

**LUNG CANCER, RADIATION, AND SMOKING AMONG  
A-BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI**

原爆被爆者における肺癌，放射線，及び  
喫煙量，広島一長崎

KENNETH J. KOPECKY, Ph.D.

EIJI NAKASHIMA, M.S. 中島栄二

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫



**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 not 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。

LUNG CANCER, RADIATION, AND SMOKING AMONG A-BOMB SURVIVORS,  
HIROSHIMA AND NAGASAKI

原爆被爆者における肺癌，放射線，及び喫煙量，広島—長崎

KENNETH J. KOPECKY, Ph.D.<sup>1\*</sup>; EIJI NAKASHIMA, M.S. (中島栄二)<sup>1</sup>;  
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)<sup>2\*\*</sup>; HIROO KATO, M.D. (加藤寛夫)<sup>2</sup>*Departments of Statistics<sup>1</sup> and Epidemiology<sup>2</sup>*統計部<sup>1</sup> 及び疫学部<sup>2</sup>

## SUMMARY

The effects of exposure to ionizing radiation and of smoking on the incidence of lung cancer in a cohort of Japanese atomic bomb survivors were investigated. A total of 351 cases occurred among 29,332 exposed survivors for whom both smoking data (from surveys conducted during 1963-71) and radiation dose estimates were available; 219 of these diagnoses were based on some form of histopathologic examination, and 157 were confirmed by the present investigators. The excess relative risk (ERR) of lung cancer was modeled as a sum of two components: 1) a radiation-related ERR that increased with decreasing age at the time of bombing, and 2) a smoking-related ERR that increased with daily cigarette consumption, as measured at the beginning of follow-up, and with attained age. There was no significant interaction between the effects of radiation exposure and smoking ( $p=0.72$ ), suggesting that the two factors may combine to increase the relative risk (RR) of lung cancer in an additive rather than multiplicative fashion. Adjustment for the effect of smoking by means of this additive RR model substantially reduced apparent sex differences in both the radiation-related RR and in the background rates of lung cancer, since few women and most men were smokers. Small cell carcinoma displayed somewhat greater sensitivity to both radiation and smoking than did adenocarcinoma or epidermoid carcinoma; however, the variation between the histology-specific RR functions was not statistically significant.

## 要 約

原爆被爆者のコホートにおける肺癌発生率に対する電離放射線の被曝線量と喫煙量の影響を調査した。喫煙量に関するデータ(1963～71年の調査による)と被曝線量が入手されている被爆者29,332人のうち、351例に肺癌が認められた。そのうち、219例の診断は組織病理学的検査に基づくもので、157例の診断は、著者らによって確認された。肺癌の過剰相対リスクのモデルは、次の二つの要素の合計として求められた。すなわち1) 原爆時年齢の低下に伴い上昇する放射線関連過剰相対リスクと、2) 追跡調査開始時に判定した一日当たりの喫煙量と到達年齢に伴い上昇する放射線関連過剰相対リスクがこれである。放射線被曝の影響と喫煙量の影響との間に有意な相互作用は、認められなかった( $p=0.72$ )。これは、両要因が結合して肺癌の相対リスクを相乗的でなく相加的に上昇させることを示唆するかもしれない。女性には喫煙者が少なく、男性喫煙者は多いので、この相加的相対リスクモデルによって喫煙の影響を調整したところ、肺癌の放射線関連相対リスクとバックグラウンド発生率の両方にみられる見掛け上の性差は実質的に減少した。腺癌又は類表皮癌よりも、小細胞癌の方に、放射線と喫煙に対して多少強い感受性が見られた。しかし、組織型別相対リスク関数の差異は、統計的に有意ではなかった。

\*The Fred Hutchinson Cancer Research Center

Fred Hutchinson 癌研究センター

\*\*RERF Visiting Research Fellow and Tissue Registry Section, Hiroshima Medical Association

放射線研究所研究員、広島県医師会組織登録

## INTRODUCTION

Lung cancer is a major public health problem in many nations around the world. Ironically, lung cancer may also be one of the most preventable cancers, because of its associations with cigarette smoking and, to a lesser extent, exposures to various industrial substances. Exposure to ionizing radiation has also been identified as a risk factor for lung cancer in, for example, underground miners,<sup>1-3</sup> patients who received radiation therapy for ankylosing spondylitis,<sup>4</sup> and A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki.<sup>5,6</sup>

That exposure to A-bomb radiation might increase the risk of developing lung cancer was first noted in the late 1950s by Harada and Ishida.<sup>7</sup> This was subsequently confirmed in several reports<sup>8-10</sup> which were based on increasingly longer follow-up periods, tentative 1965 (T65) radiation dose estimates,<sup>11</sup> and incidence, mortality, or autopsy data. Periodic reviews of mortality among A-bomb survivors, based on death certificate diagnoses, have shown that the risk of radiogenic lung cancer persists more than 30 years after exposure and may be greatest among persons who were relatively young at the time of the bomb (ATB).<sup>5</sup> An analysis of 63 lung cancers among autopsies during 1961-64 established an overall association with radiation dose, although no single histological type of lung cancer showed a significant dose-response due to the small number of cases.<sup>12</sup> A similar investigation based on 204 autopsies during 1961-70 indicated that the risk of small cell anaplastic carcinoma was significantly related to T65 radiation dose; epidermoid carcinoma and adenocarcinoma also showed positive, though nonsignificant, dose-responses.<sup>13</sup> Yamamoto et al<sup>6</sup> examined cases diagnosed during 1950-80 and found that the radiation dose-responses of these three major histological types did not significantly differ, although the risk coefficients were largest for small cell carcinoma.

The question of how the effects of smoking and exposure to radiation combine to influence the risk of lung cancer has not been answered conclusively. Cohort studies of uranium miners in the southwestern United States<sup>1</sup> and of iron miners in northern Sweden<sup>3</sup> indicated that the joint effects of radiation and smoking were more nearly additive than multiplicative, with nonsmokers at greater RR of radiogenic lung cancer than smokers. However, a case-control study in an iron-mining region of northern Sweden<sup>14</sup> and a cohort study of uranium min-

## 緒言

世界の多くの国々で肺癌は健康上の大きな問題となっている。皮肉なことに、肺癌は喫煙及び程度は少ないであろうが様々な工業用物質への暴露に関連しているため、最も予防し易い癌の一つであろう。また、例えば地下鉱山労働者、<sup>1-3</sup> 強直性脊椎炎のために放射線治療を受けた患者、<sup>4</sup> 及び広島・長崎の原爆被爆者<sup>5,6</sup> については、電離放射線被曝が肺癌の危険因子として確認されている。

原爆放射線被曝が肺癌発生のリスクを高めることが、1950年代後半、原田及び石田<sup>7</sup> によって初めて報告された。その後このことは、幾つかのより長い追跡期間に基づく研究報告<sup>8-10</sup> によって確認されたが、いずれも1965年暫定(T65)放射線量推定値、<sup>11</sup> 及び発生率、死亡率、又は剖検データに基づくものであった。死亡診断書に基づく原爆被爆者の死亡率の定期的な検討によって、被爆後30年以上も放射線関連肺癌のリスクが存続し、原爆時に比較的若かった人々で最も高いかもしれないことが示された。<sup>5</sup> 1961-64年の剖検例の肺癌63例の解析では、症例数が少なかったため、肺癌のいずれの組織型も有意な線量反応は示さなかったものの、放射線量との全般的な関連が確認された。<sup>12</sup> 1961-70年の剖検204例に基づく同様の調査では、小細胞未分化癌のリスクとT65放射線量との間に有意な関係があることが示された。類表皮癌及び腺癌も、有意ではないが正の線量反応を示した。<sup>13</sup> 山本ら<sup>6</sup> は1950-80年の診断例を調査し、小細胞未分化癌のリスク係数が最大であるが、これら三つの主要組織型の放射線量反応に有意差がないことを明らかにした。

喫煙と放射線被曝が結合して肺癌のリスクにどのように影響するかは明確に結論づけられていない。米国南西部のウラン鉱山労働者<sup>1</sup> 及びSweden北部の鉄鉱山労働者<sup>3</sup> に関するコホート調査では、放射線と喫煙の合同作用は、相乗的よりむしろ相加的であり、非喫煙者の放射線関連肺癌の相対リスクが喫煙者に比べ高いことが示された。しかし、Sweden北部の鉄鉱山地域での患者-対照者調査<sup>14</sup> 及びColoradoの

ers in Colorado<sup>15</sup> have suggested that the effects of smoking and radiation exposure from underground mining affect the excess risk of lung cancer by independent multiplicative factors so that, for example, the absolute excess risk of radiogenic lung cancer was greater among smokers than nonsmokers. Studies based on A-bomb survivors have generally supported the hypothesis of additivity.<sup>16,17</sup> However, Prentice et al<sup>18</sup> found that additive and multiplicative models for RR fit almost equally well to data from a prospective study of lung cancer mortality (1950-78) among A-bomb survivors and non-exposed controls.

The present study was undertaken to clarify the relationship between exposure to radiation, smoking, and lung cancer among A-bomb survivors. An attempt was made to identify and validate as many cases as possible, in order not to rely exclusively on mortality data derived from death certificates, or on autopsy diagnoses as was done in earlier studies. Thus, the current report is an extension of previous reports<sup>16-18</sup> in that it concerns an enlarged case set, a longer follow-up period (1950-80), and a more detailed investigation of the interrelationships between smoking, radiation exposure, and the risk of lung cancer, and other factors such as sex, age at exposure, and attained age which may modify the smoking and/or radiation dose-responses. An attempt was also made to examine the effects of radiation and smoking on specific histological types of lung cancer.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Cohort

The subjects of this study are drawn from the Life Span Study (LSS) extended cohort, which includes about 82,000 persons exposed to the A-bombings of Hiroshima and Nagasaki and 27,000 nonexposed controls who were in neither city (NIC) ATB. The selection of this cohort is described in detail elsewhere.<sup>5,19</sup> This report focuses on a subcohort of 29,332 exposed survivors (designated Group I) for whom both estimates of radiation dose and smoking data are available. Group I is similar to the subcohort described by Prentice et al,<sup>18</sup> except that they included the NIC group in their analyses. For purposes of comparison, selected results of Yamamoto et al<sup>6</sup> are reproduced here; these are based on a subcohort of 79,940 exposed survivors (here designated Group II) for whom radiation dose estimates are available. Every survivor in Group I is also in

ウラン鉱山労働者に関するコホート調査<sup>15</sup>によって、喫煙と地下鉱山労働による放射線被曝は独立乗法因子によって肺癌の過剰リスクに影響を与えるため、例えば放射線関連肺癌の絶対過剰リスクは、非喫煙者より喫煙者で大きくなることが示唆された。原爆被爆者に基づく調査は、一般的に相加性の仮説を支持している。<sup>16,17</sup> しかし、Prentice ら<sup>18</sup> は、原爆被爆者及び非被爆対照者の肺癌死亡率（1950～78年）に関する前向き調査から得られたデータには、相対リスクの相加及び相乗モデルがほぼ同程度に適合することを明らかにした。

本調査は、原爆被爆者における放射線被曝、喫煙、及び肺癌の関係を明らかにするために実施された。以前の調査のように死亡診断書から得られた死亡データや剖検診断などのみに依存することのないように、可能な限り多くの症例を同定・確認した。したがって、本報は以前の報告<sup>16-18</sup>の範囲を拡大したもので、より広範囲の症例を扱い、追跡調査期間を延長し（1950～80年）、喫煙、放射線被曝、及び肺癌リスクの相互関係をより詳細に調査し、更に喫煙反応もしくは放射線量反応を変化させるかもしれない性、被爆時年齢、発症時年齢などの他の要因についても考慮した。また、肺癌の各組織型に対する放射線及び喫煙の影響についても考察を行った。

## 材料及び方法

### 調査対象集団

本調査の対象者は、寿命調査拡大集団から抽出しており、広島・長崎で原爆に被爆した約82,000人及び原爆時市内に居らず(NIC)被爆しなかった対照者27,000人が含まれる。この集団の抽出については別報に詳述されている。<sup>5,19</sup> 本報では、推定放射線量及び喫煙データが利用可能な被爆者29,332人からなる副集団(I群と呼ぶ)に焦点を当てる。Prentice ら<sup>18</sup>はNIC群も解析に含めたが、そのことを除くとI群は彼らが記述している副集団に類似している。比較のために、山本ら<sup>6</sup>の抽出結果をここに記すと、彼らの抽出は推定放射線量が明らかな被爆者79,940人から成る副集団(本報ではII群と呼ぶ)に基づく。I群の被爆者はすべてII群にも含まれる。II群に含まれI群

Group II; the remaining members of Group II are persons for whom smoking data were not available. Group II is essentially the same as that used in analyses of cancer mortality by Kato and Schull.<sup>20</sup>

### Demographic data, Radiation Dose, and Smoking

The survivors were divided into categories by city (Hiroshima, Nagasaki), sex (male, female), and age ATB (0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50+), data which are known for all members of the LSS-extended cohort.

As in most analyses of A-bomb survivor data in the last two decades, radiation dose is here synonymous with tissue kerma in air (sum of neutron and gamma ray) adjusted for shielding by man-made structures or natural objects, calculated according to the revised T65 dosimetry (T65DR) system.<sup>11,20</sup> Survivors for whom T65DR dose estimates cannot be calculated due to complicated shielding situations or missing information are excluded from the analysis of this report, as is the NIC group. The remaining survivors were divided into eight dose categories: 0 rad (meaning <0.5 rad), 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, 200-299, 300-399, and 400+. For certain descriptive purposes, which are identified in the text, combined dose categories 10-99 and 100+ rad were used.

It has become clear that T65DR dose estimates may be seriously in error for many subjects,<sup>21</sup> although at the time of this writing (1986) an accepted alternative dosimetry system is not available. Revision of the dose estimates is likely to result in modification of estimates of risk of radiogenic cancer. In particular the relationship between dose-responses of the two cities is expected to change. Therefore, comparisons between the cities are not emphasized in this report, and some analyses are restricted to Hiroshima survivors. Moreover, recent analyses of cancer mortality among A-bomb survivors<sup>22</sup> have indicated that, while estimates of radiogenic risk and intercity comparisons will be sensitive to the anticipated modification of dose estimates, other important features of the radiogenic risk such as sex differences and dependencies on age ATB or time will probably change very little.

Data about smoking for this study are derived from five surveys of large subsets of the LSS-extended

に含まれない対象者は喫煙データが存在しない人々である。II群は加藤及びSchull<sup>20</sup>が癌死亡率解析に用いた集団と本質的には同じである。

### 人口統計データ、放射線量、喫煙

寿命調査拡大集団のすべての対象者について判明している都市（広島、長崎）、性（男性、女性）、原爆時年齢（0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50+）別に被爆者を分類した。

過去20年間の原爆被爆者に関するほとんどのデータ解析と同様に、放射線量はここでは、建造物又は天然の物体による遮蔽について補正し、改訂 T65線量 (T65DR) システムに従って算出した空中組織 kerma 線量 (中性子線量とガンマ線量の合計) を意味する。<sup>11,20</sup> 本報では、遮蔽状況が複雑なため、又は情報が欠如しているため T65DR 線量推定値が算出できない被爆者は、NIC 群と同様、解析から除外した。解析の対象となる被爆者は八つの線量区分、0 rad (< 0.5 rad を意味する)、1-9, 10-49, 50-99, 100-199, 200-299, 300-399, 400+ rad に分類した。本文中に説明するように、ある特定の事項に注目するために、合計線量区分 10-99 rad 及び 100+ rad を用いた。

多くの対象者の T65DR 線量推定値に大きな誤りがあるかもしれないことが明らかになっているが、<sup>21</sup> 本報の作成時点 (1986 年) では一般に認められたそれに代わる新線量システムはできていない。線量推定値の改定は、放射線関連癌のリスクの推定値に変更をもたらすと考えられる。特に両市の線量反応の関係が変化すると予想される。したがって本報では、両市間の比較には力点を置かず、幾つかの解析では広島市の被爆者に解析を限定した。更に、原爆被爆者の癌死亡率に関する最近の解析<sup>22</sup> では、放射線関連リスクの推定値と都市間の比較は線量推定値の今後の変更によって左右されるであろうが、性差、及び原爆時年齢又は時間への依存性など、放射線関連リスクのその他の重大な性質はほとんど変化しないであろうということが示されている。

本調査の喫煙データは、1963年から1971年までに

cohort, which were conducted between 1963 and 1971 (Table 1). A total of 45,084 persons responded to at least one of the surveys. However, the following were excluded: a) persons who did not respond to survey items regarding smoking; b) persons with lung cancer diagnosed on or before the date of record for their earliest survey response; c) persons who died on or before the date of their earliest survey response; and d) persons identified as nonsmokers at the time of their earliest survey response and for whom previous history of smoking could not be imputed. Exclusion of group b) is necessary to eliminate a possible bias in estimation of the effect of the smoking. Group c) consists of persons who contribute no person-years (PY) at risk, primarily men who responded to the cardiovascular disease survey, for which the date of record was arbitrarily defined as February 1965. Elimination of group d) resulted from the intention to distinguish between exsmokers and persons who had never smoked as described in the following paragraph. After these exclusions, data from 29,332 persons (Group I) were available for analysis.

実施された寿命調査拡大集団の主要副集団についての五つの調査から得たものである(表1)。45,085人がそれらの調査のうち少なくとも1回は回答している。しかし次の人々は除外した。a) 喫煙に関する調査項目に回答しなかった人、b) 最初の調査回答の記録日以前に肺癌と診断された人、c) 最初の調査回答の日付以前に死亡した人、及び d) 最初の調査回答時に非喫煙者と確認され、それ以前の喫煙歴が不明な人。喫煙の影響を推定する際に起こり得る偏りをなくするために b) 群を除外することは必要である。c) 群は観察人年 (PY) を増加させない人々から成り、そのほとんどが、記録年月日を任意に1965年2月とした心血管疾患調査に対し回答した男性である。次の段落で述べるように、禁煙者と喫煙したことのない人を区別するために d) 群を除外した。これらの除外をした後、29,332人 (I群) のデータを解析に用いた。

TABLE 1 DESCRIPTION OF SURVEYS FROM WHICH DATA ABOUT SMOKING WERE DERIVED

表1 喫煙データの入手源である調査の説明

Title	Type	Subjects	Total No. of Respondents	Respondents for this study		
				Dates of Record	Male	Female
1. Epidemiologic Survey of ME-200 Sample	Self-administered questionnaire	AHS <sup>a</sup>	9,315	3/63 to 10/64	2,448	3,954
2. Epidemiologic Survey of ME-200 Sample, General Information Supplement	Nurse interview	AHS	12,776	8/64 to 3/68	1,168	1,943
3. Study of Cardiovascular Disease, Hiroshima and Nagasaki	Mail questionnaire	LSS males, aged 40-69 on 1 Jan 1965	13,065	2/65 <sup>b</sup>	6,272	0
4. Epidemiologic Survey for General Information (II)	Nurse interview	AHS	11,203	1/68 to 6/70	39	21
5. Epidemiologic Survey of ME-Y Females	Mail questionnaire	LSS females, excluding AHS	20,833	1/69 to 6/71	1	13,486
TOTAL					9,928	19,404

<sup>a</sup>Adult Health Study 成人健康調査

<sup>b</sup>Arbitrary date of record recorded for all respondents  
全回答者について任意に記録された記録年月

Persons identified as current smokers at the time of their earliest survey response were categorized according to daily cigarette consumption as "about 5", "about 10", "about 20", or "30 or more" cigarettes per day. In order to identify exsmokers, all of the available survey responses for each nonsmoker were examined for evidence of previous smoking. If any such evidence was found, the person was categorized as an exsmoker; if there was no indication of past smoking and any additional evidence that the person had never smoked, then he/she was assigned to the "never smoked" category; otherwise, as mentioned above, the person was excluded. A more detailed description of these smoking categories, in terms of the original survey data, is given in Appendix 1. The four categories of smokers were defined in the same way as those in the analysis of Prentice et al.<sup>18</sup> In particular the quantification of cigarette consumption among smokers is based on the earliest available survey response. However, Prentice et al.<sup>18</sup> either combined exsmokers with persons who never smoked in a single category of nonsmokers, or excluded most exsmokers, rather than treating exsmokers as a separate category.

### Identification of Cases

An attempt was made to identify as many cases of lung cancer as possible using various sources available to RERF, including tumor and tissue registries in each city; records of autopsies performed at ABCC-RERF, at the Schools of Medicine of Hiroshima and Nagasaki Universities, and other medical facilities in the cities; and records of certified causes of death routinely obtained by ABCC-RERF as part of its program of active follow-up of the LSS-extended cohort. Tissue specimens or slides from autopsies, biopsies, and/or surgical procedures were obtained when possible for microscopic examination by a single pathologist (T.Y.). Histological classification was based on the Japan Lung Cancer Society's criteria,<sup>23</sup> which are similar and comparable to the World Health Organization's classification system.<sup>24</sup> In the event of even minor uncertainty, the diagnosis was established in conference with coinvestigators.

### Organization of Data for Statistical Analysis

For analyses based on Group I, follow-up of each individual began on the date of his/her earliest survey response, i.e., between about 18 and 26 years after exposure to A-bomb radiation (Table 1). Accumulation of PY at risk commenced with the

最初の調査回答時にその当時喫煙していることが確認された対象者は、毎日の喫煙量により、1日当たりタバコ“約5本”、“約10本”、“約20本”、又は“30本以上”と分類した。元喫煙者を確認するために、各非喫煙者についてすべての調査回答を検討し、過去の喫煙歴を調べた。喫煙歴があった場合には、その対象者は元喫煙者として分類した。過去の喫煙歴がなく、喫煙したことがないという証拠があった場合、その対象者は“喫煙したことがない”に分類される。それ以外の場合は、上記のとおり除外した。元の調査データに関するこれらの喫煙区分の詳細は付録1に示す。喫煙者の四つの区分は、Prenticeらの解析<sup>18</sup>で用いられた区分と同じ定義づけをした。特に、喫煙者の喫煙量の定量化は、利用できる調査回答のうち最も早期のものに基づく。しかし、Prenticeら<sup>18</sup>は、元喫煙者と喫煙したことがない人を非喫煙者区分として結合するか、又はほとんどの元喫煙者を除外している。

### 症例の確認

放影研が利用できる様々な情報源を利用し、可能な限り多くの肺癌症例の確認を試みた。それらの情報源には、両市の腫瘍組織登録；ABCC-放影研、広島大学及び長崎大学医学部、及び両市のその他の医療機関で行った剖検の記録；寿命調査拡大集団の積極的な追跡調査プログラムの一環として、ABCC-放影研が定期的に入手した死因の診断記録が含まれる。可能な場合は剖検、生検、若しくは外科手術によって得られた組織標本又はスライドを入手し、1人の病理学者(T.Y.)が鏡検を行った。組織型分類は、世界保健機関の分類方法<sup>24</sup>と類似する日本肺癌学会の基準<sup>23</sup>に従った。更に細かい点が不明確な場合は、共同研究者と協議し診断を確定した。

### 統計的解析のデータ構成

I群に基づく解析では、各個人の追跡を、最初の調査回答日、すなわち原爆放射線被曝後18～26年に開始した(表1)。観察人年の累積は、各個人の追跡開始と20歳の誕生日のうち遅い方から開始し、

beginning of each person's follow-up, or on his/her 20th birthday, whichever was later, and ceased upon onset of lung cancer, death from any cause, or 31 December 1980, whichever is earliest. Because of the variety of sources from which cases were identified, no single event could be defined as a date of onset which was known for all cases. Therefore, the recorded dates of onset for this study range between the date of first diagnosis and the date of death.

Age attained throughout the period of follow-up, 1950-80, was divided into six categories ( $\leq 29$ , 30-39, ..., and 70+) and PY and cases were aggregated and crossclassified according to city, sex, age ATB, attained age, radiation dose, and smoking, using the categories defined above. Values of these categorized variables were assigned to each cell of the crosstabulation. City and sex were represented by indicator variables: CITY=0 for Hiroshima, 1 for Nagasaki, and SEX=0 for males and 1 for females. Age ATB (designated ATB), attained age (ATT), and radiation dose (DOSE) took the classmark values indicated in Table 2. The classmarks for radiation dose are approximate average doses within each category. The amount smoked was generally treated as a qualitative variable, due to uncertainty about the accuracy and appropriateness with which that amount was quantified. However, for examination of radiation-by-smoking interactions, a quantitative variable (SMOK) was used; the classmark values of SMOK are shown in Table 2. Appendix Table 1 gives the distributions of persons at risk and cases for Group I by sex, T65DR radiation dose, and smoking category.

肺癌発症、何らかの死因による死亡、又は1980年12月31日のうち最も早い年月日で終了した。症例確認の情報源が様々なため、すべての症例について明らかな一つの事象により発症年月日を定義することはできなかった。したがって、本調査で用いた発症年月日は、初診年月日から死亡年月日にまで及ぶ。

1950-80年の追跡調査期間中の到達年齢は六つに区分し( $\leq 29$ , 30-39, ..., 70+), 人年及び症例をまとめ、上記の区分を用いて、都市、性、原爆時年齢、到達年齢、放射線量及び喫煙により分類した。これらの区分変数を分類表の各欄に割り当てた。都市及び性は指示変数で表した。都市では広島=0、長崎=1、性別では男性=0、女性=1。原爆時年齢(ATB)、到達年齢(ATT)、放射線量(DOSE)は表2に示す階級値をとる。放射線量の階級値は、各区分の平均線量の近似値である。喫煙量は、定量化する際の正確性及び適切性が不確実なので、一般的には質的変数として扱った。しかし、放射線と喫煙の相互作用を検討する場合には、量的変数(SMOK)を用いた。SMOKの階級値は表2に示す。付録表1は、I群における性、T65DR放射線量及び喫煙区分別観察人数と症例数の分布を示した。

TABLE 2 CODING OF QUANTITATIVE VARIABLES

表2 量的変数のコード化

Variable		Categories and Classmarks							Classmark Unit
Age ATB	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50+			Years of age
	5	15	25	35	45	55			
Attained age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+			Years of age
	25	35	45	55	65	80			
Radiation dose	0	1-9	10-49	50-99	100-199	200-299	300-399	400+	Rad
	0	3	22	71	142	244	345	526	
Smoking <sup>a</sup>	Never	Exsmoker	About 5	About 10	About 20	30 or more			Cigarettes per day
	0	-	5	10	20	30			

<sup>a</sup>Cigarette consumption is treated as a quantitative variable only in interaction terms

喫煙量は相互作用項でのみ量的変数として扱う。

This organization of the data is consistent with that used by Yamamoto et al<sup>6</sup> for Group II, although their data included PY and cases accumulated prior to 1963 and of course omitted smoking. For comparison, Appendix Table 1 gives the distributions of persons at risk and cases in Group II by sex and radiation dose.

### Statistical Models and Methods of Analysis

Most analyses of the effects of radiation and/or smoking in this report are based on RR models. General descriptions of this approach have been given elsewhere.<sup>5,25</sup> Let  $i$  be an index for strata defined by the combinations of city, sex, age ATB, and attained age. There are 80 strata for the Group I since not every combination of age ATB and attained age is possible. Let the classmark values of dose,  $d$ , index the radiation dose categories, and let  $s$  index the categories of smoking, with  $s=0$  for subjects who never smoked.

The numbers of lung cancer cases in the various combinations of strata, dose groups and smoking categories are assumed to be realizations of independent Poisson random variables with expected values  $PY(d,s;i) \times \lambda(d,s;i)$ , where  $PY(\cdot)$  denotes PY at risk and  $\lambda(\cdot)$  denotes the specific incidence rate. Then  $RR(d,s;i) = \lambda(d,s;i)/\lambda(0,0;i)$  is the RR associated with dose  $d$  and smoking category  $s$  in stratum  $i$ , and  $RR(\cdot) - 1$  is denoted excess relative risk (ERR). Prentice et al<sup>18</sup> gave a detailed explanation of the use of RR models for studying multiple risk factors, which will be briefly recapitulated here.

Most analyses of the radiation dose-response in his report are based on linear RR functions in which the radiogenic ERR,  $ERR_{rad}(\cdot)$ , is proportional to dose:

$$ERR_{rad}(d;i) = \beta_i d \quad [1]$$

The coefficient  $\beta_i$  represents ERR per unit of radiation dose (taken to be 100 rad for convenience). Notice that the ERR in [1] may depend on  $i$ , which allows modification of the dose-response by factors such as sex, age ATB, etc. Because RR cannot be less than zero, the ERR per 100 rad must be greater than  $-100/d_{max}$ , where  $d_{max}$  is the largest dose classmark, 526 rad. Thus, a minimum feasible

このデータ構成は山本ら<sup>6</sup>がII群について用いたものと同じであるが、彼らのデータには1963年までに累積された人年と症例が含まれており、言うまでもなく喫煙は含まれていない。比較のために、II群における性及び放射線量別観察人数及び症例数の分布を付録表1に示した。

### 統計モデル及び解析方法

本報では、放射線又は喫煙の影響に関する解析のほとんどがRRモデルに基づく。この方法については別報<sup>5,25</sup>に記述されている。都市、性、原爆時年齢及び到達年齢の組み合わせによって定義される階層指標を  $i$  とする。原爆時年齢と到達年齢の組み合わせには不可能な組み合わせもあるので、I群には80個の階層がある。線量の階級値  $d$  が放射線量区分、 $s$  が喫煙区分を示すものとし、喫煙したことがない対象者は  $s=0$  とする。

階層、線量群及び喫煙区分の様々な組み合わせにおける肺癌症例数は、期待値  $PY(d,s;i) \times \lambda(d,s;i)$  をもつ独立なポアソン確率変数の実現値と考えられる。ただし、 $PY(\cdot)$  は観察人年、 $\lambda(\cdot)$  は特定発生率を表す。その場合、 $RR(d,s;i) = \lambda(d,s;i)/\lambda(0,0;i)$  は階層  $i$  における線量  $d$  と喫煙区分  $s$  に関連するRRであり、 $RR(\cdot) - 1$  は過剰相対リスク(ERR)を示す。Prenticeら<sup>18</sup>は複数のリスク因子を検討するためのRRモデルの使用について詳しく説明しているが、ここではその要約に留める。

彼の報告では、放射線量反応の解析のほとんどが、放射線関連ERR、すなわち  $ERR_{rad}(\cdot)$  が線量に比例する線形RR関数に基づく。

係数  $\beta_i$  は、放射線量単位（便宜上100 radとする）当たりのERRを表す。[1]のERRは  $i$  に依存し、性、原爆時年齢などの因子によって線量反応が変化することにも留意する。RRは0未満ではあり得ないので、100 rad当たりのERRは、 $-100/d_{max}$  より大きいはずである。ただし、 $d_{max}$  は最大線量階級値526 radである。したがって、全線量区分に

value of  $-0.19$  is set for the ERR per 100 rad in [1] for analyses based on all dose categories. Other dose-response functions, such as linear-quadratic, can be substituted on the right-side of [1]; in particular, separate values of ERR can be estimated for each dose category, imposing no constraints on the form of the radiation dose-response.

Investigation of the joint effects of smoking and radiation exposure was based primarily on general RR models in which the ERR was expressed as a sum of radiation-related and smoking-related terms:

$$ERR(d, s; i) = ERR_{rad}(d; i) + ERR_{smok}(s; i) + INT(d, s; i) \quad [2]$$

In this expression,  $RR(d, s; i)$  is RR compared to the baseline group of survivors in the 0 rad category ( $d=0$ ) who never smoked ( $s=0$ );  $ERR_{rad}(d; i)$  is the ERR associated with dose  $d$ ;  $ERR_{smok}(s; i)$  is the ERR associated with smoking category  $s$ ; and  $INT(d, s; i)$  is an interaction term. As mentioned above, smoking was usually treated as a qualitative variable:

$$ERR_{smok}(s; i) = \gamma_{s,i} \quad [3]$$

with  $\gamma_{0,i} = 0$  for persons who never smoked. Model [2] encompasses the purely additive model (obtained when  $INT(d, s; i) = 0$  for all  $d, s$ , and  $i$ ) and the multiplicative model, which arises if

$$INT(d, s; i) = ERR_{rad}(d; i) \times ERR_{smok}(s; i)$$

for all  $d, s$ , and  $i$ .

Parameter estimation and significance testing were based on maximum likelihood analysis of the generalized Poisson regression models described above, which required that the background incidence rates,  $\lambda(0, 0; i)$ , be estimated simultaneously with the parameters of excess risk.<sup>5, 25, 26</sup> For most analyses the following parametric background model was used:

$$\begin{aligned} \log[\lambda(0, 0; i)] = & \alpha_0 + \alpha_1 CITY + \alpha_2 SEX + \alpha_3 (ATB - 30) \\ & + \alpha_4 \ell n(ATT/50) + \alpha_5 [\ell n(ATT/50)]^2 \end{aligned} \quad [4]$$

基づく解析では、[1]の100 rad 当たり ERR は可能な最小値 $-0.19$ とした。線形-二次などその他の線量反応関数を[1]の右辺に置き換えることもできる。特に、放射線量反応の形に制限を加えないで、各線量区分の ERR の値を推定することができる。

喫煙と放射線被曝の合同効果は、主として、ERR が放射線関連項と喫煙関連項の合計として表される一般 RR モデルに基づいて検討した。

この式では、 $RR(d, s; i)$  は、0 rad 区分 ( $d=0$ ) に属し喫煙したことがない ( $s=0$ ) 対象者である基準群に対する RR である。 $ERR_{rad}(d; i)$  は線量  $d$  に関連する ERR である。 $ERR_{smok}(s; i)$  は喫煙区分  $s$  に関連する ERR である。 $INT(d, s; i)$  は相互作用項である。上記のとおり、喫煙は通常質の変数として扱った。

ただし、喫煙したことがない人については  $\gamma_{0,i} = 0$  である。モデル[2]は、全く相加的なモデル(すべての  $d, s, i$  について  $INT(d, s; i) = 0$  のときに得られる)と、すべての  $d, s, i$  について

であるときに起こる相乗的モデルを包含する。

パラメータ推定と有意性の検定は、バックグラウンド発生率  $\lambda(0, 0; i)$  を過剰リスクのパラメータと同時に推定する上記の一般ポアソン回帰モデルの最大尤度解析に基づいて行った。<sup>5, 25, 26</sup> ほとんどの解析で、次のパラメトリック・バックグラウンド・モデルを用いた。

(Yamamoto et al.<sup>6</sup> used a background model for Group II which differed from [4] only in the use of four separate constant terms,  $\alpha_0^{(k)}$ ,  $k=1, \dots, 4$ , associated with follow-up intervals 1950-54, 1955-58, 1959-62, and 1963-80. This was necessary to accommodate low total incidence rates during the intervals of follow-up prior to 1963.) For simplicity, estimates of the parameters in the background model [4] are not presented in the text of this report, but are summarized for selected models in Appendix 2. For certain analyses, which are explicitly identified below, [4] was not used; rather, background rates were permitted to vary without restriction among the 80 strata.

Results concerning radiation and smoking effects based on the Poisson models described above can be viewed as approximations of results based on nonparametric analyses using Cox's regression method<sup>27</sup> as it was applied by Prentice et al.<sup>18</sup> However, the present approach provides estimates of background rates and the means to examine how factors such as sex or age affect those rates. Such information is useful for understanding the combined effects of multiple risk factors.

## RESULTS

### Exposures to A-bomb Radiation and Smoking

As seen in Appendix Table 1, the distribution of radiation dose is very skewed: 12,216 (42%) of the survivors in Group I are in the 0 rad category, while 3,083 (11%) were exposed to 100+ rad. This is characteristic of the entire LSS-extended cohort.<sup>5</sup> The distribution among smoking categories differs profoundly between the sexes: 14% of men and 85% of women were classified as never having smoked; 11% of men and 2% of women were exsmokers; and 38% of men and 2% of women were in the "about 20" or "30 or more" categories (Table 2). Since only 14 women were in the heaviest smoking category, the two heaviest smoking categories were combined into a single category designated "20 or more" for the use of smoking as a qualitative variable.

### Description of Cases

Yamamoto et al.<sup>6</sup> identified 792 cases of lung cancer during 1950-80 among exposed survivors in the LSS-extended cohort with T65DR dose estimates; 351 of these were diagnosed among members of Group I during 1963-80. Table 3 summarizes these diagnoses. Of the Group I cases, 219 were based

(山本ら<sup>6</sup>は、[4]の $\alpha_0$ の代わりに追跡調査期間 1950-54, 1955-58, 1959-62, 1963-80に関連する四つの分離定数項  $\alpha_0^{(k)}$ ,  $k=1, \dots, 4$  を用いたバックグラウンド・モデルをII群について用いている。これは、1963年以前の追跡調査期間中の低い合計発生率を考慮に入れるために必要であった。) バックグラウンド・モデル[4]のパラメータ推定値は複雑なので、本報の本文中には挙げないが、選択したモデルについて付録2で要約する。下記において明確にするが、特定の解析では[4]は用いず、バックグラウンド率は80個の階層間を制限なしに変化させることによりERR内のパラメータを推定した。

上記のポアソン・モデルに基づく放射線と喫煙の効果に関する結果は、Prentice ら<sup>18</sup> が適用したCox回帰法<sup>27</sup>を用いたノンパラメトリック解析に基づく結果の近似値と見なすことができる。しかし、本研究で用いた方法は、バックグラウンド率の推定値を与えると同時に、性又は年齢などの因子がどのようにそれらの率に影響を与えるかを検討する方法を与えている。これらから得られる情報は、複数の危険因子の合同効果を理解する上で有益である。

## 結 果

### 原爆放射線被曝と喫煙

付録表1に示すように、放射線量分布の歪みは極めて大きい。I群の12,216人(42%)が0 rad 区分に分類され、一方3,083人(11%)は100+ rad を被曝している。これは、寿命調査拡大集団<sup>5</sup>の特徴である。喫煙区分の分布は男女間で大きく異なる。男性の14%、女性の85%が喫煙したことがない区分に分類された。男性の11%、女性の2%が元喫煙者であった。男性の38%、女性の2%が“約20本”又は“30本以上”の区分に入っていた(表2)。最も多量の喫煙区分に入る女性は14人のみであったので、喫煙を質的変数として用いる場合には、二つの多量喫煙区分を一つにまとめ、“20本以上”とした。

### 症例の内訳

山本ら<sup>6</sup>は、T65DR線量推定値が明らかな寿命調査拡大集団の被爆者のうち、1950-80年に発症した792例の肺癌症例を確認している。これらのうち351例はI群に属し、1963-80年に診断されたものである。表3にこれらの診断の要約を示す。I群の症例

on some form of histopathologic diagnosis (Table 3). Of these, 157 (Table 3A) were confirmed by histopathologic examination of tissue specimens by Yamamoto et al.<sup>6</sup> Most of these specimens were obtained through the ABCC-RERF Autopsy Program<sup>28</sup>: of the 300 Group II cases confirmed by Yamamoto et al from autopsy specimens<sup>6</sup> (which include the 126 such cases in Group I), 288 had records of autopsy material at RERF. This heavy reliance on RERF autopsies as a source of samples suggests that estimation of the radiation dose-response based only on confirmed cases will be biased, because consent for postmortem examination was granted more frequently for heavily exposed survivors, compared to those with low exposures.<sup>28</sup>

のうち、219例はある種の組織病理診断に基づく(表3)。これらのうち、157例(表3A)は山本ら<sup>6</sup>によって組織標本の組織病理学的検査により確認されている。これらの標本のほとんどがABCC-放影研剖検プログラムで入手されたものである。<sup>28</sup> 剖検標本<sup>6</sup>から山本らが確認したII群の300例のうち(I群の126例を含む)、288例については放影研に剖検材料の記録があった。軽度被爆者に比べ、重度被爆者では死後の剖検の承諾がより頻繁に得られるため、<sup>28</sup> 情報の入手源として放影研の剖検に大きく依存することは、確認症例のみに基づく放射線量反応の推定に偏りがあることを示唆する。

TABLE 3 SUMMARY OF DIAGNOSTIC DATA

表3 診断データの要約

A. Cases confirmed by microscopic examination<sup>a</sup>鏡検により確認した症例<sup>(a)</sup>

Type of Specimen	Number of Cases
Autopsy only	122
Autopsy, plus surgical or biopsy	4
Surgical	20
Biopsy	11
TOTAL	157

## B. Cases not confirmed by microscopic examination

鏡検により確認されなかった症例

Most Definitive Diagnosis of Lung Cancer	Number of Cases
Histopathologic Diagnoses	
RERF Autopsy Program, but specimen not available	2
Tumor Registry Record	
— Autopsy	4
— Microscopic or cytological	56
TOTAL	62
Other Diagnoses	
Tumor Registry Record	
— Surgical, endoscopic, or radiological	71
Death Certificate	52
No Autopsy Program, Tumor Registry, or Death Certificate Diagnosis	9
TOTAL	132

<sup>a</sup>Refer to Yamamoto et al<sup>6</sup> 山本ら<sup>6</sup>を参照

For 194 cases in Group I, no histopathologic review was possible for this study. The majority of these diagnoses were based on death certificates and/or tumor registry records (Table 3B). The heavy reliance on death certificate diagnoses (52 cases) is a cause for concern, since the Autopsy Program recorded confirmation and detection rates of only 61% and 55%, respectively, for each certificate diagnoses of lung cancer.<sup>28</sup> For 127 cases the Tumor Registries contained records of premortem diagnoses of lung cancer. None of these diagnoses were based solely on ultrasonographic, radiographic, or clinical examinations, and 44% (56) were based on cytological or microscopic examination of tumor cells. The false positive rates for those various kinds of premortem diagnoses are unknown.

### Analysis of Lung Cancer Risk

Figure 1 displays RRs of lung cancer incidence as a function of radiation dose and smoking, adjusted for city, sex, age ATB, and attained age by the use of the parametric background model [4]. For clarity and because of the small numbers of cases in the higher-dose radiation categories, the 10-49 rad and 50-99 rad categories are combined in Figure 1, as are all dose categories above 100 rad. Survivors in the 0 rad category who never smoked serve as the baseline group for the RRs in the figure. The radiation dose-response curves for persons who never smoked, exsmokers, and smokers of about five cigarettes per day appear to be roughly parallel, as would be expected if radiation and smoking have additive effects on the RR. The radiation dose-response is somewhat steeper among survivors who smoke 10 cigarettes per day, which might suggest that the effects of smoking and radiation are super-additive, perhaps multiplicative. However, the radiation dose-response among smokers of 20 or more cigarettes per day is slightly negative in Figure 1, with survivors exposed to 100+ rad having an RR of only  $3.07 \pm 1.21$ . Figure 1 suggests that the effects of radiation and smoking are submultiplicative.

The RRs displayed in Figure 1 are averages over both cities, both sexes, and all age ATB and attained age-groups. Yamamoto et al<sup>6</sup> showed for Group II that, ignoring smoking, the radiation dose-response (in relation to T65DR dose estimates) is greater for Hiroshima than Nagasaki; is greater, among Hiroshima survivors, for females than males; and decreases approximately loglinearly as a function of increasing age ATB. In fitting models of the

I 群の194例については、本調査で組織病理学的検討を行うことは不可能であった。これらの診断のほとんどは、死亡診断書又は腫瘍登録記録に基づいて行った(表3B)。診断書上での肺癌の診断については、剖検プログラムによる確認率及び検出率は各々61%と55%に過ぎないため、<sup>28</sup> 死亡診断書に大きく依存すること(52例)が心配される。127例については、腫瘍登録に生前の肺癌診断記録があった。これらの診断のうち超音波検査、X線検査、又は臨床検査のみに基づくものではなく、44%(56例)は腫瘍細胞の細胞学的検査又は鏡検に基づいていた。これらの様々な方法による生前の陽性診断の偽陽性率は不明である。

### 肺癌リスクの解析

図1は、パラメトリック・バックグラウンド・モデル[4]を用いることにより都市、性、原爆時年齢、到達年齢について補正した放射線量と喫煙の関数としての肺癌発生率のRRを示す。明確にするためと、高線量区分の症例数が少ないため、図1では、100 rad以上のすべての線量区分を一つにまとめたように、10-49 radと50-99 radの区分も一つにまとめた。この図では、0 rad区分の喫煙したことがない対象者をRRの基準群とした。放射線と喫煙がRRに対して相加的効果をもつ場合に予想されるとおり、喫煙したことがない人、元喫煙者、1日当たりタバコ約5本を吸う人の放射線量反応曲線は概して平行であるように見える。放射線量反応は1日当たりタバコ10本を吸う被爆者で幾分急勾配であり、このことは喫煙と放射線の影響が超相加的、恐らく相乗的であることを示唆しているのかもしれない。しかし、図1では、100 rad以上の被爆者のRRが $3.07 \pm 1.21$ に過ぎず、1日当たり20本以上の喫煙者の放射線量反応は少し負である。図1は、放射線と喫煙の影響が準相乗的であることを示唆している。

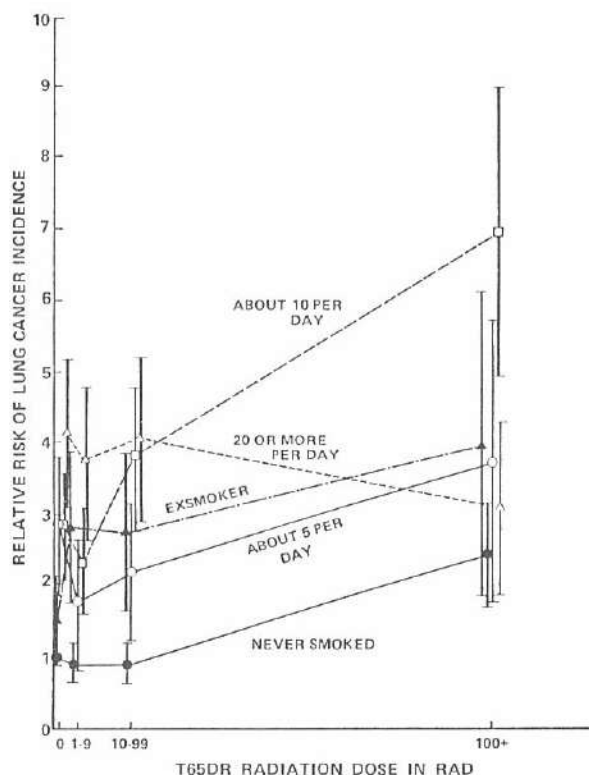
図1に示すRRは、両市、男女、すべての原爆時年齢群及び到達年齢群の平均である。山本ら<sup>6</sup>はII群について、喫煙は考慮に入れず、(T65DR線量推定値に関する)放射線量反応が長崎より広島で、また広島では男性より女性で強く、原爆時年齢の増加の関数としてほぼ対数線形的に減少することを示している。このような放射線量効果の変更を考慮に入れて、

form [2] to the data for Group I, such radiation dose-effect modification was allowed; similarly factors that might modify the carcinogenic effects of smoking were investigated. Analyses based on the general model [2] proceeded as follows. Initially only purely additive models, obtained by omitting the interaction terms  $INT(\cdot)$  from [2], were considered. The available covariables (city, sex, age ATB, and attained age) were systematically examined to identify those which modify the effects of exposure to radiation and/or smoking. After the significant effect modifiers were identified in the additive model, interaction terms were added to the model in order to assess the magnitude of the departure, if any, from additivity.

[2] 式のモデルをI群のデータに適合させた。同様に、喫煙の発癌効果を変更させるかもしれない因子について調べた。一般モデル[2]に基づく解析は下記のとおり行った。初めに、相互作用項  $INT(\cdot)$  を[2]から省くことにより得られる全く相加的なモデルのみを考慮した。放射線被曝又は喫煙の影響を変更させる変量を確認するために、利用可能な共変量(都市, 性, 原爆時年齢, 到達年齢)を系統的に検討した。相加モデルにおける有意な効果変更子を確認した後、相加性から逸脱があるならば、その大きさを評価するために相互作用項をモデルに追加した。

FIGURE 1 RELATIVE RISK OF LUNG CANCER INCIDENCE BY RADIATION DOSE AND SMOKING CATEGORIES; BOTH CITIES, BOTH SEXES, ALL AGES ATB, ATTAINED AGE 20+, 1963-80

図1 放射線量及び喫煙区分別肺癌発生率の相対リスク; 両市, 男女, 全原爆時年齢, 到達年齢20+, 1963-80年



Persons in the 0 rad group who never smoked are taken as the baseline category. Adjusted for city, sex, age ATB, and attained age by use of parametric background model [4]. Points are plotted approximately at average doses for dose categories as follows: 0 rad (0), 3 rad (1-9), 33 rad (10-99), 243 rad (100+). Bars indicate  $\pm$  one approximate standard error.

喫煙したことがない0 rad 群の対象者を基準群とした。パラメトリック・バックグラウンド・モデル[4]を用いて、都市, 性, 原爆時年齢, 到達年齢について補正。各線量区分の平均線量近く(0 rad (0), 3 rad (1-9), 33 rad (10-99), 243 rad (100+))に点をとる。棒は $\pm 1$ 近似標準誤差を示す。

The following parametrizations of the radiation and smoking effects were obtained from the initial analysis of the purely additive model (see also Appendix 2); (1) age-ATB-dependent, city-specific radiation-related ERR:

$$ERR_{rad}(d; i) = \{\beta \exp[-.0983(ATB - 30)]\} \times d, \quad [5]$$

where

ただし,

$$\beta = \begin{cases} 1.24 \pm 0.53 & \text{for Hiroshima (広島では)} \\ .382 \pm .280 & \text{for Nagasaki (長崎では)} \end{cases}$$

is the ERR per 100rad for persons aged 30 years ATB, and the coefficient of ATB,  $-.0983 \pm .0317$ , corresponds to an average 10% increase in ERR for each one-year decrease in age ATB; and (2) attained-age-dependent smoking-related ERR:

は原爆時年齢30歳の人の100rad当たりのERRで、原爆時の係数 $-.0983 \pm .0317$ は、原爆時年齢が1歳減少するごとにERRが平均10%増加することに対応する。(2)到達年齢依存、喫煙関連ERR:

$$ERR_{smok}(s; i) = \gamma_s (ATT/50)^{5.80}, \quad [6]$$

where

ただし,

$$\gamma_s = \begin{cases} 0 & \text{for persons who never smoked (s=0)} \\ & \text{喫煙したことがない人} \\ .150 \pm .136 & \text{for exsmokers (s=1)} \\ & \text{元喫煙者} \\ .162 \pm .144 & \text{for persons who smoke about 5 cigarettes per day (s=2)} \\ & \text{1日当たりタバコ約5本を吸う人} \\ .287 \pm .239 & \text{for persons who smoke about 10 cigarettes per day (s=3)} \\ & \text{1日当たりタバコ約10本を吸う人} \\ .363 \pm .301 & \text{for persons who smoke 20 or more cigarettes per day (s=4)} \\ & \text{1日当たりタバコ20本以上を吸う人} \end{cases}$$

gives the ERR for persons aged 50 years and the ERR increases in proportion to the  $(5.80 \pm 1.85)$ -th power of attained age.

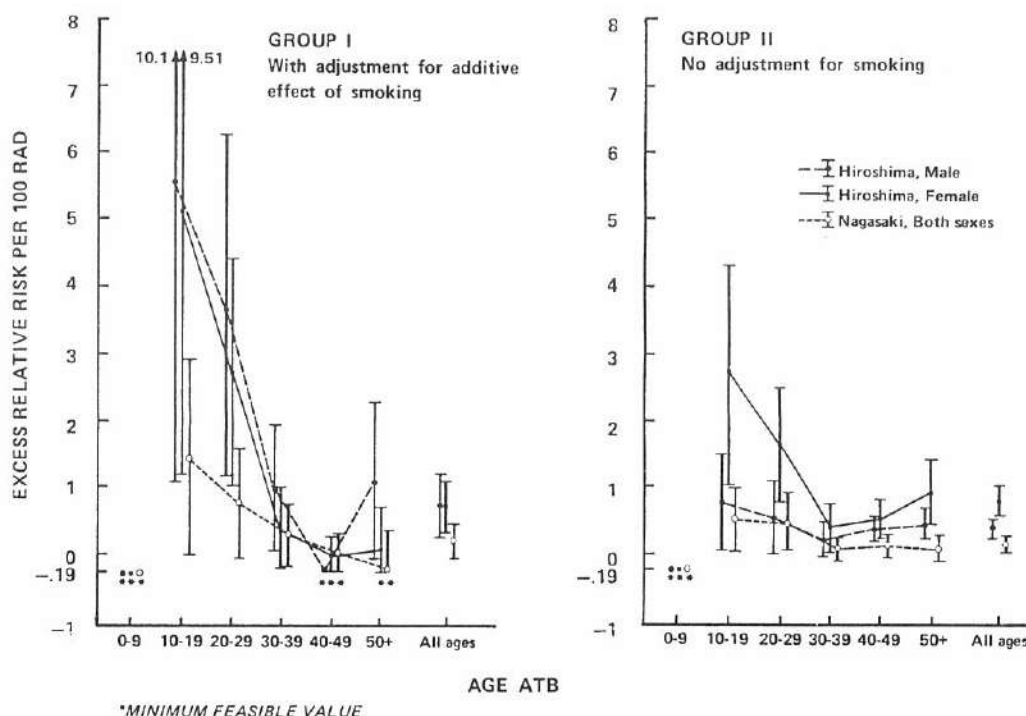
は50歳の人のERRを示し、ERRは到達年齢の $(5.80 \pm 1.85)$ 乗に比例して増加する。

Figure 2 illustrates the adequacy of the parametrization [5] for the effect of A-bomb radiation on lung cancer risk in Group I. For comparison, the analogous figure for Group II (ignoring smoking) is reproduced from Yamamoto et al.<sup>6</sup> For Group I (i.e., adjusting for smoking by means of [6] in the purely additive model) the radiogenic ERR is evidently larger for Hiroshima survivors and decreases as a roughly loglinear function of increasing age ATB among survivors aged 10+ years ATB (no cases occurred among survivors aged 0-9 ATB).

図2は、I群の肺癌リスクに対する原爆放射線の影響のパラメータ表現[5]の妥当性を示す。比較のために、山本ら<sup>6</sup>の報告を基に、II群に関する同様の図(喫煙を考慮しない)を再現する。I群(すなわち、全く相加的なモデルで[6]によって喫煙について補正する)については、放射線関連ERRは明らかに広島に被爆者で大きく、原爆時年齢が10歳以上の被爆者で原爆時年齢の増加のほぼ対数線形的な関数として減少する(原爆時年齢0-9歳の被爆者に症例はなかった)。

FIGURE 2 RADIATION DOSE-RESPONSE BY CITY, AGE ATB, AND, FOR HIROSHIMA, SEX; ATTAINED AGE 20+, 1963-80 (Group I), 1950-80 (Group II)

図2 都市, 原爆時年齢別, 及び広島については性別の放射線量反応;  
到達年齢20+, 1963-80年(I群), 1950-80年(II群)



Plotted points show ERR per 100 rad  $\pm$  one approximate standard error, adjusted for attained age and (Group II) interval of follow-up by the parametric background model [4]. Asterisks indicate that ERR or lower end of standard error bar is set at the minimum feasible value. Estimates for Group I are adjusted for smoking by a term of the form [6] in the additive RR model. Figure for Group II is reproduced from Yamamoto et al.<sup>6</sup>

図上の点は、パラメトリック・バックグラウンド・モデル[4]により到達年齢及び(II群では)追跡調査期間について補正した100 rad 当たり ERR  $\pm$  1 近似標準誤差を示す。星印は、ERR 又は標準誤差線の下端が最低可能値になっていることを示す。I 群の推定値は、相加的 RR モデルの式[6]の項により喫煙について補正。II 群の図は山本らの報告<sup>6</sup>から再現。

Yamamoto et al.<sup>6</sup> reported that among Hiroshima survivors in Group II and ignoring smoking, women experienced radiogenic ERR nearly twice as great as men ( $p=.06$ ). However, in their analysis the effect of the strong association between gender and smoking is expressed in the background model [4]. The sex difference among Hiroshima survivors on the Group II data is almost completely eliminated in Group I by the incorporation of the smoking term [6]. Since smoking is much more frequent among men than women, the background rate of lung cancer incidence of women in Group II was

山本ら<sup>6</sup>は、II 群に属する広島の被爆者では、喫煙は考慮せず、女性の放射線関連 ERR は男性のほぼ2倍であった( $p=.06$ )と報告した。しかし、彼らの解析では、性別と喫煙との間の強い関連の効果は、バックグラウンド・モデル[4]で表現されている。II 群のデータに関する広島の被爆者の性差は、I 群では喫煙項[6]を用いることによりほぼ完全になくなっている。喫煙は女性より男性で極めて頻繁であるので、II 群に属する女性の肺癌発生率のバックグラウンド率

64% less than that of the men.<sup>6</sup> With the effect of smoking expressed by [6] in the purely additive model, the sex difference is much smaller in both the radiogenic ERR for Hiroshima survivors and in the background model. As shown in Figure 2, the Hiroshima females experienced slightly lower radiogenic ERR than the Hiroshima males, although the difference is not statistically significant ( $p=.22$ ). Moreover, based on the estimate of  $\alpha_2$  in the background model [4], the background rate for women is only about  $[1 - \exp(-0.211)] \times 100\% = 19\%$  less than the men's rate; see Appendix 2.

Table 4 gives the radiation-related ERR per 100 rad, for both cities and both sexes combined, by both age ATB and attained age, based on Group I with adjustment for smoking by means of [6] in the purely additive model. The radiation dose-response was not estimated for categories with age ATB less than 10 years or attained age less than 40 years, since these categories included only one lung cancer case. The ERR shows a significant loglinear decrease as a function of either increasing age ATB (one-sided  $p=.001$ ) or increasing attained age ( $p=.02$ ). However, after allowing for the loglinear variation with age ATB, the ERR does not vary significantly with attained age, whether the two age effects are allowed to interact ( $p=.67$ ) or not ( $p=.56$ ).

は男性より64%小さかった。<sup>6</sup> 全く相加的なモデルで [6] によって表現される喫煙効果を考えると、広島市の被爆者の放射線関連 ERR でも、バックグラウンド・モデルでも、性差はかなり小さい。図2に示されるとおり、差異は統計的に有意でないが ( $p=.22$ )、広島の女性の放射線関連 ERR は広島の男性より少し小さかった。更に、バックグラウンド・モデル [4] の  $\alpha_2$  の推定値に基づいた場合、女性のバックグラウンド率は男性に比べ約  $[1 - \exp(-0.211)] \times 100\% = 19\%$  小さいに過ぎなかった。付録2を参照。

表4は、原爆時年齢及び到達年齢別両市及び男女を合計した100 rad 当たりの放射線関連 ERR を示すが、これは全く相加的なモデルの [6] により喫煙について補正したI群に基づくものである。10歳未満の原爆時年齢区分又は40歳未満の到達年齢区分に含まれる肺癌症例は1例のみであったので、これらの区分については放射線量反応は推定しなかった。ERR は、原爆時年齢の増加 (片側  $p=.001$ ) 又は到達年齢の増加 ( $p=.02$ ) の関数として対数線形的に有意に減少する。しかし、原爆時年齢に伴う対数線形的な変化を考慮すると、原爆時年齢と到達年齢の二つの年齢効果が相互に作用する場合 ( $p=.67$ ) もしない場合 ( $p=.56$ ) も、ERR は到達年齢に伴い有意には変化しない。

TABLE 4 RADIATION DOSE RESPONSE<sup>a</sup> BY AGE ATB AND ATTAINED AGE; BOTH CITIES, BOTH SEXES, AGE ATB 10+, ATTAINED AGE 40+; 1963-80

表4 原爆時年齢及び到達年齢別放射線量反応<sup>(a)</sup>; 両市, 男女, 原爆時年齢10+, 到達年齢40+; 1963-80年

Age ATB	Attained Age				
	40-49	50-59	60-69	70+	40+
10-19	3.03 ± 2.09(8) <sup>b</sup>	4.20 ± 3.17(3)			3.28 ± 1.87(11)
20-29	2.74 ± 2.17(4)	1.39 ± 0.91(16)	2.99 ± 2.62(6)		1.93 ± 0.92(26)
30-39	NE(0) <sup>c</sup>	.271 ± .519(14)	.308 ± .411(55)	2.87 ± 2.23(17)	.545 ± .376(86)
40-49		NE(0) <sup>c</sup>	.139 ± .321(45)	-.190(128) <sup>d</sup>	-.051 ± .174(173)
50+			NE(0) <sup>c</sup>	.267 ± .452(54)	.259 ± .422(54)
10+	2.83 ± 1.75(12)	1.02 ± 0.57(33)	.262 ± .273(106)	.238 ± .284(199)	.606 ± .229(350)

<sup>a</sup> Based on T65DR doses, and adjusted for smoking by means of a term of the form [6] in the purely additive model

T65DR 線量に基づき、純相加的なモデルの式 [6] の項により喫煙について補正

<sup>b</sup> ERR per 100 rad ± one approximate standard error; number of cases shown in parentheses.

100 rad 当たり ERR ± 1 近似標準誤差; 括弧内は症例数

<sup>c</sup> Not estimable since no cases occurred

症例がないため推定不可能

<sup>d</sup> Minimum feasible value of ERR per 100 rad

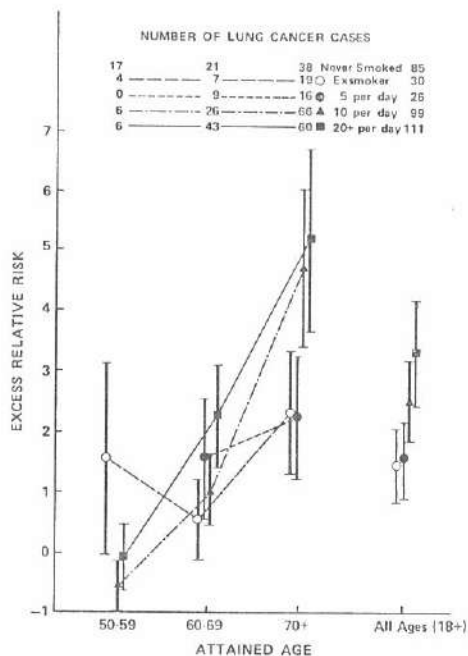
100 rad 当たり ERR の最低可能値

Figure 3 illustrates the sharp increases of the smoking-related ERRs with attained age. Separate estimate for the categories of age less than 50 years are not shown in the figure, since only 13 cases occurred among members of Group I prior to the age of 50; eight of the 13 cases were survivors who reported never having smoked. With the smoking-related ERR allowed to vary in proportion to a power of attained age, as in [6], there is no significant variation of the smoking effect by sex (two-sided  $p=.83$ ), city ( $p=.22$ ) or age ATB ( $p=.34$ ). The rapid increase with attained age of the smoking-related ERR very likely reflects a cumulative effect of smoking. However, the rate of increase, i.e., the power of ATT in [6], does not vary significantly among the four categories of exsmokers or smokers ( $p=.54$ ). In particular the rate of increase is not significantly lower for exsmokers, when compared with all categories of smokers (one-sided  $p=.40$ ). This may be due to a combination of misclassification of smokers into the exsmoker category, recidivism, and inadequate statistical power to detect variations in the rate at which the excess risk increases with age.

図3は、到達年齢に伴う喫煙関連 ERR の急激な増加を示す。I 群の50歳未満の症例は13例のみであったので、この図では、50歳未満の年齢区分の別個の推定値は示していない。この13例のうち8例は喫煙したことがないと報告している被爆者であった。[6]のように喫煙関連 ERR が到達年齢に比例して変化する場合、性（両側  $p=.83$ ）、都市（ $p=.22$ ）又は原爆時年齢（ $p=.34$ ）別の喫煙の効果は有意に変化しない。到達年齢に伴う喫煙関連 ERR の急激な増加は、恐らく喫煙の累積効果を反映すると考えられる。しかし、増加率、すなわち[6]における ATT のべきは、元喫煙者又は喫煙者の四つの区分間で有意に変化しない（ $p=.54$ ）。特に、喫煙者の全区分と比較した場合、元喫煙者の増加率は有意に低くはない（片側  $p=.40$ ）。これは、元喫煙者区分への喫煙者の誤った分類、喫煙の再開、年齢に伴う過剰リスクの増加率の変化を検出する統計的検出力が不十分であることが総合的に作用したためかもしれない。

FIGURE 3 SMOKING-RELATED EXCESS RELATIVE RISK BY ATTAINED AGE BASED ON GROUP I; BOTH CITIES, BOTH SEXES, ALL AGES ATB, ATTAINED AGE 50+, 1963-80

図3 到達年齢別喫煙関連過剰相対リスク（I群に基づく）；両市及び男女合計、全原爆時年齢、到達年齢50+, 1963-80年



Plotted points show ERR  $\pm$  one approximate standard error, adjusted for city, sex, and age ATB by use of parametric background model [4] and for radiation exposure by a term of the form [5] in the additive RR model.

図上の点は、パラメトリック・バックグラウンド・モデル[4]を用いて都市、性、原爆時年齢について補正し、相加的 RR モデルの式[5]の項により放射線被曝について補正した ERR  $\pm$  1 近似標準誤差を示す。

A positive interaction between the effects of radiation and smoking might suggest that their effects combine in a multiplicative rather than additive fashion. This was examined by adding crossproduct terms to the purely additive model based on [5] and [6]. The crossproduct terms were obtained by multiplying the radiation dose classmarks times the smoking classmarks (Table 2). For this analysis exsmokers were also assigned the value 5 in the interaction term; this was done for simplicity and due to the similarity of their ERR to that of the "about 5/day" category in [6]. Due to the strong age ATB and attained age effects described above, separate crossproduct terms were estimated for each of the four groups obtained by dichotomizing age ATB at 30 years and attained age at 60 years. The addition of these age-dependent interaction terms did not significantly improve the fit of the model ( $p=.72$ ). Moreover, two of the four interaction terms had negative sign, indicating slight, though nonsignificant, subadditivity (Appendix 2).

It is apparent from Figure 1 that persons in the heaviest smoking categories exposed to 100+rad of A-bomb radiation have experienced a rather low RR, when compared to the lighter smokers or exsmokers. Since it was considered that this may have a large impact on the apparent additivity of the effects of smoking and radiation, the interaction was also examined with the 533 survivors and 9 cases in both the 100+rad and the 20+ cigarette per day categories excluded. Again the interaction was not statistically significant ( $p=.77$ ), although the crossproduct terms for age ATB over 30 or attained age over 60 were all positive and of somewhat greater magnitude than those based on all of Group I. Thus, the evidence for additivity does not depend strongly on the low RR among heavy smokers exposed to 100+rad.

### Comparisons of Specific Histological Types

The distributions of histological types among the 157 confirmed cases are shown by sex and exposure status in Table 5. Adenocarcinoma is the most common diagnosis among Group I cases, accounting for 66 (43%) of the 154 cases for which histological type could be determined, followed by epidermoid carcinoma (52; 34%) and small cell carcinoma (19; 12%). Adenocarcinoma is relatively more frequent among women (55%) than among men (39%), while the opposite is true for epidermoid carcinoma (males 36%, females 28%) and small cell carcinoma (13% and 10%). The distributions of histological

放射線と喫煙の影響の正の交互作用は、それらの影響が相加的ではなくむしろ相乗的に作用することを示唆しているのかもしれない。これは、[5]と[6]に基づく全く相加的なモデルに交差積項を付け加えることにより検討した。交差積項は、放射線量の階級値に喫煙の階級値を掛けて求めた(表2)。この解析では、相互作用項で元喫煙者にも値5を割り当てた。これは簡易化のため、及び[6]で元喫煙者のERRが“1日約5本”の区分のERRに類似しているためである。上記のとおり原爆時年齢と到達年齢の影響が強いため、原爆時年齢を30歳で、到達年齢を60歳で二分することにより四つの群各々について別個の交差積項を推定した。これらの年齢依存相互作用項の追加は、モデルの適合度を有意には増加させなかった( $p=.72$ )。更に、四つの相互作用項のうち二つには負の符号があり、有意ではないが若干の劣加法性が見された(付録2)。

図1によると、原爆放射線100rad以上を被曝した最多量の喫煙区分の人のRRは、その他の軽喫煙者又は元喫煙者に比べむしろ小さいことが明らかである。また、これは喫煙と放射線の影響の掛けの相加性を大きく左右するのかもしれないと考えられるので、100rad以上の区分と1日当たりタバコ20本以上の区分の両方に属する被爆者533人、9症例を除外して相互作用を検討した。この場合も、原爆時年齢30歳以上又は到達年齢60歳以上の交差積項はすべて正でありI群全体に基づくものより幾分か大きかったが、相互作用は統計的に有意でなかった( $p=.77$ )。したがって、相加性の主な原因は、100rad以上に被曝した多量喫煙者のRRが低いことではない。

### 各組織型の比較

確認症例157例の性及び被爆状況別組織型分布を表5に示す。I群の症例では腺癌が最も頻度が高く、組織型が決定できた154例のうち66例(43%)で、類表皮癌(52, 34%)と小細胞癌(19, 12%)がそれに続いた。腺癌は男性(39%)に比べ女性(55%)で頻度が高く、類表皮癌(男性36%, 女性28%)と小細胞癌(13%, 10%)は反対の傾向を示

types do not differ significantly between the sexes ( $p=.36$ , based on Pearson's  $\chi^2$  test, with large cell and mixed epidermoid-adenocarcinoma pooled and unclassified cases omitted). However, Yamamoto et al<sup>6</sup> reported that the sex-specific distributions are significantly different among the confirmed cases in Group II; their analysis had greater statistical power to detect such a difference because of the large number of cases.

している。組織型分布の性差は有意でなかった ( $p=.36$ , Pearson  $\chi^2$  テストに基づく。大細胞及び混合類表皮-腺癌は合計し、分類できない症例は除外した。) しかし、山本ら<sup>6</sup>はII群の確認症例では性別分布に有意差があると報告している。彼らの解析は症例数が多いためこのような差異の統計的検出力が優れている。

TABLE 5 DISTRIBUTIONS OF HISTOLOGICAL TYPES AMONG  
CONFIRMED CASES, BY SEX; BOTH CITIES, ALL AGES ATB, ATTAINED  
AGE 20+, 1963-80

表5 確認症例の組織型の性別分布; 両市, 全原爆時年齢,  
到達年齢20+, 1963-80年

Histological Type	Male	Female
Adenocarcinoma	44 (39%)	22 (55%)
Epidermoid carcinoma	41 (36%)	11 (28%)
Small cell carcinoma	15 (13%)	4 (10%)
Large cell carcinoma	3 (3%)	3 (7%)
Mixed epidermoid- adenocarcinoma	11 (10%)	0 (0%)
Total classified	114 (100%)	40 (100%)
Not classified	3 -	0 -
TOTAL	117	40

The proportion of cases which were confirmed for this study tends to be higher in the high radiation dose categories. The proportion of confirmed cases are 88/207 (43%), 55/118 (47%), and 14/26 (54%) for the 0-9, 10-199, and 200+rad groups, respectively. Similarly the proportions of confirmed cases are relatively greater among smokers: 28/85 (33%) for persons who never smoked, 12/30 (40%) for exsmokers, 10/26 (38%) for the "about 5/day" category, and 107/210 (51%) for all categories of "about 10/day" or more. Therefore, analyses based only on confirmed cases will be subject to bias in the estimation of radiation or smoking dose-responses.

If it is assumed that these biases affect all histological types equally, then comparisons among histologic-specific effects of radiation and/or smoking will be unbiased. Table 6 summarizes the associations between smoking and/or A-bomb radiation dose and lung cancer risk for the three major histological types: adenocarcinoma, epidermoid carcinoma, and small cell carcinoma. Because of the small number of cases, all categories of current

本調査の症例確認率は高線量区分で高い傾向がある。確認症例の割合は、0-9 rad, 10-199 rad, 200 rad 以上群で各々 88/207 (43%), 55/118 (47%), 14/26 (54%) である。同様に、確認症例の割合は喫煙者で比較的大きい。喫煙したことがない人では 28/85 (33%), 元喫煙者では 12/30 (40%), "1日約5本"の区分では 10/26 (38%), "1日約10本"以上の全区分では 107/210 (51%) である。したがって、放射線又は喫煙線量反応の推定では、確認症例のみに基づく解析には偏りが生じるであろう。

これらの偏りが全組織型に同等に影響すると仮定すると、放射線又は喫煙の組織型別影響の比較に偏りは生じないであろう。表6に、三つの主な組織型、腺癌、類表皮癌、及び小細胞癌について、喫煙又は原爆放射線量と肺癌リスクの関連を要約して示す。症例数が少ないので、この表では現在の喫煙者の区分すべてを一つの"喫煙者"区分にまとめる。〔4〕

smoking are pooled into a single category "Smoker" in this table. The effects of smoking and/or radiation are adjusted for city, sex, age ATB, and attained age by the nonparametric background model, rather than [4]. Small cell carcinoma shows the greatest sensitivity to radiation and smoking, although the effects are estimated with very low precision due to the small numbers of cases. Thus, there is no significant heterogeneity among the three major histological types with regard to smoking only ( $p=.70$ ) or to both radiation and smoking ( $p=.50$ ).

ではなく、ノンパラメトリック・バックグラウンド・モデルにより、喫煙又は放射線の影響を都市、性、原爆時年齢、及び到達年齢について補正した。症例数が少ないため影響推定の精度は極めて低いことが分かる。したがって、喫煙のみ ( $p=.70$ ) についても、また放射線及び喫煙 ( $p=.50$ ) についても三つの主な組織型に有意差はない。

TABLE 6 RADIATION- AND SMOKING-RELATED EXCESS RELATIVE RISK FOR MAJOR HISTOLOGICAL TYPES,<sup>a</sup> BASED ON GROUP I; BOTH CITIES, BOTH SEXES, ALL AGES ATB, ALL ATTAINED AGES, 1963-80

表 6 I 群に基づく主要組織型<sup>(a)</sup>の放射線及び喫煙関連過剰相対リスク；  
両市，男女，全原爆時年齢，全到達年齢，1963-80年

Risk Factor	Smoking Only	Radiation and Smoking
Adenocarcinoma (66 cases)		
T65DR Radiation Dose <sup>b</sup>	-	1.28 ± 0.94
Exsmoker <sup>c</sup>	0.56 ± 0.93	1.39 ± 1.59
Smoker <sup>c</sup>	2.42 ± 1.24	4.19 ± 2.24
Epidermoid Carcinoma (52 cases)		
T65DR Radiation Dose	-	.216 ± .458
Exsmoker	0.88 ± 1.23	0.88 ± 1.26
Smoker	2.54 ± 1.59	2.43 ± 1.60
Small Cell Carcinoma (19 cases)		
T65DR Radiation Dose	-	7.38 ± 10.33
Exsmoker	8.40 ± 9.50	8.71 ± 14.19
Smoker	7.40 ± 7.27	5.96 ± 9.33

<sup>a</sup>Based on nonparametric background model  
ノンパラメトリック・バックグラウンド・モデルに基づく

<sup>b</sup>ERR per 100 rad ± one approximate standard error, based on linear RR model [1]  
100 rad 当たり ERR ± 1 近似標準誤差，線形 RR モデル [1] に基づく。

<sup>c</sup>ERR associated with indicated smoking category ± one approximate standard error  
各喫煙区分に関連する ERR ± 1 近似標準誤差

## DISCUSSION

Interpretation of the findings presented here must be done with caution, largely due to several limitation on the quality of the data. These limitations can be divided into three types.

### Case Identification and Confirmation

Fewer than half of the available cases could be confirmed by histopathologic examinations conducted for this study. Therefore, the case series is likely to contain a number of false positives. An estimated lower bound for this number can be obtained by applying the false positive rate for death

## 考 察

データの品質に幾つか制限があるため、本報の所見は慎重に解釈しなければならない。これらの制限は3種類に分類できる。

### 症例の同定と確認

本調査で組織学的検査により確認できた症例は半数に充たない。したがって症例には偽陽性例が含まれているであろう。ABCC-放影研病理調査<sup>28</sup>に基づく肺癌の死亡診断書の偽陽性率39%を、死亡診断書

certificate diagnoses of lung cancer based on the ABCC-RERF Pathology Study<sup>28</sup>, 39%, to the number of diagnoses based only on death certificates and reported here (Table 3B). Thus, we can estimate that about 20 cases included here may not in fact have had lung cancer. It is useful to note that 63% of the false positive death certificate diagnoses of lung cancer were, in the Pathology Study autopsies, classified as cancers of other respiratory and intrathoracic organs, specifically the nasal cavities, middle ear, and accessory sinuses; larynx; or pleura.<sup>28</sup> As shown in Table 3B, 131 of the 194 unconfirmed cases were detected from Tumor Registry records of diagnoses, and for only 60 of those cases was there a record of any cytological or microscopic diagnosis. No estimates of the false positive rates for such diagnoses were available. However, Wakabayashi et al<sup>29</sup> showed that the estimated RR of lung cancer incidence associated with exposure to 100+ rad, based on Nagasaki Tumor Registry data, changed only slightly if clinical, radiological, and death certificate diagnoses were included along with cases having records of some histological diagnosis. Thus, we have assumed that inclusion of unconfirmed cases will not lead to any severe bias in the estimation of the radiation dose-response.

The false negative rates of the various means of case detection — death certificates, Tumor Registries, Pathology Study, etc. — are unknown, so it is not possible to estimate the numbers of cases of lung cancer which may have gone undetected.

Finally it is important to note that case confirmation rates were generally relatively low for subjects exposed to low doses of radiation, and for subjects who had never smoked. Therefore, estimates of the effects of radiation or smoking on the risk of lung cancer, based only on confirmed cases, are biased upward. Comparisons of the effects of radiation and/or smoking on specific histological types of lung cancer (Table 6) will be unbiased only if this confirmation bias applies equally to all types. The validity of such an assumption cannot be examined in the present data.

#### Estimated Radiation Dose

The analyses in this report are based on estimates of radiation dose calculated for each survivor according to the system designated T65DR.<sup>11,20</sup> It has become clear that these estimated doses may be seriously in error,<sup>21</sup> although at the time of this writing

のみに基づき本報で検討した診断数(表3B)に適用することにより、偽陽性とした症例数の下界が推定できる。したがって、本報に挙げた症例のうち約20例が実際には肺癌でなかったことが推定できる。死亡診断書の肺癌の偽陽性診断のうち63%が、病理調査剖検で、鼻腔、中耳、副鼻腔、喉頭又は胸膜などの他の呼吸器及び胸腔内臓器の癌として分類されていることは重要である。<sup>28</sup> 表3Bに示されるとおり、未確認症例194例のうち131例が腫瘍登録の診断記録から収集したものであり、そのうち細胞学的診断又は鏡検による診断の記録が存在するのは60例に過ぎない。これらの診断の偽陽性率の推定値はない。しかし若林ら<sup>29</sup>は、長崎の腫瘍登録データに基づく100 rad以上の被曝に関連する肺癌発生率の推定RRは、組織学的診断記録がある症例に臨床診断、放射線診断、死亡診断書診断を含めても少ししか変化しないことを示している。したがって我々は、未確認の症例を含めても放射線量反応の推定に大きな偏りは生じないと考えた。

死亡診断書、腫瘍登録、病理調査など、様々な症例収集源の偽陰性率は不明であるので、検出できなかった肺癌症例数の推定は不可能である。

最後に、低線量の放射線に被曝した対象者及び喫煙したことがない対象者では、一般的に症例確認率が比較的低いことに留意したい。したがって、確認症例のみに基づく肺癌リスクに対する放射線又は喫煙の影響の推定値は上に偏っている。この確認の偏りが全組織型に同様に当てはまる場合にのみ、肺癌の各組織型に対する放射線又は喫煙の影響の比較(表6)は偏りのないものとなる。このような仮定の正当性は、本調査で用いたデータでは検討できない。

#### 推定放射線量

本報の解析は、T65DR<sup>11,20</sup> と呼称されるシステムに従って算出した各被爆者の放射線量推定値に基づく。T65DRの推定線量に大きな誤りがあるかもしれないことが明らかになっているものの、<sup>21</sup> 本報の作成時点

(1986) an accepted alternative system is not available. Revision of the dose estimates is expected to result in modification of RR associated with radiation exposure. In particular the relationship between the two cities may change; it appears likely that the final revised dose estimates will lead to a diminished difference between the dose-responses in Hiroshima and Nagasaki, perhaps eliminating the large differences noted in this study. However, it has recently been shown that revision of the dose estimates is unlikely to influence the apparent joint effects of radiation and other factors such as sex or age.<sup>22</sup> It can be presumed that results concerning the interrelationship of radiation and smoking effects will remain similarly unaffected.

### Smoking Data

Data concerning smoking was available for only 37% of the 79,940 exposed survivors analyzed by Yamamoto et al.<sup>6</sup> Moreover, the smoking data were collected from various subsets of Group II by various means at various times between about 18 and 26 years after exposure to A-bomb radiation. The age distribution of males in Group I is rather older than that of Group II since respondents to the survey for the Study of Cardiovascular Disease were all at least 20 years of age ATB (Table 1).

Because of the potential for ambiguities in combining data from the various sources of smoking information, only a simple categorization of smoking was used. Classification according to prior history of smoking (yes/no) and level of consumption at the time of survey may not provide the most appropriate representation of smoking as a risk factor for lung cancer. However, an analysis based on a more sophisticated representation must await a careful, comprehensive review of all the smoking data available for this cohort.

Regarding the accuracy of the smoking data that was used, Blot et al.<sup>17</sup> compared responses to surveys in the 1960's to those from a survey in 1982, based on a subset of the subjects of their case-control study who responded to both. Regarding classification of smokers and nonsmokers, among 45 females the agreement was perfect. Among 58 males, 86% responded the same both times; the other 14% all converted from nonsmokers to smokers. The level of consumption was also seen to be quite consistent, with the discrepancies generally in favor of heavier smoking in 1982.<sup>17</sup>

(1986年)ではそれに代わるシステムは承認されていない。線量推定値の改定は、放射線被曝関連 RR に変更をもたらすと考えられる。特に両市の関係が変化するかもしれない。最終改定線量推定値では広島と長崎の線量反応の差異が減少し、本調査で指摘した大きな差異がなくなるであろうと考えられる。しかし、線量推定値の改定は、放射線とその他の性又は年齢など他の因子の見掛け上の相乗効果に影響を与えないであろうということが最近示されている。<sup>22</sup> 同様に、放射線と喫煙の影響の相互関係に関する結果も影響を受けないであろうと考えられる。

### 喫煙データ

山本ら<sup>6</sup>が解析した被爆者79,940人のうち喫煙に関するデータが存在したのは37%に過ぎなかった。更に、原爆放射線被曝後約18～26年の期間中、様々な時期に様々な方法でⅡ群の様々な部分集団から喫煙データが集められた。心血管疾患調査の回答者はすべて原爆時年齢が20歳以上であったので(表1)、Ⅰ群の男性の年齢分布はⅡ群より高年齢に傾いている。

様々な情報源から得られた喫煙データを結合することにより生じうるあいまいさを避けるため、簡単な喫煙区分のみを用いた。以前の喫煙歴(有/無)と調査時の喫煙量による分類では、肺癌のリスク因子としての喫煙を最も適切に表すことができないかもしれない。しかし、より複雑な区分に基づく解析を行うためには、この集団について利用できるすべての喫煙データの慎重かつ総合的な検討を待たなければならない。

使用した喫煙データの正確性について、Blotら<sup>17</sup>は、1960年代の調査と1982年の調査の両方に回答した患者-対照者調査の小対象者集団に基づき、両調査の回答を比較した。喫煙者と非喫煙者の分類については、女性45人では完全に一致していた。男性58人のうち86%は両調査の回答が一致しており、残り14%はすべて非喫煙者から喫煙者へ変わっていた。喫煙量の一致度も極めて高く、差異がある場合は一般的に1982年の方が多量であった。<sup>17</sup>

Bearing in mind the cautionary notes above, careful investigation of the data currently available does provide insight into the joint effects on lung cancer risk of exposure to ionizing radiation and smoking.

Yamamoto et al<sup>6</sup> found that the radiation dose-response among Hiroshima survivors in Group II appeared to be greater for females than for males (Figure 2). This difference can be attributed to the approximate additivity of the effects of radiation and smoking. This is apparent from the analysis of Group I; few men but most women were non-smokers who, according to the additive model, experience the greatest RR of radiation-induced lung cancer. After allowing the excess risks associated with A-bomb radiation and smoking to combine in an additive manner, the background rates for women were only 19% less than rates for men. This difference, which is somewhat smaller than that reported for lung cancer mortality among US whites who had never smoked,<sup>30</sup> may be due in part to the greater exposure of men to occupational or other lung carcinogens. These findings are consistent with results reported in the most recent survey of cancer mortality among A-bomb survivors<sup>5</sup>: In the absence of any adjustment for smoking, the ERR of lung cancer mortality for both cities combined was found in that study to be 48% greater among women, compared to men, while the average background mortality rate was 67% lower for women; the absolute excess mortality (measured in excess deaths per 10<sup>6</sup> person-year rad) among women was in fact slightly, but not significantly, lower than that among men.

Persons exposed to A-bomb radiation at early ages experienced greater RRs than those who were older ATB (Figure 2, Table 4). However, the youngest persons have yet to attain the age of greatest lung cancer risk; persons less than 30 ATB were less than 67 at the end of 1980. Thus, their large radiation-related RRs may be partly due to the low rates of spontaneous lung cancer among young persons; a small number of excess cases corresponds to a large apparent RR. Moreover, there is no justification to extrapolate beyond the ranges of attained age currently observed; it is not possible to predict whether the radiation-related ERR suffered by persons who were young ATB will increase, decrease, or remain constant as those persons continue to age.

The additive model for the joint effects of exposure to radiation and smoking was found to be quite ad-

上記の留意事項を考慮した上で現存のデータを注意深く検討することにより、肺癌リスクに対する電離放射線被曝と喫煙の共同効果を考察できる。

山本ら<sup>6</sup>は、II群に属する広島市の被爆者の放射線量反応は男性より女性で大きいことを明らかにした(図2)。この差異は、放射線と喫煙の影響の近似的相加性に起因すると考えられる。これはI群の解析から明らかであるが少数の男性及び大部分の女性は非喫煙者であり、相加モデルによると彼らにおいて放射線誘発肺癌のRRが最も大きくなっている。原爆放射線と喫煙に関連する過剰リスクを相加的に結合するモデルでは、女性のバックグラウンド発症率は男性より19%低いに過ぎなかった。この差異は、喫煙したことがない米国白人の肺癌死亡率<sup>30</sup>より幾分小さいが、男性が職業上やその他で肺癌誘発物質により多く暴露していることに一部起因するのかもしれない。これらの所見は、原爆被爆者の癌死亡率に関する最近の調査報告<sup>5</sup>と一致する。その調査では、喫煙について補正をしなかった場合、両市を合計した肺癌死亡率のERRは男性より女性が48%高く、一方平均バックグラウンド死亡率は女性が67%低かった。事実、女性の絶対過剰死亡率(10<sup>6</sup>人年rad当たりの過剰死亡で算定)は有意ではなかったがわずかに男性より低かった。

低年齢で原爆放射線に被曝した人は、原爆時に高齢だった人に比べRRが大きかった(図2、表4)。しかし、最も低年齢であった人は、まだ肺癌リスクが最も高くなる年齢に達していない。すなわち原爆時年齢が30歳未満の人は1980年の終わりには67歳未満であった。したがってそれらの人々の放射線関連RRが高いのは、低年齢の人で肺癌の自然発生率が低いことに一部起因するのかもしれない。すなわち過剰症例が少数であることは見掛け上のRRが大きいことに対応する。更に、今回観察した到達年齢の範囲を越えて外挿することはできない。したがって原爆時若年齢群の放射線関連ERRが、加齢に伴い増加するか、減少するか、一定であるかを予測することは不可能である。

被曝放射線と喫煙の共同効果が相加的であるモデル

equate for the data from Group I; even when the radiation and smoking dose-responses were allowed to vary with age ATB or attained age, there was no evidence of a significant interaction between the additive effects of radiation and smoking. The fact that the ERR associated with smoking increased significantly with attained age (Figure 3) undoubtedly occurs because age is positively correlated with cumulative cigarette consumption, which is probably a more suitable measure of cigarette consumption for the evaluation of lung cancer risk.

The RRs associated with smoking in the absence of exposure to radiation and averaged over all attained ages were  $2.54 \pm 0.64$ ,  $3.51 \pm 0.67$ , and  $4.30 \pm 0.87$  for smokers of about 5, about 10, and 20 or more cigarettes per day, respectively, relative to subjects who had never smoked. These are rather low compared to results from European and North American populations, but are not inconsistent with results based on a prospective study of another Japanese cohort.<sup>31</sup> Exsmokers had an average RR of  $2.46 \pm 0.61$  compared to persons who never smoked. Their ERR also tended to increase with attained age, i.e., in proportion to the  $(4.59 \pm 4.10)$ -th power of age (see also Figure 3). This seems to contradict results from a variety of other populations,<sup>31</sup> which have indicated that lung cancer risk among exsmokers decreases with the passage of time after cessation of smoking. The present finding may be due in part to recidivism among true exsmokers and to erroneous classification of smokers as exsmokers. Moreover, the large approximate standard error associated with the power of age indicates that the present data are in fact not inconsistent with a constant or even decreasing trend in age.

The investigation of specific histological types of lung cancer is hampered by the detection bias mentioned above. Nevertheless, it is of interest that the ERR parameters for both radiation dose and smoking were consistently greater for small cell carcinoma than for adenocarcinoma or epidermoid carcinoma, even though in no case did the type-specific dose-response vary significantly from the common dose response (Table 6). In general these findings appear to be consistent with other recent studies<sup>32-34</sup> which, taken together, suggest that most, if not all, major histological types of lung cancer are susceptible to induction by smoking or radiation.

はI群のデータに極めて適切であった。放射線と喫煙の線量反応が原爆時年齢又は到達年齢に伴い変化する場合でも、放射線と喫煙の相加的効果の間の有意な相互作用を示す証拠はなかった。肺癌リスクの評価に適切な喫煙量基準であると考えられる累積喫煙量は、年齢との間に正の相関関係があるので、喫煙関連 ERR が到達年齢に伴い有意に増加することは言うまでもなく事実である(図3)。

放射線被曝がない場合、すべての到達年齢で平均した喫煙関連 RR は、喫煙したことがない対象者に対し1日当たり約5本、約10本、20本以上の喫煙者で各々  $2.54 \pm 0.64$ ,  $3.51 \pm 0.67$ ,  $4.30 \pm 0.87$  であった。これらはヨーロッパ及び北米の集団から得られた結果よりかなり低い値であるが、他の日本人集団の前向き調査に基づく結果と矛盾はしていない。<sup>31</sup> 元喫煙者の喫煙したことがない人に対する RR は平均  $2.46 \pm 0.61$  であった。元喫煙者の ERR も到達年齢に伴い、すなわち、年齢の  $(4.59 \pm 4.10)$  乗に比例して増加する傾向にあった(図3も参照)。これは、元喫煙者の肺癌リスクが禁煙後の経過時間に伴い減少することを示す他の様々な集団についての結果<sup>31</sup> と矛盾すると考えられる。本調査の所見は、真の元喫煙者の喫煙再開と、喫煙者を元喫煙者に誤分類したことに一部起因するかもしれない。更に、年齢の累乗に関する概算標準誤差が大きいことは、本調査のデータが実際、年齢に関し一定又は減少傾向にあることと矛盾しないことを示している。

上記のとおり検出に偏りがあるため、肺癌の組織型別調査には制限が生じる。それにもかかわらず、型別線量反応と通常の線量反応の間にはいずれの場合も有意差はなかったが、放射線量と喫煙の ERR パラメータが腺癌又は類表皮癌より小細胞癌で一貫して大きかったことは興味深い(表6)。概してこれらの所見は、総合的に言ってほとんどの肺癌の主要組織型が喫煙又は放射線に誘発されることを示唆する他の最近の調査結果<sup>32-34</sup> に一致すると考えられる。

## APPENDIX 1. Definition of smoking variables

For convenience, the five surveys from which smoking data are derived will be identified by the following numbers:

- #1. Epidemiological Survey of the ME-200 Sample;
- #2. Epidemiological Survey of the ME-200 Sample, General Information Supplement;
- #3. Study of Cardiovascular Disease, Hiroshima and Nagasaki;
- #4. Epidemiological Survey for General Information (II); and
- #5. Epidemiological Survey of ME-Y Females.

These are listed roughly in chronological order although there is substantial overlap of the ranges of dates of record, especially between surveys #2 and #3. Smoking data from these sources were compiled on a single data tape (WT0749) for the analysis for Prentice et al.<sup>18</sup> and that tape was used as the source of smoking data for the current study as well.

As in the analysis of Prentice et al.<sup>18</sup> assignment of individuals to smoking categories was based primarily on the earliest survey response, where "earliest" refers to the approximate chronological order given above. If a subject did not answer the smoking questions on his/her earliest survey, then he/she was excluded as having "unknown" smoking data. Persons identified as smokers were assigned to categories based on daily consumption of cigarettes; persons for whom daily consumption was unknown were excluded. Although all five surveys included questions regarding daily consumption, the questions and the coding of the responses varied from survey to survey. For example, for survey #1 the computerized data are based on total consumption of cigarettes, cigar, and kizami, converted to grams/day, while the other surveys are based specifically on cigarette consumption. For surveys #1, #3, and #5 the consumption data were computerized on the basis of categories, while for #2 and #4 the response was recorded as an exact number of cigarettes per day. Appendix Table 2 gives the definitions of cigarette consumption categories in terms of the data that was originally computerized.

The smoking categories described above are the same as those in Prentice et al.<sup>18</sup> However, the nonsmoking category was treated differently in this

## 付録1. 喫煙変数の定義

便宜上、喫煙データの収集源である五つの調査を下記の番号で表す。

- # 1 ME 200 集団疫学調査
- # 2 一般情報補足のための ME-200 集団疫学調査
- # 3 心血管疾患調査, 広島・長崎
- # 4 一般情報収集のための疫学調査 (II)
- # 5 ME-Y 女性疫学調査

特に#2と#3の調査には記録年月日の範囲に大きな重複があるが、これらの調査を大体年代順に挙げた。これらの情報源の喫煙データは Prentice ら<sup>18</sup> の解析用に1本のデータ・テープ (WT0749) に編集されており、このテープを本調査の喫煙データ入手源として用いた。

Prentice ら<sup>18</sup> の解析と同様に、各個人の喫煙区分への分類は主に最初の調査回答に基づいた。ただし“最初”とは上記のおおよその年代順による。最初の調査で喫煙に関する質問に回答していない対象者は、喫煙データ“不明”として除外した。喫煙者として確認した人々は、1日の喫煙量に基づいて各区分に分類した。1日の喫煙量が不明な人も除外した。5回の調査にはすべて1日の喫煙量に関する質問が含まれているが、質問と回答のコード化は調査によって異なる。例えば、調査#1では、データのコンピューター化は、紙巻きタバコ、葉巻きタバコ、刻みタバコの総量をg/日に変換したものに基づくが、他の調査では、紙巻きタバコ喫煙量に基づく。調査#1、#3、#5では区分を基に喫煙量データをコンピューター化しているが、#2と#4では回答を1日当たりの正確な紙タバコの本数で記録している。付表2は、初めにコンピューター化したデータについての喫煙量区分の定義を示す。

上記の喫煙区分は Prentice ら<sup>18</sup> の区分と同じである。しかし、非喫煙区分は本調査では異なる方法で取り扱った。すなわち、喫煙したことがない人と元喫煙者

study, i.e., an attempt was made to determine which persons had never smoked and which were exsmokers. This determination was based on all available survey responses, not just the earliest, i.e., if there was any evidence of past smoking, then the subject was considered an exsmoker; if not and there was some positive evidence that the subject had never smoked, then he/she was assumed never to have smoked; if neither condition held, the subject was excluded as indeterminate.

The "evidence" on WT0749 for these decisions consisted of "duration of smoking" data available for each survey except #1, and also "interval since stopping" for survey #5. Subjects who responded only to survey #1 and were identified as nonsmokers were all indeterminate, since duration of smoking was recorded in that survey only for current smokers. The use made of data from surveys #2, #3, and #4 is described in Appendix Table 3.

The women who responded to survey #5 were not subjects of any of the earlier surveys. Survey #5 included separate questions about duration of smoking for current and exsmokers which were combined on WT0749, along with a question about duration since stopping. If duration of smoking was coded 01, ..., 98 the woman was classified as an exsmoker; if 99 (unknown) she was considered indeterminate. If duration of smoking was coded blank and duration since stopping was coded 01, ..., 98, she was classified as an exsmoker. If both items were coded blank, she was classified as never having smoked.

## APPENDIX 2. Further description of models for lung cancer risk

Appendix Table 4 gives the parameter estimates for four selected models of lung cancer incidence, which were the basis for many of the findings discussed in the text. Also given for each model in Appendix Table 4 is the deviance, a weighted aggregate measure of the discrepancies between the observed numbers of cases and the expected numbers calculated according to the indicated model, i.e., a measure of the lack of fit of the model.<sup>35</sup> The difference between the deviances of two fitted models based on the same data set can be used under certain circumstances as a  $\chi^2$  statistic for testing the significance of various terms in the models.<sup>35</sup>

の区別を試みた。この区別は最初の調査回答のみではなく、利用可能なすべての調査回答に基づいた。つまり、過去の喫煙を示す証拠があれば、その対象者は元喫煙者と考えた。そのような証拠がなく、喫煙したことがないことを示す証拠があれば、その対象者は喫煙したことがないと考えた。どちらの条件も満たされない場合、その対象者は不確定として除外した。

これらの決定のための WT0749 上の“証拠”は、#1 を除く各調査の“喫煙期間”のデータと、調査#5 の“禁煙後の期間”のデータである。調査#1 ではその当時の喫煙者についてのみ喫煙期間を記録しているので、この調査のみに回答し非喫煙者として確認された人はすべて不確定である。調査#2, #3, #4 から得たデータの使用について付表3に示す。

調査#5 に回答した女性は、過去の調査の対象者ではない。喫煙者と元喫煙者の喫煙期間に関する質問は WT0749 では結合されているが、調査#5 では、禁煙後の期間に関する質問と共にこれら二つは別個の質問として含まれている。喫煙期間が 01, ..., 98 とコード化されているならば、その女性は元喫煙者として分類し、99 (不明) ならば不確定と考えた。喫煙期間のコードが空白であり、禁煙後の期間が 01, ..., 98 とコード化されている場合は、元喫煙者として分類した。両項目のコードが空白ならば、喫煙したことがないとした。

## 付録2. 肺癌リスクのモデルの詳細な説明

付表4は、本文で考察した所見の多くの基礎となる選択した四つの肺癌発生率モデルのパラメータ推定値を示す。付表4に更に示されているのは各モデルの偏差であり、観察症例数と示されたモデルによって算出した期待数との差異の加重集合側度、すなわちモデルの適合度欠如の測度である。<sup>35</sup> 同じデータ・セットに基づく二つの適合モデルの偏差の差異は、特定の状況下で、そのモデルの様々な項の有意性を検定するための  $\chi^2$  統計量として用いられる。<sup>35</sup>

Model 1 in Appendix Table 4 is the basis for [5] and [6], and is the model finally selected to describe the joint effects of smoking and radiation exposure. Model 2 for Group II, reproduced from Appendix Table 1 of Yamamoto et al.,<sup>6</sup> is displayed for comparison with Model 1. Model 3 provided the test for interaction, in the additive RR model [2], between the carcinogenic effects of radiation and smoking, and Model 4 provided a test of the goodness of fit of the parametric background model [4].

Comparisons between Models 1 and 2 in Appendix Table 4 illustrate how for Group II the apparent sex differences in both the background incidence rates and the ERRs are largely artifacts; they arise because of the unequal distributions of smoking between the sexes and because the joint effects of radiation and smoking are, if not in fact additive, quite adequately modeled by an additive RR function. Thus, the background rates for women appear to be  $[1 - \exp(-1.008)] \times 100\% = 64\%$  less than those of men, on average, based on Model 2, i.e., on Group II and with no adjustment for smoking; the corresponding value from Model 1 (Group I with smoking accounted for) is only 19%. The corresponding diminishment of the sex differential in radiation-related ERR is illustrated in Figure 2.

Comparison of Models 1 and 3 in Appendix Table 4 illustrates the effect of adding radiation-by-smoking interaction terms to the additive RR model. The decrease in deviance ( $654.538 - 652.452 = 2.086$ ) provides a  $\chi^2$  statistic with 4 degrees of freedom for testing the significance of the four interaction coefficients; clearly there is no significant departure from additivity based on this parametrization of the interaction.

The decrease in deviance from Model 1 to Model 4 of Appendix Table 4 ( $654.538 - 615.625 = 38.913$ ) provides a  $\chi^2$  statistic with  $2438 - 2364 = 74$  degrees of freedom for testing the goodness of fit of the parametric background model [4]. This indicates that the parametric assumptions of [4] do not result in a significant lack of fit ( $p > .99$ ). There appear to be notable differences between the two models with respect to the estimated parameters of ERR for both the radiation and smoking terms. However, these differences are generally smaller than the corresponding approximate standard errors, and qualitatively the characteristics of the joint effects of smoking and radiation are unchanged. Moreover,

付表4のモデル1は、[5]と[6]の基礎であり、喫煙と放射線被曝の共同効果を記述するために最終的に選択したモデルである。山本ら<sup>6</sup>の付表1から再現したII群のモデル2を、モデル1との比較用に示す。モデル3は相加的RRモデル[2]の放射線と喫煙の発癌効果の相互作用を検定し、モデル4はパラメトリック・バックグラウンド・モデル[4]の適合度を検定する。

付表4のモデル1と2の比較は、II群のバックグラウンド発生率とERRの見掛け上の性差が極めて人為的であることを示す。これらの性差は、男女間で喫煙分布が同等でないため、また放射線と喫煙の共同効果が実際は相加的ではなくても相加的RR関数により極めて適格にモデル化されるため起こる。したがってモデル2に基づく場合、すなわちII群に基づき喫煙について補正しない場合、女性のバックグラウンド率は平均  $[1 - \exp(-1.008)] \times 100\% = 64\%$  男性より低いと考えられる。モデル1から得られる対応値(I群、喫煙を考慮)は19%に過ぎない。それに対応する放射線関連ERRの性差の減少を図2に示す。

付表4のモデル1と3の比較により、放射線と喫煙の相互作用項を相加的RRモデルに追加した場合の影響が示される。偏差の減少量 ( $654.538 - 652.452 = 2.086$ ) により、四つの相互作用係数の有意性を検定するための自由度4の $\chi^2$ 統計量が得られる。明らかに、この相互作用のパラメータ表示に基づく相加性からの逸脱は有意ではない。

付表4のモデル1からモデル4への偏差の減少量 ( $654.538 - 615.625 = 38.913$ ) により、パラメトリック・バックグラウンド・モデル[4]の適合度を検定するための自由度  $2438 - 2364 = 74$  の $\chi^2$ 統計量が得られる。これは、[4]のパラメトリック・モデルによって、適合度の欠如が有意 ( $p > .99$ ) にならないことを示す。放射線項と喫煙項のERRの推定パラメータに関し、この二つのモデルには顕著な差があると考えられる。しかし、一般的にこれらの差異は対応する近似標準誤差より小さく、喫煙と放射線の共同効果

the differences in individual parameter estimates are in each instance at least partially offset by differences in other, correlated parameter estimates; as a result the ERRs calculated from the two models generally agree quite well for strata with comparatively large numbers of cases. Thus, the largest differences between the fitted values of the radiation-related ERR calculated from Models 1 and 4 occur among the youngest age ATB groups, and the largest differences between fitted values of smoking-related ERR occur among the youngest attained age groups. These are, of course, the groups in which the fewest cases occurred and for which, therefore, the effects of smoking and/or radiation are most poorly estimated. The fitted radiation-related ERRs for the older age ATB groups and the fitted smoking-related ERRs for the older attained age-groups show much smaller differences between Models 1 and 4.

の特徴は質的には変化しない。更に、個々のパラメータ推定値の差異は、各々少なくとも部分的には他の相関するパラメータ推定値の差異によって相殺される。その結果、二つのモデルから算出した ERR は一般的に、比較的症例数の多い階層については極めて一致度が高い。したがって、モデル 1 と 4 から算出した放射線関連 ERR の適合値の差異は原爆時年齢が最も低い群で最大になり、喫煙関連 ERR の適合値の差異は到達年齢が最も低い群で最大になる。言うまでもなくこれらは症例数が少ないため喫煙又は放射線の影響の推定が最も不正確な群である。他の年齢の高い原爆時年齢群の適合放射線関連 ERR 及び他の到達年齢群の適合喫煙関連 ERR では、モデル 1 と 4 の差異はかなり小さい。

APPENDIX TABLE 1 LUNG CANCER CASES/PERSONS AT RISK BY SEX, RADIATION DOSE, STUDY GROUP, AND (GROUP I) SMOKING; BOTH CITIES, ALL AGES ATB; ATTAINED AGE 20+, 1963-80 (GROUP I); 1950-80 (GROUP II)

付表 1 性、放射線量、調査群、及び喫煙量 (I 群) 別の肺癌症例数/観察人数、両市、全原爆時年齢、到達年齢 20+, 1963-80 年 (I 群); 1950-80 年 (II 群)

T65DR		Group I						Group II
Radiation Dose (rad)	Never smoked	Exsmoker	Current Smoker at Time of Survey				TOTAL	
			About 5/day	About 10/day	About 20/day	30+/day		
Male								
0	9/568	8/495	9/288	25/1,233	45/1,433	5/208	101/4,225	181/13,097
1-9	1/339	9/275	4/156	14/598	19/698	5/116	52/2,182	123/9,686
10-49	3/255	4/184	1/112	10/475	18/536	1/71	37/1,633	81/5,829
50-99	1/87	1/61	0/36	8/190	5/215	1/23	16/612	26/1,664
100-199	0/95	3/60	0/35	14/219	3/203	0/18	20/630	38/1,380
200-299	0/42	0/19	0/15	4/98	2/112	0/6	6/292	15/595
300-399	0/17	1/15	0/7	0/45	2/58	0/7	3/149	6/270
400+	0/27	0/13	2/8	2/74	1/79	1/4	6/205	12/729
TOTAL	14/1,430	26/1,122	16/657	77/2,932	95/3,334	13/453	241/9,928	482/33,250
Females								
0	24/6,960	0/159	3/290	8/477	0/98	0/7	35/7,991	100/18,521
1-9	16/4,135	1/131	0/193	1/312	1/69	0/3	19/4,843	82/12,928
10-49	11/3,051	3/86	3/174	5/308	2/66	0/2	24/3,687	69/8,990
50-99	3/882	0/30	2/56	5/94	0/14	0/0	10/1,076	21/2,523
100-199	10/745	0/14	0/37	1/74	0/21	0/1	11/892	20/1,735
200-299	4/386	0/9	0/18	1/27	0/7	0/1	5/448	7/775
300-399	2/164	0/3	1/12	0/19	0/6	0/0	3/204	7/365
400+	1/203	0/6	1/14	1/30	0/10	0/0	3/263	4/853
TOTAL	71/16,526	4/438	10/794	22/1,341	3/291	0/14	110/19,404	310/46,690

APPENDIX TABLE 2 DEFINITION OF CATEGORIES OF CURRENT CIGARETTE CONSUMPTION,  
IN TERMS OF ORIGINAL DATA (WT0749)

付表2 元のデータ (WT0749) についての現在の喫煙量区分による定義

Category	Survey Number <sup>a</sup>				
	#1 <sup>b</sup>	#2 <sup>c</sup>	#3 <sup>d</sup>	#4 <sup>c</sup>	#5 <sup>d</sup>
About 5/day	"Less than 5 g daily"	1- 5	"About 5 per day"	1- 5	"Less than 5 cigarettes per day"
About 10/day	"5-9" or "10-14 g daily"	6-15	"About 10 per day"	6-15	"6-10" or "11-15 cigarettes per day"
About 20/day	"15-19" or "greater than 20 g"	16-25	"About 20 per day"	16-25	"16-20" or "21-25 cigarettes per day"
30+/day	--	26-98	"30 or more per day"	26-98	"26-30" or "31 or more cigarettes per day"

<sup>a</sup>Surveys are identified by name in the text of Appendix 1

付録1の文中に調査名を記載

<sup>b</sup>Daily consumption was based on conversion of numbers of cigarettes, cigars, and packs of kizami to grams of tobacco; survey #1 did not specify current or prior consumption

1日の喫煙量は、紙巻きタバコ本数、葉巻きタバコ本数、刻みタバコ箱数をg単位のタバコ量に変換したものに基づく。調査#1では、現在の量であるか過去の量であるかは規定していない。

<sup>c</sup>Exact current daily consumption of cigarettes

現在の正確な1日当たり紙タバコ喫煙量

<sup>d</sup>Categories of current daily consumption of cigarettes

現在の1日当たり紙タバコ喫煙量の区分

APPENDIX TABLE 3 EVIDENCE FOR OR AGAINST PAST SMOKING,  
IN TERMS OF ORIGINAL DATA; SURVEYS #2, #3, AND #4

付表3 元のデータについての過去における喫煙の有無を示す証拠; 調査#2, #3, 及び#4

	Survey Number <sup>a</sup>		
	#2	#3	#4
Original source	CD#467 cols. 67-8	CD#461 cols. 40-1	CD#525 cols. 76-7
Entry:			
blank	? <sup>b</sup>	never smoked	?
00	never smoked	exsmoker	exsmoker
01, ..., 98	exsmoker	exsmoker	exsmoker
99	?	?	never smoked
ZZ <sup>c</sup>	?	-	-

<sup>a</sup>Surveys are identified by name in the text of Appendix 1

付録1の文中に調査名を記載

<sup>b</sup>"?" indicates that the corresponding entry provides no evidence

"?"は当該コードに証拠がないことを示す

<sup>c</sup>Code "ZZ" was used for survey #2 only

コード"ZZ"は調査#2のみに用いた

APPENDIX TABLE 4 MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATES OF PARAMETERS FOR SELECTED MODELS OF LUNG CANCER INCIDENCE

付表4 肺癌発生率選択モデルのパラメータの最大尤度推定値

Variable	Coefficient	Model Number (Group)			
		1(I)	2(II)	3(I)	4(I)
Background incidence rates: model [4]					
Constant (1950-54)	$\alpha_0^{(1)}$	-	$3.791 \pm 0.283^a$	-	-
Constant (1955-58)	$\alpha_0^{(2)}$	-	$4.516 \pm 0.203$	-	-
Constant (1959-62)	$\alpha_0^{(3)}$	-	$5.422 \pm 0.141$	-	-
Constant (1963-80)	$\alpha_0^{(4)}$	$5.319 \pm 0.278$	$5.999 \pm 0.099$	$5.339 \pm 0.280$	c
CITY (H=0, N=1) <sup>b</sup>	$\alpha_1$	$0.251 \pm 0.133$	$0.155 \pm 0.100$	$0.245 \pm 0.133$	c
SEX (M=0, F=1) <sup>b</sup>	$\alpha_2$	$-0.211 \pm 0.150$	$-1.008 \pm 0.082$	$-0.212 \pm 0.150$	c
ATB-30	$\alpha_3$	$0.053 \pm 0.010$	$0.023 \pm 0.006$	$0.054 \pm 0.010$	c
ln(ATT/50)	$\alpha_4$	$4.534 \pm 1.222$	$5.132 \pm 0.503$	$4.357 \pm 1.230$	c
[ln(ATT/50)] <sup>2</sup>	$\alpha_5$	$-5.976 \pm 2.322$	$-2.851 \pm 0.810$	$-5.795 \pm 2.318$	c
Radiation-related ERR: $\text{ERR}_{\text{rad}}(d;i) = \beta \exp[\beta_1(\text{ATB}-30)] \times d$					
DOSE (H, M+F) <sup>b</sup>	$\beta$	$1.241 \pm 0.527$	-	$1.237 \pm 0.570$	$1.392 \pm 0.667$
DOSE (H,M)	$\beta$	-	$0.548 \pm 0.199$	-	-
DOSE (H, F)	$\beta$	-	$1.056 \pm 0.331$	-	-
DOSE (N, M+F)	$\beta$	$0.382 \pm 0.280$	$0.256 \pm 0.145$	$0.400 \pm 0.305$	$0.116 \pm 0.164$
DOSE (N, M)	$\beta$	-	-	-	-
DOSE (N,F)	$\beta$	-	-	-	-
ATB-30	$\beta_1$	$-0.098 \pm 0.032$	$-0.026 \pm 0.016$	$-0.099 \pm 0.033$	$-0.141 \pm 0.058$
Smoking-related ERR: $\text{ERR}_{\text{smok}}(s;i) = \gamma \exp[\delta \ln(\text{ATT}/50)]$					
About 5/day	$\gamma$	$0.162 \pm 0.144$	-	$0.159 \pm 0.143$	$0.085 \pm 0.110$
About 10/day	$\gamma$	$0.287 \pm 0.239$	-	$0.282 \pm 0.239$	$0.155 \pm 0.194$
20+/day	$\gamma$	$0.363 \pm 0.301$	-	$0.357 \pm 0.301$	$0.192 \pm 0.238$
Exsmoker	$\gamma$	$0.150 \pm 0.136$	-	$0.148 \pm 0.135$	$0.080 \pm 0.103$
ln(ATT/50)	$\delta$	$5.797 \pm 1.850$	-	$5.848 \pm 1.862$	$7.293 \pm 2.831$
Radiation-smoking interaction: $\text{INT}(d,s;i) = \psi dq(s)^d$					
DOSE $\times$ SMOK (ATB<30, ATT<60)	$\psi$	-	-	$-0.033 \pm 0.017$	-
DOSE $\times$ SMOK (ATB<30, ATT $\geq$ 60)	$\psi$	-	-	$0.267 \pm 0.308$	-
DOSE $\times$ SMOK (ATB $\geq$ 30, ATT<60)	$\psi$	-	-	$0.019 \pm 0.060$	-
DOSE $\times$ SMOK (ATB $\geq$ 30, ATT $\geq$ 60)	$\psi$	-	-	$-0.005 \pm 0.025$	-
Summary descriptors					
Deviance	-	654.538	1084.03	652.452	615.625
Degrees of freedom	-	2438	2979	2434	2364

<sup>a</sup> Parameter estimate  $\pm$  one approximate standard error パラメータ推定値 $\pm$ 1近似標準誤差<sup>b</sup> H-Hiroshima 広島; N-Nagasaki 長崎; M-Male 男性; F-Female 女性<sup>c</sup> Based on nonparametric background model ノンパラメトリック・バックグラウンド・モデルに基づく<sup>d</sup> The quantitative variable SMOK is assigned the values  $q(s)$  indicated in Table 2, with the exception that  $q(s)=5$  for exsmokers量的変数 SMOK に表2に示す値 $q(s)$ を付与する。元喫煙者の $q(s)=5$ は例外。

## REFERENCES

## 参考文献

1. LUNDIN FE, ARCHER VE, WAGONER JK: An exposure-time-response model for lung cancer mortality among uranium miners. In *Energy and Health*. Ed by Breslow NE, Whittemore AS. Philadelphia, SIAM, 1979
2. SEVC J, KUNZ E, PLACEK V: Lung cancer in uranium miners and long-term exposure to radon daughter products. *Health Phys* 30:433-7, 1976
3. RADFORD EP, RENARD KG St-C: Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. *N Engl J Med* 310:1485-94, 1984
4. SMITH PG, DOLL R: Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J* 284:449-60, 1982
5. PRESTON DL, KATO H, KOPECKY KJ, FUJITA S: Life Span Study Report 10. Part 1. Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-82. RERF TR 1-86
6. YAMAMOTO T, KOPECKY KJ, FUJIKURA T, TOKUOKA S, MONZEN T, NISHIMORI I, NAKASHIMA E, KATO H: Lung cancer incidence among Japanese A-bomb survivors, 1950-80. RERF TR 12-86
7. HARADA T, ISHIDA M: Neoplasms among A-bomb survivors in Hiroshima. First report of the Research Committee on Tumor Statistics, Hiroshima City Medical Association, Hiroshima, Japan. *J Natl Cancer Inst* 25:1253-64, 1960 (ABCC TR 10-59)
8. CIOCCO A: JNIIH-ABCC Life Span Study and ABCC-JNIH Adult Health Study. Mortality 1950-64 and disease and survivorship 1958-64 among sample members age 50 years or older, 1 October 1950. ABCC TR 18-65
9. BEEBE GW, YAMAMOTO T, MATSUMOTO YS, GOULD SE: ABCC-JNIH Pathology Studies, Hiroshima-Nagasaki. Report 2. October 1950 - December 1965. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 21:729-35, 1968 (ABCC TR 8-67)
10. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Lung cancer following atomic radiation. *Am Rev Resp Dis* 98:778-87, 1968 (ABCC TR 12-67)
11. MILTON RC, SHOHJOI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima - Nagasaki. ABCC TR 1-68
12. MANSUR GP, KEEHN RJ, HIRAMOTO T, WILL DW: Lung carcinoma among atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1950-64. ABCC TR 19-68
13. CIHAK RW, ISHIMARU T, STEER A, YAMADA A: Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-70. 1. Autopsy findings and relation to radiation. *Cancer* 33:1580-8, 1974 (ABCC TR 32-72)
14. DAMBER L, LARSSON L-G: Combined effects of mining and smoking in the causation of lung cancer. *Acta Radiol Oncol* 21:305-13, 1982
15. WHITTEMORE AS, McMILLAN A: Lung cancer mortality among US uranium miners: A reappraisal. *JNCI* 71:489-99, 1983
16. ISHIMARU T, CIHAK RW, STEER A, YAMADA A: Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-70. 2. Smoking, occupation, and A-bomb exposure. *Cancer* 36:1723-8, 1975 (ABCC TR 33-72)
17. BLOT WJ, AKIBA S, KATO H: Ionizing radiation and lung cancer. A review including preliminary results from a case-control study among A-bomb survivors. In *Atomic Bomb Survivor Data: Utilization and Analysis*. Ed by Prentice RL, Thompson DJ. Philadelphia, SIAM, 1984. pp 235-48

18. PRENTICE RL, YOSHIMOTO Y, MASON MW: Relationship of cigarette smoking and radiation exposure to cancer mortality in Hiroshima and Nagasaki. *JNCI* 70:611-22, 1983 (RERF TR 1-82)
19. KATO H: Data resources for Life Span Study. In *Atomic Bomb Survivor Data: Utilization and Analysis*. Ed by Prentice RL, Thompson DJ. Philadelphia, SIAM, 1984. pp3-17
20. 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 and Supplementary Tables)
21. BOND VP, THIESSEN JW (Eds): Reevaluation of Dosimetric Factors, Hiroshima and Nagasaki. DOE Symposium Series 55. Washington DC, US Department of Energy, 1982
22. KOPECKY KJ, PRESTON DL: The impact of reassessment of A-bomb dosimetry: Dose estimation methods and preliminary cancer mortality findings. RERF TR 11-86
23. JAPAN LUNG CANCER SOCIETY: General Rules for Clinical and Pathological Records of Lung Cancer, 2nd Ed. Tokyo, Japan Lung Cancer Society, 1982
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Histological Typing of Lung Tumors, 2nd Ed. Geneva, World Health Organization, 1981
25. PIERCE DA, PRESTON DL, ISHIMARU T: A method of analysis of cancer incidence in atomic bomb survivors, with application to acute leukemia. RERF TR 15-83
26. FROME EL: The analysis of rates using Poisson regression models. *Biometrics* 39:665-74, 1983
27. COX DR: Regression models and life tables (with discussion). *J Royal Stat Soc B* 34:187-220, 1972
28. YAMAMOTO T, MORIYAMA IM, ASANO M, GURALNICK L: RERF Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki, Report 4. Autopsy program and the Life Span Study, January 1961-December 1975. RERF TR 18-78
29. WAKABAYASHI T, KATO H, IKEDA T, SCHULL WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors, Report 7. Part III. Incidence of cancer in 1959-78, based on the Tumor Registry, Nagasaki. *Radiat Res* 93:112-46, 1983 (RERF TR 6-81)
30. ENSTROM JE, GODLEY FH: Cancer mortality among a representative sample of nonsmokers in the United States during 1966-68. *J Natl Cancer Inst* 65:1175-83, 1980
31. The Health Consequences of Smoking. Cancer. A Report of the Surgeon General. Rockville MD, US Department of Health and Human Services, 1982
32. ARCHER VE, SACCOMANNO G, JONES JH: Frequency of different histologic types of bronchogenic carcinoma as related to radiation exposure. *Cancer* 34:2056-60, 1974
33. HORACEK J, PLACEK V, SEVC J: Histologic types of bronchogenic cancer in relation to different conditions of radiation exposure. *Cancer* 40:832-5, 1977
34. LUBIN JH, BLOT WJ: Assessment of lung cancer risk factors by histologic type. *JNCI* 73:383-9, 1984
35. McCULLAGH P, NELDER JA: Generalized Linear Models. London, Chapman and Hall, 1983