

**CIGARETTE SMOKING AND RADIATION EXPOSURE IN RELATION TO  
CANCER MORTALITY, HIROSHIMA AND NAGASAKI**

喫煙及び放射線被曝と癌死亡率との関係、広島・長崎

ROSS L. PRENTICE, Ph.D.

YASUHIKO YOSHIMOTO, M.Hlth.Sc. 吉本泰彦

MARK W. MASON, B.Eng.



**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

*In the continued interest of accurately defining the late effects of the atomic bombs, the qualitative and quantitative characteristics of the A-bomb radiation exposure doses are periodically refined. If warranted by future dose assessments, the data reported here will be reanalyzed and subsequently reported.*

原爆の後影響を引き続いて正確に究明する目的をもって、原爆放射線被曝線量の質的・量的特質について定期的に改良を加えている。今後線量評価によって、その必要性が起これば、本報の資料を再解析の上、改めて報告する。

#### RERF TECHNICAL REPORT SERIES

#### 放射線影響研究報告書集

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 not intended to supplant regular journal publication.

放射線影響報告書は、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。業績報告書は通例の誌上发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もので、その経費は日米両政府の平等分担により、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運営されている。

CIGARETTE SMOKING AND RADIATION EXPOSURE IN RELATION TO  
CANCER MORTALITY, HIROSHIMA AND NAGASAKI

喫煙及び放射線被曝と癌死亡率との関係，広島・長崎

ROSS L. PRENTICE, Ph.D.; YASUHIKO YOSHIMOTO, M.Hlth.Sc. (吉本泰彦);  
MARK W. MASON, B.Eng.*Department of Epidemiology & Statistics*

疫学統計部

## SUMMARY

Cancer mortality among 40,498 Hiroshima and Nagasaki residents was examined in relation to cigarette smoking habits and estimated atomic bomb radiation exposure. Relative risk models that are either multiplicative or additive in the two exposures (smoking & radiation) were emphasized. Most analyses were directed toward all nonhematologic cancer, stomach cancer, lung cancer, or digestive cancer other than stomach, for which there were, respectively, 1,725, 658, 281, and 338 deaths in the follow-up period of this study. Persons heavily exposed to both cigarette smoke and radiation were found to have significantly lower cancer mortality than multiplicative relative risk models would suggest for all nonhematologic cancer, stomach cancer, and digestive cancer other than stomach. Surprisingly, the relative risk function appeared not only to be submultiplicative for these cancer sites, but to be subadditive as well. The lung cancer relative risk function could not be distinguished from either a multiplicative or an additive form. The number of deaths was sufficient to permit some more detailed study of all nonhematologic cancer mortality: Relative risk functions appeared to be consistent between males and females though a paucity of heavy smoking females limits the precision of this comparison.

The submultiplicativity mentioned above was particularly pronounced among persons who were relatively young ( $\leq 30$  years of age) at the time of radiation exposure. The relative risk function

## 要約

広島及び長崎の在住者40,498人の癌死亡率と喫煙習慣、及び推定原爆放射線量との関連を調べた。この二つの曝露要因(喫煙及び放射線)について相乗的あるいは相加的相対危険度モデルを検討した。解析は主としてリンパ・造血組織以外のすべての癌、胃癌、肺癌、及び胃癌以外の消化器癌について行い、本調査の追跡期間中で各々1,725例、658例、281例、338例の死亡が認められた。喫煙及び放射線の高曝露者においては、リンパ・造血組織以外のすべての癌、胃癌及び胃癌以外の消化器癌の死亡率は、相乗的相対危険度モデルが示す値よりも有意に低いことが認められた。驚くべきことに、これらの癌の相対危険度関数は半相乗的であるだけでなく半相加的でもあるようであった。肺癌の相対危険度関数は、相乗的か相加的かの区別はできなかった。リンパ・造血組織以外のすべての癌死亡率については、十分な死亡数があるので更に詳細な解析を行った。相対危険度関数は男女の間で一致しているようであるが、喫煙量の多い女性の数が少ないためにこの比較精度には限界がある。

前述の半相乗性は被曝時年齢が比較的若い者(30歳以下)において特に顕著であった。これら若年対象者の相対危険度関数は、放射線と喫煙の両曝露量に

for these younger subjects depends very strongly on both radiation and cigarette smoke exposure levels. Even light smoking (about 5 cigarettes per day) for an extended period of time is associated with a large estimated relative risk. Implications of these findings are discussed in relation to human carcinogenesis models. As a by-product, it is noted that cancer mortality of several sites is significantly related to radiation exposure in this population, after accommodating the possible confounding effects of cigarette smoking.

## INTRODUCTION

Periodic studies of mortality among Hiroshima and Nagasaki residents have shown a positive relationship between estimated radiation exposure and cancer mortality of a number of sites. A recent study<sup>1</sup> shows heavily exposed individuals to experience elevated mortality from cancer of the lung, breast, stomach, esophagus, urinary tract, and colon in addition to leukemia and multiple myeloma. Cancer mortality from a number of these sites is known to be related to cigarette smoking. Differential cigarette smoking habits between lightly and heavily radiation-exposed persons could then distort the magnitude, or possibly even obscure the existence, of a relationship between radiation exposure level and site-specific cancer mortality. Even if confounding does not take place, the cancer mortality risk associated with a particular radiation exposure may well depend on corresponding cigarette smoking habits in an important manner. In fact, estimation of the joint relationship of radiation and cigarette smoking exposures to cancer mortality not only gives the potential for more detailed and accurate radiation risk assessment but may also provide valuable insights into the carcinogenic mechanism.

Of particular interest in terms of mechanism is the ability of relative risk (RR) models that are multiplicative or additive in the two exposures to describe the data. In general terms, a multiplicative RR model would correspond to a carcinogenic process wherein an initial exposure induces a fractional increase in the age-specific cancer mortality rate function which then serves as a new baseline rate which the second exposure variable multiplies. For example, if the effect of one exposure is solely to enhance the transformation of normal cells to certain intermediate cells while the other exposure serves only to

非常に強く依存している。喫煙量の少ない場合(1日約5本)でも、喫煙期間の長い場合は推定相対危険度が高くなる。これらの所見がもつ意味を人間における発癌モデルとの関連から考察した。副産物として、喫煙によるかく乱影響を補正してもこの集団における幾つかの部位の癌死亡率と放射線被曝との関連がなお有意であることが認められた。

## 緒言

広島及び長崎の住民の死亡率に関する定期的調査によって、推定放射線被曝線量と幾つかの部位の癌死亡率との間で有意な関連が示唆された。最近の研究<sup>1</sup>によれば、高線量被爆者において、白血病及び多発性骨髄腫のほかに、肺癌、乳癌、胃癌、食道癌、泌尿器癌及び結腸癌による死亡率の増加が認められている。また、これら幾つかの部位の癌死亡率は喫煙と関連があることが知られている。それゆえ、もし低線量被爆者と高線量被爆者との間で喫煙習慣が異なれば、放射線被曝量と部位別癌死亡率との関連の強固性が歪曲され、あるいはそのような関連の存在さえも隠れてしまうかもしれない。かく乱されないまでも、特定の放射線曝露量に関連する癌死亡危険度は、同時に喫煙習慣にも大きく依存すると思われる。実際、癌死亡率に対する放射線及び喫煙の両曝露による同時的関連性について推測することができれば、更に詳細で正確な放射線危険度の評価の可能性だけでなく、発癌機序についての重要な手掛かりも得られるであろう。

発癌機序の見地から、この2種類の曝露要因に対して相乗的、あるいは相加的相対危険度(RR)モデルのデータに対する適合性は特に興味深い。一般的に言って、相乗的相対危険度モデルは一つの発癌過程に対応している。初回の曝露が年齢別癌死亡率関数のわずかな増加を誘発するが、これを新しい標準曲線として2回目の曝露変数による増加が起こる。例えば1回の曝露効果が、正常細胞からある特定の中間細胞への変化を促進するだけであり、ほかの曝露が中間

increase the rate of transition from intermediate to malignant cells, one would expect the joint RR function to be the product of the RR functions for the individual exposures.<sup>2-8</sup>

In comparison, an additive RR model would arise if each exposure induces a fractional increase in the basic nonexposed age-specific mortality rate function and the absolute magnitudes of these increases are completely unaffected by the presence or level of the other exposure. Rothman et al<sup>9</sup> argue that, for public health purposes, the concept of interaction (synergy or antagonism) should ordinarily be defined relative to an additive RR model. RR functions in which the joint effect of the two exposures is more than multiplicative, intermediate between multiplicative and additive, or less than additive are, of course, possible. The last, for example, may arise if the two exposures induce cancer via a common mechanism and the individual RR's are concave as functions of exposure level. Further comments on multiplicative and additive RR models in relation to recent carcinogenesis theories are discussed later.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Population and Data Ascertainment

The ABCC/RERF has utilized the Life Span Study (LSS) cohort of over 100,000 persons with residence in Hiroshima or Nagasaki as of 1950 in order to examine the late effects of A-bomb radiation exposure on mortality. Selection of the LSS cohort is described elsewhere.<sup>10</sup> It consists of a sample of A-bomb survivors who were alive and resident in either city in 1950 and approximately 25,000 residents who were not-in-city at the time of the bomb (ATB). Mortality information is obtained by making periodic koseki (family register) checks on the entire cohort and by obtaining death certificates. The mortality data are thought to be essentially 100% complete. Underlying cause of death is classified according to the 1965 (8th) Revision of the International Classification of Diseases (ICD).

Total body gamma and neutron radiation doses received by individuals were estimated<sup>11</sup> by applying kerma-in-air dose vs distance models and shielding factor models to location ATB and shielding history data obtained by field investigators. Recent criticisms of these modelling assumptions<sup>12,13</sup> may lead to noteworthy modifi-

細胞から悪性細胞への変異率を高めるだけであるならば、同時的相対危険度関数は個々の曝露の相対危険度関数を乗じたものになる。<sup>2-8</sup>

これと比較して、個々の曝露が基本的な非被爆年齢別死亡率関数にわずかな増加を誘発し、各増加の絶対的強度が他の曝露の存在又はその量によって全く影響されないならば、相加的相対危険度モデルが観察されるであろう。Rothman ら<sup>9</sup>は、公衆衛生的見地から、相互作用(共同作用あるいは拮抗作用)の概念は、元来、相加的相対危険度モデルと関連させて定義すべきであると述べている。二つの曝露要因の同時的効果が相乗的危険度以上、相乗的危険度と相加的危険度の中間、又は相加的危険度以下である相対危険度関数もまた可能である。例えば、相加的危険度以下となるのは、二つの曝露要因が共通の機序により癌を誘発し、個々の相対危険度が曝露量の関数として凹形である場合と思われる。相乗的並びに相加的相対危険度モデルと最近の発癌理論との関連については後述する。

### 材料及び方法

#### 調査対象者とデータ確認

ABCC一放影研は1950年当時広島又は長崎に居住していた100,000人以上の寿命調査固定集団を対象として、死亡率における原爆放射線被曝の後影響を調査している。寿命調査固定集団の抽出方法は別に記載されている。<sup>10</sup> この集団は、1950年当時両市のいずれかで生存し、居住していた原爆被爆者及び約25,000人の原爆投下時市内に不在であった住民から構成されている。死亡資料は、対象集団全体の定期的戸籍照合及び死亡診断書の入手によった。死亡資料は実質的に100%完全であると考えられている。原死因は、国際死因分類統計の1965年度(第8回)改訂版に従って分類した。

個々の被爆者が受けた全身のガンマ及び中性子線量は、被爆距離による空中カーマ線量モデルと遮蔽因子モデルを野外調査員が入手した被爆位置及び遮蔽資料に適用して推定されたものである。<sup>11</sup> これらモデル上の仮定<sup>12,13</sup>に対する最近の批判から、線量

cations of dose estimates (particularly neutron). The present work utilizes only the total (gamma plus neutron) dose estimate which is less likely to be markedly revised. Since the neutron component of the current total dose estimates averages only about 5% in Nagasaki and 30% in Hiroshima the use of total dose estimates will provide a reasonable basis for evaluating radiation risk unless the site-specific relative biological effectiveness of neutrons as compared to gamma rays turns out to be quite large. It is also worth noting that a scale factor change in total dose estimates will not affect the significance levels for tests of multiplicative and additive RR models given below. These tests are then robust to this particular type of dosimetry modification. The total dose estimates used, the tentative 1965 dose revised estimates (T65DR), make use of a recent slight relocation of the Nagasaki epicenter.<sup>14</sup> In about 3% of the cohort, distance or shielding information was inadequate for such T65DR estimates to be given.

Cigarette smoking histories were not available for the LSS cohort as a whole. Several epidemiologic surveys, conducted between 1963 and 1970, have, however, ascertained cigarette smoking data on various subsets of the cohort. In particular, the nearly 20,000 subjects in the Adult Health Study sample<sup>10</sup> were administered epidemiologic questionnaires, primarily during the fourth biennial clinical examination cycle 1964-66. Slightly different questionnaires were used in 1963-64 than in 1964-68 while a third was used in 1968-70. In addition, LSS males aged 40-69 were surveyed by mail in 1965 as part of a cardiovascular disease study,<sup>15</sup> while a subset of LSS females were surveyed by mail in 1969-70. This study combines smoking history data from each of these sources. If a subject was surveyed more than once, the cigarette smoking data obtained at the earliest survey is utilized. Cigar, pipe, and kizami smoking was relatively infrequent so that data on such habits are not used.

From these combined surveys 40,498 subjects, with available T65DR estimates, were also found to have information on 'current' cigarette smoking habits; that is, smoking habits at the time they were initially surveyed. From each survey current cigarette smoking amount could be obtained in the following categories: nonsmoker, about 5 cigarettes per day, about 10 cigarettes per day, about 20 cigarettes per day, or about 30 or more cigarettes per day. In each survey, dura-

推定値(特に中性子)の著しい変更が行われるかもしれない。本報では総線量推定値(ガンマ線+中性子線)のみを用いているが、これが大きく改訂される可能性は少ない。現在の総線量推定値に占める中性子線の割合は長崎で約5%に過ぎず、広島では約30%なので、中性子線のガンマ線に対する部位別相対的生物学的効果比(RBE)が非常に大きくない限り、総線量推定値を使用すれば、放射線危険度を評価するための適切な基礎資料を提供できるであろう。また、総線量推定値の尺度係数の変更では、後述する相乗的又は相加的相対危険度モデルの検定の有意水準には影響がないことも注目すべきである。これらの検定は、この種の線量測定の変更に対して頑健である。ここで用いた総線量推定値、すなわち改訂T65線量推定値には、最近小規模の変更が行われた長崎の炸裂点で使用されている。<sup>14</sup> 対象者の約3%は距離又は遮蔽資料が不十分で、この改訂推定値は得られていない。

寿命調査固定集団全体の喫煙歴は入手されていない。しかし、1963年から1970年の間に行われた幾つかの疫学的調査で、この集団の幾つかの小集団について喫煙歴資料が確認されている。特に、成人健康調査対象者<sup>10</sup> 約20,000人に対し、2年ごとの臨床検査の主として4周期目の1964-66年に、疫学的質問調査を行った。1963-64年と1964-68年では用いた質問票はほとんど異ならないが、1968-70年には三つ目の質問票を使用した。また、寿命調査対象者40-69歳の男性に対し、心臓血管疾患調査<sup>15</sup>の一環として1965年に郵送調査を行い、寿命調査固定集団の女性の小集団については、1969-70年に郵送調査を行った。本研究では、各データ源からの喫煙歴を一括した。対象者が1回以上調査を受けていた場合は、初回調査で入手した喫煙歴資料を用いた。葉巻、パイプ及びきざみ煙草による喫煙は比較的頻度が低く、これらの資料は用いなかった。

これら一括した調査から、改訂T65線量推定値が算定されている40,498人は、初回調査時点の喫煙習慣に関する情報が得られていることが分かった。各調査により、調査時の喫煙量は次のように分類することができた。つまり、非喫煙者、1日約5本、1日約10本、1日約20本、1日約30本又はそれ以上である。各調査から、調査時及び過去の喫煙者の喫煙

tion of cigarette smoking data was requested for current and ex-smokers. The combined duration of smoking data could be categorized as 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, and 20 or more years.

The 'at risk' period for a study subject extends from the individual's month of first survey to the earlier of death or the end of 1978. A total of 21,951 (54%) of these subjects were initially surveyed before the end of 1966. The risk period was terminated at the end of 1978 since more recent mortality data may not be complete.

### Statistical Methods

Cancer mortality data were analyzed in relation to total T65DR level and cigarette smoking habits using the Cox regression method<sup>16</sup> and a modification thereof in which the RR function is of linear rather than exponential form. A detailed discussion of the Cox regression method, along with stratification and other generalizations, is given elsewhere.<sup>17</sup>

In the analyses reported here study subjects are divided into 128 strata on the basis of sex, city (Hiroshima or Nagasaki), age ATB in 16 five-year age classes, and initial survey date (before or after the end of 1966). RR estimation is based entirely on within-stratum information. That is, RR estimates are based on comparisons of cancer mortality rates among heavily exposed persons to those among lightly exposed or nonexposed persons who are of the same sex, were residents of the same city, were within five years of age ATB, and whose initial survey dates were within a 4-year period. Such matching of age in 1945 and survey date implies that individuals in a stratum will also be close in respect to age at initial survey. Furthermore, at a specified follow-up time,  $t$ , subjects in a particular stratum will be at precisely the same time from smoking history ascertainment and within four years in respect to time from radiation exposure.

Let  $\underline{z}_1$  be a row vector that contains an individual's radiation exposure data and let  $\underline{z}_2$  be a corresponding row vector that summarizes the subject's cigarette smoking history at the time of first survey. For example,  $\underline{z}_2$  may include both cigarettes-per-day and duration-of-smoking information. Then  $\underline{z} = (\underline{z}_1, \underline{z}_2)$  is a regression vector that includes the basic data on both radiation and cigarette smoke exposure.

期間のデータを求めた。合計喫煙期間は、0-4年、5-9年、10-14年、15-19年及び20年以上に分類した。

調査対象者の観察期間は、各人の初回調査月から死亡又は1978年末までのいずれか早い方までとした。対象者のうち全部で21,951人(54%)が1966年末以前に初回調査を受けた。最近の死亡資料は不完全と思われるので、観察期間は1978年末までとした。

### 統計学的方法

癌死亡資料を改訂 T 65 総線量推定値及び喫煙習慣との関連から、Cox の回帰法<sup>16</sup>並びにそれを修正した方法、相対危険度関数が指数型よりは線型である方法、で解析した。Cox の回帰法についての論議は、層化及びその他の一般化とともに別に詳述されている。<sup>17</sup>

ここで報告する解析では、性、都市(広島又は長崎)、16の5歳年齢階級、及び初回調査の日付(1966年末の前又は後)から、調査対象者を128の階層に分類した。相対危険度の推定は、すべて階層内における情報に基づいている。つまり、相対危険度推定値は同性、同市の居住者で、被爆時年齢の差が5歳以内、かつ、初回調査日時の差が4年以内の対象者である高線量被爆者と低線量被爆者又は非被爆者との癌死亡率の比較に基づいている。1945年の年齢と調査日時をこのようにマッチングすれば、一つの階層の中では個々の対象者の初回調査時年齢も非常に近いであろう。更に、特定の追跡時刻  $t$  では、特定の階層の対象者は喫煙歴入手後の期間が全く同一で、放射線被曝後の期間も4年以内にある。

$\underline{z}_1$  を、ある個人の放射線被曝データからなる行ベクトルとし、 $\underline{z}_2$  を、初回調査時の対象者の喫煙歴を要約する  $\underline{z}_1$  に対応する行ベクトルとする。例えば  $\underline{z}_2$  は、1日に吸うタバコの本数と喫煙期間の両方のデータを含んでもよい。そうすれば  $\underline{z} = (\underline{z}_1, \underline{z}_2)$  は、放射線と喫煙の両曝露に関する基本的データからなる回帰ベクトルとなる。

Denote by  $\lambda_s(t; \underline{z})$  the site-specific cancer mortality rate, at the time  $t$  from initial survey, for subjects in stratum  $s$  with exposure vector  $\underline{z}$ . Without loss of generality one can write

$$\lambda_s(t; \underline{z}) = \lambda_{os}(t) RR_s(\underline{z}, t)$$

where  $\lambda_{os}(t) = \lambda_s(t; \underline{0})$  is the basic cancer mortality rate in stratum  $s$  at follow-up time  $t$  for nonexposed persons ( $\underline{z} = \underline{0}$ ) and

$$RR_s(\underline{z}, t) = \lambda_s(t; \underline{z}) / \lambda_{os}(t)$$

is the RR associated with exposure vector  $\underline{z}$ , as compared to  $\underline{z} = \underline{0}$ , at time  $t$  in stratum  $s$ . In the analyses that follow the basic cancer mortality rate functions will be unrestricted while the RR function will usually be restricted so that

$$RR_s(\underline{z}, t) = RR(\underline{z}).$$

Since the follow-up period is relatively short (maximum of 15 years) it seems unnecessary to model the dependence of the RR function on  $t$ . In effect, one then estimates an RR function averaged over the follow-up period. The assumption that the RR function is common across strata is likely less appropriate. Consequently, some analyses are given separately for males and females and for younger and older persons ATB. These latter analyses accommodate the possibility that specified levels of radiation and cigarette smoking exposure may, for example, have a more pronounced effect on the RR if such exposures occur at relatively young ages.

Under the above restriction a multiplicative RR model is given by

$$RR(\underline{z}_1, \underline{z}_2) = R_1(\underline{z}_1) R_2(\underline{z}_2)$$

where  $R_1(\underline{z}_1) = RR(\underline{z}_1, \underline{0})$  and  $R_2(\underline{z}_2) = RR(\underline{0}, \underline{z}_2)$  are RR functions for radiation exposure alone and cigarette smoking alone, respectively. An additive RR model is similarly described by

$$RR(\underline{z}_1, \underline{z}_2) - 1 = \{R_1(\underline{z}_1) - 1\} + \{R_2(\underline{z}_2) - 1\}.$$

At a specified  $\underline{z} = (\underline{z}_1, \underline{z}_2)$  RR models can be classified as supermultiplicative, multiplicative, or submultiplicative according to whether  $RR(\underline{z})$  exceeds, equals, or is less than  $R_1(\underline{z}_1) R_2(\underline{z}_2)$ . Similarly, the RR may be superadditive, additive,

$\lambda_s(t; \underline{z})$  は、初回調査からの時刻  $t$  における階層  $s$  の曝露ベクトル  $\underline{z}$  をもつ対象者の部位別癌死亡率である。一般性を失わずに、

となる。ただし、 $\lambda_{os}(t) = \lambda_s(t; \underline{0})$  は、追跡時刻  $t$  で階層  $s$  の非被爆者の標準癌死亡率である ( $\underline{z} = \underline{0}$ )。また、

は、階層  $s$ 、時刻  $t$  における曝露ベクトル  $\underline{z}$  の  $\underline{z} = \underline{0}$  に対する相対危険度である。後述する分析においては、標準癌死亡率関数は制限を設定しないが、相対危険度関数は一般的な制限として次のようにする。

追跡期間が比較的短い(最高15年)ので、相対危険度関数の  $t$  に対する依存性はモデル化する必要はないであろう。つまり実際には、追跡期間全体を通じて平均化した相対危険度関数を推定する。相対危険度関数が各階層を通じて共通であるとの仮定は妥当ではないであろう。したがって幾つかの解析は、男女別、また、被爆時の老若によって、個々に行った。後者の解析では、例えば、比較的若い年齢で特定量の放射線と喫煙に曝露された場合、相対危険度に更に著明な影響がみられる可能性を示している。

上記の条件下で、相乗的相対危険度モデルは、

と表される。ただし、 $R_1(\underline{z}_1) = RR(\underline{z}_1, \underline{0})$  及び  $R_2(\underline{z}_2) = RR(\underline{0}, \underline{z}_2)$  は、それぞれ放射線被曝あるいは喫煙のみの相対危険度関数である。同様に相加的相対危険度モデルは次のように表される。

特定の  $\underline{z} = (\underline{z}_1, \underline{z}_2)$  について、 $RR(\underline{z})$  が  $R_1(\underline{z}_1) R_2(\underline{z}_2)$  以上か同等か又はそれ以下であるかによって、相対危険度モデルは超相乗的、相乗的、半相乗的と分類できる。同様に、 $RR(\underline{z})$  が  $1 + \{R_1(\underline{z}_1) - 1\} +$



or subadditive according to whether  $RR(\underline{z})$  exceeds, equals, or is less than  $1 + \{R_1(\underline{z}_1) - 1\} + \{R_2(\underline{z}_2) - 1\}$ . Assuming  $R_1(\underline{z}_1) \geq 1$  and  $R_2(\underline{z}_2) \geq 1$  one can easily show

$$R_1(\underline{z}_1) R_2(\underline{z}_2) \geq 1 + \{R_1(\underline{z}_1) - 1\} + \{R_2(\underline{z}_2) - 1\}$$

so that  $RR(\underline{z})$  can alternatively be characterized as supermultiplicative, multiplicative, between multiplicative and additive, additive, or subadditive. Of course it is technically possible for the RR function to be supermultiplicative, say, for some range of  $(\underline{z}_1, \underline{z}_2)$  values but multiplicative or submultiplicative for other exposure values. The analyses described below do not, however, consider this possibility.

In order to examine the fit of multiplicative and additive RR models to available data it will usually be necessary to parametrize the RR function. When fitting a multiplicative RR model it is convenient to parametrize

$$R_j(\underline{z}_j) = \exp(\underline{x}_j \underline{\beta}_j), \quad j=1,2$$

where  $\underline{x}_j = \underline{x}_j(\underline{z}_j)$  is a row vector of user-defined functions of  $\underline{z}_j$ ,  $j=1,2$  and  $\underline{\beta}_j$  is a corresponding column vector of parameters to be estimated. The multiplicativity assumption then yields

$$RR(\underline{z}) = \exp(\underline{x}_1 \underline{\beta}_1 + \underline{x}_2 \underline{\beta}_2) = \exp(\underline{x} \underline{\beta})$$

which is the RR (hazard ratio) form originally specified by Cox.<sup>16</sup> It is similarly convenient when fitting an additive RR model to parametrize via

$$R_j(\underline{z}_j) = 1 + \underline{x}_j \underline{b}_j, \quad j=1,2$$

giving a linear RR model

$$RR(\underline{z}) = 1 + \underline{x}_1 \underline{b}_1 + \underline{x}_2 \underline{b}_2 = 1 + \underline{x} \underline{b}.$$

Departure from multiplicative or additive RR models can then be examined by adding cross product terms in  $\underline{z}_1$  and  $\underline{z}_2$  (or  $\underline{x}_1$  and  $\underline{x}_2$ ) to the respective RR functions and testing the significance of the corresponding regression coefficients. In testing the fit of either class of models it will be important to flexibly model the individual RR functions  $[R_j(\underline{z}_j), j=1,2]$  so that any significant product term coefficient can properly be interpreted as a departure from the basic multiplicative or additive model forms.

$\{R_2(\underline{z}_2) - 1\}$  以上か同等か又はそれ以下であるかによって、相対危険度は、超相加的、相加的、半相加的であるといえよう。  $R_1(\underline{z}_1) \geq 1$  及び  $R_2(\underline{z}_2) \geq 1$  と仮定すると、

であることは容易に示すことができる。そこで  $RR(\underline{z})$  は、超相乗的、相乗的、又は相乗的危険度と相加的危険度の中間、あるいは相加的、半相加的というように特徴付けることができる。当然、技術的には、例えば  $(\underline{z}_1, \underline{z}_2)$  の値のある範囲の相対危険度関数は超相乗的であるが、その他の被曝要因の値の場合は相乗的か又は半相乗的であることはあり得る。しかしながら、後述する解析ではこの可能性は考えない。

得られたデータに対する相乗的及び相加的相対危険度モデルの適合度を検討するには、相対危険度関数のパラメーター表現が一般的には必要であろう。相乗的相対危険度モデルの適合には、

によるパラメーター表現が簡便である。ここで、 $\underline{x}_j = \underline{x}_j(\underline{z}_j)$  はユーザー定義の関数  $\underline{z}_j$ ,  $j=1, 2$  の行ベクトル、 $\underline{\beta}_j$  は推定するパラメーターの対応する列ベクトルである。つまり、相乗性の仮定から、

となる。これは、Cox が最初に定めた相対危険度(危険率比)の型式である。<sup>16</sup> 同様に、相加的相対危険度モデルの適合には、

によるパラメーター表現が簡便である。これにより線型の相対危険度モデルが次のように得られる。

相乗的又は相加的相対危険度モデルからの逸脱を検討するには、 $\underline{z}_1$  及び  $\underline{z}_2$  (あるいは  $\underline{x}_1$  及び  $\underline{x}_2$ ) による交互作用の項を個々の相対危険度関数に加え、その回帰係数の有意性を検定すればよい。各モデルの適合度検定では、個々の相対危険度関数  $[R_j(\underline{z}_j), j=1, 2]$  の柔軟性のあるモデル化が重要であろう。そうすればどんな有意性を示す交互作用の係数でも、基本的相乗的あるいは相加的モデル型式からの逸脱として、適切に解釈することができる。

In the special case in which  $\underline{x}_1$  and  $\underline{x}_2$  consist solely of indicator variables for radiation and cigarette smoke exposure categories, the exponential and linear models for the individual RR functions,  $R_1(\underline{z}_1)$  and  $R_2(\underline{z}_2)$ , will be equivalent, since each merely permits a separate RR estimate for each exposure category (except the base category). In these circumstances the exponential and linear forms will give equivalent models if product terms are added to the regression vector,  $\underline{x}$ , so that each pair of radiation and cigarette smoking categories has a separate RR parameter, giving a saturated RR model. More generally, the exponential and linear parametrizations will place differing restrictions on  $R_1(\underline{z}_1)$  and  $R_2(\underline{z}_2)$ . An indication as to whether tests based on product term coefficients are equally effective in detecting departures from multiplicative and additive RR models can be obtained by comparing maximized log-likelihoods from fitted models that include the product terms on which the tests are based. This point will be discussed later.

The partial likelihood method<sup>17,18</sup> is used to estimate the parameters  $\underline{\beta}$  and  $\underline{b}$  in the exponential and linear RR regression models. Tied mortality times were accommodated using the approximation described by Breslow.<sup>19</sup>

## RESULTS

During the follow-up period for this study 1,725 deaths occurred from all nonhematologic (ANH) cancer (ICD 140-199). An additional 52 deaths from hematologic cancer, including 41 leukemia deaths, were not included in these analyses since such cancers appear to be unrelated to cigarette smoking habits and to possess quite different RR as a function of radiation exposure level than do the ANH cancers. Table 1 gives some descriptive information on the number of subjects at risk by city, sex, and age ATB along with corresponding ANH cancer deaths and crude death rates.

In order to obtain an initial look at site-specific cancer RR as a function of radiation exposure and cigarette smoking habits the study subjects were classified into six categories according to whether they reported being cigarette smokers at the time of their initial epidemiologic survey and according to whether their estimated total radiation dose was less than 10, 10-100, or 100 rad or more. Of the 40,498 subjects 26,851 were nonsmokers, while the remaining 13,647 were

$\underline{x}_1$  及び  $\underline{x}_2$  が、放射線及び喫煙の各曝露カテゴリーに対するダミー変数のみから構成されている特別な場合、個々の相対危険度関数、 $R_1(\underline{z}_1)$  及び  $R_2(\underline{z}_2)$  は、指数型あるいは線型モデルによっても同等のものになると思われる。なぜなら各関数は、各曝露カテゴリー（基準となるカテゴリーを除く）別の相対危険度推定値を与えるだけだからである。このような条件下で、交互作用の項を回帰ベクトル  $\underline{x}$  に加えると、指数型及び線型いづれも同等のモデルとなり、放射線及び喫煙のカテゴリーによる各組み合わせ別に相対危険度パラメーターをもつ飽和相対危険度モデルとなる。更に一般的には、指数型及び線型パラメーター表現は、 $R_1(\underline{z}_1)$  及び  $R_2(\underline{z}_2)$  に異なった制限を与えるであろう。交互作用の係数に基づく検定が、相乗的及び相加的相対危険度モデルからの逸脱を感知する場合にも同様に有効であるかは、検定のために適合させた交互作用モデルの最大対数尤度を比較すればよい。この点については後述する。

偏尤度法<sup>17,18</sup>を用いて、指数型及び線型相対危険度回帰モデルのパラメーター  $\underline{\beta}$  及び  $\underline{b}$  を推定した。複数の死亡発生時刻については、Breslow<sup>19</sup> が示した近似法を適用した。

## 結果

本研究の追跡期間中に、リンパ・造血組織以外のすべての癌死亡1,725例が発生した (ICD: 140-199)。これに対し41例の白血病を含めた52例のリンパ・造血組織の癌による死亡があったが、これは本解析に含めなかった。理由は、そのような癌は喫煙習慣とは無関係で、しかもリンパ・造血組織以外のすべての癌とは放射線被曝線量の関数として全く異質な相対危険度をもつと思われるからである。表1には都市、性、被曝時年齢別の観察対象者数、それに対応するリンパ・造血組織以外のすべての癌死亡数及び粗死亡率の記述的なデータを幾つか示した。

放射線被曝及び喫煙習慣の関数として部位別の相対危険度をまず見るために、最初の疫学的調査時に喫煙者であったか、また、推定総放射線量が10rad以下、10-100rad、又は100rad以上であるかどうかによって調査対象者を六つのカテゴリーに分けた。対象者40,498名中26,851名は非喫煙者で、残りの13,647名は調査時点で喫煙者であった。非喫煙者数は

TABLE 1 SUBJECTS, DEATHS, AND DEATHS PER PERSON-YEAR FOR ALL NONHEMATOLOGIC CANCER

表1 対象者数, リンパ・造血組織以外のすべての癌死亡数及びその観察人年当たりの死亡数

		Age ATB					Total
		<25	25-34	35-44	45-54	55+	
Hiroshima							
Male	Subjects at Risk	1793	2589	3579	2276	114	10351
	Cancer Deaths	33	120	355	318	14	840
	Cancer Deaths/10 <sup>5</sup> Person-years	140	376	889	1471	2065	
Female	Subjects at Risk	9805	3731	3660	2052	604	19852
	Cancer Deaths	75	77	159	132	32	475
	Cancer Deaths/10 <sup>5</sup> Person-years	80	212	462	767	966	
Nagasaki							
Male	Subjects at Risk	1021	934	1099	610	14	3678
	Cancer Deaths	11	52	110	98	1	272
	Cancer Deaths/10 <sup>5</sup> Person-years	80	446	912	1854	806	
Female	Subjects at Risk	4245	1027	811	452	82	6617
	Cancer Deaths	32	25	35	38	8	138
	Cancer Deaths/10 <sup>5</sup> Person-years	74	239	454	1966	1786	

cigarette smokers when surveyed. According to the three radiation dose categories just defined, the number of nonsmokers was 20,380, 4,655, and 1,816, respectively, while the corresponding number of smokers by radiation dose category was 10,028, 2,366, and 1,253. Thirty-three percent of lightly exposed persons (<10 rad) were cigarette smokers as compared to 41% of heavily exposed persons. There then appears to be some potential for cigarette smoking habits to confound the relationship between radiation dose and cancer mortality.

A saturated regression model, with RR of the  $\exp(\underline{x}\beta)$  form, was first applied with  $\underline{x}$  consisting of indicator variables corresponding to the five smoking and radiation dose categories other than the nonsmoker less than 10 rad category. RR estimates (compared to nonsmoker, <10 rad) for each of these categories are given in Table 2 for several cancer mortality groups. Among nonsmokers, significantly increased cancer mortality rates are associated with estimated radiation exposure of 100 rad or more for ANH cancer, colon cancer, esophageal cancer, and lung cancer. A more quantitative account of estimated radiation exposure (not shown) in which the regression vector consists of separate linear terms in T65DR for cigarette smokers and nonsmokers as well as a smoking indicator variable

先に定義した三つの放射線量カテゴリー順に各々 20,380人, 4,655人, 1,816人で, 一方喫煙者では同放射線量カテゴリー順に10,028人, 2,366人, 1,253人であった。低線量(<10 rad)被爆者のうち33%が喫煙者で, これに対し高線量被爆者では41%が喫煙者であった。このことから, 喫煙習慣が放射線量と癌死亡率との関係を混乱させる可能性が幾らかあると思われる。

最初,  $\exp(\underline{x}\beta)$  型相対危険度の飽和回帰モデルで,  $\underline{x}$  が10 rad 未満の非喫煙者カテゴリーを除いた五つの喫煙及び放射線量のカテゴリーに対応するダミー変数から成るものを用いた。各カテゴリーに対応する相対危険度推定値(10 rad 以下の非喫煙者と比較したもの)を, 幾つかの癌死亡群別に表2に示した。非喫煙者のリンパ・造血組織以外のすべての癌, 結腸癌, 食道癌及び肺癌の死亡率の有意な上昇は, 100rad 以上の推定放射線被曝と関連している。回帰ベクトルを喫煙者及び非喫煙者個々に対する改訂T65線量推定値の線型項, 並びに喫煙ダミー変数が構成するような推定放射線被曝のより定量的な説明によっても

TABLE 2 COX REGRESSION ANALYSIS OF CANCER MORTALITY RELATIVE RISKS ASSOCIATED WITH CIGARETTE SMOKING AND RADIATION EXPOSURE

表2 喫煙及び放射線の曝露に関連する癌死亡の相対危険度のCoxの回帰分析

ICD	Type of Cancer	Cases	Relative Risk Estimate						RR Model	
			Nonsmoker			Cigarette Smoker			Multipli- cative $\chi^2$ test <sup>b</sup>	Additive $\chi^2$ test <sup>c</sup>
			T65DR		100+	T65DR		100+		
<10	[10,100)		<10	[10,000)	100+					
140-199	All Nonhematologic	1725	1	1.18 (.14) <sup>a</sup>	1.61 (.002)	1.54 (<.0001)	1.53 (<.0001)	1.96 (<.0001)	2.95	0.70
	All Nonhematologic Male	1112	1	1.08 (.65)	1.37 (.14)	1.50 (<.0001)	1.53 (.0002)	1.72 (.0002)	0.55	0.02
	All Nonhematologic Female	613	1	1.25 (.05)	1.79 (.0004)	1.51 (.002)	1.36 (.14)	3.08 (<.0001)	2.30	2.85
	All Nonhematologic Age ATB <30	271	1	1.74 (.02)	3.41 (<.0001)	1.96 (.001)	2.28 (.003)	4.83 (<.0001)	2.05	0.60
	All Nonhematologic Age ATB 30+	1454	1	1.10 (.37)	1.27 (.13)	1.48 (<.0001)	1.44 (.0002)	1.55 (.002)	1.43	0.41
151	Stomach	658	1	1.24 (.15)	1.37 (.15)	1.30 (.01)	1.02 (.90)	1.29 (.24)	5.32	5.18
153	Colon	70	1	0.48 (.23)	4.27 (.001)	1.18 (.63)	1.36 (.52)	1.95 (.25)	4.01	3.13
150	Esophageal	58	1	3.22 (.11)	6.53 (.03)	5.60 (.002)	6.64 (.002)	7.81 (.005)	2.85	0.45
152, 154-159	Other Digestive	210	1	1.40 (.18)	0.85 (.73)	1.58 (.02)	1.69 (.05)	1.69 (.16)	0.87	0.48
162	Lung	281	1	1.09 (.77)	2.31 (.01)	2.40 (<.0001)	2.39 (.0002)	3.55 (<.0001)	1.23	0.03

The analyses are stratified on city, sex, age ATB in 5-year categories, and survey date. Likelihood ratio statistics are given for testing the fit of multiplicative and additive relative risk models.

解析は都市、性、被曝時年齢5歳階層別及び調査時期別に層化した。相乗的及び相加的相対危険度モデルの適合度検定には、尤度比統計量を使用した。

a. Significance levels for testing each relative risk equal to unity are given in parentheses.

各相対危険度が1に等しいか検定した有意水準を括弧内に示した。

b. Likelihood ratio test of multiplicative RR model vs saturated RR model.

相乗的相対危険度モデルと飽和相対危険度モデルの尤度比検定。

c. Likelihood ratio test of additive RR model vs saturated RR model.

相加的相対危険度モデルと飽和相対危険度モデルの尤度比検定。

also yields a significant ( $p=0.002$ ) relationship between stomach cancer mortality and radiation exposure among nonsmokers. In spite of the small number of cases, corresponding significant relationships ( $p<0.05$ ) were also detected (not shown) for mortality from female breast cancer (31 cases), urinary tract cancer (44 cases), and leukemia (41 cases), none of which were significantly related to cigarette smoking.

(提示せず)、非喫煙者の胃癌死亡率と放射線被曝との間に有意な関連 ( $p=0.002$ ) がみられる。例数が少ないにもかかわらず、女性の乳癌(31例)、泌尿器癌(44例)及び白血病(41例)の死亡においても、同様の有意な関連 ( $p<0.05$ ) が認められた(提示せず)。しかし、これらには喫煙と有意な関連はなかった。

Cigarette smoking among nonexposed or lightly exposed (<10 rad) persons is significantly related to cancer mortality for each of the cancer site groups listed in Table 2, except colon cancer.

It is interesting to note that 100 rad or more of radiation exposure is not significantly associated with ANH cancer mortality when males alone are considered ( $p=0.14$ ), or when only persons over the age of 30 ATB are considered ( $p=0.13$ ). With males this occurs primarily because only 3,757 (27%) of males in the sample were nonsmokers when initially surveyed, and only 313 (2%) were nonsmokers with T65DR of 100 rad or more. In comparison, 23,094 (87%) of females were nonsmokers and 1,503 (6%) were nonsmokers with estimated radiation exposure of 100 rad or more. Among persons over the age of 30 years ATB a total of 10,883 (58%) were nonsmokers of whom 604 were heavily exposed (100+ rad). RR estimates associated with radiation exposure are substantially larger among persons who were younger ( $\leq 30$ ) ATB than among persons who were older ( $> 30$ ), both for cigarette smokers and nonsmokers.

The final two columns of Table 2 give likelihood ratio  $\chi^2$  statistics for testing multiplicative and additive RR models. These statistics, respectively, arise by defining the regression vector,  $\underline{x}$ , in the  $\exp(\underline{x}\beta)$  and  $1 + \underline{x}\beta$  forms to consist of indicator variables for the upper two radiation dose categories and a smoking status indicator variable. The  $\chi^2$  tests are twice the maximized log-likelihood difference between these models and the saturated model described above. Note that the  $\chi^2$  statistic from the additive model tends to be smaller than that from the multiplicative model in most situations, and that the fit of the additive model is near perfect in a couple of special cases. There is, however, little evidence against either model based on this simple exposure data classification. The only site for which these statistics approach significance is stomach cancer, in which case  $p=0.07$  for the multiplicative RR model and  $p=0.08$  for the additive RR model. Inspection of Table 2 indicates that these suggestive values arise primarily from an unexpectedly low stomach cancer mortality among smokers with intermediate radiation dose estimates. The general lack of significance of the likelihood ratio test statistics is not very surprising in view of recent simulation studies by Greenland<sup>20</sup> on detecting departure from multiplicative or

非被爆者又は低線量 (<10 rad) 被爆者の喫煙は、結腸癌を除いて、表 2 に示した各癌部位群の癌死亡率と有意に関連している。

男性のみの場合 ( $p = 0.14$ )、あるいは被爆時に 30 歳より高齢の者のみを考えた場合 ( $p = 0.13$ )、100 rad 以上の放射線被曝は、リンパ・造血組織以外のすべての癌死亡率と有意な関連性がないことは注目に値する。男性でこれが起こる主な原因は、対象者中の男性のうち 3,757 人 (27%) のみが初回調査時の非喫煙者であり、改訂 T 65 線量推定値 100 rad 以上の場合、313 人 (2%) のみが非喫煙者であるためである。これに対して女性の 23,094 人 (87%) が非喫煙者で、1,503 人 (6%) が推定被曝線量 100 rad 以上の非喫煙者であった。被爆時年齢が 30 歳より高齢の対象者では、合計 10,883 人 (58%) が非喫煙者で、そのうち 604 人が高線量被曝者 (100+ rad) であった。放射線被曝に関連した相対危険度推定値は、喫煙者及び非喫煙者ともに、被爆時年齢が高齢者 (>30) より若年者 ( $\leq 30$ ) で実質的に大きい。

表 2 の最後の 2 欄は、相乗的及び相加的相対危険度モデルを検定するための尤度比  $\chi^2$  統計量である。これらの統計量は  $\exp(\underline{x}\beta)$  及び  $1 + \underline{x}\beta$  型それぞれの上位二つの放射線量カテゴリに対するダミー変数、並びに喫煙状態のダミー変数から成る回帰ベクトル  $\underline{x}$  を定義することに基づいている。 $\chi^2$  検定は、これらのモデルと上記の飽和モデルとの最大対数尤度差の 2 倍である。相加的モデルの  $\chi^2$  統計量は、多くの場合、相乗的モデルのそれよりも小さい傾向にあり、また、相加的モデルの適合度は二、三の特別な場合、ほぼ完全であることに注目すべきである。しかし、この単純な曝露データ分類に基づいた場合、いずれのモデルでも否定される証拠はほとんど見られない。これらの統計量が有意性に近い唯一の部位は胃癌であり、この場合、相乗的相対危険度モデルで  $p = 0.07$ 、相加的相対危険度モデルでは  $p = 0.08$  である。表 2 を検討すると、これら示唆的な値は、主に中等度の放射線量推定値をもつ喫煙者の意外に低い胃癌死亡率が原因であることが分かる。二つの二値反応曝露変数の場合の相乗的又は相加的相対危険度モデルからの逸脱を探知するため、Greenland<sup>20</sup> が最近行ったシミュレーション研究をみても、尤度比検

TABLE 3 COX REGRESSION ANALYSIS OF CANCER MORTALITY AS A FUNCTION OF T65DR RADIATION EXPOSURE LEVEL

表3 改訂T65線量推定値による放射線被曝量の関数を仮定した癌死亡率のCoxの回帰分析

RR Model: Covariate ( $x$ )	Type of Cancer							
	All Nonhematologic		Stomach		Lung		Digestive Other Than Stomach	
	$\exp x \hat{\beta}$ $\hat{\beta}^a$	$1 + x \hat{b}$ $\hat{b}^b$	$\exp x \hat{\beta}$ $\hat{\beta}$	$1 + x \hat{b}$ $\hat{b}$	$\exp x \hat{\beta}$ $\hat{\beta}$	$1 + x \hat{b}$ $\hat{b}$	$\exp x \hat{\beta}$ $\hat{\beta}$	$1 + x \hat{b}$ $\hat{b}$
T65DR/100 <sup>c</sup> (rad)	.194 (.01) <sup>d</sup>	.218 (.03)	-.072 (.58)	-.156 (.28)	.389 (.03)	.496 (.07)	.257 (.14)	.318 (.20)
(T65DR/100) <sup>2</sup>	-.014 (.37)	-.010 (.68)	.041 (.11)	.076 (.05)	-.062 (.16)	-.075 (.22)	-.031 (.42)	-.037 (.50)
Max. Log. Lik. Cases	-11266.461 1725	-11266.074 1725	-4321.398 658	-4321.094 658	-1825.177 281	-1825.078 281	-2234.564 338	-2234.517 338

The analyses are stratified on city, sex, age ATB, and survey date.

解析は都市、性、被曝時年齢及び調査時期別に層化した。

a -  $\hat{\beta}$  denotes maximum partial likelihood estimator of  $\beta$ .

$\hat{\beta}$  は、 $\beta$  の最大偏尤度推定値を示す。

b -  $\hat{b}$  denotes maximum partial likelihood estimator of  $b$ .

$\hat{b}$  は、 $b$  の最大偏尤度推定値を示す。

c - T65DR values were truncated at 600 rad.

改訂T65線量推定値は600radで打ち切った。

d - Significance levels for testing RR coefficients equal to zero are given in parentheses.

相対危険度係数が零に等しいか検定した有意水準を括弧内に示した。

additive RR models with two binary exposure variables.

It is evident that to proceed with the question of multiplicative and additive models with the current data set, it is necessary to take a more thorough account of individual radiation and cigarette smoking exposure histories than does Table 2. RR corresponding to radiation exposure may be quite large for the small fraction of very heavily exposed persons. Since there are too few heavily exposed persons to finely categorize on the basis of T65DR and to separately estimate RR in each such category, we chose to include linear and quadratic terms in T65DR in the RR regression functions. Linear terms alone would not afford the desired flexibility since RR estimates at high doses may be dominated by mortality at low or moderate radiation dose levels, where the data are more plentiful. Table 3 gives results of fitting RR models of the form  $\exp(x \hat{\beta})$  and  $1 + x \hat{b}$  with  $x$  consisting of only linear and quadratic terms in T65DR (truncated at 600 rad). For each cancer site group

定統計量で一般的に有意性が欠如することはあまり驚くことではない。

現在のデータを用いて相乗的及び相加的モデルの問題を更に追求していくためには、表2で示したものの以上に、個人別の線量及び喫煙の曝露歴に関して十分な考慮を払うことが必要であることは明瞭である。非常に高い線量に被曝した少数の被曝者における放射線被曝の相対危険度は、かなり大きいと思われる。改訂T65線量推定値に基づいて細かく分類し、個々のカテゴリーの相対危険度を別々に推定するには高線量被曝者数が少なすぎるので、同線量推定値の線型項及び二次項を相対危険度回帰関数に含めることにした。高線量の相対危険度推定値は、データがより豊富な低線量又は中等度の放射線量レベルの死亡率に左右されると思われるので、線型項だけでは期待する柔軟性は得られないであろう。表3は  $\exp(x \hat{\beta})$  及び  $1 + x \hat{b}$  型相対危険度モデルに、改訂T65線量推定値(600radで打ち切ったもの)の線型項及び二次項のみから成る  $x$  を適用した結果を示した。ここに

listed, the two estimated RR functions are nearly identical over a range of radiation exposure levels that includes most study subjects. This, along with the near equality of the maximized log-likelihoods (Table 3), suggests equally effective modelling of the radiation exposure RR function,  $R_1(z_1)$ , in spite of the different parametrizations utilized.

As mentioned previously, 'current' cigarette smoking habits were available on all 40,498 study subjects in the following categories: Nonsmoker, about 5 cigarettes per day, about 10 cigarettes per day, about 20 cigarettes per day, and about 30 or more cigarettes per day. The distribution of subjects and cancer deaths is such that separate RR can be estimated for each of these cigarette-per-day categories. Since it is evident that a relatively large number of cases is required to detect departures from additive or multiplicative models, subsequent analyses are restricted to the following cancer mortality categories: ANH cancer, stomach cancer, lung cancer, and all digestive cancer other than stomach. This latter site grouping may, however, be dominated by cancers that are either not-smoking-related or not-radiation-related. As further data accumulates it would be desirable to examine, for example, esophageal cancer mortality, since Table 2 may suggest some preference for an additive model in spite of the small number of cases.

The left side of Table 4 gives results of applying RR functions, of the  $\exp(x\beta)$  and  $1 + x\beta$  forms, to ANH cancer mortality data, with  $x$  consisting of linear and quadratic terms in T65DR (truncated) as well as indicator variables for each of the five 'current' smoking amount categories except nonsmokers. In order to test the fit of such multiplicative and additive RR models an additional term was added to the regression vector,  $x$ , with value the product of T65DR/100 (truncated) and a cigarettes-per-day variable that took values 0 up to 4 according to the cigarettes-per-day categories defined above (0 for nonsmokers, ..., 4 for smokers of 30 or more cigarettes per day). Heavy smokers who are heavily exposed to radiation will have large values of the product term, with a maximum value of 24 for persons who smoke 30 or more cigarettes per day and who received a radiation dose estimated to be 600 rad or more. Persons who were nonexposed to radiation or were nonsmokers, or both, will have value zero for this product term.

示した個々の癌部位群に対し、二つの推定相対危険度関数は、調査対象者の大部分を含む範囲の放射線被曝線量レベルではほとんど同一である。最大対数尤度がほとんど同一であることと合わせて(表3)、このことは両者が異なるパラメーター表現にもかかわらず放射線被曝の相対危険度関数、 $R_1(z_1)$ 、と同じように有効なモデル化であることを示唆している。

前述したように、調査時喫煙習慣は、40,498人対象者全員について次のように分類された資料が得られている。すなわち非喫煙者、1日に約5本、1日に約10本、1日に約20本、及び1日に約30本又はそれ以上である。対象者及び癌死亡の分布から、これらの1日当たり本数のそれぞれのカテゴリーに対し、別々の相対危険度が推定できる。相加的あるいは相乗的モデルからの逸脱を探知するためには、比較的多数の例数が必要であることは明瞭なので、以後の解析は次の癌死亡分類に限定して行う。すなわち、リンパ・造血組織以外のすべての癌、胃癌、肺癌及び胃以外のすべての消化器系癌である。しかしながら、この後者の部位の分類は、喫煙と関連のない癌か又は放射線と関連のない癌によって占められるかもしれない。データが更に蓄積されれば、食道癌の死亡率などを調べるのも望ましいかもしれない。例数が少なくとも表2では相加的モデルの方が幾らかよいことを示唆しているようである。

表4の左側は、 $\exp(x\beta)$ 及び $1 + x\beta$ 型相対危険度関数をリンパ・造血組織以外のすべての癌死亡率データに適用した結果を示す。この場合 $x$ は、改訂T65線量推定値(打ち切ったもの)の線型項と二次項、及び非喫煙者を除いた五つの調査時喫煙量カテゴリーの個々に対するダミー変数から構成される。この相乗的及び相加的相対危険度モデルの適合度検定のため、改訂T65線量推定値/100(打ち切ったもの)と、上記に定めたカテゴリーの順に0から4まで(0は非喫煙者、..., 4は1日30本以上の喫煙者)の値を与えた1日当たりの喫煙本数を示す変数を乗じた新たな項を回帰ベクトル $x$ に加えた。高線量に被曝し多量に喫煙する者は、この交互作用の項が大きくなり、1日に30本以上喫煙し600 rad以上の放射線に被曝した者で最大値24となる。放射線に被曝していないか、非喫煙者、あるいはその両方の者は、この交互作用の値は0である。

TABLE 4 COX REGRESSION ANALYSES OF CANCER MORTALITY AS A FUNCTION OF T65DR RADIATION EXPOSURE AND CIGARETTE SMOKING AMOUNT CATEGORIES

表4 改訂 T 65線量推定値による放射線被曝と喫煙量カテゴリーの関数を仮定した癌死亡率のCoxの回帰分析

Covariate (x)	All Nonhematologic Cancer Mortality							
	All Subjects				Male		Female	
	$\hat{\beta}^a$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}^b$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$
T65DR/100 <sup>c</sup>	.196 (.01)	.258 (.002)	.279 (.03)	.336 (.01)	.129 (.24)	.143 (.39)	.409 (.001)	.535 (.02)
(T65DR/100) <sup>2</sup>	-.016 (.33)	-.015 (.34)	-.013 (.67)	-.012 (.71)	.000 (.99)	.005 (.88)	-.042 (.10)	-.040 (.45)
About 5 Cig/day	.220 (.03)	.236 (.02)	.284 (.03)	.296 (.03)	.129 (.32)	.153 (.32)	.385 (.01)	.535 (.04)
About 10 Cig/day	.351 ( $<.0001$ )	.384 ( $<.0001$ )	.445 ( $<.0001$ )	.471 ( $<.0001$ )	.351 ( $<.0001$ )	.421 (.0008)	.380 (.01)	.433 (.04)
About 20 Cig/day	.445 ( $<.0001$ )	.487 ( $<.0001$ )	.617 ( $<.0001$ )	.641 ( $<.0001$ )	.461 ( $<.0001$ )	.591 ( $<.0001$ )	.145 (.68)	.173 (.70)
About 30+ Cig/day	.653 ( $<.0001$ )	.704 ( $<.0001$ )	.985 ( $<.0001$ )	1.033 ( $<.0001$ )	.666 ( $<.0001$ )	.944 (.0002)	.768 (.44)	1.24 (.59)
(T65DR/100) × (Cig/day categories)		-.047 (.03)		-.060 (.18)	-.029 (.33)	-.029 (.59)	-.018 (.71)	.033 (.80)
Max. Log. Lik.	-11240.559		-11238.688		-7468.305		-3766.936	
		-11238.211		-11237.844		-7468.285		-3767.089

The analyses are stratified on city, sex, age ATB, and survey date. Significance levels for testing relative risk coefficients equal to zero are given in parentheses.

解析は都市、性、被曝時年齢及び調査時期別に層化した。相対危険度係数が零に等しいか検定した有意水準を括弧内に示した。

a -  $\hat{\beta}$  is maximum partial likelihood estimate of regression coefficient in exponential RR function,  $\exp(x\hat{\beta})$ .

$\hat{\beta}$  は、指数型相対危険度関数  $\exp(x\hat{\beta})$  の回帰係数の最大偏尤度推定値

b -  $\hat{b}$  is maximum partial likelihood estimate of regression coefficient in linear RR function,  $1 + x\hat{b}$ .

$\hat{b}$  は、線型相対危険度関数  $1 + x\hat{b}$  の回帰係数の最大偏尤度推定値。

c - T65DR radiation exposure estimates were truncated at 600 rad except for lung cancer and digestive cancer other than stomach, in which case radiation exposure estimates were truncated at 300 rad.

改訂 T65線量推定値は、300 rad で打ち切った肺癌及び胃以外のすべての消化器系癌を除いて、600 rad で打ち切った。



Site-Specific Cancer Mortality									
Age ATB <30		Age ATB 30+		Stomach		Lung		Digestive Other Than Stomach	
$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$
.750 ( $<.0001$ )	1.74 (.004)	.109 (.26)	.113 (.39)	.018 (.90)	-.037 (.84)	.725 (.02)	1.38 (.08)	.534 (.08)	.735 (.17)
-.079 (.007)	-.163 (.17)	.001 (.95)	.008 (.79)	.040 (.12)	.089 (.04)	-.168 (.14)	-.391 (.17)	-.079 (.47)	-.081 (.69)
.714 (.005)	1.331 (.05)	.161 (.14)	.189 (.15)	-.104 (.56)	-.094 (.56)	.513 (.04)	.708 (.13)	.483 (.03)	.654 (.08)
.451 (.03)	.467 (.18)	.369 ( $<.0001$ )	.453 ( $<.0001$ )	.204 (.08)	.237 (.09)	.694 (.0002)	1.016 (.01)	.567 (.0004)	.791 (.008)
.741 (.001)	1.220 (.02)	.446 ( $<.0001$ )	.566 ( $<.0001$ )	.284 (.02)	.333 (.04)	1.187 ( $<.0001$ )	2.407 (.0004)	.534 (.003)	.724 (.02)
.665 (.06)	1.009 (.19)	.706 ( $<.0001$ )	1.030 (.0002)	.491 (.01)	.679 (.03)	1.455 ( $<.0001$ )	3.439 (.007)	.779 (.006)	1.189 (.05)
-.061 (.11)	-.060 (.74)	-.039 (.15)	-.050 (.26)	-.068 (.05)	-.122 (.05)	-.063 (.39)	.040 (.85)	-.128 (.07)	-.214 (.10)
-1707.460		-9449.051		-4315.055		-1800.234		-2225.932	
	-1706.460		-9448.723		-4314.582		-1799.842		-2225.976

The first column of Table 4 gives coefficient estimates and corresponding significance levels for testing  $\beta=0$  based on application of the multiplicative RR model to ANH cancer mortality. The RR can be observed to depend strongly on the number of cigarettes per day smoked with persons smoking 30 or more cigarettes per day having an estimated 92% increase in risk [ $\exp(.653)=1.92$ ]. When the product term as described above is added to the regression equation, its coefficient is estimated to be  $-0.047$  and a test of the hypothesis that the product term coefficient is equal to zero is rejected ( $p=0.03$ ). A likelihood ratio test comparing the first and second columns of Table 4 also gives  $p=0.03$ . The negative sign of this coefficient estimate indicates heavily radiation and cigarette smoke exposed persons to have a lower risk than a multiplicative RR model would suggest. The next two columns present corresponding analyses based on the additive RR model. The product term coefficient is again estimated to be negative but not significantly so ( $p=0.18$ ). This indicates that no significant departure from an additive RR model was detected by this test, but that the estimated RR function tends toward subadditivity. That this procedure yields comparable tests of the additive and multiplicative RR models is suggested by the fact that the maximized log-likelihood from the additive model with product term is nearly identical to that from the multiplicative model with product term. In addition, plots of the two RR functions are nearly identical over 'current' smoking categories and over a broad range of radiation exposures (0-300 rad) when the product terms are included (Table 4, columns 2 and 4). Note also that the maximized log-likelihoods (Table 4, columns 1 and 3) may be directly compared in order to examine the relative fit of multiplicative and additive RR models. The fact that slightly different parametrizations are used for the two classes of models, however, reduces the ability to interpret such comparisons in any formal manner.

The cancer mortality for both males and females (Table 4, columns 5 and 7) have negative product term coefficients for the multiplicative model but neither were significantly different from zero. A likelihood ratio test of equality of the seven RR parameters for males and females gave a  $\chi^2$  value of 5.94 ( $p=0.54$ ) indicating that there is no overall evidence of a difference between sexes in these cigarette smoking-radiation-

表4の最初の欄は、リンパ・造血組織以外のすべて癌死亡率に適用した相乗的相対危険度モデルの係数推定値と個々に $\beta=0$ を検定した有意水準である相対危険度は1日当たりの喫煙本数に強く依存していることが認められた。例えば1日に30本以上喫する者では、危険度が92%増加すると推定され [ $\exp(.653)=1.92$ ]。前述した交互作用の項を仮式に加えると、その係数は $-0.047$ と推定され、交互作用の係数が0に等しいという仮説検定は棄却され ( $p=0.03$ )。表4の第1と第2欄を比較した尤度検定でも $p=0.03$ となる。この係数推定値が負の符であることは、高線量被曝の喫煙者が、相乗的相対危険度モデルの示唆する値より低い危険度であることを示す。次の2欄は、相加的相対危険度モデルに基づいた同様の解析を示している。交互作用の係数ここでも負であると推定されるが、有意ではな ( $p=0.18$ )。この検定では、相加的相対危険度モデルからの有意な逸脱は探知されないものの、推定相対危険度関数は半相加性を示す傾向があることをここは示している。この方法が相加的及び相乗的相対危険度モデルに対して比較可能な検定であることと交互作用をもつ相加的モデルの最大対数尤度が、交互作用をもつ相乗的モデルのそれとほぼ同一であるという事実が示している。また、交互作用を含める。調査時の喫煙カテゴリー及び広範囲の放射線被曝線量値(0-300 rad)に対して、二つの相対危険度関数をプロットした点はほぼ同じである(表4、2及び4欄)。また、相乗的及び相加的相対危険度モデルの相対的適合度を調べるには、最大対数尤(表4、1欄及び3欄)を直接比較すればよいこと注目すべきである。しかし、この二つのモデルでわずかに異なるパラメーター表現が用いられているため、どんな形式による方法であっても、このような比較はしにくい。

癌死亡率(表4、5欄及び7欄)は男女とも相乗モデルでは負の交互作用の係数をもつが、どちら零と有意に異ならなかった。男女についての七つ相対危険度パラメーターの同等性に関する尤度比定では、 $\chi^2$ 値5.94 ( $p=0.54$ )が得られた。喫煙放射線被曝による相対危険度関数に男女間の差

exposure RR functions, and thereby that there is no apparent necessity to analyze data from the two sexes separately. There is no significant indication of departure from an additive RR model for either males or females (Table 4, columns 6 and 8). In comparison, likelihood ratio tests indicate an enormous difference in RR functions for persons 30 years of age or less ATB as compared to older subjects ( $p < 0.0001$ ). The product term coefficient is negative for both age groups and for both multiplicative and additive models. In the case of the multiplicative model, a test for a zero value of a common product term coefficient for the 30 or less ATB and more than 30 ATB groups gives an approximate standard normal statistic of value  $-2.13$  ( $p = 0.03$ ). This means that the significant departure from a multiplicative RR model noted above does not appear to be attributable to a dependence of the RR function on age ATB.

The final six columns of Table 4 present corresponding analyses for stomach cancer, lung cancer, and digestive cancer other than stomach. There is borderline significant submultiplicativity ( $p = 0.05$ ) and subadditivity ( $p = 0.05$ ) of the stomach cancer RR function. The RR function for digestive cancer mortality other than stomach is also nearly significantly submultiplicative ( $p = 0.07$ ) and subadditive ( $p = 0.10$ ), while the lung cancer RR function cannot be distinguished from either a multiplicative or additive form on the basis of this analysis. In applying the linear RR model the range of  $\underline{x}$   $\underline{b}$  values must be restricted so that  $1 + \underline{x} \underline{b} > 0$  for all study subjects. In order to avoid violations of this boundary the T65DR values were truncated at 300 rad, rather than 600 rad, for lung cancer and for digestive cancer other than stomach in Table 4. The same truncation levels were also substituted in the corresponding multiplicative model analyses, with virtually no effect on significance levels for the product term coefficient.

A limitation of the analyses of Table 4 is that only cigarette smoking habits at the time of survey are utilized. Duration of smoking data may well be prognostically more important than cigarettes per day in view of the apparently long latent periods for most solid tumors. This limitation may be less severe than it might first appear, however, since 79% of the 11,018 'current' cigarette smokers who supplied duration of smoking data reported to have smoked 20 years or longer when first surveyed. Among

があるという全体的な証拠はこれからは言えず、男女のデータを別々に解析する明白な必要性はない。男女いずれにおいても、相加的相対危険度モデルからの有意な逸脱は示唆していない(表4, 6欄及び8欄)。他方、被爆時に30歳以下であった者とそれより高齢の者とは、相対危険度関数に大きな差のあることを尤度比検定は示している( $p < 0.0001$ )。交互作用の係数は、両年齢群と相乗的及び相加的モデルの両者に対し負である。相乗的モデルの場合、被爆時30歳以下の群と30歳より以上の群の共通な交互作用の係数が零であるかの検定では、近似標準正規統計量  $-2.13$  ( $p = 0.03$ ) が得られた。これは、上述した相乗的相対危険度モデルからの有意な逸脱が、相対危険度関数の被爆時年齢依存性に帰因するものではないことを意味している。

表4の最後の6欄に、胃癌、肺癌及び胃以外の消化器系癌の各解析結果を示した。胃癌の相対危険度関数は、有意水準境界線上の半相乗性 ( $p = 0.05$ ) 及び半相加性 ( $p = 0.05$ ) を示す。胃以外の消化器系癌死亡率の相対危険度関数も、ほとんど有意に近い半相乗性 ( $p = 0.07$ ) 及び半相加性 ( $p = 0.10$ ) を示すが、一方、肺癌の相対危険度関数は、この解析から相乗的か相加的であるかの判別はできない。線型相対危険度モデルでは  $\underline{x}$   $\underline{b}$  値の範囲を制限する必要があり、すべての調査対象者に対し  $1 + \underline{x} \underline{b} > 0$  である。この範囲を越えることを避けるため、表4に示した肺癌及び胃以外の消化器系癌については、改訂T65線量推定値を600 radではなく300 radで打ち切った。これと同じ打ち切り値を、対応する相乗的モデルの解析にも代用したが、交互作用の係数における有意水準の実質的影響は見られなかった。

表4の解析の限界は、調査時の喫煙習慣のみを用いているということである。ほとんどの充実性腫瘍が明らかに長期の潜伏期間をもつところから、喫煙期間のデータは、予後にとっては、1日当たりの喫煙本数よりも当然重要であると思われる。しかしながら、この限界は当初考えたほど重要ではないと思われる。というのは、喫煙期間のデータを提供した11,018人の調査時喫煙者のうち、79%が初回調査時で20年以上の喫煙歴を報告しているからである。被爆時30歳より

persons who were more than 30 years of age ATB this figure is 93%, but is only 53% among younger persons ATB.

Duration of cigarette smoking data could be obtained from each of the contributing epidemiologic surveys in the categories 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, and 20 years or more. A total of 2,629 'current' smokers, including 81 cancer cases, are excluded from subsequent analyses since their duration of smoking data was unavailable. In the analyses of Table 5 all 'current' and ex-smokers (as of initial survey) with smoking durations of 5 through 19 years are also excluded, while smokers of duration less than 5 years are pooled with the nonsmokers. After these exclusions there remains 35,299 study subjects, including 1,570 ANH cancer deaths, during the study period. Table 5 repeats analyses corresponding to Table 4. RR coefficients corresponding to cigarette smoking variables now, however, pertain to a comparison of long-term smokers (20+ years) to nonsmokers and short duration (less than 5 year) smokers.

The first column of Table 5 shows that a quite significant ( $p=0.006$ ) departure from a multiplicative RR model is evident for ANH cancer mortality, upon excluding persons with intermediate smoking durations. There is also some evidence ( $p=0.05$ ) of subadditivity. When males and females are examined separately, only the data for males provides a suggestion ( $p=0.09$ ) of departure from a multiplicative model. The number of long-term (20+ years) female smokers in this sample is, however, only 514 of whom only 3 reported smoking 30 cigarettes or more per day (the upper two cigarettes-per-day categories were therefore combined). As before, there is no significant ( $p>0.10$ ) evidence for a difference in RR functions between males and females.

Columns 7 and 8 of Table 5 show a strong departure from multiplicativity ( $p=0.01$ ) among persons of age 30 years or less ATB, in spite of a relatively small number of cancer deaths. A corresponding departure from an additive model was not detected ( $p=0.26$ ). The RR in this group of individuals is large indeed even for moderate radiation exposures and light cigarette smoking habits. Among older persons ATB the product term coefficient estimates are also negative for both the additive and multiplicative

以上の者では、この数字は93%であるが、被爆時年齢がもっと若い者は53%にすぎない。

喫煙期間のデータは、入手された各疫学的調査から、0-4年、5-9年、10-14年、15-19年及び20年以上と分類された。81の癌患者を含む合計2,629人の調査時喫煙者は、その喫煙期間のデータが得られなかったので、これ以後の解析からは除外した。表5の解析においては、喫煙期間が5年から19年であった調査時喫煙者及び過去喫煙していた者(初回調査時)のすべてを除外し、5年以下の喫煙者は非喫煙者とプールした。これらの者を除外すると、研究期間中に、1,570例のリンパ・造血組織以外のすべての癌死亡を含めて35,299人の調査対象者が残った。表5では表4と同様の解析を繰り返して行った。しかし、喫煙変数に対応する相対危険度係数は、ここでは長期喫煙者(20年以上)と非喫煙者及び短期喫煙者(5年未満)との比較である。

表5の第1欄は、喫煙期間が5-19年の者を除くと、リンパ・造血組織以外のすべての癌死亡率では、相乗的相対危険度モデルから極めて有意な( $p=0.006$ )逸脱が明らかに認められることを示している。半相加性の所見も少し( $p=0.05$ )見られる。男女別に検討した場合は、男性のデータだけに相乗的モデルからの逸脱が示唆される( $p=0.09$ )。しかし、本調査集団の長期女性喫煙者(20年以上)数は514人のみで、そのうち3人のみが1日30本以上の喫煙と報告している(そこで、上二つの喫煙本数カテゴリーを合計した)。前と同様、男性と女性の相対危険度関数に有意な差は見られない( $p>0.10$ )。

表5の7欄及び8欄では、癌死亡数が比較的少ないにもかかわらず、被爆時年齢が30歳以下の者に相乗的モデルからの強い逸脱( $p=0.01$ )が認められた。他方、相加的モデルからの逸脱は観察されなかった( $p=0.26$ )。中等度の放射線被曝及び少量の喫煙習慣の場合でさえも、この群における相対危険度は実質的に大きい。被爆時年齢が高齢者においても、交互作用の係数推定値は相加的及び相乗的モデルの両方とも負であるが、有意ではない。被爆時に高齢で

models, but are not significant. This lack of significance is not surprising in view of the rather weak dependence of cancer mortality on radiation exposure level among older persons ATB. In fact, one could argue that the study of radiation and cigarette smoking interaction among older persons ATB is moot until clear evidence of a radiation effect on cancer mortality emerges.

The cancer mortality analyses for stomach, lung, and digestive other than stomach give rather similar results to those of Table 4. Departures from both multiplicative and additive RR models are more highly significant for both stomach cancer and digestive cancer other than stomach than was the case in Table 4. As before, departure from either model cannot be detected for lung cancer mortality, though the product term coefficient estimates are now negative for both models.

A number of additional analyses were carried out in which the RR were modelled as functions of both cigarettes-per-day and duration-of-smoking categories, rather than simply excluding persons with intermediate (5-19 years) smoking durations. In particular, the regression variable,  $\underline{x}$ , was defined to include linear and quadratic terms in T65DR, as before, along with linear and quadratic terms in duration of smoking categories for light smokers (combined 5 cig/day and 10 cig/day categories), and linear and quadratic terms in duration of smoking categories for heavy smokers (combined categories for 20 or more cig/day) along with a product term which was formed as the product of T65DR/100 (truncated), duration of smoking categories, and a variable that took values 1 or 2 for light or heavy smokers, respectively. Significance levels for this product term coefficient were very similar to those given in Table 5. For example, for ANH cancer mortality one obtains  $p=0.004$  for the multiplicative model and  $p=0.06$  for the additive model, both having negative coefficient estimates. Significant departure from the multiplicative RR model occurred using the data on males alone ( $p=0.04$ ) while corresponding significance levels for persons 30 or less ATB and more than 30 ATB are .02 and .08, respectively. Significance levels calculated for specific cancer sites also agreed closely with those of Table 5.

あった人では、癌死亡率の放射線被曝線量に対する依存性がやや弱いことを考慮すれば、この有意性の欠如は驚くに値しない。事実、癌死亡に放射線が影響を及ぼすという明確な証拠が得られるまでは、被曝時高齢者の場合、放射線と喫煙の相互作用の研究には議論の余地があるであろう。

胃癌、肺癌及び胃以外の消化器系癌の死亡に対する解析では、表4と類似の結果が得られた。相乗的及び相加的相対危険度モデルからの逸脱は、胃癌及び胃以外の消化器系癌の両者に対し表4より著しく有意である。前述と同様に、肺癌死亡率ではどちらのモデルからの逸脱も認められないが、交互作用の係数推定値は、この場合両方のモデルともに負である。

幾つかの解析を更に行ったが、そこでは、喫煙期間が5-19年の者を単に除外することと避け、相対危険度を1日当たりの喫煙本数と喫煙期間の両カテゴリの関数としてモデル化した。特に回帰変数 $\underline{x}$ は、前述と同様、改訂T65線量推定値の線型項及び二次項と少量喫煙者(1日当たり5本と1日当たり10本のカテゴリの合計)の喫煙期間カテゴリの線型項及び二次項、多量喫煙者(1日当たり20本以上のカテゴリを合計)の喫煙期間カテゴリの線型項及び二次項、並びに、改訂T65線量推定値/100(打ち切ったもの)、喫煙期間のカテゴリ及び少量と多量の各喫煙者に対してそれぞれ1及び2の値を取る変数を乗じた交互作用からなるものを定義した。この交互作用の係数に対する有意水準は、表5に示したものと非常に類似していた。例えばリンパ・造血組織以外のすべての癌による死亡では、相乗的モデルは $p=0.004$ 、相加的モデルは $p=0.06$ であって、両者ともに係数推定値は負である。男性のデータのみを用いると、相乗的相対危険度モデルからの有意な逸脱( $p=0.04$ )が見られたが、被曝時年齢が30歳以下及び30歳より以上の者の有意水準は、それぞれ.02及び.08であった。特定の癌部位別に算定した有意水準も表5のそれとよく一致した。

TABLE 5 COX REGRESSION ANALYSES OF CANCER MORTALITY AS A FUNCTION OF T65DR RADIATION EXPOSURE AND CIGARETTE SMOKING CATEGORIES. CURRENT OR EX-SMOKERS WITH SMOKING DURATIONS OF 5 THROUGH 19 YEARS ARE EXCLUDED. WHILE PERSONS WITH SMOKING DURATION LESS THAN 5 YEARS ARE POOLED WITH NONSMOKERS.

表5 改訂T65線量推定値による放射線被曝と喫煙カテゴリーの関数を仮定した癌死亡率のCoxの回帰分析。5年から19年の喫煙期間を有する調査時及び過去の喫煙者は除外し、5年未満の喫煙期間の者は非喫煙者と一緒にプールした。

Covariate (x)	All Nonhematologic Cancer Mortality					
	All Subjects		Male		Female	
	$\hat{\beta}^a$	$\hat{b}^b$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$
T65DR/100 <sup>c</sup>	.237 (.005)	.292 (.04)	.125 (.29)	.126 (.44)	.360 (.005)	.467 (.05)
(T65DR/100) <sup>2</sup>	-.009 (.59)	-.001 (.99)	.003 (.89)	.008 (.82)	-.029 (.27)	-.018 (.76)
About 5 Cig/day (20+ years)	.179 (.16)	.226 (.16)	.073 (.60)	.090 (.56)	.500 (.08)	.802 (.17)
About 10 Cig/day (20+ years)	.438 ( $<.0001$ )	.562 ( $<.0001$ )	.352 ( $<.0001$ )	.429 (.001)	.766 (.001)	1.100 (.05)
About 20 Cig/day (20+ years)	.565 ( $<.0001$ )	.774 ( $<.0001$ )	.502 ( $<.0001$ )	.652 ( $<.0001$ )	.494 (.35)	.792 (.45)
About 30+ Cig/day (20+ years)	.785 ( $<.0001$ )	1.213 ( $<.0001$ )	.725 ( $<.0001$ )	1.068 ( $<.0001$ )		
(T65DR) x (Cig/day categories)	-.067 (.006)	-.094 (.05)	-.056 (.09)	-.068 (.20)	-.004 (.95)	.202 (.43)
Max. Log. Lik.	-10106.008	-10105.898	-6914.668	-6914.645	-3186.218	-3186.292
Cancer cases	1570		1037		533	

The analyses are stratified on city, sex, age ATB, and survey date. Significance levels for testing relative risk coefficients equal to zero are given in parentheses.

解析は都市、性、被曝時年齢及び調査時期別に層化した。相対危険度係数が零に等しいか検定した有意水準を括弧内に示した。

a -  $\hat{\beta}$  is maximum partial likelihood estimate of regression coefficient in exponential RR function,  $\exp(x\hat{\beta})$ .

$\hat{\beta}$  は、指数型相対危険度関数  $\exp(x\hat{\beta})$  の回帰係数の最大偏尤度推定値。

b -  $\hat{b}$  is maximum partial likelihood estimate of regression coefficient in linear RR function,  $1 + x\hat{b}$ .

$\hat{b}$  は、線型相対危険度関数  $1 + x\hat{b}$  の回帰係数の最大偏尤度推定値。

c - T65DR radiation exposure estimates were truncated at 600 rad except in the analyses for ANH cancer among persons  $\leq 30$  years ATB, lung cancer, and stomach cancer in which case truncation at 300, 200, and 200 rad occurred, respectively.

改訂T65線量推定値は600radで打ち切った。ただし、被曝時年齢 $\leq 30$ 歳のリンパ・造血組織以外のすべての癌、肺癌並びに胃癌の解析では、それぞれ300、200、200radで打ち切った。

Site-Specific Cancer Mortality									
Age ATB ≤30		Age ATB 30+		Stomach		Lung		Digestive Other Then Stomach	
$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$	$\hat{\beta}$	$\hat{b}$
1.133 (.004)	2.336 (.03)	.076 (.44)	.051 (.70)	.017 (.91)	-.070 (.71)	.801 (.02)	1.428 (.07)	.660 (.16)	.858 (.25)
-.195 (.07)	-.300 (.43)	.009 (.66)	.022 (.50)	.047 (.09)	.113 (.02)	-.221 (.07)	-.445 (.12)	-.140 (.56)	-.150 (.70)
1.030 (.05)	2.314 (.23)	.123 (.34)	.146 (.33)	-.029 (.89)	-.032 (.87)	.428 (.15)	.588 (.26)	.406 (.14)	.496 (.25)
.951 (.01)	1.727 (.11)	.400 ( $<.0001$ )	.497 (.0002)	.250 (.060)	.308 (.07)	.744 (.004)	1.118 (.02)	.574 (.003)	.809 (.02)
1.444 ( $<.0001$ )	3.436 (.03)	.483 ( $<.0001$ )	.622 ( $<.0001$ )	.379 (.004)	.454 (.02)	1.206 ( $<.0001$ )	2.459 (.001)	.604 (.002)	.811 (.02)
1.283 (.008)	2.635 (.14)	.745 ( $<.0001$ )	1.105 (.0002)	.567 (.007)	.845 (.02)	1.526 ( $<.0001$ )	3.784 (.007)	.871 (.004)	1.455 (.04)
-.189 (.01)	-.373 (.26)	-.035 (.20)	-.043 (.36)	-.099 (.01)	-.169 (.01)	-.071 (.36)	-.025 (.90)	-.200 (.04)	-.360 (.02)
1352.473		-8682.707		-3912.702		-1659.516		-1966.390	
	-1352.285		-8682.531		-3912.238		-1659.369		-1966.407
	219		1351		604		262		302

## DISCUSSION

Cancer mortality for sites that were related to radiation exposure reported by Kato and Schull<sup>1</sup> was found to still be significantly related, after taking account of cigarette smoking status. An exception was multiple myeloma mortality, which had too few cases for study. ANH cancer, stomach cancer, lung cancer, and all digestive cancer other than stomach had a sufficient number of mortality cases that testing of multiplicative and additive RR models was merited. Fairly strong evidence was obtained (Table 5) that the RR for ANH cancer, corresponding to a single exposure to ionizing radiation along with chronic cigarette smoking exposure, is less than the product of the RR corresponding to the individual radiation and cigarette smoking exposures. The submultiplicativity is more significant among persons who were younger ( $\leq 30$  years) at the time of radiation exposure than among older persons (30+ ATB), though the results are consistent in the two age groups. There is some evidence ( $p=0.05$ ) that the RR function for ANH cancer mortality is not only submultiplicative but subadditive as well. That is, that the increase in RR corresponding to both radiation and cigarette smoke exposure appears to be less than the sum of the individual increases from the two exposures.

This submultiplicativity and subadditivity of the RR function is indicated both for stomach cancer mortality and for digestive cancer mortality other than stomach. As mentioned previously, however, the stomach cancer RR function is less regular than expected. Specifically, cigarette smokers with intermediate radiation exposure levels do not exhibit an increased stomach cancer mortality relative to nonsmokers with little or no radiation exposure. The implications of analyses of digestive cancer mortality other than stomach are limited by the range of cancer sites involved. Esophageal cancer may make a noteworthy contribution to the results in spite of the small number of cases.

Over the past several years there has been considerable discussion in the epidemiologic literature concerning the appropriate model for assessment of interaction between two or more variables in relation to a disease process.<sup>9,21-27</sup> For example, Rothman et al<sup>9</sup> argue that in public health and personal decision-making settings, interaction or synergy, should ordinarily

## 考 察

加藤と Schull<sup>1</sup> が報告した放射線と関連する部位の癌死亡率は、喫煙状況を考慮に入れても依然有意な関連が認められた。例外は多発性骨髄腫の死亡率であるが、これは検討するには例数が少ない。リンパ・造血組織以外のすべての癌、胃癌、肺癌及び胃癌以外のすべての消化器系癌は十分な数の死亡例があり、相乗的及び相加的相対危険度モデルの検定には有効であった。電離放射線の単一曝露及び喫煙の慢性的曝露によるリンパ・造血組織以外のすべての癌の相対危険度は、放射線あるいは喫煙の各曝露による相対危険度を乗じた値より小さいというかなり強い証拠が得られた(表5)。この半相乗性は、放射線被曝時の年齢が高齢(被曝時30+歳)よりも若年( $\leq 30$ 歳)で更に有意であるが、その結果は二つの年齢群で一致している。リンパ・造血組織以外のすべての癌死亡率に対する相対危険度関数が半相乗的であるだけでなく半相加的であるという証拠も幾らか得られた( $p=0.05$ )。すなわち、放射線と喫煙の両曝露による相対危険度の増加は、二つの個々の曝露による危険度の増加の合計より低いと思われる。

相対危険度関数のこの半相乗性及び半相加性は、胃癌死亡率と胃以外の消化器系癌死亡率の両者に対して示唆された。しかし、前述したように胃癌の相対危険度関数は、予期するほど規則的ではない。特に中等度の放射線に被曝した喫煙者では、ほとんどあるいは全く放射線に被曝していない非喫煙者に比べて、胃癌死亡率の増加がみられない。胃癌以外の消化器系癌死亡率の解析の意義には、内包する癌部位の範囲による限界がある。例数は少ないが、食道癌が解析結果にかなりの影響を与えるかもしれない。

過去数年間にわたり、一つの発病過程に関連して、二つ以上の変数による相互作用の評価のための適切なモデルについて数多くの考察が疫学に関する文献で行われてきた。<sup>9,21-27</sup> 例えば Rothman ら<sup>9</sup> は、公衆衛生学的あるいは個人的に判断をするときには、相互作用又は協力作用は、通常、相加的相対危険度モデルと



be defined relative to an additive RR model. In such a context the present results present mild evidence of antagonism between radiation and cigarette smoke exposures. Such antagonism is particularly evident with stomach cancer mortality, for which there is little evidence of a radiation dose-response among cigarette smokers in spite of a substantial number of cases.

The lung cancer RR function could not be distinguished from either a multiplicative or an additive form, though there may be a slight preference for the additive model (Table 5). Studies among Colorado uranium miners<sup>28,29</sup> have identified a very high lung cancer mortality RR among men with the highest exposures to  $\alpha$ -radiation, from inhalation of particles containing radon and its daughter products. No clear picture has emerged on the nature of the joint effect of radiation exposure and cigarette smoking exposure, though the more recent report<sup>29</sup> suggests that the joint effect may be less than multiplicative on the RR. A case-control study is being carried out on the Hiroshima and Nagasaki data to examine lung cancer RR with a larger number of cases than was utilized here. An earlier review<sup>30</sup> of approximately 200 Hiroshima and Nagasaki lung cancer cases identified at autopsy during 1961-70 also did not identify interaction between smoking and radiation, but the number of cases that were heavily exposed to radiation was small.

Some comments on the statistical methods used above seem appropriate, since there has been little discussion in the literature concerning methods for addressing this type of problem. Most of the statistical and epidemiologic literature dealing with the estimation of RR corresponding to two risk variables<sup>31-34</sup> has been restricted to the study of two binary factors. Such methods do not adequately take advantage of the range of exposures in the present work, particularly in regard to radiation exposure, and, at any rate, could be criticized as providing inadequate modeling of the individual exposure RR functions, denoted above as  $R_1(z_1)$  and  $R_2(z_2)$ . Unnecessarily coarse modelling of these functions could reduce test statistic power and could introduce bias, depending on the joint distribution of the two exposure variables and the shape of the RR function. The method used here attempts to flexibly model these RR functions by allowing the smoking exposure RR,  $R_2(z_2)$ , to differ arbitrarily among cigarettes-per-day categories, while

関連させて考えるべきであると論じている。その意味では、今回の結果は放射線と喫煙の曝露の間に拮抗作用があることを幾らか示している。このような拮抗作用は特に胃癌死亡率において顕著であり、例数が多いにもかかわらず、喫煙者では放射線量-反応の所見がほとんど見られない。

肺癌の相対危険度関数は相乗型か相加型であるか区別がつかなかったが、相加モデルに対する指向性がわずかにあるかもしれない(表5)。Colorado州のウラン鉱夫の研究<sup>28,29</sup>では、ラドンとその娘生成物を含む粒子の吸入による $\alpha$ 放射線の高線量被曝の場合、鉱夫の間で肺癌死亡の相対危険度が高いことが確認されている。放射線被曝と喫煙曝露による同時的影響の性質について明確な結論は得られていないが、最近の報告<sup>29</sup>は、この同時的影響は相対危険度での相乗的影響より少ないことを示唆している。本報告より多くの例数を用いた症例-対照研究が、肺癌の相対危険度の調査のため広島と長崎で実施されつつある。1961-70年に剖検で確認された約200例の広島及び長崎の肺癌患者を用いた過去の調査<sup>30</sup>でも、喫煙と放射線との相互作用は確認されていないが、その調査に用いられた高線量被曝者の例数は少なかった。

文献にはこの種の問題を扱う方法に関してほとんど考察がされていないので、上記で用いた統計学的方法について幾つか解説しておく方がよいであろう。二つの危険度変数に対する相対危険度の推定を扱った統計学的及び疫学的文献<sup>31-34</sup>の大部分は、二つの二値反応因子の検討にのみ限定されていた。このような方法では、本研究の曝露の範囲を特に放射線被曝に関して十分活用できない。また、いずれにしても上記で  $R_1(z_1)$  及び  $R_2(z_2)$  として示した個々の曝露の相対危険度関数のモデル化が、これでは不十分であると批判されるであろう。これらの関数の不必要に粗雑なモデル化は、二つの曝露変数同時分布及び相対危険度関数の型式によっては、検定統計量の検定力を減少させ偏りを生じさせるかもしれない。ここで用いた方法は、喫煙曝露による相対危険度  $R_2(z_2)$  が1日当たりの喫煙本数のカテゴリー間で任意の差異があることを考慮し、また比較的短期間の喫煙者を解析から除外することで、これらの相対

excluding cigarette smokers of relatively short duration from the analysis (Table 5). With somewhat less flexibility  $R_1(z_1)$  or  $\log R_1(z_1)$  was modelled as a quadratic function of estimated total radiation exposure. An important feature of the methods used here is the detailed stratification on such important risk factors as age, sex, city, and epidemiologic survey date. All RR estimates and tests are based entirely on within-stratum comparisons.

Possible concerns, relative to the statistical methods used, include the introduction of parametric RR models for  $R_1(z_1)$  which involves assumptions that cannot be thoroughly examined on the basis of the available data, the fact that different parametric models are used for  $R_1(z_1)$  in the additive and multiplicative formulations, and the absence of a single encompassing model (analyses of Tables 4 and 5) against which the fit of the additive and multiplicative models can be assessed. Arguments to support the suitability of the present analyses include the close agreement between the estimates of  $R_1(z_1)$  from the exponential and linear RR analyses, in spite of different parametrizations and near equality of the corresponding maximized log-likelihoods (Table 3). Similarly, the close agreement between estimated RR functions in the analyses that include a product term between radiation and smoking exposures (Tables 4 and 5), and the corresponding maximized log-likelihood agreement, support the notion that the tests are not systematically more sensitive to departures from one model than the other. A further methodological point is that study of the quality of the asymptotic normal approximation to the distribution of the regression coefficient estimates (used to calculate significance levels) would be useful, particularly with the linear RR model.

Study of the fit of multiplicative and additive RR models can be used in the context of tentative carcinogenesis theories to speculate on some aspects of the carcinogenesis mechanism. The general multistage theory of Armitage and Doll<sup>2-4</sup> and others<sup>5,35,36</sup> leads, under a number of assumptions, to a RR function of the form

$$\prod_{i=1}^k g_i(z)$$

where  $k$  is the number of stages (or hits) in the pathway to formation of a cancer cell and

危険度関数を柔軟にモデル化することを試みた(表5)。 $R_1(z_1)$ あるいは $\log R_1(z_1)$ は、柔軟性を幾分少なくして推定放射線被曝総線量の二次関数としてモデル化した。ここで用いた方法の重要な特徴は、年齢、性、都市及び疫学的調査時期などの重要な危険度要因に対して詳細な層化を行ったことである。相対危険度推定値及び検定はすべて完全に階層内の比較に基づいている。

ここで用いた統計学的方法で問題とされるものは、入手されたデータだけでは十分に検討できない仮定から $R_1(z_1)$ に対しパラメトリックな相対危険度モデルを適用したこと、相加的及び相乗的公式化において $R_1(z_1)$ に異なるパラメトリックモデルを用いたこと、並びに相加的及び相乗的モデルの適合度を評価できるような単一の包括的モデル(表4及び5の解析)の欠如等である。本解析の妥当性を支持する論拠は、異なるパラメーター表現とそれに対応した最大対数尤度がほぼ同一である(表3)にもかかわらず、指数型及び線型相対危険度解析による $R_1(z_1)$ 推定値のよ一致が見られるということである。同様に放射線被曝と喫煙との交互作用を含む解析で、推定相対危険度関数(表4及び5)のかなりの一致と対応する最大対数尤度の一致性がみられたことは、検定が一つのモデルからの逸脱に対して他のモデルからの逸脱より系統的に感度が高いことはないと言える。更に方法的観点から、回帰係数推定値の分布(有意水準の算定に用いる)に対する漸近的正規近似の質の検討が、特に線型相対危険度モデルに有用であろう。

相乗的及び相加的相対危険度モデルの適合度を検討することで、発癌機序の幾つかの状況を推論する暫定的発癌理論の説明に役立たせることができる。幾つかの仮定の下に、ArmitageとDoll<sup>2-4</sup>及びその他の研究者<sup>5,35,36</sup>は一般的多段階理論から、

型の相対危険度関数を導いている。ここで、 $k$ は癌細胞発生過程の段階(あるいはヒット)数を示し、

$g_i(\cdot) \geq 0$ ,  $i=1, \dots, k$  specifies the dependence of the  $i$ -th transition rate on the exposure vector  $\underline{z}=(z_1, z_2)$ . It follows immediately that if the effects of radiation exposure,  $z_1$ , and cigarette smoking exposure,  $z_2$ , were entirely restricted to separate stages in such a process, then the RR function would be the product of separate components in  $z_1$  and  $z_2$ ; that is, the RR function would be of multiplicative form. The above analyses then indicate that if a multistage model with its attendant assumptions applies, then cigarette smoking and radiation exposure must simultaneously exert an appreciable influence on the transition rates in one or more stages in the development of stomach cancer, digestive cancer other than stomach, and ANH cancer.

One could also examine the interesting two-stage model of Moolgavkar and Knudson<sup>6</sup> in relation to these results. Their approach permits exposure variables to affect the rates of transition from normal to intermediate cells and from intermediate to malignant cells, as well as to affect the kinetics of the intermediate cell. They suggest that the primary effect of short-term, high intensity radiation exposure is likely the formation of intermediate cells while, at least in relation to lung cancer, chronic cigarette smoke exposure may have a profound effect on intermediate cell proliferation. Suppose, for example, that the expected number of intermediate cells induced by a certain radiation dose is nearly constant over a broad range of age levels (15 to 45 years). One would then anticipate larger radiation associated relative risks among younger persons ( $\leq 30$ ) than among older persons (30+) on the basis of a smaller expected number of pre-exposure intermediate cells (see Moolgavkar and Knudson<sup>6</sup> p. 1041). Similarly, a convenient explanation for the cigarette smoking RR (Table 5, columns 7 and 8) among younger ( $\leq 30$  ATB) persons is that even light smoking (5 cigarettes per day) may have a profound effect on intermediate cell kinetics at younger ages. Among older subjects one would need to argue that chronic cigarette smoking has a more graduated effect on intermediate cell kinetics, as a function of daily exposure level. Under the assumption that short-term, high intensity radiation exposure acts by inducing intermediate cells and that chronic cigarette smoking acts by increasing the rate constant<sup>6</sup> that governs intermediate cell kinetics, it is not difficult to show that RR function corresponding to a specified radiation exposure followed by continuous cigarette smoke exposure

$g_i(\cdot) \geq 0$ ,  $i=1, \dots, k$  は曝露ベクトル  $\underline{z}=(z_1, z_2)$  に対する  $i$  番目の変異率の依存性を示す。つまり、放射線被曝  $z_1$  及び喫煙による曝露  $z_2$  の影響がこのような過程の別々の段階に完全に限定されるなら、相対危険度関数は  $z_1$  及び  $z_2$  の個々による関数を乗じたもの、すなわち相乗的型式をとることは明らかである。したがって前述の解析は、多段階モデルとそれに付随する仮説によれば、喫煙及び放射線による曝露が、胃癌、胃以外の消化器系癌及びリンパ・造血組織以外のすべての発癌の一つないしそれ以上の段階の推移率に、同時的にかんがりの影響を及ぼすに違いないことを示唆している。

また、これらの結果と関連させて Moolgavkar と Knudson の興味深い 2 段階モデル<sup>6</sup> を検討することもできる。彼らの方法では、曝露変数が正常細胞から中間細胞、そして中間細胞から悪性細胞への各変異率、及び中間細胞の反応機序にも影響を与えることを考えた。彼らの示唆するところは、短期の高放射線量被曝の主要な影響は中間細胞の形成であり、一方、少なくとも肺癌に関しては、喫煙による慢性的曝露は中間細胞の増殖に甚大な影響を与えると思われることである。例えば、ある放射線量が誘発する中間細胞の期待数が、広範囲の年齢 (15 から 45 歳) にわたってほぼ一定であると仮定しよう。その場合、曝露以前の中間細胞の期待数が少ないので、高齢者 (30+ 歳) より若年者 ( $\leq 30$  歳) の方が、放射線による相対危険度が大きいであろうと予想される (Moolgavkar と Knudson<sup>6</sup> の p. 1041 参照)。同様に、若年者 (被曝時  $\leq 30$  歳) にみられる喫煙による相対危険度 (表 5, 7 欄及び 8 欄) の簡便な説明として、少量の喫煙 (1 日当たり 5 本) でも、若年者では中間細胞の反応機序に甚大な影響を与えることが考えられる。高齢者では、慢性的喫煙が毎日の喫煙量の関数として、中間細胞の反応機序に更に累進的影響を与えるということを考慮すべきであろう。短期の高放射線量被曝の作用が中間細胞を誘発すること、慢性的喫煙による作用が中間細胞の反応機序を決定する反応速度定数<sup>6</sup> を増加させることを仮定できれば、特定の放射線被曝とそれ以降の喫煙による継続的曝露に対する相対危険度関数が、少なくとも放射線被曝後のある期間内では、

will be superadditive and submultiplicative, at least for a time period following the radiation exposure. Within the context of this two-stage model it then seems necessary to relax these assumptions, perhaps by formally acknowledging an effect by cigarette smoking on the transformation of normal cells into intermediate cells, in order to explain the RR subadditivity indicated in Tables 4 and 5 for certain cancer sites. One could similarly consider the analyses of this paper in relation to other carcinogenesis theories.<sup>37</sup>

超相加的及び半相乗的になることを示すのは困難ではない。この2段階モデルによって、表4及び5で幾つかの特定癌部位で示唆された相対危険度の半相加性を説明するには、正常細胞から中間細胞への突然変異に喫煙が影響を与えることを形式的に認め、これらの仮定を緩和する必要があると思われる。本論による解析は、同様にしてその他の発癌理論<sup>37</sup>と関連させて考えることも可能である。

## REFERENCES

### 参考文献

1. KATO H, SCHULL WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-78. Part 1. Cancer mortality. *Radiat Res* 90:395-432, 1982 (RERF TR 12-80)
2. ARMITAGE P, DOLL R: The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 8:1-12, 1954
3. ARMITAGE P, DOLL R: A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer* 11:161-9, 1957
4. ARMITAGE P, DOLL R: Stochastic models for carcinogenesis. *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, 1961, 4, 19-38
5. CRUMP KS, HOEL DG, LANGLEY CH, PETO R: Fundamental carcinogenesis processes and their implications for low dose risk assessment. *Cancer Res* 36:2973-9, 1976
6. MOOLGAVKAR SH, KNUDSON AG: Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 66:1037-52, 1981
7. MOOLGAVKAR SH, DAY NE, STEVENS RG: Two-stage model for carcinogenesis: Epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 65:559-69, 1980
8. MOOLGAVKAR SH, STEVENS RG: Smoking and cancers of the bladder and pancreas: Risks and temporal trends. *J Natl Cancer Inst* 67:15-23, 1981
9. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, WALKER AM: Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 112:467-70, 1980
10. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. *ABCC TR* 12-68
11. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 1-68
12. KERR GD: Review of the dosimetry for the atomic bomb survivors, Fourth Symposium on Neutron Dosimetry, Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung, Munich-Neuherberg, 1-5 June 1981
13. LOEWE WE, MENDELSON E: Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys* 41: 663-6, 1981

14. KERR GD, SOLOMON DL: The epicenter of the Nagasaki weapon: a reanalysis of available data with recommended values. Oak Ridge National Laboratory, 1976 (ORNL-TM-5139)
15. KATO H, JOHNSON KG, YANO K: Mail survey of cardiovascular disease study, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 19-66
16. COX DR: Regression models and life tables (with discussion). J Roy Statist Soc B 34:187-220, 1972
17. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL: The Statistical Analysis of Failure Time Data. New York, John Wiley and Sons, 1980
18. COX DR: Partial likelihood. Biometrika 62:269-76, 1975
19. BREWLOW NE: Covariance analysis of censored survival data. Biometrics 30:89-99, 1974
20. GREENLAND S: Tests for interaction in epidemiologic studies: A comparative review and a study of power. Submitted
21. ROTHMAN KJ: Synergy and antagonism in cause-effect relationships. Am J Epidemiol 99:385-8, 1974
22. MANTEL N, BROWN C, BYAR DP: Tests for homogeneity of effect in epidemiologic investigations. Am J Epidemiol 106:125-9, 1977
23. WALTER SD, HOLFORD TR: Additive, multiplicative and other models. Am J Epidemiol 108:341-6, 1978
24. ROTHMAN KJ: Occam's razor pares the choice among statistical models. Am J Epidemiol 108:347-9, 1978
25. KUPPER LL, HOGAN MD: Interaction in epidemiologic studies. Am J Epidemiol 108:447-53, 1978
26. BLOT WJ, DAY NE: Synergism and interaction - are they equivalent? Am J Epidemiol 110:99-100, 1979
27. SARACCI R: Interaction and synergism. Am J Epidemiol 112:465-6, 1980
28. LUNDIN FE, WAGONER JK, ARCHER VE: Radon daughter exposure and respiratory cancer. Quantitative and temporal aspects. NIOSH and NIEHS Joint Monograph No. 1, Springfield VA, NTIS, 1971.
29. LUNDIN FE, ARCHER VE, WAGONER JK: An exposure time response model for lung cancer mortality in uranium miners. In *Energy and Health*, ed by Breslow NE and Whittemore A. New York, SIAM, 1979. pp. 243-64
30. ISHIMARU T, CIHAK RW, LAND CE, STEER A, YAMADA A: Lung cancer at autopsy in atomic bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-1970. 2. Smoking, occupation, and A-bomb exposure. Cancer 36:1723-8, 1975 (ABCC TR 33-72)
31. ROTHMAN KJ: The estimation of synergy or antagonism. Am J Epidemiol 103:506-11, 1976
32. HOGAN MD, KUPPER LL, MOST BM, HASEMAN JK: Alternatives to Rothman's approach for assessing synergism (or antagonism) in cohort studies. Am J Epidemiol 108:60-7, 1978
33. ROTHMAN KJ: Estimation versus detection in the assessment of synergy. Am J Epidemiol 108:9-11, 1978
34. DAYAL HH: Additive excess risk model for epidemiologic interaction in retrospective studies. J Chronic Dis 33:653-60, 1980

35. DOLL R: The age distribution of cancer: Implication for models of carcinogenesis. *J Roy Statist Soc A* 134:133-66, 1971
36. PETO R: Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests. In *Origins of Human Cancer*. Ed. by Hiatt HH, Watson JD and Winsten JA. Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation, V4, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977. pp. 1403-28
37. WHITTEMORE AS, KELLER JB: Quantitative theories of carcinogenesis. *SIAM Review* 20:1-30, 1978