

Variations with Time and Age of the Excess Cancer Risk among A-bomb Survivors

Donald A. Pierce, Ph.D.; Michael Vaeth, Ph.D.;
Dale L. Preston, Ph.D.



Radiation Effects Research Foundation

A Cooperative Japan-United States Research Organization

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve as the basis for publication in the open scientific literature, in part or in toto. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Editorial Office, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

Beginning in 1989, the RERF Technical Report Series is no longer being published in the traditional Japanese-English bilingual format. However, major reports continue to be available in both languages as separate publications. Selected reports of a highly specialized nature, for which there is presumably less general interest, are produced only in English with an extended Japanese summary.

In this way, the Foundation will be able to more expeditiously report recent findings on the late biological effects of exposure of man to ionizing radiation resulting from the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.

1989年から、放射線影響研究所の業績報告書は、従来の日英両文を併記した方式では発行しない。主要な報告書については、今後も日英両文で印刷するが、それぞれ別に発行する。内容が高度に専門的であり、一般の関心が少ないと思われる報告書については英文のみとし、日本語の要約を添付する。

これにより、広島・長崎の原爆電離放射線被曝の人体に及ぼす晩発性生物学的影響に関する最近の知見を今までよりも速やかにお知らせできることと思う。

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.

Errata

Pierce DA, Vaeth M, Preston DL: Variations with time and age of the excess cancer risk among A-bomb survivors. RERF TR 21-89

Please note corrections, which are set in **boldface** type.

Page 13, lines 2-3 of the note for Table 2:

“... and that in the second row is for model (4). . . .”

Page 16, lines 2-3 of the note for Table 4:

“... absolute excess risks based on model (3). . . .”

Page 20, second and third column headings for the displayed table:

“Model (4)”

原爆被爆者における癌の過剰リスクの時間及び年齢に伴う変動[§]

Variations with Time and Age of the Excess Cancer Risk among A-bomb Survivors

Donald A. Pierce*, Michael Vaeth**, Dale L. Preston

統計部

要 約

本報は、1) 放影研が追跡調査を進めている原爆被爆者集団における癌の過剰リスクの年齢-時間パターンを記述し解析することと、2) 同集団における死亡率及び罹病率に関するデータの解析に、放影研で用いられている統計学的方法について記述するという二つの目的を有する。この集団の癌死亡率データの従来の解析とは異なり、今回は過剰リスクの年齢-時間変動を調べる目的で、日本全国の癌死亡率をかなり利用した。本解析では、白血病を除くすべての癌の死亡率を一つにまとめて考察した。年齢別相対的過剰リスクの記述に主として注意を向けたが、絶対的過剰リスクについての適当な記述の重要性も重視した。年齢及び時間変動を考慮した過剰リスクモデルを使用した場合、相対的及び絶対的過剰リスクが一定であるというモデルは共にデータと極めて類似した適合を示す。従来の報告書は、特定の被爆時年齢及び性の者では、年齢別過剰相対的リスクは今回の追跡期間全体を通じて著しく一定していることを示している。本報の統計学解析では、被爆時年齢が35歳未満の被爆者は、通常の抽出変動を除けば、このパターンからの逸脱はないと認められた。被爆時年齢が35歳以上の被爆者については、過剰相対的リスクの増加傾向が若干認められるが、これは恐らく最小の潜伏期間に関連した効果によるものであるとの説明が可能であろう。被爆時年齢及び被爆後経過時間の効果の結果としての絶対的過剰リスクのモデル化について若干の考察を行う。これらの結果の解釈について、特に今回の追跡期間以降の動向の予測に関して述べる。

[§]全文の日本語訳は別に発行する。

*Oregon State 大学統計学部。 **デンマーク, Aarhus 大学理論統計学部。

Variations with Time and Age of the Excess Cancer Risk among A-bomb Survivors[§]

Donald A. Pierce, Ph.D.*; Michael Vaeth, Ph.D.**;
Dale L. Preston, Ph.D.

Department of Statistics

Summary

This report has two aims: 1) to describe and analyze the age/time patterns of excess cancer risk in the atomic bomb survivor cohort followed up by RERF, and 2) to describe statistical methods which are used in RERF's analyses of data on mortality and morbidity in the cohort. In contrast to previous analyses of the cohort cancer mortality data, substantial use is made of Japanese national cancer rates for the purpose of investigation of the age/time variations in excess risk. This analysis considers mortality from all cancers except leukemia as a group. Primary attention is given to description in terms of the age-specific excess relative risk, but the importance of appropriate descriptions of the absolute excess risk is also emphasized. When models for the excess risk allow variation with age and time, both constant relative and absolute excess risk models provide very similar fits to the data. Previous reports have indicated that for a given age-at-exposure and sex, the excess age-specific relative risk is remarkably constant throughout the current follow-up period. Statistical analysis here indicates that for those less than about 35 years of age at exposure there is no departure from this pattern, beyond ordinary sampling variation. For those over about 35 years of age at exposure, there is modest evidence of an increasing trend in the excess relative risk, which could be plausibly attributed to effects related to minimal latent period. Some brief consideration is given to modeling the absolute excess risk as the product of an age-at-exposure and time-since-exposure effect. Interpretation of these results, particularly in regard to projections beyond the current follow-up, is discussed.

Introduction

Perhaps the most important finding in the follow-up of the A-bomb survivors by RERF is that, aside from leukemia, the excess cancer rates have generally continued to increase until the present time. Temporal patterns of excess risk are

[§]Full Japanese text will be available separately.

*Department of Statistics, Oregon State University, Corvallis, Oregon

**Department of Theoretical Statistics, University of Aarhus, Aarhus, Denmark

discussed, to some extent, in recent Life Span Study (LSS) periodic reports,¹⁻³ but it is useful to have more specialized reports focusing on these issues. In recent years, substantial progress has been made at RERF and elsewhere in the statistical methods appropriate for these data. This report includes discussion and documentation of these methods.

This analysis considers mortality in the RERF LSS due to all cancers except leukemia, as a group. Mortality data are used in order to avoid dealing with problems related to incomplete follow-up of the cohort in the tumor registry incidence data. Analyzing total mortality for all cancers except leukemia is an approach with both strengths and limitations. It appears that variations in excess risk with age and time are broadly similar for many solid tumors. It will be seen that the strength of the data for estimating these patterns in detail is not great, even for this broad amalgamation and of course much less so for specific sites. Thus, it may be best to learn as much as possible about patterns general to solid tumors, and to use this information as a basis for further investigations of distinctions between cancer types. Variations of leukemia excess risks with time and age are different than for solid cancers.¹⁻³ Land⁴ and Tokunaga et al⁵ have discussed temporal patterns of breast cancer incidence; it is likely that hormonally related cancers do have somewhat different age patterns.

The increases in excess rates with time and attained age are remarkably similar to increases with age in the background rates in an unexposed population. This leads to useful description in terms of age-specific excess relative risks, which has been the focus of the last two periodic reports of the LSS.^{1,2} Many who follow the progress of this investigation are more accustomed to earlier descriptions in terms of excess cancer deaths per person-year-gray over the entire follow-up. Although description in terms of absolute as well as relative excess risks is important, average excess risks over the current follow-up are not an adequate summary for most purposes when the excess risks are changing with time. A primary goal of this report is to aid in the transition to recently developed and more appropriate methods for describing the excess risks.

More specifically, the primary focus in this report involves relative risk models because: 1) simple models for this fit the nonleukemia data very well, 2) such descriptions are receiving increasing emphasis both in RERF reports and more generally, and 3) projections beyond the current follow-up using relative risk models (including models with time-dependent relative risks) are the basis for many current risk estimates.^{6,7} It is emphasized, however, that the intention is not to argue in favor of "relative risk models" or "multiplicative models" as these terms are often used in the radiation effects literature. Excess relative risks are undoubtedly useful in describing these data, but critical points that should be kept clearly in mind include:

- 1) The fact that relative risks vary with sex and age-at-exposure, and that the relative risk is reasonably constant only in time-since-exposure (or age-at-risk) when these other factors are held fixed.

2) The need for a distinction between the use of constant relative risk models for describing the LSS data and their use in the projection of risk estimates beyond the current follow-up, or their direct application to other populations in which the background rates may be quite different from those in this cohort.

3) The importance of describing absolute excess risks in a way which explicitly accounts for changes in the excess cancer rates with time-since-exposure or attained age. When this is done, there is essentially no distinction between the "validity" of absolute or relative risk models since these are merely alternative ways of describing the data.

To clarify these points, some secondary attention will be given to the use of explicit models for absolute excess risk. The results indicate that useful and reasonably simple excess risk models can be developed for these data. However, further analyses of these types are needed.

In addition to the usual approach of analysis entirely within the cohort (internal comparisons), external comparisons to Japanese national cancer rates were used for the first time to investigate temporal patterns in the excess risks. National rates were used in a limited manner to provide information on the variation of background cancer rates with age and time. This is done by adjusting the national rates by city and sex to correspond closely to the cohort background levels.

Incorporating national rates had important advantages, including: 1) allowing more reliable inferences about detailed patterns of variation in relative risks for specific cancers where the number of cases is too small to allow reliable estimates of age-specific background rates, despite the relatively large size of this cohort; 2) providing for data analyses more in line with conventional statistical methods for cohort follow-up data lacking a large internal comparison group; and 3) making available simpler ways of describing and analyzing these data. External rates are especially useful when fitting models for absolute excess risks.

Materials and Methods

The first two subsections below describe the data set and its organization for these analyses. The last two subsections contain a general description of the statistical models and methods used in the analyses.

Data used

The present analyses are based on mortality from all cancers except leukemia, henceforth referred to as "nonleukemia," in the LSS between 1950 and 1985. The cohort was limited to those survivors who were in the city at the time of the bombing and for whom DS86 dose estimates⁸ were available at the time these analyses were done. This population, which includes 75,991 survivors, is identical to that used in recent reports by Preston and Pierce⁹ and Shimizu et al.¹ Further details are given in those reports. In the computation of person-years for the analyses here, cohort experience beyond age 90 has been ignored.

The estimated dose to the large intestine, henceforth called organ dose, is used as the representative for the dose to organs with substantial shielding by the body. With standard methods it is not possible to use organ-specific doses in analyses of a class of cancer since doses for those without cancer are essential but for these people there is no designated organ.

Even though, under the DS86 dosimetry, the neutron component in both cities is small, making it impractical to estimate an RBE directly from the cancer mortality data, it seems best to use some kind of low-LET dose equivalent. This is done by assigning a constant RBE of 10 for neutrons relative to γ rays. There is much uncertainty regarding this issue, particularly with respect to variation in the RBE with dose. However, this particular choice is unlikely to have a great effect on inferences of interest here, and seems better than using an implicit RBE of 1.0.

Further, in considering simple models for the excess relative risk, it is important to allow some time period for relative risk to approach a possibly stable value. In these analyses, a 10-year minimal latent period is assumed, during which cancer deaths are not attributed to radiation exposure.

These choices of organ dose, RBE, and latent period have been used in the most recent LSS report.¹ Two additional modifications are made, having little effect on inferences about temporal patterns of risk, but making the actual levels of excess risk estimates given here more generally useful. The first of these is that survivors with organ dose estimates greater than 3.25 Sv, corresponding roughly to 4 Gy kerma, have been omitted for most of the analysis. This is because there is a plateau in the dose response above this level,^{9,10} which may be inconsistent with the use of linear models for dose response. The second modification is that adjustments have been made to reduce the bias in risk estimates due to the imprecision of individual exposure estimates.¹¹⁻¹³ The methods for this are described by Pierce et al,¹³ while the specific adjustment used here is suggested at the conclusion of that paper. Further details are given in an appendix to that paper. The magnitude of the effects of these modifications are indicated in the Methods section.

Data reduction

The data are used in the form of a cross-classification of numbers of cancer deaths and person-years at risk, similar to but more detailed than that ordinarily used for RERF analyses. The factors defining the cross-classification used for this paper are: city (c); sex (s); 12 dose categories (d); and 5-year intervals of the three variables: age-at-exposure (e), time-since-exposure (t), and attained age (a). In addition to the number of cancer deaths and person-years at risk, other covariables are recorded for each cell of the table; namely, the cell means of organ dose equivalent, kerma, age-at-exposure, attained age, and the Japan national cancer rate corresponding to the values of (s , a , t) for the cells. The dose categories used are in terms of organ dose equivalent; the cut points in sievert are 0.005, 0.10, 0.25, 0.75, 1.25, 2.25, 3.25, 4.25.

The first four factors listed cross-classify the survivors, whereas the final two involve further cross-classification of the cohort experience over time and age. It is not possible to estimate fully the joint effects of the three age/time variables, since $a = e + t$, but it is useful in modeling to make explicit use of all three, e.g., a and t for the background rates, e and t for the excess rates. In the cross-tabulation, using 5-year intervals for any two of these would specify the third only to within 10-year intervals, and thus it is helpful to use a tabulation with 5-year intervals for each. Since cancer rates vary more rapidly with attained age than any other factor, it is important to include this as a factor, with reasonably narrow intervals.

The general aim should be to use the most detailed cross-tabulation which is consistent with computing resources and other practical considerations. After elimination of cells with no time at risk, arising largely because of the restriction $a = e + t$, the resulting table for these analyses has 7,980 cells. For reasons discussed below, the experience of individuals with doses in excess of 3.25 Sv was excluded from many of the analyses in this report.

That the person-year values associated with individual cells in this table are small is not a drawback, since the crude rates for individual cells will be "smoothed" in fitting models of interest. Estimates of parameters in dose-response models are not rendered imprecise by a detailed tabulation; indeed as the detail increases, the estimation of these parameters approaches that of analysis with ungrouped data. This is an ideal for which the statistical methodology is in principle well defined, but is impractical for analysis of large cohorts.

Construction of the summary tabulation involving cross-classification of cohort experience over time and age involves sophisticated calculations. It is useful to think of the experience of each survivor as tracing out a line (determined by age-at-exposure) in an "age-vs-time" diagram, passing through successive rectangular age/time cells. The time spent in each of these cells, the occurrence of cancer deaths, and the mean values of other covariables are accumulated over survivors, for each sex, city, and age-at-exposure group, to make the final tabulation. A flexible computer program for such purposes, called PYTAB,¹⁴ has been developed at RERF and plays an essential role in analyses of the type used here. PYTAB uses data on individuals to construct a cross-classification of cancer deaths, time-at-risk, and other covariables. The table is defined by commands which describe the cross-classification and summary variables to be computed for each cell.

Statistical models

Analysis of such a cross-tabulation begins with consideration of a true cancer rate $\rho(c,s,d,e,t,a)$ corresponding to each cell. In the following discussions the true cancer rate among the unexposed population (the background rate) will be written as $\rho(c,s,d = 0,t,a)$, where the dependence on age-at-exposure is omitted since it is not relevant for the background rates. The dependence of the background rates

on t allows for variations in age-specific cancer rates with calendar time. Crude estimates of these rates are given by the ratios

$$r(c,s,d,e,t,a) = C(c,s,d,e,t,a)/R(c,s,d,e,t,a),$$

where $C(c,s,d,e,t,a)$ is the number of cancer deaths and $R(c,s,d,e,t,a)$ is the person-years at risk. These crude rates are too variable to be of direct interest, since the person-years for the cells are very small, and the essence of the analysis is to "smooth" these crude rates based on a mathematical model for the true cancer rates, $\rho(c,s,d,e,t,a)$, involving parameters to be estimated. Methods for this are discussed in the following subsection.

In recent RERF analyses and in many other cohort studies, modeling of ρ often begins with consideration of the relative risks $\rho(c,s,d,e,t,a)/\rho(c,s,d=0,t,a)$. For the LSS cancer mortality data, with the omission of those survivors at doses greater than about 3.25 Sv, a remarkably good fit is obtained by taking this relative risk to be linear in dose (d), with a slope depending (possibly) on certain other of the factors $\{c,s,e,t,a\}$. Thus, a model setting the stage for further development is taken as

$$\rho(c,s,d,e,t,a)/\rho(c,s,d=0,t,a) = 1 + \beta_{c,s,e,t,a}d, \quad (1)$$

where $\beta_{c,s,e,t,a}$ denotes a set of slopes which may depend jointly on the subscripts. For the purposes of this report, the set of slopes in (1) provides a virtually complete description of the excess risks. Aside from the grouping of the data, the only "modeling" involves the linearity in dose. Expression in terms of relative risk involves no restriction, since the slopes for the absolute excess risk are simply the products of $\rho(c,s,d=0,t,a)$ and $\beta_{c,s,e,t,a}$.

Although linear dose-response models are used, it is not intended to imply that linear extrapolation to estimate risks at low doses is necessarily appropriate. Linear models, over the dose range used here, fit the data very well. However, models with a certain degree of nonlinearity also fit well, since the low-dose risks are not well estimated (in regard to relative error). When studying variations in time and age, some simplification of the dose response must be made, and using linear risk coefficients seems quite adequate. When final values of these are used for other purposes, more attention should be paid to possible nonlinearities in dose, e.g., by applying a low-dose correction factor. These issues are discussed further in Pierce and Vaeth.¹⁰

As indicated by Preston and Pierce,⁹ the slopes $\beta_{c,s,e,t,a}$ in (1) depend significantly on sex and age-at-exposure, but they do not depend to a statistically significant extent on city. An important question, which is a major point of this paper, is the extent to which they depend on time or age-at-risk. The investigation of this issue begins with a search for temporal trends within each of

a few intervals of age-at-exposure. If these analyses indicate trends in the same direction, then it is important to strengthen the inference by considering a trend common to these groups. Since $a = e + t$, then, when e is fixed, t and a are equivalent, and it is sufficient to consider the dependence of excess risk on either of these. In the models and tables here, the risks are arbitrarily expressed in terms of t . When e is fixed only within an interval, there is a slight distinction between a and t which is ignored here. Throughout this paper, relative risks will be referred to as "age-specific" rather than "time-specific," where "age" refers to attained age and not age-at-exposure.

For the reasons noted above, the analyses in this report consider a simplified form of (1) in which the slopes depend only on $\{s, e, t\}$. In addition, since there is no evidence against the simplifying assumption that the ratio of slopes for males and females is the same for each $\{e, t\}$, the primary model used herein can be written

$$\rho(c, s, d, e, t, a) = \rho(c, s, d = 0, t, a)[1 + \alpha_s \beta_{e, t} d] \quad (2)$$

A primary concern is the dependence of $\beta_{e, t}$ on t , with particular interest in the simpler model in which this dependence is omitted. To obtain an informative summary corresponding to model (2), the parameters $\beta_{e, t}$ will not be taken to vary with 5-year intervals, but rather with a 3×3 cross-classification provided by three intervals of each of e and t . Subject to this grouping, the parameters $\beta_{e, t}$, along with α_s , provide a quite complete description of the patterns of risk in age and time, without imposition of strong modeling assumptions. The parameter estimates represent excess relative risk per unit dose, but the choice of relative rather than absolute excess risks for a model of this generality remains largely just a matter of representation rather than a modeling assumption. The primary modeling involved in (2) is to omit from the relative risk city effects and interactions of sex with age/time effects (on a multiplicative scale), and to describe risks linearly in dose.

Some secondary attention will be given to models involving explicit representation of the absolute excess risk, of the form

$$\rho(c, s, d, e, t, a) = \rho(c, s, d = 0, t, a) + \alpha_s \beta_{e, t} d \quad (3)$$

This model, like (2), is quite general because it allows for dependence of the excess risk on t . However, whereas in (2) there is substantial interest in models without this dependence, model (3) does not fit the data without allowing the excess risk to increase with t . There are some possible simplifications of (3) which are of interest; one that is explored here is to simplify $\beta_{e, t}$ to be the product of a function of e and a function of t . It should be emphasized that, because β may vary with time, model (3) is more general than the "absolute risk models" described in much of the radiation effects literature where it is assumed that the absolute excess risk is constant in time. When allowing for temporal variation in the excess risk there

are no substantial differences between models of the forms (2) and (3). Rather, the distinctions involve issues such as parsimony and biological interpretation.

Statistical methods

The procedures involved in fitting models such as (2) or (3) can be thought of most simply in terms of standard least-squares procedures applied to smooth the crude cancer rates $r(c,s,d,e,t,a)$ defined above. The parameter estimates are chosen to minimize the sum, over the cells of the cross-tabulation, of the squared deviations $(r - \rho)^2$, weighted by the reciprocal of the sampling variation ρ/R . Iterative calculations are required, since the weights depend on the parameters.

This iterative weighted-least-squares procedure is equivalent to fitting the data by maximum likelihood, under a model in which the number of cancer deaths in each cell is taken as a Poisson random variable, with expected values given by the product of the person-years at risk and the cancer rate ρ specified by the model to be fitted. This is a standard approach, referred to as Poisson regression. The maximum likelihood interpretation provides a stronger basis for the method than does the weighted least squares. In particular for a detailed cross-tabulation, the numbers representing cancer deaths in each cell will be small numbers, often zero, and no special allowance for this is required. Discussion of these methods is given in many places: e.g., Holford,¹⁵ Breslow,¹⁶ and Breslow and Day.¹⁷ The recent review by Clayton¹⁸ is particularly relevant. These methods correspond to maximum likelihood estimation under a survival data model, in which the rates are taken to be piecewise constant in age/time within the cells of the cross-tabulation.

In the modeling carried out for this paper, the background rate parameters $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ are treated in two different ways, corresponding to the internal and external comparisons. For analyses making comparisons only internal to the cohort, the values of $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ are taken as free "stratum parameters," estimated from the cohort data. All RERF reports since that of the 1950-74 follow-up have relied entirely on internal analyses. For analyses using (external) Japanese national cancer rates, the values of $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ are taken as the national rates, adjusted by city and sex to conform to that part of the cohort exposed to an organ dose less than 0.10 Sv. Some earlier RERF/ABCC reports¹⁹ use external rates without this adjustment. Unlike the earlier analyses, the intention here was to use only the patterns of variation of national rates with age and time, explicitly adjusting for sex-specific regional variations in the background rates.

More precisely, the adjustments are computed by fitting a model of the form

$$\rho(c,s,d = 0,t,a) = \gamma_{c,s}\rho_0(s,t,a)$$

to the subcohort with doses less than 0.10 Sv. In this model the final term represents the national cancer rates (taken from publications of the Ministry of Health and Welfare²⁰⁻²²) by sex, calendar year, and five-year age intervals for each calendar year in the follow-up period. This provides four parameters, $\gamma_{c,s}$, which are taken as fixed at these values for adjusting the national rates in the analysis of the entire cohort data. The $\gamma_{c,s}$ parameters can be viewed as city- and sex-specific standardized mortality ratios. An alternative approach to this analysis is to substitute the expression for ρ into a model such as (2), and to estimate all of the parameters jointly using data from the entire cohort. While joint estimation has the advantage of allowing for imprecision in the estimation of $\gamma_{c,s}$, the unexposed portion of the LSS cohort is large enough that this has virtually no effect on estimates or standard errors of the dose-response parameters of interest. One drawback to joint estimation is the dependence of the adjustments on the form of the dose-response model, particularly linearity in dose. This dependence precludes some simplifications in analysis which result from treating the adjustments as fixed.

As noted above, national rates have been used to strengthen inferences about detailed age/time patterns in excess relative and absolute risk. It is known that for more general inferences, such as those arising in model (2), if $\beta_{e,t}$ is not taken to depend on t , the use of adjusted national rates will have little effect. Discussion of this is given by Breslow.¹⁶ It is clear, however, that there is some level of inferential detail, depending largely on the size of the unexposed group, at which the use of external rates becomes important. One aim of this work has been to explore this issue through the use of highly parallel analyses based upon internal and external comparisons.

AMFIT, an interactive computer program developed for RERF,²³ was used in fitting models to these data as summarized in the cross-tabulations described above. The program allows for a general class of models for either the relative or absolute excess risk, providing for convenient specification of forms such as (2) and (3) or the variations on them described below. Model specification and computations are organized so that for internal analyses the use of several hundred stratum parameters $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ presents no difficulty. A simple change in the model specification replaces these parameters by external background rates, providing for a unified approach to comparing the two methods of analysis. The interactive nature of this program together with the simple means of specifying models in a general class is important in explorations of suitable models for these data. For example, a simple change in specification allows the term $\beta_{e,t}$ in (2) to be replaced by one not depending on t ; or by one which is linear or log-linear in t or some transformation of t .

Finally, some comments are offered about statistical methods for comparison of the adequacy of models and about assessments of the precision of parameter estimates. A primary need is exemplified by the comparison of model (2) and a simplification of it in which $\beta_{e,t}$ does not depend on t . The most useful method for

comparisons of this type, where one model is a direct simplification of the other, is the likelihood ratio test; see, for example, Breslow and Day.²⁴ In order to make this comparison, both models are fitted and a chi-squared likelihood ratio statistic is computed to measure the difference in goodness-of-fit. This statistic is such that if the simpler model were true, it would have a chi-squared distribution with degrees-of-freedom (df) given by the difference in the numbers of parameters in the two models. Although this is a primary statistical tool in considerations of suitable models for these data, it does not extend to comparisons where one model is not a direct simplification of the other. This arises, for example, in comparing adequacy of models in terms of relative and absolute excess risks.

Although comparison of parameter estimates is often not the best way to draw inferences about suitable models, it is important to have some kind of routine assessment of the precision of parameter estimates. Many of the parameters are inherently non-negative and have standard errors which are a substantial fraction of the value of the estimate. In such cases, it is usually better to consider estimates and standard errors on a log scale, and then reinterpret these on the original scale. That is, writing *SE* for standard error on the log scale and *GSE* for the antilog of this statistic, it will often be the case that the intervals based upon $\log(\text{estimate}) \pm SE$ provide useful descriptions of the uncertainty which transforms back to an interval of the form: $(\text{estimate}/GSE, \text{estimate} \times GSE)$. Because of its relationship to the geometric mean, the factor *GSE* will be referred to as the "geometric standard error." Note that a 95% confidence interval of the form $\log(\text{estimate}) \pm 1.96 SE$ transforms in this way to: $(\text{estimate}/GSE^{1.96}, \text{estimate} \times GSE^{1.96})$.

Results

Table 1 presents the observed numbers of nonleukemia deaths together with estimates of the excess numbers due to radiation exposure based upon internal and external comparisons. These are given for cohort members in three dose categories and age-at-exposure groups, and for four intervals of the follow-up period. Since the age categories in this table are quite wide, and the data are not stratified by sex, these results should not be used to compute risk estimates or to carry out detailed analysis of age/time patterns in the excess risk. Rather the numbers presented in Table 1 are intended to provide some perspective on the strength of the data and to contrast results obtained with and without use of external rates. This table also provides some indication of information lost by restricting subsequent analysis to those cohort members with organ dose estimates under 3.25 Sv.

The estimated number of excess deaths is computed as the difference between the number of deaths observed and an estimate of the number expected in the absence of exposure to radiation. For the estimates from the internal analysis, model (2) of the previous section was fitted to the entire cohort data. The resulting background stratum parameter estimates $\rho(c,s,d = 0,a,t)$ were multiplied by the person-years at risk for each cell of the cross-tabulation to provide an estimate

Table 1. Observed numbers of cancer deaths and estimated excess numbers computed by two methods

Age-at-exposure	Organ dose (Sv)	1950-55	1956-65	1966-75	1976-85
0-19	<0.1	2	18	86	237
		-2	-10	0	15
		-1	-3	-2	-3
	0.1-1.25	0	4	27	65
		-1	-2	7	15
		-1	-1	7	11
	1.25-3.25	1	3	9	16
		1	2	7	10
		1	3	7	9
	>3.25	0	0	3	0
		0	0	3	-1
		0	0	3	-1
20-34	<0.1	29	98	197	385
		4	-8	-25	-18
		0	4	-21	0
	0.1-1.25	3	24	72	118
		-3	-1	19	23
		-4	-1	21	29
	1.25-3.25	1	8	6	17
		0	6	1	8
		1	6	1	8
	>3.25	0	0	1	6
		0	0	0	5
		0	0	0	5
≥ 35	<0.1	377	967	1042	867
		-42	8	39	39
		-12	8	29	28
	0.1-1.25	109	254	281	248
		7	11	23	30
		13	5	23	30
	1.25-3.25	8	29	27	25
		1	11	9	12
		1	11	10	12
	>3.25	2	3	6	7
		1	0	3	5
		1	0	3	5

Note: For each age-at-exposure, dose, and time period, the top number is the observed number of deaths, and the two underneath are estimates of the excess number, obtained by using external rates and by not using external rates, respectively.

of the background number within each cell. These expected values were then summed over the appropriate cells to obtain the entries in Table 1. For the external analysis, the values of $\rho(c,s,d = 0,a,t)$ were taken as the corresponding sex-, age-, and calendar time-specific national rates adjusted by sex and city to the cohort levels as described above. This adjustment, which is used for all the analyses of the paper, consists of multiplying the national rates by the factors: Nagasaki, females 1.099, males 0.971; Hiroshima, females 1.060, males 1.152.

There is remarkably good agreement between the expected numbers computed using internal and external comparisons. In the few cells where there are substantial differences, it may be that the numbers based on external rates are more reliable. There should be some concern about use of only the cohort to estimate background rates at this level of detail. Additional analyses not reported here have shown that there are no apparent systematic differences in the age/time patterns of risk, after adjustment by city and sex, between the unexposed part of the cohort and the national rates.

Perhaps the most important perspective to be gained from Table 1 is that there are not, for the purposes here, a large number of excess cancer deaths. Although there are enough to show a clearly significant dose response, and that the absolute excess risk is generally increasing with time, the numbers are not large enough for precise estimation of variations in the excess risk with time and age.

The primary quantitative results of this paper are summarized in Table 2, which presents, for each age-at-exposure group, estimates from both the internal and external analyses of the coefficients in model (2), given again here:

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d = 0,t,a)[1 + \alpha_s \beta_{e,t}d] \quad . \quad (2)$$

The values in the table are estimates of the excess relative risks per unit dose, $\beta_{e,t}$, for each of three age-at-exposure groups and for three 10-year periods from 1955-85. Also given are the parameter estimates for model (4), similar to (2) but where β is not allowed to vary with time (t):

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d = 0,t,a)[1 + \alpha_s \beta_e d] \quad . \quad (4)$$

The estimates are arbitrarily expressed in terms of excess relative risks for males; the estimated multiplicative factor used to compute the female risks is also given. Geometric standard errors are given in parentheses. These indicate substantial sampling error in risk estimates at this level of detail. For example, for the 1966-75 time period, the 95% confidence interval for the excess relative risk among male survivors who were under 20 at the time of exposure is (0.26,3.27) where the lower bound is computed as $0.93/(1.6)^{1.96}$ and the upper bound is $0.93 \times (1.6)^{1.96}$. Note that although this inference is for the male rate, it is based on the data for both sexes through the modeling assumption.

The estimates for model (2) provide a fairly complete summary of the patterns of risk in age and time. The primary modeling assumptions involve the constant sex ratio in the excess relative risk and linearity in dose. Different intervals could of course be used for age-at-exposure and time; however, standard errors are large even for this grouping, so parameter estimates for a finer grouping would be of little, if any, use. Description without such grouping involves different modeling assumptions, e.g., linear or log-linear variations in time or age-at-exposure.

Table 2. Excess relative risks per sievert by categories of age-at-exposure and follow-up time

a) Internal analysis					
Age-at-exposure	1956–65	1966–75	1976–85	χ^2	P-value
0–19	0.94 (2.4)	0.93 (1.6) 0.74 (1.4)	0.69 (1.5)	0.46	0.79
20–34	0.64 (1.8)	0.44 (1.7) 0.49 (1.4)	0.52 (1.5)	0.12	0.94
≥ 35	0.14 (2.0)	0.22 (1.6) 0.23 (1.4)	0.38 (1.5)	2.88	0.24
Sex effect:		unconstrained model constant RR model		1.77 (1.4) 1.90 (1.4)	
a) External analysis					
Age-at-exposure	1956–65	1966–75	1976–85	χ^2	P-value
0–19	0.51 (2.7)	0.94 (1.5) 0.77 (1.3)	0.77 (1.4)	0.57	0.75
20–34	0.50 (1.8)	0.35 (1.7) 0.40 (1.4)	0.41 (1.5)	0.28	0.87
≥ 35	0.15 (1.8)	0.22 (1.5) 0.24 (1.3)	0.37 (1.4)	3.09	0.21
Sex effect:		unconstrained model constant RR model		1.84 (1.3) 1.89 (1.3)	

Note: For each age-at-exposure, the entries in the first row are the excess relative risks for the unconstrained model (2), and that in the second row is for model (3) where the relative risk is taken as constant in time. These are given as risks for males, with a factor to be applied to these to obtain risks for females. Geometric standard errors are given in parentheses. The chi-squared statistics and associated P-values pertain to the statistical significance of variations in excess relative risk with time.

Expression in terms of relative risks is mainly a choice of representation. A similar summary in terms of time-dependent absolute excess risks is given below.

Likelihood ratio chi-squared goodness-of-fit statistics comparing models (4) and (2) are given on the righthand side of Table 2. These statistics, which are two degree-of-freedom (df) tests for the equality of the parameters for the three time intervals against the general alternative of unequal risks, were computed within each age-at-exposure group since the interest is less on general trends than on those specific to these groups. In testing for systematic trends it is also useful, as discussed later, to formulate models with a single parameter representing the trend, providing for more sensitive single df tests. Alternative analyses are described in the Discussion section. None of the tests in Table 2 indicates a statistically significant lack of fit; on the contrary, what is remarkable is that, at least for the two younger age-at-exposure groups, they indicate such extremely good fits to the model (4).

Trends in the excess relative risk for the 0-19 age-at-exposure group are extremely important since this group has been followed up for a relatively small part of their lifetime and projections of their future risk are particularly critical. The estimates in Table 2 suggest that the excess relative risk for this group may be decreasing with time. This possibility has been discussed by Shimizu et al.¹ Indeed, because a small number of early cancer deaths among exposed survivors would result in large risks relative to the extremely small background cancer rates in young people, the hypothesis of decreases in the relative risk with time seems quite plausible for the youngest survivors. In spite of the plausibility of this effect and changes in the point estimates, the likelihood ratio test reveals that there is simply no statistical evidence in support of a trend. In the external analysis for this age group, the P-value for the two df chi-squared statistic is 0.75. This means that there would be a 75% chance of observing as much variation among the time-period-specific estimates as is seen here even if the true relative risks were identical over the three periods. The results for the internal analysis provide even less evidence in support of variation of the risks with time.

For the 20-34 age-at-exposure group, neither the point estimates nor the trend tests ($P > 0.5$) suggest any systematic change in the excess relative risk over the current follow-up.

For the ≥ 35 age-at-exposure group, there is a suggestion that the excess relative risks may be increasing with time. As indicated below, this trend becomes marginally significant when the highest dose groups are included. Interpretation of this result is complicated by an important aspect of relative risk modeling, of concern primarily for those who were older at exposure. Even under an assumption that the excess relative risk is quite stable in age or time-since-exposure, it must be zero during a minimal latent period and then increase smoothly over some period of time before reaching its eventual constant value. For the ≥ 35 group, the background cancer rate was substantial in the early part of the follow-up, and thus this consideration is important. The use of a 10-year latent period was intended to alleviate this difficulty, but this is quite arbitrary and the relative risk may still be reduced in the early time periods due to latency effects. Whether this should be done depends, to some extent, on the purposes for which the resulting estimate will be used. For younger groups, inadequate modeling of relative risks early in the follow-up is much less critical, since the product of the background rate and the relative risk is very small.

The next issue concerns the strength of evidence that the relative risk does indeed depend upon age-at-exposure. For this purpose, model (4) is compared to the model

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a)[1 + \alpha_s \beta d] \quad , \quad (5)$$

in which the excess relative risk per unit dose is allowed to depend only upon sex. With either the internal or external analysis the P-value is less than 0.005

for the likelihood ratio chi-squared tests comparing models (4) and (5); the chi-squared likelihood ratio statistics with 2 df are 11.63 and 13.35, respectively. Care should be taken, however, not to over-interpret this result, since primary interest in considering age-constant relative risk models is usually in the later part of life, when the background risks are substantial. Even though there is no significant decreasing trend with time for the youngest group, their large relative risk during a period of very small background rates contributes substantially to the significance tests for an age-at-exposure effect. Further discussion of this, and also of the fact that parameter estimates for model (5) can be quite misleading, is given in the following section.

The estimates in Table 2 have been computed by omitting part of the cohort with very high exposures, and making adjustments to reduce biases due to random errors in exposure estimates. Only the restriction of the dose range has an appreciable effect on inferences about the temporal patterns of risk. For the external analysis, the three likelihood ratio chi-squared values given at the right side of Table 2 become 1.79, 0.75, and 5.05, respectively, when the entire dose range is used (truncating exposures at 6 Gy kerma as usual). As in the restricted analysis, there is no suggestion of significant time trends for the youngest age groups. The P-value for the oldest age group is 0.08 with the parameter estimates suggesting an increase in the relative risk with time. The changes in the chi-squared statistics for the internal analysis are similar. Although results based upon the unrestricted analysis may be more indicative of the evidence for variation in relative risk than the restricted analyses summarized in Table 2, it was felt that, in view of the plateau in the dose response, the linear risk estimates from the restricted model provide a better description of risk.

Table 3 presents parameter estimates in the constant relative risk model (4) with and without each of these modifications. These are given only for the internal analysis, since the primary point of using external rates is for risk estimation in more detail. The estimates in the first column are those given in Table 2. Both the restriction of the dose range and the adjustment of doses result in some increase of relative risk estimates, as should be expected. It is noteworthy that the adjustment for bias due to random errors in exposure estimates is not great, even though the statistical model used allows for errors that are quite substantial.

Finally, a brief description will be given from a similar viewpoint in terms of absolute excess risks. Table 4 gives estimates of absolute excess risk per sievert for the six categories of age-at-exposure and follow-up time; more precisely these are the slope estimates $\beta_{e,t}$ in the model (3) introduced earlier,

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d = 0,t,a) + \alpha_s \beta_{e,t} d \quad (3)$$

Only the external analysis has been used for this model. The ease with which one can fit models for absolute excess risks is one of the major features of the use of external rates. For the internal analysis, with the large number of background

stratum parameters used here for the relative risk analysis, it is not feasible to fit models of the form (3).

Table 3. Effects on risk estimates of cohort restriction and adjustment of doses; age-constant relative risk model

Age-at-exposure	0-3.25 Sv adjusted	0-3.25 Sv unadjusted	0-6 Gy kerma adjusted	0-6 Gy kerma unadjusted
0-19	0.74	0.67	0.58	0.49
20-34	0.49	0.43	0.42	0.35
≥ 35	0.22	0.21	0.21	0.18
Sex	1.90	1.96	2.15	2.29

Note: For each cohort restriction are shown the excess relative risks for the three age-at-exposure groups based on an internal analysis of the age-constant relative risk model (3). "Adjusted" and "unadjusted" refer to whether the doses were adjusted using the methods of Pierce et al¹³ to correct for dosimetry errors. The risks are given as risk for males, with a factor to be applied to these to obtain the corresponding risks for females.

Table 4. Absolute excess risk per 10³ person-year-sievert by categories of age-at-exposure and follow-up time.

Age-at-exposure	1956-65	1966-75	1976-85
0-19	0.83 (2.4)	3.1 (1.6)	7.3 (1.5)
0-34	4.9 (1.8)	7.9 (1.7)	16 (1.6)
≥ 35	3.5 (2.9)	14 (1.7)	35 (1.5)
Sex effect: 1.56 (1.4)			

Note: For each age-at-exposure and time period are given the estimated absolute excess risks based on model (5). These are given as risks for males, with a factor to be applied to these to obtain the corresponding risks for females. Geometric standard errors are given in parentheses.

It is emphasized that whether model (2) or (3) is "correct" is not a primary issue. Although the two models differ somewhat in fine detail, neither imposes much structure on the data, and it is best to think of them largely as just two different representations of the patterns of excess risk with age and time. There is some difference in the quality of fit for the specific intervals of e and t used in Tables 2 and 4, with model (2) fitting better than model (3). However, with narrower time intervals and some smoothing of the parameter estimates by representing them as functions of time, there are models similar to (2) and (3) which fit the data equally well.

Both absolute and relative risk summaries are useful, each having its particular strengths. A primary advantage of the representation in terms of relative risks is that the simpler constant relative risk model (4) fits the data

essentially as well as model (2), providing important simplicity in summarization. If simplifications of model (3) are to be sought, then one must look in a different direction. An interesting possibility is to consider representation in terms of multiplicative "main effects" of time and age-at-exposure, i.e., a model of form

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a) + \alpha_s \beta_e \gamma_t d \quad (6)$$

There is no statistically significant evidence against model (6) in favor of the more general model (3). The chi-squared likelihood ratio statistic for comparison of these two models is 1.5 on 3 df. The parameter estimates for model (6) are:

γ_t :	0.71	1.94	4.38
β_e :	1.61	4.31	7.79
α_s :	1.00	1.48	

The γ_t parameters indicate, more clearly than the risk estimates in Table 4, how the absolute excess risk increases with time-since-exposure. Analyses such as this are essential in descriptions of the absolute excess risk. Further discussion of the interpretation of this model is given below.

Discussion

The methods described above for fitting relative risk models using internal analysis are those used by RERF for recent reports on the LSS. The primary modification for the present work is the use of a more detailed cross-tabulation of cases and person-years. In most LSS reports, constant relative risk models of form (4) are used extensively. It is important for those with serious interest in the details of the LSS data to understand these methods. They are based on substantial recent developments in the analysis of epidemiological cohort data (see, e.g., Breslow,¹⁶ Breslow and Day¹⁷) and are improvements on those used in earlier LSS reports^{1,2} and the BEIR III report.²⁵ These methods provide not only for the most appropriate fitting of the relatively simple constant relative risk models, but also for systematic investigation of trends in the excess relative risk and for fitting of explicit models for the excess absolute risk.

The specific approach to analysis here involves a rather arbitrary choice of three age-at-exposure groups and three intervals of follow-up, but this was felt to provide a useful view of the variations in excess risk with age and time. Extension of the same approach to finer groupings is unlikely to be productive without additional modeling, since excess cancer rates in this 3×3 table are estimated with large uncertainty. The introduction of continuous functions of age-at-exposure and time allows for analysis without such grouping.

Although modeling in terms of continuous functions is helpful for some purposes, and can easily be carried out within the same statistical approach, it would be unlikely to affect substantially the conclusions drawn here. The authors have, e.g., carried out analyses using 5-year time intervals and replacing

the parameters $\beta_{e,t}$ in model (2) by various smooth functions of t , keeping the same e -groupings. The chi-squared likelihood ratio statistics given at the right side of Table 2 do not change substantially, although the relevant degrees-of-freedom can be reduced from 2 to 1. While these results may strengthen the case for an increasing trend in the excess relative risk for the ≥ 35 group, they do not otherwise modify the conclusions drawn from the earlier analyses. Although smoother modeling might appear to be quite advantageous, there is also some risk that routine fitting of somewhat arbitrary mathematical forms of dependence on e and t will lead to misleading results, especially when these are used for projections in time.

In considering results from more detailed modeling, including finer grouping of age-at-exposure, it should be kept in mind that the chi-squared approximation for the likelihood ratio statistic can be misleading if the value of the statistic depends heavily on subsets of the data in which there are one or more cancer deaths but very small ($\ll 1$) expected numbers. For example, this could be a difficulty in the finding of a significantly decreasing trend in the relative risk for those exposed before 10 years of age reported in Table 6 of Shimizu et al.¹ Generally, it is important to understand that the strength of evidence in these data regarding detailed patterns of excess risk is limited and that care must be taken to avoid over-interpretation.

The analysis pertinent to Table 2 indicates that for the two youngest age-at-exposure groups departures from the age-constant (or time-constant) relative risk model (4) are within the range of expected sampling variation. The only evidence of departure from this model pertains to a possible increasing trend with time for the oldest age-at-exposure group. This is not statistically significant in the analysis given in Table 2, but the significance increases when the higher dose range is included, and the trend would be formally significant in various models which represent it with a single parameter, rather than the two additional parameters used in model (2). Discussion of the plausibility of this trend was given earlier, and even though the evidence is weak this possibility should be taken seriously. In a related vein, but for quite different reasons discussed earlier, a decreasing trend in the relative risk for the youngest group is also plausible. Thus, while it appears that the data thus far are too limited to provide any support for this hypothesis, the possibility should nevertheless be taken seriously.

Economy of description in terms of excess relative risks is important. Care should be taken, however, not to overemphasize the importance of constant relative risk models. Such summaries should be thought of as average relative risks over the follow-up, and any stronger conclusion that constant relative risk models are literally "true" should be approached with substantial skepticism. The decrease of these average excess relative risks with age-at-exposure is an important part of the summary, but the interpretation of this is not very clear. The large excess relative risk for those exposed as children should be interpreted in view of the fact that it is largely due to a small number of excess deaths in the

part of lifetime when the background risk is very small. Also, the average relative risk for those exposed as adults is increased somewhat by allowing for a latent period in excess of 10 years, which may be required for the relative risk to reach a reasonably stable level. In view of these two issues, it is worthwhile to note that the data are likely to be consistent with models for which the excess relative risk for attained ages between 50–75 years depends much less on age-at-exposure than the averages in Table 2.

In this connection it is noted that models such as (5) that contain no parameters for age-at-exposure effects can be misleading if the aim is to estimate the excess relative risk averaged over age-at-exposure. If, as is generally the case in this cohort, the distribution of person-years across dose categories is the same for the different age-at-exposure categories, then the estimate produced in such a model can be viewed as a weighted average with weights proportional to the expected number of cancer deaths in the age-at-exposure groups. Because there are far more cancer deaths among those who are older at exposure the implicit weighting places much more emphasis on these groups. Combining estimators with weights proportional to their precision is an important statistical tool, but primarily only when the estimators are estimating the same quantity. In the context of this problem, it is more appropriate to compute age-at-exposure-specific estimates, and then, if an average is desired, to weight these explicitly in accord with the intended use of the average.

Summaries of the data in terms of absolute excess risks are also important. These are inherently more complex than those in terms of relative risks, since describing increases with time (or age) is an essential aspect. Because of the small numbers of excess deaths in age/time categories, details regarding this increase cannot be reliably estimated and great care must be taken if this is to be represented by some simple mathematical formula, e.g., one in which the logarithm of the excess risk increases linearly with time. This is not really a limitation of descriptions in terms of absolute excess risks; trends in excess relative risk are not estimated any better.

Although more extensive analyses would be useful, the results of Table 4 and the further results given for model (6) warrant discussion. An interpretation of the parameter estimates for model (6) is that, over the follow-up so far, absolute excess risks within each age-at-exposure group have increased with time at the same rate, increasing by a factor of about 2.5 each 10 years (the mean, or geometric mean, of the two ratios 1.94/0.71 and 4.38/1.94). A similar factor is given by using more time intervals and by modeling the log excess risk as linear in time. Those exposed at older ages exhibit a greater excess risk at a given *time since exposure* than those exposed as children. However, if the current time trends continued, those exposed as children would, in 20 years, say, have excess rates greater than those in the other groups had *at the same age*. This model provides a rather crude but transparent description of the absolute excess risk. Although detailed consideration of absolute risk models is beyond the scope of

this paper, it is noted that there are a surprising variety of models which fit the data as well as the constant relative risk model. Such models can be obtained by allowing the logarithm of the absolute excess risk to vary linearly in subsets of the variables time (or log time), age (or log age), and age-at-exposure.

It is interesting to consider briefly comparisons of projected excess lifetime risks under extrapolation from the absolute excess risk model (6) and the age-constant relative risk model (4). Life table calculations have been made using the 1984 Japanese male national rates for cancer and for mortality to all causes. The results represent rather formal calculations, ignoring several important issues in estimation of lifetime risks, and are intended only to give some insight into the comparison of modeling approaches. In particular, calculations were made for a dose of 0.01 Sv assuming a linear dose response, without regard to issues involved in extrapolation to low doses. A dose of 1 Sv was not used for these calculations since lifetime risks, being bounded above by one, are not linear in the risk coefficients or dose. Vaeth and Pierce²⁶ present a detailed discussion of issues involved in the computations of lifetime risks.

For the constant relative risk model (4) the absolute excess risks for the life table calculation are taken as the products of the estimated excess relative risks and the age-specific national cancer rates, after a 10-year latent period of no excess risk. Three selected ages at exposure were used, and the corresponding parameter estimates from Table 2, using both the internal and external estimates. For the absolute excess risk model (6), the excess risks for the life table calculation were taken as zero for the first 10 years, constant within each of the next three 10-year periods at the parameter estimates given for model (6). In each subsequent 5-year interval, the excess was computed as the square root of 2.5 times the excess rate in the previous interval. This factor was based upon the factor of 2.5 estimated above for 10-year intervals. The results, in units of excess deaths per 10000 males per 0.01 Sv, are:

Age-at-exposure in years	Model (3), internal	Model (3), external	Model (6), external
10	14.4	15.0	14.4
25	9.5	7.8	10.0
45	4.3	4.4	3.3

It is important to consider effects of departures from these models. This is most easily done in terms of model (4). Suppose that for those of age 25 at the time of exposure the excess relative risk was equal to the internally estimated value 0.49/Sv from age 35 to 65, the end of the current follow-up, and then declined linearly, reaching one-half of that value by age 85. Life table calculations for this model show that the excess number of deaths, 9.5 above, would be reduced to 7.4. For a sharper linear decrease after age 65, reaching zero excess risk by age 85, the resulting number of excess deaths would be 5.3.

Projections using models (4) and (6) are similar. In many publications such as BEIR III²⁵ and the recent UNSCEAR⁷ reports, projections based on the relative risk and absolute risk models differ by much more, but in these the absolute risk model is taken to mean that the absolute excess risk is constant in time. In some recent reports, e.g., BEIR V,⁶ time-dependent excess risk models similar to (6) have been used for lifetime risk projections. Although the form of model (6) used here is generally too crude for serious use, the model has virtues of transparency. This is important since models which are mathematically complicated are less useful as descriptions of the data, and are more likely to lead to unreliable results when used for extrapolation beyond the range of the data. However, the results here do illustrate that relative and excess risk models lead to similar projections provided the models are reasonably formulated and fit the data.

As noted above, most absolute risk projections are based upon models in which the excess risk is assumed to be constant in time-since-exposure after a suitable latent period. Those presenting these results understand that such models do not fit the LSS data. Continued use of such projections seems largely to be an attempt to provide a rough lower bound on lifetime risks, needed because of uncertainties in constant relative risk projections. This is not a very good way to evaluate these uncertainties. A better way might be, as indicated above, projections based on models in which the relative risk is allowed to decrease in various reasonable ways from the end of the current follow up. Another approach is to make use of uncertainties in parameter estimates pertaining to temporal patterns in the risk. Supplementing the use of constant relative risk models with consideration of absolute risk models, such as (6), does not, in itself, provide an assessment of uncertainties in projections; it would be necessary to consider at least the precision with which the parameters are estimated.

The uncertainties in the use of such models as (4) and (6) for computing lifetime risks should be described within age-at-exposure groups. Those who were older than about 25–30 years of age at exposure have now been followed for a very large part of their lives, and there is little projection involved in estimating their lifetime risks. For those exposed as children, on the other hand, very little direct information is available for projections into the stage of life when background rates are substantial. Projections for this group may involve considerations of prudence as much as of scientific inference.

The use of Japanese national cancer rates, after adjustment to cohort levels by sex and city, did not have a great effect on the inferences about detailed patterns of excess risk. That this is so is not particularly surprising in view of the size of this cohort and the results of Breslow et al.²⁷ Nevertheless, continued consideration of this type of analysis seems important. In the first place, in spite of the similarity of the two analyses (including standard errors and significance tests), the authors feel much more secure in the conclusions drawn than had they been based purely on internal analyses. Although the unexposed (and low-dose) comparison group in the cohort is large, it seems likely that analysis at the level

of detail here may be pressing the limits of information available from this group. Use of external rates may be particularly helpful in analysis of the much more limited data on specific cancer sites.

In many situations, simpler methods of data description and analysis emerge when one can take the background rates as essentially known, in the detail of 5-year intervals of age and time. For example, there is not a simple and reliable method for fitting the absolute excess risk model of Table 4 without using external rates. Previous analyses fitting detailed models for absolute excess risks for the LSS have involved using models for the background rates with only a few parameters to represent variations with age and time, e.g., see Muirhead and Darby.²⁸ Further, studies of the joint effects of γ radiation and neutrons are more feasible when using external rates. For an adequate analysis of the joint effects, it is necessary to cross-classify individuals by both types of dose, which adds another dimension to the cross-classification used here. This can lead to a prohibitively large number of cells. However, for age/time constant relative risk models, it is possible to use a reduced table formed by collapsing the full tabulation over age-at-risk and time-since-exposure and summing the observed and expected cancer deaths.

The simplifications due to use of external rates will be capitalized upon by providing in the Appendix a cross-tabulation of observed and expected deaths, along with person-years at risk and mean doses. This table is intended primarily for use in examinations of temporal patterns and for evaluations of the shape of the dose response; thus very few dose categories are presented. With this summary, it will be possible for others to fit models, explicitly in terms of either excess relative risks or excess absolute risks.

Appendix

The table in this appendix provides a detailed cross-tabulation of the LSS nonleukemia cancer mortality data for the period from 1 October 1950 to 31 December 1985. The table has been obtained by regrouping the very detailed cross-classification used for the analyses in this paper. The following factors are used:

Age-at-exposure. Five age intervals were used: 0–9 years, 10–19 years, 20–29 years, 30–39 years and ≥ 40 years.

Sex.

Organ dose. Six intervals of dose to the large intestine with an RBE of 10. The truncation points in sievert are: 0.005, 0.25, 1.25, 2.25, and 3.25.

Time since exposure. Seven 5-year periods; the first period is slightly longer, being from 1 October 1950 to 31 December 1955.

Each cell of the table contains the observed number of nonleukemia-cancer deaths, the expected number of nonleukemia-cancer deaths and the person-years at risk (in units of 1000 years). The expected number of deaths is derived as the product of the adjusted national cancer rate for Japan and the corresponding person-years at risk in the LSS cohort. The adjustment consists of multiplying the national rates by the factors:

Hiroshima:	males	1.152
	females	1.060
Nagasaki:	males	0.971
	females	1.099

The rightmost column gives additional dose information. The top number is the unadjusted organ dose. This dose is a weighted average of the mean doses for each of the seven follow-up periods, the weight being proportional to the person-years at risk. The middle number is the analogous average of the adjusted dose estimates and the bottom number gives the weighted average of the (unadjusted) shielded kerma ($RBE = 1$). Adjusted dose estimates are computed by calculating a reduction factor given by the following formula and by applying this factor to the organ dose estimates. As noted in the text, these adjustments were made to reduce biases due to random dose-estimation errors. The reduction factors are computed in terms of shielded kerma:

$$\begin{array}{ll} \text{Hiroshima:} & 0.04732 + 0.07623 x + 0.01336 x^2 \quad \text{and} \\ \text{Nagasaki:} & 0.01900 + 0.06545 x + 0.01374 x^2 \end{array}$$

where x is the natural logarithm of shielded kerma in gray. Shielded kerma estimates greater than 6 Gy kerma have been reduced to 6 Gy before making this calculation of the reduction factor. No reduction has been made for exposures under 0.5 Gy kerma.

Age-at-Exposure 0-9

Dose	Calendar Period							Mean Dose
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
Males								
0.000-0.004	0.000	0.000	0.000	2.000	3.000	3.000	13.000	0.001
	0.367	0.669	1.257	2.160	3.616	6.363	11.278	0.001
	19.643	18.578	18.424	18.290	18.151	18.021	17.827	0.001
0.005-0.249	0.000	0.000	0.000	1.000	2.000	2.000	4.000	0.059
	0.290	0.528	0.988	1.692	2.820	4.951	8.718	0.059
	15.822	14.975	14.892	14.818	14.715	14.614	14.452	0.074
0.250-1.249	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	3.000	0.530
	0.064	0.117	0.218	0.375	0.626	1.094	1.929	0.522
	3.456	3.257	3.217	3.199	3.176	3.143	3.109	0.631
1.250-2.249	0.000	0.000	2.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.593
	0.008	0.015	0.028	0.047	0.079	0.139	0.246	1.450
	0.461	0.434	0.418	0.415	0.410	0.410	0.406	1.871
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.589
	0.004	0.006	0.011	0.019	0.032	0.055	0.096	2.249
	0.189	0.177	0.170	0.168	0.165	0.164	0.160	2.966
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	4.702
	0.001	0.002	0.005	0.008	0.013	0.023	0.041	3.794
	0.076	0.065	0.065	0.064	0.060	0.060	0.060	5.415
Females								
0.000-0.004	0.000	1.000	0.000	4.000	4.000	5.000	9.000	0.001
	0.319	0.584	1.273	2.558	4.623	7.205	10.715	0.001
	19.937	18.924	18.843	18.747	18.651	18.583	18.482	0.001
0.005-0.249	0.000	0.000	0.000	0.000	3.000	15.000	9.000	0.057
	0.261	0.470	1.017	2.053	3.743	5.853	8.706	0.057
	16.887	16.005	15.961	15.922	15.852	15.762	15.645	0.072
0.250-1.249	0.000	0.000	0.000	1.000	2.000	3.000	4.000	0.516
	0.059	0.108	0.234	0.471	0.853	1.329	1.968	0.509
	3.712	3.527	3.511	3.497	3.483	3.465	3.432	0.618
1.250-2.249	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.609
	0.007	0.014	0.030	0.061	0.108	0.163	0.236	1.463
	0.450	0.425	0.425	0.425	0.419	0.407	0.395	1.869
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.590
	0.002	0.004	0.009	0.018	0.034	0.053	0.077	2.255
	0.151	0.140	0.140	0.140	0.140	0.140	0.137	2.916
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.456
	0.002	0.004	0.008	0.017	0.030	0.047	0.068	3.607
	0.131	0.120	0.120	0.120	0.120	0.120	0.118	5.087

Age-at-Exposure 10-19

Dose	Calendar Period							Mean Dose
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
Males								
0.000-0.004	0.000	1.000	2.000	5.000	11.000	23.000	40.000	0.000
	0.831	1.673	3.462	6.438	11.520	21.008	37.428	0.000
	18.938	17.633	16.400	17.187	16.895	16.523	16.007	0.000
0.005-0.249	1.000	1.000	1.000	6.000	9.000	23.000	32.000	0.062
	0.496	1.013	2.091	3.870	6.896	12.550	22.357	0.062
	10.971	10.299	10.154	9.987	9.775	9.532	9.251	0.083
0.250-1.249	0.000	0.000	0.000	1.000	3.000	5.000	13.000	0.553
	0.157	0.321	0.658	1.214	2.176	3.965	7.040	0.540
	3.277	3.052	2.997	2.946	2.902	2.844	2.772	0.725
1.250-2.249	0.000	0.000	0.000	0.000	3.000	2.000	3.000	1.668
	0.034	0.071	0.145	0.268	0.477	0.843	1.491	1.492
	0.649	0.612	0.600	0.594	0.584	0.554	0.540	2.157
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.658
	0.009	0.019	0.040	0.073	0.132	0.240	0.405	2.253
	0.187	0.172	0.170	0.167	0.165	0.159	0.151	3.418
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	4.000
	0.009	0.020	0.042	0.078	0.135	0.236	0.401	3.201
	0.200	0.190	0.190	0.190	0.179	0.165	0.155	5.440
Females								
0.000-0.004	1.000	5.000	4.000	10.000	15.000	18.000	30.000	0.000
	1.295	3.144	6.266	10.212	15.411	21.692	29.910	0.000
	22.380	21.059	20.855	20.711	20.522	20.320	20.027	0.001
0.005-0.249	0.000	2.000	1.000	11.000	10.000	11.000	20.000	0.060
	0.863	2.098	4.181	6.796	10.250	14.355	19.747	0.060
	14.810	13.960	13.847	13.731	13.599	13.410	13.206	0.081
0.250-1.249	0.000	1.000	3.000	2.000	6.000	7.000	9.000	0.529
	0.286	0.699	1.384	2.235	3.369	4.716	6.485	0.519
	4.961	4.680	4.605	4.543	4.491	4.426	4.352	0.704
1.250-2.249	1.000	0.000	0.000	2.000	1.000	3.000	2.000	1.680
	0.037	0.090	0.184	0.302	0.456	0.631	0.856	1.499
	0.694	0.649	0.645	0.644	0.631	0.616	0.597	2.235
2.250-3.249	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000	2.000	2.000	2.655
	0.010	0.026	0.055	0.089	0.136	0.186	0.255	2.235
	0.221	0.210	0.209	0.203	0.200	0.192	0.186	3.406
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	4.152
	0.007	0.017	0.033	0.053	0.075	0.103	0.136	3.334
	0.105	0.100	0.100	0.098	0.090	0.088	0.085	5.359

Age-at-Exposure 20-29

Dose	Calendar Period							Mean Dose
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
Males								
0.000-0.004	1.000	1.000	5.000	7.000	13.000	18.000	31.000	0.000
	1.112	2.216	4.177	7.246	11.870	18.624	27.197	0.000
	5.437	5.027	4.908	4.772	4.596	4.344	4.017	0.000
0.005-0.249	2.000	0.000	4.000	4.000	4.000	12.000	19.000	0.060
	0.756	1.501	2.821	4.838	7.893	12.572	18.565	0.060
	3.818	3.514	3.419	3.280	3.150	3.004	2.784	0.081
0.250-1.249	0.000	0.000	3.000	3.000	3.000	9.000	11.000	0.565
	0.236	0.464	0.864	1.492	2.446	3.770	5.361	0.548
	1.147	1.053	1.018	0.989	0.954	0.885	0.791	0.765
1.250-2.249	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.595
	0.037	0.075	0.145	0.251	0.412	0.612	0.883	1.433
	0.184	0.175	0.175	0.171	0.167	0.150	0.134	2.069
2.250-3.249	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.389
	0.005	0.011	0.019	0.032	0.049	0.082	0.132	2.057
	0.033	0.030	0.026	0.025	0.020	0.020	0.020	3.260
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	4.407
	0.012	0.025	0.048	0.085	0.129	0.187	0.251	3.471
	0.058	0.055	0.055	0.055	0.050	0.041	0.033	5.666
Females								
0.000-0.004	5.000	6.000	11.000	15.000	25.000	41.000	39.000	0.000
	5.370	9.607	14.786	21.211	28.632	37.322	48.587	0.000
	19.330	18.125	17.869	17.626	17.319	16.910	16.419	0.001
0.005-0.249	4.000	4.000	13.000	17.000	32.000	31.000	34.000	0.059
	4.394	7.835	12.035	17.218	23.146	30.176	39.248	0.059
	15.371	14.463	14.292	14.091	13.827	13.513	13.106	0.081
0.250-1.249	1.000	2.000	7.000	6.000	15.000	12.000	18.000	0.533
	1.282	2.292	3.506	5.012	6.731	8.663	11.209	0.520
	4.629	4.352	4.268	4.192	4.100	3.958	3.826	0.722
1.250-2.249	1.000	0.000	1.000	2.000	1.000	3.000	4.000	1.688
	0.169	0.304	0.471	0.657	0.870	1.119	1.417	1.503
	0.625	0.583	0.578	0.558	0.536	0.512	0.480	2.252
2.250-3.249	0.000	1.000	1.000	0.000	0.000	0.000	1.000	2.591
	0.044	0.079	0.120	0.171	0.237	0.318	0.423	2.200
	0.175	0.160	0.154	0.150	0.150	0.150	0.148	3.403
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.000	1.000	4.087
	0.028	0.052	0.083	0.118	0.162	0.206	0.245	3.253
	0.116	0.110	0.110	0.107	0.105	0.098	0.087	5.327

Age-at-Exposure 30-39

Dose	Calendar Period							Mean Dose
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
Males								
0.000-0.004	3.000	4.000	12.000	42.000	43.000	59.000	70.000	0.000
	7.133	12.957	21.921	33.525	45.982	59.080	71.153	0.000
	9.069	8.370	8.095	7.609	6.898	6.069	5.164	0.000
0.005-0.249	4.000	7.000	17.000	15.000	30.000	35.000	43.000	0.064
	4.689	8.522	14.240	21.816	30.255	39.453	47.104	0.060
	5.988	5.521	5.281	4.963	4.561	4.083	3.442	0.088
0.250-1.249	2.000	0.000	5.000	6.000	13.000	15.000	20.000	0.540
	1.601	2.897	4.858	7.461	10.023	12.779	15.364	0.524
	1.978	1.819	1.750	1.656	1.480	1.282	1.087	0.730
1.250-2.249	0.000	2.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.000	1.599
	0.156	0.257	0.424	0.585	0.821	1.126	1.438	1.429
	0.193	0.168	0.159	0.138	0.126	0.115	0.103	2.104
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	2.000	0.000	1.000	2.556
	0.073	0.117	0.190	0.310	0.409	0.441	0.453	2.168
	0.090	0.076	0.070	0.070	0.063	0.048	0.035	3.292
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	2.000	4.363
	0.062	0.100	0.171	0.228	0.280	0.267	0.271	3.473
	0.074	0.062	0.060	0.051	0.041	0.029	0.022	5.636
Females								
0.000-0.004	18.000	32.000	33.000	37.000	45.000	55.000	88.000	0.001
	18.147	24.628	32.952	42.481	53.135	66.447	79.974	0.001
	17.754	16.527	16.088	15.574	14.990	14.215	12.923	0.001
0.005-0.249	19.000	23.000	45.000	35.000	42.000	56.000	70.000	0.062
	16.341	22.276	29.818	38.448	48.028	59.604	72.548	0.062
	16.202	15.111	14.687	14.202	13.645	12.854	11.798	0.085
0.250-1.249	3.000	3.000	7.000	16.000	14.000	14.000	22.000	0.506
	4.258	5.767	7.757	10.032	12.358	15.320	18.232	0.495
	4.103	3.827	3.748	3.643	3.464	3.262	2.938	0.688
1.250-2.249	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	7.000	5.000	1.576
	0.543	0.734	0.987	1.270	1.564	1.850	2.152	1.409
	0.541	0.500	0.488	0.471	0.446	0.402	0.352	2.131
2.250-3.249	0.000	3.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.000	2.635
	0.120	0.160	0.210	0.260	0.291	0.341	0.338	2.223
	0.126	0.113	0.105	0.097	0.084	0.075	0.057	3.472
≥ 3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.000	3.952
	0.080	0.103	0.137	0.181	0.219	0.252	0.263	3.201
	0.074	0.067	0.065	0.065	0.060	0.051	0.041	5.224

Age-at-Exposure ≥ 40

Dose	Calendar Period							Mean Dose
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
Males								
0.000-0.004	123.000	150.000	160.000	151.000	141.000	118.000	81.000	0.000
	133.050	147.930	154.610	151.290	133.960	105.490	75.022	0.000
	27.030	21.404	17.179	13.152	9.471	6.181	3.610	0.000
0.005-0.249	94.000	104.000	122.000	108.000	91.000	74.000	56.000	0.066
	95.065	106.290	110.630	108.290	98.868	81.692	55.691	0.066
	18.995	15.129	12.146	9.319	6.924	4.732	2.654	0.091
0.250-1.249	34.000	21.000	38.000	39.000	34.000	37.000	21.000	0.557
	27.541	32.395	35.116	34.145	30.264	23.665	16.639	0.540
	5.764	4.710	3.883	2.945	2.127	1.373	0.792	0.753
1.250-2.249	1.000	6.000	12.000	5.000	4.000	2.000	1.000	1.639
	3.283	3.926	4.111	3.666	3.074	2.136	1.345	1.454
	0.709	0.576	0.451	0.319	0.220	0.128	0.066	2.197
2.250-3.249	1.000	2.000	0.000	1.000	0.000	2.000	0.000	2.685
	0.859	0.836	0.786	0.752	0.805	0.502	0.251	2.253
	0.174	0.126	0.094	0.071	0.058	0.030	0.012	3.667
≥ 3.250	1.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	4.220
	0.756	0.904	0.959	0.897	0.812	0.628	0.645	3.354
	0.182	0.145	0.114	0.083	0.061	0.038	0.032	5.566
Females								
0.000-0.004	86.000	120.000	109.000	126.000	135.000	114.000	76.000	0.000
	115.360	120.650	125.440	126.450	116.970	101.190	81.530	0.000
	34.317	28.809	24.867	20.893	16.517	12.154	8.264	0.001
0.005-0.249	83.000	97.000	118.000	115.000	115.000	93.000	72.000	0.063
	92.878	97.458	100.880	100.030	93.331	80.886	63.552	0.063
	27.941	23.504	20.189	16.690	13.277	9.767	6.477	0.087
0.250-1.249	36.000	31.000	29.000	29.000	26.000	30.000	24.000	0.511
	23.198	24.903	26.227	26.499	25.004	22.365	17.868	0.499
	7.330	6.258	5.424	4.533	3.608	2.716	1.828	0.695
1.250-2.249	4.000	4.000	2.000	6.000	5.000	4.000	4.000	1.618
	2.246	2.531	2.790	2.772	2.431	2.132	1.629	1.442
	0.769	0.671	0.597	0.485	0.359	0.263	0.169	2.154
2.250-3.249	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	2.000	2.638
	0.394	0.353	0.391	0.484	0.515	0.463	0.461	2.221
	0.137	0.105	0.091	0.087	0.075	0.055	0.046	3.395
≥ 3.250	1.000	0.000	1.000	1.000	2.000	1.000	2.000	4.068
	0.402	0.420	0.408	0.398	0.424	0.395	0.199	3.228
	0.137	0.114	0.091	0.072	0.063	0.049	0.021	5.582

Acknowledgments

The work of the first author has also been supported by the US National Cancer Institute and by the National Institute of Environmental Health Sciences.

References

1. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ: Life Span Study Report 11. Part 2. Cancer mortality in the years 1950–85 based on the recently revised doses (DS86). RERF TR 5-88
2. Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950–82. *Radiat Res* 111:151–78, 1987 (RERF TR 1-86)
3. 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)
4. Land CE: Temporal distributions of risk for radiation-induced cancers. *J Chronic Dis* 40(Suppl 2):45S–75S, 1987
5. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1980. *Radiat Res* 112:243–72, 1987 (RERF TR 15-84)
6. National Academy Sciences–National Research Council: Report of the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR V). Washington DC, National Academy Press, 1989
7. United Nations: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York, UN, Sales Publication No. E.88.IX.7, 1988
8. Roesch W (ed.): US–Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report (2 vols). Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
9. Preston DL, Pierce DA: The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 114:437–66, 1988 (RERF TR 9-87)
10. Pierce DA, Vaeth M: The shape of the cancer mortality dose-response curve for the A-bomb survivors. RERF TR 7-89
11. Jablon S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
12. Gilbert ES: Some effects of random dose measurement errors on the analyses of atomic bomb survivor data. *Radiat Res* 98:591–605, 1984 (RERF TR 12-82)
13. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
14. Preston DL, Pierce DA: PYTAB—A program for person years computation. Users guide. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987

15. Holford TR: Life tables with concomitant information. *Biometrics* 32:587-97, 1976
16. Breslow NE: Cohort Analysis in Epidemiology. In *A Celebration of Statistics*. Ed by AC Atkinson, SE Fienberg. Springer-Verlag, New York, 1985. pp 109-43
17. Breslow NE, Day NE: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 2: The Design and Analysis of Cohort Studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988. pp 120-78
18. Clayton D: The analysis of event history data; a review of progress and outstanding problems. *Statistics in Medicine* 7:819-41, 1988
19. Jablon S, Kato H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-70. *Radiat Res* 50:649-98, 1972 (ABCC TR 10-71)
20. Japanese Ministry of Health and Welfare: Mortality Statistics from Malignant Neoplasms, Special Reports on Vital Statistics in Japan. JMHWS, Tokyo, 1961
21. Japanese Ministry of Health and Welfare: Mortality Statistics from Malignant Neoplasms, Special Reports on Vital Statistics in Japan. JMHWS, Tokyo, 1973
22. Japanese Ministry of Health and Welfare: Mortality Statistics from Malignant Neoplasms, Special Reports on Vital Statistics in Japan. JMHWS, Tokyo, 1986
23. Preston DL, Pierce DS: AMFIT—A program for parameter estimation in additive and multiplicative rate models with grouped survivor data: methods, models, and examples. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
24. Breslow NE, Day NE: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 1: The Analysis of Case Control Studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980. pp 232-71
25. National Academy of Sciences—National Research Council: Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR III). Washington DC, National Academy Press, 1980
26. Vaeth M, Pierce DA: Calculating lifetime risk in relative risk models. RERF CR 3-89
27. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholtz B: Multiplicative models and cohort studies. *JASA* 78:1-12, 1983
28. Muirhead CR, Darby SC: Modelling the relative and absolute risks of radiation-induced cancers. *J R Stat Soc Ser A* 150(Part 2):83-118, 1987

原爆被爆者における癌の過剰リスクの時間および年齢に伴う変動

Variations with Time and Age of the Excess Cancer Risk among A-bomb Survivors

Donald A. Pierce, Michael Vaeth, Dale L. Preston

放 影 研 業 績 報 告 書 シ リ ー ズ

RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部または全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり、参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書の入手を希望される場合は、〒732 広島市南区比治山公園5-2 放影研 出版・資料センターあてに申し込む。

1989年から、放射線影響研究所の業績報告書は、従来の日英両文を併記した方式では発行しない。主要な報告書については、今後も日英両文で印刷するが、それぞれ別に発行する。内容が高度に専門的であり、一般の関心が少ないと思われる報告書については英文のみとし、日本語の要約を添付する。

これにより、広島・長崎の原爆電離放射線被曝の人体に及ぼす晩発性生物学的影響に関する最近の知見を今までよりも速やかにお知らせできることと思う。

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

原爆被爆者における癌の過剰リスクの時間および年齢に伴う変動[§]

Variations with Time and Age of the Excess Cancer Risk among A-bomb Survivors

Donald A. Pierce¹, Michael Vaeth², Dale L. Preston

統計部

要約

本報は、1) 放影研が追跡調査を進めている原爆被爆者固定集団における癌の過剰リスクの年齢-時間パターンを記述し解析すること、ならびに、2) 同集団における死亡および罹病に関する放影研でのデータの解析に用いられている統計学的方法について記述するという二つの目的を有する。この集団における癌死亡データの従来の解析とは異なり、今回は過剰リスクの年齢-時間変動を調べる目的で、日本の全国癌死亡率をかなり利用した。本解析では、白血病を除くすべての癌死亡をひとまとめにして考察した。年齢別過剰相対リスクの記述に主として注意を向けたが、絶対過剰リスクの適当な記述の重要性も考慮した。年齢および時間変動を考慮した過剰リスクモデルを使用した場合、相対および絶対過剰リスク一定モデルは共にデータに対して極めて類似した適合を示す。従来の報告書は、被爆時年齢および性を固定すると、年齢別過剰相対リスクが追跡期間全体を通じて著しく一定していることを示している。本報の統計学解析では、被爆時年齢が35歳未満の被爆者には、通常の抽出変動を除けば、このパターンからの逸脱は認められなかった。被爆時年齢が35歳以上の被爆者については、過剰相対リスクの増加傾向が若干認められるが、これはおそらく最小潜伏期間の影響によるものであるとの説明が可能であろう。被爆時年齢および被爆後の経過時間の効果の積として絶対過剰リスクをモデル化することについて若干の考察を行う。これらの結果の解釈について、特に追跡期間以降の動向の予測に関して述べる。

[§] 本報告の英語版は別に発行した。

¹Oregon 州立大学統計学教室。 ²デンマーク, Aarhus 大学理論統計学教室

緒 言

放影研が進めている原爆被爆者の追跡調査においておそらく最も重要な所見は、白血病を除いた癌の過剰死亡率が、現在まで概して増加し続けているということである。最近の寿命調査定期報告書¹⁻³において、過剰リスクの経時的パターンについてある程度は考察されているが、この問題に焦点を合わせたより専門的な報告書があれば有益である。近年、放影研およびその他の研究所において、この種のデータにふさわしい統計学的方法がかなりの進歩をみせている。本報はこれらの方法を考察し、記述するものである。

本解析では、放影研寿命調査における白血病を除くすべての癌死亡をひとまとめにして考察する。腫瘍登録による癌発生のデータではこの固定集団の追跡調査が不完全なので、その問題を扱うのを避けるため、ここでは死亡のデータを用いることにした。白血病を除くすべての癌の総死亡の解析には、長所もあれば限界もある。多くの充実性腫瘍については、過剰リスクの年齢および時間に伴う変動は概して類似しているように思われる。この変動パターンを詳細に推定するためのデータの有効性は、このように全部位を一括した場合でも高くなく、特定部位別についてはもちろん更に低いことが予測される。したがって、充実性腫瘍に一般的にみられるパターンについてできるだけ多くの知識を得、癌の種類の違いを調べる目安としてこの情報を利用することが最善であろう。白血病の過剰リスクの時間および年齢に伴う変動は、充実性癌の変動とは異なる。¹⁻³ Land⁴ および徳永⁵ は、乳癌の発生率の経時的パターンを考察したが、ホルモンに関連した癌は年齢パターンが若干、異なるようである。

癌過剰死亡率の時間および到達年齢に伴う増加は、非被爆集団におけるバックグラウンド癌死亡率の年齢に伴う増加に酷似している。この所見が年齢別過剰相対リスクを用いた記述の有用性を導くものであり、過去2回の寿命調査定期報告書^{1,2}の中心ともなっている。本調査の進行状況に関心をもっている多くの人は、追跡調査期間全体における人年グレイ当たりの癌過剰死亡を用いて記述する従来の方法に慣れていると思う。相対および絶対過剰リスクを用いた記述は重要であるが、過剰リスクが経時的に変化している場合には、追跡調査期間全体の平均過剰リスクは適切な要約とはなりえない。本報の主な目的は、最近開発されたより適切な過剰リスクの記述法への移行を支援することである。

更に具体的に述べると、以下の理由から、本報において主に注目するのは相対リスクモデルである。すなわち、1) 相対リスクの単純なモデルが非白血病データによく適合する、2) 相対リスクを用いた記述が、放影研の報告書でもまた一般的にもますます重要視されてきている、3) 相対リスクモデル(時間依存相対リスクモデルを含む)を用いた現在の追跡調査期間以降の動向の予測は、最近の多数のリスク推定値^{6,7}の基礎となっている。しかし、放射線の影響に関する文献でしばしば用いられる用語である「相対リスクモデル」または「乗法

モデル」を支持することがここでの目的ではないことを強調しておく。過剰相対リスクは、放射線の影響に関するデータの記述に確かに有益であるが、以下の重要な点をはっきり銘記すべきである。

- 1) 相対リスクは性および被爆時年齢と共に変化すること、および相対リスクはこれらの因子を固定させた場合に、被爆後経過時間(または観察時年齢)に対してのみ、かなり一定していること。
- 2) 寿命調査データを記述するために相対リスク一定モデルを使用することと、現在の追跡調査以降のリスク推定値の予測にそのモデルを用いることを区別し、あるいは、バックグラウンド死亡率が本集団と全く異なる他の集団に直接同じモデルを適用することを区別する必要がある。
- 3) 被爆後経過時間または到達年齢に伴う癌過剰死亡率の変化を、具体的な表現で説明するという方法での絶対過剰リスクの記述が必要である。これができれば、絶対リスクモデルと相対リスクモデルは単にデータを記述する別々の方法となり、その妥当性には本質的に何の相違もなくなる。

これらの点を明らかにするために、絶対過剰リスクを具体的に表現したモデルの使用に若干、注目してみる。その結果、このデータに関して有益かつかなり単純な過剰リスクモデルを開発することが可能であることが認められた。とはいえ、この種の解析を更に進めることが必要である。

放影研の固定調査集団内のみ解析(内部比較)という通常のアプローチに加えて、日本全国の癌死亡率との外部比較を使用して、初めて過剰リスクにおける経時的パターンを調べた。年齢および時間に伴うバックグラウンド癌死亡率の変動に関する情報を提供するという限られた形で、全国死亡率を使用した。このため全国死亡率を都市および性別に補正し、当該調査集団のバックグラウンド死亡率レベルと厳密に対応させた。

全国死亡率を組み込むことには、次のような重要な利点がある。すなわち、1) 調査集団の大きさが比較的大規模であるにもかかわらず、症例数が少なすぎて信頼できる推定年齢別バックグラウンド死亡率が得られないような特定の癌の相対リスクの詳細な変動パターンについて、より信頼できる推論が行える、2) 大規模な内部比較群を欠く調査集団追跡データを従来の統計方法に従って解析できる、ならびに、3) これらのデータを記述および解析するより簡単な方法を利用できるようにする。絶対過剰リスクモデルをあてはめる場合、外部死亡率は特に有益である。

材料および方法

以下の最初の二節には、解析用のデータセットおよびその機構を記述している。最後の二節には、解析に用いた統計モデルおよび方法を総括的に記述している。

使用したデータ

本解析は、1950年から1985年までの寿命調査における白血病以外のすべての癌(以下「非白血病」と呼ぶ)による死亡に基づいている。固定調査集団は、原爆時市内に在住し、かつ本解析の実施時に DS86 線量推定値⁸ が判明していた被爆者に限定した。75,991 人の被爆者から成るこの集団は、Preston ならびに Pierce⁹ および清水ら¹ の最近の報告書に使用された集団と同一である。この集団に関する詳細はこれらの報告書に記述されている。本報の解析における人年の算出においては、90 歳を超す部分は無視した。

各臓器は、身体によってかなりの放射線を遮蔽されたが、これらが実際に受けた線量の代表値として、大腸の推定線量(以下「臓器線量」と呼ぶ)を用いた。標準的方法では、一群の癌の解析に臓器別線量を用いることは不可能である。なぜなら、癌に罹患していない人の線量が必須であるが、これらの人々には指定された臓器がないのである。

DS86 線量測定のもとでは両市の中性子成分は小さく、癌死亡のデータから RBE を直接推定することは实际的でないとしても、なんらかの低 LET 線量当量を用いることが最善であるように思われる。このために、ガンマ線に対する中性子の RBE を一定として 10 を仮定した。この問題には、特に線量に伴う RBE の変動に関して多くの不確定要素がある。しかし、この選択が本報における推論に大きな影響を及ぼすとは考えられず、RBE を明確にせず単に 1.0 を用いるよりも良いと思われる。

更に、過剰相対リスクについての単純なモデルを考察する場合には、相対リスクが安定したと思われる値に近づくまで一定の期間を見込むことが重要である。解析において、最小潜伏期を 10 年と仮定するが、その期間中の癌死亡は放射線被曝に起因しないとみなす。

最近の寿命調査報告書¹ においても、上述の臓器線量、RBE および潜伏期が使用されている。更に二つの変更を行ったが、これはリスクの経時的パターンについての推論にはほとんど影響を与えず、本報で示した過剰リスク推定値の実際のレベルを一般的により有益なものにした。このうち第一の変更は、カーマでほぼ 4 Gy に相当する 3.25 Sv 以上の推定臓器線量を有する被爆者を、大部分の解析から除外したことである。これは、このレベル以上の線量反応が平坦となり、^{9,10} 線量反応として線形モデルを用いることと矛盾するためである。第二の変更は、個人別被曝線量推定値¹¹⁻¹³ の不正確さによるリスク推定値の偏りを少なく

するための補正を行ったことである。補正のための方法については Pierce ら¹³ が記述しているが、特に本報で用いた特定の補正は、その報告書の結論で提案されている。報告書の付録には更に詳細が記述されている。これらの変更の影響の大きさについては方法の項で述べる。

データの集約簡素化

データは、癌死亡数と観察人年の交差分類の形で使用しているが、放影研の解析に通常用いているものと類似しているものの、それより更に詳細である。本報に使用した交差分類を規定する因子は、都市(c)、性(s)、12の線量区分(d) および三つの変数、すなわち被爆時年齢(e)、被爆後経過時間(t)ならびに到達年齢(a)の5年ごとの区間である。表の各セルに対して、癌死亡数および観察人年のほかに、臓器線量当量、カーマ、被爆時年齢、到達年齢およびそのセルの(s, a, t)の値に対応する日本全国の癌死亡率の各共変数のセル平均値を記入した。線量は臓器線量当量を用いて区分しており、区分点は0.005, 0.10, 0.25, 0.75, 1.25, 2.25, 3.25, 4.25 Sv である。

上述した最初の四つの因子は被爆者を交差分類するが、最後の二つの因子はその固定集団の経験を時間および年齢について更に交差分類する。 $a = e + t$ であるので、三つの年齢-時間変数の同時効果を完全に推定することは不可能であるが、例えばバックグラウンド死亡率に a および t 、過剰死亡率には e および t を使用するというように、三つの変数すべてをはっきり明示して使用することは、モデル化を行う際に有益である。交差集計において、これらの変数のどれか二つに5年ごとの区間を使用すると、三つ目の変数が10年ごとの区間でしか集計されないことになるから、各変数に5年ごとの区間を用いて集計することは有用である。癌死亡率は到達年齢に伴い他のどの因子よりも急速に変化するので、これを一因子として含め、かつ区間幅を適度に短くすることが重要である。

計算資源および他の実地的考慮が許す限り、なるべく詳細な交差集計を使用することを全般的目的とすべきである。主として $a = e + t$ という制約に起因して生ずる観察時間のないセルを除去した結果、解析用の表には7,980のセルができた。後に示す理由のために、線量が3.25 Sv を超える個人の経験は、本報の多くの解析から除外した。

当該モデルをあてはめる際に、個々のセルの粗死亡率を「平滑化」することになるので、本表の個々のセルの年値が小さいことは不都合ではない。線量反応モデルにおけるパラメータの推定値は、詳細な集計によって不正確になることはないどころか、詳細さが増すにつれて、これらのパラメータの推定値は、データを区分せずに用いた解析の推定値に接近する。これは統計学的方法論が原則としてよく定義されている場合には理想ではあるが、大規模な集団の解析には非実用的である。

時間および年齢全体にわたって集団の経験を交差分類するような要約集計を行う場合には、非常に高度な計算が必要である。各被爆者の経験を、「年齢と時間」の関係を示す図の中で、連続した矩形の年齢-時間セルを通る被爆時年齢により決まる直線の軌跡として考えることは、有用である。男女別、都市別および被爆時年齢群別に、これらの各セルでの経過した時間、癌死亡数および他の共変数の平均値を被爆者全体にわたって累積して最終集計表を作成した。このような目的のためにPYTAB¹⁴と呼ばれる柔軟性のあるプログラムが放影研で開発され、上述のような解析において極めて重要な役割を演じている。PYTABは個人に関するデータを使用して癌死亡、観察時間および他の共変数を交差分類する。交差分類および各セルごとに計算する要約変数を規定するコマンドにより表は決定される。

統計モデル

このような交差集計表の解析は、各セルに対応する真の癌死亡率 $\rho(c,s,d,e,t,a)$ の考察から始まる。以下の考察において、非被爆集団の真の癌死亡率(バックグラウンド死亡率)を $\rho(c,s,d=0,t,a)$ として記することにする。ただし、被爆時年齢に対する依存はバックグラウンド死亡率とは関係ないので除外する。バックグラウンド死亡率を t に依存させることにより、暦時間に伴う年齢別癌死亡率の変動を考慮することができる。この死亡率の粗推定値は以下に示す比で与えられる。

$$r(c,s,d,e,t,a) = C(c,s,d,e,t,a) / R(c,s,d,e,t,a)$$

ただし、 $C(c,s,d,e,t,a)$ は癌死亡数であり、 $R(c,s,d,e,t,a)$ は観察人年である。各セルの人年は非常に小さいので、この粗死亡率は変化しすぎて直接の興味の対象とはならない。むしろ解析の重点は、推定したいパラメータを含む真の癌死亡率 $\rho(c,s,d,e,t,a)$ の数学モデルに基づいて、これらの粗死亡率を「平滑化する」ことである。この方法については次節において考察する。

最近の放影研での解析および他の多数のコホート研究において、 ρ のモデル化は相対リスク $\rho(c,s,d,e,t,a) / \rho(c,s,d=0,t,a)$ の考察から始まることが多い。寿命調査の癌死亡データについては、線量が約 3.25 Sv 以上の被爆者を除外し、この相対リスクが線量(d)に対して線形であり、勾配は(おそらく)その他の因子 $\{c,s,e,t,a\}$ に依存するとみなすことによって著しく良い適合が得られる。したがって、以後の開発のための現段階でのモデルは次のようになる。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) / \rho(c,s,d=0,t,a) = 1 + \beta_{c,s,e,t,a} d \quad (1)$$

ただし $\beta_{c,s,e,t,a}$ は添字に同時に依存する可能性のある一組の勾配を示している。本報の目的から考えて、(1) の勾配は過剰リスクをほとんど完全に記述している。データの区分は別として、唯一の「モデル化」は線量に関して線形であるということである。絶対過剰リスクの勾配は単に $\rho(c,s,d=0,t,a)$ および $\beta_{c,s,e,t,a}$ の積であるので、相対リスクによって表現する場合の制約はない。

線形線量反応モデルを用いるからといって、低線量域のリスクを推定するのに線形補外が必然的に適切であるという意図はない。ここで使用している線量域では、線形モデルはデータとよく適合する。しかし、低線量リスクは(相対誤差に関して)それほどよく推定できないので、ある程度非線形性を有するモデルもよく適合する。時間および年齢に伴う変動を調べる場合には、線量反応を若干単純化しなければならないので、線形リスク係数を用いることは極めて妥当であるように思われる。このリスク係数の最終値を他の目的に用いるときには、例えば、低線量補正因子を適用することなどによって、線量に関する非線形性の可能性にもっと注意を向けるべきである。これらの問題は Pierce および Vaeth¹⁰ の報告書で更に考察されている。

Preston および Pierce⁹ が示唆したように、(1)における勾配 $\beta_{c,s,e,t,a}$ は性および被爆時年齢に有意に依存しているが、都市については統計的に有意なほどには依存していない。本報の主要な課題である重要な問題は、勾配が時間または観察年齢にどの程度依存しているかということである。この問題の検討は、被爆時年齢を区分する各区分における経時的傾向を調べることから始まる。この解析によって同一方向の傾向が示された場合には、各区分に共通の傾向を用いて推論を強化させることが重要である。 $a = e + t$ であるから、 e を固定した場合、 t および a は本質的に同じものであるので、このいずれかに対する過剰リスクの依存性を考えれば十分である。本報のモデルおよび表において、リスクは任意に t を用いて示した。ある区間内に限り e を固定した場合、 a と t の間には若干の相違があるが、ここでは無視した。本報を通じて、相対リスクは「時間別」ではなく「年齢別」リスクとして表す。ただし「年齢」とは到達年齢のことで被爆時年齢ではない。

上述の理由のため、本報の解析では、勾配が $\{s,e,t\}$ にのみ依存する(1)の単純化された式を用いる。更に、男女の勾配の比が各 $\{e,t\}$ について同じであるという単純な仮定に対する反証がないので、本報で使用した主要モデルは次のように記述できる。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a)[1 + \alpha_s \beta_{e,t} d] \quad (2)$$

ここでは主に $\beta_{e,t}$ の t に対する依存性について考えるが、この依存性を除いたより単純なモデルに特に関心がある。モデル(2)に対応する有益な要約を得るために、パラメータ $\beta_{e,t}$ が5年区間ごとに变化するのではなく、 e および t の各々三つの区間で与えられる 3×3 交差分類により变化するものとする。この区分を行うことにより、モデル化のための強い仮定を用いることなく、パラメータ $\beta_{e,t}$ (α_s も含めて)により、年齢および時間に対するリスクのパターンを完全に記述することができる。これらのパラメータ推定値は、単位線量当たりの過剰相対リスクを表すが、この一般的なモデルに対して絶対過剰リスクではなく相対過剰リスクを選んだのは、モデル化のための仮定の問題ではなく単に表現の問題にすぎない。(2)における主なモデル化は、相対リスクから都市の影響および性と年齢-時間の影響との相互作用(乗法尺度による)を除外し、リスクを線量に関して線形であるように記述することである。

次に、具体的に表現された絶対過剰リスクを用いた以下に示す形のモデルについて若干、検討する。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a) + \alpha_s \beta_{e,t} d \quad (3)$$

このモデルは、過剰リスクの t に対する依存性を考慮に入れているので(2)と同様、非常に一般的なものである。しかし、(2)においてはこの依存性をもたないモデルに相当な興味があったのに対して、モデル(3)は過剰リスクが t に伴い増加することを許さないとデータに適合しない。(3)を単純化する興味深い方法がいくつかあるが、ここに示すのは、 $\beta_{e,t}$ を単純化して e の関数と t の関数との積とする方法である。 β は時間と共に変動してもよいので、放射線の影響に関する多くの文献に記述されている絶対過剰リスクが時間に関して一定であると仮定した「絶対リスクモデル」よりも、モデル(3)の方がより一般的である。過剰リスクの経時的変動を考慮に入れた場合、(2)と(3)のモデルには大きな相違はない。むしろ相違点は仮定を最小限にすることや、生物学的解釈などの問題である。

統計学的方法

(2)または(3)のようなモデルを適合させるための最も単純な手順としては、標準的な最小二乗法を使用して、上に定義した癌の粗死亡率 $r(c,s,d,e,t,a)$ を平滑化することが考えられる。パラメータの推定値は、抽出変動 ρ/R の逆数により加重した偏差の二乗 $(r-\rho)^2$ の交差集計表の全セルに対する和を最小にするように選ぶ。加重値はパラメータに依存するので反復計算が必要である。

この反復加重最小二乗法は、あるモデルのもとで、各セルの癌死亡数をポアソン確率変数とみなして最尤法によりデータに適合させる方法に等しい。ただし、この変数の期待値は、

観察人年と、適合させるモデルにより指定される癌死亡率 ρ の積で与えられる。この方法はポアソン回帰と称される標準的なものである。最尤法はその意味付けからして加重最小二乗法よりも強力である。特に、詳細な交差集計表の場合は、各セルの癌死亡数が小さくなり、しばしばゼロとなるが、これを特に考慮する必要はない。これらの方法は多くの文献、例えば Holford,¹⁵ Breslow,¹⁶ Breslow および Day¹⁷ などの報告書で考察されている。Clayton による最近の検討¹⁸ は特に本報と関連がある。これらの方法は、ある生存データモデルのもとで、癌死亡率が交差集計表の各セル内で年齢-時間に対して区間ごとに一定であるとした場合に用いた最尤推定法に相当する。

本報のために行ったモデル化においては、バックグラウンド死亡率パラメータ $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ は内部比較および外部比較に対応する二つの異なる方法で取り扱われている。調査集団内部に限って比較を行う解析では、 $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ 値は自由「階層パラメータ」とみなし、集団データから推定する。1950-74 年間の追跡調査報告書以降の放影研報告書はすべて内部解析のみに基づいている。(集団外部として)日本の全国癌死亡率を用いた解析では、 $\rho(c,s,d = 0,t,a)$ 値を全国死亡率とみなし、臓器線量が 0.10 Sv 以下の被爆集団の死亡率に対応するよう都市別および性別に補正する。初期のいくつかの放影研-ABCC 報告書¹⁹ は、この補正を行わないで外部死亡率を用いている。初期の解析とは異なり、本報では年齢および時間に伴う全国死亡率の変動パターンのみを用い、バックグラウンド死亡率はこれを性別地域変動に対して明確に補正する。

更に正確に言えば、

$$\rho(c,s,d = 0,t,a) = \gamma_{cs}\rho_0(s,t,a)$$

の式で表されるモデルを線量が 0.10 Sv 以下の部分集団にあてはめて補正値を算出する。このモデルの最終項は、(厚生省の刊行物²⁰⁻²² からとった)全国癌死亡率を性別、暦年別および追跡調査期間中の各暦年に対する 5 年ごとの年齢区間別に示したものである。これによって四つのパラメータ γ_{cs} が求められ、この値を固定し、集団全体のデータの解析の際、全国死亡率を補正するため用いる。パラメータ γ_{cs} は都市別および性別標準化死亡率とみなすことができる。この解析の代わりに、(2)のようなモデルに ρ の式を代入し、集団全体のデータを用いてパラメータをすべて同時推定することができる。同時推定は、 γ_{cs} の推定の不正確さを考慮できるという利点があるが、寿命調査集団の非被爆者はかなり多いので、当該線量反応パラメータの推定値または標準誤差に事実上何の影響も与えない。同時推定の一つの欠点は、補正値が線量反応モデルの形状、特に線量に関する線形性に依存していることである。この依存性があるので、必ずしも補正値を固定して解析を単純化するわけにはいかない。

上述のとおり、過剰相対リスクおよび過剰絶対リスクの詳細な年齢-時間パターンについての推論を強化するために全国死亡率を用いてきた。モデル(2)のようなより一般的な推論では、 β_{et} が t に依存しないとした場合には補正された全国死亡率を用いても、ほとんど影響がないことが知られている。このことについては Breslow¹⁶ が考察している。しかし、主として非被爆群の規模によるが、細かい推論上のある段階から、外部死亡率の使用が重要になるということは明らかである。本研究の一つの目的は、内部および外部比較に基づく極めて類似した解析を用いてこの問題を調べることである。

前述の交差集計で要約したデータにモデルを適合させるために、放影研用に開発された対話式コンピュータプログラム AMFIT²³ を用いた。このプログラムでは、相対または絶対過剰リスクのいずれに対しても一般的な形のモデルが使用でき、(2)および(3)のような便利な形式や、後に述べるようなそれらの変化形式を指定することができる。内部解析における数百の階層パラメータ $\rho(c,s,d=0,t,a)$ の使用が困難とならないように、モデルの指定および計算法が考えられている。モデルの指定を少し変更すると、これらのパラメータを外部バックグラウンド死亡率に置き換えることができ、二つの解析法を統一された方法で比較することができる。このプログラムの対話性は、一般的な形のモデルを指定する簡単な方法と共に、これらのデータに適するモデルを探す上で重要である。例えば、モデル指定の簡単な変更により、(2)における β_{et} 項を t に依存しない項、あるいは t または t を変換したものに対して線形または対数線形である項と入れ替えることができる。

最後に、モデルの妥当性を比較するための統計的方法およびパラメータ推定値の精度の評価について若干の見解を述べる。基本的なことはモデル(2)と β_{et} が t に依存しないように(2)を単純化したモデルとの比較により示す。この種の比較、すなわち、一つのモデルが他方のモデルを直接単純化したものである場合の最も便利な比較方法は、尤度比検定である(例えば、Breslow および Day²⁴ を参照)。この比較を行うために、両モデルをデータにあてはめ、適合度の差を測るためのカイ二乗尤度比統計量を計算する。単純な方のモデルが正しい場合に、この統計量は、二つのモデルのパラメータ数の差を自由度(df)にもつカイ二乗分布をする。データにふさわしいモデルを検討する上でこの統計量は重要な統計手段であるが、一つのモデルが他方のモデルを直接単純化したものでない場合の比較には応用できない。例えば、過剰リスクが相対的か絶対的かという観点からモデルの適否を比較する場合がそうである。

パラメータ推定値の比較は、適切なモデルについて推論する場合に必ずしも最善の方法ではないが、パラメータ推定値の精度についてなんらかの定型的な評価を行うことは重要で

ある。パラメータの多くは本質的に負ではなく、標準誤差は推定値の相当部分を占める。このような場合、通常、推定値および標準誤差を対数尺で考察し、次に本来の尺度で再解釈する方がよい。つまり、標準誤差の対数値を SE 、この統計量の逆対数値を GSE とすれば、 $\log(\text{推定値}) \pm SE$ に基づく信頼区間、すなわち、もとの尺度に戻すと $(\text{推定値} \div GSE, \text{推定値} \times GSE)$ の形の区間により推定値の不確かさがうまく説明されることが多い。幾何平均との関係上、 GSE を「幾何学的標準誤差」と呼ぶ。 $\log(\text{推定値}) \pm 1.96SE$ の形で示される 95 % 信頼区間は、このようにして区間 $(\text{推定値} \div GSE^{1.96}, \text{推定値} \times GSE^{1.96})$ に変換されることに注意する。

結 果

表1は、観察された非白血病死数と放射線被曝による過剰死亡数の内部比較および外部比較に基づく推定値を、三つの線量区分、三つの被曝時年齢群、ならびに四つの追跡調査期間の区分について示したものである。この表の年齢区分はきわめて広範囲にわたっており、データは性別に層化されていないので、リスク推定値を計算したり過剰リスクの年齢-時間パターンを詳細に解析するためにこれらの結果を使用すべきではない。表1に示した数値は、データの有効性に関するなんらかの展望を与え、また外部死亡率を使用した場合と使用しない場合に得られる結果を対比することを目的としている。この表はまた、以後の解析を推定臓器線量が 3.25 Sv 未満の対象者に限定したために失われた若干の情報を示してくれる。

推定過剰死亡数は、観察された死亡数と放射線に被曝しなかった場合に期待される推定死亡数の差として計算した。内部解析で得られた推定値については、前項のモデル(2)を集団全体のデータにあてはめた。交差集計表の各セルについて、解析の結果得られたバックグラウンド階層パラメータ推定値 $\rho(c,s,d=0,t,a)$ に観察人年を乗じて、各セル内のバックグラウンド死亡数の推定値を求めた。次に該当するセル期待値を総計して、表1の数値を得た。外部解析では、 $\rho(c,s,d=0,t,a)$ の値は、上述のごとくこの集団のレベルにあわせるため性別および都市別に補正した上で、対応する性、年齢および暦年別の全国死亡率として用いた。本報のすべての解析に用いるこの補正とは、全国死亡率に、長崎の女性 1.099、男性 0.971、広島的女性 1.060、男性 1.152 を乗ずるものである。

内部解析および外部解析を用いて計算された期待数には、非常に良好な一致がみられる。期待数に大きな差がある幾つかのセルでは、外部死亡率に基づく値の方が信頼性があるかもしれない。この集団だけを使用してバックグラウンド死亡率をこの程度詳細に推定することについては若干、懸念があるかもしれないが、追加解析(本報では報告していない)を行ったところ、本集団の非被曝者の死亡率と全国死亡率の間には、都市および性別に補正をすれば、リスクの年齢-時間パターンに系統的差は認められなかった。

表 1. 観察癌死亡数および二つの方法により計算した推定過剰死亡数

被爆時年齢	臓器線量 (Sv)	1950-55	1956-65	1966-75	1976-85
0-19	<0.1	2	18	86	237
		-2	-10	0	15
		-1	-3	-2	-3
	0.1-1.25	0	4	27	65
		-1	-2	7	15
		-1	-1	7	11
	1.25-3.25	1	3	9	16
		1	2	7	10
		1	3	7	9
	>3.25	0	0	3	0
		0	0	3	-1
		0	0	3	-1
20-34	<0.1	29	98	197	385
		4	-8	-25	-18
		0	4	-21	0
	0.1-1.25	3	24	72	118
		-3	-1	19	23
		-4	-1	21	29
	1.25-3.25	1	8	6	17
		0	6	1	8
		1	6	1	8
	>3.25	0	0	1	6
		0	0	0	5
		0	0	0	5
≥35	<0.1	377	967	1042	867
		-42	8	39	39
		-12	8	29	28
	0.1-1.25	109	254	281	248
		7	11	23	30
		13	5	23	30
	1.25-3.25	8	29	27	25
		1	11	9	12
		1	11	10	12
	>3.25	2	3	6	7
		1	0	3	5
		1	0	3	5

注：各被爆時年齢、線量および追跡調査期間の各々に対して、最上段の数は観察死亡数であり、その下の二つの数はそれぞれ外部死亡数を用いた場合および用いなかった場合に得られた過剰死亡数の推定値である。

表1から得られる見通しとしておそらく最も重要なものは、本報の目的にとっては、癌過剰死亡数はそれほど多くないことであろう。明らかに有意な線量反応を示すのに、また絶対過剰リスクが全般的に時間と共に増加していることを示すのに十分な癌過剰死亡があるものの、時間および年齢に伴う過剰リスクの変動を正確に推定するには、その数は十分とは言えない。

本報の主要な定量的結果を表2に要約した。これは、各被爆時年齢群について、以下に再掲するモデル(2)の係数の内部および外部両解析による推定値を示したものである。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a)[1 + \alpha_s \beta_{e,t}d] \quad (2)$$

この表に示した値は、三つの被爆時年齢群および1955-85年の三つの10年区間の各々について得られた単位線量当たりの過剰相対リスク $\beta_{e,t}$ の推定値である。また、モデル(2)に類似しているが β が時間(t)と共に変化しない以下のモデル(4)のパラメータ推定値も示した。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a)[1 + \alpha_s \beta_e d] \quad (4)$$

表2. 1シーベルト当たりの過剰相対リスク、被爆時年齢区分および追跡調査期間別

a) 内部解析					
被爆時年齢	1956-65	1966-75	1976-85	χ^2	P 値
0-19	0.94 (2.4)	0.93 (1.6) 0.74 (1.4)	0.69 (1.5)	0.46	0.79
20-34	0.64 (1.8)	0.44 (1.7) 0.49 (1.4)	0.52 (1.5)	0.12	0.94
≥ 35	0.14 (2.0)	0.22 (1.6) 0.23 (1.4)	0.38 (1.5)	2.88	0.24
性別効果：		非制限モデル		1.77 (1.4)	
		相対リスク一定モデル		1.90 (1.4)	
b) 外部解析					
被爆時年齢	1956-65	1966-75	1976-85	χ^2	P 値
0-19	0.51 (2.7)	0.94 (1.5) 0.77 (1.3)	0.77 (1.4)	0.57	0.75
20-34	0.50 (1.8)	0.35 (1.7) 0.40 (1.4)	0.41 (1.5)	0.28	0.87
≥ 35	0.15 (1.8)	0.22 (1.5) 0.24 (1.3)	0.37 (1.4)	3.09	0.21
性別効果：		非制限モデル		1.84 (1.3)	
		相対リスク一定モデル		1.89 (1.3)	

注: 各被爆時年齢に対する第1行目の数値は非制限モデル(2)の過剰相対リスクであり、第2行目の数値は相対リスクが時間に対して一定であるモデル(4)の過剰相対リスクである。これらのリスクは男性のリスクであり、女性のリスクを得るためにはこれらに係数を乗ずる。幾何学的標準誤差を括弧内に示した。カイ二乗統計量および対応するP値は過剰相対リスクの時間に伴う変動の統計的有意性に関するものである。

推定値は任意に男性の過剰相対リスクとして示し、女性のリスクの算出に使用する推定乗法係数も示した。幾何標準誤差を括弧内に示した。このレベルでのリスク推定値の抽出誤差が大きいことを示している。例えば、1966-75年の期間では、被爆時20歳未満の男性被爆者の過剰相対リスクの95%信頼区間は(0.26, 3.27)である。ただし下限は $0.93 / (1.6)^{1.96}$ 、上限は $0.93 \times (1.6)^{1.96}$ として計算した。この推論は男性の死亡率に関するものではあるが、モデル化の際の仮定により男女のデータに基づくものであることに注意すべきである。

モデル(2)の推定値は、年齢および時間に伴うリスクパターンのかなり完全な要約を示している。このモデル化の際の中心となる仮定は、過剰相対リスクの性比の一定性と線量に対する線形性である。被爆時年齢および時間に異なる区間を用いることができるのはもちろんであるが、このグループ分けでさえも標準誤差は大きいので、より細かいグループ分けに対するパラメータ推定値はほとんど無意味であろう。このようなグループ分けをしなければ、例えば、時間または被爆時年齢に対する線形または対数線形変動のようなモデル化の際に、別の仮定を導入することになる。相対リスクを用いたのは主として表現上の選択である。時間依存絶対過剰リスクに対する類似の要約は後述する。

モデル(4)と(2)を比較する際の尤度比カイ二乗適合度統計量を表2の右側に示した。これらの統計量は、三つの時間区分に対するパラメータの同等性に関してリスクが等しくないという一般的な対立仮説に対して行う自由度(df)2の検定であり、一般的傾向よりも被爆時年齢群別の傾向に対する関心が大きいので、各被爆時年齢群内ごとに計算した。系統的傾向について検定する場合には、後で考察するように、単一パラメータを用いてその傾向を示すようなモデルを作成し、より感度のよい自由度1の検定を行うのも有益である。これに代わる解析については考察の項で述べる。表2のいずれの検定も統計的に有意な不適合を示していない。反対に、少なくとも二つの若年被爆群に対してはモデル(4)に対する非常に良好な適合度を示している。

被爆時年齢0-19歳群に対する過剰相対リスクの傾向は、この群の追跡調査期間が一生涯から見ると比較的短く、今後のリスクの予測が特に重要となる意味で、非常に大切である。表2の推定値は、この年齢群の過剰相対リスクが時間と共に減少する可能性を示唆している。この可能性については清水ら¹が考察している。実際、被爆者において早期癌死亡が少数でもあれば、非常に低い若年時のバックグラウンド癌死亡率に比べてリスクは大きくなるので、相対リスクが時間に伴い減少するという仮説は、最若年被爆者については妥当であるように思われる。このような妥当性と点推定値の変化にもかかわらず、尤度比検定はこの傾向を裏付ける統計学的証拠が全くないことを示している。この年齢群に対する外部解析では自由度2のカイ二乗統計量のP値は0.75である。これは、真の相対リスクが三つの期間とも同じで

あったとしても、ここで見られる程度の時間区分間のリスクの変動を観察できる確率は75%であることを意味する。内部解析の結果においては時間に伴うリスクの変動を裏付ける証拠は一層少ない。

被爆時年齢20-34歳群では、点推定値も傾向検定($P > 0.5$)も今回の追跡調査期間中の過剰相対リスクの系統の変動を示唆していない。

被爆時年齢35歳以上群では過剰相対リスクの時間に伴う増加が示唆されている。後に述べるように、最高線量群を含めるとこの傾向はわずかに有意になる。この結果の解釈は、特に被爆時高齢であった被爆者に特に関係のある、相対リスクのモデル化という重要な問題によって複雑になっている。相対リスクが年齢または被爆後経過時間に対して極めて安定していると仮定しても、このリスクは最小潜伏期間中は0であり、次に一定期間ならかに増加し、最終的には一定値になるはずである。35歳以上群では、バックグラウンド癌死亡率が追跡調査の初期においても相当大きかったので、上述の内容を考慮に入れることは重要である。10年の潜伏期間を使用したのはこの困難を軽減するためであったが、これは極めて恣意的なもので、潜伏期間の影響により初期の相対リスクは依然として小さくすべきかもしれない。10年の潜伏期間を使用すべきか否かは、得られた推定値をどのような目的に使用するかということにある程度左右される。若年者群では、バックグラウンド死亡率と相対リスクの積が極めて小さいので、追跡調査の初期における相対リスクのモデル化がうまく行われなくてもさほど重大ではない。

次の問題は、相対リスクが実際被爆時年齢に依存するという証拠の強さに関してである。この問題を検討するためモデル(4)を以下のモデルと比較する。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a)[1 + \alpha_s \beta d] \quad (5)$$

このモデルでは、単位線量当たりの過剰相対リスクは性にのみ依存する。内部または外部解析のいずれを用いても、モデル(4)と(5)を比較するための尤度比カイ二乗検定のP値は0.005以下であり、対応する自由度2のカイ二乗尤度比統計量はそれぞれ11.63および13.35である。しかし、年齢一定相対リスクモデルを考察する際、通常、バックグラウンド死亡率が高い後半生が主として関心の対象になるので、この結果を過大解釈しないよう気をつけるべきである。最若年者群に対して時間に伴う有意な減少傾向はないが、バックグラウンド死亡率が極めて低い時期に相対リスクが大きいことは、被爆時年齢効果の有意性検定に大きな影響を及ぼす。この問題およびモデル(5)のパラメータ推定値が非常に誤解を招きやすいという事実については、以下の項で更に考察する。

表2の推定値は、集団内で被曝線量が極端に高い者を除外し、被曝線量推定値の確率誤差による偏りを少なくするよう補正を行った後に計算したものである。線量範囲の制限のみがリスクの経時的パターンについての推論にかなりの影響を及ぼす。外部解析では、全線量範囲を(通常行うように被曝カーマ線量を 6 Gy で切り捨てて)用いた場合、表2の右側に示した三つの尤度比カイ二乗値は、それぞれ 1.79, 0.75 および 5.05 になる。制限付き解析の場合と同様に、最若年齢群では有意な時間傾向は示唆されない。最高年齢群のP値は0.08で、パラメータ推定値は時間に伴う相対リスクの増加を示唆している。内部解析によるカイ二乗統計量の変化も類似している。制限を付けない解析に基づく結果は、表2に要約した制限付き解析よりも明確に相対リスクの変動の証拠を示すかもしれないが、線量反応の平坦域を考えると、制限付きモデルに対する線形リスク推定値の方がリスクをよりよく説明していると思われる。

表3は、上記の修正を行った場合と行わなかった場合の、相対リスク一定モデル(4)のパラメータ推定値を示している。外部死亡率を用いるのは、主に、より詳細にリスク推定を行うためであるから、パラメータ推定値は内部解析によるもののみ示した。第1欄の推定値は表2に示したものと同じである。線量範囲の制限および線量の補正により、予想どおり、相対リスク推定値が若干、増加している。使用した統計モデルがかなり大きな誤差を考慮に入れているにもかかわらず、被曝線量の確率誤差による偏りの補正はたいして大きくないことに注目すべきである。

最後に、絶対過剰リスクに関して同様な見地から簡単に記述する。表4は、被曝時年齢および追跡調査期間の六つの区分について、1シーベルト当たりの絶対過剰リスク推定値を示している。もっと正確に言う、これらは先に紹介した以下に再掲するモデル(3)の勾配 β_{et} の推定値である。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a) + \alpha_s \beta_{et} d \quad (3)$$

このモデルには外部解析だけを用いた。絶対過剰リスクモデルを簡単にあてはめることができるが、外部死亡率利用の主な特徴の一つである。内部解析には、相対リスク解析のために用いた多数のバックグラウンド階層パラメータを必要とするので、式(3)の形のモデルをあてはめることは適切でない。

モデル(2)や(3)が「正しい」かどうかは、主要な問題ではないことを強調しておく。二つのモデルは細かい点で若干、異なっているが、そのいずれもデータの構造に関してあまり規定していないので、これらのモデルを主として年齢および時間に伴う過剰リスクのパターンの単

表 3. 固定調査集団の制限および線量補正のリスク推定値に及ぼす効果,
年齢一定相対リスクモデル

被爆時年齢	0-3.25 Sv 補正	0-3.25 Sv 無補正	0-6 Gy カーマ 補正	0-6 Gy カーマ 無補正
0-19	0.74	0.67	0.58	0.49
20-34	0.49	0.43	0.42	0.35
≥ 35	0.22	0.21	0.21	0.18
性	1.90	1.96	2.15	2.29

注：年齢一定相対リスクモデル(3)の内部解析に基づく過剰相対リスクを三つの被爆時年齢群別に調査集団の制限の方法ごとに示してある。補正 (adjusted) および無補正 (unadjusted) とは線量測定誤差を補正するためにPierceら¹⁸の方法を用いて線量を補正したかどうかを意味する。リスクは男性のリスクとして示しており、対応する女性のリスクを得るためにはこれらのリスクに適用すべき係数を乗ずる。

表 4. 10³人年シーベルト当たりの絶対過剰リスク,
被爆時年齢区分および追跡調査時期別

被爆時年齢	1956-65	1966-75	1976-85
0-19	0.83 (2.4)	3.1 (1.6)	7.3 (1.5)
0-34	4.9 (1.8)	7.9 (1.7)	16 (1.6)
≥ 35	3.5 (2.9)	14 (1.7)	35 (1.5)
性別効果：1.56 (1.4)			

注：モデル(3)に基づく推定絶対過剰リスクを各被爆時年齢および調査期間について示している。これらのリスクは男性のリスクであり、対応する女性リスクを得るためにはこれらに適用すべき係数を乗ずる。幾何学的標準誤差を括弧内に示した。

なる二つの異なる表現形式と考えることが最善である。表2および表4で用いた e および t の特定区間に対する適合の質に若干の差があり、モデル(3)よりもモデル(2)の方が適合度がよい。しかし、時間区分を短くし、パラメータ推定値を時間の関数として平滑化することにより、モデル(2)および(3)に類似したモデルが得られ、同じくらいよくデータに適合する。

絶対リスクおよび相対リスクに関する要約は両方とも有益であるが、各々独自の長所がある。相対リスクで表示した場合の主な利点は、相対リスク一定モデルとしてはより単純なモデル(4)が本質的にモデル(2)と同様によくデータに適合し、要約の際の重要な単純化をもたらすことである。モデル(3)の単純化を行うとすれば異なる方向に思考しなければならない。時間および被爆時年齢の乗法的「主効果」で表現した以下の形のモデルを使用することも可能である。

$$\rho(c,s,d,e,t,a) = \rho(c,s,d=0,t,a) + \alpha_s \beta_e \gamma_t d \quad (6)$$

モデル(6)よりも、より一般的なモデル(3)の方が優れているという統計的に有意な証拠はない。これら二つのモデルを比較した場合のカイ二乗尤度比は自由度3で1.5である。モデル(6)に対するパラメータ推定値は以下のとおりである。

γ_t	0.71	1.94	4.38
β_e	1.61	4.31	7.79
α_s	1.00	1.48	

パラメータ γ_t は、絶対過剰リスクが被爆後経過時間に伴いどのように増大するかを、表4のリスク推定値よりもっとはっきり示している。このような解析は絶対過剰リスクの記述には不可欠である。このモデルの解釈については後に更に考察する。

考 察

内部解析を用いて相対リスクモデルをあてはめる上述の方法は、放影研が寿命調査に関する最近の報告書に用いた方法である。本研究での主な修正点は、症例および人年の更に詳細な交差集計表を用いていることである。ほとんどの寿命調査報告書において、相対リスクが一定である(4)の形のモデルを広く使用している。寿命調査データの詳細に重大な関心をもっている人にとって、これらの方法を理解することは重要である。その方法は疫学的固定集団のデータの解析が最近大きく進展したこと(例えば Breslow,¹⁶ Breslow および Day¹⁷を参照)に基づくものであり、これまでの寿命調査報告書^{1,2} および BEIR III 報告書²⁵ に使用された方法を改良したものである。これらの方法により、比較的単純な相対リスク一定モデルをあてはめることができるだけでなく、過剰相対リスクの傾向の系統的検討および過剰絶対リスクに対して具体的な形の与えられたモデルをあてはめることも可能になる。

本報の解析方法では三つの被爆時年齢群および三つの追跡調査期間の区分をかなり恣意的に選択したが、これにより、年齢および時間に伴う過剰リスクの変動について有益な示唆が与えられたと考える。この3×3表の過剰癌死亡率の推定値は大きな不確実性を伴うので、同じ方法をより細かい区分に応用しても、他のモデル化を考えなければ有益なものとはなりそうにない。被爆時年齢および時間に関する連続関数の導入により、このような区分けをしなくて解析することが可能になる。

連続関数を用いたモデル化はある程度有益であり、同様の統計学的方法により容易に実施できるが、本報の結論に大きく影響を及ぼすことはないであろう。例えば、5年の時間区分を

用い、モデル(2)のパラメータ β_{et} を、 e の分類は同じままにして t に関する種々の滑らかな関数で置き換えて解析を行った。表2の右側に示されているカイ二乗尤度比統計量は大きく変化せず、自由度は2から1に減らすことができる。これらの結果は、35歳以上の被爆時年齢群の過剰相対リスクが増加傾向にあるという論拠を強める以外、前述の解析から引き出された結論を変えることはない。より滑らかにモデル化することは非常に便利のように思われるかもしれないが、 e および t に依存する多少任意の数式を機械的にあてはめた場合には、特にその式を経時的予測に用いると、誤った結果をもたらすおそれもある。

被爆時年齢をより細かく区分することを含めて、より詳細なモデル化から得た結果を考察するとき、尤度比統計量の値が、癌死亡数が1以上であるが期待数が極めて小さい($\ll 1$)のようなデータの部分集合に大きく依存している場合には、この統計量のカイ二乗近似は誤ったものとなり得ることを銘記すべきである。例えば、清水ら¹の表6に報告された被爆時年齢10歳以下の群での相対リスクの有意な減少傾向所見においては、この点が困難な問題となろう。概して、過剰リスクの詳細なパターンに関してデータから得られる結論の有効性は限られているため、過剰解釈をしないよう注意すべきである。

表2に関連した解析では、被爆時年齢が若い方の二つの群に対する年齢一定(すなわち時間一定)相対リスクモデル(4)からの逸脱は、期待抽出変動の範囲内にあることを示している。このモデルからの逸脱は、被爆時最高齢者群における時間に伴う増加傾向の可能性に対してのみである。この傾向は表2に示した解析では統計的に有意ではないが、高線量領域を含めると有意性は増加し、二つパラメータの多いモデル(2)で表示するよりも、単一のパラメータで表示した種々のモデルにおいて、形式的には有意になるであろう。この傾向のもっともらしさについては先に考察した。証拠は不十分であるがその可能性については真剣に考慮すべきである。これと関連はあるが、前述した理由とは全く異なる理由で、最年少者群での相対リスクの減少傾向もあり得る。このように、現在までに得たデータでは少なすぎてこの仮説を裏付けることはできないが、この傾向の可能性についてはやはり真剣に考慮すべきである。

過剰相対リスクを用いて簡略に記述することは重要である。しかし、相対リスク一定モデルの重要性を過度に強調しないように注意すべきである。このような要約は追跡期間全体の平均相対リスクとみなすべきであって、相対リスク一定モデルを文字どおり「正しい」とする断定的な結論には、かなりの疑いをもつべきである。被爆時年齢に伴う平均過剰相対リスクの減少は要約の重要な部分ではあるが、その解釈はあまり明確ではない。幼少期に被爆した人の過剰相対リスクが大きいことは、バックグラウンド死亡リスクが極めて小さい生涯の一時期における少数の過剰死亡が主たる原因である、という事実にかんがみて解釈すべきである。また、成人して被爆した人の平均相対リスクは、潜伏期を考慮に入れると若干増加し、相

対リスクがかなり安定したレベルに到達するには10年以上の潜伏期が必要である。これら二つの問題を考慮すると、データが次のようなモデルに一致しそうなことは注目に値する。このモデルとは死亡時年齢50-75歳の過剰相対リスクが表2の平均値よりも被爆時年齢に依存する割合がはるかに小さいものである。

これに関連して言う、被爆時年齢の効果に対するパラメータを含まない(5)のようなモデルは、被爆時年齢に関する平均過剰相対リスクを推定するために用いると、誤った結果を生ずることもある。この調査集団において全般的にあてはまることだが、人年の線量区分にわたる分布が、異なる被爆時年齢区分について同一であれば、このようなモデルにおいて計算される推定値は、各被爆時年齢群における期待癌死亡数に比例する重みによる加重平均値とみなすことができる。被爆時に高齢であった群における癌死亡がはるかに多いために、重みは明示されないがこの群のリスクが強調される。いくつかの推定量をその精度に比例する重みを用いて統合することは重要な統計学的手段であるが、もともとそれらの推定量が同一の量を推定している場合に限られる。この問題に関しては、被爆時年齢別の推定値を計算し、平均値が必要であれば、その推定値に平均値の使用目的に応じた重みを明示して加重する方がより適切である。

絶対過剰リスクによるデータの要約も重要である。時間(または年齢)に伴う増加の記述が必須なので、この要約は相対リスクによるデータの要約よりも本質的に複雑である。各年齢-時間区分における過剰死亡者数が少ないため、この増加に関する詳細を確実に推定することはできず、例えば過剰リスクの対数が時間に伴い線形に増加するというような単純な数式でこの増加を表示しようとする場合には、非常に気をつけなければならない。これは実際、絶対過剰リスクによる記述のみがもつ限界ではなく、過剰相対リスクの傾向もこれ以上うまく推定できない。

より広範な解析も有益であろうが、表4の結果およびモデル(6)について得られた結果についてまず考えてみる。モデル(6)のパラメータ推定値を解釈すると、これまでの追跡期間に限れば、各被爆時年齢群内での絶対過剰リスクは、10年ごとに約2.5倍($1.94/0.71$ および $4.38/1.94$ の平均または幾何平均)と同じ割合で時間に伴い増加してきた。より多くの時間区分を用い、対数過剰リスクを時間に対して線形であるとしてモデル化しても、同様の係数が得られる。高齢被爆者群は、一定の被爆後経過時間においては、幼少期被爆群よりも大きな過剰リスクを示す。しかし、この経時的傾向が続けば、幼少期被爆群では、例えば20年後には他の被爆時年齢群よりも同年齢時にはより大きな過剰リスクを示すであろう。このモデルによって、絶対過剰リスクについてかなり不十分ではあるがわかりやすい記述が得られる。絶対過剰リスクの詳細な考察は本報の範囲を超えているが、相対リスク一定モデルと同様に

よくデータに適合するモデルが驚くほど多種多様であることを明記しておく。絶対過剰リスクの対数を、時間(または時間の対数)、年齢(または年齢の対数)および被爆時年齢の三つの変数全部または一部に関して線形に変化させることによって、このようなモデルを得ることができる。

絶対過剰リスクモデル(6)および年齢一定相対リスクモデル(4)からの外挿による予測過剰生涯リスクの比較について簡単に考察する。1984年における日本人男性の全国癌死亡率および全死因死亡率を用いて生命表の計算を行った。これは、生涯リスクの推定における幾つかの重要な問題点を無視したやや形式的な計算であるが、モデル化の方法の比較について洞察することだけが目的である。特に、低線量へ外挿する際に起こる問題を無視して、線形線量反応の仮定のもとに、線量 0.01 Sv に対する計算を行った。この計算に線量として 1 Sv を用いなかったのは、生涯リスクはその上限が1であるのでリスク係数および線量に関して線形にならないからである。Vaeth および Pierce²⁶ は生涯リスクの計算に関連した問題について詳細な考察を行っている。

相対リスク一定モデル(4)を用いる場合、生命表計算のための絶対過剰リスクは、過剰リスクのない10年間の潜伏期間の後、過剰相対リスク推定値と年齢別全国癌死亡率の積とみなす。三つの選ばれた被爆時年齢ならびに内部および外部解析を用いた表2の対応するパラメータ推定値を用いた。絶対過剰リスクモデル(6)を用いる場合、生命表計算のための過剰リスクは、最初の10年間はゼロとし、次の三つの各10年区間で一定の値としてモデル(6)に対して示したパラメータ推定値を適用した。その後の各5年区間で過剰リスクは、直前の区間の過剰死亡率に対する2.5の平方根倍として算出した。この係数は10年区間について上で推定した係数2.5に基づくものである。男性10,000人当たり 0.01 Sv 当たりの過剰死亡数で表した結果は次のとおりである。

被爆時年齢 歳	モデル(4) 内 部	モデル(4) 外 部	モデル(6) 外 部
10	14.4	15.0	14.4
25	9.5	7.8	10.0
45	4.3	4.4	3.3

これらのモデルからの逸脱の影響を考慮することは重要である。これはモデル(4)に関しては最も容易に行える。被爆時年齢25歳の集団を考えると、過剰相対リスクが35歳から追跡終了時の65歳までは内部解析により推定した値 $0.49/S_v$ に等しく、その後、線形に減少し、85歳までにその値の2分の1になると仮定する。このモデルに対する生命表計算の結果、上に示した過剰死亡数9.5は7.4に減少する。65歳以降から急激な線形減少により85歳までに過剰リスクがゼロになると仮定すれば、過剰死亡数は5.3になる。

モデル(4)および(6)を用いた予測は類似している。BEIR III²⁵ および最近の UNSCEAR⁷ 報告書などの多くの出版物において、相対リスクモデルおよび絶対リスクモデルに基づく予測は大きく異なるが、これらの出版物における絶対リスクモデルは、絶対過剰リスクが時間に対して一定であるという意味に用いられている。最近のいくつかの報告書、例えば BEIR V⁶ において、モデル(6)に類似した時間依存過剰リスクモデルが生涯リスクの予測に用いられている。本報に用いたモデル(6)は全般的に粗すぎて、本格的な使用には向かないが、わかりやすいという長所がある。数学的に複雑なモデルはデータの記述としてはあまり有用ではなく、データの範囲外への補外に用いると信頼できない結果をもたらし得るので、わかりやすさというのは重要である。しかし、本報の結果は、相対および絶対過剰リスクモデルが正しく定式化され、データに適合すれば、同じような予測が得られることを例証している。

上述のとおり、絶対リスクによる大部分の予測は、過剰リスクが適当な潜伏期間の後には被爆後経過時間に対して一定であるというモデルに基づいている。これらの結果の報告者は、このようなモデルが寿命調査データに適合しないことを知っている。このような予測を継続して使用するのには、相対リスクが一定であるという仮定に基づく予測が不確実なために必要とされ、主として生涯リスクのおよその下限を計算するためであるように思える。これは、このような不確実性を評価するためにはあまり良い方法ではない。上述したように、追跡調査終了時からの相対リスクを種々の妥当な方法で減少させるようなモデルに基づく予測の方が、より良い方法と考えられる。もう一つの方法は、リスクの経時的パターンに関するパラメータ推定値の不確実性を利用することである。モデル(6)のような絶対リスクモデルを考えているのに相対リスク一定モデルの使用によって補完しても、それ自体では予測の不確実性を評価したことにならない。少なくともパラメータ推定の精度を考慮することが必要であろう。

生涯リスクの算出に(4)および(6)のようなモデルを使用する際の不確実性は、被爆時年齢群を固定して記述すべきである。被爆時年齢が約25-30歳以上の集団は現在生涯の大部分にわたり追跡調査されているので、その集団の生涯リスクを推定する場合、予測する余地はあまりない。他方、幼少期に被爆した集団の場合、一生でバックグラウンド死亡率が大き

い時期における予測に利用できる直接の情報はほとんどない。この集団に関する予測には科学的推論と同じくらい慎重が必要と思われる。

日本人の全国癌死亡率を性および都市別に寿命調査集団の死亡率レベルに補正して使用しても、過剰リスクの詳細なパターンについての推論にあまり大きな影響は認められなかった。この集団の規模および Breslow ら²⁷の結果にかんがみて、この事実は特に驚くべきことではない。しかし、この種の解析を今後も継続することは重要であると思われる。まず第一に、(標準誤差および有意性検定をも含めて)二つの解析が類似しているにもかかわらず、我々は、内部解析のみに基づく結論よりも、これら二つの解析に基づく結論の方が確信をもてる。集団中に非被爆(および低線量)比較群の占める割合は大きい、本報の詳細さのレベルでの解析では、このグループから得られる情報には限りがあるかもしれない。限られたデータしかない特定部位の癌に関する解析には、外部死亡率の使用が特に役立つと考えられる。

バックグラウンド死亡率を本質的に既知として年齢および時間について5年間隔の詳しさを与えることができる場合、多くの場合、より簡単なデータ記述および解析法が使用できる。例えば、外部死亡率を使用しないで表4の絶対過剰リスクモデルをあてはめる簡単かつ信頼できる方法はない。寿命調査の従来の解析では、絶対過剰リスクの詳細モデルをあてはめる場合に、バックグラウンド死亡率に対して年齢および時間に伴う変動を示す限られたパラメータをもつモデルを使用していた(例えば Muirhead および Darby²⁸ 参照)。更に、 γ 線および中性子の同時効果の研究は、外部死亡率を用いるとより容易になる。同時効果を適切に解析するためには、両種の線量別に対象者を交差分類することが必要であり、これにより本報で使用した交差分類に別の次元が加わる。その結果、処理できないほど多くのセルができる。しかし、年齢-時間一定相対リスクモデルについては、観察年齢および被爆後経過時間に対する完全な集計から、観察癌死亡数および期待癌死亡数を加算することによって作成される縮小表を使うことは可能である。

外部死亡率の使用による単純化を利用することによって、観察人年および平均線量とともに観察死亡数および期待死亡数の交差集計表を付録に示す。この表は、経時的パターンの検討および線量反応の形状の評価に用いることを主な目的としている。したがって、線量区分も極めて少なくしてある。この要約表があれば、読者は過剰相対リスクか過剰絶対リスクのいずれを用いたモデルでも適合させることが可能である。

付 録

この付録の表は、1950年10月1日から1985年12月31日までの期間における寿命調査集団中の白血病以外の癌死亡データを詳細に交差集計したものである。本報の解析で用いた非常に詳細な交差集計を再区分することによりこの表を得た。以下の因子を使用した。

被爆時年齢。0-9歳，10-19歳，20-29歳，30-39歳および40歳以上の五つの年齢区分を用いた。

性。

臓器線量。RBEとして10を用いて計算した大腸線量の6区分。区分点はシーベルト単位で0.005, 0.25, 1.25, 2.25, 3.25である。

被爆後経過時間。5年区間ごとの7区分。最初の区間は1950年10月1日から1955年12月31日までで5年より少し長い。

観察非白血病癌死亡数および期待非白血病癌死亡数ならびに観察人年（1,000年単位）を表の各セルに示した。期待死亡数は、補正した日本全国癌死亡率と寿命調査集団の対応する観察人年の積として得られる。補正は全国癌死亡率に以下の係数を乗じて行う。

広島	男性	1.152
	女性	1.060
長崎	男性	0.971
	女性	1.099

一番右の欄には更に線量情報を示してある。一番上の数字は無補正の臓器線量である。この線量は七つの追跡調査期間に対する平均線量の加重平均であり、加重値は観察人年に比例する。真中の数字は同様にして計算した補正線量推定値の平均であり、一番下の数字は（無補正）遮蔽カーマ（RBE = 1）の加重平均を示している。以下の式で示される減弱係数を計算し、この係数を臓器線量推定値に適用して補正線量推定値を計算する。本文で言及したように、この補正は線量推定の確率誤差による偏りを少なくするために行った。減弱係数は遮蔽カーマを用いて計算する。

$$\text{広島: } 0.04732 + 0.07623x + 0.01336x^2$$

$$\text{長崎: } 0.01900 + 0.06545x + 0.01374x^2$$

ただし, x はグレイ単位で示す遮蔽カーマの自然対数である. 6 Gy 以上の遮蔽カーマ推定値はこの減弱係数を計算する前に 6 Gy に切り下げた. カーマが 0.5 Gy 未満の線量に対しては減弱係数の適用は行っていない.

被爆時年齢0-9歳

線 量	期 間							平均線量
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
男 性								
0.000-0.004	0.000	0.000	0.000	2.000	3.000	3.000	13.000	0.001
	0.367	0.669	1.257	2.160	3.616	6.363	11.278	0.001
	19.643	18.578	18.424	18.290	18.151	18.021	17.827	0.001
0.005-0.249	0.000	0.000	0.000	1.000	2.000	2.000	4.000	0.059
	0.290	0.528	0.988	1.692	2.820	4.951	8.718	0.059
	15.822	14.975	14.892	14.818	14.715	14.614	14.452	0.074
0.250-1.249	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	3.000	0.530
	0.064	0.117	0.218	0.375	0.626	1.094	1.929	0.522
	3.456	3.257	3.217	3.199	3.176	3.143	3.109	0.631
1.250-2.249	0.000	0.000	2.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.593
	0.008	0.015	0.028	0.047	0.079	0.139	0.246	1.450
	0.461	0.434	0.418	0.415	0.410	0.410	0.406	1.871
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.589
	0.004	0.006	0.011	0.019	0.032	0.055	0.096	2.249
	0.189	0.177	0.170	0.168	0.165	0.164	0.160	2.966
≥3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	4.702
	0.001	0.002	0.005	0.008	0.013	0.023	0.041	3.794
	0.076	0.065	0.065	0.064	0.060	0.060	0.060	5.415
女 性								
0.000-0.004	0.000	1.000	0.000	4.000	4.000	5.000	9.000	0.001
	0.319	0.584	1.273	2.558	4.623	7.205	10.715	0.001
	19.937	18.924	18.843	18.747	18.651	18.583	18.482	0.001
0.005-0.249	0.000	0.000	0.000	0.000	3.000	15.000	9.000	0.057
	0.261	0.470	1.017	2.053	3.743	5.853	8.706	0.057
	16.887	16.005	15.961	15.922	15.852	15.762	15.645	0.072
0.250-1.249	0.000	0.000	0.000	1.000	2.000	3.000	4.000	0.516
	0.059	0.108	0.234	0.471	0.853	1.329	1.968	0.509
	3.712	3.527	3.511	3.497	3.483	3.465	3.432	0.618
1.250-2.249	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.609
	0.007	0.014	0.030	0.061	0.108	0.163	0.236	1.463
	0.450	0.425	0.425	0.425	0.419	0.407	0.395	1.869
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.590
	0.002	0.004	0.009	0.018	0.034	0.053	0.077	2.255
	0.151	0.140	0.140	0.140	0.140	0.140	0.137	2.916
≥3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.456
	0.002	0.004	0.008	0.017	0.030	0.047	0.068	3.607
	0.131	0.120	0.120	0.120	0.120	0.120	0.118	5.087

被爆時年齡10-19歲

線 量	期 間							平均線量
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
男 性								
0.000-0.004	0.000	1.000	2.000	5.000	11.000	23.000	40.000	0.000
	0.831	1.673	3.462	6.438	11.520	21.008	37.428	0.000
	18.938	17.633	16.400	17.187	16.895	16.523	16.007	0.000
0.005-0.249	1.000	1.000	1.000	6.000	9.000	23.000	32.000	0.062
	0.496	1.013	2.091	3.870	6.896	12.550	22.357	0.062
	10.971	10.299	10.154	9.987	9.775	9.532	9.251	0.083
0.250-1.249	0.000	0.000	0.000	1.000	3.000	5.000	13.000	0.553
	0.157	0.321	0.658	1.214	2.176	3.965	7.040	0.540
	3.277	3.052	2.997	2.946	2.902	2.844	2.772	0.725
1.250-2.249	0.000	0.000	0.000	0.000	3.000	2.000	3.000	1.668
	0.034	0.071	0.145	0.268	0.477	0.843	1.491	1.492
	0.649	0.612	0.600	0.594	0.584	0.554	0.540	2.157
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.658
	0.009	0.019	0.040	0.073	0.132	0.240	0.405	2.253
	0.187	0.172	0.170	0.167	0.165	0.159	0.151	3.418
≥3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	4.000
	0.009	0.020	0.042	0.078	0.135	0.236	0.401	3.201
	0.200	0.190	0.190	0.190	0.179	0.165	0.155	5.440
女 性								
0.000-0.004	1.000	5.000	4.000	10.000	15.000	18.000	30.000	0.000
	1.295	3.144	6.266	10.212	15.411	21.692	29.910	0.000
	22.380	21.059	20.855	20.711	20.522	20.320	20.027	0.001
0.005-0.249	0.000	2.000	1.000	11.000	10.000	11.000	20.000	0.060
	0.863	2.098	4.181	6.796	10.250	14.355	19.747	0.060
	14.810	13.960	13.847	13.731	13.599	13.410	13.206	0.081
0.250-1.249	0.000	1.000	3.000	2.000	6.000	7.000	9.000	0.529
	0.286	0.699	1.384	2.235	3.369	4.716	6.485	0.519
	4.961	4.680	4.605	4.543	4.491	4.426	4.352	0.704
1.250-2.249	1.000	0.000	0.000	2.000	1.000	3.000	2.000	1.680
	0.037	0.090	0.184	0.302	0.456	0.631	0.856	1.499
	0.694	0.649	0.645	0.644	0.631	0.616	0.597	2.235
2.250-3.249	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000	2.000	2.000	2.655
	0.010	0.026	0.055	0.089	0.136	0.186	0.255	2.235
	0.221	0.210	0.209	0.203	0.200	0.192	0.186	3.406
≥3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	4.152
	0.007	0.017	0.033	0.053	0.075	0.103	0.136	3.334
	0.105	0.100	0.100	0.098	0.090	0.088	0.085	5.359

被爆時年齢20-29歳

線 量	期 間							平均線量
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
男 性								
0.000-0.004	1.000	1.000	5.000	7.000	13.000	18.000	31.000	0.000
	1.112	2.216	4.177	7.246	11.870	18.624	27.197	0.000
	5.437	5.027	4.908	4.772	4.596	4.344	4.017	0.000
0.005-0.249	2.000	0.000	4.000	4.000	4.000	12.000	19.000	0.060
	0.756	1.501	2.821	4.838	7.893	12.572	18.565	0.060
	3.818	3.514	3.419	3.280	3.150	3.004	2.784	0.081
0.250-1.249	0.000	0.000	3.000	3.000	3.000	9.000	11.000	0.565
	0.236	0.464	0.864	1.492	2.446	3.770	5.361	0.548
	1.147	1.053	1.018	0.989	0.954	0.885	0.791	0.765
1.250-2.249	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.595
	0.037	0.075	0.145	0.251	0.412	0.612	0.883	1.433
	0.184	0.175	0.175	0.171	0.167	0.150	0.134	2.069
2.250-3.249	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.389
	0.005	0.011	0.019	0.032	0.049	0.082	0.132	2.057
	0.033	0.030	0.026	0.025	0.020	0.020	0.020	3.260
≥3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	4.407
	0.012	0.025	0.048	0.085	0.129	0.187	0.251	3.471
	0.058	0.055	0.055	0.055	0.050	0.041	0.033	5.666
女 性								
0.000-0.004	5.000	6.000	11.000	15.000	25.000	41.000	39.000	0.000
	5.370	9.607	14.786	21.211	28.632	37.322	48.587	0.000
	19.330	18.125	17.869	17.626	17.319	16.910	16.419	0.001
0.005-0.249	4.000	4.000	13.000	17.000	32.000	31.000	34.000	0.059
	4.394	7.835	12.035	17.218	23.146	30.176	39.248	0.059
	15.371	14.463	14.292	14.091	13.827	13.513	13.106	0.081
0.250-1.249	1.000	2.000	7.000	6.000	15.000	12.000	18.000	0.533
	1.282	2.292	3.506	5.012	6.731	8.663	11.209	0.520
	4.629	4.352	4.268	4.192	4.100	3.958	3.826	0.722
1.250-2.249	1.000	0.000	1.000	2.000	1.000	3.000	4.000	1.688
	0.169	0.304	0.471	0.657	0.870	1.119	1.417	1.503
	0.625	0.583	0.578	0.558	0.536	0.512	0.480	2.252
2.250-3.249	0.000	1.000	1.000	0.000	0.000	0.000	1.000	2.591
	0.044	0.079	0.120	0.171	0.237	0.318	0.423	2.200
	0.175	0.160	0.154	0.150	0.150	0.150	0.148	3.403
≥3.250	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.000	1.000	4.087
	0.028	0.052	0.083	0.118	0.162	0.206	0.245	3.253
	0.116	0.110	0.110	0.107	0.105	0.098	0.087	5.327

被爆時年齢30-39歳

線 量	期 間							平均線量
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
男 性								
0.000-0.004	3.000	4.000	12.000	42.000	43.000	59.000	70.000	0.000
	7.133	12.957	21.921	33.525	45.982	59.080	71.153	0.000
	9.069	8.370	8.095	7.609	6.898	6.069	5.164	0.000
0.005-0.249	4.000	7.000	17.000	15.000	30.000	35.000	43.000	0.064
	4.689	8.522	14.240	21.816	30.255	39.453	47.104	0.060
	5.988	5.521	5.281	4.963	4.561	4.083	3.442	0.088
0.250-1.249	2.000	0.000	5.000	6.000	13.000	15.000	20.000	0.540
	1.601	2.897	4.858	7.461	10.023	12.779	15.364	0.524
	1.978	1.819	1.750	1.656	1.480	1.282	1.087	0.730
1.250-2.249	0.000	2.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.000	1.599
	0.156	0.257	0.424	0.585	0.821	1.126	1.438	1.429
	0.193	0.168	0.159	0.138	0.126	0.115	0.103	2.104
2.250-3.249	0.000	0.000	0.000	0.000	2.000	0.000	1.000	2.556
	0.073	0.117	0.190	0.310	0.409	0.441	0.453	2.168
	0.090	0.076	0.070	0.070	0.063	0.048	0.035	3.292
≥3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	1.000	1.000	2.000	4.363
	0.062	0.100	0.171	0.228	0.280	0.267	0.271	3.473
	0.074	0.062	0.060	0.051	0.041	0.029	0.022	5.636
女 性								
0.000-0.004	18.000	32.000	33.000	37.000	45.000	55.000	88.000	0.001
	18.147	24.628	32.952	42.481	53.135	66.447	79.974	0.001
	17.754	16.527	16.088	15.574	14.990	14.215	12.923	0.001
0.005-0.249	19.000	23.000	45.000	35.000	42.000	56.000	70.000	0.062
	16.341	22.276	29.818	38.448	48.028	59.604	72.548	0.062
	16.202	15.111	14.687	14.202	13.645	12.854	11.798	0.085
0.250-1.249	3.000	3.000	7.000	16.000	14.000	14.000	22.000	0.506
	4.258	5.767	7.757	10.032	12.358	15.320	18.232	0.495
	4.103	3.827	3.748	3.643	3.464	3.262	2.938	0.688
1.250-2.249	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	7.000	5.000	1.576
	0.543	0.734	0.987	1.270	1.564	1.850	2.152	1.409
	0.541	0.500	0.488	0.471	0.446	0.402	0.352	2.131
2.250-3.249	0.000	3.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.000	2.635
	0.120	0.160	0.210	0.260	0.291	0.341	0.338	2.223
	0.126	0.113	0.105	0.097	0.084	0.075	0.057	3.472
≥3.250	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	2.000	3.952
	0.080	0.103	0.137	0.181	0.219	0.252	0.263	3.201
	0.074	0.067	0.065	0.065	0.060	0.051	0.041	5.224

被爆時年齢40歳以上

線 量	期 間							平均線量
	50-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	
男 性								
0.000-0.004	123.000	150.000	160.000	151.000	141.000	118.000	81.000	0.000
	133.050	147.930	154.610	151.290	133.960	105.490	75.022	0.000
	27.030	21.404	17.179	13.152	9.471	6.181	3.610	0.000
0.005-0.249	94.000	104.000	122.000	108.000	91.000	74.000	56.000	0.066
	95.065	106.290	110.630	108.290	98.868	81.692	55.691	0.066
	18.995	15.129	12.146	9.319	6.924	4.732	2.654	0.091
0.250-1.249	34.000	21.000	38.000	39.000	34.000	37.000	21.000	0.557
	27.541	32.395	35.116	34.145	30.264	23.665	16.639	0.540
	5.764	4.710	3.883	2.945	2.127	1.373	0.792	0.753
1.250-2.249	1.000	6.000	12.000	5.000	4.000	2.000	1.000	1.639
	3.283	3.926	4.111	3.666	3.074	2.136	1.345	1.454
	0.709	0.576	0.451	0.319	0.220	0.128	0.066	2.197
2.250-3.249	1.000	2.000	0.000	1.000	0.000	2.000	0.000	2.685
	0.859	0.836	0.786	0.752	0.805	0.502	0.251	2.253
	0.174	0.126	0.094	0.071	0.058	0.030	0.012	3.667
≥3.250	1.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	4.220
	0.756	0.904	0.959	0.897	0.812	0.628	0.645	3.354
	0.182	0.145	0.114	0.083	0.061	0.038	0.032	5.566
女 性								
0.000-0.004	86.000	120.000	109.000	126.000	135.000	114.000	76.000	0.000
	115.360	120.650	125.440	126.450	116.970	101.190	81.530	0.000
	34.317	28.809	24.867	20.893	16.517	12.154	8.264	0.001
0.005-0.249	83.000	97.000	118.000	115.000	115.000	93.000	72.000	0.063
	92.878	97.458	100.880	100.030	93.331	80.886	63.552	0.063
	27.941	23.504	20.189	16.690	13.277	9.767	6.477	0.087
0.250-1.249	36.000	31.000	29.000	29.000	26.000	30.000	24.000	0.511
	23.198	24.903	26.227	26.499	25.004	22.365	17.868	0.499
	7.330	6.258	5.424	4.533	3.608	2.716	1.828	0.695
1.250-2.249	4.000	4.000	2.000	6.000	5.000	4.000	4.000	1.618
	2.246	2.531	2.790	2.772	2.431	2.132	1.629	1.442
	0.769	0.671	0.597	0.485	0.359	0.263	0.169	2.154
2.250-3.249	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	2.000	2.638
	0.394	0.353	0.391	0.484	0.515	0.463	0.461	2.221
	0.137	0.105	0.091	0.087	0.075	0.055	0.046	3.395
≥3.250	1.000	0.000	1.000	1.000	2.000	1.000	2.000	4.068
	0.402	0.420	0.408	0.398	0.424	0.395	0.199	3.228
	0.137	0.114	0.091	0.072	0.063	0.049	0.021	5.582

謝 辞

筆頭著者の研究は、米国癌研究所および環境保健科学研究所の支援も受けた。

参考文献

1. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ: Life Span Study Report 11. Part 2. Cancer mortality in the years 1950–85 based on the recently revised doses (DS86). RERF TR 5-88
2. Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950–82. Radiat Res 111:151–78, 1987 (RERF TR 1-86)
3. 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)
4. Land CE: Temporal distributions of risk for radiation-induced cancers. J Chronic Dis 40 (Supple 2):45S–75S, 1987
5. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1980. Radiat Res 112:243–72, 1987 (RERF TR 15-84)
6. National Academy of Sciences–National Research Council: Report of the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR V). Washington D.C. National Academy Press, 1989
7. United Nations: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York, UN, Sales Publication No. E.88.IX.7, 1988
8. Roesch W (ed.): US–Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
9. Preston DL, Pierce DA: The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates in the atomic bomb survivors. Radiat Res 114:437–66, 1988 (RERF TR 9-87)
10. Pierce DA, Vaeth M: The shape of the cancer mortality dose-response curve for the A-bomb survivors. RERF TR 7-89
11. Jablon S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
12. Gilbert ES: Some effects of random dose measurement errors on the analyses of atomic bomb survivor data. Radiat Res 98:591–605, 1984 (RERF TR 12-82)
13. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
14. Preston DL, Pierce DA: PYTAB—A program for person years computation. Users guide. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
15. Holford TR: Life tables with concomitant information. Biometrics 32:587–97, 1976
16. Breslow NE: Cohort analysis in epidemiology. In *A Celebration of Statistics*. Ed by AC Atkinson, SE Fienberg. Springer-Verlag, New York, 1985. pp 109–43.

17. Breslow NE, Day NE: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 2: The Design and Analysis of Cohort Studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988. pp 120–78
18. Clayton D: The analysis of event history data; a review of progress and outstanding problems. *Statistics in Medicine* 7:819–41, 1988
19. Jablon S, Kato H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950–70. *Radiat Res* 50:649–98, 1972 (ABCC TR 10-71)
20. Japanese Ministry of Health and Welfare: Mortality Statistics from Malignant Neoplasms, Special Reports on Vital Statistics in Japan. JMHW, Tokyo, 1961
21. Japanese Ministry of Health and Welfare: Mortality Statistics from Malignant Neoplasms, Special Reports on Vital Statistics in Japan. JMHW, Tokyo, 1973
22. Japanese Ministry of Health and Welfare: Mortality Statistics from Malignant Neoplasms, Special Reports on Vital Statistics in Japan. JMHW, Tokyo, 1986
23. Preston DL, Pierce DS: AMFIT—A program for parameter estimation in additive and multiplicative rate models with grouped survivor data: methods, models, and examples. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
24. Breslow NE, Day NE: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 1: The Analysis of Case Control Studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980. pp 232–71
25. National Academy of Sciences—National Research Council: Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR III). Washington, D.C., National Academy Press, 1980
26. Vaeth M, Pierce DA: Calculating lifetime risk in relative risk models. RERF CR 3-89
27. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholtz B: Multiplicative models and cohort studies. *J Am Stat Assoc* 78:1–12, 1983
28. Muirhead CR, Darby SC: Modelling the relative and absolute risks of radiation-induced cancers. *J R Stat Soc Ser A* 150(Part 2): 83–118, 1987