contains only individuals who were close enough to the hypocenter to have received a substantial air dose

原爆時10-19歳であったコホート群内の原爆時年齢別の人数分布は、非被爆者、0-9 rad, 10-99 radおよび100 rad以上の群間においてほぼ等しい。非被爆者および0-9 rad群中に発生した乳癌14例すべては原爆時14歳以上であった。他方、被曝線量10 rad以上であった者では、23人中8人は原爆時年齢が11-13歳であった者で、その他はそれより年上であった(表7)。線量不明の1例は、原爆時13歳であった。分類不明とした者は、その者が爆心地の近くにおいて無遮蔽状態で被曝していた

if they had been unshielded, but whose shielding configurations were sufficiently complicated to make dose estimation difficult, it is reasonable to assert that the average dose of this group is at least 10 rad.²⁰ This disproportion is not large enough to reject the null hypothesis of no difference in age ATB distribution between the two broad exposure groups by a statistical test based on an age cutoff other than 13 years, or by a rank test, but if the cases are arranged in a 2 by 2 contingency table, nonexposed and 0-9 rad vs 10+ rad, ages 10-13 ATB vs ages 14-19 ATB, the continuity-corrected chi-square value is statistically significant (4.2 without the unknown dose case, and 4.8 with it). This statistical maneuver should of course be viewed with distrust, since the data have been arranged in the only way by which a statistically significant difference could possibly be found. However, the choice of age 13 is a reasonable one if it is hypothesized that breast tissue may be especially sensitive to radiation at stages of early development. Breast budding typically begins about 2½ years before menarche, and the mean age at menarche in Japan in 1945 appears to have been around age 14½.²⁵⁻²⁷ A substantial part of the excess incidence in the 10-99 rad dose interval is made up of cases aged 13 or less ATB, but a statistically significant excess remains in the 10-99 and 100+ rad intervals, with relative risks of 3.0 and 7.0 respectively, if the comparisons are based only on cases aged 14+ ATB, and the statistical significance is retained for both groups even for those aged 15+ ATB.

Figure 4 shows life-table estimates of cumulative breast cancer incidence by year after 1950, dose, and age ATB. In the three cohorts aged 20+ ATB the 0-9 rad and 10-99 rad curves are almost indistinguishable from each other, and distinct from the 100+ rad curves, while in those aged 10-19 ATB the 10-99 and 100+ rad curves are both distinct from the 0-9 rad curve, but less distinct from each other.

In the older cohorts, the distribution of high-dose cases during the early years does not suggest truncation of the sort one might expect if the effect had begun before 1950, whereas Table 5 suggests that the effect was detectable before 1955. This implies a minimal latency of between 5 and 10 years.

In each cohort, low-dose, middle-dose, and high-dose cases began accumulating at about the same time, although at different rates. For each cohort the distribution of cases over time is similar for all three dose intervals. Figure 5 shows the cumulative frequency distribution of dates of diagnosis of breast cancer for women under age 30 ATB, according to T65 dose. Differences in the three curves are practically indistinguishable.

なら、相当量の空気線量を受けたと考えられるが、実際にはその遮蔽状態が著しく複雑で線量推定が困難であったという者のみが含まれており、この者が受けた平均線量は少なくとも10 radであったとすることは妥当である。²⁰ この例によって生ずる不釣合いは、13歳以外の年齢での切り捨てに基づいた統計的検定によるか、順位検定によって大ざっぱに二つに分けた被曝群で原爆時年齢の分布に差がないという帰無仮説を退けることができるほど大ではない。しかし、各例が2×2の分割表、すなわち、非被曝群および0-9 rad群対10+ rad群、被曝時年齢10-13歳群対被曝時年齢14-19歳群に配列されるならば、連続・補正 χ^2 値は、統計的に有意である(線量不明例を含めない場合4.2, また含めた場合は4.8)。この統計的な処理に対しては、統計的に有意の差が認められる唯一の方法に資料を配列したのであるから、当然疑惑をもってみられる。しかしながら、乳房組織が発育初期の段階において特に放射線に対して感受性が高いと仮定したなら、13歳という年齢を選んだのは当を得ていることになる。乳頭突出は、特徴として初潮の約2年半前に始まるとされており、1945年ごろの日本における初潮時の平均年齢は約14.5歳であったようである。²⁵⁻²⁷ 10-99 rad線量区分における発生率の増加の相当な部分は、原爆時13歳以下であった者で構成されているが、比較を原爆時14歳以上であった者だけに基いて行った場合は、統計的に有意な増加は依然10-99 radおよび100 rad以上の群にもみられ、相対的危険率はそれぞれ3.0および7.0である。また、15歳以上の者においてさえも、両群の統計的に有意な増加は保たれる。

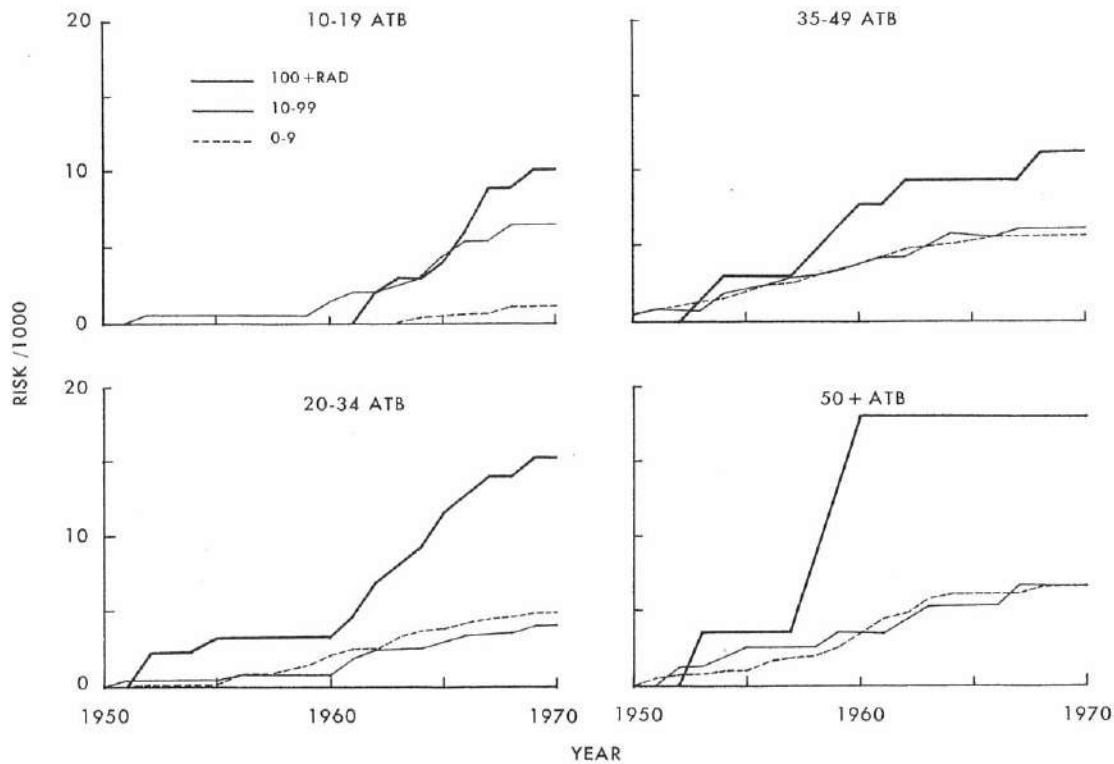
図4は、1950年以降の年度、線量および原爆時の年齢別に乳癌の累積発生率を示す。三つのコホート群において、原爆時20歳以上であった者の0-9 radおよび10-99 radの曲線は、相互にほとんど区別できないほどでありながら、100 rad以上の場合の曲線とは明確な差があった。他方、原爆時10-19歳であった者では、10-99 radおよび100 rad以上の群の曲線は、双方とも0-9 radの曲線とは異なっていたが、両者間では余り差がない。

年齢の多いコホート群においては、初期における高線量例の分布は、被曝線量の影響が1950年以前から始まっていたなら、予想される先端の切られたような状態は示唆されない。しかし、表5からは、この影響が1955年以前に検出可能であったことを示唆する。これは、最短潜伏期が5-10年間であることを意味する。

各コホート群において、大体同じごろに、低線量、中線量および高線量例が発生し始めたが、それぞれの割合は異なっていた。各コホート群における症例の経時的分布は、三つの線量区分とも類似している。図5は、T65線量に基づいた原爆時30歳以下であった女性の乳癌診断年月日の累積分布を示す。三つの曲線の間の差異は、ほとんど識別しがたい。

FIGURE 4 LIFE-TABLE ESTIMATES OF CUMULATIVE BREAST CANCER INCIDENCE PER 1000 WOMEN FREE OF BREAST CANCER IN 1950 BY AGE ATB, YEAR, & T65 DOSE

図4 非乳癌女性1000人当たりの累積乳癌発生率の生命表推定値(1950年): 原爆時年齢, 年度およびT65線量別



In Table 8 high-dose breast cancer observed during 1950-69 is compared for each age ATB cohort with the number expected according to the rates for Miyagi Prefecture,¹⁶ not only for 1950-69 but also for lifetime after 1950. By 1969, the 1048 women exposed to 100+rad at ages 10-19 ATB had already experienced 10 cases of breast cancer, whereas their normal expectation at the rates for Miyagi Prefecture was only 1.4 cases for this period, and their lifetime expectation after 1950 was only 11.5 cases. That is, they had already, by 1969, experienced nearly as many breast cancers as would normally be expected to occur throughout their entire lives. For the older age groups the comparisons are even clearer; in each case the number experienced by 1969 exceeds the lifetime expectation (after 1950) at Miyagi rates. The observed excess of high-dose over low-dose cases therefore represents new cases of breast cancer caused by A-bomb radiation, rather than an acceleration in time of appearance of cancers that otherwise would have appeared later in life.

表8は、1950-69年における原爆時年齢別コホートの高線量乳癌観察例数を、宮城県乳癌発生率¹⁶を基に求めた期待例数と比較して示したものである。ここには1950-69年の期間だけでなく、1950年以降の生涯にわたる状況をも示した。1969年までに、原爆時年齢10-19歳であって100rad以上の線量を受けた被曝女性1048名に、既に乳癌10例がみられていたが、この期間の宮城県での通常期待数はわずかに1.4例で、1950年から後の生涯期待数は11.5例にすぎなかった。すなわち、被曝女性では、1969年までには、普通全生涯を通じて起こると予想される乳癌例数とほとんど同数の発生が既にみられた。年齢の高い群では、比較の結果はもつとはっきり認められる；いずれの場合でも、1969年までに発生した例数は、宮城県の率を使用した場合、1950年以降の生涯期待数を超過する。従って、低線量例に対する高線量例における観察例数の増加は、生涯の後期でいずれは発生したであろうと思われる癌が時期を早めて発生したのではなく、むしろ原爆放射線によって新しく発生したものである。

FIGURE 5 CUMULATIVE DISTRIBUTION OF TIME TO DIAGNOSIS OF BREAST CANCER AMONG WOMEN AGED UNDER 30 ATB BY T65 DOSE

図5 原爆時30歳以下の女性における被曝と乳癌診断までの期間の累積分布, T65線量別

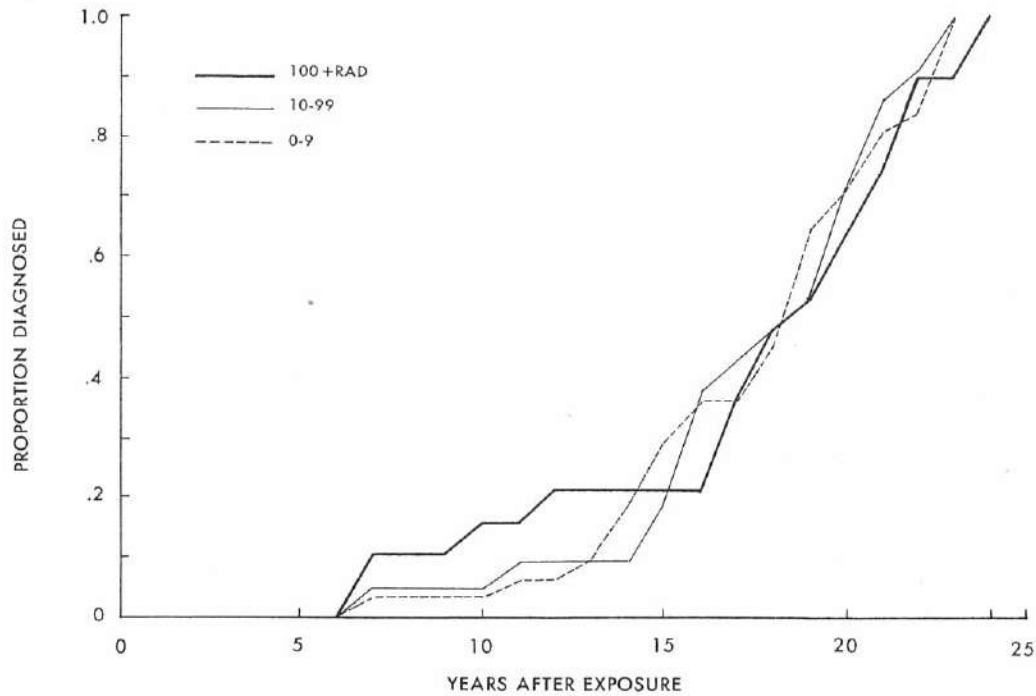


TABLE 8 OBSERVED AND EXPECTED BREAST CANCER CASES IN WOMEN EXPOSED TO 100+ rad, BY AGE ATB

表8 100 rad以上の被曝女性における乳癌の観察数および期待数: 原爆時年齢別

Age ATB	Number of women	Breast Cancer Cases		
		Observed 1950-69	Expected 1950-69	Expected Lifetime after 1950
0-9	429	0	0.1	4.7
10-19	1048	10	1.4	11.5
20-34	887	13	3.8	9.5
35-49	685	7	3.5	5.2
50+	309	4	0.9	1.1
Total	3348	34	9.7	32.0

Expected rates based on rates of Miyagi Prefecture

DISCUSSION

Since the present series is a partly retrospective accumulation of cases diagnosed over a 19-year period, much of the analysis has been devoted to a critical examination of possible bias in relation to dose. Several factors have made such scrutiny possible: the fixed cohort approach, complete

考 察

本調査は、19年間の診断例の遡及的な累積でもあるので、解析は主として線量と関連した偏りの可能性について詳細な検討を行った。数種の要因がこのような検討の実施を可能にした: すなわち、固定コホート群調査であること、

mortality follow-up by cause, a high level of recognition of breast cancer in the certification of cause of death, the inclusion of an important part of the sample in a clinical surveillance program since 1958, and the opportunity to compare the series with that for another tumor presumably not influenced by atomic radiation and gathered at the same time in the same way. The analysis fails to show a more complete reporting of breast cancer cases occurring among those exposed to high, as opposed to low, dose levels. The analysis does suggest that there may be substantial delays in the reporting process, however, leading to under-ascertainment at all dose levels for cases diagnosed during the period 1965-69. Such under-ascertainment should result in under-estimation of absolute risk, but not of relative risk, for the affected time intervals.

The statistical evidence is quite strong that the incidence of breast cancer has been higher among women exposed to high levels of A-bomb radiation than among women of the same age exposed to lower levels. Those exposed to 100+rad had 3.3 times the breast cancer incidence of those exposed to less than 10 rad. However, evidence of increased risk for those in the intermediate dose range (10-99 rad) was strong only for those exposed at ages 10-19.

The dose-response function is reasonably linear, and is similar in the two cities. There is no evidence suggesting that gamma and neutron radiation entail different risks per rad. For those aged 10+ ATB, the average excess risk per rad over the period 1950-69 is 1.9 cases per 10^6 PYR. This figure is an average, representing a fairly constant dose-response over time in those aged 35+ ATB, and an early period of very little incidence, followed by a period of increasing incidence, with stronger differences between high and low-dose exposure groups, in those aged 10-34 ATB. For this reason, the estimate is substantially below the BEIR Committee's estimate of about 6 excess cases per 10^6 PYR, obtained from death certificate data for those aged 10+ ATB by doubling the observed excess deaths per rad in those exposed to 10+rad as compared to those with 0-9 rad, for the period 1965-70.⁷

Breast cancer is clearly a major effect of ionizing radiation. For women, it is already comparable to the leukemogenic effect, and leukemia incidence has been falling in the heavily exposed whereas that for breast cancer is still increasing. Comparative estimates of the carcinogenic effect on major tissues thus far identified as sensitive to atomic radiation are as follows:

死因別の完全な死亡調査があること、死因の診断において乳癌の確認は高い水準にあること、対象集団の重要な部分が1958年以降臨床調査を受けていること、および同時に同じ方法で収集され、原子放射線によって影響を受けなかったと思われる他の腫瘍症例と比較する機会があることである。本調査解析からは、高線量被曝者に発生する乳癌が低線量者におけるものと比較してより完全に報告されたということは証明できない。しかし、この解析では、症例報告の段階でかなりの遅延があり、そのため、1965-69年までの間に診断されたすべての線量値での症例確認が過小になっていることを示唆している。このような確認の過小は、該当する期間における相対的危険率でなく絶対危険率の過小評価となる。

高線量に被曝した女性の方が、低値線量を受けた同年齢の女性よりも乳癌の発生率が高かったという相当強い統計的な証拠がある。100 rad以上の線量に被曝した者の乳癌発生率は、10 rad以下の者の3.3倍であった。しかし、中間線量(10-99 rad)での被曝者についての危険率増加の形跡は、年齢10-19歳の被曝者においてのみ強かった。

線量反応関数はほぼ線形であり、両市において類似している。ガンマ線および中性子線がrad当たり異なる危険率を伴うということを示唆する証拠はない。原爆時10歳以上であった者については、1950-69年の期間にわたるrad当たりの平均危険率増加は 10^6 人年rad当たり1.9例である。この数値は平均値であって、原爆時35歳以上であった者においては経時的にかなり一定した線量反応のあることを示し、原爆時10-34歳であった者においてはほとんど乳癌発生のない初期の時期に次いで高線量と低線量被曝群間に大きな差の認められる発生率増加の時期のあることを示す。このため、1965-70年の間0-9 radを受けた者におけるrad当たりの観察死亡例増加に比較して、10 rad以上を受けた者における同死亡例数を倍加することによって、原爆時10歳以上であった者についての死亡診断書資料から得られた推定値は、BEIR Committeeの推定値である 10^6 人年rad当たり約6例の増加よりかなり低い。⁷

乳癌は、明らかに電離放射線の大きな影響によるものである。女性にとっては、白血病誘発影響に匹敵するものであり、白血病の発生率が高線量被曝者間では下降しているにもかかわらず、乳癌のそれは依然として増加している。今日までに原子放射線に対し敏感であることが明らかになっている主要組織の発癌効果の比較推定値は次の通りである：

Tissue 組織	Age ATB 原爆時年齢	Period of Observation 観察期間	Excess Cases /10 ⁶ PYR 10 ⁶ 人年 rad 当たりの増加
Bone Marrow ²⁸ 骨髓	All Ages 全年齢	1950-70	1.6
Breast 乳房	10+	1950-69	1.9
Lung ²⁸ 肺臓	20+	1950-70	2.0
Thyroid ²⁹ 甲状腺	All Ages 全年齢	1950-71	1.2

In Japan the lifetime expectation of breast cancer is about 1%, and for all the age groups except those under age 10 ATB the women exposed to 100+rad had already, by 1969, approximated or exceeded their lifetime expectation (after 1950). Thus the evidence indicates an increase in lifetime risk among the heavily exposed, rather than an "acceleration" in time of appearance of latent breast cancers, a possibility suggested by MacKenzie.³

Previous analyses of breast cancer among A-bomb survivors made use of mortality data or incidence in the small AHS sample.^{6-8,28} Only now, when incidence data are for the first time available for the entire LSS sample from 1950 onward, is it possible to see that the period of minimal latency was under 10 years. This is consistent with other reports; Myrden and Hiltz's⁴ earliest case occurred 8 years after beginning pneumothorax treatment; 3 of MacKenzie's³ first 40 cases occurred within 10 years; and 2 of the 13 cases of Mettler et al⁵ occurred within 10 years of irradiation. In none of these, however, is it possible to state at what point in the follow-up a statistically significant excess first occurred. Within the 1950-69 period of observation the earliest cases among A-bomb survivors exposed to 100+rad occurred in 1952, 7 years after the A-bomb, and by 1955 the excess had achieved statistical significance. Whether the buildup actually started before 1950 cannot be determined from these few observations, but the distribution of cases over the interval 1950-54 is more suggestive of a minimal period of 5-10 years than a shorter one.

The interval from exposure to diagnosis seems unaffected by dose, for subjects of the same age ATB. Cases fall naturally in accordance with the age-specific pattern usual for this tumor in Japan; the only difference is that the high-dose groups have more cancer than expected from the experience of the low-dose groups or from the cancer registries in Japan. This is in marked contrast to the wave of high-dose leukemia incidence, with amplitude and location of peak dependent upon age ATB as well as on dose.³⁰ Thus, by 1969 only one (nonexposed) case of breast cancer had been found in those under age 10 ATB, the earliest of 10 high-dose cases

日本における乳癌の生涯期待値は約1%であるが原爆時10歳以下であった者を除く全年齢群では、100 rad以上の被曝女性は、1969年までに既にその生涯期待値(1950年以後の)に接近していたか、既に超過していた。従って、このことは、高線量被曝者において生涯危険率が増加したことを示すものであって、MacKenzie³が示唆した潜在していた乳癌の発現時期が"促進された"という可能性を示すものではない。

被曝者についての以前の乳癌解析は、小規模な成人健康調査対象者における死亡率または発生率を利用したものである。^{6-8,28} 1950年以降の全寿命調査群についての発生率に関する資料が初めて入手できるようになった現時点で、最短潜伏期が10年以下であったことをはじめて確認することができる。このことは他の報告でも述べられている。すなわち、MyrdenとHiltz⁴は気胸治療開始8年後に最初の症例が発生し、MacKenzie³の最初の40例中3例は10年以内に、また、Mettlerら⁵の13例中2例は照射後10年以内に発生した。しかし、これらの症例において、追跡調査のどの時点で初めて統計的に有意な増加が認められたかについて述べることはできない。1950-69年の間で100 rad以上の群において最初の症例が発生したのは原爆7年後の1952年で、1955年までにその増加の量は統計的に有意となっていた。この症例の増加が実際は1950年以前に始まったかどうかは、これらの少数の観察例からは明確にすることはできないが、1950-54年の間における症例の分布から、最短潜伏期間が5-10年である方がそれより短い期間のものであることよりも強く示唆される。

原爆時同年齢であった調査対象者では、被曝より診断までの期間に線量による影響はないようである。症例の年齢別パターンは、当然日本におけるこの腫瘍に認められる通常のものと同じである。認められた唯一の差は、低線量群および日本における癌登録における発生率に比較して、高線量群に期待よりも多くの癌例が認められたことである。これは高線量群における白血病発生率の波の幅とその最高値の時期が原爆時の年齢並びに被曝線量に従属しているという点で著しく異なっている。³⁰ かくて、1969年までに原爆時10歳以下であった者に乳癌が1例(非被曝者)認められたのみで、原爆時10-19歳であった

among those aged 10-19 ATB occurred in 1962, and only 4 of 13 high-dose cases aged 20-34 ATB occurred before 1961. MacKenzie's³ conclusion that radiation-induced breast cancer occurs at younger ages is invalidated by the nature of his comparison, in which the generally younger patients treated for tuberculosis had not yet been followed throughout their lives, but were compared with a group of breast cancer cases representing the normal distribution of breast cancer throughout a full lifetime. Moreover, Mettler et al⁵ found no cases of breast cancer diagnosed before age 30 in their small series of women with mastitis treated by X-ray.

The absence of any breast cancer cases among those exposed to the A-bomb at ages under 10 is not surprising in view of the very few cases diagnosed in those aged 10-19 ATB at comparable ages at risk and the under-ascertainment of cases during the last 5 years, when the oldest among those aged 0-9 ATB were reaching ages of usually nonnegligible breast cancer risk. Iknayan³¹ has reported a case of breast cancer in a woman given radiation therapy at age 1 for a birthmark adjacent to the nipple of the affected breast; the cancer was diagnosed at age 28. It is therefore at least plausible that radiation exposure to the breasts in early childhood may cause breast cancer, but if so the present data indicate that such cancers do not develop before the usual ages at which breast cancer occurs. At least another 5-10 years of observation will be required to determine the existence or nonexistence of a breast cancer effect in this group, and to begin to estimate its magnitude.

Even though the present data provide no evidence that radiation-caused breast cancer appears at earlier ages than usual, there is some indication that the susceptibility of female breast tissue to ionizing radiation may depend upon age at exposure. The dose response of those aged 35-49 ATB is not steep, the estimated absolute risk being only about 0.6 excess cases per 10^6 PYR for 1950-69 and in each of the 5-year intervals. In fact, it is only the statistically significant high-dose excess in the age 20-34 and 50+ ATB cohorts that allows the conclusion that the smaller excess in the age 35-49 ATB cohort probably represents a true radiation effect. The estimated excess of 1.4 cases per 10^6 PYR in those aged 50+ ATB is based on relatively few cases and person-years, so that stable estimates by 5-year intervals are not possible, but there is no reason to conclude that the radiation effect has changed over time.

The situation is quite different for those under 35 ATB. Those aged 20-34 ATB had a statistically significant high-dose excess during 1950-54, based

者では、1962年に高線量群10例中最初の症例が発生し、原爆時20-34歳であった者では、高線量被曝者13例中4例のみに1961年以前に発生が認められた。放射線誘発の乳癌が若年時に発生するというMacKenzie³の結論は、その比較の本質からみて支持できない。すなわち、結核の治療を受けた一般的に若年の患者はまだその生涯を通じて追跡されたわけではないのに、全生涯にわたって追跡された正常分布を示している1群の乳癌例と比較されていた。さらに、Mettlerら⁵は、乳腺炎のためX線治療を受けた少数の女性において、30歳以前に乳癌と診断されたものは1例もなかった。

原爆時10-19歳であった者の中で同じ観察人年の者で乳癌と診断された者はごく少数例であったこと、原爆時0-9歳であった者のうち最も年齢の高いものが通常無視することのできない乳癌発生危険年齢に達しつつあった過去5年間の時期に症例の発見が不足したことから、10歳以下で被曝した者に乳癌が認められないのは驚くに当たらない。Iknayan³¹は、1歳の時に乳首に近い母斑に対して放射線療法を受けた女性に乳癌が発生した1例について報告した。診断時年齢は28歳であった。従って、幼少期に乳房に対し放射線照射が行われるとそれが乳癌の発生原因となり得るということは信頼できそうである。もし、そうであるなら、現在の資料から、そのような癌は通常発生すると考えられている年齢より前には発生していないことがうかがえる。この群における乳癌発生効果の有無を明確にし、また、その症例数を推定するには、少なくとも更に5-10年の観察が必要である。

現在の資料から放射線誘発乳癌は通常よりも若い年齢で発現するという証拠は認められないが、電離放射線に対する女性乳房組織の感受性は被曝時の年齢に従属するかも知れないことがある程度認められる。原爆時35-49歳であった者の線量反応曲線の勾配は急ではなく、推定絶対危険率は、1950-69年の間および各5年ごとの期間においても 10^6 人年rad当たりわずか約0.6増加したにすぎなかった。事実、原爆時の年齢20-34歳および50歳以上であったコホート群中の高線量例における統計的に有意な増加によって、原爆時35-49歳であったコホート群における小さな増加が真の放射線影響を表わしているであろうと結論づけることができる。原爆時年齢50歳以上であった者における 10^6 人年rad当たりの推定増加1.4例は、比較的少数例と少ない人年数に基づいているので、5年ごとの安定した推定を実施することはできないが、放射線の影響が時の経過に伴って変化したと結論づける理由はない。

原爆時35歳以下であった者の場合、状況はかなり異なる。ごく少数例に基づいていたが、1950-54年の間、原爆時

on very few cases, which was not continued during the next 5 years. The overall excess during 1950-59 was about 1.0 cases per 10^6 PYR. By 1960, however, the youngest members of this cohort had reached age 35, and the excess during 1960-69 was about 3.1 cases per 10^6 PYR, with a low-dose rate comparable to that in the older cohorts for the entire period 1950-69. Only 3 cases of breast cancer were diagnosed prior to 1960 in those aged 10-19 ATB. Thus the estimated absolute risk for 1950-69 (2.5 excess cases per 10^6 PYR) represents a dilution by about half of a much higher absolute risk for 1960-69. Moreover, within the latter decade the estimated absolute risk increased from 3.4 excess per 10^6 PYR in 1960-64 to 5.6 in 1965-69, when the members of this cohort were between ages 30-43. Unless the under-ascertainment for the most recent 5-year period was biased with respect to dose, and we have no reason to believe this, the value 5.6 is probably an underestimate.

Doll³² has discussed the biologic significance of the frequently observed increase with increasing age at exposure in the absolute risk associated with a carcinogen, suggesting that those of greater age at exposure will on the average have accumulated a greater number of other environmental insults with which the radiation injury (in this case) might combine to initiate the carcinogenic process. Of the four major carcinogenic effects identified among the A-bomb survivors, that for the lung is the only one for which there may be an increase with age ATB.^{28,29,32} It is important to remember, however, that the evidence for the opposite trend in radiation-caused breast cancer, that is, an increase in absolute risk with decreasing age at exposure, is the result of looking at different periods of calendar time (and different ages at risk) for the four age ATB cohorts. An incidence study based on the period 1950-59 only would show an increase in absolute risk with increasing age at exposure, simply because very little breast cancer had occurred by 1959 among those exposed at ages under 35, and absolute risk is heavily dependent upon the overall level of incidence.

Buell³³ has shown that breast cancer incidence among American-born Japanese women in the San Francisco-Oakland metropolitan region was, by 1969-71, approaching that for the white population, a possible indication of the effect of exposure at early ages to a higher-risk lifestyle than that in Japan. However, a similar trend was also observed in women of the immigrant generation under age 65, whose exposure to a western lifestyle began later in life, although for many it began in childhood or early adulthood. Breast cancer incidence among Hawaiian Japanese during 1960-64 was intermediate between the

20-34歳であった者には統計的に有意な増加が高線量群に認められたが、次の5年間までは続かなかった。1950-59年の間の全般的な増加は 10^6 人年rad当たりで約1.0例であった。しかし、1960年までにこのコホート群の最年少者は35歳に達しており、1960-69年の間の増加は 10^6 人年rad当たり約3.1例であり、低線量率の場合、1950-69年の全期間の高齢者コホート群の乳癌発生率に匹敵する。原爆時10-19歳であった者では、1960年以前に乳癌と診断されたのは3例のみであった。従って、1950-69年の間の推定絶対危険率(すなわち、 10^6 人年rad当たりが2.5例の増加)は、1960-69年の高い絶対危険率の約半分ほどに希釈されたことを示す。さらに後の10年間、すなわち、このコホート群の構成員が年齢30-43歳であった時に、推定絶対危険率は、1960-64年の 10^6 人年rad当たり3.4例の増加から1965-69年には5.6に増加した。もし最近5か年間の確認症例の減少が線量における偏りによるものでないとするれば5.6という値は恐らく推定の過少であろう。しかも、偏りであると信ずる何らの理由もない。

Doll³² は、発癌物質と関連のある絶対危険率における被曝時の年齢増加に伴う頻度増加の生物学的意義について述べ、被曝時において年齢が高い者ほど平均して多くの他の環境的要因が蓄積されており、放射線傷害がこの環境的要因と合併して発癌経過を示し始めるであろうと示唆した。原爆被爆者に認められた四つの主要な発癌効果のうち、肺臓に対するもののみが原爆時の年齢とともに増加すると考えられる。^{28,29,32} しかしながら、放射線誘発乳癌において逆の傾向が存在するという所見、すなわち、被曝時年齢が若年であればあるほど絶対危険率が増加するということは、原爆時の四つの年齢コホート群について、それぞれ異なる暦年時(および観察年齢)を調査している結果であることを銘記することは大切である。1950-59年の間のみを基にした発生率調査では、被曝時年齢の増加に伴って絶対危険率の増加を示す。これは、単に35歳以下の年齢で被曝した者のうち、1959年までに起こった乳癌例が極めて少なかったこと、ならびに絶対危険率は全体の発生率に著しく従属するというためである。

Buell³³ は、San Francisco-Oaklandの都市部在住の米国生まれの日系女性の乳癌発生率が1969-71年には白人系の調査対象集団のそれに接近しており、このことは、日本におけるよりも危険率の高い生活様式の中に若年齢から住んでいたための影響であると思われると述べている。しかし、同じような傾向が65歳以下の移民女性にも観察された。その多くは、小児期または成人初期に西洋の生活様式の中で過ごしたけれども、それは前記のものよりも年齢的に遅く始まった。1960-64年のHawaiiの日系人の乳癌発生率は、1969-71年のSan Francisco-Oakland

1969-71 San Francisco-Oakland rates and the 1966 rates for Okayama Prefecture.¹⁶ However, breast cancer mortality among Japanese in Hawaii and California had remained much closer to that in Japan than to that for the white American population, indicating that incidence among American Japanese may have undergone a quite recent increase.^{33,34}

It is tempting to try to explain the apparently higher sensitivity to radiation of those aged 10-19 ATB by the fact that many members of this cohort were nearing menarche ATB, when their breasts were developing and possibly more sensitive to radiation. A disproportionate number of the cases among those exposed to 10+rad were under age 13 ATB, as compared to those NIC or exposed to less than 10 rad; this is particularly true of those exposed to 10-99 rad, a group that shows a statistically significant excess risk only for those in this age ATB cohort. However, the high relative risk for the 10-99 and 100+rad dose intervals are not drastically reduced even when the comparisons are limited to those aged 15-19 ATB; that is, there is evidence of increased sensitivity to radiation among those aged 15-19 ATB, compared to those aged 35+ ATB, and even compared to those aged 20-34 ATB. The significance of age at menarche relative to age at exposure should become clearer as more cases of breast cancer are identified among survivors in the age 0-9 and 10-19 ATB cohorts.

Another possible explanation for increased sensitivity to radiation in the young, which, unlike the exposure-at-menarche hypothesis, would also predict increased risk in those aged 15-19 and in the early twenties ATB, is that most of these women were exposed prior to their first pregnancies. Breast cancer risk is known to increase with the age at which a woman bears her first full-term child, women first parous before age 18 having about one-third the breast cancer risk of those whose first delivery is delayed until age 35 or older.³⁵ MacMahon et al³⁶ have theorized that this fact is due to etiologic factors operating during the first decade or so after menarche; that 'the first full-term pregnancy has a 'trigger' effect, which either produces a permanent change in the factors responsible for the high risk or changes the breast tissue and makes it less susceptible to malignant transformation.' They also note an analogy with chemically induced breast cancer in the rat; in that species, pregnancy before exposure to the carcinogen decreases tumor yield, but pregnancy after exposure increases the yield and accelerates tumor growth.³⁷⁻³⁹

The present data are what might be expected from the above hypothesis: relative to those aged 34+ ATB,

の発生率と1966年の岡山県の発生率との中間にあった。¹⁶しかし、Hawaii および California における日本人の乳癌死亡率は、白人系米人集団のそれと比べて日本におけるものに近かった。このことは、米国における日系人の発生率がごく最近増加を示し始めたのではないかということを示している。^{33, 34}

原爆時10-19歳であった者において放射線に対する高感受性と考えられる状態の認められた原因としては、そのコホート群にある者の多くは、原爆時に乳房が発達中であり、放射線に対し通常よりも敏感であったと思われる初潮期近くであったからである、ということで説明したい。10 rad 以上の線量被曝者中、原爆時13歳以下であった者の数は市内不在者または10 rad 以下の線量被曝者と比べて、数の上で差があった。特に、原爆時にこの年齢であった者についてのみ統計的に有意な危険率増加を示した10-99 rad 群にこれが認められた。しかし、原爆時15-19歳であった者に比較を限定しても、10-99 rad 群および100 rad 以上の群における高い相対的危険率はさして減少しない。すなわち、原爆時35歳以上であった者および20-34歳であった者と比べてさえも、15-19歳であった者に放射線感受性増加が認められる。初潮時年齢の被曝時年齢に対する意義は、原爆時年齢0-9歳および10-19歳であった者における乳癌例数が増加すれば、一層明確となる。

若年者における放射線感受性増加の原因として考えられるもう一つの説明は、初潮時被曝の仮説と異なり、原爆時15-19歳であった者および20代初期にあった者の危険率増加をも予告するものである。それは、これらの女性の大部分が初めての妊娠前に被曝した者であるということである。乳癌危険率は、最初の満期出産の妊娠時年齢が高くなるとともに増すことは知られており、年齢18歳以前に初めて出産した女性における乳癌の危険率は、35歳以上まで出産が遅延した者のその約3分の1である。³⁵ MacMahon ら³⁶は、これが初潮後の最初の約10年間に作用している病因的要因によるものであるか、「最初の満期妊娠が、高い危険率の原因となる要因に永久的な変化をもたらすか、または、乳房組織に変化が生じて悪性転換に対する感受性を低くする引き金の効果がある」との理論を発表した。彼らは、ラットにおける化学薬剤により誘発された乳癌との類推性についても記述している；この動物では、発癌物質被曝以前に妊娠していた場合は、腫瘍の発生が減少するが、被曝後に妊娠した場合は、その発生は増加し、腫瘍の増殖が促進されるとしている。³⁷⁻³⁹

本報告の資料は、上記の仮説から予想されるものである。すなわち、原爆時34歳以上であった者に比較して、原爆

the high and medium dose risks are greatly elevated in those aged 10-19 ATB, most of whom would not have been pregnant before August 1945, and there is also a somewhat smaller elevation of the high-dose risk in those aged 20-34 ATB, many of whom would still have been nonparous by 1945. However, the age ATB distribution of high-dose (100+rad) breast cancer cases is not remarkably different from that in the nonexposed and low-dose groups in those aged 20-34 ATB; the only difference is a statistically nonsignificant deficit of high-dose cases among those aged 31-34.

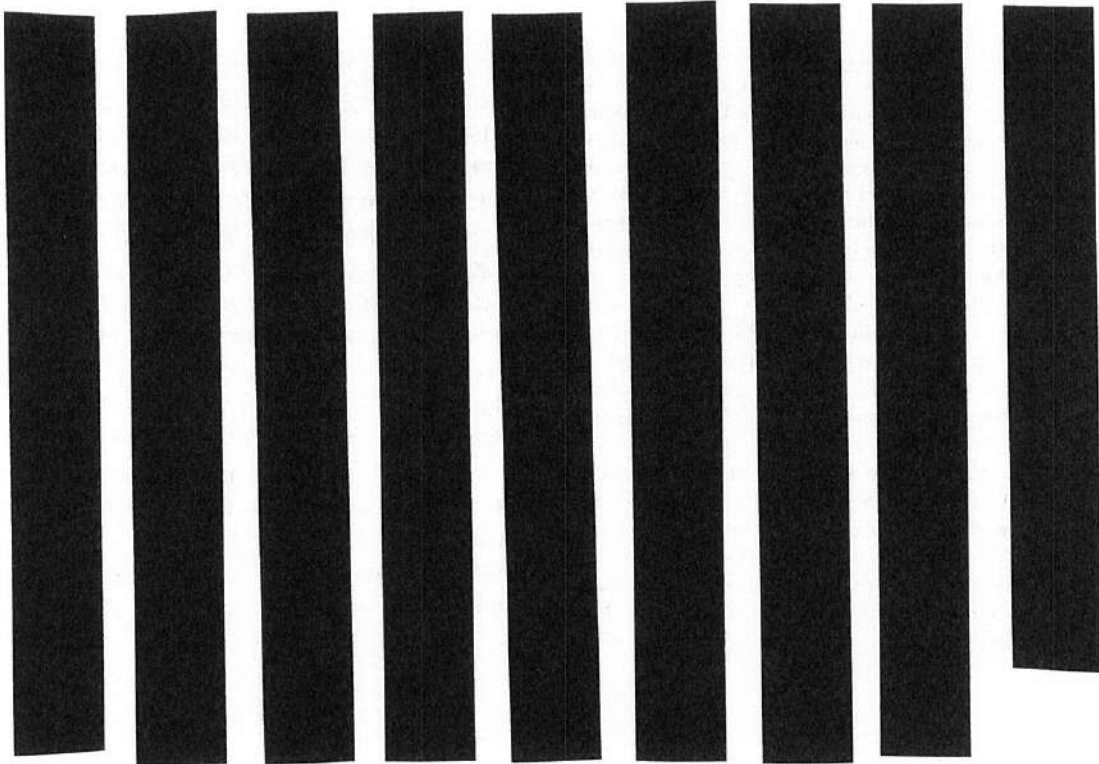
Age at first delivery could also be involved if most women under 20 ATB were nulliparous and, whether because of delayed marriage or fear of genetic defects in their progeny, high-dose women differentially delayed their reproductive performance sufficiently to elevate their natural risk of cancer.³⁶ Studies of the marriage rate and fertility by Siegel⁴⁰ and Blot and Sawada,⁴¹ however, do not support this line of reasoning.

時10-19歳であった高線量および中線量被曝群の危険率が非常に上昇し、その大部分の者は、1945年8月以前には妊娠していなかったと思われる。また、原爆時20-34歳であった者のうち、高線量被曝群にも幾分小さい危険率の上昇が認められ、1945年の時点ではその多くはまだ無経産婦であったものと思われる。しかし、高線量(100 rad以上)被曝乳癌例の原爆時年齢の分布は、原爆時20-34歳であった者の非被曝者群および低線量被曝群のそれと比べ著しい差はなく、唯一の差は、年齢31-34歳であった者の群に高線量例の数が少なかったことであるが、その数は統計的に有意ではない。

20歳以下の女性のほとんどが無経産婦であり、また高線量被曝女性が遅く結婚したか子孫に遺伝学的欠陥が発生するのを恐れたためか特に生殖を遅らせ、そのために癌の自然発生危険率が上昇したのであれば初回分娩時の年齢も関係がある。³⁶ しかし、Siegel,⁴⁰ Blotおよび沢田⁴¹ による結婚率および妊孕力調査はこのような論説を支持しない。

APPENDIX I MF NUMBER OF BREAST CANCER CASES

補遺 I 乳癌例の基本名簿番号別一覧表



REFERENCES

参考文献

1. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION: Ionizing Radiation: Levels and Effects 2. New York, United Nations, 1972
2. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES-NATIONAL RESEARCH COUNCIL: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, D.C., NAS-NRC, 1972
3. MACKENZIE I: Breast cancer following multiple fluoroscopies. *Br J Cancer* 19:1-8, 1965
4. MYRDEN JA, HILTZ JE: Breast cancer following multiple fluoroscopies during artificial pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis. *Can Med Assoc J* 100:1032-34, 1969
5. METTLER FA, Jr, HEMPELMANN LH, DUTTON AM, PIFER JW, TOYOOKA ET: Breast neoplasms in women treated with X-rays for acute postpartum mastitis. A pilot study. *J Natl Cancer Inst* 43:803-11, 1969
6. 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
7. JABLON S, KATO H: Studies of mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-70. *Radiat Res* 50:649-98, 1972
8. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Studies of the mortality and radiation dose, 1950-66. *Radiat Res* 48:613-49, 1971
9. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. *ABCC TR* 12-68
10. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: The health of atomic bomb survivors: A decade of examinations in a fixed population. *Yale J Biol Med* 46: 284-96, 1973
11. ISHIDA M: Statistical aspect of tumor registry, Hiroshima and Nagasaki. *Int Stat Inst 32nd Session, Tokyo, 30 May - 9 June 1960* (ABCC TR 3-60)
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Histological typing of breast tumors. Geneva, W.H.O., 1967
13. MCDIVITT RW, STEWART FW, BERG JW: Tumors of the breast. *Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle A*. Washington, D.C., AFIP, 1968
14. 乳癌病理小委員会: 乳癌の組織分類試案. 癌の臨床14: 922 - 33, 1968年
(JAPAN SUBCOMMITTEE ON PATHOLOGY OF BREAST CANCER: A revised histological classification of human breast cancer. *Gan no Rinsho-Clin Cancer*)
15. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 5. Results of the first five examination cycles, 1958-68, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 9-71
16. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER: *Cancer Incidence in Five Continents*, ed by Doll R, Muir C, Waterhouse J. New York, Springer-Verlag, 1970
17. STEER A, MORIYAMA IM, SHIMIZU K: ABCC-JNIH Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki. Report 3. The autopsy program and the Life Span Study, January 1951 - December 1970. (ABCC TR 16-73)
18. MCGREGOR DH, WEBBER LS, CHOI K, TOKUOKA S, LIU PI, WAKABAYASHI T: Cancer of the gynecologic and other female pelvic organs among atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki, 1959-69: prevalence and age factors. In preparation
19. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS: Radiation quantities and units. *International Commission on Radiological Protection Report 19*, Washington, D.C., 1971
20. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 1-68
21. KERR GD: Report of liaison studies with the Atomic Bomb Casualty Commission - Hiroshima, Japan August 20, 1974 to September 17, 1974. Oak Ridge, Tennessee, Oak Ridge National Laboratory, 1975
22. MANTEL N, HAENSZEL W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22: 719-47, 1959
23. SMITH JH: Estimation of linear functions of cell proportions. *Ann Math Stat* 18:231-54, 1947
24. BROWNLEE KA: *Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering*. New York, Wiley, 1960

25. TANNER JM: Growth at Adolescence. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962
26. MARSHALL WA, TANNER JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 44:291-303, 1969
27. ASAYAMA S: Sexual behavior in Japanese students: Comparisons between 1974, 1960, and 1952. Arch Sex Behav (in press)
28. MORIYAMA IM, KATO H: JNII-ABCC Life Span Study. Report 7. Mortality experience of A-bomb survivors, 1970-72. ABCC TR 15-73
29. PARKER LN, BELSKY JL, YAMAMOTO T, KAWAMOTO S, KEEHN RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation. A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. Ann Intern Med 80:600-4, 1974
30. ICHIMARU M, ISHIMARU T: Leukemias and related disorders. A review of thirty years of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. J Radiat Res (Tokyo) 16 (Suppl):89-96, 1975
31. IKNAYAN HF: Carcinoma associated with irradiation of the immature breast. Radiology 114:431-34, 1975
32. DOLL R: Cancer and aging: the epidemiologic evidence. In *Oncology 1970, Proc. 10th Int. Cancer Congr.*, ed by Clark RL, Cumley RW, McCay JE, Copeland MM, Chicago, Year Book Medical Publisher, 1971
33. BUELL P: Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. J Natl Cancer Inst 51:1479-83, 1973
34. HAENSZEL W, KURIHARA M: Studies of Japanese migrants. 1. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J Natl Cancer Inst 40:43-8, 1968
35. MACMAHON B, LIN TM, LOWE CR: Age at first birth and breast cancer risk. Bull WHO 43:209-21, 1970
36. MACMAHON B, COLE P, BROWN J: Etiology of human breast cancer: A review. J Natl Cancer Inst 50:21-42, 1973
37. MOON RC: Relationship between previous reproductive history and chemically induced mammary cancer in rats. Int J Cancer 4:312-17, 1969
38. DAO TL, SUNDERLAND J: Mammary carcinogenesis by 3-methylcholanthrene. I. Hormonal aspects in tumor incidence and growth. J Natl Cancer Inst 23:567-85, 1959
39. MCCORMICK GM, MOON RC: Effect of pregnancy and lactation on growth of mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). Br J Cancer 24:160-66, 1965
40. SIEGEL DG: Frequency of live births among survivors of the atomic bombs, Hiroshima and Nagasaki. Radiat Res 28:278-88, 1966 (ABCC TR 25-64)
41. BLOT WJ, SAWADA H: Fertility among female survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. Am J Hum Genet 24:613-22, 1972