

**MALIGNANT BREAST TUMORS AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1950-74**

原爆被爆者の悪性乳房腫瘍  
広島・長崎，1950 - 74年

MASAYOSHI TOKUNAGA, M.D. 徳永正義

JAMES E. NORMAN, JR., PH.D.

MASAHIDE ASANO, M.D. 浅野正英

SHOJI TOKUOKA, M.D. 徳岡昭治

HARUO EZAKI, M.D. 江崎治夫

ISSEI NISHIMORI, M.D. 西森一正

YASUKUNI TSUJI, M.D. 辻泰邦



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION

財団法人放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization

日米共同研究機関

## ACKNOWLEDGMENT

### 謝 辞

The initial planning and organization of this study was stimulated by Dr. Arthur Steer and Dr. Gilbert W. Beebe. In developing the methodology for this study, the advice and consultation of Dr. Takeshi Hirayama of the National Cancer Center, Dr. Kenjiro Yokoro of the Hiroshima University Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, and Dr. Henry J. Norris of the U.S. Armed Forces Institute of Pathology are gratefully acknowledged. The diagnostic data were made available by the Tumor Registries of the Hiroshima and Nagasaki City Medical Associations, and by the Tissue Registries of the Hiroshima Prefectural Medical Association and the Nagasaki City Medical Association. Sincere appreciation is due to these organizations as well as to the institutions that participated in the Tumor and Tissue Registry programs. The interest and encouragement of Dr. Charles L. Odoroff, Dr. Charles E. Land, and Dr. Gilbert W. Beebe during the analysis are gratefully acknowledged. The editorial assistance of Mr. Geoffrey Day and the typing of the manuscript through all drafts by Miss Michiko Takagi and Mrs. Akiko Tamagawa are much appreciated.

本調査の最初の計画および構成には、Dr. Arthur Steer および Dr. Gilbert W. Beebe の激励が大きく寄与したものである。本調査の企画および研究方法の面で助言ならびに指導を頂いた国立がんセンター平山 雄博士、広島大学原爆放射能医学研究所横路謙次郎教授、ならびに米軍病理学研究所 Dr. Henry J. Norris に深甚の謝意を表す。診断資料は広島・長崎両市医師会の腫瘍登録、ならびに広島県医師会および長崎市医師会の組織登録から入手した。これらの機関、ならびに腫瘍登録・組織登録事業に参加された諸施設に対し深甚の謝意を表す。また、資料の解析にあたって強い関心を寄せ、激励下さった Dr. Charles L. Odoroff, Dr. Charles E. Land, および Dr. Gilbert W. Beebe, さらに編集の面で協力下さった Mr. Geoffrey Day, 原稿のタイプを担当された高木迪子, 玉川晶子の両氏にも厚くお礼を述べたい。

A paper based on this report was submitted to:

本報告に基づく論文は下記の医学雑誌に提出された。

The Journal of the National Cancer Institute

### RERF TECHNICAL REPORT SERIES

#### 放影研業績報告書集

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

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

---

*The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.*

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

**MALIGNANT BREAST TUMORS AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS  
 HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1950-74**

 原爆被爆者の悪性乳房腫瘍  
 広島・長崎, 1950-74年

 MASAYOSHI TOKUNAGA M.D. (徳永正義)<sup>1,5</sup>; JAMES E. NORMAN, JR., PH.D.<sup>2</sup>;  
 MASAHIDE ASANO, M.D. (浅野正英)<sup>1</sup>; SHOJI TOKUOKA, M.D. (徳岡昭治)<sup>3</sup>;  
 HARUO EZAKI, M.D. (江崎治夫)<sup>3</sup>; ISSEI NISHIMORI, M.D. (西森一正)<sup>4</sup>;  
 YASUKUNI TSUJI, M.D. (辻泰邦)<sup>4</sup>
*RERF Departments of Pathology<sup>1</sup> and Epidemiology and Statistics<sup>2</sup>; Hiroshima  
 University School of Medicine<sup>3</sup>; Nagasaki University School of Medicine<sup>4</sup>;  
 Kagoshima University School of Medicine<sup>5</sup>*

 放影研病理部<sup>1</sup> および疫学統計部<sup>2</sup>; 広島大学医学部<sup>3</sup>; 長崎大学医学部<sup>4</sup>; 鹿児島大学医学部<sup>5</sup>
**SUMMARY**

For the period 1950-74, 360 cases of malignant breast tumors have been identified among the 63,000 females of the RERF extended Life Span Study sample. Two-thirds of these cases were classified as 'definite' breast cancer based on microscopic review of slides by the senior author and others.

The number of cases of breast cancer produced by ionizing radiation appears to be a linear function of radiation dose for tissue doses below 200 rad. For women under age 40 at the time of the bomb (ATB), the excess risk is estimated to be 4 cases per million women exposed per year per rad. Women irradiated in their forties show no dose effect. Exposure beyond 50 years of age may induce carcinomas at the same rate as for younger women. The greatest risk (5.5), relative to the 0 rad group occurred among the women aged 10-19 ATB who received at least 100 rad. The greatest absolute risks were experienced by women aged 30-39 ATB who received at least 200 rad: 1,892 cases per million women per year. Women 40 or older ATB who received at least 100 rad have produced no new cases since 1961. The last case among women 30-39 ATB occurred in 1970. Incidence among women under 30 at exposure is still increasing. Among all women

**要約**

1950-74年の期間に、放影研拡大寿命調査集団における女性63,000人中、360例の乳癌症例が確認された。これらの症例の約2/3は、筆頭著者らが病理組織標本の顕微鏡的再検査に基づいて診断「確実な」乳癌として分類したものである。

電離放射線量と乳癌症例数との関係は、200 rad 未満の組織線量群については放射線量の増加に伴い線形関数を示すようである。原爆時40歳未満の女性について、乳癌発生危険率の増加は1 radあたり年間女性100万人あたり4例と推定される。40歳代で被爆した女性では、線量の影響は認められないが、50歳以上で被爆した者では若年で被爆した女性と同率で癌が誘発されるようである。0 rad 群に比べて最大の危険度(5.5)は、原爆時年齢10-19歳で少なくとも100 rad を受けている女性に認められた。絶対危険度の最大値は、原爆時30-39歳の女性で少なくとも200 rad を受けている者に認められた。これは年間女性100万人あたり1,892例である。原爆時40歳以上の女性で少なくとも100 rad を受けている者には、1961年以後新たに症例は認められていない。原爆時30-39歳の女性において最後の症例は1970年に認められた。被爆時30歳未満であった女性における

who received at least 10 rad, the women exposed before age 20 will experience the highest rates of breast cancer throughout their lifetimes. The data suggest but do not confirm that irradiation prior to menarche confers a greater risk than when exposure follows this event. Radiation does not appear to reduce the latent period for the development of breast cancer, but only increases the incidence. The minimal latent period may be as long as 15-19 years. The distribution of histological types of malignancies does not vary significantly with radiation dose. A very limited amount of data on: 1) radiation dose and age ATB, and 2) other established risk factors for breast cancer (parity, age at marriage, number of live births, age at first birth, ages at menarche and menopause, and amount of breast feeding) does not indicate that the above findings have been biased by a significant interaction between 1) and 2).

### INTRODUCTION

The carcinogenic effect of ionizing radiation on female breast tissue has been well documented, from earlier studies of atomic bomb survivors, from follow-up studies of women given X-ray treatment for acute postpartum mastitis, and from those exposed to repeated fluoroscopic examinations during pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis.<sup>1-6</sup> Boice and Monson<sup>7</sup> provide an extensive and thorough review of the subject. McGregor et al<sup>3</sup> reported the effect as a function of dose, age at exposure, type of radiation (neutron vs gamma), and time elapsed after exposure. Their study was based on 231 cases of breast cancer among 63,000 female A-bomb survivors and controls in Hiroshima and Nagasaki during 1950-69. An identifiable effect was found within 10 years of exposure but no variation with dose was detected for the interval from October 1950 to diagnosis, nor was there evidence of an earlier development of breast cancer as a result of radiation exposure. Significantly, women aged 10-19 ATB in the high and medium dose ranges were observed to have the highest absolute and relative risk, which suggests that breast tissue of women in this decade of life may be at maximum sensitivity to the carcinogenic effect of ionizing radiation. The response curves for the two cities seem to indicate that neutron and gamma radiation are approximately equivalent in carcinogenic effect on breast tissue and that this effect is consistent with a linear model.

発生率は、依然として上昇中である。少なくとも 10 rad を受けた女性全員のうち、20歳未満で被曝した者は、全年齢を通じて最高の乳癌発生率を示すことになる。得られた資料によれば、初潮以前の被曝は、初潮以後の被曝よりも高い危険度をもたらすことが示唆されるが、確認はできない。放射線は乳癌発現の潜伏期間を短縮するのではなく、ただ発生率を増加させるように思われる。潜伏期間は少なくとも 15-19年であると考えられる。悪性腫瘍の組織型の分布には、放射線量による有意差はない。1)放射線量および原爆時年齢、ならびに 2)その他に確認されている乳癌の危険因子(出産経歴、結婚時年齢、生産回数、初産時年齢、初潮時および閉経時年齢、ならびに授乳量)に関する資料の量は、ごく限られたものであったが、それによつては、上記の所見に 1)と 2)の間の有意な相互作用による偏りは認められない。

### 緒言

電離放射線が女性の乳房組織に及ぼす発癌効果については、従来の原爆被曝者に関する調査、分娩後の急性乳腺炎で X 線治療を受けた女性の追跡調査、ならびに肺結核の気胸治療中に透視検査を繰り返し受けた者に関する調査によつて、十分立証されている。<sup>1-6</sup> Boice および Monson<sup>7</sup> は、本題に関する広範かつ徹底的な検討の結果をまとめた。McGregor<sup>3</sup> は乳癌誘発効果を線量、被曝時年齢、放射線の種類(中性子対ガンマー線)、および被曝後の経過期間の関数として報告した。彼らの調査は、1950-69年の期間における広島・長崎の原爆被曝女性とその対照者 63,000 人中の乳癌 231 例に基づくものであった。被曝後 10 年以内ではその影響が確認されたが、1950 年 10 月から診断時までの期間には、線量に伴う変化も、放射線被曝の結果としての乳癌の早期発現の徴候も認められなかった。原爆時 10-19 歳で高線量および中等度の線量を受けた女性には最大の絶対的および相対的危険度が有意に認められたが、これはこの 10 歳代の女性の乳房組織は電離放射線の発癌効果に最も感受性が強いことを示唆する。両市の反応曲線は、中性子もガンマー線も乳房組織に及ぼす発癌効果の大きさはほぼ同じであり、また、この影響は線形モデルと一致することを示すように思われる。

The present study is the third in a series beginning with Wanebo et al.<sup>1</sup> and followed by McGregor et al.<sup>3</sup> The 360 cases reported here represent an independent ascertainment and review of case material excluding 11 of the cases reported by McGregor and an additional 140 cases, 40 of which are known to have occurred during 1950-69. The additional 5 years of observation have increased the total number of cases sufficiently to strengthen the earlier findings of McGregor et al with regard to linearity of response and influence of early exposure. It also provides improved life-table estimates of cumulative risk by age at exposure and radiation dose category, affords a tentative evaluation of the relative risk of exposure in relation to average age at menarche and average age at menopause in Japan, and makes possible a test of the independence of minimal latent period and radiation dose.

#### MATERIALS AND METHODS

This study of 63,300 women in the RERF extended Life Span Study (LSS) sample includes all women within 2500 m from the hypocenter in both Hiroshima and Nagasaki, 15,400 women who migrated or returned to these cities after August 1945, and an age-matched sample of those between 2500 and 10,000 m from the hypocenter. A more detailed description of the LSS sample is given by Beebe et al.<sup>8</sup> A total of 360 women diagnosed with malignant carcinoma of the breast was identified for the period 1 October 1950 to 31 December 1974 (291 in Hiroshima and 69 in Nagasaki).

The ascertainment of case material was a broad and thorough effort which included a recanvassing of community institutions in both cities as well as a review of records at RERF. Material was collected by the senior author from the series of indexed cases in the RERF autopsy program, the RERF collection of surgical specimens, the Tissue and Tumor Registries of each city, the records of the medical schools of Hiroshima and Nagasaki Universities, and other hospitals in both cities. The Japanese system of family registration (Koseki) enables RERF to conduct a systematic mortality follow-up on all members of the LSS sample. All death certificates during 1950-74 with breast cancer listed as either the underlying cause, a complication, or a contributing condition were included in the initial ascertainment. Each identified case was then checked against the

本調査は、Wanebo ら<sup>1</sup>が開始し、McGregor ら<sup>3</sup>が引き継いだ一連の調査の第3番目のものである。本報告に提示した360例はMcGregorが報告した症例中11例を除いた例、およびその他の140例(その中に1950-69年に40例の発生が認められている)を独自に確認検討したものである。その後の5年間の観察によって、総症例数は増加し、反応の線形および若年時被爆の影響に関するMcGregorらの以前の所見は十分に補強された。また、本研究によって被爆時年齢および放射線量別の生命表による累積危険度推定値が改善され、被爆の相対的危険度の暫定的評価と日本における平均初潮時年齢および平均閉経時年齢との関係も得られるとともに、最小潜伏期間および放射線量の独立性検定も可能になる。

#### 材料および方法

放影研の拡大寿命調査集団中の女性63,300人に関する本調査は、広島・長崎両市の爆心地から2500m未満における女性の全員、1945年8月以後に両市へ転入、または帰ってきた女性15,400人、ならびに爆心地から2500-10,000mの距離にいたもので、前記群と年齢構成が一致する集団を対象にしたものである。寿命調査集団については、Beebe ら<sup>8</sup>による詳細な記述がある。1950年10月1日から1974年12月31日までの期間に乳癌と診断されている女性合計360例が確認された(広島291例、長崎69例)。

症例の確認は、両市における地元医療機関の再調査ならびに放影研における記録の検討など、広範かつ徹底的な努力によるものであった。資料は、筆頭著者が、放影研剖検プログラムにおける一連の指標例、放影研が収集した外科標本、両市の組織登録および腫瘍登録、広島大学および長崎大学各医学部の記録、ならびに両市のその他の病院から収集した。放影研では、戸籍を利用して寿命調査集団の全員に関する系統的な死亡追跡調査を行うことができる。最初の確認では、1950-74年の期間における死亡診断書のうち、原死因、合併症、または副因として乳癌を記載しているものを含めた。次いで、各確認例を放影研・



RERF Master File of LSS members. Clinical and pathological data, including histological sections, were sought for all cases so verified and, when available, tumor size, location, metastasis, extent of the primary tumor, history of other benign breast disease, malignancy of other organs, method of therapy, and marital and childbearing history were recorded. Each case was assigned a diagnostic certainty rating on a 1-4 scale as follows: 1) death certificate diagnosis only, 2) clinical diagnosis only, 3) diagnosis of malignancy made by another pathologist on the basis of histologic material no longer available to the principal investigators (probable), and 4) diagnosis of malignancy based on microscopic review by the principal investigators (definite). Of the 360 cases, 232 (64%) were Grade 4, 72 (20%) were Grade 3, 30 (9%) were Grade 2, and 26 (7%) were Grade 1. Histologic data included the diagnosed type of malignancy (AFIP\* and Japan Breast Cancer Research Society classification system), the histologic grade of the primary tumor (tubule formation, nuclear morphology, mitotic figures), and the extent of lymphocytic infiltration, fibrosis, and necrosis.

Some information on other reported risk factors (age at marriage, age at first birth, age at menarche, and amount of breast feeding) is available for this series from two sources: 1) data collected in past mail surveys of the A-bomb survivors, and 2) data recorded from hospital or clinic records at the time of case ascertainment. The joint effect of these factors and radiation on the risk of cancer of the breast is described in Appendix 1.

Results reported here have been expressed generally in terms of radiation dose to breast tissue as estimated from factors provided by the Oak Ridge National Laboratory.<sup>9</sup> These estimates are the sum of two components: 1) the neutron dose, estimated as 55% of the T65 neutron dose (tissue kerma\*\* in air), and 2) the gamma dose, estimated as 80% of the T65 gamma component plus 5% of the T65 neutron dose.<sup>10</sup> The estimated radiation dose is available for all but 9 of the 288 cases in city ATB.

寿命調査対象者の基本名簿と照合した。このようにして確認された全例について、臨床および病理学的資料を求め、また入手された場合は、腫瘍の大きさ、位置、転移、原発腫瘍の範囲、その他の良性乳房疾患の病歴、その他の臓器の悪性腫瘍、治療方法、ならびに結婚歴および分娩歴を記録した。各症例を次のように1-4等級の診断確実度で分類した。1) 死亡診断書のみによる診断、2) 臨床診断のみ、3) 筆頭研究者による再調査はできなかったが、ほかの病理学者が下した乳癌の診断(診断ほぼ確実)、および4) 筆頭研究者らが顕微鏡的再検査に基づいて下した乳癌の診断(診断確実)。360例のうち、232例(64%)は等級4、72例(20%)は等級3、30例(9%)は等級2、および26例(7%)は等級1であった。組織学的資料は、診断された悪性腫瘍の種類(AFIP\*および日本乳癌研究会の分類方法)、原発腫瘍の組織学的悪性度(管腔形成、核の形態、分裂像)、ならびにリンパ球浸潤、線維症、および壊死の程度である。

これらの症例について、次の二つの出所から、報告されている危険因子(結婚時年齢、初産時年齢、初潮時年齢、および授乳量)についての資料を若干入手している。1) 過去に原爆被爆者に関する郵便調査によって収集された資料、2) 症例確認の際に病医院の記録に基づいて転載された資料。これらの因子および放射線が乳癌危険度に及ぼす共同の影響については、付録1で述べる。

本報告で述べる結果は、おおむね Oak Ridge National Laboratory から提供された因子から推定した乳房組織の放射線量に基づいて示した。<sup>9</sup> これらの推定値は、次の二つの合計である。すなわち、1) T65中性子線量(kerma\*\*線量)の55%を占めると推定された中性子線量、および2) T65ガンマー線の80%とT65中性子線量の5%との合計として推定されたガンマー線量。<sup>10</sup> 原爆時市内にいた288例中の9例を除く全員について、推定放射線量が入手されている。

\*Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 米国 Washington, D.C. 米軍病理学研究所

\*\*Kerma is defined as the kinetic energy of ionizing radiation released in material and is measured in rad, a unit defined as 100 ergs per gram of matter.

"Kerma"は、物質内に放出された電離放射線の運動エネルギーと定義され、これは物質1gあたり100 ergsと定義する単位であるradで計測される。

In order to insure that case ascertainment was unbiased with respect to exposure, breast cancer fatalities have been compared with living cases in relation to radiation dose, city, and calendar year period of diagnosis or death. A check was also made of the variation of diagnostic certainty with age at exposure, radiation dose, and time of diagnosis. The results of these preliminary analyses, all of which were negative, are presented in Appendix 2.

The BEIR and UNSCEAR reports<sup>11,12</sup> as well as that of McGregor et al<sup>3</sup> express risks for radiation induced breast cancer in terms of the estimated number of cases per million person-years per rad ( $10^6$  PYR) dose. This approach involves two assumptions: 1) the method of estimating incidence rates by computing the ratio of cases to the corresponding number of person years at risk is free of any serious bias which might arise from competing risks represented by mortality from other causes, and 2) a linear relationship exists between the average radiation dose received by any given age cohort of women and the subsequent incidence rate of breast cancer among its members. The first assumption is correct in that it leads to an unbiased estimate of the probability of breast cancer per unit of time in a mathematical model that includes death from all causes as a competing risk, provided that the Poisson distribution is a valid description of the number of cases of breast cancer which occur per unit of time per million women.<sup>13</sup> The second assumption is an important issue addressed in this study. Since the findings support a linear dose response relationship at exposures below 200 rad, for each city, and for each age ATB cohort, most of the age-specific results are presented as cases per  $10^6$  PYR.

A natural question arising from these data is whether there is a reasonably simple relationship between breast cancer rates over a 24-year period, age at exposure, and amount of radiation received. If so, this is an important finding. If not, the particular manner in which the observations depart from those predicted by a model which assumes this relationship may still yield valuable insight concerning radiation carcinogenesis as a function of these two factors. For this reason, a set of 'fitted' values obtained using a log-linear model is included. The details of the method used are described by Bishop et al,<sup>14</sup> and briefly summarized in Appendix 3.

症例確認が、被爆による偏りが無いことを保証するために、放射線量、都市、および診断または死亡の暦年について、乳癌死亡例と生存例との比較を行った。さらに、被爆時年齢、放射線量、および診断年月日に伴う診断確実度の差についても検定した。これらの予備解析の結果はすべて否定的であったが、これを付録2に示した。

BEIR および UNSCEAR 報告<sup>11,12</sup> ならびに McGregor ら<sup>3</sup> の報告では、100 万人年 rad ( $10^6$  PYR) あたりの推定例数によって、放射線誘発乳癌の危険度を示している。この方法では次の二つの仮定が用いられる: 1) 症例と、それに対応する観察年数との比率を計算して発生率を推定する方法では、その他の死因による死亡率で示される競合危険によって生じる重大な偏りが無いこと。2) 女性の特定の年齢コホートが受けた平均放射線量と、その後その群の乳癌発生率との間には、線形の関係が存在すること。Poisson 分布が、女性 100 万人あたり単位時間に発生する乳癌例数を有効に記述する場合、第 1 の仮定は正しい。すなわちそれが、競合危険としての全死因による死亡を含む数学的モデルにおいて単位時間あたりに発生する乳癌の確率の偏りのない推定値を導くのである。<sup>13</sup> 第 2 の仮定は、本調査で検討した重要な問題である。所見では、両市ともに、また各原爆時年齢コホートともに、被曝線量 200 rad 未満において、線量反応関係は線形であることを支持しているの、年齢別結果のほとんどは、100 万人年 rad あたりの例数として示した。

これらの資料から自然に出てくる問題は、24年間に於ける乳癌発生率、被爆時年齢、被曝放射線量の間には納得のゆく単純な関係があるか否かということである。もしあるとすれば、これは重要な所見である。もしない場合でも、この関係を想定するモデルによって予想された値と観察値とが異なってくる独特な異なり方が、これら 2 因子の関数としての放射線発癌について貴重な知見を与えるかもしれない。このため、対数線形モデルによって得た 1 組の「当てはめ」値をも含めた。ここに用いた方法の詳細については、Bishop ら<sup>14</sup> が記述しているが、付録 3 でもその概要を示した。

## RESULTS

## Age at Exposure, Radiation Dose, Age at Risk, and Calendar Time

The distribution of cases by age ATB and radiation dose to the breast for the combined cities is shown in Table 1, along with the number of women alive at the start of follow-up, person-years at risk, and estimated rates for the entire period (1 October 1950 - 31 December 1974). In addition, the fitted value for cases in each cell, obtained from a log-linear model described in Appendix 3, are included. For fixed age, this model essentially assumes that the logarithm of the probability of breast cancer during the study period is a linear function of radiation dose.

Among women under 10 years ATB, the oldest would be 38 at the end of the follow-up period, just entering the age of significant risk for breast cancer for Japanese women. The five cases among the women of this age cohort do not yet produce a significant dose response. The radiation effect is clearly present for the age ATB groups 10-19, 20-29, and 30-39. Significance tests of those exposed to 100+ rad vs those under 10 rad produce P values less than .05. Women in their forties ATB who received more than 50 rad to the breast show a peculiar deficit. Only two cases were found, where, according to the fitted estimates, 9.8 were expected. This discrepancy has a P value of .003 for a Poisson distribution with a mean of 9.8, a value not sufficiently small to disregard chance when testing a hypothesis formulated a posteriori.<sup>15</sup>

Nevertheless, this discrepancy between observed and expected cases emphasizes the value of using a fitted model to attempt a more parsimonious description of the data. Examination of the sign (+ or -) and magnitude of the residuals, or differences between observed and expected cases, often proves more valuable than simply observing whether or not the proposed model fits the observations. In this instance, by inspection of the single degree of freedom chi-square values for each cell, the three largest residuals are found to occur in the 40-49 age ATB group. The chi-squares are 3.14 for the 200+ rad group, 2.02 for the 100-199 rad group, and 2.31 for the not-in-city ATB (NIC) group. Consequently, our model fails to describe adequately the incidence of breast cancer as a function of age at exposure and radiation dose only for women aged 40-49 ATB. For women 50 or older ATB, the radiation effect is apparently operating, since those

## 結果

被爆時年齢、放射線量、診断時年齢、および暦年表1では、両市合計の原爆時年齢別および乳房被曝線量別の症例分布、ならびに経過観察開始時の生存女性数、観察人年数、および全期間(1950年10月1日-1974年12月31日)における推定率を示した。さらに、付録3で述べた対数線形モデルによって求めた各箱内の症例の当てはめ値をも示した。このモデルでは、一定の年齢に対して調査期間中の乳癌の確率の対数は放射線量の線形関数であることを仮定するものである。

原爆時10歳未満であった女性のうち、最年長の者はこの経過観察期間の終りで38歳となり、ちょうど日本人女性にとって乳癌の危険度の高い年齢に達したところであった。この年齢コホートに属する5人の女性は、まだ有意な線量反応を示さない。放射線の影響は、原爆時年齢10-19歳、20-29歳、30-39歳の各群に明らかに認められる。100 rad以上に被曝した者と10 rad未満に被曝した者との有意性検定では、P値は.05より小さい。原爆時40歳代の女性で乳房の被曝線量が50 rad以上であった者には、不思議な不足が認められる。当てはめ推定値によって期待された値が9.8であったのに対して、わずか2例しか認められなかった。この差においてはPoisson分布に対するP値は.003で、平均値は9.8であり、この値は、帰納的に設けた仮説の検定を行う場合に偶然を無視できるほど十分に小さいものではない。<sup>15</sup>

それにもかかわらず、観察例数と期待例数との間のこのような差は、資料を簡略に記述しようとした場合、当てはめモデルを用いることの価値を力説するものである。記号(+または-)および残差の大きさ、すなわち観察例数と期待例数との差を調べることは、使用予定のモデルが観察値に当てはまるか否かを単純に観察するより価値のあることがしばしばある。この場合、各箱における自由度1の $\chi^2$ 値を調べると原爆時40-49歳群に三つの最大の残差が認められる。 $\chi^2$ 値は、200+ rad群では3.14、100-199 rad群では2.02、市内にいなかった群では2.31である。したがって、我々のモデルは、原爆時40-49歳であった女性群のみについては、被爆時年齢および放射線量の関数としての乳癌発生率を適切に記述することができない。原爆時50歳以上の女性の場合は、推定



TABLE 1 CASES, PERSON-YEARS AT RISK, WOMEN ALIVE 1 OCTOBER 1950, INCIDENCE RATE, RELATIVE RISK, &amp; FITTED VALUE BY AGE ATB &amp; ESTIMATED TISSUE DOSE, CITIES COMBINED

表1 症例数, 観察人年, 1950年10月1日現在生存の女性例数, 発生率, 相対危険度, および当てはめ値; 原爆時年齢および推定組織線量別, 両市合計

Age ATB	Class	Breast Tissue Dose in Rad								Total
		NIC	0	1-9	10-49	50-99	100-199	200+	Unk.	
0-9	Cases	1	2	1	0	1	0	0	0	5
	PY	58053	92913	41941	31957	6642	4292	3145	3483	242426
	Persons	2513	3859	1749	1334	278	179	134	144	10190
	Rate	17	22	24	0	151	0	0	0	21
	RR	0.8	1.0	1.1	-	6.9	-	-	-	
	Y	1.08	1.78	0.80	0.69	0.18	0.24	0.23		
10-19	Cases	14	17	8	11	7	8	9	5	79
	PY	72863	107879	48592	35258	12161	12221	7358	12643	308975
	Persons	3229	4563	2057	1485	511	518	316	536	13215
	Rate	192	158	165	312	576	655	1223	396	256
	RR	1.2	1.0	1.0	2.0	3.6	4.2	7.7	2.5	
	Y	15.08	22.90	10.27	8.50	3.75	7.57	5.94		
20-29	Cases	16	28	11	10	5	6	6	4	86
	PY	62947	91817	41629	30548	9378	7292	5892	6813	256316
	Persons	2802	3908	1779	1301	401	312	258	292	11053
	Rate	254	305	264	372	533	823	1018	587	336
	RR	1.2	1.0	0.9	1.1	1.8	2.7	3.3	1.9	
	Y	17.55	26.27	11.85	9.93	3.90	6.09	6.41		
30-39	Cases	17	32	13	8	1	6	6	0	83
	PY	56414	87868	37659	32371	7372	4352	3171	2696	231903
	Persons	2638	3833	1662	1416	324	194	144	130	10341
	Rate	301	364	345	247	136	1379	1892	0	358
	RR	0.8	1.0	1.0	0.7	0.4	3.8	5.2	-	
	Y	18.07	28.88	12.32	12.08	3.52	4.17	3.96		
40-49	Cases	17	21	12	10	1	1	0	0	62
	PY	41354	75440	32219	27198	6746	4402	2830	2046	192235
	Persons	2106	3534	1531	1294	313	208	134	109	9229
	Rate	411	278	372	368	148	227	0	0	322
	RR	1.5	1.0	1.3	1.3	0.5	0.8	-	-	
	Y	11.78	22.05	9.37	9.03	2.87	3.75	3.14		
50+	Cases	7	19	7	8	1	3	0	0	45
	PY	27585	54605	23674	19000	3903	2382	1112	1250	133511
	Persons	2088	3651	1593	1266	279	160	84	114	9235
	Rate	254	348	296	421	256	1259	0	0	337
	RR	0.7	1.0	0.8	1.2	0.7	3.6	-	-	
	Y	8.43	17.13	7.39	6.77	1.78	2.18	1.32		
Total	Cases	72	119	52	47	16	24	21	9	360
	PY	319216	510522	225714	176332	46202	34941	23508	28931	1365366
	Persons	15376	23348	10371	8096	2106	1571	1070	1325	63263
	Rate	226	233	230	266	346	687	893	311	264
	RR	1.1	1.0	1.0	1.1	1.5	3.0	3.8	1.3	
	Y									

Cases :Incidence cases of breast cancer, 1 October 1950 - 31 December 1974

1950年10月1日-1974年12月31日における乳癌の発生例数

PY :Person-years at risk 観察人年

Persons :Women alive as of 1 October 1950 1950年10月1日現在生存の女性数

Rate :Incidence rate : cases per million women per year 発生率: 症例数/女性100万人/年

RR :Risk of breast cancer relative to 0 rad 0 radに対する乳癌の危険度

Y :Fitted value for number of cases (see Appendix 3) 症例数に対する当てはめ値(付録3参照)

exposed to 100 rad or more experienced an incidence rate of 859 cases per million person-years ( $10^6$  PY) as compared to 348 for those with an estimated dose of 0 rad. However, the three cases in the 100-199 rad group were insufficient to produce a P value less than .05 when the 0-9 rad vs 100+ rad comparison was made. An additional case in either cell would have produced significance.

Another feature of Table 1 is the absence of a radiation effect in the 50-99 rad range for women over 30 ATB. The data suggest that not only are women exposed at early ages at greater risk for doses beyond 50 rad but that they are also more sensitive to the carcinogenic effect of radiation at lower dose levels. The total size of the series, however, is not sufficiently large to confirm the latter conjecture. Figure 1 shows the incidence rates produced by the fitted values of the log-linear model from Table 1. The 40-49 age ATB cohort has been omitted, since it is clear that for these women the actual rates depart significantly from these estimates. Figure 1 indicates the way in which incidence rates for each age ATB cohort behaved with radiation level and show that the cohorts aged 10-19, 20-29, and 30-39 ATB experienced successively greater overall incidence rates. This is a natural consequence of the fact that women who are older at exposure are already at, or sooner reach, ages of greater risk and thus are subject to increased breast cancer incidence for the same period of follow-up. This effect operates up to ages 30-39 ATB. Women irradiated in their forties, as noted, exhibit no radiation effect. A large proportion of women 50 or older ATB did not survive the 29-year period from 1945 to 1974 and this limitation in time at risk is reflected in the lower overall incidence rates.

Since the distribution of person years at risk by age ATB is very nearly the same for each of the three exposure groups, NIC, 0 rad, and 1-9 rad, the unadjusted total incidence rates are comparable. It is interesting to note that these three samples numbering 15,000, 23,000, and 10,000 women respectively in 1950, followed for a period of 24 years, experienced virtually identical risks for breast cancer.

Linearity of the dose response effect was examined by fitting a weighted least squares linear regression line for each of the age ATB classifications (10-19, 20-29, 30-39, 40-49, and

線量が 0 rad である者の発生率は、 $10^6$  人年あたり 348 例であるのに対し、100 rad 以上に被曝した者のそれは 859 例であったので、放射線の影響は作用しているように思われる。しかし、0-9 rad 対 100+ rad の比較を行った場合、100-199 rad 群における 3 例は、.05 未満の P 値をもたらすには不十分であった。いずれかの箱にもう 1 症例あれば、有意性が得られる。

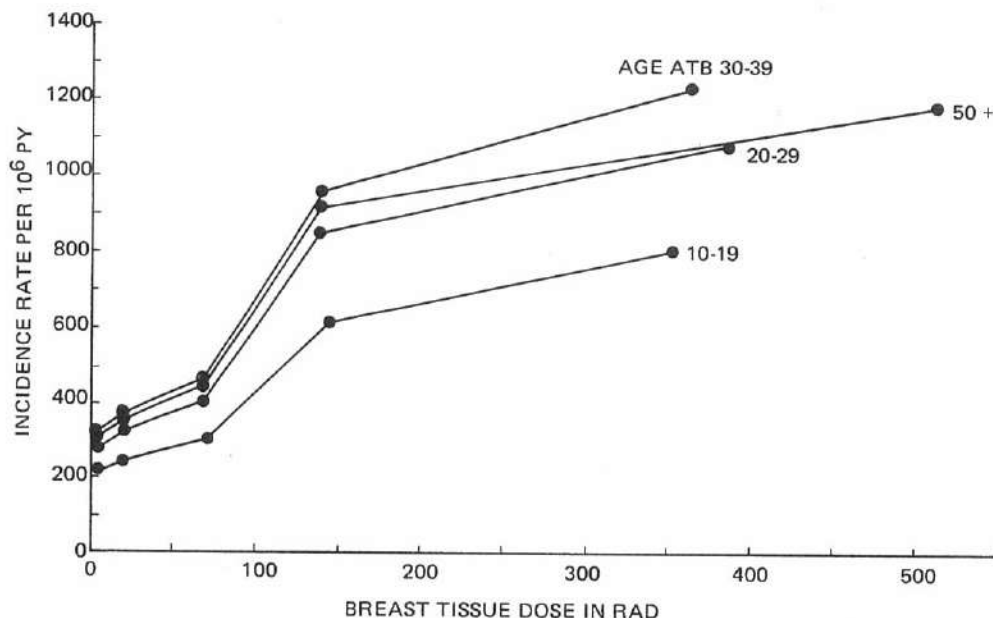
表 1 におけるもう一つの特徴は、原爆時 30 歳以上であった女性で 50-99 rad の群では放射線影響が認められないことである。資料によれば、若年で被曝した女性は 50 rad 以上の線量に高い危険度を示すばかりでなく、低線量でも発癌効果に対しより感受性があることが示唆されている。しかし、調査群の規模は、後者の推論が確認できるほど十分に大きいものではない。図 1 は、表 1 の対数線形モデルにおける当てはめ値に基づいて得られた発生率を示す。原爆時 40-49 歳の女性群は、その実際の率がこれらの推定値から有意に離れているので除外した。図 1 は、各原爆時年齢コホートの発生率が放射線量と共にどのように変動したか、また、原爆時 10-19 歳、20-29 歳、および 30-39 歳であった各コホートで発生率が連続的に上昇したことを示している。これは、被爆時に高齢であった女性がすでに危険度の高い年齢にあるか、あるいはまもなく達するので、同じ期間の経過観察中でも乳癌発生率がより高いことは当然の結果である。この影響は原爆時年齢 30-39 歳までみられる。前述のごとく 40 歳代で被曝した女性には、放射線の影響は認められなかった。原爆時 50 歳以上であった女性の大部分は、1945 年から 1974 年までの 29 年間を生きのびられず、この観察期間の短縮が発生率の低下に反映されている。

市内にいなかった群、0 rad 群、および 1-9 rad 群の三つの各被曝群では、原爆時年齢別の観察人年の分布はほとんど同様なので、未訂正総発生率も近似している。1950 年現在にそれぞれ 15,000 人、23,000 人、および 10,000 人で構成された三つの女性集団が、24 年間の経過観察によって、ほとんど同一の乳癌危険度を示したことは興味深い。

原爆時年齢群 (10-19 歳、20-29 歳、30-39 歳、40-49 歳および 50 歳以上) のそれぞれについて、加重最小 2 乗線形回帰線を当てはめ、線量反応効果の線形

FIGURE 1 BREAST CANCER INCIDENCE RATES BASED ON FITTED VALUES BY AGE ATB  
(40-49 AGE GROUP OMITTED)

図1 当てはめ値に基づく乳癌の発生率；原爆時年齢別（40—49歳群は除外）



50+). Seven dose classes were used: NIC+0 rad, 1-3, 4-9, 10-19, 20-49, 50-99, and 100-199 rad. Average doses corresponding to each specific age ATB dose class were obtained from all women in the LSS sample for use in the regression estimates. Table 2 summarizes the results and gives the intercept and slope of each regression line. The region below 200 rad was selected because the dose response relation is linear at this level (Figure 1) and because primary interest centers on the estimation of excess risk at tissue doses less than 50 rad, the region in which most diagnostic exposures fall. This exclusion is intended to increase the precision of the estimates of the low dose carcinogenic effect. For the first 29 years after exposure, the three age ATB cohorts of women under 40 ATB have the same estimated gradient in risk. The 40-49 age ATB cohort shows a slightly negative slope, indicating that perhaps women exposed during this time of life may somehow be resistant to a carcinogenic effect. The departure is in line with our previous discussion of the notable deficit of cases among these women highlighted by the fitted model. A significance test of the hypothesis that the true slopes (true increase in risks) of all five age ATB

性を調べた。線量分類としては、市内にいなかった例+0 rad例、1-3、4-9、10-19、20-49、50-99、および100-199 radの7群を用いた。寿命調査集団中の女性全員について、原爆時の各年齢別線量区分群に対する平均線量を求めて、回帰推定に用いた。表2は、結果の要約であり、各回帰線の切片と勾配を示したものである。200 rad未満の領域を対象として選定したのは、この線量範囲では線量反応関係が線形を呈し(図1)、ほとんどの診断検査の曝射線量が50 rad未満の組織線量であるのでこの線量の危険度の推定が中心課題であるためである。低線量の発癌性影響に関する推定の精度を高めるためにこの除外を行った。被爆後の最初の29年間では、原爆時40歳未満の女性の三つの原爆時年齢群における危険度の勾配の推定値は同じであった。原爆時年齢40-49歳群では、やや負の勾配がみられるが、これは、あるいはこの年齢で被爆した女性には発癌効果に対する抵抗力があるのかもしれないことを示す。先に述べた当てはめモデルではこれらの女性における著しい例数不足が示されたが、この差はこの所見と一致するものである。五つの原爆時年齢群の回帰線のすべてにおける実際の勾配(危険度における実際の増加)はいずれも同等であるとする仮説の有意

TABLE 2 ESTIMATED INCREASE IN RISK FOR BREAST CANCER  
BETWEEN 5 & 29 YEARS FOLLOWING EXPOSURE BY AGE  
AT EXPOSURE, CITIES COMBINED

表2 被爆後5-29年間に於ける乳癌の危険度の増大推定値、  
被爆時年齢別、両市合計

Age ATB	Intercept	Increase in risk	Standard error
10-19	177	3.96	±1.42
20-29	272	3.95	±1.96
30-39	307	3.92	±2.77
40-49	342	-1.22	±1.39
50+	303	4.87	±3.71
Total (including 0-9)	223	2.88	±0.79

Estimates obtained from a weighted least squares linear regression applied to the group mean radiation dose, over all study sample numbers, of the seven dose groups: NIC+0, 1-3, 4-9, 10-19, 20-49, 50-99, and 100-199 rad.

市内にいなかった者+0 rad, 1-3, 4-9, 10-19, 20-49, 50-99および100-199 radの7線量群の対象者全員における群平均放射線量に、加重最小2乗線形回帰を適用して得た推定値。

Intercept: Incidence rate for nonexposed women, estimated number of cases per  $10^6$  PY.

非被爆女性における発生率,  $10^6$  人年あたり推定例数。

Increase in Risk: Slope of the regression line, estimated number of additional cases per  $10^6$  PYR.

回帰線の勾配:  $10^6$  人年 rad あたりの推定過剰例数。

regression lines are equal produced a P value less than .001. The estimated excess risk of 4.87 cases per  $10^6$  PYR for women 50 and older ATB is somewhat larger than that for women less than 40 at exposure, but the standard error of this estimate is 3.7 and the estimate would drop to 3.78 if one of the three cases in the 100-199 rad group was in the 50-99 rad group. Consequently, the question of risk for postmenopausal exposure remains unresolved. These estimated regression lines for dose response by age at exposure are shown in Figure 2.

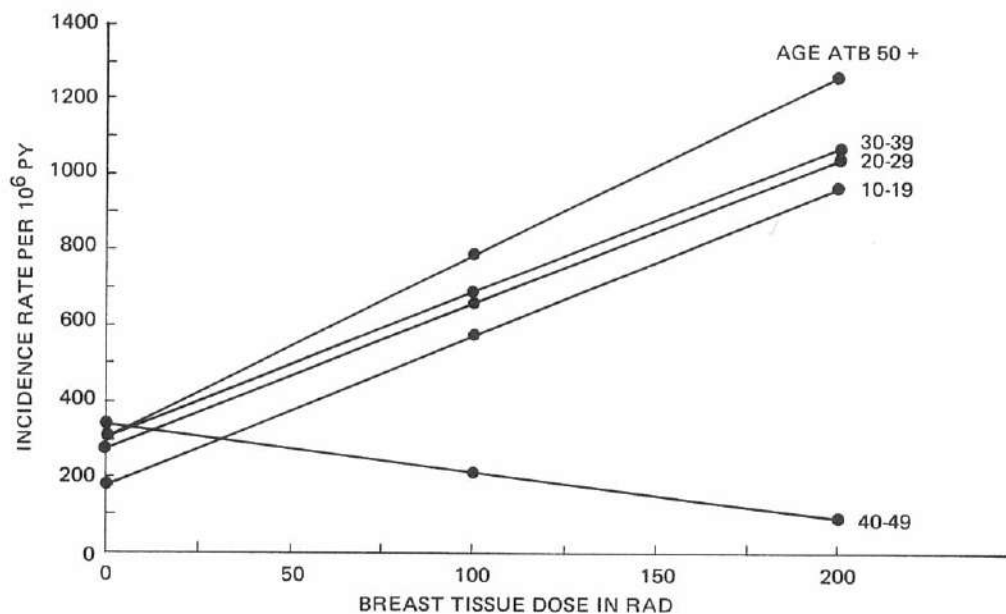
Perhaps the clearest picture of the risk of breast cancer related to age ATB, radiation dose, and calendar year of follow-up is afforded by the graphs of estimated cumulative risk which show how the cumulative probability of breast cancer among women in each dose-age ATB category changes over time (Figure 3). For women who received 100 rad or more at ages 10-29 ATB, the risk was still increasing as of 1974, the last year of observation. For the same dose group, the risk for women aged 30-39 ATB had reached a plateau in 1970, no new cases having appeared thereafter. Women aged 40-49 ATB have

性検定では, .001未満のP値が得られた。原爆時50歳以上の女性における $10^6$ 人年radあたり4.87例という高い推定危険度は、原爆時40歳未満であった女性よりもいくらか高いが、この推定値の標準誤差は3.7であり、また100-199rad群で3例中の1例が50-99radであったとしたら、推定値は3.78まで減少したであろう。したがって、閉経期後の被爆に関する危険度の問題はいぜんとして未解決である。図2は、被爆時年齢別の線量反応に関するこれらの推定回帰線を示したものである。

おそらく原爆時年齢、放射線量、および経過観察時の暦年と乳癌の危険度との関係を最も明白に示す像は推定累積危険度を表わすグラフである。これは、いかに各線量-原爆時年齢群の女性における乳癌の累積確率が時とともに変動するかを示す(図3)。原爆時10-29歳で100rad以上を受けた女性については、危険度は観察の最後の年である1974年現在はまだ増大中であった。その同じ線量群で、原爆時30-39歳であった女性の危険度は、1970年には水平になり、その後は新しい例は認められていない。原爆時40-49歳であった女性では、1958年以来新たに症例

FIGURE 2 BREAST CANCER INCIDENCE RATES: ESTIMATED LINEAR REGRESSION LINES FOR RADIATION DOSES LESS THAN 200 RAD, BY AGE ATB

図2 乳癌発生率，放射線量が200 rad未満の場合における推定線形回帰線；原爆時年齢別



produced no new cases since 1958, and those 50 or older ATB reached maximum risk in 1961. Of those exposed to 10-100 rad, only the 10-19 age ATB cohort shows an appreciable elevation in risk above the level of the low dose and nonexposed groups. As of 31 December 1974, the maximum cumulative probabilities of breast cancer for women aged 10-19, 20-29, and 30-39 ATB who received 100 or more rad are 0.021, 0.023, and 0.037 respectively. Follow-up of the two younger cohorts will reveal whether their ultimate cumulative risk exceeds that of the women exposed in their thirties.

The mean time to diagnosis of breast cancer for women in each dose class for all five age ATB cohorts has been calculated (Table 3). It is clear that women whose breasts were irradiated did not develop mammary tumors earlier than their controls.

McGregor et al<sup>3</sup> found evidence for a latent period of less than 10 years. They estimated, for the period 1950-54, a relative risk of 4.0 ( $P < .01$ ) for the comparison of rates for women who received a T65 total dose of 100 rad or more

は認められておらず，原爆時50歳以上の者は1961年には最大の危険度に達している。10-100 radの放射線量に被曝した者のうち，低線量群および非被曝群の値をいくらか超える危険度が認められたのは，原爆時年齢10-19歳の群のみである。1974年12月31日現在，原爆時年齢10-19，20-29，30-39歳で100rad以上を受けた女性における乳癌の最大累積確率は，それぞれ0.021，0.023，および0.037である。二つの若年コホートを経過観察すれば，最終的な累積危険度が30歳代で被曝した女性のそれを超えるかどうか明らかになる。

五つの原爆時年齢群における各線量群の女性について，乳癌診断までの平均時間がすべて測定されている(表3)。乳房に放射線を被曝した女性における乳房腫瘍の発現が，対照群の場合よりも早くなかったことは明らかである。

McGregorら<sup>3</sup>は，潜伏期間が10年未満であることをみだした。彼らは，1950-54年の期間について，100rad以上のT65総線量を受けた女性の率と10rad未満に被曝した者の率との比較により，相対的危険度を4.0( $P < .01$ )と推定した。この一連の調査に



FIGURE 3 CUMULATIVE RISK OF BREAST CANCER BY AGE ATB, RADIATION DOSE, & CALENDAR YEAR

図3 乳癌の累積危険度；原爆時年齢，放射線量，暦年別

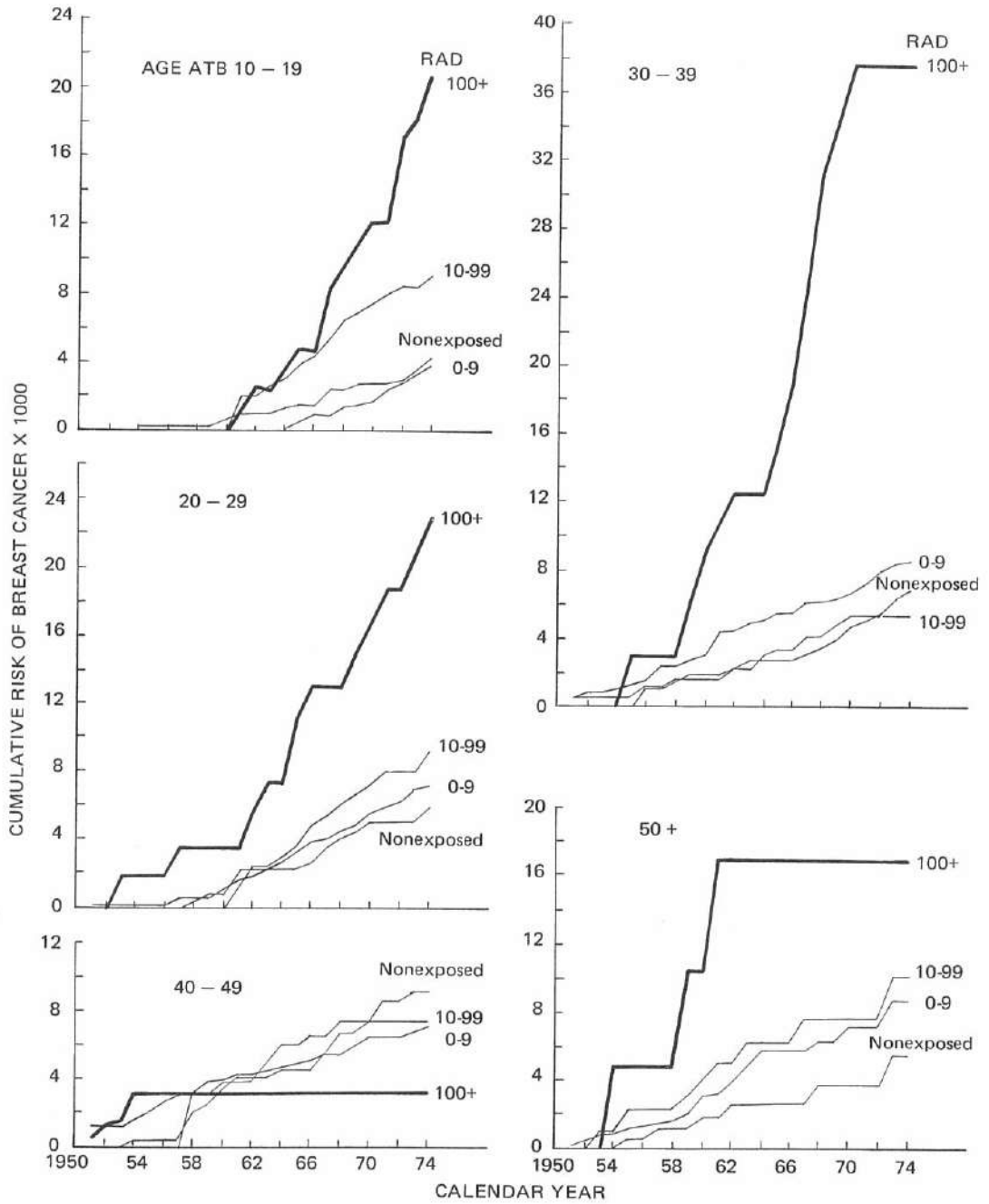


TABLE 3 ESTIMATES OF THE MEAN TIME IN YEARS FROM BEGINNING OF FOLLOW-UP (1 OCTOBER 1950) TO DIAGNOSIS OF BREAST CANCER, CITIES COMBINED

表3 経過観察の開始時(1950年10月1日)から乳癌診断までの平均年数の推定値, 両市合計

Age ATB	NIC	Breast Tissue Dose in Rad		
		0-9	10-99	100+
10-19	17.1±1.6	19.9±0.6	16.3±0.9	18.8±1.0
20-29	15.8±1.3	16.0±0.9	16.7±1.1	15.7±1.8
30-39	15.7±1.6	12.6±1.0	12.4±2.1	14.7±1.3
40-49	13.9±1.4	10.2±1.2	8.8±2.0	8.0*
50+	12.5±2.8	11.4±1.2	10.7±2.1	8.0±2.1

\*Only one case observed - No standard error possible  
観察されたのは1例のみ。標準誤差は考えられない。

versus those who received less than 10 rad. Using the same approach with the present series and comparing the rates for the 100+ rad group (tissue dose) to that for the 0 rad group, a relative risk of 2.6 was obtained for the period 1960-64 ( $P < .05$ ). No earlier period showed a relative risk significantly greater than one ( $P < .05$ ). This indicates a latent period as great as 15-19 years. The discrepancy arises from the exclusion by the senior author of a number of cases for the 1950-54 period which appeared in the McGregor series.

An analysis of breast cancer incidence by age at risk for these data requires cross classification with age ATB (Table 4). From the total age ATB marginal rates, it is seen that for both high and low exposure groups, women in their forties are at maximum risk for breast cancer; the rates are 663 and 390 cases per  $10^6$  PY respectively. The age interval for these maxima is in agreement with those observed in Miyagi and Okayama prefectures in the middle 1960's.<sup>16</sup> As indicated by the life-table cumulative probabilities of Figure 3, women irradiated in their teens and twenties show the highest subsequent rates for breast cancer (Table 4B). Women aged 40-49 who were 10-19 ATB have twice the incidence they experienced in their thirties. Women aged 40-49 who were 20-29 ATB have three times the incidence of their thirties, and over four times this rate in their fifties. As of 1974, women exposed in their thirties are, as a group, in their middle sixties so that the estimated rate of 334 cases per  $10^6$  PY could eventually rise to a value exceeding the 683 for this group in their fifties. The 40-49 age ATB group recapitulates the deficit noted earlier (Table 4B). There were two cases

よる同様のアプローチを用い、100+ rad群(組織線量)の率と0 rad群の率とを比較して、1960-64年の期間における相対的危険度2.6を得た( $P < .05$ )。それまでの期間に、1より有意に大きい相対的危険度が認められたことはない( $P < .05$ )。これは、潜伏期間が15-19年の長さであったことを示す。この差異は、McGregorの一連の調査で報告された1950-54年の期間の例数を、筆頭著者が除外したことに起因する。

これらの資料について観察年齢別の乳癌発生率の解析を行うには、原爆時年齢別の相互区分が必要である(表4)。原爆時全年齢の周辺率から、高線量および低線量の両被曝群とも、40歳代の女性は乳癌の危険度が最大であることが認められており、その率はそれぞれ $10^6$ 人年あたり663例および390例である。これらの最大値の年齢範囲は、1960年代の中期に宮城・岡山の両県で認められたものと一致している。<sup>16</sup> 図3の生命表累積確率が示すように、10歳代および20歳代で被曝した女性は、その後の乳癌発生率が最高であることが認められる(表4B)。原爆時10-19歳であった40-49歳の女性では、その発生率は30歳代のときの2倍である。原爆時20-29歳であった40-49歳の女性では、発生率は30歳代のときの3倍であり、50歳代では4倍以上である。30歳代で被曝した女性は、1974年現在、60歳代中期の群にあたるので、 $10^6$ 人年あたり334例の推定率は、結局はこの群の50歳代における683例を超える値まで上昇する可能性がある。原爆時年齢40-49歳群には、前述の例数不足が再びみられる(表4Bを参照)。これらの女性

TABLE 4 CASES OF BREAST CANCER, PERSON-YEARS &amp; INCIDENCE RATES FOR RADIATION DOSE &lt;10 RAD &amp; 10+RAD, BY AGE ATB AND AGE AT RISK, CITIES COMBINED

表4 10 rad 未満および10 rad 以上の放射線量における乳癌例数, 人年および発生率; 原爆時年齢および観察時年齢別, 両市合計

Age ATB	Class	Age at Risk						Total
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
A. NIC + 0-9 rad (Does not include two cases with unknown date of diagnosis)								
10-19	Cases	1	16	22	0	0	0	39
	PY	79946	97801	49327	-	-	-	227074
	Rate	12	164	446	-	-	-	171
20-29	Cases	0	8	34	13	0	0	55
	PY	9553	70777	80856	32635	-	-	193821
	Rate	0	113	420	398	-	-	284
30-39	Cases	0	0	21	30	11	0	62
	PY	-	7366	65159	76575	32942	-	182042
	Rate	-	0	322	392	334	-	341
40-49	Cases	0	0	2	18	21	8	49
	PY	-	-	7107	56913	61036	21730	146786
	Rate	-	-	281	316	344	368	334
50+	Cases	0	0	0	2	8	22	32
	PY	-	-	-	4463	34334	62801	101598
	Rate	-	-	-	448	233	350	315
Total	Cases	1	24	79	63	40	30	237
	PY	89499	175944	202449	170586	128312	84531	851321
	Rate	11	136	390	369	312	355	278
Miyagi	(From Doll et al <sup>16</sup> )	23	157	334	258	204	170	173
Okayama		8	116	368	289	285	249	196
B. 10+ rad (including unknown dose)								
10-19	Cases	(5.8)2	(3.5)19	(2.5)19	0	0	0	40
	PY	28636	33214	16776	-	-	-	78626
	Rate	70	572	1133	-	-	-	509
20-29	Cases	(-)0	(2.0)5	(1.7)17	(2.5)9	0	0	31
	PY	3668	22136	24187	9146	-	-	59137
	Rate	0	226	703	984	-	-	524
30-39	Cases	0	1	(0.5)3	(1.7)14	(1.0)3	0	21
	PY	-	2271	18369	20510	8990	-	50140
	Rate	-	440	163	683	334	-	399
40-49	Cases	0	0	(2.9)2	(0.8)4	(0.9)5	(0.4)1	12
	PY	-	-	2467	16792	17177	6081	42517
	Rate	-	-	811	238	291	164	282
50+	Cases	0	0	0	(-)0	(2.2)5	(1.3)7	12
	PY	-	-	-	1418	9679	15171	26268
	Rate	-	-	-	0	517	461	457
Total	Cases	2	25	41	27	13	8	116
	PY	32304	57621	61799	47866	35846	21252	256688
	Rate	62	434	663	564	363	376	452

Numbers in parentheses are the relative risks for 10+rad vs &lt;10rad groups.

括弧内の数字は, 10+rad 群対&lt;10 rad 群の相対危険度

of breast cancer in 1950-52 among these women (10+ rad) and this produced the estimated incidence rate of 811 cases per  $10^6$  PY. The subsequent incidence of breast cancer among these women in their fifties, sixties, and seventies fell to levels below 300, the lowest of any values in Table 4. Finally, women aged 50 or older ATB who received 10 or more rad to the breast show a peak incidence in their sixties and a decline thereafter to a level only a little above that of their low dose counterparts (461 vs 355 cases per  $10^6$  PY). Overall, it appears that whereas the risk values for the NIC + 0-9 rad group are relatively invariant with age ATB, those for the 10+ rad group, while much less stable, suggest variation with age ATB, younger women tending to experience a higher risk at the same age at risk in later years.

#### Comparison of Hiroshima and Nagasaki

The women of Hiroshima and Nagasaki appear to have inherently different incidence rates for breast cancer. The age-adjusted incidence rates (adjusted to the total person years distribution for the two cities combined) for women who received an estimated radiation dose of 0 rad are 245 and 163 cases per  $10^6$  PY, respectively ( $P < .05$ ). This difference persists throughout the range of breast tissue doses (Figure 4). The dose response curves for both cities are almost identical in shape, which suggests that the carcinogenic effects of neutrons (released in appreciable quantity only in Hiroshima) and gamma rays upon female breast tissue may be equal. Table 5 shows the number of cases and estimated rates for each city by age ATB and radiation dose to the breast. The number of cases at ages 40 and over ATB for dose levels beyond 50 rad are too small to permit any general conclusion concerning the relative radiation effect in each city. With the exception of the 20-29 ATB group, the incidence rates for Hiroshima women at every exposure age are greater than the corresponding values for Nagasaki women. This exception can be seen to arise from the general tendency for Nagasaki rates to approximate or exceed those for Hiroshima at every dose level for women irradiated in their twenties. It should also be noted that the incidence for women 30-39 ATB who received over 200 rad is half again as great for Nagasaki as for Hiroshima. However, these values are based on just three cases in each city and may well be artifacts within a pattern in

(10+ rad) では、1950-52年に乳癌が2例認められており、これによって $10^6$ 人年あたり811例の推定発生率が得られた。これらの女性のその後、すなわち50歳代、60歳代、および70歳代における乳癌の発生率は、300例未満にまで減少するが、これは表4のなかでは最低の値である。最後に、原爆時50歳以上であった女性で乳房に10 rad以上を受けている者は、60歳代で発生率が最高となり、その後は低線量の対応群の値よりやや高いだけの値にまで低下する( $10^6$ 人年あたり461例対355例)。総体的に、市内にいなかった者と0-9 rad群の危険度が原爆時年齢とともに変化することは比較的少ないが、10+ rad群の危険度は、安定性は乏しいにしても、原爆時年齢に伴って変化し、原爆時若年であった女性はその後の観察時に同年齢の前者より高い危険度を示す傾向があるように思われる。

#### 広島と長崎の比較

広島と長崎の女性は、乳癌発生率が本来異なっているように思われる。推定被曝線量が0 radである女性の年齢訂正発生率(両市合計の総人年分布に訂正)は、それぞれ $10^6$ 人年あたり245例および163例である( $P < .05$ )。この差は乳房組織線量の全範囲にわたって認められる(図4)。両市の線量反応曲線はほとんど同形であり、これは女性の乳房組織に及ぼす中性子(広島でのみかなり放出された)およびガンマ線の発癌効果が同じであり得ることを示唆する。表5は、両市の例数および推定率を原爆時年齢別および乳房放射線量別に示したものである。原爆時年齢が40歳以上で線量が50 rad以上である者の例数はあまりにも少ないので、両市の相対的放射線影響について総合的な結論を出すことはできない。原爆時年齢20-29歳群を除けば、各被曝時年齢における広島の女性の発生率は、対応する長崎の女性の値よりも大きい。この例外は、長崎の20歳代で被曝した女性がおおむねいずれの線量値においても、広島の値に近似するかまたはそれを上回る傾向があることによるとみられる。また広島では、原爆時30-39歳で200 rad以上を受けた女性の発生率が長崎の半分であることにも注目する必要がある。しかし、これらの値は両市ともほんの3例ずつに基づいたものであり、広島における乳癌の危険度が長崎よりも概して大きいパター

TABLE 5 BREAST CANCER INCIDENCE (PER 10<sup>6</sup> PY) BY AGE ATB, TISSUE DOSE, & CITY表5 乳癌発生率(10<sup>6</sup>人年あたり): 原爆時年齢, 組織線量および都市別

Age ATB	City	Class	Breast Tissue Dose in Rad								Total
			NIC	0	1-9	10-49	50-99	100-199	200+	Unk.	
0-9	Hiroshima	Cases	1	2	1	0	0	0	0	0	4
		Rate	24	25	41	-	-	-	-	-	23
	Nagasaki	Cases	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		Rate	-	-	-	-	362	-	-	-	-
10-19	Hiroshima	Cases	10	16	6	8	5	4	6	4	59
		Rate	201	190	210	330	740	1080	1744	510	283
	Nagasaki	Cases	4	1	2	3	2	4	3	1	20
		Rate	172	42	100	272	370	470	766	209	198
20-29	Hiroshima	Cases	12	24	6	8	4	2	3	4	63
		Rate	253	307	210	340	643	589	928	827	323
	Nagasaki	Cases	4	4	5	2	1	4	3	0	23
		Rate	257	293	381	284	317	1026	1129	-	376
30-39	Hiroshima	Cases	13	30	11	7	1	5	3	0	70
		Rate	282	381	407	279	189	1628	1550	-	370
	Nagasaki	Cases	4	2	2	1	0	1	3	0	13
		Rate	388	221	188	137	-	781	2429	-	303
40-49	Hiroshima	Cases	17	18	11	9	1	1	0	0	57
		Rate	500	263	514	412	193	331	-	-	363
	Nagasaki	Cases	0	3	1	1	0	0	0	0	5
		Rate	-	426	92	188	-	-	-	-	142
50+	Hiroshima	Cases	6	19	4	6	1	2	0	0	38
		Rate	262	378	247	388	344	1331	-	-	343
	Nagasaki	Cases	1	0	3	2	0	1	0	0	7
		Rate	212	-	400	564	-	1138	-	-	306
Total	Hiroshima	Cases	59	109	39	38	12	14	12	8	291
		Rate	244	249	267	289	397	820	936	456	281
	Nagasaki	Cases	13	10	13	9	4	10	9	1	69
		Rate	168	139	163	201	251	559	842	88	209

which the risk for breast cancer in Hiroshima is generally greater than that for Nagasaki.

Separate weighted least squares linear regression lines were fitted for women of all ages ATB for each city (Table 6). From the comparison of observed and predicted number of cases within each class, it is clear that a linear dose response model provides an excellent description of the carcinogenic action of ionizing radiation on breast tissues among women of all ages within each city. The estimated contribution of radiation carcinogenesis to the expected number of breast cancer cases in each city and dose category calculated assuming a linear response is included in Table 6. This contribution ranges from

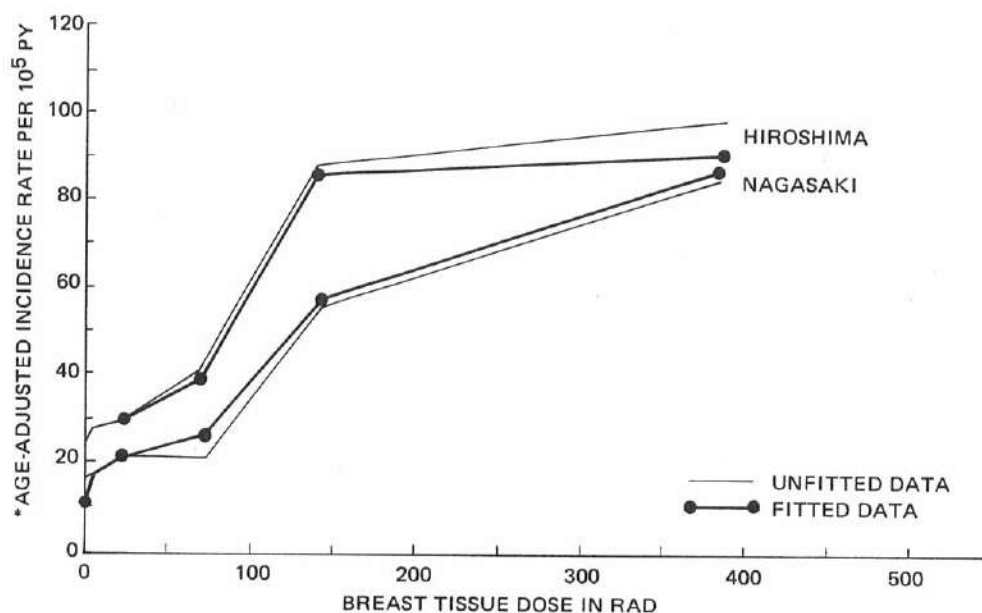
ンのなかでは, 人工的なものになることも十分にあり得る.

両市とも, すべての原爆時年齢の女性に対して, 別々に加重した最小2乗線形回帰線を当てはめた(表6). 各分類内での観察例数と期待例数とを比較すると, 線形線量反応モデルによって, 両市における全年齢の女性の乳房組織に及ぼす電離放射線の発癌性作用に関する満足すべき記述が提供されることは明らかである. 表6では, 両市の線量区分群における乳癌例の期待数に対する放射線発癌の寄与率の推定値を線形反応を想定して算定されたもので示した. この



FIGURE 4 AGE ADJUSTED BREAST CANCER INCIDENCE RATES BY RADIATION DOSE &amp; CITY

図4 年齢訂正を行った乳癌発生率；放射線量および都市別



\*Adjusted to total age ATB distribution for both cities

両市の原爆時全年齢分布に訂正したもの。

approximately 3% at the 1-3 rad level to over 60% for the 100-199 rad dose group.

#### Pathological Findings in Relation to Radiation Dose and Age at Exposure

The following pathological factors were examined for variation by radiation dose and age ATB:

Histologic Type—Tubule Formation, Nuclear Morphology, Mitosis, Lymphocytic Infiltration, Carcinoma Metastasis, Stromal Fibrosis and Necrosis; Histologic Grade; Location of Main Tumor (Left or Right); and Size of Main Tumor.

Of particular interest was the possibility that radiation-induced breast cancer might show a distribution among the main histologic types which differs from that of spontaneous breast cancer. Table 7 shows these distributions for the nonexposed and 0 rad cases, those cases who received 1 or more rad, and a series collected by the Cancer Institute of Japan.<sup>17</sup> The first and third of these are in excellent agreement. The irradiated breast cancer cases based on the classification of the Japan Breast Cancer Research Society suggest a slight increase in the medullary tubular type with a corresponding decrease in the

寄与率は、1—3 rad の値における約3%から100—199 rad 線量群における60%以上までの範囲である。

病理学的所見と放射線量および被爆時年齢との関係放射線量および原爆時年齢別の差を求めるため、次の病理学的因子を調べた。

組織型；管腔形成，核の形態，分裂像，リンパ球浸潤，癌の転移，間質性線維症，および壊死；組織学的進展度判定；主な腫瘍の位置（左か右か）；および主な腫瘍の大きさ。

特に興味をもたれたのは、放射線誘発性乳癌は、主要な組織学的分類では、自然発生の乳癌と異なる分布を示すかもしれないという可能性であった。表7は、非被爆者および0 rad 例、1 rad 以上に被曝した者、ならびに日本癌研究所<sup>17</sup>が収集した一連の症例の組織学的分布を示したものである。これらのうち、第1群と第3群とは非常によく一致している。放射線被曝による乳癌例には日本乳癌研究会の分類に基づく髄様腺管型に軽度の増加そして乳頭腺管型

TABLE 6 REGRESSION ANALYSIS OF BREAST CANCER &amp; RADIATION DOSE BY CITY

表6 乳癌および放射線量の回帰解析; 都市別

Breast Tissue Dose in rad		Hiroshima	Nagasaki
NIC + 0	Obs	168	23
	Exp	165.1	22.3
1-3	Obs	23	7
	Exp	20.7 (0.5)	6.3 (0.2)
4-9	Obs	16	6
	Exp	16.6 (1.4)	6.4 (0.6)
10-19	Obs	18	4
	Exp	21.8 (3.4)	4.9 (0.9)
20-49	Obs	20	5
	Exp	19.8 (6.1)	4.3 (1.6)
50-99	Obs	12	4
	Exp	14.6 (7.2)	5.4 (3.0)
100-199	Obs	14	10
	Exp	12.4 (8.3)	9.4 (6.7)
Total	Obs	271	59
	Exp	271.0	59.0
Slope and standard error		3.47 ± 1.14	2.63 ± 1.09
Excess cases per 10 <sup>6</sup> PYR			
Intercept		243	150
Overall rate for nonexposed women per 10 <sup>6</sup> PY			
Chi-square value		X <sup>2</sup> = 1.66	X <sup>2</sup> = 0.81
Not significant			

Numbers in parentheses are the contribution to the expected number of cases by the linear regression term (i.e., the estimated number of breast cancer cases in excess of the background level).

括弧内の数字は、線形回帰による期待例数に対する寄与(すなわち、自然発生例に加算される乳癌推定例数)。

TABLE 7 HISTOLOGIC TYPE OF BREAST CANCER BY RADIATION DOSE

表7 乳癌の組織型; 放射線量別

Type	Breast Tissue Dose in Rad				Total	Sugano et al <sup>17</sup>
	NIC + 0	1-49	50+	Unk.		
Noninfiltrating	3 (3)	2 (3)	2 (4)	0	7 (3)	90 (3.5)
Papillotubular	27 (23)	8 (13)	9 (19)	3	47 (20)	543 (21.3)
Medullary tubular	27 (23)	23 (37)	11 (23)	3	64 (27)	528 (20.7)
Scirrhous	53 (44)	20 (32)	20 (43)	1	94 (41)	1201 (47.1)
Special type	8 (7)	9 (15)	5 (11)	0	22 (9)	187 (7.3)
Total	118 (100)	62 (100)	47 (100)	7	234 (100)	2549 (100)

papillotubular type but the chi-square test does not indicate significance ( $P < .05$ ). The other factors revealed no significant associations with radiation dose.

#### DISCUSSION

Shore et al<sup>18</sup> analysed the latent results for a series of breast cancer cases in American women treated with X-ray for acute postpartum mastitis. They reported excess risks of 7.9 and 9.2 cases per  $10^6$  PYR (tissue dose) for women irradiated at ages 15-29 and 30-44, respectively (no standard error was given). Furthermore, they found a linear dose response relationship over a mean breast tissue dose range from 112 to 584 rad. They concluded that exposure at an earlier age conferred no greater risk than that at ages over 30. Data from the Nova Scotia fluoroscopy series consisting of 243 women irradiated at an average age of 26 years with a mean breast tissue dose of 1,215 rad followed for a period between 10 and 30 years produced an estimate of 8.4 excess cases per  $10^6$  PYR.<sup>6,11</sup> Another current study followed 1,764 women patients discharged from two Massachusetts tuberculosis sanitariums between 1930 and 1954.<sup>7</sup> Fluoroscopic examinations were given to 1,047 women an average of 102 times over a period of several years, while a comparison group of 717 female patients were treated without fluoroscopic examination. The average age at irradiation was 25 years, the mean estimated breast dose was 150 rad, and the follow-up period ranged from 10 to 34 years. These women had an estimated excess of 6.2 cases per  $10^6$  PYR. The largest absolute excess risk occurred among women who were first exposed between 15 and 19 years of age. No excess risk was detected for women beyond 30 at first exposure.

The above findings are somewhat different from those presented here. We estimate the excess risk for women exposed between the ages of 10 and 29 to be 3.9 cases per  $10^6$  PYR with a standard error of 1.2, and for women exposed between the ages of 30 and 49 to be 1.5 cases per  $10^6$  PYR with a standard error of 1.6. There are, of course, several important differences between the Japanese and North American studies which might account for these discrepancies. Breast cancer incidence among Japanese women is less than 30% of that for American women over their adult life span.<sup>16</sup> The American and Canadian women treated for postpartum

に軽度の減少が示唆されるが、 $\chi^2$  検定では有意性は認められない ( $P < .05$ ). その他の因子には、放射線量との有意な関係は認められない。

#### 考 察

Shore ら<sup>18</sup> は、分娩後の急性乳腺炎に対して X 線治療を受けた米国女性における一連の乳癌例に関する最近の調査結果を解析した。彼らは、15-29歳、および30-44歳で放射線を受けている女性では、組織線量  $10^6$  人年 rad あたりそれぞれ 7.9 および 9.2 例の危険度の増加を報告した (標準誤差は示されていない)。さらに、112 rad から 584 rad までの平均乳房組織線量を通じて、線形線量反応関係のあることをも認めた。そして、若年時の被曝による危険度は、30歳以上の場合よりも高くなかったと結論している。平均年齢26歳で平均乳房組織線量 1,215 rad の照射を透視検査で受けた Nova Scotia の女性 243 人をその後10-30年間観察したところ、 $10^6$  人年 rad あたり推定 8.4 例の過剰癌例が発生したという。<sup>6,11</sup> 別の最近の調査<sup>7</sup> では、1930-1954年の期間に Massachusetts の二つの結核療養所から退院した女性 1,764 人を対象に経過観察を行った。1,047 人は数年間に平均 102 回の透視検査を受けているが、717人の女性対照群は治療の際に透視を受けていない。平均照射時年齢は25歳、平均推定乳房線量は 150 rad、経過観察期間は10-34年であった。これらの女性では  $10^6$  人年 rad あたり過剰癌例が 6.2 例であったと推定される。最大の絶対危険度の増加が認められたのは、最初の照射時年齢が15-19歳の女性であった。初回の照射時年齢が30歳以上の女性では、危険度の増加は認められなかった。

上記の所見は、本報で示したのものとは若干異なる。今回の推定では、10-29歳で被曝した女性の危険度の増加は、 $10^6$  人年 rad あたり 3.9 例で、標準誤差は 1.2 であり、30-49歳で被曝した女性では  $10^6$  人年 rad あたり 1.5 例、標準誤差は 1.6 例である。もちろん、日本の調査と北米の調査とは、いくつかの重要な差があり、それがこれらの差の原因であったかもしれない。日本人女性における乳癌発生率は、米国女性の生涯にわたる発生率の30%未満である。<sup>16</sup> 分娩後の乳腺炎および結核に対して治療を受けた

mastitis and tuberculosis generally received fractionated doses at levels much higher than A-bomb survivors. The mean breast dose per women (to both breasts) was 247 rad for the mastitis series, 1215 rad for the Nova Scotia series, and 150 for the Massachusetts fluoroscopy series, while the estimates of excess risk given here are based only on those women whose estimated mean tissue dose was less than 200 rad (average dose 12.7 rad). There were a total of 71 cases of breast cancer (37 exposed, 34 controls) for some 40,000PY of experience in the mastitis series and 56 cases (41 exposed, 15 controls) for some 47,000PY of experience in the Massachusetts fluoroscopy series. By comparison, for the Japanese women, there are 141 cases for 533,000PY among those aged 10-29 ATB and 139 cases for 400,000PY among those aged 30-49 ATB.

The present findings agree with those of the earlier study of McGregor et al<sup>3</sup> on four important results: 1) linearity of the dose response effect, 2) greatest relative and cumulative absolute risk for women exposed under 30 years of age, 3) no variation in the mean time from exposure to the appearance of breast cancer with radiation dose, and 4) no difference in the slopes of the dose response graphs for Hiroshima and Nagasaki. One of the principle results of this investigation is the apparent linearity of breast cancer incidence as a function of average tissue dose over a range from 1 to 140 rad. Two factors which limit our ability to distinguish between a linear and, perhaps, a sigmoid dose response curve are the precision of the T65 dosimetry (the T65 radiation dose estimates have root mean square errors estimated at  $\pm 30\%$ <sup>19</sup>) and the number of cases. Regarding the latter, the rates for the 0 rad and 1-9 rad groups are, understandably, virtually identical. Even with 510,000 and 226,000 PY respectively, as bases, the data cannot distinguish between straight-line and curvilinear response functions where the absolute risks are relatively small and very nearly equal. The estimated rates and their standard errors for these two dose classes are  $233 \pm 21$  and  $230 \pm 32$  cases per  $10^6$  PY, respectively.

The choice of the most appropriate mathematical model for estimating the carcinogenic action of low radiation doses is clearly an important step. It will doubtlessly be made on the basis of a consideration of biological mechanisms rather

米国および Canada の女性は、原爆被爆者よりもはるかに高い線量を分割照射で受けた。女性の平均乳房線量(両側)は、乳腺炎調査では 247 rad、Nova Scotia 調査では 1,215 rad、Massachusetts 透視調査では 150 rad であったが、本調査で認められた危険度の増加の推定値は、推定組織線量が 200 rad 未満(平均線量 12.7 rad)であった女性のみに基づくものである。乳腺炎調査では約 40,000 人年の観察で合計 71 の乳癌例(被曝者 37 例、対照者 34 例)、また Massachusetts 透視調査では、約 47,000 人年の観察で 56 の乳癌例(被曝者 41 例、対照者 15 例)があった。これに対して日本人女性においては、原爆時 10-29 歳であった者の 533,000 人年の観察では 141 例、原爆時 30-49 歳であった者の 400,000 人年の観察では 139 例である。

今回の所見は、次の四つの重要な結果に関する McGregor ら<sup>3</sup> の先般の調査所見と一致する。1) 線量反応が線形であること。2) 30 歳未満で被曝した女性において相対および累積絶対危険度が最大であること。3) 被曝から乳癌発現までの平均期間に放射線量による変化が認められないこと。4) 広島および長崎における線量反応曲線の勾配に差がないこと。この調査の主要結果の一つは、1-140 rad にわたる平均組織線量の関数に対して乳癌発生率が線形であるように見えることである。線量反応曲線が線形であるか S 状曲線であるかを決定する上に制限を加えた二つの因子は、T65 線量測定精度(T65 放射線量推定値には  $\pm 30\%$  と推定される根平均 2 乗誤差がある。<sup>19</sup>) と症例数である。後者については、0 rad 群および 1-9 rad 群の率は、事実上同じである。絶対危険率が相対的に小さく、ほとんど同じである場合は 510,000 および 226,000 人年の観察を分母にしても、資料を用いて直線反応関数と曲線反応関数を区別することはできない。これら二つの線量階級の推定率およびその標準誤差は  $10^6$  人年あたりそれぞれ  $233 \pm 21$  例、および  $230 \pm 32$  例である。

低放射線量の発癌作用の推定に最も適する数学的モデルを選定することは、明らかに重要な一段階である。それは、どちらかといえば小規模な資料に比較曲線を当てはめるよりもむしろ、生物学的機序を考

than by comparative curve fitting on a rather small body of data. For the present, a conservative approach which uses a straight-line fit of the data seems the most natural and prudent course.

The excess risk at low doses among women age 30 ATB is of particular interest in view of the large-scale mammography screening program in the United States. The fitted regression for dose response among women of this age group for tissue doses less than 200 rad has a slope of 3.9 cases per  $10^6$  PYR. This estimate is quite robust: if the nonexposed and 0 rad dose survivors are omitted, the estimated slope is  $4.0 \pm 1.3$  cases per  $10^6$  PYR; if the women who received 1-9 rad are also eliminated, the value decreases slightly to  $3.7 \pm 1.6$ . Although the excess risk estimates presented in Table 2 for exposure before and after age 40 do not differ significantly ( $P > .05$ ), when these values are considered in the light of the life-table estimates of cumulative risk (Figure 3) and the age ATB by age at risk table (Table 4), an inverse relationship between age at exposure and the probability of subsequent breast cancer seems plausible. This possibility is strengthened by the fact that a large fraction of the women under 30 years ATB had only just entered the normal age of high risk for breast cancer. An additional 5 to 10 years of follow-up of this population should provide decisive evidence on the issue.

McGregor et al suggested that age at menarche in relation to age at exposure might be crucial, since rapid breast development and significant hormonal changes occur at this point. Their results indicated the possibility of an elevated risk for exposure just prior to the average age at menarche. The additional cases available to this investigation fail to verify this. The pre- and post-menarche (14 years and under, 15 years and over) exposure incidence rates of breast cancer for women aged 10-19 ATB do not differ significantly ( $P > .05$ ) although they remain suggestive. Table 8 summarizes the relevant data from which a chi-square test was made.

A curious feature of this series of cases is the deficit of women with breast cancer who received 50 rad or more between age 40-49. If this is not an artifact, it suggests the possibility that radiation carcinogenesis in the breast tissue of women near the time of menopause is strongly diminished as a result of hormonal changes affecting the

察することに基づいて行われることは疑いあるまい。現時点では、資料の直線的当てはめを行う保守的な方法が最も自然で賢明な方法であると思われる。

原爆時30歳未満で低線量を受けた女性における危険度の増加は、米国における大規模な乳房造影法スクリーニングプログラムにかんがみて特に興味深いことである。組織線量が200 rad 未満であるこの年齢群の女性における線量反応に当てはめた回帰曲線には、 $10^6$  人年 rad あたり 3.9 例の勾配がある。この推定はかなり強力である：もし非被爆者および0 rad 線量の被爆者を除外すれば、推定勾配は  $10^6$  人年 rad あたり  $4.0 \pm 1.3$  例となり、1-9 rad を受けた女性をも除外すれば、値は  $3.7 \pm 1.6$  までやや減少する。表2で、40歳未満および40歳以上における被爆に関して示した推定危険度の増加は、有意な差は認められないが ( $P > .05$ )、これらの値を生命表の累積危険度推定値(図3)および観察時年齢と原爆時年齢(表4)に照らして考えた場合、被爆時年齢とその後の乳癌の確率との間における逆関係は納得できるように思われる。この確率は、原爆時30歳未満であった女性の大部分が乳癌の危険度が上昇する通常の年齢に達したばかりである事実によって強化される。この集団について、さらに5-10年間の経過観察を行えば、この問題に関する決定的な証拠が得られるはずである。

McGregor らは、初潮時には乳房の急速な発育とホルモンの有意な変化が起こるので、初潮時年齢と被爆時年齢との関係はきわめて重大であり得ることを示唆した。彼らの結果は、平均初潮時年齢の直前に被爆した者には危険度が上昇する可能性のあることを示している。この調査では対象者が追加されたが、この所見は立証するに至っていない。原爆時10-19歳であった女性の初潮時前後(14歳未満、15歳以上)における放射線被曝による乳癌発生率には、有意な差異は認められない ( $P > .05$ ) が、依然として示唆的なものはある。表8は、 $\chi^2$  検定が行われた関連資料の要約である。

今回の調査対象例における珍しい現象は、40-49歳で50 rad 以上に被曝した女性に乳癌例がみられないことである。これが人工的なものでないとするれば、閉経期に近い女性の乳房組織における放射線性発癌作用は、生殖腺に影響を及ぼすホルモンの変化の結



TABLE 8 CASES OF BREAST CANCER, PERSON-YEARS, & INCIDENCE RATES (PER 10<sup>6</sup> PY) FOR WOMEN AGED 10-19 ATB

表8 原爆時10-19歳の女性における乳癌症例数、人年および発生率 (10<sup>6</sup>人年あたり)

Age ATB		Breast Tissue Dose in Rad		
		NIC + 0-9	10-99	100+
10-14	Cases	11	10	6
	Person years	88592	19158	6585
	Rate	124	522	911
	Relative risk	1.0	4.2	7.3
15-19	Cases	28	8	11
	Person years	140742	28261	12993
	Rate	199	283	847
	Relative risk	1.0	1.4	4.3

The 3-way chi-square test (Age × Dose × Case/control) shows no significant elevation of risk (P>.05) for exposure before average age at menarche (14.5 years)

三元χ<sup>2</sup>検定(年齢×線量×指標例/対照例)では、初潮期平均年齢(14.5歳)以前の被曝の場合、有意な危険度上昇(P>.05)は認められない。

reproductive glands. The protective effect apparently does not extend beyond several years after menopause, since women over 50 ATB show the same gradient in risk with radiation dose as that for women under 40 at exposure. It is possible that this deficit is an artifact masquerading as a real effect on the strength of a P value of .003. Since none of the studies of breast cancer and radiation among North American women<sup>4,7,18</sup> have shown a similar effect, this possibility cannot be disregarded. However, it is doubtful that a deficit of eight cases at exposure levels above 50 rad is merely a chance occurrence.

The number of observed cases of breast cancer among women in the LSS is contrasted with the number expected (if there were no carcinogenesis) in Table 9 by age ATB and dose. An estimated 47 cases of breast cancer have occurred through 1974 as a result of radiation exposure. Over 50% of this total is represented by women exposed in their teens. Women in their twenties ATB contribute another 33%, while women irradiated in their forties have produced 11% fewer cases than would have been expected had they received no ionizing radiation.

The invariance of the mean time from exposure to development of breast cancer with respect to the amount of radiation received presumably has an important implication for the mechanism

果として著しく減少することが示唆される。原爆時50歳以上の女性は、放射線量に伴う危険度において、被曝時40歳未満であった女性と同じ勾配を示している。防護作用は閉経期から数年以後には認められないように思われる。この例数の欠如は、.003のP値の強さに実際に影響を及ぼすかのようによそおった人工的なものである可能性がある。北米の女性における乳癌および放射線被曝の調査<sup>4,7,18</sup>は、いずれも同様の影響を認めていないので、この可能性は無視できない。しかし、被曝線量が50 rad以上である者に8例が欠如していることは単なる偶発にすぎないという所見には疑問がある。

表9では、寿命調査集団の女性における乳癌例の観察数と期待数(発癌作用がなかった場合)とを、原爆時年齢および線量別に比較対照した。放射線被曝の結果として、1974年までに推定47例の乳癌が認められている。この総数の50%以上が10歳代で被曝した女性で占められている。原爆時20歳代であった女性はその他の33%を占めるが、40歳代で被曝した女性の乳癌例は、電離放射線を受けていない場合よりも11%少ない。

被曝から乳癌発生までの平均時間が被曝放射線量の多少にかかわらず不変であることは、乳房組織の発癌の原因となる機構についておそらく重要な意義を

TABLE 9 OBSERVED & EXPECTED BREAST CANCER CASES BY AGE ATB & TISSUE DOSE, CITIES COMBINED, 1950-74

表9 乳癌例数の観察値と期待値；原爆時年齢および組織線量別，両市合計，1950-74年

Age ATB		Breast Tissue Dose in Rad			Total Exposed	
		NIC + 0-9	10-99	100+		
0-9	Cases	4	Obs	1	0	4
	Person-years	192907				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	20.7	Exp	0.8	0.2	3.8
10-19	Cases	39	Obs	18	17	65
	Person-years	229334				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	170.1	Exp	8.1	3.3	40.2
20-29	Cases	55	Obs	15	12	70
	Person-years	196393				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	280.1	Exp	11.2	3.7	54.2
30-39	Cases	62	Obs	9	12	66
	Person-years	181941				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	340.8	Exp	13.5	2.6	59.8
40-49	Cases	50	Obs	11	1	45
	Person-years	149013				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	335.5	Exp	11.4	2.4	50.6
50+	Cases	33	Obs	9	3	38
	Person-years	105864				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	311.7	Exp	7.1	1.1	33.0
Total	Cases	243	Obs	63	45	288
	Person-years	1055452				
	Rate/10 <sup>6</sup> PY	230.2	Exp	51.2	13.4	240.8

The expected values are calculated using the rates of the NIC + 0-9 rad exposure group of the corresponding age ATB class (i.e., assuming no carcinogenic effect from A-bomb radiation).

対応する原爆時年齢階級の市内にいなかった者+0-9 rad 被曝群(すなわち、原爆放射線による発癌性影響がないと仮定して)の率を用いて期待値を算定した。

underlying carcinogenesis of mammary tissue. The shape of the age-specific incidence curve is apparently not modified but rather shifted to a higher level, so that irradiated women experience increased risk for breast cancer in every postexposure year of life. The carcinogenic process has been intensified but not accelerated.

持つものと思われる。年齢別発生率曲線の形状には変化がなく、ただ高い水準に移されているので被爆女性は、被爆後経年的に乳癌の危険度が増加している。発癌過程が増強されているが、促進されていない。

#### APPENDIX 1 RADIATION DOSE AND OTHER RISK FACTORS

##### 付録1 放射線量およびその他の危険因子

Other epidemiologic studies have revealed a number of risk factors associated with carcinoma of the female breast.<sup>20</sup> Nearly all of these factors relate to the ages at which significant events in the sexual and reproductive history of women occur. Whether there may be interaction

ほかの疫学的調査では、女性乳房の癌に関するいくつかの危険因子が認められている。<sup>20</sup> これらの因子のほとんどすべてが、女性の性歴および生殖歴に有意な事象が起きる年齢と関係がある。本調査では、

TABLE A1 BREAST CANCER BY RADIATION DOSE &amp; OTHER RISK FACTORS

表A1 乳癌;放射線量およびその他の危険因子別

Age ATB	NIC	T65 Dose in rad								Total	
		0-9		10-99		100+		Unk			
Percent married											
0-29	24/27 89%	45/52 87%	30/31 97%	29/35 83%	7/8 88%	135/153 88%					
30+	28/29 97	60/62 97	20/20 100	16/18 89	- -	124/129 96					
Total	52/56 93	105/114 92	50/51 98	45/53 85	7/8 88	259/282 92					
Mean age at marriage											
0-29	23.8 (16)	22.9 (35)	23.1 (21)	23.3 (24)	22.6 (5)	23.2 (101)					
30+	20.5 (17)	21.8 (40)	20.4 (14)	24.5 (13)	- -	21.7 (84)					
Total	22.1 (33)	22.3 (75)	22.1 (35)	23.7 (37)	22.6 (5)	22.5 (185)					
Percent at least one live birth											
0-29	21/26 81%	36/52 69%	26/30 87%	25/34 74%	4/7 57%	112/149 75%					
30+	22/28 79	49/59 83	14/18 78	11/17 65	- -	96/122 79					
Total	43/54 80	85/111 77	40/48 83	36/51 71	4/7 57	208/271 77					
Mean age at first live birth											
0-29	26.1 (14)	25.2 (25)	25.3 (24)	25.3 (23)	24.8 (4)	25.4 (90)					
30+	21.8 (13)	24.2 (41)	23.1 (11)	27.9 (10)	- -	24.1 (75)					
Total	24.0 (27)	24.6 (66)	24.6 (35)	26.1 (33)	24.8 (4)	24.8 (165)					
Mean number of deliveries											
0-29	2.3 (21)	2.2 (36)	2.7 (26)	2.6 (26)	3.0 (4)	2.5 (113)					
30+	3.5 (22)	3.4 (49)	2.9 (14)	2.7 (10)	- -	3.3 (95)					
Total	2.9 (43)	2.9 (85)	2.8 (40)	2.6 (36)	3.0 (4)	2.8 (208)					
Mean age at menarche											
0-29	16.4 (16)	14.5 (32)	14.9 (16)	15.1 (12)	14.0 (2)	15.0 (78)					
30+	15.6 (14)	14.9 (27)	15.4 (7)	15.9 (7)	- -	15.3 (55)					
Total	16.0 (30)	14.7 (59)	15.0 (23)	15.4 (19)	14.0 (2)	15.1 (133)					
Mean age at menopause											
0-29	43.7 (3)	45.7 (7)	46.7 (6)	45.5 (2)	- -	45.7 (18)					
30+	45.9 (14)	48.0 (33)	47.1 (8)	48.5 (6)	- -	47.5 (61)					
Total	45.5 (17)	47.6 (40)	46.9 (14)	47.8 (8)	- -	47.1 (79)					
Breast feeding: percent nursing 1 year or more											
0-29	4/9 44%	7/15 47%	3/15 20%	7/17 41%	0/2 0%	21/58 36%					
30+	5/9 56	13/25 52	3/4 75	4/7 57	- -	25/45 56					
Total	9/18 50	20/40 50	6/19 32	11/24 46	0/2 0	46/103 45					

between radiation and these other factors has not been examined in this study. Rather, the available data on these variables has been tabulated in order to determine if any correlation exists between them and radiation dose (Table A1). The data were collected from questionnaires given women who underwent physical examination as members of the clinical sample of survivors and from responses to a medical history mail survey of other women within 10,000m from the hypocenter who are not examined periodically at RERF.

放射線とこれらの他因子との間に相互作用があるかどうかについては調べていない。厳密に言えば、これらの変数と放射線との間に相関があるかどうかを決定するため、これらの変数に関して入手されている資料の集計を行ったということである(表A1)。資料収集は、被爆集団のうち臨床調査の対象者として受診した女性から得た質問票、および爆心地から10,000m未満にいたその他の女性で放影研で定期検診を受けていない者の病歴郵便調査に対する回答に基づいて行った。

Women with breast cancer are less likely to be married, marry at an older age, have fewer children, bear their first child later, breast feed for a shorter time, and are younger at menarche and older at menopause.<sup>21</sup> The numbers tabulated, particularly at the highest dose level, are too small to permit firm conclusions. With the possible exception of women aged 30 or older ATB who received 100rad or more (tissue kerma in air), there is no evidence of bias operating to inflate the incidence rate at the highest dose levels. The comparisons of the mean ages at marriage and at first birth for these women with those of their counterparts in the 0-9rad category produce P values of .04 in each instance, while the 65% vs 83% figures for parity fall just short of statistical significance ( $P > .05$ ). The younger women ATB who have, for the most part, married and borne children after exposure show no differential risk.

乳癌を有する女性では、結婚者は少なく、婚期が遅く、子供は少なく、初産は遅く、授乳期が短く、また初潮は早く閉経が遅いようである。<sup>21</sup> 集計例数、とくに最高の線量値の例数は、明確な結論をもたらすにはあまりにも少なすぎる。100 rad 以上 (kerma 線量) を受けた原爆時30歳以上の女性を除外すれば、最高線量値における発生率を上昇させる偏りの作用の徴候はみられない。これらの女性の結婚時および初産時の平均年齢と0-9 rad 群における対照群のそれとを比較すると、いずれの場合にも .04 のP値が得られるが、出産経歴65%対83%という値は、わずかに統計的有意値に達しない ( $P > .05$ )。原爆時年齢が若く、そのほとんどが被爆後結婚し、子供を出産している女性では、危険度の差は認められない。

## APPENDIX 2 BIAS ANALYSIS

### 付録 2 偏りの解析

There exists the possibility that ascertainment of cases may have been appreciably greater among women exposed to higher levels of radiation. The sample of survivors selected for biennial physical examination was intentionally defined so as to include a large percentage of individuals who received large radiation doses (50rad or more). In order to resolve this issue the dose-specific incidence rates for the combined cities have been calculated for both the clinical and remaining portions of the study sample and shown in Table A2. The 34 cases in the clinical sample who received 100+rad (T65 tissue kerma in air) produce a rate of 730 cases per  $10^6$  PY which does not significantly differ from the 688 for the nonclinical sample with 19 cases. The same result holds for the rates in the 10-99rad dose classes. A second check on the possible existence of ascertainment bias is afforded by the use of mortality figures for breast cancer. The confirmation and detection rates for death certificates listing carcinoma of the breast as underlying or contributing cause among deaths in the LSS are 97% and 81% respectively.<sup>22</sup>

Consequently, a comparison of deaths with living cases by city, dose, and by calendar year period should reveal any real pattern of ascertainment dependent upon radiation dose. Tables A3

高い放射線量を受けた女性では、確認率がかなり高かった可能性がある。2年ごとの検診の対象に選ばれた被爆者集団には、被曝線量の大きい者 (50 rad 以上) をより多く含めるように策定した。この可能性の問題を解決するために、両市合計の線量別発生率を臨床集団およびその他において算定し、表A2に示した。100+ rad (T65 kerma 線量) を受けた臨床集団中の34例は、 $10^6$  人年あたり730例の率をもたらすが、この率は19例によって得られる非臨床集団の688例の率と大差はない。10-99 rad 線量群の率においても同じ結果がみられる。確認率に偏りがある可能性については、乳癌の死亡率の値を用いて二度目の照合を行うことができる。寿命調査集団中の死亡例のうち、乳癌を原死因または副死因と記載する死亡診断書における確認率および探知率は、それぞれ97%および81%である。<sup>22</sup>

したがって、都市、線量および暦年期間別に死亡例と生存例とを比較すれば、放射線量に依存する確認のパターンが明らかになるはずである。表A3および

TABLE A2 BREAST CANCER RISKS FOR CLINICAL & NONCLINICAL LSS  
POPULATION BY RADIATION DOSE

表A 2 寿命調査集団中の臨床対象および非臨床対象における放射線量別の乳癌危険度

	NIC	T65 Dose in rad		
		0-9	10-99	100+
<b>Clinical Sample</b>				
Cases	12	17	17	34
Person years at risk	66930	82134	61538	46567
Incidence rate (per 10 <sup>6</sup> PY)	179.	207.	276.	730.
<b>Nonclinical Sample</b>				
Cases	60	141	51	19
Person years at risk	252238	615947	183454	27626
Incidence rate (per 10 <sup>6</sup> PY)	238.	229.	278.	688.

TABLE A3 BIAS ANALYSIS FOR ASCERTAINMENT OF BREAST CANCER CASES BY  
RADIATION DOSE & CITY, 1950-74

表A 3 乳癌例の確認に関する偏り解析；放射線量および都市別，1950-74年

	NIC	T65 Dose in rad				Total
		0-9	10-99	100+	Unk.	
<b>Hiroshima</b>						
Deaths	19	51	22	9	3	104
Other Incidence	40	85	34	23	5	187
$\chi^2 = 1.63$ NS						
<b>Nagasaki</b>						
Deaths	5	11	8	6	0	30
Other Incidence	8	11	4	15	1	39
$\chi^2 = 5.81$ NS						

TABLE A4 RATIO OF INCIDENCE CASES/DEATHS BY CALENDAR YEAR  
PERIOD & RADIATION DOSE

表A 4 発生例数/死亡例数の比率；暦年期間および放射線量別

	NIC	T65 Dose in rad			Total	
		0-9	10-99	100+		
1950-59	Incidence cases	8	13	3	3	27
	Deaths	5	17	7	3	32
	Ratio	1.6	0.8	0.4	1.0	0.8
1960-69	Incidence cases	21	50	25	19	115
	Deaths	14	29	17	8	68
	Ratio	1.5	1.7	1.5	2.4	1.7
1970-74	Incidence cases	19	33	10	16	78
	Deaths	6	17	6	4	33
	Ratio	3.2	1.9	1.7	4.0	2.4

Does not include 9 cases with unknown radiation dose.

放射線量不明の9例は含まない。



TABLE A5 DEFINITE AND PROBABLE CASES OF BREAST CANCER BY RADIATION DOSE &amp; AGE ATB

表A5 診断確実およびほぼ確実な乳癌例;放射線量および原爆時年齢別

Age ATB	NIC	T65 Dose in rad			Total
		0-9	10-99	100+	
0-19	15 (100)	22 (88)	14 (78)	20 (95)	71 (90)
20-34	23 (88)	53 (90)	19 (90)	17 (85)	112 (89)
35-49	18 (75)	42 (86)	17 (85)	7 (88)	84 (83)
50+	4 (57)	16 (64)	7 (78)	2 (50)	29 (64)
Total	60 (83)	133 (84)	57 (84)	46 (87)	296 (84)

Does not include 8 cases of unknown radiation dose 線量不明の8例は除外した。  
Numbers in parentheses are percent of total cases for each cell.

括弧内は各箱の総例数の百分率

TABLE A6 DEFINITE AND PROBABLE CASES OF BREAST CANCER BY RADIATION DOSE &amp; YEAR OF DIAGNOSIS

表A6 診断確実およびほぼ確実な乳癌例;放射線量および診断暦年別

Year of Diagnosis	NIC	T65 Dose in rad			Total
		0-9	10-99	100+	
1950-59	8 (53)	30 (73)	9 (64)	7 (78)	54 (69)
1960-64	13 (87)	36 (90)	19 (86)	7 (88)	75 (94)
1965-69	17 (85)	25 (81)	18 (86)	18 (90)	78 (89)
1970-74	21 (100)	41 (91)	11 (100)	14 (88)	87 (94)
Total	59 (83)	132 (84)	57 (84)	46 (87)	294 (84)

Does not include 8 cases with unknown radiation dose and 2 cases with unknown date of diagnosis.

放射線量不明の8例および診断年月日不明の2例は除外。

Numbers in parentheses are percent of total cases for each cell.

括弧内は各箱の総例数の百分率。

and A4 do not support such an effect. The proportion of probable or definite cases (diagnostic certainty categories 3 and 4) among all cases as a function of total dose, age ATB, and year of diagnosis is shown in Tables A4, A5, and A6. Generally, the pattern is one of an even distribution of cases with a highly reliable diagnosis across dose and age ATB categories. The noticeably lower percentages for women aged 50 or older ATB and for the first 10 years of follow-up would appear to reflect the relative scarcity of microscopic slides encountered in a retrospective search for case material. Certainly, no systematic bias appears to exist with regard to the validity of diagnosis over radiation dose levels or with age at exposure for women under 50 years ATB.

A4では、そのような影響は認められない。表A4、A5およびA6では、総線量、原爆時年齢、診断暦年の関数としての、全症例における診断ほぼ確実例または確実例(診断確実分類3および4に当たる)の割合を示した。おおむね、このパターンは線量および原爆時年齢区分間において信頼度の高い診断の例の均一分布を示すものである。原爆時50歳以上の女性および経過観察の最初の10年間における率が著しく低いのは、遡及的な症例資料調査で入手された顕微鏡用病理組織標本が相対的に不足していることを反映すると思われた。たしかに原爆時50歳未満の女性においては、放射線量値別または被爆時年齢別の診断の有効性に系統的な偏りが無いように思われる。

**APPENDIX 3 LOG LINEAR MODEL FOR ESTIMATING FITTED VALUES  
IN TEXT TABLE 1**

付録 3 本文表 1 の当てはめ値を推定する対数線形モデル

The model used for estimating fitted values in Table 1 is discussed thoroughly in the context of multi-dimensional contingency table analysis in a recent book by Bishop et al.<sup>14</sup> Only a brief description is given here.

Consider the case of a three-dimensional contingency table with cells indexed (i, j, k). Let  $m_{ijk}$  denote the cell-frequency fitted values. The model is

$$\log m_{ijk} = u + u_1(i) + u_2(j) + u_3(k) + u_{12}(ij) + u_{13}(ik) + u_{23}(jk)$$

The first term,  $u$ , is the overall mean, the next three terms represent the main effects defined by the three dimensions, and the last three terms denote the first order interactions between every pair of main effects. Applied to Table 1, the terms are identified as follows:

- $u_1(i)$  =  $i$ th level of factor 1, Age ATB
- $u_2(j)$  =  $j$ th level of factor 2, Breast Tissue Dose
- $u_3(k)$  =  $k$ th level of factor 3, Case or Control  
( $k=1$  denotes cases-numerators)  
( $k=2$  denotes controls-denominators)

The model permits the estimation of all six terms (plus the 7th terms,  $u$ , an overall mean) by an iterative scheme which has been incorporated into a Fortran computer program, IPFA, available to users of the RERF computer center. Constraints in the procedure require that the row, column, and panel sums of the fitted values (marginal totals) be preserved (i.e., be equal to those for the observed values). It is useful to consider the implications of this model in as much as it has been found to fit the data of Table 1 quite well.

First, note that the probability of breast cancer during 1950-74 for age ATB level  $i$  and breast tissue dose level  $j$  will be estimated by

$$P_{ij} = \frac{m_{ij1}}{m_{ij1} + m_{ij2}}$$

The 'odds ratio' is the quotient

$$\frac{P_{ij}}{1 - P_{ij}} = \frac{m_{ij1}}{m_{ij2}}$$

表 1 の当てはめ値の推定に用いたモデルについては、Bishop ら<sup>14</sup> の近著における多元的分割表解析に関連して十分に記述されている。ここでは、ただ略述するにとどめる。

記号 (i, j, k) を付した箱のある 3 次元分割表の例を考えてみたい。箱の頻度当てはめ値を  $m_{ijk}$  とすると、そのモデルは、

最初の記号  $u$  は全体の平均値であり、次の三つの記号は 3 次元によって定義された主要な影響を示し、最後の三つの記号は各組の主要な影響における第 1 位の相互作用を示す。表 1 に適用すると、その記号は次のようになる。

- $u_1(i)$  = 因子 1, すなわち原爆時年齢の  $i$  位の値。
- $u_2(j)$  = 因子 2, すなわち乳房組織線量の  $j$  位の値。
- $u_3(k)$  = 因子 3, すなわち指標例または対照例の  $k$  位の値。  
( $k=1$  は指標例 — 分子を表わす)  
( $k=2$  は対照例 — 分母を表わす)

このモデルによれば、放影研のコンピューターの利用者に供される Fortran コンピュータープログラム IPFA へ含まれている反復方法で、六つの記号のすべて (および全体の平均値である第七位の記号  $u$  を加えたもの) について推定が得られる。この方法における拘束のため、当てはめ値 (欄外合計) の列、欄およびパネルの合計を維持する必要がある (すなわち観察値のそれらと同等にする必要がある)。このモデルは表 1 の資料に実によく当てはまることが認められているので、これの意義を考えることは有益である。

まず、原爆時年齢の値  $i$  および乳房組織線量の値  $j$  に対する 1950-74 年間の乳癌の確率は、

によって推定されることに注目したい。「奇数比率」は、商

which denotes the ratio of probability for contracting and not contracting breast cancer. The logarithm of this ratio is

$$\log \frac{p_{ij}}{1 - p_{ij}} = \log m_{ij1} - \log m_{ij2} = (u_{3(1)} - u_{3(2)}) + (u_{13(i1)} - u_{13(i2)}) + (u_{23(j1)} - u_{23(j2)})$$

Thus, the log-odds ratio can be written as the sum of three terms

$$\log \frac{p_{ij}}{1 - p_{ij}} = \mu + \alpha_i + \beta_j$$

Alternatively,

$$\frac{p_{ij}}{1 - p_{ij}} = e^{\mu} e^{\alpha_i} e^{\beta_j}$$

Consequently, the probability for breast cancer, according to the log-linear model used to obtain the fitted values, is a multiplicative function of both radiation dose and age at exposure.

で、これは、乳癌に罹患するか否かの確率の比を示す。この比の対数は次のとおり：

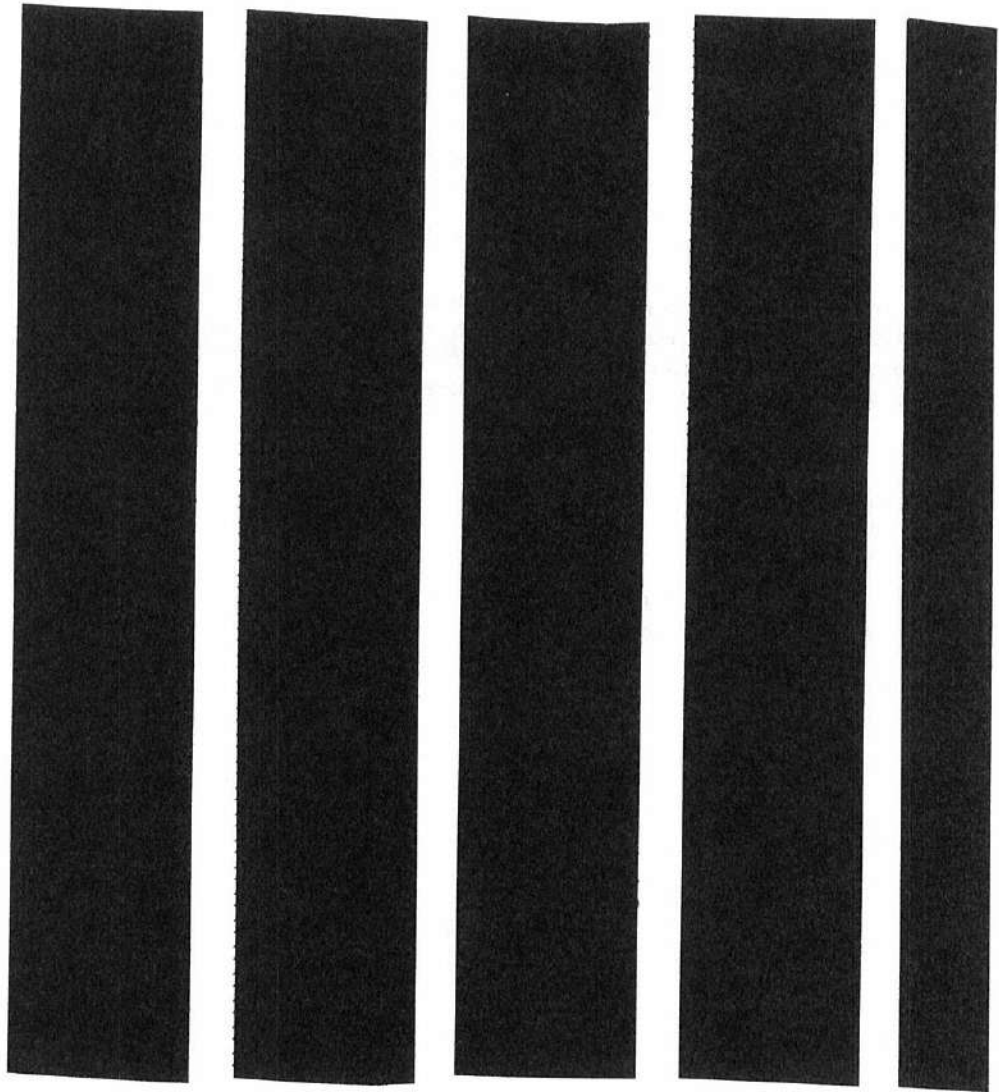
したがって、対数対奇数比は、三つの記号の合計として表わされる。すなわち、

これに代わるものとしては、

したがって、当てはめ値を得るために使用した対数線形モデルによる乳癌の確率は、放射線量および被曝時年齢の双方の乗法関数である。

MASTER FILE NUMBER OF BREAST CANCER CASES

乳癌例の基本名簿番号



## REFERENCES

## 参考文献

1. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Breast cancer in the ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima and Nagasaki, 1950-66. ABCC TR 13-67
2. JABLON S, KATO H: Mortality among A-bomb survivors, 1950-70, JNIIH-ABCC Life Span Study, Report 6. ABCC TR 10-71
3. MCGREGOR DH, LAND CE, CHOI K, TOKUOKA S, LIU PI, WAKABAYASHI T, BEEBE GW: Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. J Natl Cancer Inst 59:799-811, 1977 (ABCC TR 32-71)
4. MITTLER FA, HEMPELMANN LH, DUTTON AM, PIFER JW, TOYOOKA ET, AMES WR: Breast neoplasms in women treated with x-ray for acute postpartum mastitis. A Pilot Study. J Natl Cancer Inst 43:803-11, 1969
5. MACKENZIE I: Breast cancer following multiple fluoroscopies. Br J Cancer 19:1-8, 1965
6. MYRDEN JA, HILTS JE: Breast cancer following multiple fluoroscopies during artificial pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis. Can Med Assoc J 100:1032-4, 1969
7. BOICE JD, MONSON RR: Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. J Natl Cancer Inst 59:823-32, 1977
8. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors 4. Radiation Dose, 1950-66. Radiat Res 48:613-49, 1971
9. JONES TD, AUXIER JA, CHEKA JS, KERR GD: In-vivo dose estimates for A-bomb survivors shielded by typical Japanese houses. Health Physics 28:367-81, 1975
10. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
11. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES-NATIONAL RESEARCH COUNCIL: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation (The BEIR Report). Washington, D.C., NAS-NRC, 1972
12. UNITED NATIONS: Report of United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. Ionizing radiation: Levels and effects. Vol. 2. Effects. New York, United Nations, 1972
13. TOLLEY CD: Personal communication.
14. BISHOP YMM, FIENBERG SE, HOLLAND PW: Discrete Multivariate Analysis. Cambridge, Mass., The Massachusetts Institute of Technology Press, 1975
15. MILLER R: Simultaneous Statistical Inference. Reading, Mass., Addison-Wesley, 1966
16. DOLL R, MUIR C, WATERHOUSE J, (ed): International Union Against Cancer: Cancer incidence in five continents. New York, Springer-Verlag, 1970
17. SUGANO H, SAKAMOTO G, IKAWA Y: Histological features of breast cancer among Japanese females: Cancer Institute of Japan, Tokyo

18. SHORE RE, HEMPELMANN LH, KOWALUK E, MANSUR PS, PASTERNAK BS, ALBERT RE, HAUGHIE GE: Breast neoplasms in women treated with x-rays for acute postpartum mastitis. J Natl Cancer Inst 59:813-22, 1977
19. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
20. MCMAHON B, COLE P, BROWN J: Etiology of human breast cancer: A Review. J Natl Cancer Inst 50:21-42, 1973
21. WYNDER EL, BROSS IJ, HIRAYAMA T: A study of the epidemiology of cancer of the breast. Cancer 13:559-601, 1960
22. STEER A, MORIYAMA IM, SHIMIZU K: The autopsy program and the Life Span Study. ABCC-JNIH Pathology Studies. Report 3, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 16-73