

SALIVARY GLAND NEOPLASMS FOLLOWING ATOMIC RADIATION

原爆放射線被曝後の唾液腺新生物

ADDITIONAL CASES AND REANALYSIS OF COMBINED DATA IN A FIXED
POPULATION, 1957-70

固定人口集団における症例の追加および合計資料の再解析, 1957-70年

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

NOBUO TAKEICHI, M.D. 武市宣雄

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

ROBERT W. CIHAK, M.D.

FUMIO HIROSE, M.D. 広瀬文男

HARUO EZAKI, M.D. 江崎治夫

SHOZO INOUE, M.D. 井上昌三

WILLIAM J. BLOT, 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 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 NEOPLASMS
FOLLOWING ATOMIC RADIATION

原 爆 放 射 線 被 曝 後 の 唾 液 腺 新 生 物

ADDITIONAL CASES AND REANALYSIS OF COMBINED DATA IN A FIXED
POPULATION, 1957-70

固定人口集団における症例の追加および合計資料の再解析, 1957-70年

JOSEPH L. BELSKY, M.D.
NOBUO TAKEICHI, M.D. 武市宣雄
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務
ROBERT W. CIHAK, M.D.
FUMIO HIROSE, M.D. 広瀬文男
HARUO EZAKI, M.D. 江崎治夫
SHOZO INOUE, M.D. 井上昌三
WILLIAM J. BLOT, 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
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

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	1
Methods	方 法	2
Results	結 果	3
Discussion	考 察	9
References	参考文献	11

Table	1. Salivary gland tumors	
表	唾液腺腫瘍例	3
	2. Cases rejected from analysis & additional screened cases in LSS extended (rejected for analysis)	
	解析から除外した例および寿命調査対象拡大群のスクリーニングにおける追加例で解析から除外した例	6
	3. Salivary gland tumors by exposure group	
	唾液腺腫瘍：被爆群別	7
	4. Distribution of 30 definite cases of salivary gland tumors by age ATB and T65 dose	
	診断確実な唾液腺腫瘍30例の分布：年齢およびT 65線量別	8
	5. Cases by 5-year interval	
	5年区間別の症例数	8

Figure	1. Salivary gland tumors relative risk by A-bomb exposure dose	
図	唾液腺腫瘍—原爆被曝線量別相対的危険率	7

Approved 承認 1 July 1972

SALIVARY GLAND NEOPLASMS FOLLOWING ATOMIC RADIATION

原爆放射線被曝後の唾液腺新生物

ADDITIONAL CASES AND REANALYSIS OF COMBINED DATA IN A FIXED POPULATION, 1957-70

固定人口集団における症例の追加および合計資料の再解析, 1957-70年

JOSEPH L. BELSKY, M.D.¹; NOBUO TAKEICHI, M.D. (武市宣雄)²; TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)^{3*}
ROBERT W. CIHAK, M.D.^{3**}; FUMIO HIROSE, M.D. (広瀬文男)^{2†}; HARUO EZAKI, M.D. (江崎治夫)^{2†}
SHOZO INOUE, M.D. (井上昌三)²; WILLIAM J. BLOT, Ph.D.⁴

ABCC Departments of Medicine, ¹ Pathology, ³ and Statistics, ⁴ and Research Institute of Nuclear Medicine and Biology,
Hiroshima University ²

ABCC 臨床部,¹ 病理部,³ および統計部,⁴ ならびに広島大学原爆放射能医学研究所²

SUMMARY

A reappraisal was made of the relationship between exposure to atomic bomb radiation in 1945 and the occurrence of salivary gland tumors in heavily exposed survivors. This was made possible by the discovery of 8 additional patients; the total now reported consists of 30 cases. In those exposed to more than 300 rad, the number of cases was significantly ($P < .01$) greater than expected. This was found for the combined group and for malignant types, but not for histologically benign tumors. This reanalysis confirms our prior conclusion regarding salivary gland neoplasia, but weakens our suggestion that younger persons were at greater risk.

INTRODUCTION

We have reported¹ that salivary gland tumors are increased among survivors exposed to high doses of atomic bomb radiation in 1945 in Hiroshima and Nagasaki. This finding was based on analysis of 22 cases which were diagnosed from 1957 to 1970

要 約

1945年の原爆放射線被曝と強度被曝者における唾液腺腫瘍の発生との間の関係について再評価を行なった。この再評価は、新たに8例が発見されたために行ないえたものである；現在までに報告された例数は合計30例である。300 rad以上の被曝者群における例数は期待数より有意に多かった($P < .01$)。これは、各病型の合計および悪性型について認められたが、組織学的に良性である腫瘍については認められなかった。この再検討の結果によって、唾液腺新生物に関するわれわれの前の結論は確認されたが、若年齢者に発生危険率が高かったというわれわれの示唆は弱められた。

緒 言

1945年に広島および長崎で高線量の原爆放射線を受けた者に唾液腺腫瘍が増加していることは、先に報告した。¹ この所見は、原爆放射線の後影響を調べるために、ABCCで行なわれている長期観察の対象である大規模な固定集

Keywords: Salivary gland, neoplasia, malignancy, tumor

*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

**Surgeon, U.S. Public Health Service, Environmental Protection Agency, Office of Research and Monitoring Radiation Research, assigned to ABCC
米国公衆衛生局環境保護部調査研究・放射線監視技術開発部門所属医師, ABCCへ派遣

† Advisor to ABCC ABCC顧問

among a large, fixed population under long-term observation for delayed effects of A-bomb radiation at ABCC.

The purposes of the present report are to add further cases uncovered from a new source of information, and to reexamine previous conclusions¹ regarding atomic radiation and salivary gland neoplasia.

METHODS

The population under surveillance has been previously described.^{1,2} In brief, from a special A-bomb Survivors Census in 1950, survivors of the bomb who were located within 2000 m from the hypocenter were identified. From this same enumeration, age- and sex-matched distally exposed subjects, and another matched group who had moved into the cities after the bomb, were selected to make up the JNIIH-ABCC Life Span Study (LSS) sample extended. The number of subjects totalled about 109,000.

The basis for assigning to each LSS subject an estimated "air dose" in rad has been reported.^{3,4} The total radiation dose (T65D),⁵ as used in the present report, is made up of the simple sum of gamma and first collision neutron dose estimates. For analysis of the relation of atomic radiation to the occurrence of salivary gland tumors, a selected division of four dose groups, was used previously.¹ These were 1) those not in city (NIC) plus 0 rad; 2) 1-89 rad; 3) 90-299 rad; and 4) 300+ rad.

Since the intermediate dose categories may have been nonrandomly chosen, and since our interest is primarily in verifying the previously reported high dose effect, the second and third dose classifications will be combined into a 1-299 rad grouping. The prevalence of neoplasia within the highest dose group (300+ rad) is then tested for significant excess.

The sources of tumor information¹ included ABCC files, and cases accumulated by the Tumor Registries and University Medical Schools of Hiroshima and Nagasaki. Heretofore unknown cases were uncovered from a new source, the Research Institute for Nuclear Medicine and Biology of Hiroshima University. Each of these are in the LSS cohort and were diagnosed during the period at risk considered in this report, 1957-70.

Verification of tumors was made by the collaborat-

団中において1957年から1970年の期間に診断された22例の解析に基づくものであった。

今回の報告の目的は、新たな資料源から発見された症例を追加するとともに、原爆放射線と唾液腺新生物との関係に関する以前の結論¹を再検討することにある。

方 法

調査の対象集団については、別に詳細に報告されている。^{1,2}簡単に説明すれば、1950年に行なわれた原爆被害者の特別調査に基づいて、爆心地から2000m未満にいた原爆被害者が確認された。この同じ調査結果に基づいて、これらの近距離被害者と年齢および性別構成が一致するところの遠距離被害者と原爆後の入市とを選んで、予研-ABCC寿命調査対象拡大群を設定した。対象者の総数は約109,000人であった。

各寿命調査対象者にrad単位の推定「空気線量」を割り当てる規準については、別に報告している。^{3,4}本報告で用いた総放射線量(T65D)⁵は、ガンマー推定線量と一次衝突中性子推定線量との単純合計値である。前回の報告では、原爆放射線と唾液腺腫瘍の発生との関係の解析のために、四つの線量区分群が用いられた。¹すなわち、1) 市内にいなかった者および0 radの者、2) 1-89 radの者、3) 90-299 radの者、および4) 300 rad以上の者であった。

この中間の線量群の選定は無作為ではなかったかもしれないということとわれわれの興味が主として前回の報告で認められた高線量の影響を確認することにあるということのために、この第2および第3の線量群を合計して1-299 rad群とした。さらに、最高線量(300 rad以上)の群に新生物の有病率に有意な増加があるか否かを調べた。

腫瘍に関する情報源には、¹ ABCCの記録以外に、腫瘍登録および広島、長崎両大学医学部で集められた症例も含められた。新たな資料源として加えられた広島大学原爆放射能医学研究所から新症例が発見された。これらの各例は寿命調査対象群に属し、本報告の観察期間である1957-70年の期間に診断されたものである。

腫瘍の確認は、Foote および Frazell⁶ の分類に基づい

ing pathologists based on the classification of Foote and Frazell.⁶ Only cases in which histologic material permitted a definite diagnosis were used for statistical analysis.

RESULTS

Definite Cases

To the 22 cases previously reported,¹ 8 new tumors have been added (Table 1). Only one of the new cases was considered malignant and demonstrated well-formed glandular elements. The six cases designated mixed tumors clearly showed characteristics of a benign neoplasm. There were no distinguishing histologic aspects among tumors in irradiated subjects that differed from those in nonexposed persons.

It seems important (Sagan L: Letter to Editor. JAMA 220:728, 1 May 1972) to give available clinical details on the three high dose cases used in the present, and prior,¹ analyses.

て共同研究者として参加している病理医が行なった。組織材料によっての診断確実な例のみを統計学的解析に用いた。

結 果

診断確実例

前回に報告した22例¹に、新たに腫瘍8例が追加された(表1)。新症例のうち、腺様構造が十分に発達していて悪性とみなされたのは、わずか1例であった。混合型腫瘍として分類された6例は、明らかに良性新生物の特性を示した。被爆者の腫瘍には、非被爆者のそれとは異なるような特異的組織学的所見はみられなかった。

今回および前回¹の解析に用いた高線量群の3例について入手されている臨床的所見の詳細を示すことは、重要なことであると思われる(Sagan L: 編集長あて書簡. JAMA 220: 728, 1972年5月1日号)。

TABLE 1 SALIVARY GLAND TUMORS

表1 唾液腺腫瘍例

MF No. 基本名簿番号	T65 Dose T 65線量 (rad)	Sex 性	Age ATB* 原爆時年齢	Diagnosis 診断		Histologic Diagnosis 組織学的診断	Involved Gland 患部
				Age 年齢	Year 年度		
MEY	16	F 女	27	52	1970	Mixed Tumor 混合腫瘍	Parotid 耳下腺
MEY	45	F	3	25	1967	Mixed Tumor 混合腫瘍	Parotid 耳下腺
MEY	0	F	18	41	1968	Mixed Tumor 混合腫瘍	Parotid 耳下腺
MEY	0	F	29	49	1965	Mixed Tumor 混合腫瘍	Parotid 耳下腺
MEY	8	M 男	21	39	1962	Mixed Tumor 混合腫瘍	Submaxillary 下顎腺
MEY	NIC**	F	42	61	1964	Mixed Tumor 混合腫瘍	Submaxillary 下顎腺
EXT	72	M	43	67	1969	Papillary cystadenoma 乳頭状囊腺腫	Parotid 耳下腺
MEY	0	M	54	78	1969	Adenocarcinoma 腺癌	Parotid 耳下腺

*At time of bomb

**Not in city 市内にいなかった者

Case [redacted] (benign mixed tumor, estimated A-bomb dose 400 rad). This subject was 43 years old in 1966 when right parotidectomy was performed at the Hiroshima University Hospital. Pre-operative history and findings at operation were

症例番号 [redacted] (良性混合腫瘍, 推定原爆放射線量 400 rad)。この対象者は、1966年、43歳のときに広島大学病院で右耳下腺切除術を受けた。手術前の病歴および

not available. Histologic examination (in 1966 and again by the authors) of the surgical specimen revealed typical features of a benign mixed tumor of the parotid gland as well as normal glandular tissue. The subsequent course is unknown except that the patient remained alive during the period of this report.

Case [redacted] (mucoepidermoid carcinoma, estimated A-bomb dose 606 rad). In 1952, the ABCC clinical chart records a "slightly elevated lesion in the soft palate". In 1954 a "nontender, submucosal nodule at the back of the hard palate on the right" was noted. Local cauterization was performed in 1959 and in 1960 biopsy was followed, in 3 months, by surgical removal of the mass. Examination by the surgeon of the oral cavity and sinuses revealed no other abnormality. The "mass" measured 1.5 cm in diameter.

In 1960 and 2-year intervals through 1972 complete examination at ABCC, including chest roentgenography, showed no evidence of recurrent or metastatic tumor.

Case [redacted] (squamous cell carcinoma, estimated A-bomb dose 328 rad). During 1966, this male automotive assembly line worker noted right lower jaw pain and abnormal sensation in the posterior portion of the right side of the tongue. A mass was noted by an otolaryngologist. This was described as presenting in the recess under the tongue lateral to the right sublingual duct. The mucosa was described as "intact" and there was no evidence of other oral lesions or disease elsewhere. A chest film was normal. At operation May 1967, a firm, adherent tumor (size not described), was removed through a right submandibular procedure. The operation note indicates the surgeon considered the mass a "right submandibular salivary gland tumor". The lesion was a squamous cell carcinoma on histologic examination. A second operation was performed in June 1967 for removal of lymphatic tissue from the right anterior neck region. Two of nine lymphnodes showed squamous cell carcinoma which was histologically the same as the original tumor. Subsequent follow-up revealed no local recurrence or other oral lesion, but in July 1971 a mass in the right mid-lung was seen on chest X-ray. This was not present on the chest X-ray at the time of operation. It has not been examined histologically.

One additional unusual tumor occurred in our next highest dose group. Details on this were available in the ABCC clinical records.

手術時所見は入手されていない。外科標本の組織検査(1966年の検査および著者らの再検査)では、正常な腺様組織のほかに耳下腺良性混合腫瘍の典型的な特徴が認められた。この患者は、本報告書の観察期間は生存していたということ以外には、その後の経過は不明である。

症例番号 [redacted] (粘膜類表皮癌, 推定原爆放射線量 606 rad)。1952年のABCC臨床記録では、「軟口蓋部のやや隆起した病変」と記載されている。1954年には、「右側硬口蓋後方に無痛性粘膜下結節」が認められた。1959年に局所的焼灼が行なわれた。1960年に生検が行なわれ、その3か月後に腫瘍の外科的摘出が行なわれた。外科医は、口腔および副鼻腔部を検査したが、その他の異常は認められなかった。「腫瘍」は直径1.5cmであった。

1960年およびその後1972年までの2年ごとにABCCで胸部X線検査を含む完全な検診を行なったが、腫瘍の再発または転移は認められなかった。

症例番号 [redacted] (扁平上皮細胞癌, 推定原爆放射線量 328 rad)。1966年にこの自動車組立工は、右下顎部痛および舌の右後方の異常感覚をおぼえた。耳鼻咽喉科専門医の検診を受け、腫瘍が認められた。これは、右舌下管側方の舌下部の陥凹に認められたと記録されている。粘膜は「異常なし」と記録され、そのほかの口腔病変または他の部位の疾患の徴候はなかった。胸部X線検査の結果は正常であった。1967年5月に手術が行なわれ、右下顎部切開により硬固な癒着性腫瘍(大きさの記述はない)が除去された。手術記録には、外科医がその腫瘍を「右下顎部唾液腺腫瘍」と考えたことが示されている。組織検査で扁平上皮細胞癌が認められた。1967年6月に二度目の手術が行なわれ、右前顎部からリンパ組織が摘出された。リンパ節9個のうち2個は、最初の腫瘍と同様に組織学的に扁平上皮細胞癌であることが認められた。その後の経過観察では、局所的な再発またはその他の口腔病変は認められなかったが、1971年7月に胸部X線検査で右中肺野に腫瘍が認められた。これは手術時の胸部X線検査では認められなかったものである。その組織学的検査は行なわれていない。

上記以外に、低線量群の1例に珍しい腫瘍が認められた。この症例に関する詳細はABCC臨床記録にあった。

Case ■■■ (mucoepidermoid carcinoma, estimated A-bomb dose 91 rad). In 1955 the patient had noted a pea-sized nodule in his left preauricular area which slowly enlarged over the next 3 years. In December 1958, it was surgically removed, but no microscopic study of the excised tumor was performed. Over the next 16 months the patient noted a recurrent mass in the same area and hypesthesia of the left buccal region.

The patient was seen at ABCC in February 1960 with the chief complaint of a mass in the left side of his face. Examination revealed a 21-year-old Japanese male in generally good health. A reniform, nontender, irregular, firm mass was present in the left parotid area just in front of and below the left ear. No erythema of the overlying skin was noted. No lymphadenopathy was found. The tonsils were not enlarged nor was any tumor noted in the oral or nasal cavities. The left auditory canal and eardrum were unremarkable. Examination of the neck and thyroid showed no abnormality. A general physical examination including chest X-ray was unremarkable.

In May 1960, the left preauricular mass was extirpated. Microscopic examination showed the tumor to be a mucoepidermoid carcinoma. No metastatic foci were noted.

In February 1962, another recurrent firm mass was found in the left preauricular area which has been followed without biopsy over the next 10 years. In June 1966, X-ray examination of the mandible showed no evidence of bone destruction and to date there has been no evidence of metastases.

These cases, particularly the two with malignant growths who received heavy radiation exposure, each had submucosal lesions which were considered to be salivary gland neoplasms. No other abnormalities were found, while examination at the time of diagnosis or surgery, as well as follow-up observations, failed to reveal other primary tumors.

Other Screened Cases. During this and the prior study, a total of 17 additional cases with diagnoses of salivary gland tumor were screened. The major reasons for rejection from analyses of all 17 cases are given in Table 2a. Specific reasons for rejection were described for nine cases in our previous report; the eight other rejected cases are listed in Table 2b.

Relation to Atomic Radiation. The 8 new cases were considered together with the 22 cases previously reported for the same period (1957-70) in the

症例番号 ■■■ (粘膜類表皮癌, 推定原爆放射線量91 rad). 1955年に、患者は左耳前方にえんどう大の結節を認め、その後の3年間に徐々に増大した。1958年12月に、それは外科手術によって除去されたが、除去された腫瘍の顕微鏡検査は行なわれなかった。その後16か月間に同部位に腫瘍が再発し、左頬部に知覚減退が生じた。

ABCCで1960年2月に診察が行なわれ、主訴は左顔面の腫瘍であった。診察では、この21歳の日本人男子の健康状態は全般的に良好であることが認められた。左耳の前下方の左耳下腺領域に腎臓形の非圧痛性の硬固な不正形腫瘍が1個認められた。表面の皮膚発赤は認められなかった。リンパ節の肥大も認められなかった。扁桃の肥大はなく、口腔あるいは鼻腔に腫瘍は認められなかった。左耳道および鼓膜に著変はなく、頸部および甲状腺の検査でも異常は認められなかった。胸部X線検査を含む全身検査でも著変はなかった。

1960年5月、左耳前方の腫瘍が摘出された。顕微鏡検査で、その腫瘍が粘膜類表皮癌であることが認められた。転移病巣はなかった。

1962年2月、左耳前方に硬固な腫瘍の再発が認められ、その後10年間、生検は行なわれていないが経過観察が続けられた。1966年6月の下顎骨X線検査では、骨損壊の徴候はなく、今日まで転移の徴候も認められていない。

上記の各症例、特に悪性新生物のあった強度被曝者の2例では、粘膜下病変が認められ、それは唾液腺新生物であると考えられた。そのほかに異常はなく、診断時、手術時あるいはその後の経過観察ではそれ以外の原発性腫瘍は認められていない。

スクリーニングを行なったその他の症例 今回および前回の調査期間中に、このほかに唾液腺腫瘍の診断を受けていた症例合計17例のスクリーニングを行なった。この17例をすべて解析から除外したおもな理由は表2aに示した。前回の報告では、9例を除外した具体的な理由を説明した；残りの除外例8例を表2bに示した。

原爆放射線との関係 新症例8例と前回の報告でこの同一期間(1957-70年)にこの同一人口集団に認められた22例とを合計して検討を行なった。これにより症例は総数


TABLE 2 CASES REJECTED FROM ANALYSIS & ADDITIONAL SCREENED CASES IN LSS EXTENDED (REJECTED FOR ANALYSIS)

表2 解析から除外した例および寿命調査対象拡大群のスクリーニングにおける追加例で解析から除外した例

a. Cases Rejected 除外例

T65 Dose T 65線量群	No. of Cases 例数	Remarks 備考
NIC + 0 rad 市内にいなかった者 および 0 rad の者	7	Inadequate or unavailable material (4), metastatic tumor (1), other process (2) 材料が不適当な者または入手されていない者 (4 例), 転移性腫瘍 (1 例), その他の疾病過程 (2 例)
1 - 299	9	Unavailable material (6), metastatic tumor (3) 材料の入手されていない者 (6 例), 転移 性腫瘍 (3 例)
300 +	1	Other process (1) その他の疾病過程 (1 例)

b. Additional Screened Cases Rejected 除外した追加例

MF No. 基本名簿番号	T65 Dose T 65線量	Remarks 備考
	5 rad	Cancer in lymphnode; primary unknown リンパ腺の癌; 原発部位不明
	4	No slide 組織標本なし
	0	No slide 組織標本なし
	376	No slide 組織標本なし
	5	No slide 組織標本なし
	5	No slide 組織標本なし
	208	Cancer of thyroid 甲状腺癌
	17	No slide 組織標本なし

same population. This yielded a total of 30 cases and these are analyzed by exposure group (Table 3).

The number of cases in the high (300+ rad) radiation dose group was significantly ($P < .01$) greater than would be expected if the 30 tumors were distributed among the dose groups in proportion to the person-years at risk within the LSS. This relationship obtains $P < .01$ also for the nine malignant cases in the combined survey. The relative risks for total cases and malignant growths, based on the rate in the nonexposed (NIC + 0 rad) group are 9.35 and 21.8 respectively (Figure 1).

Further classification of tumors into benign or mixed tumor groups separately revealed no statistically significant relation to A-bomb radiation dose, so that the original tabulations¹ are not updated in the present report.

30例となり、被爆群別に解析した(表3)。

高線量群(300 rad以上)の例数は、この腫瘍30例が寿命調査集団における観察人一年に比例して各線量群間に分布していると仮定した場合の期待数よりも有意に($P < .01$)多かった。症例を合計した調査で認められた悪性腫瘍9例にも同様の関係が見られ、 $P < .01$ であった。非被爆群(市内にいなかった者および0 radの者)における率に基づいて計算した相対的危険率は、各病型の合計および悪性増殖に対してそれぞれ9.35および21.8であった(図1)。

腫瘍をさらに良性腫瘍群または混合腫瘍群に分類して別に検討した結果、原爆放射線量と統計学的に有意な関連は認められなかったため、今回の報告では、前回の報告例の集計表¹は更新されなかった。

FIGURE 1 SALIVARY GLAND TUMORS RELATIVE RISK BY A-BOMB EXPOSURE DOSE

図1 唾液腺腫瘍—原爆被曝線量別相対的危険率

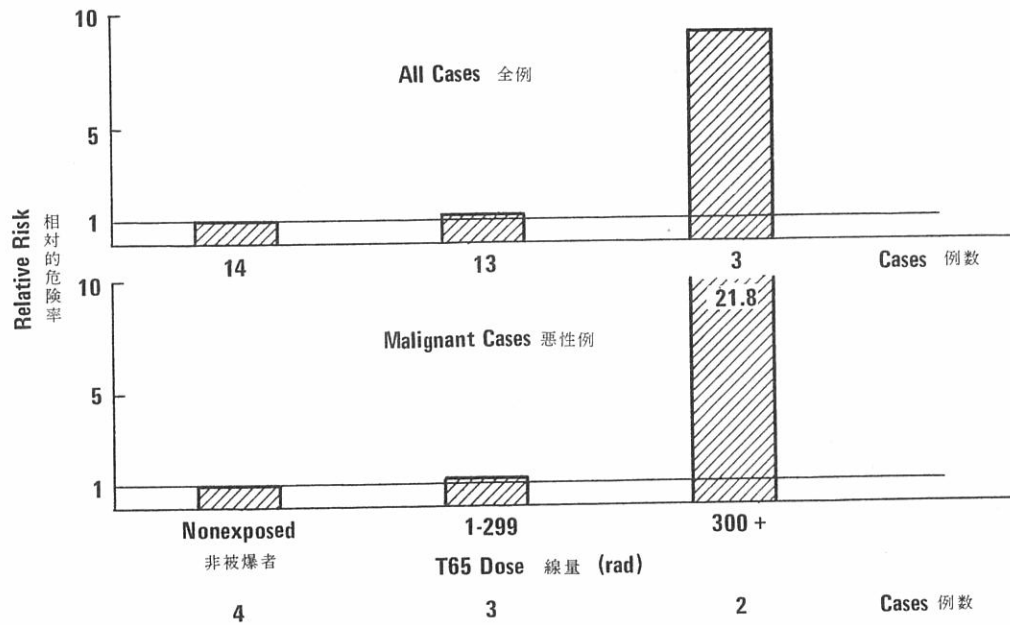


TABLE 3 SALIVARY GLAND TUMORS BY EXPOSURE GROUP

表3 唾液腺腫瘍：被爆群別

		T65 Dose T 65線量			Total 計
		NIC + 0	1-299	300+ rad	
Population 対象集団		57859	40457	1340	99656
Person-years 人-年		700552	487669.5	16171.5	1204393
All cases 全例					
Observed 観察数		14	13	3	30
Expected 期待数		17.45	12.15	.40	30.00
Relative risk 相対的危険率		1.00	1.33	9.35	
Malignant cases 悪性腫瘍例					
Observed 観察数		4	3	2	9
Expected 期待数		5.23	3.64	.12	9.00
Relative risk 相対的危険率		1.00	1.08	21.8	

Cases combined from Table 1 in this report and Table 2 in previous report.¹

本報告の表1および前回報告¹の表2の例を合計

TABLE 4 DISTRIBUTION OF 30 DEFINITE CASES OF SALIVARY GLAND TUMORS
BY AGE ATB AND T65 DOSE

表4 診断確実な唾液腺腫瘍30例の分布：年齢およびT 65線量別

T65 Dose T 65線量	Age ATB 原爆時年齢					
	<25		25 - 49		50 +	
	Observed 観察数	Expected* 期待数	Observed 観察数	Expected 期待数	Observed 観察数	Expected 期待数
300+ rad	2	.23	1	.14	0	.03
1-299	6	6.50	7	4.49	0	1.16
NIC + 0	6	9.15	3	6.63	5	1.66
Total 合計	14	15.88	11	11.26	5	2.85

*Based on LSS population under observation at ABCC.

ABCCで観察対象となっている寿命調査対象集団に基づく。

TABLE 5 CASES BY 5-YEAR INTERVAL

表5 5年期間別の症例数

Year 期間	T65 Dose 線量		Total 計
	NIC + 0	1 + rad	
1957-60	3	3	6
1961-65	8	6	14
1966-70	3	7	10
Total 合計	14	16	30

The number of observed definite cases according to age at the time of the bomb was compared with the expected number (based on LSS person-years at risk) for each dose group (Table 4). This new analysis does not confirm our previous¹ conclusion that younger persons were at significantly greater risk of developing radiation induced salivary gland tumors. This does not rule out this possibility, however. In addition, there is no significant difference between irradiated and nonirradiated cases in the mean interval between the year of the A-bomb and diagnosis. These intervals were 19.4 years and 17.4 years, respectively, for exposed and nonexposed.

The previous study¹ raised the possibility that new salivary gland tumor cases may have peaked during 1961-65, since only five cases were found during the next 5-year period. Our additional cases, however, weaken this conclusion (Table 5).

各線量群における原爆時年齢別の診断確実例の観察数と期待値(寿命調査の観察人一年に基づく計算)との比較を行なった(表4)。今回の新たな解析では、若年者の放射線誘発性唾液腺腫瘍発生の危険率が有意に高かったという前回の結論¹は確認されなかった。しかし、このことはその可能性を否定するものではない。その上、原爆時から診断時までの平均期間には、被爆例と非被爆例との間に有意な差はない。この期間は、被爆例および非被爆例ではそれぞれ19.4年および17.4年であった。

前回の調査¹では、唾液腺腫瘍の新症例の発生は、1961-65年の間が最高であったであろうという可能性が提示された。それは、その後の5年間にはわずか5例認められているにすぎなかったからである。しかし、今回の追加例によってこの結論は弱められた(表5)。

DISCUSSION

Reports of salivary gland tumors as complications of therapeutic irradiation⁷⁻¹¹ were ample justification to search for similar occurrences in atomic bomb survivors. An initial screening of cases within a fixed population of irradiated and control subjects yielded 22 cases of salivary gland tumor that showed a significant relationship to high doses of atomic radiation.¹ Although none of the additional eight cases reported here fall into the highest dose category, a significant radiation association is still found using the entire case material. This is present for all tumors combined and for malignant types only, but not for benign neoplasms only.

It is interesting to speculate that susceptibility to salivary gland tumor induction by atomic radiation may have been conditioned by wartime stresses, particularly nutritional. It has been suggested that the extremely high rate of salivary gland carcinoma in arctic Eskimos¹² may be ascribed, in part, to vitamin A deficiency.¹³

However, we have no data on specific nutritional deficiencies among A-bomb survivors. In addition occupational information concerning possible carcinogenic chemicals¹⁴ were not available. Alternatively, a latent oncogenic virus, activated by total-body irradiation, may have promoted the development of salivary gland tumors in humans, as reported in experiments in mice.¹⁵

In the cities of Hiroshima and Nagasaki, particularly the former, there are many institutions which treat tumor cases. Our initial survey obtained information on salivary gland cases from the largest pathology services and tumor registries. These sources of information provided an initial assessment of salivary gland tumors, although tumor registry reporting is known to be less complete in Hiroshima. Our supplemental cases, obtained from institutions in Hiroshima, provide a more realistic reflection of salivary gland tumors in the fixed population under study. These eight newer cases were more recently diagnosed (five were discovered during 1966-70), and were either not exposed or received relatively light doses of radiation.

Because of migration from the cities, the numbers of person-years at risk may be overestimated for all the dose groups. We do not have precise figures for the LSS population, but estimates have been made (Dr. Kazuko Fukushima, ABCC Department of Statistics) from the Adult Health Study figures.

考 察

唾液腺腫瘍が治療用放射線照射の合併症として発生すると報告⁷⁻¹¹されていることは、原爆被爆者にも同様の発生が認められるかどうかを探究する上に十分な根拠となった。被爆者および対照者からなる固定集団における症例についての最初のスクリーニングでは、唾液腺腫瘍が22例発見され、高線量の原爆放射線との間に有意な関連が認められた。¹ 今回の報告で認められた追加8例のうちには、高線量群に属するものはなかったけれども、全例を合計した資料を用いても、依然として放射線との有意関連が認められる。このことは各病型の合計および悪性型について認められるが、良性新生物には認められない。

原爆放射線による唾液腺腫瘍誘発に対する感受性が、戦時中のストレス、特に栄養状態によって条件付けられていたかもしれないという推測は興味がある。北極地域のエスキモー¹²に唾液腺癌が非常に高率に認められることは、部分的にはビタミンAの欠乏に起因することが示唆されている。¹³

しかし、原爆被爆者における具体的な栄養欠乏に関する資料は入手されていない。その上、発癌物質¹⁴に関する職業歴についての情報も得られていない。他方、マウスについての実験¹⁵において報告されているように、潜在的な腫瘍発生ウイルスが全身放射線照射によって活性化されて、人体における唾液腺腫瘍の発生を促進したことも考えられる。

広島・長崎の両市、特に前者では、腫瘍例の治療を行なう機関が多い。われわれの最初の調査では、唾液腺の症例に関する資料は、最も大きい病理検査設備および腫瘍登録から入手した。これらの資料源を通じて、唾液腺腫瘍に関する最初の評価ができたが、広島における腫瘍登録への報告が長崎ほどに完全なものではなかったことは知られている。広島各機関から今回得られた症例の追加によって、固定調査集団中の唾液腺腫瘍についてより確実な実態を知ることができる。これらの新症例8例は比較的最近に診断されたものであり(5例は1966-70年に発見されている)、いずれも非被爆者または比較的低線量を受けた者であった。

両市から市外への移住があるので、各線量群における観察人-年数は過大に推定されている可能性がある。寿命調査対象集団の移住率の正確な数値はないが、成人健康調査で求められた数値に基づいた推定は行なわれている(福島和子博士, ABCC 統計部)。それによれば、市内に

These indicate that the NIC sample migration rate is about 4% greater than the rates for exposed individuals. If the salivary gland tumor prevalence rates are adjusted for migration, there could be an increase in the NIC plus 0 rad group rate by approximately 2% more than the other dose group rates. Such adjustment does not alter our conclusions which were based on calculations without consideration of migration.

Since about 20% of the LSS population underwent regular clinical examination at ABCC, this subsample might yield a disproportionately larger number of cases than the nonexamined portion. Of the 30 cases reported here, 5 (16.7%) were in the clinic sample, while 2 (22%) of the 9 malignant cases were in this group. Thus, it appears that case detection was about the same among the clinically examined and nonexamined portions of the LSS population.

Confidence in designation of atomic radiation as a particular risk is supported not only by statistical evidence, but, more importantly, by other data in humans. The relative risk for development of salivary gland tumors following exposure to high doses of atomic radiation is about 9-fold that in nonexposed persons (and even greater for malignant cases), while Hempelmann et al⁸ report a risk about 8-fold greater in irradiated children compared with controls. In other reports,^{7, 9, 10} both the prevalence of salivary gland tumors and the estimated doses of radiation are, overall, similar to our findings. While the dose-response relationship seems to present as a smooth curve, we recognize that its precise shape is unknown and depends on arbitrary radiation categories selected as well as the number of cases discovered. The observed cases listed in the highest dose group (300+ rad) exceed expectations for the small group at risk (observed/expected is 3/0.4 for all cases and 2/0.12 for malignant cases), and this would still obtain whatever the regrouping of lesser exposed persons. The heavily exposed cases are, admittedly, very few in number, but are of the same magnitude reported in other population studies on radiation-induced salivary gland tumors.

We wish to reemphasize that we are aware of the need for caution in drawing conclusions from 30 cases, of which only 3 are in the highest dose group. However, these findings are based on screening of the only sources of information available to us. Since the majority of these cases could not be examined, only those with definite histologic evidence of neoplasia were analyzed for radiation effect.

いなかった群の移住率が被爆者群のそれよりも約4%高いことが示されている。唾液腺腫瘍の有病率を移住に対して補正すると、市内にいなかった者と0 radの者とで構成される群では、その他の線量群よりも増加の程度が約2%高い可能性がある。この種の補正は、移住を考慮しない計算に基づいて導かれたわれわれの結論を変えるものではない。

寿命調査対象者の約20%はABCCで定期的に臨床検診を受けているので、非受診者に比べて圧倒的に多数の症例がこれらの者の中から発見されるのではないと思われる。ここに報告した30例中5例(16.7%)がこの臨床検診群に属しており、また悪性型の9例中の2例(22%)はこの群にみられた。したがって寿命調査対象集団の受診群と非受診群との間で症例発見はほぼ同じであったと考えられる。

原爆放射線を特に危険因子とすることについての確信は、統計学的証拠によってのみならず、より重要なことには、ヒトにおけるその他の資料によっても裏付けされている。強度の原爆放射線照射後の唾液腺腫瘍の相対的発生危険率は、非被爆者の約9倍(悪性型の場合はそれ以上)であり、またHempelmannら⁸は放射線照射を受けた子供における発生危険率は対照群の約8倍であると報告している。その他の報告^{7, 9, 10}では、唾液腺腫瘍の有病率および放射線の推定線量は、総体的にわれわれの所見と近似したものである。線量-反応関係はなめらかな曲線であるように思われるが、その厳密な形状は不明であり、任意に選定される放射線区分および発見される症例数に左右されるものであることは確かである。高線量群(300 rad以上)に認められた観察例数は、この小さな観察対象群に発生するであろうと期待される症例数よりも多く(各病型を合計した場合の観察数/期待数は3/0.4、悪性型の場合は2/0.12である)、低線量群に対していかなる再区分を行なった場合にも、この関係に変わりはない。強度被曝者における放射線誘発性唾液腺腫瘍の症例は、確かに非常に少ないが、これは他の集団調査において報告されていると同程度である。

この30例のうち、高線量群に属しているのはわずか3例にすぎないのでこれに基づいて結論を出すには慎重を要することをあらためて強調したい。ただしこれらの所見は、われわれが利用しうる限られた資料源についてのスクリーニングに準拠したものである。これらの症例の大半について診察を行なうことができなかったのも、新生物の確実な組織学的証拠があるもののみを用いて、放射線の影響を調べた。

REFERENCES

参考文献

1. BELSKY JL, TACHIKAWA K, CIHAK RW, YAMAMOTO T: Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957 to 1970. JAMA 219:864-8, 1972
2. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: Studies of the mortality of A-bomb survivors; III Description of the sample and mortality, 1950-1960. Radiat Res 25:25-52, 1965
3. 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
4. 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
5. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose (T65D) estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
6. FOOTE FW Jr, FRAZELL EL: Tumors of the major salivary glands. In Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, 1954. Fasc 11, Sec 4
7. SAENGER EL, SILVERMAN FN, STERLING TD: Neoplasia following therapeutic radiation for benign conditions in childhood. Radiology 74:889-904, 1960
8. HEMPELMANN LH, PIFER JW, BURKE GJ: 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
9. HAZEN RW, PIFER JW, TOYOOKA ET: Neoplasms following irradiation of the head. Cancer Res 26:305-11, 1966
10. JANOWER ML, MIETTINEN OS: Neoplasms after childhood irradiation of the thymus gland. JAMA 215:753-6, 1971
11. JU DMC: Salivary gland tumors occurring after radiation of the head and neck area. Am J Surg 116:518-23, 1968
12. WALLACE AC, MACDOUGALL JT, HILDES JA, LEDERMON JM: Salivary gland tumors in Canadian eskimos. Cancer 16:1338-53, 1963
13. ROWE NH, GRAMMER FC, WATSON FR, NICKERSON NH: A study of environmental influence upon salivary gland neoplasia in rats. Cancer 26:436-44, 1970
14. MANCUSO TF, BRENNAN MJ: Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. J Occup Med 12:333-41, 1970
15. GROSS L: Oncogenic viruses. 2nd Ed. London, Pergamon Press, 1970. pp 672-5