

---

*Technical Report Series*

---

## **Thyroid Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors, 1958–79**

**Suminori Akiba, M.D.; Jay Lubin, Ph.D.; Haruo Ezaki, M.D.;  
Elaine Ron, Ph.D.; Toranosuke Ishimaru, M.D.;  
Masahide Asano, M.D.; Yukiko Shimizu, D.M.Sc.;  
Hiroo Kato, M.D., M.P.H.**



**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, in part or in toto, as the basis for publication in the open scientific literature. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Publication and Documentation Center, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

*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

Akiba S, Lubin J, Ezaki H, Ron E, Ishimaru T, Asano M, Shimizu Y,  
Kato H: Thyroid cancer incidence among atomic bomb survivors, 1958-79.  
RERF TR 5-91

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

Page 5, line 4 of third paragraph:

“... radiation effect was **1.1 ERR/Gy**. . . .”

Page 5, line 5 of fifth paragraph:

“... ( $RR = [1 + 3.0 \times \text{dose}] \exp [-0.4 \times \text{dose}]$ ).”

Page 9, last line of first full paragraph:

“... the same under about 1 Gy (Table 4).”

## 業績報告書シリーズ

原爆被爆生存者における甲状腺癌発生率,  
1958-79年<sup>§</sup>Thyroid Cancer Incidence among Atomic Bomb  
Survivors, 1958-79

秋葉澄伯<sup>1</sup> Jay Lubin<sup>2</sup> 江崎治夫<sup>3</sup> Elaine Ron<sup>1,4</sup> 石丸真之助<sup>1†</sup>  
浅野正英<sup>5</sup> 清水由紀子<sup>1</sup> 加藤寛夫<sup>6</sup>

## 要約

広島と長崎の拡大寿命調査集団で、1958年から1979年の間に甲状腺癌と診断された112症例を調査した。甲状腺癌発生率と原爆放射線被曝との間には、統計的に有意な関連があった。1 グレイ当たりの調整過剰相対リスクは1.1 (95%信頼区間0.3-2.5) で、調整絶対リスクは $10^4$ 人年・グレイ当たり0.59 (95%信頼区間0.2-1.7) であった。相対および絶対リスクモデルから得られた最大対数尤度比 (deviance) の比較に基づいて判断すると、単純な線形相対リスクモデルのデータへの適合性は、絶対リスクモデルよりまさっているように思われるものの、データが相対リスクモデルによく適合していると結論することは妥当でない。

成人健康調査 (AHS) 集団の対象者は1958年以来、2年ごとに放影研で検診を受けている。この集団の甲状腺癌発生率は、都市、性、対数年齢、暦年、DS86線量を調整すると、AHS集団を除く拡大寿命調査集団の発生率よりも70%高い。線量-反応直線の傾きはAHS集団と非AHS集団で有意な違いはないが、1 Gyにおける過剰相対危険度推定値はAHS集団で1.6、非AHS集団で0.3であった。リスクの上昇は女性に限られているようであり、また、発病時年齢や被爆時年齢が若い者ほどリスクが増加していた。

<sup>§</sup>本業績報告書は研究計画書RP 1-80に基づく。本報告の日本語版は別に発行した。承認1991年7月22日。印刷1992年6月。

<sup>1</sup>放影研疫学部; <sup>2</sup>米国メリーランド州ベセスダ, 米国 NIH, 米国癌研究所生物統計部; <sup>3</sup>放影研臨床研究部顧問; <sup>4</sup>現在米国メリーランド州ベセスダ, 米国癌研究所放射線疫学部, <sup>5</sup>東京都, 国立病院医療センター臨床検査科; <sup>6</sup>放影研疫学部顧問および国立水俣病研究センター

<sup>†</sup>死去

---

**Technical Report Series**

---

# Thyroid Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors, 1958–79<sup>§</sup>

Suminori Akiba, M.D.<sup>1</sup>; Jay Lubin, Ph.D.<sup>2</sup>; Haruo Ezaki, M.D.<sup>3</sup>;  
Elaine Ron, Ph.D.<sup>1,4</sup>; Toranosuke Ishimaru, M.D.<sup>1†</sup>;  
Masahide Asano, M.D.<sup>5</sup>; Yukiko Shimizu, D.M.Sc.<sup>1</sup>;  
Hiroo Kato, M.D., M.P.H.<sup>6</sup>

## Summary

One hundred and twelve cases of thyroid cancer diagnosed during the period 1958–79 among the extended Life Span Study cohort in Hiroshima and Nagasaki were studied. There was a statistically significant association between thyroid cancer incidence and exposure to atomic bomb radiation. The adjusted excess relative risk (ERR) per gray was 1.1 (95% confidence interval = 0.3–2.5) and the adjusted absolute risk per 10<sup>4</sup> PYGy was 0.59 (95% confidence interval = 0.2–1.7). Based on a comparison of the deviances obtained from relative and absolute risk models, a simple linear relative risk model appeared to fit the data better than an absolute risk model; however, it would not be appropriate to conclude that the data conform strictly to a relative risk pattern.

The incidence of thyroid cancer among the members of the Adult Health Study (AHS) population, who have received biennial medical examinations at the Atomic Bomb Casualty Commission and its successor, the Radiation Effects Research Foundation, since 1958, was 70% higher than that among the rest of the extended LSS cohort after adjustments for city, sex, log age, calendar year, and Dosimetry System 1986 dose. There was no significant difference between the slope of the dose-response curve for AHS and non-AHS participants, although the estimated ERRs at 1 Gy for the AHS and non-AHS populations were 1.6 and 0.3, respectively. The elevated risk appeared to be confined to women, and there was an increasing risk with decreasing attained age and age at exposure.

---

<sup>§</sup>This technical report is based on Research Protocol 1-80. The full Japanese text will be available separately; approved 22 July 1991; printed June 1992.

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, RERF; <sup>2</sup>Biostatistics Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; <sup>3</sup>Consultant, Department of Clinical Studies, RERF; <sup>4</sup>presently at the Radiation Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; <sup>5</sup>Clinical Laboratories, National Medical Center Hospital, Tokyo; <sup>6</sup>Consultant, Department of Epidemiology, RERF, and National Institute for Minamata Disease, Minamata.

<sup>†</sup>Deceased.

## Introduction

As early as the late 1950s, an apparent association between thyroid cancer and whole body x-irradiation was reported among atomic bomb (A-bomb) survivors.<sup>1,2</sup> Systematic studies of thyroid cancer were initially carried out among Adult Health Study (AHS) participants. The AHS population makes up about a 20% sample of the Life Span Study (LSS) cohort, which consists of Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors and unexposed comparison subjects. Participants in the AHS have been medically examined every 2 years since 1958, and the presence of neck tumors was determined by physicians' palpation. The first study of thyroid cancer incidence was conducted by Hollingsworth et al.,<sup>3</sup> who identified 12 cases diagnosed between 1958 and 1959 among the 5,600 AHS participants in Hiroshima. The prevalence of thyroid cancer was higher among survivors exposed within 1.5 km of the hypocenter than among those exposed more distally. Subsequent studies of the AHS population confirmed the findings of this first report and also revealed a higher risk of thyroid cancer among persons exposed at younger ages at the time of the bombings (ATB).<sup>4-6</sup>

More recently, three studies of the extended LSS cohort, using the revised Tentative 1965 Dose (T65DR) system, have been published. Wakabayashi et al.<sup>7</sup> restricted their analyses to Nagasaki, and Ezaki et al.<sup>8</sup> limited theirs to Hiroshima, whereas Prentice et al.<sup>9</sup> used data from different periods in Hiroshima (1959-70) and Nagasaki (1959-78). The present study includes all thyroid cancer cases ascertained between 1958 and 1979 among the LSS population of both Hiroshima and Nagasaki. The revised Dosimetry System 1986 (DS86) has been used in this analysis.

## Materials and Methods

### *Study subjects*

After 15,509 persons without DS86 doses were excluded, the study population included a subsample of 60,929 subjects of the extended LSS population who were in Hiroshima or Nagasaki ATB and who were alive and not known to have thyroid cancer on January 1, 1958, when both the AHS and the Nagasaki Tumor Registry were established. (The Hiroshima Tumor Registry was started in 1957.) The 60,929 study subjects contributed 1,170,899 person-years of follow-up. In this report the 36,613 persons exposed to a thyroid dose  $\geq 0.01$  Gy are designated as the exposed population, whereas the 24,316 people who received a thyroid dose of  $<0.01$  Gy are referred to as the comparison population. Because of the conditions prevalent during the war, 61% of the cohort is female (62% among the exposed and 59% among the comparison subjects).

### *Tumor ascertainment*

Incident thyroid cancers (ICD 8 code: 193) were ascertained through the Hiroshima and Nagasaki tumor and tissue registries, as well as from the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC)-Radiation Effects Research Foundation (RERF) mortality and autopsy files. Occult thyroid cancer cases that had been diagnosed clinically or at autopsy were excluded from our study. Tissue specimens were obtained for 87 (78%) of the cases. These specimens were microscopi-

cally reexamined and histologically classified by two pathologists (H.E. and M.A.) in Hiroshima and Nagasaki, who used similar criteria for their diagnoses.<sup>10</sup>

### **Dose estimation**

The revised dose system, DS86, which became available in 1989, was used in these analyses. DS86 does not make use of a constant transmission factor. The transmission factor for the thyroid gland was 0.85 for gamma rays, 0.41 for neutrons, and 0.43 for neutron-capture gamma rays.<sup>11</sup> The total dose was obtained as a sum of the gamma dose and the neutron dose, assuming a relative biological effectiveness (RBE) of neutrons = 1. More-detailed descriptions of DS86 are available elsewhere.<sup>12</sup> As in other ABCC-RERF studies, doses above 6 Gy have been truncated so that the dose-response estimate will not be unduly influenced by a small number of subjects with extremely high dose estimates.<sup>13</sup>

### **Statistical methods**

For the analyses described below, the data for thyroid cancer mortality were cross-classified by city, sex, age ATB (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60 years), estimated thyroid dose in gray (<0.01, 0.01-0.09, 0.1-0.19, 0.2-0.29, 0.3-0.39, 0.4-0.49, 0.5-0.99, 1.0-1.99, 2.0-2.99, 3.0-3.99, ≥4.0 Gy), participation in the AHS, and calendar year intervals (1958-59, 1960-64, 1965-69, 1970-74, 1975-79). For each cell of the cross-classification, the number of observed thyroid cancers and person-year-weighted means were computed using the DATAB computer program.<sup>14</sup> The cross-classification included 3,858 cells with nonzero person-years.

Poisson regression models were used to fit excess relative risk (ERR) and absolute risk (AR) models. Maximum likelihood parameter estimates, likelihood ratio tests for nested models, and likelihood-based confidence intervals were obtained using the AMFIT regression program.<sup>14</sup>

We first assume that the disease rate,  $r(x,z,d)$ , depends on the estimated radiation dose  $d$ , a vector of covariates  $x$  (city, sex, year interval, AHS participation status, and the natural logarithm of age) that describes the disease rate at background exposure level (thyroid dose < 0.01 Gy), and covariates  $z$  that affect the dose-response relationship. Under a relative risk model, if the dose response is linear in dose alone, the resulting model is the linear excess relative risk (RR - 1) model,

$$r(x,d) = r_0(x)(1 + \beta d) , \quad (1)$$

where  $\beta$  is a parameter that measures the increase in excess relative risk per unit increase in  $d$ , and  $r_0$  is the background disease rate depending on the  $x$  variables. In fitting models,  $\beta$  was constrained to be nonnegative.

Deviations from this linear model are evaluated by fitting alternative models that contain the linear model, such as the linear-exponential dose-response model,

$$r(x,d) = r_0(x)(1 + \beta d)e^{-\theta d} , \quad (2)$$

where  $\theta$  is a parameter that measures the concavity of the dose-response relationship. A test of nonlinearity in the dose-response relationship is carried out with a likelihood ratio test of the null hypothesis  $\theta = 0$ .

The dose-response trend,  $\beta$ , may be modified by other factors, such as age at exposure, time since exposure, sex, and so on; that is,  $z$  is an effect modifier. Suppose  $z$ , which may be a component of  $x$ , has  $J$  categories with values  $z_1, \dots, z_J$ . Effect modification of the dose response with levels of  $z$  is assessed by comparing the deviance of the linear model (1) and the deviance of model (3), which includes  $J$  dose-response parameters:

$$r(x,d) = r_0(x)(1 + \beta_j d) \quad (3)$$

where  $\beta_j$  is the excess relative risk per gray (ERR/Gy) within category  $z_j$ . Under the null hypothesis of no effect modification, the difference in the model deviances has a chi-square distribution with  $J - 1$  degrees of freedom. A significant  $p$  value indicates that the effect of radiation on thyroid cancer incidence is not homogeneous across levels of  $z$ .

The absolute or excess risk (AR) model is an alternative to the relative risk model. In this instance an excess risk model with a linear dose response takes the form

$$r(x,d) = r_0(x) + \beta d \quad (4)$$

where  $\beta$  is the excess absolute disease rate per gray (AR/PYGY). Deviations of model (4) from linearity can be tested using a linear-exponential excess risk model:

$$r(x,d) = r_0(x) + \beta d \times e^{-\theta d} \quad (5)$$

The linear relative risk model (1) and the absolute risk model (4) are not nested models and so cannot be directly compared for model fit using differences in their deviances, although complex bootstrap methods for comparing these models are available.<sup>15</sup> However, without relying on rigorous statistical criteria, it is reasonable to suggest that the fit with the lower deviance is the "better" one.

Data were also fit using a model that allows for a smooth change in the dose-response trend with attained age ( $a$ ), time since exposure ( $t$ ), or age at exposure ( $f$ ). Specifically, the following model was fit:

$$r(x,d) = r_0(1 + \beta \times d \times \alpha^{a_1} \times t^{a_2} \times f^{a_3}) \quad (6)$$

The various models were compared to the simple linear model ( $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0$ ). In the models, attained age is divided by the mean age (47.3 years).

## Results

Among the 60,929 persons included in a subsample of the extended LSS population with calculated DS86 doses, 112 cases of thyroid cancer were diagnosed between 1958 and 1979. A pathology review of the original tissue specimens for 87 (78%) of the 112 cases revealed that all but 3 cases were of the papillary type.



Table 1 presents the summary data by dose category and AHS participation. The mean thyroid radiation dose among the exposed population was 0.258 Gy, and the thyroid cancer incidence rate for all study subjects was 0.96/10<sup>4</sup>. Seventy-nine cases occurred among the exposed subjects (rate = 1.12/10<sup>4</sup>) compared to 33 among the comparison population (rate = 0.71/10<sup>4</sup>). Based on the data from the Hiroshima and Nagasaki tumor registries, the expected number of cases among the comparison population was 31.

Table 2 summarizes the data by sex. Females had an adjusted thyroid cancer risk that was 3.7 times higher than that for males.

### **Dose response**

With city, sex, calendar year (5 categories), AHS status, and the continuous variable log age included in the background term, relative and absolute risk models were evaluated (Table 3). The relative risk increased fairly monotonically with thyroid dose. The estimated radiation effect was 0.011 ERR/Gy (95% confidence interval = 0.3–2.5) based on the relative risk model and 0.59 cases per 10,000 PY-Gy (95% confidence interval = 0.0, 1.45 per 10<sup>4</sup>) based on the excess risk model. Restricting the analysis to persons exposed to lower doses did not significantly alter the risk estimates, although there was a tendency for them to be slightly higher.

When the deviances were compared, a linear relative risk model appeared to fit the data somewhat better than an excess risk model. The difference in deviances for these nonnested models for all of the data was 6.6, with the relative risk model having the lower deviance. When the data were restricted to progressively lower doses, the relative risk models had lower deviances ranging from 3 to 8. However, with the large number of cells in the cross-classification, it would be inappropriate to suggest that the data conform strictly to a relative risk pattern.

Under a relative risk model, Table 3 suggests that there may be some nonlinearity in the dose response for the relative risk model ( $p = .13$ ). Figure 1 shows a plot of the adjusted relative risk estimates by dose categories and the fitted curves for a linear excess relative risk model ( $RR = 1 + [1.1 \times \text{dose}]$ ), and a linear-exponential model ( $RR = 1 + [3.0 \times \text{dose}] \exp[-0.4 \times \text{dose}]$ ). The concavity of the dose-response relationship is strongly influenced by zero cases for doses above 3 Gy. Restricting the data to less than 3 Gy removes any suggestion of nonlinearity (Table 3 and Figure 1). For data restricted to less than 3 Gy, the excess risk per gray was 1.6, which was well within the confidence bounds for the dose-response estimate based on all of the data.

### **Effect modification**

**City.** The thyroid cancer disease rates by city ATB were similar for exposed and comparison subjects, as were the dose-response estimates.

**AHS participation.** Since the AHS sample was weighted toward higher exposures and participants are screened regularly, some as often as every 2 years, analyses were done separately by AHS status, as well as by adjusting for AHS status in the background rate,  $r_0$ . The thyroid cancer incidence rate, adjusted for age, sex, city, calendar year, and radiation dose, was 1.7 times that of the non-AHS population. In addition, there was no significant variation in the

**Table 1.** Study population and thyroid cancer incidence by dose and Adult Health Study (AHS) participation

	Radiation dose (Gy)											Total
	<0.01	0.01–0.09	0.10–0.19	0.20–0.29	0.30–0.39	0.40–0.49	0.50–0.99	1.0–1.99	2.0–2.99	3.0–3.99	≥4.0	
<b>All study subjects</b>												
No. of cases	33	33	5	7	9	3	11	7	4	0	0	112
No. of person-years	468,409	396,713	93,020	51,646	37,954	24,402	56,465	28,838	8228	2098	3075	1,170,849
Mean dose	0	3.0	13.9	24.0	34.0	44.2	69.0	138.7	240.0	343.6	470.0	25.8 <sup>a</sup>
Crude rate × 10 <sup>4</sup>	0.71	0.83	0.54	1.36	2.37	1.23	1.95	2.43	4.86	0.0	0.0	0.96
RR <sup>b</sup>	1.00	1.27	0.71	1.71	2.86	1.43	2.22	2.72	5.50	0.0	0.0	—
<b>AHS participants</b>												
No. of cases	9	3	0	3	5	2	6	7	4	0	0	39
No. of person-years	91,709	19,125	18,554	14,039	12,233	9147	26,515	18,584	5494	1571	2008	218,978
Mean dose	0	5.7	14.3	24.2	34.0	44.3	70.9	140.3	239.6	343.8	471.6	69.3 <sup>a</sup>
Crude rate × 10 <sup>4</sup>	0.98	1.57	0.0	2.14	4.09	2.19	2.26	3.77	7.28	0.0	0.0	1.78
RR <sup>c</sup>	1.00	1.39	0.0	1.92	3.77	1.92	2.19	3.87	7.24	0.0	0.0	—
<b>Non-AHS participants</b>												
No. of cases	24	30	5	4	4	1	5	0	0	0	0	73
No. of person-years	376,700	377,588	74,466	37,607	25,722	15,255	29,950	10,253	2734	528	1067	951,871
Mean dose	0	2.8	13.8	23.9	33.9	44.1	67.3	135.8	240.8	343.2	468.4	16.2 <sup>a</sup>
Crude rate × 10 <sup>4</sup>	0.64	0.80	0.67	1.06	1.56	0.66	1.67	0.0	0.0	0.0	0.0	0.77
RR <sup>c</sup>	1.00	1.22	1.03	1.68	2.39	1.00	2.56	0.0	0.0	0.0	0.0	—

<sup>a</sup>Mean dose among exposed subjects.

<sup>b</sup>Relative risks adjusted for city, sex, calendar year, log age, and AHS participation.

<sup>c</sup>Relative risks adjusted for city, sex, calendar year, and log age.

**Table 2. Data by dose groups and sex for the atomic bomb survivors**

	Radiation dose (Gy)											Total
	<0.01	0.01–0.09	0.10–0.19	0.20–0.29	0.30–0.39	0.40–0.49	0.50–0.99	1.0–1.99	2.0–2.99	3.0–3.99	≥4.0	
<b>Males</b>												
No. of cases	10	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	15
No. of person-years	186,598	143,841	33,423	18,995	13,385	8609	20,399	11,979	3216	855	1611	442,911
Mean dose	0	3.1	13.9	23.9	33.8	44.1	69.0	138.0	240.2	342.7	468.9	27.6 <sup>a</sup>
Crude rate × 10 <sup>4</sup>	0.54	0.21	0.0	0.0	0.0	1.16	0.49	0.0	0.0	0.0	0.0	0.34
RR <sup>b</sup>	1.00	0.44	0.0	0.0	0.0	1.76	0.71	0.0	0.0	0.0	0.0	—
<b>Females<sup>c</sup></b>												
No. of cases	23	30	5	7	9	2	10	7	4	0	0	97
No. of person-years	281,812	252,872	59,597	32,651	24,569	15,793	36,066	16,858	5012	1244	1464	727,938
Mean dose	0	2.9	13.9	24.0	34.0	44.2	69.0	139.2	239.8	344.3	472.2	24.8 <sup>a</sup>
Crude rate × 10 <sup>4</sup>	0.82	1.19	0.84	2.14	3.66	1.27	2.77	4.15	7.98	0.0	0.0	1.33
RR <sup>b</sup>	1.00	1.62	0.99	2.42	4.03	1.34	2.85	3.93	7.81	0.0	0.0	—

<sup>a</sup>Mean dose among exposed subjects.

<sup>b</sup>Relative risks adjusted for city, calendar year, Adult Health Study (AHS) participation, and log age.

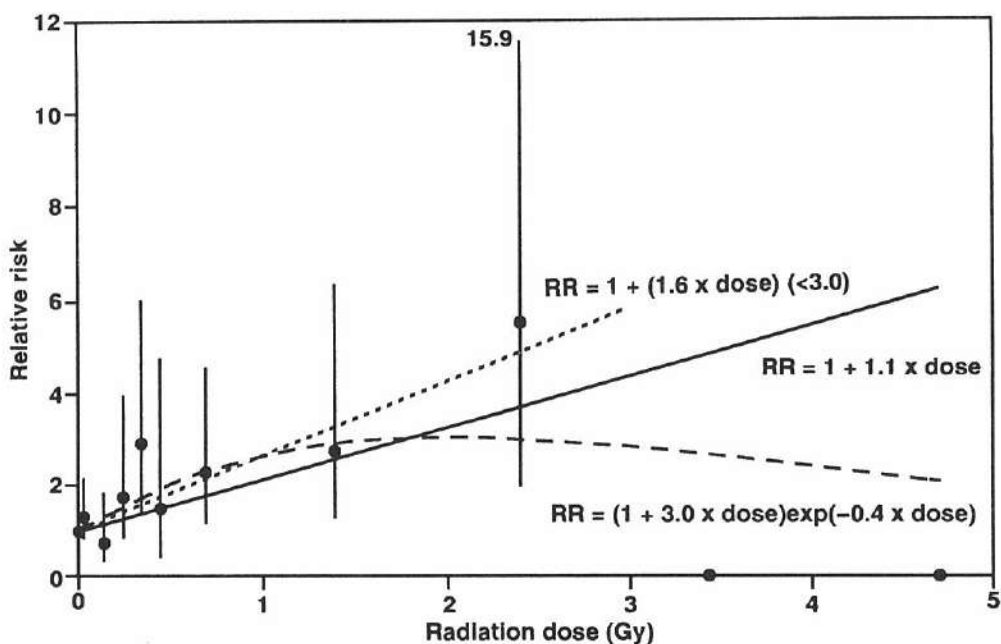
<sup>c</sup>The relative risk for females adjusted for city, calendar year, AHS participation, and log age is 3.67 (95% confidence interval = 2.1–6.3).

**Table 3.** Comparison of relative and absolute risk models and an evaluation of linearity of risk with dose

Data restriction	Relative risk model			Absolute risk model		
	ERR/Gy	95% CI	p value for nonlinearity	AR/10 <sup>4</sup> PYGy	95% CI	p value for nonlinearity
None	1.1	0.3, 2.5	.13	0.59	0.2, 1.7	.35
<3 Gy	1.6	0.4, 2.7	.99	0.97	0.4, 2.2	.45
<2 Gy	1.6	0.6, 3.9	.53	0.83	0.3, 2.3	.94
<1 Gy	2.0	0.8, 5.9	.75	1.09	0.4, 3.3	.38
<0.5 Gy	2.4	0.7, 8.7	.77	0.88	0.2, 5.8	.14
<0.3 Gy	1.2	0.0, 41.4	.56	*	*	*

NOTE: ERR/Gy = excess relative risk per gray.

\*A nonnegative parameter estimate could not be obtained.



**Figure 1.** Relative risks (RR) by dose based on atomic bomb survivor data. The risks have been adjusted for city, sex, calendar year, log age, and Adult Health Study participation. The bars represent the 95% confidence intervals.

thyroid cancer rate by year within the AHS group; the crude yearly disease rates per 10,000 PY for 1958–59, 1960–64, 1965–69, 1970–74, and 1975–79 were 1.52, 2.30, 1.70, 0.95, and 2.01 for the AHS group and 0.83, 0.80, 0.79, 0.93, and 0.54 for the non-AHS group.

As Table 1 shows, the dose distributions for the AHS and non-AHS participants were quite different. Thirteen percent of the AHS group was exposed to doses of 1 Gy or more compared to only 1.5% of the non-AHS group. Because no thyroid cancer cases were observed among non-AHS subjects exposed to  $\geq 1$  Gy, the trend parameter for the total non-AHS group was lowered. Yet the difference in the ERR/Gy by AHS status was not statistically significant, and the dose response was virtually the same under about 1 Gy (Table 4).

**Gender.** After adjusting for age, year, city, and AHS status, females were at 3.7 times greater risk of thyroid cancer than were males. There was a significant radiation effect among females, with a 1.7-fold increase in the ERR/Gy (Table 5). Based on only 15 cases, no trend in males was observed. In fact, the crude rate in the exposed group ( $0.20/10^4$ ) was nonsignificantly lower than that in the comparison group ( $0.54/10^4$ ).

**Time-related factors.** Table 5 suggests a decreasing risk of thyroid cancer with increasing attained age and age at exposure. Effect modification was statistically nonsignificant using categories (model 3) but was significant using continuous variables (model 6). No significant variation with time since exposure, after adjusting for age and other factors in the background risk, was observed (Table 5). The ERR/Gy peaked 15–19 years after exposure, then declined; however, the variation in risk was not significant. When the analyses were repeated with the data restricted to under 3 Gy, the pattern and magnitude of risk remained virtually the same.

With log age in the background, the effect of exposure was significantly modified by attained age and age at exposure (Table 6). The excess relative risk declined with about the square of age. Age and age at exposure accounted for a similar improvement in the fit of the model to the data, but including both in the model did not enhance the fit.

**Table 4.** Comparison of the excess relative risk per gray (ERR/Gy) among Adult Health Study (AHS) and non-AHS participants

Data restriction	AHS participants, ERR/Gy	Non-AHS participants, ERR/Gy	<i>p</i> value for homogeneity of AHS/non-AHS
All data	1.6 (0.6, 4.7)	0.3 (0.0, 11.6)	.25
<3 Gy	2.4 (0.9, 6.6)	0.6 (0.1, 6.6)	.21
<2 Gy	2.1 (0.7, 6.8)	0.9 (0.1, 6.2)	.44
<1 Gy	2.2 (0.5, 10.0)	2.0 (0.5, 7.5)	.84
<0.5 Gy	3.7 (0.5, 20.3)	1.8 (0.2, 13.7)	.65
<0.3 Gy	0.2 (0.0, $\infty$ )	1.5 (0.0, 50.4)	.75

NOTE: The values within parentheses are the 95% confidence intervals.

**Table 5.** Thyroid cancer risk and effect modification

	No. of cases	Crude rate among exposed	Crude rate among comparisons	ERR/Gy <sup>a</sup>	<i>p</i> value for homogeneity <sup>b</sup>	
					Categ.	Contin.
Overall	112	1.12	0.70	1.1 <sup>c</sup>		
City					.58	—
Hiroshima	91	1.16	0.76	0.9		
Nagasaki	21	1.01	0.49	1.7		
AHS participation					.25	—
AHS	39	2.36	0.98	1.6		
Non-AHS	73	0.85	0.64	0.3		
Gender					.05	—
Male	15	0.20	0.54	0.0		
Female	97	1.66	0.82	1.7		
Age at exposure (yr)					.12	.02
<5	8	0.54	0.34	6.4		
5–9	4	0.43	0.24	3.7		
10–19	28	1.07	0.58	2.1		
20–29	21	1.13	1.27	0.7		
30–39	22	1.67	0.40	0.9		
≥40	34	1.51	1.09	0.0		
Attained age (yr)					.14	.03
<30	7	0.51	0.15	5.5		
30–39	19	0.67	0.70	1.9		
40–49	25	1.34	0.86	1.7		
50–59	22	1.51	0.67	1.0		
≥60	39	1.53	0.91	0.0		
Time since exposure (yr)					.54	.97
<15	13	0.85	0.80	0.0		
15–19	29	1.33	0.52	2.8		
20–24	26	1.30	0.46	1.9		
25–29	25	1.06	0.89	0.6		
≥30	19	0.89	0.97	1.0		

NOTE: AHS = Adult Health Study; Categ. = categorical; Contin. = continuous; and ERR/Gy = excess relative risk per gray.

<sup>a</sup>Relative risks adjusted for city, sex, calendar year, AHS participation, and log age.

<sup>b</sup>Test for effect modification using a categorical model based on Equation 3 and a continuous model based on Equation 6.

<sup>c</sup>The 95% confidence interval for ERR/Gy = 0.3–2.5.

**Table 6.** Model comparisons for the excess relative risk per grey (ERR/Gy)<sup>a</sup> with several continuous variables

Model	Dose ( $\beta$ )	Age ( $\gamma_1$ )	Time since exposure ( $\gamma_2$ )	Age at exposure ( $\gamma_3$ )	$\rho^b$
All data					
1	1.1	—	—	—	—
2	1.6	-2.035	—	—	0.03
3	1.2	—	-0.031	—	0.97
4	8.0	—	—	-0.710	0.02
5	6.2	-0.522	—	-0.582	0.05
Dose < 3 Gy					
1	1.6	—	—	—	—
2	2.2	-1.980	—	—	0.03
3	4.1	—	-0.307	—	0.82
4	10.0	—	—	-0.664	0.01
5	7.0	-0.706	—	-0.492	0.05

<sup>a</sup>The regression model includes an adjustment for city, sex, calendar year, AHS participation, and log age. Relative risk is defined as:

$$(1 + \beta \times d \times a^{\gamma_1} \times t^{\gamma_2} \times f^{\gamma_3})$$

where the effect of radiation dose response ( $d$ ) may vary with attained age ( $a$ ), time since exposure ( $t$ ), or age at exposure ( $f$ ).

<sup>b</sup> $\rho$  value for test of model fit relative to the simple linear model ( $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0$ ).

## Discussion

For the last 35 years, an increased risk of thyroid cancer among A-bomb survivors has been observed. However, none of the previous studies evaluated the LSS extended cohort using DS86 dose estimates. In the present analysis, 112 thyroid cancer cases diagnosed between 1958 and 1979 were studied among the extended LSS cohort with DS86 doses. The adjusted excess relative risk was 1.1/Gy, and the absolute risk was 0.59/10<sup>4</sup> PYGy. Linear relative and absolute risk models were consistent with the data, but the relative risk model appeared to fit the data slightly better than the absolute risk model. Females had a significantly greater risk than males, and there was an inverse association between thyroid cancer risk and both age at exposure and attained age. However, the associations between thyroid cancer and the age variables were statistically significant only when they were analyzed as continuous variables.

Members of the AHS subcohort had a higher incidence of thyroid cancer than did non-AHS subjects; however, the slope of the dose-response curve was not significantly different. Prentice et al.<sup>9</sup> also reported a higher (by a factor of 2) thyroid cancer incidence among the AHS population than among the non-AHS population and ascribed it to the fact that the AHS sample is weighted toward higher exposures (AHS mean thyroid dose = 0.695 Gy; non-AHS mean thyroid dose = 0.162 Gy) and that participants are screened biennially. In their study

too, the slope of the dose-response curve does not differ significantly in the two groups.

Based on data from the Hiroshima and Nagasaki tumor registries, 6 thyroid cancer cases would have been expected among the AHS comparison group participants and 25 would have been expected among the non-AHS comparison group participants. The 9 observed among the former and the 24 among the latter were close to the expectation, suggesting good ascertainment. The fact that no thyroid cancer was diagnosed among non-AHS participants in the over-1-Gy-dose group is compatible with expectation. The total number of person-years (14,582) in this group was small, and the expected number of spontaneous cases was only about 1. Since the incidence of thyroid cancer in Hiroshima and Nagasaki is about two times the national incidence rate, there is no reason to suspect underascertainment in these two registries.

It should be noted here that among the AHS subjects, 16 thyroid cancer cases (13 in Hiroshima and 3 in Nagasaki) were excluded from the current analysis. The exclusion was made because they were strongly suspected to be prevalent cases. In other words, they would have been diagnosed as thyroid cancer before 1958 if they had been examined earlier. Inclusion of these cases in the analysis did not, however, result in appreciable changes in the relative risk estimation regarding the dose effects.

The excess relative (1.1/Gy) and absolute (0.6/10<sup>4</sup> PYGy) risks were lower than those reported in other studies of radiation-exposed populations.<sup>16,17</sup> Ron et al.<sup>18</sup> reported that children treated for tinea capitis, who were exposed to an estimated mean thyroid dose of approximately 0.10 Gy, experienced an excess relative risk of 27/Gy and an absolute risk of 12.5/10<sup>4</sup> PYGy, whereas Shore et al.<sup>19</sup> found an absolute risk of 3.5/10<sup>4</sup> PYGy in a population of infants irradiated for an enlarged thymus gland, with a mean dose of 1.20 Gy. In a study of childhood irradiation for thyroid hyperplasia (mean dose = 0.23 Gy), Pottern et al.<sup>20</sup> evaluated the dose response for clinically detected and self-reported thyroid nodules (benign and malignant tumors). The ERR/Gy was 7 and 64, respectively. Women treated with radiation for cervical cancer had an excess relative risk of 12.3/Gy and an absolute risk of 6.9/10<sup>4</sup> PYGy.<sup>21</sup> However, because our data include persons exposed at all ages, it might be more appropriate to compare our results for the subgroup of persons < 5 or 5–9 years old ATB to the results of studies of childhood exposures. For persons exposed at <5 years the ERR/Gy and the AR/10<sup>4</sup> PYGy were 6.0 and 1.8, respectively. For those exposed at 5–9 years the comparable risk estimates were 4.0/Gy and 1.8/10<sup>4</sup> PYGy. Although still lower than the study results of Ron et al.<sup>18</sup> and Boice et al.,<sup>21</sup> our findings are in line with those of Shore et al.<sup>19</sup>

Recently Pierce et al.<sup>22</sup> suggested that nonsystematic errors in estimating radiation exposures for members of the LSS cohort result in an underestimate of risk coefficients. Analyzing cancer mortality data, they indicated that the underestimate may be about 5%–15%. Based on their results, our excess relative risk could be about 10% higher.

Several reports on a sex difference in the risk of radiation-induced thyroid cancer, based on populations other than A-bomb survivors, have suggested a higher risk for females than for males.<sup>16,17</sup> Ron et al.<sup>18</sup> found no statistically significant effect of sex on the relative risk, although the point estimate of the



ERR/Gy was 5 times greater for females than males; Pottern et al.<sup>20</sup> found the radiation effects to be virtually the same in males and females. In contrast, Tucker et al.<sup>23</sup> reported a higher risk for males when children receiving therapeutic radiation for childhood cancer were evaluated. The present study indicated a higher risk for females than for males ( $p = .05$ ), although only 5 exposed and 10 unexposed cases were observed among males.

By identifying cancer cases through the Hiroshima and Nagasaki tumor registries, out-migration will result in some underascertainment. Ten to 15% of the total LSS population is estimated to have moved out of the Hiroshima or Nagasaki areas by 1979, and the migration rate is higher for the younger generation.<sup>24</sup> Thus, future follow-ups may have to make corrections for out-migration since it is increasing over time.

Radiation is known to cause thyroid cancer, and, indeed, an excess risk following exposure to the A-bomb has been demonstrated in the past. However because the LSS includes persons of both sexes exposed at all ages to a wide range of radiation doses, it offers the opportunity to study effect modification. The present analyses were based on the DS86 dose system and data from both Hiroshima and Nagasaki. Age at exposure and attained age were shown to strongly influence the dose response.

## References

1. Kaneko N, Numata J: An autopsy case of atomic radiation-induced leukemia complicated with thyroid gland tumor. *J Pediatr Pract* 20:478, 1957 (in Japanese)
2. Fujimoto Y, Yamamoto T, Ishida J, Numata J: Two autopsy cases of thyroid cancer in young atomic bomb survivors. *J Hiroshima Med Assoc* 12:519-24, 1959 (in Japanese)
3. Hollingsworth DR, Hamilton HB, Tamagaki H, Beebe GW: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963 (ABCC TR 4-62)
4. Socolow EL, Hashizume A, Neriishi S, Niitani R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. *New Engl J Med* 268:406-10, 1963 (ABCC TR 13-62)
5. Wood JW, Tamagaki H, Neriishi S, Sato T, Sheldon WF, Archer PG, Hamilton HB: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89:4-14, 1969 (ABCC TR 4-68)
6. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto C, Keehn RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
7. Wakabayashi T, Kato H, Ikeda T, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors, Report 7. Part III. Increase of cancer in 1959-1978, based on the Tumor Registry, Nagasaki. *Radiat Res* 93:112-46, 1983 (RERF TR 6-81)
8. Ezaki H, Ishimaru T, Hayashi Y, Takeichi N: Cancer of the thyroid and salivary glands. *GANN Monogr Cancer Res* 32, 1986
9. Prentice R, Kato H, Yoshimoto Y, Mason M: Radiation exposure and thyroid cancer incidence among Hiroshima and Nagasaki residents. *Monogr Natl Cancer Inst* 62:207-12, 1982

10. The Japanese Society of Thyroid Surgery: *General Rules for the Description of Thyroid Cancer*. Tokyo, Kanehara, 1977
11. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA: Life Span Study Report 11. Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
12. Roesch WC (ed): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report (Vols 1 and 2)*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
13. Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-1982. *Radiat Res* 111:151-78, 1987 (RERF TR 1-86)
14. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA: *Epicure User's Guide*. Seattle, Hirosoft International, 1991
15. Wahrendorf J, Becher H, Brown CC: Bootstrap comparison on non-nested generalized linear models: Application in survival analysis and epidemiology. *Appl Stat* 36:72-81, 1987
16. Ron E: Thyroid cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention* (2nd ed). Ed by Schottenfeld D and Fraumeni JF Jr. New York, Oxford University Press. In press
17. Shore RE, Hempelmann LH, Woodward ED: Carcinogenic effects of radiation on the human thyroid gland. In *Radiation Carcinogenesis*. Ed by Upton AC, Albert RE, Burns FJ, et al. New York, Elsevier, 1986
18. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandar YE, Stovall M, Boice JD: Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 120:516-31, 1989
19. Shore RE, Woodard E, Hildreth N, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B: Thyroid tumors following thymus irradiation. *J Natl Cancer Inst* 74:1177-84, 1985
20. Pottern LM, Kaplan MM, Larsen PR, Silva JE, Koenig RJ, Lubin JH, Stovall M, Boice JD Jr: Thyroid nodularity after childhood irradiation for lymphoid hyperplasia: A comparison of questionnaire and clinical findings. *J Clin Epidemiol* 43:449-60, 1990
21. Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, et al: Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116:3-55, 1988
22. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
23. Tucker MA, Meadows AT, Morris JP, et al: Therapeutic radiation at young age linked to secondary thyroid cancer (TC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 5:211, 1986 (Abstract)
24. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H: Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968-80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86

---

業績報告書シリーズ  
**Technical Report Series**

---

# 原爆被爆者における甲状腺癌発生率, 1958-79年

## Thyroid Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors, 1958-79

秋葉澄伯 Jay Lubin 江崎治夫 Elaine Ron 石丸寅之助 浅野正英  
清水由紀子 加藤寛夫

## 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。報告書は放影研出版・資料センター、〒732 広島市南区比治山公園5-2で入手できる。

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。

## 業績報告書シリーズ

原爆被爆者における甲状腺癌発生率,  
1958-79年<sup>§</sup>Thyroid Cancer Incidence among Atomic  
Bomb Survivors, 1958-79

秋葉澄伯<sup>1</sup> Jay Lubin<sup>2</sup> 江崎治夫<sup>3</sup> Elaine Ron<sup>1,4</sup> 石丸寅之助<sup>1†</sup>  
浅野正英<sup>5</sup> 清水由紀子<sup>1</sup> 加藤寛夫<sup>6</sup>

## 要 約

広島と長崎の拡大寿命調査集団で、1958-79年の間に甲状腺癌と診断された112症例を調査した。甲状腺癌発生率と原爆放射線被曝との間には、統計的に有意な関連があった。1グレイ当たりの調整過剰相対リスクは1.1(95%信頼区間0.3-2.5)で、調整絶対リスクは $10^4$ 人年・グレイ当たり0.59(95%信頼区間0.2-1.7)であった。相対および絶対リスクモデルから得られた最大対数尤度比(deviance)の比較に基づいて判断すると、単純な線形相対リスクモデルのデータへの適合性は、絶対リスクモデルよりまさっているように思われるものの、データが相対リスクモデルによく適合していると結論することは妥当でない。

成人健康調査(AHS)集団の対象者は1958年以来、2年ごとに放影研で検診を受けている。この集団の甲状腺癌発生率は、都市、性、対数年齢、暦年、DS86線量を調整すると、AHS集団を除く拡大寿命調査集団の発生率よりも70%高い。線量-反応直線の傾きはAHS集団と非AHS集団で有意な違いはないが、1 Gyにおける過剰相対リスク推定値はAHS集団で1.6、非AHS集団で0.3であった。リスクの上昇は女性に限られているようであり、また、発病時年齢や被爆時年齢が若い者ほどリスクが増加していた。

<sup>§</sup>本業績報告書は研究計画書RP 1-80に基づく。本報告の英語版は別に発行した。承認 1991年7月22日。印刷1992年10月。

<sup>1</sup>放影研疫学部 <sup>2</sup>米国メリーランド州ベセスダ, 米国 NIH, 米国癌研究所生物統計部 <sup>3</sup>放影研臨床研究部顧問 <sup>4</sup>現在米国メリーランド州ベセスダ, 米国癌研究所放射線疫学部 <sup>5</sup>東京都国立病院医療センター臨床検査科 <sup>6</sup>放影研疫学部顧問および国立水俣病研究センター

<sup>†</sup>死去

## 緒言

1950年代後期に早くも、原爆被爆者において甲状腺癌とX線全身被曝との間に関連があることが報告された。<sup>1,2</sup> 甲状腺癌の系統的調査は当初、成人健康調査受診者を対象に実施された。成人健康調査集団は、広島・長崎の原爆被爆者および非被爆比較対照者を構成員とする寿命調査(LSS)集団の20%標本から成る。成人健康調査受診者は1958年以来2年ごとに検診を受けており、医師の触診によって頸部腫瘍の有無が確定された。最初の甲状腺癌発生率調査はHollingsworthら<sup>3</sup>が実施し、広島成人健康調査受診者5,600人の中から1958-59年の間に甲状腺癌と診断された12症例を確認した。甲状腺癌の罹患率は、爆心1.5 km以内の被爆者の方がそれ以遠の被爆者よりも高かった。その後の成人健康調査集団の調査によってこの第一報の所見が確認され、更に原爆時(ATB)若年で被爆した者ほど甲状腺癌リスクが高いことが判明した。<sup>4-6</sup>

もっと最近では、T65DR線量推定方式を用いた拡大LSS集団の三つの調査結果が発表された。若林ら<sup>7</sup>は、解析を長崎に限定し、江崎ら<sup>8</sup>は広島に限定したが、Prenticeら<sup>9</sup>の報告では、広島(1959-70年)と長崎(1959-78年)の異なる時期のデータが用いられた。今回の調査は、広島・長崎両市の寿命調査集団において1958-79年の間に確認された甲状腺癌全症例を含む。本解析ではDS86改定線量推定方式を用いた。

## 材料および方法

### 調査対象者

DS86線量の判明していない15,509人を除外した残りの調査集団は、原爆時広島または長崎に在住し、成人健康調査および長崎腫瘍登録が確立した1958年1月1日に生存し、かつ甲状腺癌に罹患していることがわからなかった拡大寿命調査集団対象者60,929人の副標本を含む(広島腫瘍登録は1957年に開始された)。60,929人の調査対象者を1,170,899人年追跡調査した。本報では、甲状腺線量0.01 Gy以上に被曝した36,613人を被爆集団と呼び、0.01 Gy未満の甲状腺線量を受けた24,316人を比較集団と呼ぶ。戦時中の諸事情のため、集団の61%は女性(被爆対象者の62%、比較対照者の59%)である。

### 腫瘍の同定確認

甲状腺癌の罹患例(ICD第8回改定版、コード193)は、広島・長崎の腫瘍および組織登録、ならびにABCC-放射研の死亡および剖検記録によって確認された。臨床診断または剖検診断されていた潜在性甲状腺癌は我々の調査から除外した。症例のうち87例(78%)で組織標本が得られた。これらの標本は、同様の診断基準<sup>10</sup>を用いた広島と長崎の2人の病理学者(江崎治夫および浅野正英)が顕微鏡で再検査し、組織学的に分類した。

## 線量推定

1989年に利用可能となった改定線量推定方式DS86をこれらの解析で用いた。DS86は定数透過係数を用いない。甲状腺の透過係数は、ガンマ線で0.85、中性子で0.41、中性子捕獲ガンマ線で0.43であった。<sup>11</sup> 総線量は、中性子のRBEを1と仮定して、ガンマ線量と中性子線量の和として得られた。DS86のより詳細な記述は他報にある。<sup>12</sup> 他のABCC-放影研調査の場合と同じく、6 Gy以上の線量は切り捨て、線量推定値が非常に高い少数の対象者によって線量-反応推定値が不当に影響を受けないようにした。<sup>13</sup>

## 統計方法

下記の解析については、甲状腺癌死亡データを都市、性、原爆時年齢(<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60歳)、推定甲状腺線量(グレイ)(<0.01, 0.01-0.09, 0.1-0.19, 0.2-0.29, 0.3-0.39, 0.4-0.49, 0.5-0.99, 1.0-1.99, 2.0-2.99, 3.0-3.99, ≥4.0 Gy)、成人健康調査受診、および暦年間隔(1958-59年, 1960-64年, 1965-69年, 1970-74年, 1975-79年)別に交差分類した。交差分類の各セルについては、DATABコンピュータプログラム<sup>14</sup>を用いて、観察甲状腺癌数と人年を算出した。交差分類の結果得られた非ゼロ人年のセルの総数は3,858個であった。

ポアソン回帰モデルを使用して過剰相対リスク(ERR)モデルと絶対リスク(AR)モデルを適合させた。AMFIT回帰プログラム<sup>14</sup>を用いて、最大尤度パラメータ推定値、入れ子モデル尤度比検定および尤度信頼区間を得た。

我々はまず、罹病率  $r(x, z, d)$  は、推定放射線線量  $d$ 、バックグラウンド被曝量(甲状腺線量 <0.01 Gy)における罹病率を示す共変量  $x$  (都市、性、年間隔、成人健康調査受診状況および年齢自然対数)のベクトル、および線量-反応関係に影響を与える共変量  $z$  に依存すると仮定する。相対リスクモデルにおいては、線量-反応が線量についてのみ線形であれば、得られるモデルは以下の線形過剰相対リスク(RR-1)モデルである。

$$r(x, d) = r_0(x)(1 + \beta d) \quad (1)$$

ここで  $\beta$  は、 $d$  の単位増加当たりの過剰相対リスクの増加を表すパラメータであり、 $r_0$  は変数  $x$  に依存するバックグラウンド罹病率である。モデルを適合させる場合、 $\beta$  が負にならないような制限を与えた。

この線形モデルからの偏差は、線形モデル、例えば、以下の線形指数線量-反応モデルを含む代替モデルを適合させて評価する。

$$r(x, d) = r_0(x)(1 + \beta d)e^{-\beta d} \quad (2)$$

ここで $\theta$ は、線量-反応関係の凹状の大きさを表すパラメータである。線量-反応関係の非線形性の検定は、帰無仮説 $\theta = 0$ の尤度比検定を用いて行う。

線量-反応動向 $\beta$ は、被爆時年齢、被爆後経過時間、性などの他の因子 $z$ によって修飾されることがある。すなわち $z$ は効果修正因子である。 $x$ の一構成要素である $z$ に $z_1, \dots, z_j$ 値をもつ $J$ 区分があると仮定すれば、 $z$ 値の線量-反応の効果の修飾は線形モデル(1)の最大対数尤度比と $J$ 線量-反応パラメータを含む以下のモデル(3)の最大対数尤度比とを比較して評価される。

$$r(x, d) = r_0(x)(1 + \beta_j d) \quad (3)$$

ここで $\beta_j$ は、カテゴリー $z_j$ 内のERR/Gyである。効果の修飾は無いという帰無仮説に基づけば、モデル最大対数尤度比の差には $J - 1$ 自由度のカイ二乗分布がある。有意な $p$ 値は、放射線の甲状腺癌発生に及ぼす影響が $z$ 値ですべて同質でないことを示す。

絶対または過剰リスク(AR)モデルは相対リスクモデルに代わるものである。この場合、線形線量-反応の過剰リスクモデルは以下の形になる。

$$r(x, d) = r_0(x) + \beta d \quad (4)$$

ここで $\beta$ は、Gy当たり過剰絶対疾患率(AR/PY Gy)である。モデル(4)の線形性からの偏差は、以下の線形指数過剰リスクモデルを用いて検定できる。

$$r(x, d) = r_0(x) + \beta d \times e^{-\beta d} \quad (5)$$

線形相対リスクモデル(1)と絶対リスクモデル(4)は入れ子モデルではないので、これらのモデルを比較する複雑なブートストラップ法があるにはあるが、<sup>15</sup> 最大対数尤度比の差を用いてモデルの適合性を直接比較できない。しかし、厳密な統計基準に頼らないのであれば、最大対数尤度比が小さい適合のほうが「より良い」適合であるというのは妥当である。

発病時年齢( $a$ )、被爆後経過時間( $t$ )または被爆時年齢( $f$ )による線量-反応の変化を円滑な形で取り入れられるモデルを用いるとデータはよく適合した。具体的には、以下のモデルが適合した。

$$r(x, d) = r_0(1 + \beta \times d \times a^{f_1} \times t^{f_2} \times f^{f_3}) \quad (6)$$



各種モデルを単純線形モデル( $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0$ )と比較した。それらのモデルにおいては発病時年齢を平均年齢(47.3歳)で除した。

## 結果

DS86線量が計算されている拡大寿命調査集団の副標本に含まれる60,929人のうち、1958-79年までの期間中、甲状腺癌112症例が診断された。この112症例のうちの87症例(78%)のオリジナル組織標本を病理学的に検討したところ、3症例を除く全症例が乳頭性であることがわかった。

表1は要約データを線量区分およびAHS受診状況別に示す。被爆集団の平均甲状腺放射線量は0.258 Gy、全調査対象者の甲状腺癌発生率は $0.96/10^4$ であった。被爆対象者に発生した甲状腺癌は79件(罹患率 $= 1.12/10^4$ )、比較集団では33件(罹患率 $= 0.71/10^4$ )であった。広島・長崎の腫瘍登録データに基づくと、比較集団の症例期待数は31であった。

表2はデータを性別に要約したものである。女性の調整甲状腺癌リスクは男性より3.7倍高かった。

## 線量反応

都市、性、暦年(5区分)、成人健康調査受診状況および連続変数対数年齢をバックグラウンドの項に含めて、相対および絶対リスクモデルを評価した(表3)。相対リスクは甲状腺線量に伴ってほぼ単調に増加した。推定放射線効果は、相対リスクモデルに基づけば1.1 ERR/Gy(95%信頼区間0.3-2.5)、過剰リスクモデルに基づけば10,000 PYGy当たり0.59症例(95%信頼区間 $10^4$ 当たり0.0, 1.45)であった。低線量被曝者に限定して行った解析では、リスク推定値が多少高くなる傾向があったが、それを有意に変化させるものではなかった。

最大対数尤度比を比較すると、線形相対リスクモデルのデータ適合性は過剰リスクモデルよりいくらかまざっているように思われた。この二つの非入れ子モデルの最大対数尤度比の差は6.6で、相対リスクモデルの最大対数尤度比の方が小さかった。データを徐々に低線量に限定していくと、相対リスクモデルの最大対数尤度比は小さくなり、その値は3から8であった。しかし、交差分類には多数のセルがあるため、データが相対リスクモデルによく適合すると示唆するのは不適當であろう。

相対リスクモデルでは、表3は、相対リスクモデルに対する線量-反応関係に多少非線形性があること( $p = 0.13$ )を示唆している。図1に、線量区分別の調整相対リスク推定値の

表1. 調査集団と甲状腺癌発生率、線量および成人健康調査受診状況別

	放射線量 (Gy)											計
	<0.01	0.01- 0.09	0.10- 0.19	0.20- 0.29	0.30- 0.39	0.40- 0.49	0.50- 0.99	1.0- 1.99	2.0- 2.99	3.0- 3.99	≥4.0	
<b>全調査対象者</b>												
症例	33	33	5	7	9	3	11	7	4	0	0	112
人年	468,409	396,713	93,020	51,646	37,954	24,402	56,465	28,838	8228	2098	3075	1,170,849
平均線量	0	3.0	13.9	24.0	34.0	44.2	69.0	138.7	240.0	343.6	470.0	25.8 <sup>a</sup>
粗発生率 × 10 <sup>4</sup>	0.71	0.83	0.54	1.36	2.37	1.23	1.95	2.43	4.86	0.0	0.0	0.96
RR <sup>b</sup>	1.00	1.27	0.71	1.71	2.86	1.43	2.22	2.72	5.50	0.0	0.0	—
<b>成人健康調査受診者</b>												
症例	9	3	0	3	5	2	6	7	4	0	0	39
人年	91,709	19,125	18,554	14,039	12,233	9147	26,515	18,584	5494	1571	2008	218,978
平均線量	0	5.7	14.3	24.2	34.0	44.3	70.9	140.3	239.6	343.8	471.6	69.3 <sup>a</sup>
粗発生率 × 10 <sup>4</sup>	0.98	1.57	0.0	2.14	4.09	2.19	2.26	3.77	7.28	0.0	0.0	1.78
RR <sup>c</sup>	1.00	1.39	0.0	1.92	3.77	1.92	2.19	3.87	7.24	0.0	0.0	—
<b>非成人健康調査受診者</b>												
症例	24	30	5	4	4	1	5	0	0	0	0	73
人年	376,700	377,588	74,466	37,607	25,722	15,255	29,950	10,253	2734	528	1067	951,871
平均線量	0	2.8	13.8	23.9	33.9	44.1	67.3	135.8	240.8	343.2	468.4	16.2 <sup>a</sup>
粗発生率 × 10 <sup>4</sup>	0.64	0.80	0.67	1.06	1.56	0.66	1.67	0.0	0.0	0.0	0.0	0.77
RR <sup>c</sup>	1.00	1.22	1.03	1.68	2.39	1.00	2.56	0.0	0.0	0.0	0.0	—

<sup>a</sup> 被曝対象者の平均線量。

<sup>b</sup> 都市、性、暦年、対数年齢およびAHS受診状況を補正した相対リスク。

<sup>c</sup> 都市、性、暦年および対数年齢を補正した相対リスク。

表2. 原爆被爆者の線量群別および性別別データ

		放射線量 (Gy)													
		<0.01	0.01- 0.09	0.10- 0.19	0.20- 0.29	0.30- 0.39	0.40- 0.49	0.50- 0.99	1.0- 1.99	2.0- 2.99	3.0- 3.99	≥4.0	計		
男性		10	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	15		
症例		186,598	143,841	33,423	18,995	13,385	8,609	20,399	11,979	3,216	855	1,611	442,911		
人年		0	3.1	13.9	23.9	33.8	44.1	69.0	138.0	240.2	342.7	468.9	27.6 <sup>a</sup>		
平均線量		0.54	0.21	0.0	0.0	0.0	1.16	0.49	0.0	0.0	0.0	0.0	0.34		
粗発生率 × 10 <sup>4</sup>		1.00	0.44	0.0	0.0	0.0	1.76	0.71	0.0	0.0	0.0	0.0	—		
RR <sup>b</sup>															
女性 <sup>c</sup>		23	30	5	7	9	2	10	7	4	0	0	97		
症例		281,812	252,872	59,597	32,651	24,569	15,793	36,066	16,858	5,012	1,244	1,464	727,938		
人年		0	2.9	13.9	24.0	34.0	44.2	69.0	139.2	239.8	344.3	472.2	24.8 <sup>a</sup>		
平均線量		0.82	1.19	0.84	2.14	3.66	1.27	2.77	4.15	7.98	0.0	0.0	1.33		
粗発生率 × 10 <sup>4</sup>		1.00	1.62	0.99	2.42	4.03	1.34	2.85	3.93	7.81	0.0	0.0	—		
RR <sup>b</sup>															

<sup>a</sup> 被爆対象者の平均線量。

<sup>b</sup> 相対リスクは、都市、暦年、成人健康調査受診状況および対数年齢を補正。

<sup>c</sup> 都市、暦年、成人健康調査受診状況および対数年齢を補正した女性の相対リスクは3.67である（95%信頼区間2.1-6.3）。

表3. 相対リスクモデルと絶対リスクモデルの比較および線量に伴うリスクの線形性の評価

データの 制約	相対リスクモデル			絶対リスクモデル		
	ERR/Gy	95% CI	非線形性 p値	AR/10 <sup>4</sup> PYGy	95% CI	非線形性 p値
None	1.1	0.3, 2.5	.13	0.59	0.2, 1.7	.35
<3 Gy	1.6	0.4, 2.7	.99	0.97	0.4, 2.2	.45
<2 Gy	1.6	0.6, 3.9	.53	0.83	0.3, 2.3	.94
<1 Gy	2.0	0.8, 5.9	.75	1.09	0.4, 3.3	.38
<0.5 Gy	2.4	0.7, 8.7	.77	0.88	0.2, 5.8	.14
<0.3 Gy	1.2	0.0, 41.4	.56	*	*	*

注 ERR/Gyはグレイ当たり過剰相対リスク。

\* 非負数パラメータ推定値は得られなかった。

プロットならびに線形過剰相対リスクモデル( $RR = 1 + [1.1 \times \text{線量}]$ )および線形指数モデル( $RR = [1 + 3.0 \times \text{線量}] \exp[-0.4 \times \text{線量}]$ )の適合曲線を示した。線量-反応関係が凹状であるのは、線量3 Gy以上の被爆症例がないことの影響が大きい。データを3 Gy以下の被爆症例に限定すれば、非線形性は示唆されなくなる(表3および図1)。3 Gy以下の被爆症例に限定したデータでは、グレイ当たり過剰リスクは1.6であり、すべてのデータに基づく線量-反応推定値の信頼限界の範囲内にあった。

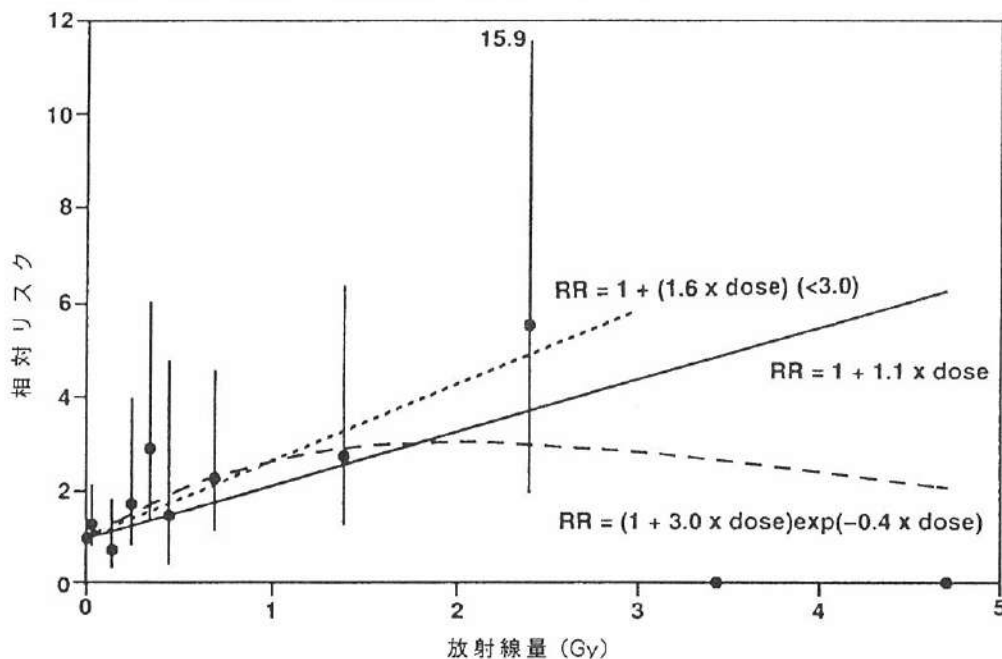


図1. 原爆被爆者データに関する線量別相対リスク(RR). 都市, 性, 暦年, 対数年齢および成人健康調査受診状況を調整

## 効果の修飾

■都市 原爆時都市別甲状腺癌罹患率は、線量-反応推定値の場合と同様、被爆対象者も比較対象者も類似していた。

■成人健康調査受診状況 成人健康調査標本は高線量被曝のほうに多く、受診者は定期的な多い者では2年に1回検診されるので、解析は受診状況に応じて別々に、またバックグラウンド率 $r_0$ における成人健康調査受診状況を調整して行った。年齢、性、都市、暦年および放射線量で調整した甲状腺癌発生率は、非AHS集団の1.7倍であった。さらに、AHS集団内では暦年別の甲状腺癌発生率の有意な変動は認められず、1958-59年、1960-64年、1965-69年、1970-74年、1975-79年の10,000人年当たり年間粗罹患率は、AHS集団では1.52、2.30、1.70、0.95および2.01であり、非AHS集団では0.83、0.80、0.79、0.93および0.54であった。

表1が示すように、AHS受診者と非AHS集団の線量分布は全く異なっている。1 Gy以上線量被曝者はAHS集団の13%であるのに対して、非AHS集団ではわずか1.5%である。1 Gy以上の線量に被曝した非AHS集団には甲状腺癌症例は認められなかったため、非AHS集団全体の動向パラメータは低下した。しかし、成人健康調査受診状況別のERR/Gyの差は統計的に有意ではなく、線量-反応関係は約1Gy未満では実質的には同じであった(表4)。

■性 年齢、暦年、都市および成人健康調査受診状況を調整した後は、女性の甲状腺癌リスクは男性の3.7倍であった。ERR/Gyが1.7倍増加すると、女性において有意な放射線効果が認められた(表5)。男性には15症例しか見られず、それらの症例からはなんの動向も認められなかった。事実、被爆群の粗発生率( $0.20/10^4$ )は比較群のそれ( $0.54/10^4$ )よりも低く有意ではなかった。

■時間関連因子 表5は、発病時年齢および被爆時年齢が上がるにつれ甲状腺癌リスクが低下することを示唆している。効果の修飾は、区分(モデル3)を使えば統計的に有意でなかったが、連続変数(モデル6)を使えば有意であった。年齢およびバックグラウンド・リスクの他の因子を調整した後は、被爆後経過時間に伴う有意な変動は認められなかった(表5)。ERR/Gyは被爆後15-19年後にピークを示し、その後は低下したが、リスクの変動は有意ではなかった。データを3 Gy未満に限定して再度解析しても、リスクのパターンも大きさも実質的に変わらず同じままであった。

バックグラウンドに対数年齢を用いると、被曝効果は発病時年齢と被爆時年齢によって有意に修飾された(表6)。過剰相対リスクは年齢の約二乗に伴い低下した。年齢および被爆時年齢によってモデルへの適合性が同様に改良されたが、両方をモデルに加味しても適合性は増さなかった。

表4. AHS集団および非AHS集団におけるグレイ当たり過剰相対リスク (ERR/Gy) の比較

データの 制約	AHS集団 ERR/Gy	非AHS集団 ERR/Gy	AHS/非AHSの 等質性p値
全データ	1.6 (0.6, 4.7)	0.3 (0.0, 11.6)	.25
<3 Gy	2.4 (0.9, 6.6)	0.6 (0.1, 6.6)	.21
<2 Gy	2.1 (0.7, 6.8)	0.9 (0.1, 6.2)	.44
<1 Gy	2.2 (0.5, 10.0)	2.0 (0.5, 7.5)	.84
<0.5 Gy	3.7 (0.5, 20.3)	1.8 (0.2, 13.7)	.65
<0.3 Gy	0.2 (0.0, ∞)	1.5 (0.0, 50.4)	.75

注 括弧内の数値は95%信頼区間。

## 考 察

過去35年間、原爆被爆者において甲状腺癌のリスクの増加が観察されている。しかし、DS86推定線量を用いて拡大寿命調査集団を評価したのは本調査が初めてである。本解析においては、DS86線量が判明している拡大寿命調査集団で1958-79年の間に診断された甲状腺癌112症例を調査したところ、調整過剰相対リスクは1.1/Gy、絶対リスクは0.59/10<sup>4</sup> PYGyであった。線形相対および絶対リスクモデルはデータと一致したが、相対リスクモデルのデータ適合性が絶対リスクモデルよりまさっているように思われた。女性は男性よりもリスクが有意に高く、甲状腺癌リスクと被爆時年齢および発病時年齢には逆の相関があった。しかし、甲状腺癌と年齢変数との関連は、変数が連続変数として解析される場合にのみ統計的に有意であった。

成人健康調査サブコホートの甲状腺癌発生率は非AHS対象者よりも高かったが、線量-反応曲線の勾配は有意に異なっていた。Prenticeら<sup>9</sup>も、非AHS集団よりもAHS集団の甲状腺癌発生率が2倍ほど高いことを報告し、その原因は成人健康調査標本には高線量値の者が多く(AHS集団平均甲状腺線量0.695 Gy, 非AHS集団平均甲状腺線量0.162 Gy)、対象者は2年ごとにスクリーニングされることにあるとした。彼らの調査でも、2集団の線量-反応曲線の勾配には有意な差はなかった。

広島・長崎腫瘍登録データに基づいて計算すると、甲状腺癌期待数は成人健康調査比較群で6症例、非成人健康調査比較群で25症例であった。前者で観察された9症例と後者で観察された24症例は期待数に近く、確認が良好であったことを示唆している。1 Gy以上群の非AHS集団で甲状腺癌が診断されなかったことは予想と一致する。このグループの人年総数(14,582)は少なく、自然症例の期待数はわずか約1であった。広島・長崎の甲状腺癌発生率は全国発生率の約2倍であるので、これらの二つの登録に基づく確認が過小であると考えられる理由はない。

表5. 甲状腺癌リスクと効果の修飾

共変量	症例	被爆群 粗率	比較群 粗率	ERR/Gy <sup>a</sup>	等質性p値 <sup>b</sup>	
					区分的	連続的
全体	112	1.12	0.70	1.1 <sup>c</sup>		
都市					.58	—
広島	91	1.16	0.76	0.9		
長崎	21	1.01	0.49	1.7		
健康調査受診状況					.25	—
AHS 集団	39	2.36	0.98	1.6		
非AHS 集団	73	0.85	0.64	0.3		
性					.05	—
男性	15	0.20	0.54	0.0		
女性	97	1.66	0.82	1.7		
被爆時年齢 (歳)					.12	.02
<5	8	0.54	0.34	6.4		
5-9	4	0.43	0.24	3.7		
10-19	28	1.07	0.58	2.1		
20-29	21	1.13	1.27	0.7		
30-39	22	1.67	0.40	0.9		
>40	34	1.51	1.09	0.0		
発病時年齢 (歳)					.14	.03
<30	7	0.51	0.15	5.5		
30-39	19	0.67	0.70	1.9		
40-49	25	1.34	0.86	1.7		
50-59	22	1.51	0.67	1.0		
≥60	39	1.53	0.91	0.0		
被爆後経過時間 (年)					.54	.97
<15	13	0.85	0.80	0.0		
15-19	29	1.33	0.52	2.8		
20-24	26	1.30	0.46	1.9		
25-29	25	1.06	0.89	0.6		
≥30	19	0.89	0.97	1.0		

注 AHSは成人健康調査；ERR/Gyはグレイ当たり過剰相対リスク。

<sup>a</sup> 都市，性，暦年，成人健康調査受診状況および対数年齢を調整した相対リスク。

<sup>b</sup> 方程式3に基づく区分モデルと方程式6に基づく連続モデルを用いた効果修飾検定。

<sup>c</sup> ERR/Gyの95%信頼区間は0.3-2.5である。

表6. 幾つかの連続変数を用いたグレイ当たり過剰相対リスク<sup>a</sup>のモデル比較

モデル	線量( $\beta$ )	年齢( $\gamma_1$ )	被爆後経過時間( $\gamma_2$ )	被爆時年齢( $\gamma_3$ )	$p^b$
全データ					
1	1.1	—	—	—	—
2	1.6	-2.035	—	—	0.03
3	1.2	—	-0.031	—	0.97
4	8.0	—	—	-0.710	0.02
5	6.2	-0.522	—	-0.582	0.05
線量3Gy以下					
1	1.6	—	—	—	—
2	2.2	-1.980	—	—	0.03
3	4.1	—	-0.307	—	0.82
4	10.0	—	—	-0.664	0.01
5	7.0	-0.706	—	-0.492	0.05

<sup>a</sup> 回帰モデルは、都市、性、暦年、成人健康調査受診状況および対数年齢の調整を含む。相対リスクの定義は

$$\text{相対リスク} = (1 + \beta \times d \times a^{\gamma_1} \times t^{\gamma_2} \times f^{\gamma_3})$$

ここでは、放射線量-反応効果( $d$ )は、発病時年齢( $a$ )、被爆後経過時間( $t$ )あるいは被爆時年齢( $f$ )と共に変化することもありうる。

<sup>b</sup> 単純線形モデルに関連したモデル適合検定  $p$  値( $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0$ )。

ここでは、成人健康調査対象者の中には、今回の解析から除外された甲状腺癌16例(広島13例と長崎3例)が含まれていたことを指摘しておきたい。この症例が除外されたのは過去に発生した症例である疑いが強かったからである。言い換えれば、この症例は、もっと早い時期に調べられていたら、1958年以前に甲状腺癌と診断されていたであろう。しかし、解析にこの症例を含めても、線量効果に関するRR推定値は大きく変わらなかった。

過剰相対リスク(1.1/Gy)および絶対リスク(0.6/10<sup>4</sup> PYGy)は、他の放射線被曝集団調査<sup>16,17</sup>で報告されたリスクよりも低かった。Ronら<sup>18</sup>は、頭部白癬治療をうけ推定平均甲状腺線量約0.10 Gyに被曝した子供らの過剰相対リスクは27/Gy、絶対リスクは12.5/10<sup>4</sup> PYGyであったことを報告したが、Shoreら<sup>19</sup>は、胸腺肥大のため平均線量1.20 Gy照射された幼児集団の絶対リスクは3.5/10<sup>4</sup> PYGyであるとした。甲状腺過形成治療のために小児期に受けた放射線照射(平均線量=0.23 Gy)の調査で、Potterら<sup>20</sup>は、臨床的に検出され自己報告された甲状腺結節(良性および悪性腫瘍)の線量-反応関係を評価した。ERR/Gyはそれぞれ7および64であった。子宮頸癌放射線治療をうけた女性のERRは12.3/Gy、絶対リスクは6.9/10<sup>4</sup> PYGyであった。<sup>21</sup>しかし、我々のデータには全年齢被曝者が含まれているので、原爆時5歳以下または5-9歳の副集団について我々が得た結果を



小児期被曝調査の結果と比較する方が適切かもしれない。5歳以下での被曝の ERR/Gy および AR/10<sup>4</sup> PYGy はそれぞれ6.0および1.8であり、5-9歳のリスク推定値はそれぞれ4.0/Gy および1.8/10<sup>4</sup> PYGyであった。我々の所見は依然 Ronら<sup>18</sup>およびBoiceら<sup>21</sup>の調査結果より低いが、Shoreら<sup>19</sup>の調査結果と一致している。

最近Pierceら<sup>22</sup>は、寿命調査集団対象者の放射線被曝を推定する際の確率的誤差のために、リスク係数が過小推定されていることを示唆した。彼らは、癌死亡データを解析して、過小推定は約5-15%であると指摘した。この結果に基づくと、我々の過剰相対リスクは約10%高くなるかもしれない。

原爆被曝者以外の集団の放射線誘発甲状腺癌リスクの性差に関して、女性の方が男性よりリスクが高いことをいくつかの報告書が示唆している。<sup>16,17</sup> Ronら<sup>18</sup>は、ERR/Gyのポイント推定値が男性より女性の方が5倍大きかったが、性が相対リスクに及ぼす影響が統計的に有意であることを見いだすことはできなかった。Potternら<sup>20</sup>は、放射線の影響が事実上男女で同じであることを発見した。対照的に、Tuckerら<sup>23</sup>は、小児癌治療放射線照射を受けた子供らを調べたところ、男性の方がリスクが高いことを報告した。今回の調査では、男性の中で被曝症例5件と非被曝症例10件だけが観察されたのであるが、男性より女性の方がリスクが高い( $p = .05$ )ことを示した。

広島・長崎の腫瘍登録により癌症例を確認するので、転出があればその結果としていくらか過小確認が起こる。寿命調査集団全体の10-15%は1979年までに広島または長崎地域から転出したと推定され、若い世代ほど転出率が高い。<sup>24</sup>したがって、転出は経時的に増加するので、将来の追跡調査では転出の調整をしなければならないかもしれない。

放射線が甲状腺癌を引き起こすことは知られており、事実、原爆被曝後の過剰リスクが過去に証明されている。しかしながら、寿命調査は広範囲の放射線量に被曝したあらゆる年齢の男性と女性を対象としているので、効果の修飾について調査する機会を提供している。今回の解析は、DS86線量方式と広島および長崎両市のデータに基づいて行われた。そして、被曝時年齢および発病時年齢が、線量-反応関係を大きく左右することが明らかにされた。

## 参考文献

1. Kaneko N, Numata J: An autopsy case of atomic radiation-induced leukemia complicated with thyroid gland tumor. *J Pediatr Pract* 20:478, 1957 (in Japanese)
2. Fujimoto Y, Yamamoto T, Ishida J, Numata J: Two autopsy cases of thyroid cancer in young atomic bomb survivors. *J Hiroshima Med Assoc* 12:519-24, 1959 (in Japanese)
3. Hollingsworth DR, Hamilton HB, Tamagaki H, Beebe GW: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963 (ABCC TR 4-62)
4. Socolow EL, Hashizume A, Neriishi S, Niitani R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. *New Engl J Med* 268:406-10, 1963 (ABCC TR 13-62)
5. Wood JW, Tamagaki H, Neriishi S, Sato T, Sheldon WF, Archer PG, Hamilton HB: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89:4-14, 1969 (ABCC TR 4-68)
6. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto C, Keehn RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
7. Wakabayashi T, Kato H, Ikeda T, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors, Report 7. Part III. Incidence of cancer in 1959-1978, based on the Tumor Registry, Nagasaki. *Radiat Res* 93:112-46, 1983 (RERF TR 6-81)
8. Ezaki H, Ishimaru T, Hayashi Y, Takeichi N: Cancer of the thyroid and salivary glands. *GANN Monogr Cancer Res* 32, 1986
9. Prentice R, Kato H, Yoshimoto Y, Mason M: Radiation exposure and thyroid cancer incidence among Hiroshima and Nagasaki residents. *Monogr Natl Cancer Inst* 62:207-12, 1982
10. The Japanese Society of Thyroid Surgery: *General Rules for the Description of Thyroid Cancer*. Tokyo, Kanehara, 1977
11. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA: Life Span Study Report 11. Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
12. Roesch WC (ed): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report (Vols 1 and 2)*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
13. Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-1982. *Radiat Res* 111:151-78, 1987 (RERF TR 1-86)
14. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA: *Epicure User's Guide*. Seattle, HiroSoft International, 1991
15. Wahrendorf J, Becher H, Brown CC: Bootstrap comparison on non-nested generalized linear models: Application in survival analysis and epidemiology. *Appl Stat* 36:72-81, 1987
16. Ron E: Thyroid cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention* (2nd ed). Ed by Schottenfeld D and Fraumeni JF Jr. New York, Oxford University Press. In press

- 
17. Shore RE, Hempelmann LH, Woodward ED: Carcinogenic effects of radiation on the human thyroid gland. In *Radiation Carcinogenesis*. Ed by Upton AC, Albert RE, Burns FJ, et al. New York, Elsevier, 1986
  18. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandar YE, Stovall M, Boice JD: Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 120:516-31, 1989
  19. Shore RE, Woodard E, Hildreth N, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B: Thyroid tumors following thymus irradiation. *J Natl Cancer Inst* 74:1177-84, 1985
  20. Pottern LM, Kaplan MM, Larsen PR, Silva JE, Koenig RJ, Lubin JH, Stovall M, Boice JD Jr: Thyroid nodularity after childhood irradiation for lymphoid hyperplasia: A comparison of questionnaire and clinical findings. *J Clin Epidemiol* 43:449-60, 1990
  21. Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, et al: Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116:3-55, 1988
  22. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
  23. Tucker MA, Meadows AT, Morris JP, et al: Therapeutic radiation at young age linked to secondary thyroid cancer (TC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 5:211, 1986 (Abstract)
  24. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H: Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968-80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86