

---

*Technical Report Series*

---

**Differential Effects of Atomic Bomb  
Irradiation in Inducing Major Leukemia  
Types: Analyses of Open-city Cases  
Including the Life Span Study Cohort Based  
upon Updated Diagnostic Systems and the  
Dosimetry System 1986 (DS86)**

Masao Tomonaga, M.D.; Tatsuki Matsuo, M.D.;  
Randolph L. Carter, Ph.D.; John M. Bennett, M.D.;  
Kazutaka Kuriyama, M.D.; Fumio Imanaka, M.D.;  
Shizuyo Kusumi, M.D.; Kiyohiko Mabuchi, M.D.;  
Atsushi Kuramoto, M.D.; Nanao Kamada, M.D.;  
Michito Ichimaru, M.D.; Anthony V. Pisciotta, M.D.;  
Stuart C. Finch, M.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, 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.*

## 業績報告書シリーズ

白血病の主要病型の誘発における原爆放射線の影響の差違：  
修正診断システムおよびDS86に基づく、寿命調査コホートを  
含むオープン都市症例の解析<sup>5</sup>

Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in Inducing  
Major Leukemia Types: Analyses of Open-city Cases  
Including the Life Span Study Cohort Based upon  
Updated Diagnostic Systems and the Dosimetry  
System 1986 (DS86)

朝長万左男<sup>1,2</sup> 松尾辰樹<sup>2</sup> Randolph L. Carter<sup>3</sup> John M. Bennett<sup>4</sup>  
栗山一孝<sup>2</sup> 今中文雄<sup>5</sup> 久住静代<sup>6</sup> 馬淵清彦<sup>7</sup> 蔵本 淳<sup>1,5</sup> 鎌田七男<sup>8</sup>  
市丸道人<sup>9</sup> Anthony V. Pisciotta<sup>10</sup> Stuart C. Finch<sup>11</sup>

## 要 約

原爆傷害調査委員会(ABCC)およびその後継団体の放射線影響研究所(RERF)は、1945年から1980年にかけて原爆時爆心から半径9km以内で被爆したオープン都市原爆被爆者集団に発生した766例の白血病報告を収集した。そのうち、寿命調査(LSS)コホートで発生したのはわずか249例であった。本報告書では、LSSコホート・データと共に白血病登録の追加データ517例を活用して、原爆放射線被曝が白血病の主要病型に与える影響を調査した。登録白血病症例の血液標本で入手可能なものはすべて検討した。フランス-米国-英国(FAB)グループの分類法とその他の改良された診断技法を用いて、症例を成人T細胞白血病(ATL)などの新しい疾患を含む21区分に再分類した。解析を行うため、これらの区分を以下のように大きく四つのグループに集約した。(1)急性リンパ性白血病(ALL),

<sup>5</sup>本業績報告書は研究計画書 RP 4-82に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。承認1991年7月31日。印刷1993年5月。

<sup>1</sup>放影研臨床研究部顧問 <sup>2</sup>長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設 放影研 <sup>3</sup>統計部, <sup>6</sup>臨床研究部, <sup>7</sup>病理学学部 <sup>4</sup>ニューヨーク州ロチェスター大学癌センター <sup>5</sup>広島大学原爆放射能医学研究所内科部門 <sup>8</sup>放影研病理疫学部顧問, 広島大学原爆放射能医学研究所血液学部門 <sup>9</sup>放影研顧問 <sup>10</sup>放影研前副理事長, ウィスコンシン医科大学 <sup>11</sup>放影研前研究担当理事, ニュージャージー州カムデン クーパー病院・大学医療センター

(2) 骨髄異形成症候群 (MDS) を含む急性骨髄性白血病 (AML), (3) 慢性骨髄性白血病 (CML) および (4) ATL を含むその他の病型である。放射線影響の解析は 1986 年改訂線量体系 (DS86) に基づいて行った。

四つに分けたグループのすべてにおいて、発生率は被曝線量が高くなるにつれて上昇した。放射線の影響は AML およびその他に比べ、ALL および CML 発生率に対して有意に高かった。50 mGy 以下の低線量被曝の場合でも、ALL および CML 症例が過剰発生したが、AML の過剰発生は >50 mGy、少なくとも 229 mGy に被曝しなければ認められなかった。こうした影響の差は、発生率がバックグラウンド・レベルに戻る(あるいは向かう)につれ、消滅した。

最も低い二つの線量群 (1-49 mGy および 50-499 mGy) において、被爆者集団が高齢化するにつれ、白血病の推定発生率は一定、もしくはわずかに上昇した。ところが最も高い二つの線量群 (500-1,499 mGy および  $\geq 1,500$  mGy) においては、推定発生率はすべての白血病型について減少した。 $\geq 1,500$  mGy 線量群において、AML および ALL の過剰が最終調査期間 (1976~80 年) を通して認められたが、CML およびその他の過剰は認められなかった。

非被爆者では、広島に比較して、長崎の CML 推定リスクは AML に比べ有意に低く、その他については有意に高かった。これは ATL 症例は長崎でしか認められなかったためである。広島における白血病発生率 (ATL を除く) が一般的に高いことは、バックグラウンド発生率における両市間の差により説明できると思われる。

また非被爆者群においては、年齢が高い者 (原爆時年齢 16-35 歳および 36 歳以上) の発生率は若年者 (原爆時年齢 0-15 歳) のそれと比較して、AML に比べ ALL では低かったが、CML およびその他では高かった。ALL のリスクは原爆時年齢にかかわらず一定であったが、一方 AML のリスクは原爆時年齢の上昇に応じて高くなり、CML およびその他の場合は更に高くなった。

ALL, AML および CML の発症までの時間は線量が高くなるにつれ短くなっているが、この短縮率は AML に比べ、ALL および CML の方が高かった。高線量群におけるこうした差は、原爆誘発白血病において AML より ALL および CML の方が潜伏期間が短いことを示している。

---

**Technical Report Series**

---

# Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in Inducing Major Leukemia Types: Analyses of Open-city Cases Including the Life Span Study Cohort Based upon Updated Diagnostic Systems and the Dosimetry System 1986 (DS86)<sup>§</sup>

Masao Tomonaga, M.D.<sup>1,2</sup>; Tatsuki Matsuo, M.D.<sup>2</sup>;  
Randolph L. Carter, Ph.D.<sup>3</sup>; John M. Bennett, M.D.<sup>4</sup>;  
Kazutaka Kuriyama, M.D.<sup>2</sup>; Fumio Imanaka, M.D.<sup>5</sup>;  
Shizuyo Kusumi, M.D.<sup>6</sup>; Kiyohiko Mabuchi, M.D.<sup>7</sup>;  
Atsushi Kuramoto, M.D.<sup>1,5</sup>; Nanao Kamada, M.D.<sup>8</sup>;  
Michito Ichimaru, M.D.<sup>9</sup>; Anthony V. Pisciotta, M.D.<sup>10</sup>;  
Stuart C. Finch, M.D.<sup>11</sup>

## Summary

From 1945 through 1980, the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) and its successor, the Radiation Effects Research Foundation (RERF), collected reports of 766 cases of leukemia occurring among the open-city sample of atomic bomb survivors who were within 9 km of the hypocenters at the time of the

---

<sup>§</sup>This technical report is based on Research Protocol 4-82; approved on 31 July 1991; printed May 1993. Full Japanese text will be available separately.

<sup>1</sup>Consultant, Department of Clinical Studies, RERF, and <sup>2</sup>Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine; Departments of <sup>3</sup>Statistics, <sup>6</sup>Clinical Studies, and <sup>7</sup>Epidemiologic Pathology, RERF; <sup>4</sup>University of Rochester Cancer Center, Rochester, New York; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University; <sup>8</sup>consultant, Department of Epidemiologic Pathology, RERF, and Department of Hematology, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University; <sup>9</sup>consultant, RERF; <sup>10</sup>former vice chairman, RERF, and presently Wisconsin Medical College, Milwaukee, Wisconsin; <sup>11</sup>former chief of research, RERF, and presently Cooper Hospital/University Medical Center, Camden, New Jersey.

bombings (ATB). Only 249 of these cases occurred among the Life Span Study (LSS) cohort. In this report we utilize data from the additional 517 cases from the leukemia registry together with the LSS cohort data to study the effects of atomic bomb irradiation on major leukemia types. All available hematological specimens of registered leukemia cases were reviewed. The French-American-British classification and other improved diagnostic methods were used to reclassify cases into 21 categories, including new disease entities such as adult T-cell leukemia (ATL). These categories were then grouped into four major types for analysis: (1) acute lymphocytic leukemia (ALL), (2) acute myeloid leukemia (AML) including myelodysplastic syndromes (MDS), (3) chronic myeloid leukemia (CML), and (4) OTHER types including ATL. Analyses of radiation effects were based on the updated Dosimetry System 1986 (DS86).

Incidence rates of all four leukemia types increased with increasing exposure level. The effects of radiation were significantly greater on the incidence of ALL and CML than on that of AML and OTHER. Exposures <50 mGy apparently produced excess cases of ALL and CML, whereas exposures >50 mGy and probably at least 229 mGy were required to produce excesses in AML. This differential effect disappeared in time as incidence rates returned to (or toward) background levels.

In the two lowest dose categories (1–49 and 50–499 mGy), estimated incidence either remained constant or increased slightly as the population of survivors aged. In the two highest dose categories (500–1,499 and  $\geq 1,500$  mGy), however, estimated incidence rates of all types declined. An excess of AML and ALL, but not of CML and OTHER, remained through the final study period (1976–80) in the  $\geq 1,500$ -mGy dose category.

Among unexposed persons, the estimated risk of CML in Nagasaki relative to Hiroshima was significantly less than that of AML, whereas that of OTHER types was significantly greater, because ATL cases occurred only in Nagasaki. The city effect on background rates appeared to explain the generally higher incidence of leukemia (except for ATL) in Hiroshima.

Also in unexposed persons, incidence in older groups (16–35 years ATB,  $\geq 36$  years ATB) relative to the youngest group (0–15 years ATB) was less for ALL than AML, but greater for CML and OTHER types than for AML. The risk of ALL remained relatively constant with age ATB, whereas that of AML, and to a greater extent CML and OTHER, increased with age ATB.

The time to onset of ALL, AML, and CML declined with increasing dose. The rate of decline, however, was greater for ALL and CML than for AML. The resulting differences at high doses reflect shorter incubation times for atomic-bomb-induced ALL and CML than for AML.

## Introduction

The increased incidence of leukemia that peaked in atomic bomb (A-bomb) survivors in the 1950s appears to have been waning since 1975.<sup>1</sup> Analyses of the relationship between the leukemogenic effects of A-bomb irradiation and age at the time of the bombings (ATB), postbombing (latency) period, and city have been extensively performed.<sup>1–3</sup> These results suggest that the leukemogenic effects of A-bomb irradiation in individuals exposed at younger ages ATB were greater in the early postbombing period and declined more rapidly in subsequent years, whereas the effects in older age-ATB categories appeared later and persisted longer.<sup>1</sup> These studies investigated radiation effects on acute and chronic leuke-

mia types based on old diagnostic methods and on the old Tentative 1965 Dose (TD65) estimates.

Recent advances in cytochemistry, immunology, cytogenetics, and molecular biology have made possible the classification of leukemia into a number of subtypes. Consequently several new diagnostic entities of leukemia have been established including acute promyelocytic leukemia (M3 AML) and adult T-cell leukemia (ATL). The cellular origin and differentiation state of leukemic cells are now better understood thanks to these advances. After 1975, the French-American-British (FAB) classification,<sup>4,5</sup> which, although it was based on conventional morphological findings, was well supported by methodological advances such as cytogenetics,<sup>6</sup> became widely accepted. Moreover, ill-defined preleukemic syndromes were categorized as myelodysplastic syndromes (MDS) in 1983.<sup>5</sup> ATL, which has recently been recognized as a type of lymphoid leukemia,<sup>7</sup> develops on the basis of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection. ATL is particularly frequent in the western coastal regions of Kyushu, including Nagasaki. Reclassification of leukemia cases among A-bomb survivors using the FAB methodology and with our improved understanding of ATL is now possible with a high rate of agreement between observers.<sup>8</sup>

With the availability of the FAB classification system, it is now possible to divide acute cases of leukemia into AML and ALL types and to further differentiate AML into seven subtypes and ALL into three subtypes. Sample sizes in the Life Span Study (LSS) cohort and its 1985 extension (LSS-E85),<sup>1</sup> however, might not be big enough for all types of leukemia to occur. There were only 222 leukemia cases in the LSS-E85 cohort through 1980 from which incidence estimates could be obtained according to DS86 dose category. There was sufficient information for FAB reclassification on only 157 of those 222 cases. In the current study we supplement LSS data with additional cases from the open-city sample to gain insight into the effects of radiation exposure on leukemia types that have not previously been extensively studied in A-bomb survivors. The Dosimetry System 1986 (DS86)<sup>9</sup> also provides improved dose estimates. Our primary focus is a comparison of the effects of A-bomb radiation on the incidence of these leukemia types.

## Subjects and Methods

A total of 766 leukemia cases, 249 among LSS subjects, occurred as of the end of 1980 in the RERF HE39 cohort (open-city sample) exposed within 9 km of the hypocenters. Bone marrow and blood specimens of the registered cases were reassembled, starting in 1985, with the cooperation of the numerous medical and research institutions in the two cities. As of June 1989, specimens for rediagnosis were obtained for 493 cases (64.4%) including 177 LSS cases (71.1%). The clinical data and hematological findings were confirmed by means of the records preserved at RERF.

FAB classification was based on the 1985 revised criteria.<sup>4</sup> Special attention was paid to the distinctions between acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphocytic leukemia (ALL), between refractory anemia with excess of blasts (RAEB) in the myelodysplastic syndrome (MDS)<sup>5</sup> and AML, between chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in MDS and chronic myeloid leukemia (CML),

and between ALL and ATL. In the diagnosis of CML, importance was assigned to marked hyperplasia of neutrophilic granulocytes and megakaryocytes, with increased basophilic and eosinophilic components in the bone marrow, and absolute granulocytosis and the appearance of immature granulocytes in the peripheral blood, while using as supporting information the clinical history of splenomegaly, progressive leukocytosis, low values of alkaline phosphatase in neutrophils, and, if available, the Philadelphia chromosome.

The diagnosis of ATL was based on the presence of marked proliferation mainly of mature lymphocytes with peculiar morphological changes of the nucleus (indentation, cleft, petal shape, binuclear), and hypercondensed nuclear chromatin.<sup>7</sup> Information concerning the presence of the HTLV-1 antibody in the patients possibly infected with the virus was unavailable. Unlike ALL, the hemopoietic function of the bone marrow was relatively well maintained, based on information in clinical records.

Four major leukemia types were defined for analysis (ALL, AML [including MDS], CML, and OTHER [including ATL]) by following the criteria described in Table 1 under the heading "New classification." The primary objectives of our analyses were (1) to compare leukemia types with respect to the effects of radiation exposure level, and (2) to estimate type-specific incidence of leukemia for each age-ATB, city, and elapsed-time-since-exposure combination, from overall incidence data based on the LSS cohort. In these analyses total body kerma was divided into five categories: 0, 1-49 (avg. = 16), 50-499 (avg. = 229), 500-1,499 (avg. = 933), and  $\geq 1,500$  mGy (avg. = 2,763), which corresponded almost perfectly (98.3% agreement) to bone marrow dose categories of 0, 0-39 (avg. = 13), 40-399 (avg. = 182), 400-1,199 (avg. = 260), and  $\geq 1,200$  mGy (avg. = 2,213), respectively. Age ATB was divided into three categories, 0-15 (avg. = 8), 16-35 (avg. = 26), and  $\geq 36$  (avg. = 46) years, and period was coded 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 for cases occurring during 1945-50, 1951-55, 1956-60, 1961-65, 1966-70, 1971-75, and 1976-80, respectively.

We show in the Appendix that the incidence of any given leukemia type is the overall incidence of leukemia multiplied by the proportion of cases of that type. Furthermore, because the effects of exposure level, age ATB, city, and period can be measured as appropriately defined relative risks, any two leukemia types can be compared with respect to the effects of a given risk factor by assessing the ratio of their relative risks. Such ratios depend only on the proportions of the leukemia types among all registered cases (see the Appendix). We estimated these proportions using data from HE-39 leukemia registry cases, whether or not they were in the LSS-E85 cohort. Type-specific incidence rates were then obtained by estimating the overall incidence of leukemia from LSS-E85 data from a fixed cohort and then multiplying these values by the corresponding proportions of cases. In this way, information relevant to our objectives was extracted from leukemia cases not in the LSS-E85 cohort.

Of the 766 cases in the leukemia registry at RERF, 493 persons were reclassified using the new criteria, had known dates of onset after the bombings, and were born before the bombings. Age ATB, city, and DS86 dose estimates<sup>9</sup> were available for 413 of the 493 reclassified cases. Using these 413, the proportions of ALL, AML, CML, and OTHER were estimated as functions of DS86 dose estimates, age ATB, city, and period. The estimated proportions were then used



**Table 1.** Definitions of leukemia types for the new and old classification methods

New classification <sup>a</sup>	Leukemia type	Old classification <sup>b</sup>
L1 L2 L3 ALL type unspecified	ALL	ALL ASL
M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7 AML type unspecified MDS	AML/MDS	AGL AMMoL AMoL EL
CML	CML	CML
ATL	ATL	Leukosarcoma in Nagasaki CLL in Nagasaki
Leuk. L AL other specified types PLL and HCL sA Mixed L Hypo. L CLL	OTHER	Leukosarcoma in Hiroshima, CLL in Hiroshima AL other specified types CL other specified types
No FAB classification	Unknown	No specific old classification

NOTE: AGL = acute granulocytic leukemia; AL = acute leukemia; ALL = acute lymphocytic leukemia; A Mixed L = acute mixed-lineage leukemia; AML = acute myeloid leukemia; AMMoL = acute myelomonocytic leukemia; AMoL = acute monocytic leukemia; ASL = acute stem cell leukemia; ATL = adult T-cell leukemia; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; EL = erythroleukemia; Hypo. L = hypoplastic leukemia; Leuk. L = leukemic lymphoma; MDS = myelodysplastic syndrome; and PLL = polymorphocytic leukemia.

<sup>a</sup>Diagnoses are based on updated classifications including French-American-British (FAB) classifications.

<sup>b</sup>Diagnoses are based on pre-FAB diagnoses.

to calculate ratios of relative risks to compare the effects of dose, age ATB, city, and period on the incidence of ALL, CML, and OTHER relative to their effects on the incidence of AML. AML was chosen as the reference type because it is the most prevalent of all leukemias.

Similar statistical methods were discussed by Breslow and Day under the topic of proportional mortality studies.<sup>10</sup> They point out potential difficulties with such studies due to differential exclusion of a particular disease type. To check this possibility we compared the distribution of reclassified cases into the four major

types with the distribution of cases that were not reclassified. This comparison necessarily was based on the "Old classification" criteria listed in Table 1. Since the Atomic Bomb Casualty Commission/Radiation Effects Research Foundation (ABCC/RERF) leukemia registry is believed to contain the vast majority of cases through 1980, and since old diagnoses agree well with rediagnoses (see Table 3), this comparison provided a reasonable test for differential exclusion bias. We also compared the distribution of reclassified cases in the LSS to that of cases not in the LSS to determine whether our estimated type-specific incidence rates might be biased by inclusion of cases not in the LSS-E85 cohort.

The statistical methods<sup>11</sup> used in this report may be understood best by considering an example application. The estimated proportions of AML and CML cases in Hiroshima among nonexposed individuals who were at least 36 years of age ATB were 0.57 and 0.22, respectively. The overall incidence in this category was 10.07. Thus, the estimated incidence rates of AML and CML were  $0.57 \times 10.07 = 5.74$  and  $0.22 \times 10.07 = 2.22$ , respectively. In the corresponding category of individuals who were exposed to at least 1,500 mGy, the proportions were 0.47 for AML and 0.22 for CML and the overall incidence was 156.65. Thus, the respective type-specific incidence estimates were  $0.47 \times 156.65 = 73.63$  and  $0.22 \times 156.65 = 34.46$ . The estimated relative risks of AML and CML were  $12.83 = (0.47 \times 156.65) \div (0.57 \times 10.07)$  and  $15.56 = (0.22 \times 156.65) \div (0.22 \times 10.07)$ , respectively, and the relative risk ratio for comparing the effect of  $\geq 1,500$ -mGy exposure on CML incidence to that on AML incidence is

$$1.2 = [(0.22 \times 156.65) \div (0.22 \times 10.07)] \div [(0.47 \times 156.65) \div (0.57 \times 10.07)] \\ = (0.22 \div 0.22) \div (0.47 \div 0.57).$$

Note that this relative risk ratio depends only on the proportions and not on overall incidence. Such relative risk ratios should be thought of simply as describing comparisons between leukemia types. Values greater than 1.0 describe a greater effect of the risk factor being considered on the incidence of the type of leukemia in the numerator than on the incidence of the type in the denominator. The value 1.2 above, for example, describes a greater radiation effect on the incidence of CML than on AML.

Similar analyses were performed separately for Nagasaki data to include estimates of ATL incidence. In this case, however, smaller sample sizes necessitated a coarser definition of exposure categories. The categories 0-9, 10-999, and  $\geq 1,000$  mGy were used. These categories were also used in a rough analysis of AML subtypes, M1-M7.

Additional analyses of the time to onset of leukemia were performed to assess the impact of dose, age ATB, leukemia type, and city on leukemogenic latency. Details of all statistical analyses are presented in the Appendix.

## Results

### *Comparison of previous diagnoses with new diagnoses*

Whereas the previous diagnoses consisted of 11 categories, the new diagnoses were divided into 21 categories including the subtypes of AML and ALL, and ATL, as shown in Table 2.

**Table 2. Agreement of previous diagnosis with reclassification**

Previous diagnosis	New diagnosis																PLL and HCL	Total N.R.																										
	L1	L2	L3	ALL	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	AML	AL	Mixed	MDS	Hypo. L			CML	ATL	CLL	Leuk. L																						
ALL	16	21	2	6	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	4	1	1	1	56	28																					
ASL	1	11		2	1	1						1						1				1	20	3																				
AGL	1	12	1	44	45	16	20	2	6	1	10	3	1	16	11	4	1	4	1	2	2	196	81																					
AMMoL				2	6	8	1					1		2	1	2		2				23	9																					
AMoL				4	1	3	6	6	1		1			1	1	2		2				27	6																					
EL							1		4					4								9	4																					
CML							2				1			1			104	1				109	55																					
Leuk. S	1			3						1							24	7		2		32	19																					
CLL																						10	6																					
Other	2			1	1	1	1	1	1	3				2								11	62																					
Total	19	46	1	3	59	50	25	38	11	11	1	13	8	4	26	13	110	42	4	6	3	453	273																					
	66 (13.4%)			195 (39.9%)										5.3%			22.4%			8.6%			0.8%			100%																		
	Known subtype: ALL																Known subtype: AML																MDS			CML			ATL			CLL		

NOTE: The values within boxes indicate cases of agreement of previous diagnosis and reclassifications, ignoring the subtypes. AGL: acute granulocytic leukemia; AL: acute leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia; AML: acute myeloid leukemia; AMMoL: acute myelomonocytic leukemia; AMoL: acute myelomonocytic leukemia; ASL: acute stem cell leukemia; ATL: adult T-cell leukemia; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; EL: erythroleukemia; Hypo. L: hypoplastic leukemia; Leuk. L: leukemic lymphoma; Leuk. S: leukosarcoma; MDS: myelodysplastic syndrome; and N.R.: not reclassified.

Of the 56 cases of ALL diagnosed previously, 39 were reclassified as ALL. Among the others, 6 cases were reclassified as M1, 4 cases as ATL, and 1 case each as M5, lymphoid crisis of CML, mixed leukemia, chronic lymphocytic leukemia (CLL), prolymphocytic leukemia (PLL), and hairy cell leukemia (HCL). Approximately one-half of the cases previously diagnosed as acute stem cell leukemia were reclassified as L2 ALL.

The previous diagnosis of acute granulocytic leukemia (AGL, 196 cases) was changed to ALL in 14 cases (i.e., L1 in 1 case, L2 in 12 cases, and L3 in 1 case), and to RAEB of MDS in 16 cases. Hypoplastic leukemia, though not included in the FAB classification, was observed in 11 cases. Myeloid crisis of CML was noted in 4 cases.

For subtypes of AML (M1–M7), there were frequent disagreements between the previous and new diagnoses. To the previous diagnosis of AGL were added 22 cases of M4 and M5 accompanied by increased monocytic components and 6 cases of M6 with abundant ( $\geq 50\%$ ) erythroblastic components. The previous diagnosis of AMMoL was classified as M4 in 8 out of 23 cases and was changed to M3 in 6 cases, M2 in 2 cases, M5 in 1 case, MDS (RAEB) in 2 cases, ATL in 2 cases, and hypoplastic and mixed leukemia in 1 case each. The previous category AMoL was identical to the corresponding new classification M5 in 6 out of 27 cases and was changed to M4 in 6 cases, M3 in 3 cases, M1 in 4 cases, MDS and hypoplastic leukemia in 1 case each, and ATL in 2 cases. The previous diagnosis of erythroleukemia (EL) corresponded to M6 in only 4 cases and was changed to MDS (RAEB) in 4 cases and M4 in 1 case.

For CML, however, the agreement between the previous and new diagnoses was extremely high. The diagnosis of CML was confirmed in 104 of the 109 previous cases of CML. In two cases the diagnosis was changed to MDS (CMML). An additional 6 cases of acute crisis of CML were assigned from the previous diagnoses of AML and ALL, the total becoming 110 cases.

Many of the cases of ATL had been precisely recognized as leukosarcoma (LS) in the previous diagnosis. A total of 18 cases in other previous diagnostic categories was assigned to ATL in the new diagnosis, that is, 4 from ALL, 1 from ASL, 1 from AGL, 2 from AMMoL, 2 from AMoL, 1 from CML, and 7 from CLL. CLL in the new diagnosis was identified in only 3 of the previous 10 cases.

In summary, the diagnosis of subtype using the FAB classification was available in 66 ALL cases (13.4%) and 195 AML cases (39.9%). When the cases for which subtype classifications were not available were included, there were 69 ALL cases (13.9%) and 208 AML cases (42.2%). After 4 mixed leukemia cases were added, there were a total of 281 cases (57.0%) of acute leukemia. CML was diagnosed in 110 cases (22.4%), ATL in 42 cases (8.6%), MDS (mostly RAEB) in 26 cases (5.3%) and CLL in 4 cases (0.8%). The rate of reclassification was almost the same for the major types of old diagnoses: 76/107 (71.0%) for ALL, 255/355 (71.8%) for AML, 109/164 (66.5%) for CML, and 32/51 (62.7%) for LS.

The cross-tabulation frequencies for ALL, AML, ATL, CML, and OTHER types for 479 cases with both new and old diagnoses with a certainty of "definite" or "probable" showed 82% agreement overall (Table 3). The expected agreement by chance was estimated to be 33%. Thus the kappa statistic<sup>12</sup> was 0.73, which represents a reasonable agreement between classification methods. The overall percentage agreement in ALL, AML, ATL, and CML categories was very good,

that is, 89%, kappa = 0.83. However, this good agreement does not necessarily mean that the two classifications can be used interchangeably, because the comparison of the two systems ignored information about radiation exposure in each case.

### *Type-specific leukemia incidence estimates*

Raw estimates of overall leukemia incidence rates were calculated from the LSS-E85 cohort data for each city, age-ATB category, and exposure level. These incidence rates were then distributed into the ALL, AML, CML, and OTHER categories using the estimated distribution of cases that resulted from statistical analyses described in the Appendix. The resulting type-specific incidence estimates are presented in Table 4. Corresponding relative risks (relative to the incidence in nonexposed persons) are presented in Table 5.

**Table 3.** Agreement of previous diagnoses with new (FAB-based) diagnoses

New diagnosis	Old classification					Total
	ALL	AML	ATL	CML	OTHER	
ALL	51 68%	14 6%	0 0%	0 0%	3 25%	68 14%
AML	11 15%	205 82%	2 6%	4 4%	5 42%	227 48%
ATL	4 5%	5 2%	30 86%	0 0%	0 0%	39 8%
CML	2 3%	4 2%	0 0%	104 96%	0 0%	110 23%
OTHER	7 9%	21 8%	3 9%	0 0%	4 33%	35 7%
Total	75 16%	249 52%	35 7%	108 23%	12 3%	479 100%
Unclassified by FAB	27 12.74%	82 38.68%	17 8.02%	50 23.58%	36 19.98%	212 100%

NOTE: There is 82% agreement between the old and new diagnoses. The estimated agreement by chance is 33%. FAB = French-American-British classification; ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; ATL = adult T-cell leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other leukemia including T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

$$\text{kappa} = \frac{p - p_c}{1 - p_c} = 0.73$$

**Table 4.** Incidence estimates for each of four leukemia types by city, age at the time of the bombings (ATB), and exposure category (cases per 10<sup>5</sup> person-years at risk)

Leukemia type	City	Age ATB (yr)		Exposure category (mGy)								
		Not exposed	1-49	50-499	500-1499	≥1500						
ALL	H	0-15	0.52	0.98	1.43	8.45	34.36					
	H	16-35	0.52	1.23	0.68	3.73	19.35					
	H	≥36	0.65	1.09	0.87	2.87	35.79					
	N	0-15	0.15	1.87	0.44	5.73	24.32					
	N	16-35	0.13	2.33	0.51	0.00	5.86					
	N	≥36	0.47	0.92	0.56	2.09	10.90					
CML	H	0-15	0.36	0.50	2.08	8.40	6.71					
	H	16-35	1.81	3.09	4.91	18.42	18.77					
	H	≥36	2.21	2.68	6.14	13.89	33.98					
	N	0-15	0.07	0.63	0.42	3.78	3.14					
	N	16-35	0.30	3.89	2.45	0.00	3.77					
	N	≥36	1.05	1.50	2.61	6.69	6.85					
OTHER	H	0-15	0.18	0.04	0.19	0.70	1.98					
	H	16-35	0.74	0.22	0.36	1.28	4.57					
	H	≥36	1.50	0.32	0.75	1.61	13.73					
	N	0-15	0.21	0.34	0.24	1.99	5.80					
	N	16-35	0.77	1.75	1.12	0.00	5.73					
	N	≥36	4.44	1.12	1.99	4.83	17.29					
AML	H	0-15	1.81	0.96	(1.86)	2.51	(0.69)	12.07	(11.11)	27.88	(10.13)	
	H	16-35	4.51	(2.92)	3.00	(4.53)	2.97	(5.20)	13.23	(15.28)	38.99	(29.70)
	H	≥36	5.71	(5.52)	2.70	(3.02)	3.85	(2.90)	10.34	(8.61)	73.15	(104.44)
	N	0-15	0.80	(1.24)	2.87	(1.90)	1.20	(2.29)	12.76	(6.07)	30.75	(0.00)
	N	16-35	1.77	(0.99)	8.90	(3.37)	3.48	(0.00)	0.00	(0.00)	18.41	(0.00)
	N	≥36	6.35	(4.48)	3.55	(5.32)	3.85	(0.00)	11.92	(12.67)	34.70	(34.87)

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; H = Hiroshima; N = Nagasaki; and OTHER = other leukemia including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

\*The values within parentheses are raw incidence estimates from the Life Span Study subjects in the extended cohort (LSS-E85). These values are presented for comparison with the distributed incidence estimates.

**Table 5.** Relative risk estimates of four leukemia types by city, age at the time of the bombings (ATB), and exposure level

Leukemia type	City	Age ATB (yr)	Exposure category (mGy)			
			1-49	50-499	500-1499	≥1500
ALL	H	0-15	1.88	2.75	16.25	66.08
	H	16-35	2.37	1.31	7.17	37.21
	H	≥36	1.68	1.34	4.42	55.06
	N	0-15	12.47	2.93	38.20	162.13
	N	16-35	17.92	3.92	0.00	45.08
	N	≥36	1.96	1.19	4.45	23.19
CML	H	0-15	1.39	5.78	23.33	18.64
	H	16-35	1.71	2.71	10.18	10.37
	H	≥36	1.21	2.78	6.29	15.38
	N	0-15	9.00	6.00	54.00	44.86
	N	16-35	12.97	8.17	0.00	12.57
	N	≥36	1.43	2.49	6.37	6.52
OTHER	H	0-15	0.22	1.06	3.89	11.00
	H	16-35	0.30	0.49	1.73	6.18
	H	≥36	0.21	0.50	1.07	9.15
	N	0-15	1.62	1.14	9.48	27.62
	N	16-35	2.27	1.45	0.00	7.44
	N	≥36	0.25	0.45	1.09	3.89
AML	H	0-15	0.53 (1.62)*	1.39 (0.60)	6.67 (9.66)	15.40 (8.81)
	H	16-35	0.67 (1.55)	0.66 (1.78)	2.93 (5.23)	8.65 (10.17)
	H	≥36	0.47 (0.46)	0.67 (0.44)	1.81 (1.32)	12.81 (16.02)
	N	0-15	3.59 (1.53)	1.50 (1.85)	15.95 (4.90)	38.44 (0.00)
	N	16-35	5.03 (3.40)	1.97 (0.00)	0.00 (0.00)	10.40 (0.00)
	N	≥36	0.56 (1.19)	0.61 (0.00)	1.85 (2.83)	5.46 (7.78)

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; H = Hiroshima; N = Nagasaki; and OTHER = other leukemia including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

\*The values within parentheses are relative risk estimates calculated from the raw incidence in the Life Span Study subjects in the extended cohort (LSS-E85).

It should be noted that statistical methods have not yet been developed for testing the significance of the distributed type-specific incidence estimates presented in this section. Thus, the estimates in Tables 4-8 should be viewed as descriptive statistics only. Indirect statistical evidence for some of the suggestive patterns in these data will be presented in the next section. These and other results suggested by these incidence estimates will be checked, to the extent that sample sizes allow, using the LSS-E85 data, and they will be reported in future RERF technical reports.

The incidence of all types of leukemia eventually increased with increasing exposure level. The relative risks of ALL and CML due to radiation exposure (i.e., exposed + not exposed) were generally >1, even in the lowest exposure group (1-49 mGy). Exposures <50 mGy apparently produced excess cases of ALL and CML. The relative risks of AML and OTHER, however, did not exceed 1 in more than one-half of the city by age-ATB categories except in the two highest exposure groups. Exposures >50 mGy and probably of at least 229 mGy were required to produce excesses in AML.

In the two highest exposure groups, the relative risks tended to decrease with increasing age ATB for all types. This trend can be attributed to generally faster rates of increase with age ATB in the nonexposed group than in the exposed group, except for ALL. In the case of ALL, the decline was due to the higher incidence among those exposed as children than as adults, coupled with constant or perhaps increasing background rates.

Incidence rates of ALL, CML, and AML were generally higher in Hiroshima whereas those of OTHER types were higher in Nagasaki. Relative risks among exposed persons, however, were generally higher in Nagasaki for all four leukemia types, although the differences were not large in many cases.

The specific incidence rates for each exposure category are given by period in Table 6 to describe temporal patterns in leukemia rates. In the three lowest exposure categories (not exposed, 1-49, and 50-499 mGy), the incidence rates either remained similar or increased slightly over time, whereas in the two highest categories (500-1,499 and  $\geq 1,500$  mGy) the incidence rates for all types declined with time. CML and OTHER incidence rates returned to background levels during the late 1970s. In contrast, at the highest exposure level ( $\geq 1,500$  mGy), the incidence rates of ALL and AML were 4 to 5 times higher than their background levels during the period from 1976 to 1980.

Incidence rates were also estimated for each age ATB by exposure level by period combination (Table 7). Age ATB seemed not to modify the temporal trends in the three lowest exposure groups. In the two highest exposure groups, type-specific incidence rates declined with time in the youngest age-ATB group (0-15 years) for all types. In the young adult age-ATB group (16-35 years), however, this pattern held for ALL and CML in the two highest exposure categories and for OTHER in the 500- to 1,499-mGy group. The incidences of OTHER among those exposed to  $\geq 1,500$  mGy and of AML among those exposed to 500-1,499 mGy held nearly constant in time and that of AML among those exposed to >1,500 mGy increased. Among older adults (i.e.,  $\geq 36$  years old ATB), there was either no change or an increase in incidence over time for AML and OTHER in the two highest exposure categories. CML and OTHER rates declined



**Table 6. Incidence estimates for each of four leukemia types by exposure category and period (per 10<sup>5</sup> person-years)**

Leukemia type	Exposure category (mGy)	Time period					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
ALL	0	0.38	0.30	0.27	0.56	0.67	0.65
	1-49	0.44	1.27	0.96	1.14	1.68	0.96
	50-499	1.51	1.81	0.99	0.24	0.24	0.27
	500-1499	6.77	3.69	2.41	2.70	2.96	1.60
	≥1500	57.82	30.81	9.89	20.99	7.88	2.85
CML	0	0.62	0.49	0.44	0.93	1.09	1.07
	1-49	0.69	1.74	1.14	1.18	1.51	0.75
	50-499	2.47	4.28	3.39	1.19	1.72	2.75
	500-1499	25.83	11.03	5.64	4.94	4.24	1.80
	≥1500	42.39	17.88	4.54	7.63	2.27	0.65
OTHER	0	0.80	0.64	0.56	1.20	1.41	1.39
	1-49	0.03	0.16	0.26	0.67	2.15	2.67
	50-499	0.13	0.48	0.79	0.57	1.73	5.73
	500-1499	7.28	2.74	1.24	0.96	0.73	0.27
	≥1500	14.37	9.13	3.49	8.82	3.94	1.70
AML	0	3.03	2.40	2.12	2.03	5.33	5.23
	1-49	0.47	1.97	2.17	2.72	8.09	6.73
	50-499	2.07	4.26	4.01	2.30	2.87	5.45
	500-1499	18.07	10.93	7.92	4.30	11.96	7.19
	≥1500	37.77	34.03	18.46	66.21	41.98	25.67

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other leukemia including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

\*The values within parentheses are raw incidence estimates from the Life Span Study subjects in the extended cohort (LSS-E85). These values are presented for comparison with the distributed incidence estimates.

**Table 7. Incidence estimates for each of four leukemia types by age at the time of the bombings (ATB), exposure category, and period (cases per 10<sup>5</sup> person-years at risk)**

Leukemia type	Exposure category (mGy)	Time period					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
<i>≤15 yrs old ATB</i>							
ALL	0	0.27	0.27	0.54	0.55	0.00	0.28
	1-49	1.04	1.90	0.83	0.00	2.64	0.39
	50-499	1.34	3.98	1.37	0.00	0.00	0.43
	500-1499	22.94	14.09	0.00	0.00	0.00	3.69
	≥1500	148.77	38.72	0.00	0.00	9.25	0.00
CML	0	0.15	0.15	0.31	0.31	0.00	0.16
	1-49	0.57	0.90	0.34	0.00	0.82	0.10
	50-499	0.76	3.26	1.63	0.00	0.00	1.54
	500-1499	30.28	14.56	0.00	0.00	0.00	1.43
	≥1500	37.73	7.77	0.00	0.00	0.92	0.00
OTHER	0	0.18	0.19	0.38	0.39	0.00	0.20
	1-49	0.02	0.08	0.07	0.00	1.12	0.36
	50-499	0.04	0.35	0.36	0.00	0.00	3.08
	500-1499	8.20	3.48	0.00	0.00	0.00	0.21
	≥1500	12.29	3.81	0.00	0.00	1.54	0.00
AML	0	1.16	1.17	2.35	2.37	0.00	1.21
	1-49	0.60	1.61	1.02	0.00	6.90	1.47
	50-499	1.00	5.10	3.02	0.00	0.00	4.78
	500-1499	33.23	22.64	0.00	0.00	0.00	8.98
	≥1500	52.75	23.20	0.00	0.00	26.78	0.00

Table 7. Continued

Leukemia type	Exposure category (mGy)	Time period					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
<b>16-35 yrs old ATB</b>							
ALL	0	0.24	0.12	0.00	0.38	0.79	0.41
	1-49	0.00	1.08	0.48	1.58	1.51	1.73
	50-499	1.23	0.84	0.28	0.51	0.20	0.21
	500-1499	3.71	1.07	3.58	2.59	1.38	1.45
	≥1500	25.54	7.74	12.74	14.48	10.32	0.00
CML	0	0.68	0.35	0.00	1.08	2.22	1.15
	1-49	0.00	2.55	0.98	2.82	2.34	2.33
	50-499	3.48	3.44	1.62	4.36	2.44	3.77
	500-1499	24.33	5.48	14.38	8.15	3.40	2.80
	≥1500	32.17	7.72	10.05	9.05	5.10	0.00
OTHER	0	0.70	0.36	0.00	1.11	2.27	1.18
	1-49	0.00	0.18	0.18	1.27	2.63	6.56
	50-499	0.15	0.30	0.30	1.67	1.94	6.23
	500-1499	5.43	1.08	2.50	1.25	0.46	0.33
	≥1500	8.64	3.12	6.11	8.28	7.03	0.00
AML	0	2.03	(2.12)	0.00	4.13	8.48	4.40
	1-49	0.00	(0.00)	(0.00)	7.05	(0.00)	(10.13)
	50-499	2.29	(3.57)	(3.63)	4.80	(3.78)	(4.02)
	500-1499	13.35	(0.00)	(11.88)	12.73	(12.36)	(13.35)
	≥1500	22.49	(29.61)	(0.00)	61.56	(32.21)	(0.00)

Continued

Table 7. Continued

Leukemia type	Exposure category (mGy)	Time period					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
ALL	0	0.42	0.38	0.33	0.67	0.83	1.32
	1-49	0.42	0.89	1.32	1.25	1.12	0.32
	50-499	1.38	1.36	1.24	0.00	0.34	0.21
	500-1499	2.99	1.91	1.22	3.15	6.09	0.00
	≥1500	35.92	45.26	8.57	39.40	0.00	13.12
CML	0	1.16	1.05	0.92	1.84	2.29	3.63
	1-49	1.12	2.04	2.65	2.17	1.69	0.42
	50-499	3.80	5.44	7.12	0.00	4.08	3.70
	500-1499	19.20	9.60	4.81	9.69	14.68	0.00
	≥1500	44.30	44.18	6.62	24.09	0.00	5.03
OTHER	0	1.97	1.79	1.57	3.13	3.90	6.18
	1-49	0.05	0.24	0.79	1.62	3.16	1.97
	50-499	0.27	0.80	2.17	0.00	5.38	10.13
	500-1499	7.12	3.14	1.39	2.47	3.31	0.00
	≥1500	19.74	29.64	6.69	36.61	0.00	17.30
AML	0	4.59	4.18	3.66	7.29	9.08	14.39
	1-49	0.62	1.88	4.10	5.63	7.36	3.07
	50-499	2.59	4.41	6.85	0.00	5.53	5.95
	500-1499	10.91	7.73	5.48	15.67	33.64	0.00
	≥1500	32.08	68.32	21.87	169.88	0.00	161.60
				(43.75)	(215.98)	(0.00)	(197.04)
			(3.71)	(2.16)	(0.00)	(12.89)	(21.27)
		(4.88)	(0.00)	(0.00)	(7.12)	(13.33)	(0.00)
		(0.00)	(0.00)	(3.00)	(3.48)	(5.11)	(6.66)
		(99.04)	(37.48)	(22.38)	(0.00)	(38.48)	(0.00)

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other leukemias including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

\*The values within parentheses are raw incidence estimates from the Life Span Study subjects in the extended cohort (LSS-E85). These values are presented for comparison with the distributed incidence estimates.

**Table 8.** Estimated incidence of adult T-cell leukemia (ATL) in Nagasaki by dose and period (cases per 10<sup>5</sup> person-years at risk)

Dose (mGy)	Measure	Over all periods	By period					
			1951– 55	1956– 60	1961– 65	1966– 70	1971– 75	1976– 80
0–9	(1) Overall leukemia incidence	6.0	3.3	4.9	5.2	9.7	4.4	9.5
	(2) Estimated percentage of ATL among leukemia cases	20.139	20.356	20.356	20.298	20.186	20.027	19.827
	(3) Estimated ATL incidence	1.2	0.7	0.9	1.1	2.0	0.9	1.9
10–999	(1) Overall leukemia incidence	6.7	6.3	4.7	5.0	5.3	8.4	11.9
	(2) Estimated percentage of ATL among leukemia cases	22.727	8.168	13.334	20.289	28.322	34.285	23.024
	(3) Estimated ATL incidence	1.5	0.5	0.6	1.0	1.5	2.9	2.7
≥1000	(1) Overall leukemia incidence	38.5	98.4	72.3	18.9	19.7	0.0	0.0
	(2) Estimated percentage of ATL among leukemia cases	9.524	22.222	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	(3) Estimated ATL incidence	3.67	21.9	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

NOTE: (1) = the number of cases divided by the number of person-years  $\times 10^5$  from the Life Span Study subjects in the extended cohort (LSS-E85). (3) = estimated incidence = (1)  $\times$  (2).

with time in the 500- to 1,499-mGy group, and CML and ALL declined with time in the  $\geq 1,500$ -mGy group. There was an increase over time in the excess rates of AML among those exposed to very high radiation levels ( $\geq 1,500$  mGy) at adult ages ATB. Thus age ATB appears to moderate the temporal patterns of incidence in the highest exposure groups.

Cases of ATL were observed only in Nagasaki. These cases make up 60% of the OTHER category. Therefore, because the incidence of OTHER types was notably higher in the highest exposure category than at lower exposures, we performed similar analyses of the Nagasaki data, separating out ATL to assess the exposure effect on its incidence. Exposure categories used in this analysis were 0–9,

10–999, and  $\geq 1,000$  mGy. The resulting incidence estimates for ATL are presented in Table 8. The highest incidence of ATL was observed in the high-dose category in the early period, thus suggesting a radiation effect on ATL incidence. It seems highly likely, however, that this was due to a random fluctuation and would not attain statistical significance if a test could be performed, as there was a small number of ATL cases, especially in the highest dose category ( $n = 2$ ).

As mentioned above, the results concerning incidence presented in this section cannot yet be tested for statistical significance. Statistical inference concerning the effects of exposure level, age ATB, city, and period on the incidence of leukemia subtypes must await a derivation of the distributional properties of the estimators presented here. The suggestions that ATL incidence was affected by radiation exposure and that excess incidence of AML among adult age-ATB groups increased with time are particularly tenuous because they were based on a small number of cases.

**Table 9.** Ratios of relative risks<sup>a</sup> for comparing radiation exposure effects on acute lymphocytic (ALL), chronic myeloid (CML), and other leukemias (OTHER) to corresponding effects on acute myeloid leukemia (AML)<sup>b</sup>

Leukemia type <sup>b</sup>	Category (mGy)	Time period						
		1945–50	1951–55	1956–60	1961–65	1966–70	1971–75	1976–80
ALL	0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	1–49	10.92**	7.49**	5.14**	3.53**	2.42	1.66	1.14
	50–499	9.99**	5.82**	3.39**	1.97	1.15	0.67	0.39
	500–1499	3.32	3.00*	2.70*	2.44	2.20	1.98	1.78
	$\geq 1500$	20.70**	12.25**	7.25**	4.29**	2.54	1.50	0.89
CML	0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	1–49	12.10**	7.21**	4.30**	2.56*	1.53	0.91	0.54
	50–499	6.91**	5.82**	4.90**	4.12**	3.47**	2.92*	2.46
	500–1499	9.88**	6.97**	4.92**	3.47**	2.45	1.73	1.22
	$\geq 1500$	11.68**	5.47**	2.56**	1.20	0.56	0.26	0.12*
OTHER	0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	1–49	0.14	0.20	0.30	0.45	0.67	1.00	1.49
	50–499	0.14	0.24	0.42	0.74	1.29	2.26	3.96
	500–1499	2.44	1.52	0.95	0.59	0.37	0.23	0.14
	$\geq 1500$	2.03	1.43	1.01	0.71	0.50	0.35	0.25

NOTE: OTHER includes adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

<sup>a</sup> Risk of different leukemia types at given exposure levels, relative to the risk in the nonexposed group, divided by the corresponding relative risk of AML. Relative risk ratios  $>1.0$  suggest a greater radiogenic effect on the given leukemia than on AML; ratios  $<1.0$  suggest a greater effect of the given level of radiation on AML risk.

<sup>b</sup>Including myelodysplastic syndrome.

\* $p < .10$ ; \*\* $p < .05$ .

### Comparison of leukemia types

Although statistical methods for testing the effects of radiation exposure, age, ATB, city, and period since exposure on type-specific incidence rates are not yet available, as mentioned above, methods for comparing leukemia types with respect to the effects of these factors on subtype incidence do exist. Such methods are described in the Appendix. These methods were applied to obtain the results detailed in this section, wherein ratios of relative risks are used to compare leukemia types with respect to the effect of radiation exposure, for example, on type-specific incidence.

Ratios of relative risks (RRR) for comparing the effect of A-bomb radiation exposure on the incidence of ALL, CML, and OTHER types to its effect on the incidence of AML are presented in Table 9 for each exposure category by period. For ALL and CML, these ratios are generally significantly  $>1$ , even in the lowest exposure group, through the 1956–60 period, and become nonsignificant by 1966–70. This means that radiation exposure had a greater effect on the rates of CML and ALL in early periods than on that of AML. The effect of radiation exposure on the incidence of OTHER types did not differ significantly from its effect on AML at any time for all exposure levels.

The fact that in Table 9 the relative risks of ALL and CML divided by that of AML are significantly  $>1$  for the lowest dose category (1–49 mGy) in the first four periods (1945–65) provides statistically significant evidence for the suggestion in Tables 4 and 5 that exposures less than 50 mGy apparently produced excesses of ALL and CML. This statement, of course, presumes that low-dose radiation did not have a protective effect against AML.

The fact that the relative risk of AML at  $\geq 1,500$  mGy during the 1976–80 period is nearly significantly greater than that of CML (RRR = 0.12,  $p < .10$ ) provides statistical support for the suggestion in Table 6 that an excess of AML remained through 1980. The corresponding ratio of relative risks for ALL divided by CML is 7.42 (0.89 + 0.12), which is significantly greater than 1.0 ( $p < .05$ ), providing statistical support for the suggestion in Table 6 that an excess in ALL remained through the 1976–80 period. The ratio of relative risks for OTHER divided by CML was not significantly different from 1.0 (RRR = 2.08,  $p > .10$ ).

**Table 10.** Ratios of relative risks for city effects<sup>a</sup> on background rates of leukemia

City	ALL	CML	OTHER	AML
Hiroshima	1.00	1.00	1.00	1.00
Nagasaki	0.64	0.43*	2.65*	1.00
	(0.31, 1.32) <sup>b</sup>	(0.23, 0.79)	(1.36, 5.17)	

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other leukemia including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

<sup>a</sup>The risk of these leukemia types in Nagasaki, relative to those in Hiroshima, divided by the corresponding relative risk of AML.

<sup>b</sup>The values within parentheses are the 95% confidence intervals.

\* $p < .05$

**Table 11.** Ratios of relative risks for age at the time of the bombings (ATB) effects<sup>a</sup> on background rates of leukemia

Age ATB (yr)	ALL	CML	OTHER	AML
0-15	1.00	1.00	1.00	1.00
16-35	0.40** (0.18, 0.89) <sup>b</sup>	2.00* (0.96, 4.17)	1.65 (0.71, 3.55)	1.00
≥36	0.40** (0.18, 0.89)	1.93* (0.91, 4.08)	7.38* (1.16, 6.00)	1.00

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other leukemia including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

<sup>a</sup>Risk of leukemia types in each age-ATB category, relative to the risk in the 0- to 15-yr-old category, divided by the corresponding relative risk of AML.

<sup>b</sup>The values with parentheses are the 95% confidence intervals.

\* $p < .10$ ; \*\* $p < .05$ .

An analysis of the distribution of cases into leukemia types is detailed in the Appendix. The fact that no significant interaction between city or age-ATB category and exposure level or period was found ( $p > .50$ ) means that we need only consider the RRR for city and age-ATB effects on background rates to compare leukemia types with respect to these two effects. Furthermore, no significant city by age-ATB interaction effect was found ( $p > .50$ ). Therefore the RRR can be presented separately for city and age-ATB categories ignoring the other factors. As shown in Table 10, among unexposed persons, the estimated risk of CML in Nagasaki relative to Hiroshima was significantly less than that of AML, whereas that of OTHER types was significantly greater. Because there is no consistent difference in relative risks between cities (see Table 5), the city effects on background rates appear to explain a generally higher incidence (except for ATL) in Hiroshima than in Nagasaki.

Also in unexposed persons, the relative risk values in older groups (16-35 years, ≥36 years) relative to the youngest group (0-15 years) were less for ALL than AML, but greater for CML and OTHER types than AML, as shown in Table 11. These results appear to be due to a relatively constant risk of ALL with age-ATB categories compared with an increase in the risk of AML and to a greater extent CML and OTHER with age ATB, as shown in Table 4.

#### **AML subtypes and exposure level**

The distribution of AML subtypes in the 0- to 9-mGy and 10- to 999-mGy categories does not seem to differ greatly from that in the current general population: 33 (29.5%) and 10 cases (27.0%) for M1, 30 (26.8%) and 8 cases (21.6%) for M2, 16 (14.3%) and 8 cases (21.6%) for M3, 19 (16.9%) and 8 cases (21.6%) for M4, 6 (5.4%) and 1 case (2.7%) for M5, and 8 (7.1%) and 2 cases (5.4%) for M6, respectively. The distribution in the ≥1,000-mGy category was 5 cases (29.4%) for M1, 6 cases (35.3%) for M2, none for M3, 4 cases (23.5%) for M4, and 1 case (5.9%) each for M5 and M6. There is a suggestion in these data that M3 is



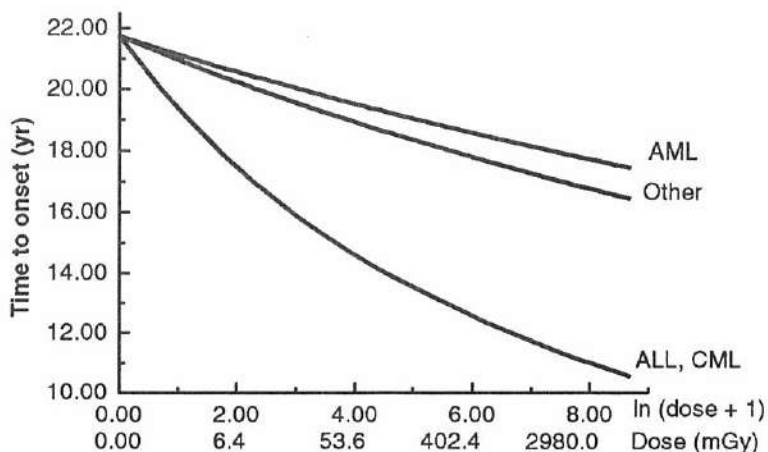
less radiogenic than M1, M2, and M4. The statistical evidence, however, is not sufficient to support such a conclusion ( $.06 < p \leq .12$  by Fisher's exact test).

### ***Analysis of time to leukemia onset (incubation time)***

Generalized linear model analyses<sup>13,14</sup> of time to leukemia onset showed that 3- and 4-way interactions between city, age ATB,  $\ln(\text{dose} + 1)$ , and leukemia type were not significantly related to time to onset, that all 2-way interactions except that between  $\ln(\text{dose} + 1)$  and leukemia type were not significant, and that main effects of city, age ATB, and leukemia type were not significant ( $p > .25$ ). The relationship between  $\ln(\text{dose} + 1)$  and time to onset varied significantly among leukemia types ( $p < .05$ ). With increasing dose, the times to onset of ALL, AML, and CML all declined significantly as shown in the Figure. The rate of decline, however, was significantly greater for ALL and CML than for AML. A similar analysis of Nagasaki data showed no significant relationship between time to onset of ATL and dose ( $p > .50$ ).

### ***Check for potential biases***

Implicit in the analyses performed in this study were the assumptions that (1) the distribution of cases into leukemia types was independent of whether or not an FAB-based reclassification was performed, and (2) the distribution of cases was independent of sample status (i.e., whether a subject was a member of the LSS). To check the first assumption, we defined a categorical outcome variable based on old classifications as indicated in the right-hand column of Table 1. This provided a variable that agreed quite well with the FAB-based classification, except in the OTHER category (see Table 3), whose values could be grouped into those with FAB-based rediagnoses and those with insufficient materials for such



**Figure.** Relationship of time since exposure to leukemia onset and to radiation dose by leukemia subtype. ALL = acute lymphocytic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and Other = other leukemia including adult T-cell leukemia and other specifically diagnosed leukemias.

a diagnosis. An analysis was then performed to determine whether reclassification status or its interactions with age ATB, city, exposure category, or period significantly influenced the distribution of cases into leukemia types. Only those cases with specific old classifications that were judged to be definite or probable were included in this analysis.

The interactions involving the reclassification variable (Yes, No) were not significant ( $p > .05$ ). Furthermore, when restricting attention to the categories for which there is reasonable agreement between the new and old diagnoses (i.e., ALL, AML, CML, and ATL), there was no significant difference in the distribution of cases between reclassified and nonreclassified cases ( $\chi^2 = 3.6$ ,  $p = .30$ ). Thus the assumption of no selection bias associated with the FAB-based reclassification seems reasonable.

Similar analyses were performed to determine if the distributions of reclassified cases into leukemia types were independent of sample status (in LSS or not). Neither sample status nor its interactions with age ATB, city, exposure group, or period significantly influenced this distribution ( $p > .10$ ). Thus, there is no statistically significant evidence for a violation of assumption (2) above.

Therefore it appears that the ratios of relative risks and estimated type-specific incidence rates on which the results of this study are based are not biased by selection of only those cases with an FAB-based rediagnosis or by the inclusion of such cases for individuals who were not in the LSS-E85 cohort.

Similarly, checks for biases in our results from the analyses of time to onset of leukemia indicated no cause for concern.

## Discussion

The new classification system including the FAB classification for acute leukemia was applied to approximately 65% of the registered leukemia cases among A-bomb survivors. It was not difficult to classify A-bomb survivors' leukemias according to the new classification system. The observed morphologies of AML and ALL cases among A-bomb survivors who received high doses were basically similar to those of the de novo acute leukemias that develop in the general population. A fairly large number of MDS cases, mostly RAEB, were recognized, and these were similar to de novo MDS. Subclassification of AML, ALL, and MDS was also not difficult according to the FAB classification. It has been frequently reported that secondary or therapy-related leukemia and MDS are somewhat different in clinical and morphological picture from de novo (spontaneous) leukemia and MDS.<sup>15</sup> It is sometimes difficult to apply the FAB classification due to multilineage involvement in leukemic change. Moreover, ALL and CML occur very rarely as secondary leukemias. It is notable that the A-bomb survivors' leukemias, induced by a single massive irradiation, are closer to spontaneous leukemia in terms of the different types of leukemia.

Secondary AML has been reported to carry chromosome abnormalities such as  $-7$ ,  $7q-$ ,  $-5$ , and  $5q-$  at high frequencies. Therefore, it is of interest to know whether A-bomb-induced AML also had these chromosome abnormalities. Kamada et al<sup>16</sup> reported that there was a tendency to observe these chromosome abnormalities in individuals who developed AML after 1965, when cytogenetic methods began to be applied to studies of leukemia. It may be desirable to

compare A-bomb survivors' leukemias with therapy-related leukemia in the future by using more sophisticated methods such as DNA surveys of autopsied samples of A-bomb survivors' leukemias in order to clarify molecularly the deletion of part or all of chromosome 5 or 7.

The features of the present study, performed by introducing the FAB classification, are twofold: clarification of the ALL category based on the morphological and cytochemical criteria of the FAB system and recognition of the MDS categories. These two categories were rather ill-defined in the previous diagnostic system. Moreover, discriminating criteria for AGL, ALL, and stem cell leukemia were not clear enough, thus causing some difficulty in the evaluations of the effects of A-bomb irradiation on major leukemia types in the previous reports.<sup>1,2</sup> The ALL category defined by the FAB classification is now known to be quite compatible with that defined by more sophisticated methods with immunological surface marker analysis and genotype analysis, although a very small subpopulation of peroxidase-negative primitive myeloid leukemia is involved.

A few special types of acute leukemia were also diagnosed morphologically. The established diagnosis of M7 usually requires identification of platelet peroxidase by electron microscopy or of glycoprotein IIb/IIIa using monoclonal antibody. Only one case that was morphologically characteristic of M7 was diagnosed in the present study. It is quite possible that other M7 cases are included as peroxidase-negative acute leukemias, especially ALL-L2. However, the number of such cases may be small due to the low incidence of M7 among spontaneous leukemias occurring in the general population. Four cases of mixed leukemia with morphologically distinct lymphoid and myeloid (monocytoid) blasts were observed, but not in the high-dose group.

ATL was observed only in Nagasaki, and accounted for approximately 20% of the Nagasaki cases. More than 50% of these cases had been diagnosed previously as leukemic sarcoma, which was recognized as the leukemic manifestation of malignant lymphoma. However, the remaining 50% of the ATL cases were misdiagnosed as ALL, AML, and even CML because of the frequent manifestation of monocytosis, eosinophilia, or neutrophilia in addition to extensive leukocytosis with abnormal lymphocytes. Whereas it had been known that CLL—which is now a well-recognized neoplasia of mature B lymphocytes—was frequent only in Nagasaki, it is now clear that most of these cases were really ATL.

The agreement of previous and new diagnoses of CML was very high, though some cases with acute crisis of CML were added at this time. There was no established concept of acute crisis, especially of lymphoid crisis, in the previous diagnosis. Clinical records at RERF indicated that most CML cases showed a typical biphasic clinical course, with a chronic phase followed by acute crisis. This means that although the Philadelphia (Ph) chromosome was detected in only a minority of the CML cases who developed the disease after 1965, most of the A-bomb survivors' CMLs are typical Ph<sup>+</sup> CML in clinical, hematological, and cytological aspects.

The statistical analysis used in this report to obtain relative risk ratios and distributed incidence estimates is a type of proportional incidence analysis discussed by Breslow and Day.<sup>10</sup> The results from such analyses can be seriously biased by differential exclusion of disease types during case selection. Our data, however, provide no significant evidence that such a bias exists in this study (see

"Check for potential biases," in the Results). Nevertheless, analysis of proportions alone provided only indirect evidence about the effects of irradiation on leukemia subtype incidence. Therefore, our results should be viewed more as suggestive than definitive. They should be further assessed using cohort data when possible. In particular, our suggestion that there was an excess of ALL and CML induced by low doses (i.e., in the 1- to 49-mGy group; mean = 16 mGy) should be checked in studies of other cohorts.

The results of incidence estimations for major leukemia types suggest that the incidences for ALL, AML, CML, and OTHER were all greater in the higher dose categories. In the highest dose group, only the estimated incidence of ALL declined with increasing age ATB whereas those of AML, CML, and OTHER increased. Interestingly, in the highest dose group, the risk of AML was less dependent on age ATB than were those of ALL, CML, and OTHER. In addition, the risks of ALL and CML increased more rapidly with increasing dose than did those of AML and OTHER. Moreover, though the times to onset of ALL, AML, and CML declined significantly with increasing dose, the rate of decline of AML was significantly slower than those of CML and ALL. These findings suggest that ALL and CML leukemogenesis were more affected by A-bomb radiation than was that of AML and at the same time indicate that the latent period of leukemogenesis is considerably different between the former two leukemia types and AML.

It was previously considered that the onset of radiation-induced leukemias occurred earlier in persons exposed as children (i.e., 0-16 years of age) than in persons exposed as adults.<sup>1</sup> Our data, however, provide no support for this conclusion. Age ATB was not significantly related to time to onset independent of leukemia type ( $p > .10$ ). Similarly, there was no significant difference between the cities with respect to the relationship of time to leukemia onset and dose ( $p > .25$ ).

With the exception of ATL, incidence estimates were generally higher in Hiroshima than in Nagasaki. This is especially remarkable for CML, a major prototype of A-bomb-related leukemia. However, the relative risks of CML (for exposed relative to nonexposed persons) were almost equal between the two cities. Therefore, the predominance of CML in Hiroshima could be related to the background difference in leukemia incidence, yet it is still an enigma that needs to be clarified.

In conclusion, the present morphological study of A-bomb-related leukemias based on modern knowledge of leukemia types disclosed differential effects of A-bomb irradiation on major leukemia types. Further clarification of radiation-induced leukemogenesis in comparison with spontaneous or cancer-chemotherapy-related leukemogenesis definitely requires the application of molecular biological methods to the study of autopsied materials.

### Acknowledgments

The authors express their deep appreciation to the doctors and technicians of the Hiroshima Red Cross Hospital, Hiroshima Prefectural Hospital, Nagasaki Citizens Hospital, and the Hiroshima and Nagasaki atomic bomb hospitals; to the Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University; and to the Departments of Internal Medi-

cine and Hematology, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University, for their cooperation in the collection of specimens. We also greatly appreciate the assistance of Drs. Dale Preston and Donald Pierce, with whom we had enlightening discussions.

## References

1. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Yamada Y, Ohkita T: Incidence of leukemia in a fixed cohort of atomic bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, October 1950–December 1978. RERF TR 13-81
2. Ichimaru M, Ishimaru T, Belsky JL, Tomiyasu T, Sadamori N, Hoshino T, Tomonaga M, Shimizu N, Okada H: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1971, by radiation dose, years after exposure, age, and type of leukemia. RERF TR 10-76
3. Pierce DA, Preston DL, Ishimaru T: A method for analysis of cancer incidence in atomic bomb survivors, with application to acute leukemia. RERF TR 15-83
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Int Med* 103:620–5, 1985
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Calton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 51:189–99, 1982
6. Second MIC Cooperative Study Group: Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. *Br J Haematol* 68:487–94, 1988
7. Takatsuki T, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J: Surface markers of malignant lymphoid cells in the classification of lymphoproliferative disorders, with special reference to adult T-cell leukemia. *Jpn Clin Hematol* 17:416–21, 1971
8. Matsuo T, Tomonaga M, Bennett JM, Kuriyama K, Imanaka F, Kuramoto A, Kamada N, Ichimaru M, Finch SC, Pisciotto AV, Ishimaru T: Reclassification of leukemia among A-bomb survivors in Nagasaki using French-American-British (FAB) classification for acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 18:91–6, 1988
9. Kerr GC, Pace JV III, Mendelsohn E, Loewe WE, Kaul DC, Dolatshahi F, Egbert SD, Gritzner M, Scott WH Jr, Marcum J, Kosako T, Kanda K: Transport of initial radiations in air over ground. In *US–Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report* (Vol 1). Ed by Roesch WC. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987. pp 66–142
10. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research: Volume II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1987
11. SAS Institute: *SAS® User's Guide: Statistics* (Version 5). Cary, NC, SAS Institute Inc, 1985. pp 171–254
12. Fleiss JL: *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York, John Wiley and Sons, 1973.
13. McCullagh P, Nelder JA: *Generalized Linear Models*. New York, Chapman and Hall, 1983. pp 101–26

14. Payne CD (ed): *The Generalized Linear Interactive Modelling System, Release 3.77 User's Guide*. London, Royal Statistical Society, 1986.
15. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD: Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A clinical morphologic study of 65 cases. *Blood* 65:1364-72, 1985
16. Kamada N, Tanaka K, Oguma N, Mabuchi K: Cytogenetic and molecular-biological studies on atomic bomb related leukemias. *Acta Medica Nagasakiensia* 65:513-9, 1991
17. Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, John Wiley and Sons, 1980
18. Little RJA, Rubin DB: *Statistical Analysis with Missing Data*. New York, John Wiley and Sons, 1987

## Appendix

Our data analyses had three goals: (1) To compare leukemia types with respect to the effects of radiation exposure level, age ATB, city, and time since exposure on type-specific incidence rates; (2) to estimate the type-specific incidence of leukemia; and (3) to assess the effects of exposure level, age ATB, city, and leukemia type on time to onset of leukemia. In this Appendix we present details of the statistical methods used to achieve these goals.

Concerning the first objective, we will show that comparisons among leukemia types do not require an observation of person-years at risk. Thus, such comparisons can be made utilizing data from leukemia cases only. It is not necessary that the cases analyzed come from the LSS cohort. In contrast, it is necessary to analyze data (both cases and noncases) from the LSS cohort to estimate type-specific incidence rates of leukemia. We will show, however, that leukemia cases not in this cohort provide supplemental information concerning type-specific incidence. Estimators that utilize this information are proposed to achieve objective (2). The third objective was achieved through a generalized-linear-models analysis of the time to onset of leukemia. Details of the application are presented here. First we consider objectives (1) and (2).

Let  $\mathbf{z}$  denote the  $1 \times 3$  vector of values of covariates, age ATB, city, and exposure level. Then the incidence rate at time  $t$  since the bombings for the  $j$ th type of leukemia,  $j = 1, 2, 3, 4$ , among individuals with common covariate values,  $\mathbf{z}$ , is defined by

$$\lambda_j(t; \mathbf{z}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr\{t \leq T^0 < t + \Delta t, J = j | T^0 \geq t; \mathbf{z}\}}{\Delta t},$$

where  $T^0$  is the random variable whose values are times to onset of leukemia and  $J$  is the categorical random variable whose values identify leukemia type. In words,  $\lambda_j(t; \mathbf{z})$  is the instantaneous incidence of leukemia type  $j$  at time  $t$  among individuals with covariate values  $\mathbf{z}$  who have survived to time  $t$  free of leukemia.

An alternative representation of  $\lambda_j(t; \mathbf{z})$  is given by

$$\lambda_j(t; \mathbf{z}, \theta_j) = \pi_j(t; \mathbf{z}, \beta_j) \lambda(t; \mathbf{z}, \theta), \quad (1)$$

where  $\theta_j$  contains both  $\theta$  and  $\beta_j$  or functions of them,

$$\pi_j(t; \mathbf{z}, \beta_j) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \Pr\{J = j | t \leq T^0 < t + \Delta t; \mathbf{z}, \beta_j\},$$

and

$$\lambda(t; \mathbf{z}, \theta) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \Pr\{t \leq T^0 < t + \Delta t | T^0 \geq t; \mathbf{z}, \theta\} / \Delta t.$$

Note that  $\lambda(t; \mathbf{z}, \theta)$  is the overall incidence rate at time  $t$  given  $\mathbf{z}$ , and  $\pi_j(t; \mathbf{z}, \beta_j)$  is the probability that a leukemia case occurring at time  $t$  is type  $j$ , given  $\mathbf{z}$ . That is, type-specific incidence rates are products of the overall incidence ( $\lambda$ ) and the

conditional probabilities that define the multinomial distribution of leukemia cases into the various leukemia types ( $\pi_j$ ).

Now, concerning objective (1), we first consider the effects of radiation exposure level on the incidence of the  $j$ th leukemia type. Let  $\mathbf{z}_0$  denote an arbitrary covariate vector with a radiation exposure component of zero. Let  $\mathbf{z}_d$  be the vector with radiation exposure component  $d$  and all other components equal to those in  $\mathbf{z}_0$ . Then the relative risk of leukemia type  $j$  at radiation exposure  $d$  relative to no exposure is defined by  $\lambda_j(t; \mathbf{z}_d, \theta_j)/\lambda_j(t; \mathbf{z}_0, \theta_j)$  and measures the effect of exposure level  $d$  on the incidence of leukemia type  $j$ . Thus, to compare leukemia type  $j$  with type  $k$ , for example, we can simply form the ratio of their relative risks. We denote this ratio by  $RRR_{jk}$ .

We have

$$RRR_{jk} = \frac{\lambda_j(t; \mathbf{z}_d, \theta_j)/\lambda_j(t; \mathbf{z}_0, \theta_j)}{\lambda_k(t; \mathbf{z}_d, \theta_k)/\lambda_k(t; \mathbf{z}_0, \theta_k)} .$$

From Equation (1) we see that

$$RRR_{jk} = \frac{\pi_j(t; \mathbf{z}_d, \beta_j)/\pi_k(t; \mathbf{z}_d, \beta_k)}{\pi_j(t; \mathbf{z}_0, \beta_j)/\pi_k(t; \mathbf{z}_0, \beta_k)} , \tag{2}$$

which is the generalized odds of type  $j$  to type  $k$  given leukemia and exposure  $d$  divided by that given no exposure. To estimate Equation (2) we need only estimate the multinomial probabilities ( $\pi_j$ 's). Similarly, estimators of the effects of age ATB, city, and time since exposure on type  $j$  compared with type  $k$  incidence are obtained from estimators of the  $\pi$ 's.

Estimation of these multinomial probabilities ( $\pi_j$ ) can be achieved by maximum likelihood methods. Let  $t_i$  denote the observed time from bombing to the diagnosis of leukemia or censoring, whichever comes first, for the  $i$ th individual,  $i = 1, 2, \dots, n$ . Further, let  $\mathbf{z}_i$  denote the vector of covariate values for the  $i$ th individual, and  $x_{ji}, j = 1, 2, 3, 4$ , be one if a leukemia of type  $j$  occurred in the  $i$ th individual and zero otherwise (note that if  $x_{1i} = x_{2i} = x_{3i} = x_{4i} = 0$ , then the  $i$ th individual was censored before the occurrence of leukemia). Then, by assuming an independent noninformative censoring mechanism and using Equation (7.5) of Kalbfleisch and Prentice<sup>17</sup> (p 168) and Equation (1) above, it is easy to show that the likelihood for estimating type-specific incidence rates is proportional to

$$L = \prod_{i=1}^n \lambda(t_i; \mathbf{z}_i, \theta)^{\delta_i} S(t_i; \mathbf{z}_i, \theta) \prod_{j=1}^4 \prod_{i=1}^n \pi_j(t_i; \mathbf{z}_i, \beta_j)^{x_{ji}} , \tag{3}$$

where  $n$  is the number of A-bomb survivors (whether or not in the LSS),  $S(t_i; \mathbf{z}_i, \theta)$  is the leukemia-free survival function, and

$$\delta_i = \sum_{j=1}^4 x_{ji}$$



is a censoring indicator whose value is one if the *i*th individual was not censored and zero if he or she was censored. It follows from the factorization in Equation (3) and the definition of  $x_{ji}$  that the observed values  $t_i$  for individuals in whom leukemia was not diagnosed provide no information about the parameters  $\pi_j$  and hence need not be used in the estimation of the relative risk ratios in Equation (2). Only data from leukemia cases are needed for full-information maximum likelihood estimation of relative risk ratios.

In contrast, estimators of the type-specific incidence rates given in Equation (1) must involve also the censoring times for noncases, which are known only for individuals in the LSS cohort. Nevertheless, there is information in all leukemia cases, whether in the LSS or not, for estimating type-specific incidence rates in Equation (1). The information contained in the cases not in the LSS can be extracted by using all cases to estimate the  $\pi_j(t; z_i, \beta_j)$  in Equation (1) and LSS data to estimate  $\lambda(t; z, \theta)$ , the overall leukemia incidence rate, in Equation (1).

Throughout the remainder of the Appendix we shall assume that  $\pi_j(t; z, \beta_j)$  and  $\lambda(t; z, \theta)$  are constant in each of the periods 1945–50, 1951–55, 1956–60, 1961–65, 1966–70, 1971–75, and 1976–80. We used codes 1 through 7, respectively, for these periods in our analyses. Then the likelihood in Equation (3) can be written as

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{p=1}^7 \left\{ \lambda(p; z_i, \theta)^{\delta I_p(t_i)} e^{-I_p \lambda(p; z_i, \theta) [1 - \sum_{q=1}^{p-1} I_q(t_i)]} \left[ e^{-\int_a^{t_i} \lambda(p; z_i, \theta) d\mu} \right]^{I_p(t_i)} \prod_{j=1}^4 \pi_j(p; z_i, \beta_j)^{x_{jk} I_p(t_i)} \right\},$$

where  $\theta$  and  $\beta_j$  now are reparameterizations of  $\theta$  and  $\beta_j$  in Equation (3),

$$\alpha = \sum_{q=1}^{p-1} l_q,$$

*p* indexes the seven periods,  $l_p$  is the length of the *p*th period,  $\lambda(p; z_i, \theta)$  and  $\pi_j(p; z_i, \beta_j)$  denote the constant incidence and proportions in the *p*th period, and  $I_p(t_i)$  is one if  $t_i$  is in the *p*th period and zero otherwise. Now, by interchanging products and simplifying, we have

$$L = \prod_{k=1}^K \left[ \prod_{p=1}^7 \lambda(p; z_k, \theta)^{d_{pk}^*} e^{-\lambda(p; z_k, \theta) R_{pk}^*} \left[ \prod_{p=1}^7 \prod_{j=1}^4 \pi_j(p; z_k, \beta_j)^{d_{pj}^*} \right] \right], \quad (4)$$

where  $d_{pj}^*$  is the number of leukemia cases of type *j* that occurred in the *p*th period,  $d_{p.k}^* = \sum_{j=1}^4 d_{pj}^*$  and  $R_{pk}^*$  are the total person-years at risk during the *p*th period for individuals with covariate values  $z_k$ , and *K* is the number of distinct covariate patterns observed.

Note that if  $d_{pjk}^*$  are values of independent Poisson random variables with parameters  $\lambda(p; \mathbf{z}_k, \theta)\pi_j(p; \mathbf{z}_k, \beta_j)R_{pk}^*$ , then  $d_{pjk}^*$  given  $d_{p,k}^*$  have independent multinomial distributions with parameters  $\pi_j(p; \mathbf{z}_k, \beta_j)$ , and  $d_{p,k}^*$  has independent Poisson distributions with parameters  $\lambda(p; \mathbf{z}_k, \theta)$ . In that case, the likelihood for estimating these parameters is the product of Poisson and multinomial likelihoods, which are proportional to the first and second factors in Equation (4), respectively. Therefore, maximization of Equation (4) can be achieved by employing Poisson and multinomial regression techniques provided there are no parameters common to the Poisson and multinomial factors in Equation (4). Alternatively, by using Equation (1), we can rewrite Equation (4) as

$$L = \prod_{k=1}^K \prod_{j=1}^4 \left[ \prod_{p=1}^7 \lambda_j(p; \mathbf{z}_k, \theta_j) d_{pjk}^* e^{-\lambda_j(p; \mathbf{z}_k, \theta_j) R_{pk}^*} \right], \quad (5)$$

which is proportional to the likelihood that would be obtained if  $d_{pjk}^*$  were values of independent Poisson  $[\lambda_j(p; \mathbf{z}_k, \theta_j) R_{pk}^*]$  variables. The likelihood in Equation (5) can be used with Poisson regression techniques similar to those of Pierce et al<sup>3</sup> to estimate type-specific incidence rates directly provided that a leukemia diagnosis time or censoring time was observed for each individual and that a specific diagnosis was obtained for each leukemia case in the sample. In the current study, however, the sample is the open city population of survivors who were exposed within 9 km of the hypocenters. Thus, times are missing for individuals who are not in the LSS-E85 cohort and who are not among supplemental cases in the leukemia registry. Furthermore, we wish to restrict attention to the FAB-based reclassification of cases into leukemia types. Such reclassifications were not possible for cases with insufficient material for rediagnosis. Observations on leukemia type were missing for such cases. In this situation the form of the likelihood in Equation (4) is advantageous because it provides a convenient way to utilize all available data. Since  $d_{pjk}^*$ ,  $d_{p,k}^*$ , and  $R_{pk}^*$  were not observable because of missing data, this likelihood cannot be evaluated. Therefore, for estimation purposes we must derive the likelihood for observed data.

If  $T$  and the leukemia type indicators  $x_{ji}$  are missing completely at random (MCAR), that is, if the probabilities of incomplete data patterns are independent of  $T$  and  $x_{ji}$  (see Little and Rubin,<sup>18</sup> p 26), then the marginal likelihood of the observed data given observed covariates is

$$L_0 = \prod_{k=1}^K \left[ \prod_{p=1}^7 \lambda(p; \mathbf{z}_k, \theta) d_{p,k}^* e^{-\lambda(p; \mathbf{z}_k, \theta) R_{pk}} \right] \left[ \prod_{p=1}^7 \prod_{j=1}^4 \pi_j(p; \mathbf{z}_k, \beta_j) d_{pjk}^* \right], \quad (6)$$

where  $d_{p,k}$  is the number of leukemia cases observed in the LSS during the  $p$ th period,  $R_{pk}$  is the person-years at risk during the  $p$ th period for LSS members, and  $d_{pjk}$  is the total number of leukemia cases of type  $j$  (LSS or not) observed during the  $p$ th period among individuals with observed covariate pattern  $\mathbf{z}_k$ .

We used the likelihood in Equation (6) to estimate the  $\lambda$  and  $\pi_j$  parameters. Note, however, that in the open city population,  $T$  and  $x_{ji}$  are not MCAR. They

are more likely to be missing if  $x_{ji} = 0$ , for all  $j = 1, 2, 3, 4$ , because we have leukemia cases but no censored cases from outside the LSS in our sample. Given a leukemia case, however, the probability of incomplete data can be assumed to be independent of leukemia type (see "Check for potential biases," in the Results). Thus, the factor involving the  $\pi_j$  in the marginal likelihood of observed data is that given in Equation (6) whether or not the MCAR assumption is valid. Since the MCAR assumption is not valid, the remaining factor in the appropriate likelihood is that involving  $\lambda$  in Equation (6) times a third factor that intertwines  $\lambda$  with the parameters of the censoring distribution. This third factor captures the information about  $\lambda$  contained in the knowledge that  $T$  is missing. Therefore, by ignoring this factor and using Equation (6), we obtained estimators of  $\lambda$  based on limited information, but estimators of  $\pi_j$  based on full information. Full-information estimation of  $\lambda$  was sacrificed for computational simplicity.

Maximizing  $L_0$  in Equation (6) with respect to the  $\lambda$  parameters leads to the estimators

$$\hat{\lambda}(p; z_k, \theta) = R_{pk}^{-1} d_{p,k} \quad ,$$

where  $k = 1, 2, \dots, K$ .

In the current report, we make no attempt to smooth these estimators by estimating  $\theta$ . Our primary interest is to use all known leukemia cases to estimate and test ratios of relative risks for comparing leukemia types. Thus, we focus primarily on the estimation of  $\pi_j$  as functions of period, age ATB, city, and radiation exposure level. The CATMOD procedure of the Statistical Analysis System (SAS) package was used to estimate the  $\beta_j$  parameters of  $\pi_j$ .<sup>11</sup>

Let  $j = 1, 2, 3, 4$  index leukemia types ALL, CML, OTHER, and AML, respectively. Further, let  $c = 1, 2$  index cities (Nagasaki, Hiroshima);  $a = 1, 2, 3$ , age ATB categories (0–15, 16–35, and  $\geq 36$  years);  $d = 1, 2, 3, 4, 5$ , DS86 categories (0, 1–49, 50–499, 500–1,499, and  $\geq 1,500$  mGy total kerma or, with 98.3% agreement, 0, 1–39, 40–399, 400–1,199, and  $\geq 1,200$  mGy bone marrow dose); and  $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ , period (1945–50, 1951–55, 1956–60, 1961–65, 1966–70, 1971–75, and 1976–80). We assume that

$$\pi_j(p; z_c, \beta_j^*) = e^{v_{cadp}^j} (\sum_{j=1}^4 e^{v_{cadp}^j})^{-1} \quad ,$$

where

$$v_{cadp}^j = \mu^{j*} + \alpha_c^{j*} + \varphi_a^{j*} + \gamma_d^{j*} + \delta_d^{j*} p \quad ,$$

where  $\mu^{j*}$  is the overall average value of  $v_{cadp}^j$ ;  $\alpha_c^{j*}$ ,  $\varphi_a^{j*}$ , and  $\gamma_d^{j*}$  are city, age ATB, and exposure group effects; and  $\delta_d^{j*}$  is a slope parameter relating period ( $p$ ) to  $v^j$  within exposure category  $d$ . These parameters form the vector  $\beta_j^*$ .

Unfortunately, the  $\beta_j^*$  parameter vectors,  $j = 1, 2, 3, 4$ , are not estimable. In order to obtain a model with estimable parameters we impose the restrictions  $\beta_4^* = 0$ ,  $\alpha_2^{j*} = 0$ ,  $\varphi_1^{j*} = 0$ , and  $\gamma_1^{j*} = 0$ . Furthermore, preliminary analyses suggested

that it is reasonable to assume that  $\delta_1^{j*} = \delta_1^{4*}$ . This leads to a reparameterized model with parameter vectors  $\beta_j$  whose elements are defined by the estimable parameters

$$\mu^j = \mu^{j*} - \mu^{4*} + (\alpha_2^{j*} - \alpha_2^{4*}) + (\varphi_1^{j*} - \varphi_1^{4*}) + (\gamma_1^{j*} - \gamma_1^{4*});$$

$$\alpha_c^j = (\alpha_1^{j*} - \alpha_1^{4*}) - (\alpha_2^{j*} - \alpha_2^{4*}); \varphi_a^j = (\varphi_a^{j*} - \varphi_a^{4*}) - (\varphi_1^{j*} - \varphi_1^{4*}),$$

$$\text{where } a = 2, 3; \gamma_d^j = (\gamma_d^{j*} - \gamma_d^{4*}) - (\gamma_1^{j*} - \gamma_1^{4*}),$$

$$\text{where } d = 2, 3, 4, 5; \text{ and } \delta_d^j = \delta_d^{j*} - \delta_d^{4*}, \text{ where } d = 2, 3, 4, 5 \text{ and } j = 1, 2, 3.$$

The reparameterized model is

$$\pi_j(p; z_c, \beta_j) = \begin{cases} \frac{e^{\eta_{cadp}^j}}{3} & , \text{ for } j = 1, 2, 3 \\ \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^3 e^{\eta_{cadp}^j}} & , \text{ for } j = 4, \end{cases} \quad (7)$$

$$\eta_{cadp}^j = v_{cadp}^j - v_{cadp}^4 = \mu^j + \alpha_c^j + \varphi_a^j + \gamma_d^j + \delta_d^j p \quad , \quad (8)$$

where  $j = 1, 2, 3; c = 1, 2; a = 1, 2, 3; \text{ and } d = 1, 2, 3, 4, 5$ , with  $\alpha_2^j = \varphi_1^j = \gamma_1^j, = \delta_1^j = 0$  for  $j = 1, 2, 3$ .

Note that the relative risk of each leukemia type (ALL, CML, OTHER) divided by that of AML is directly obtained as an exponential function of the model parameters. For example, the RRR for comparing the effect of high exposure level ( $d = 5$ ) on ALL ( $j = 1$ ) incidence to its effect on AML incidence in the second period after the bombings is  $e^{\gamma_5^1 + 2\delta_5^1}$ . For a second example, a comparison of the effect of the oldest age-ATB group (relative to the youngest) on CML incidence to that on AML incidence is given by  $e^{\varphi_3^2}$ . This fact allows for simplified inference (i.e., confidence intervals and tests) concerning the RRRs of interest in this study compared with other reparameterizations, such as that performed automatically in the CATMOD procedure of SAS.

The estimated parameters in Equation (8) are given in Appendix Table 1 for each combination of  $c, a, d$ , and  $p$ . These estimates can be substituted into Equation (8) to obtain estimates of  $\eta_{cadp}^j$ , which in turn can be substituted into Equation (7) to obtain estimates of  $\pi_j$ . Ratios of relative risks different from those studied here, where AML was chosen as the reference type and Hiroshima, 0–15 years old ATB, and 0 mGy were chosen as reference levels, can be calculated by forming appropriate ratios of these  $\pi_j$ s. Since any RRR is the exponential function of a linear combination of parameters in Equation (8), comparisons of leukemia types are easily achieved given the parameter estimates in Appendix Table 1 and their covariance matrix. For example, the RRR for comparing ALL and CML with respect to the effects of old age ATB relative to middle age ATB is defined by

**Appendix Table 1.** Maximum likelihood estimates of parameters in Equation 8

Parameter	Leukemia type					
	ALL ( <i>j</i> = 1)		CML ( <i>j</i> = 2)		OTHER ( <i>j</i> = 3)	
$\mu$	-1.25 <sup>a</sup>	(0.41) <sup>b</sup>	-1.61	(0.39)	-2.30	(0.47)
$\alpha_1$	-0.44	(0.37)	-0.86	(0.32)	0.98	(0.34)
$\phi_2$	-0.91	(0.40)	0.69	(0.38)	0.50	(0.43)
$\phi_3$	-0.92	(0.41)	0.66	(0.38)	0.97	(0.42)
$\gamma_2$	2.77	(1.47)	3.01	(1.34)	-2.40	(2.51)
$\gamma_3$	2.84	(1.26)	2.10	(0.92)	-2.54	(2.18)
$\gamma_4$	1.31	(0.95)	2.64	(0.73)	1.36	(1.12)
$\gamma_5$	3.56	(0.89)	3.22	(0.96)	1.06	(1.43)
$\delta_2$	-0.38	(0.29)	-0.52	(0.29)	0.40	(0.42)
$\delta_3$	-0.54	(0.37)	-0.17	(0.22)	0.56	(0.40)
$\delta_4$	-0.10	(0.26)	-0.35	(0.20)	-0.47	(0.38)
$\delta_5$	-0.52	(0.23)	-0.76	(0.28)	-0.35	(0.36)

NOTE: ALL = acute lymphocytic leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other types of leukemia including adult T-cell leukemia.

<sup>a</sup>Estimated parameter.

<sup>b</sup>Standard error of estimate.

$$\begin{aligned} \text{RRR} &= e^{(\eta_{c3dp}^1 - \eta_{c2dp}^1) - (\eta_{c3dp}^2 - \eta_{c2dp}^2)} \\ &= e^{(\phi_3^1 - \phi_2^1) - (\phi_3^2 - \phi_2^2)} \end{aligned}$$

From Appendix Table 1, the estimated value of this RRR is  $e^{(-0.92 + 0.91) - (-0.66 - 0.69)} = e^{0.02} = 1.02$ . The estimated variance-covariance matrix for  $\hat{\phi}_2^1, \hat{\phi}_3^1, \hat{\phi}_2^2, \hat{\phi}_3^2$  was

$$C = \begin{bmatrix} 0.162 & 0.048 & 0.070 & 0.029 \\ 0.048 & 0.141 & 0.028 & 0.095 \\ 0.070 & 0.028 & 0.171 & 0.048 \\ 0.029 & 0.095 & 0.048 & 0.146 \end{bmatrix}$$

The estimated value of  $\varepsilon = (\phi_3^1 - \phi_2^1) - (\phi_3^2 - \phi_2^2)$  is 0.02, and its estimated variance is  $(-1, 1, 1, -1) C (-1, 1, 1, -1)' = 0.212$ . Thus the upper and lower bounds of the 95% confidence interval for  $\varepsilon$  are  $(-0.888, 0.922)$ , and the 95% confidence interval for the RRR of interest is  $(e^{-0.888}, e^{0.922}) = (0.41, 2.51)$ .

In the generalized linear model analysis<sup>13</sup> of time to leukemia onset we initially assumed the following model:

$$\text{Time}_i = g(\mathbf{x}_i, \beta) + e_i, \quad i = 1, 2, \dots, 413, \quad (9)$$

where  $e_i$  are i.i.d. with a gamma distribution shifted to have mean zero,

$$x_i = (C_i, T_{1i}, T_{2i}, T_{3i}, D_i, A_i),$$

$$\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \dots, \beta_{31}),$$

$$\begin{aligned} [g(x_i, \beta)]^{-1} = & \beta_0 + \beta_1 C_i + \beta_2 T_{1i} + \beta_3 T_{2i} + \beta_4 T_{3i} + \beta_5 D_i \\ & + \beta_6 A_i + \beta_7 C_i T_{1i} + \dots + \beta_9 C_i T_{3i} + \beta_{10} C_i D_i + \beta_{11} C_i A_i \\ & + \beta_{12} D_i T_{1i} + \dots + \beta_{14} D_i T_{3i} + \beta_{15} A_i T_{1i} + \dots + \beta_{17} A_i T_{3i} \\ & + \beta_{18} D_i A_i + \beta_{19} C_i D_i T_{1i} + \dots + \beta_{21} C_i D_i T_{3i} \\ & + \beta_{22} C_i A_i T_{1i} + \dots + \beta_{24} C_i A_i T_{3i} \\ & + \beta_{25} D_i A_i T_{1i} + \dots + \beta_{27} D_i A_i T_{3i} + \beta_{28} C_i D_i A_i \\ & + \beta_{29} C_i D_i T_{1i} + \dots + \beta_{31} C_i D_i T_{3i}; \end{aligned} \quad (10)$$

$$C_i = \begin{cases} 0 & \text{if Hiroshima was the city of exposure for the } i\text{th case,} \\ 1 & \text{if Nagasaki was the city of exposure for the } i\text{th case;} \end{cases}$$

$$D_i = \ln(\text{DS86} + 1) \text{ for the } i\text{th case;}$$

$$A_i = \text{age ATB for the } i\text{th case;}$$

$$T_{1i} = \begin{cases} 1 & \text{if the } i\text{th case was AML type by FAB,} \\ 0 & \text{if the } i\text{th case was not AML type by FAB;} \end{cases}$$

$$T_{2i} = \begin{cases} 1 & \text{if the } i\text{th case was CML type by FAB,} \\ 0 & \text{if the } i\text{th case was not CML type by FAB; and} \end{cases}$$

$$T_{3i} = \begin{cases} 1 & \text{if the } i\text{th case was OTHER type by FAB,} \\ 0 & \text{if the } i\text{th case was not OTHER type by FAB.} \end{cases}$$

The parameters of this model were estimated using the GLIM program.<sup>14</sup> A sequence of interactive full- and reduced-model testing led to acceptance of the null hypothesis that  $H_0: \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_4, \beta_6, \beta_7, \dots, \beta_9, \beta_{10}, \beta_{11}, \beta_{15}, \dots, \beta_{17}, \beta_{18}, \dots, \beta_{31}$  are simultaneously zero.

Therefore, the reduced model

$$g_i^{-1} = \beta_0 + \beta_5 D_i + \beta_{12} D_i T_{1i} + \beta_{13} D_i T_{2i} + \beta_{14} D_i T_{3i} \quad (11)$$

provides an adequate description of the data. The estimated linear relationships presented in Appendix Table 2 were calculated from estimated parameters in this reduced model as

$$\hat{\gamma}_0 = \hat{\beta}_0 \text{ for all leukemia types,}$$

$$\hat{\gamma}_1 = \hat{\beta}_5 \text{ is the estimated slope for ALL,}$$

$$\hat{\gamma}_2 = \hat{\beta}_5 + \hat{\beta}_{12} \text{ is the estimated slope for AML,}$$

**Appendix Table 2.** Estimated relationship between the reciprocal of time to onset and  $\ln(\text{dose} + 1)$  by leukemia type

Leukemia type	Estimated intercept	Estimated slope
ALL	0.046 (0.0015)	0.0056 <sup>a **</sup> (0.0010)
AML	0.046 (0.0015)	0.0013 <sup>b *</sup> (0.00055)
CML	0.046 (0.0015)	0.0056 <sup>a **</sup> (0.00082)
OTHER	0.046 (0.0015)	0.0017 <sup>b</sup> (0.0012)

NOTE: ALL = acute lymphoid leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; and OTHER = other types of leukemia including adult T-cell leukemia.

<sup>a</sup>The slopes for ALL and CML were not significantly different.

<sup>b</sup>The slopes for AML and OTHER were not significantly different. The slopes for CML and ALL were significantly different from those for AML and OTHER.

\* $p < .01$ ; \*\* $p < .05$ .

$\hat{\gamma}_3 = \hat{\beta}_5 + \hat{\beta}_{13}$  is the estimated slope for CML, and

$\hat{\gamma}_4 = \hat{\beta}_5 + \hat{\beta}_{14}$  is the estimated slope for OTHER.

The assumption that the errors,  $e_i$ , in the models defined by Equations (9) and (10) and (9) and (11) have a gamma distribution was checked graphically by plotting Anscombe residuals, defined by

$$r_i = (y_i^{1/3} - \hat{y}_i^{1/3}) / \hat{y}_i^{1/3} ,$$

against corresponding percentile points for the standard normal distribution. If the errors,  $e_i$ , in Equation (9) follow a gamma distribution, these residuals should be approximately normally distributed with zero means and equal variances (see McCullagh and Nelder,<sup>13</sup> p 29). The plot of  $r_i$  versus corresponding standard normal percentile points will approximate a straight line if the gamma assumption is tenable. These plots indicated that the gamma assumption was reasonable.

Finally, the reduced model defined by Equations (9) and (11) with  $T_1, T_2, T_3$ , and  $T_4$  redefined based on the old, non-FAB diagnosis was fit for FAB-reclassified and nonreclassified groups. Let

$$\gamma_r = (\gamma_{0r}, \gamma_{1r}, \gamma_{2r}, \gamma_{3r}, \gamma_{4r})' \text{ and } \gamma_n = (\gamma_{0n}, \gamma_{1n}, \gamma_{2n}, \gamma_{3n}, \gamma_{4n})'$$

denote the parameter vectors, whose elements are defined above, for reclassified and nonreclassified groups, respectively. A likelihood ratio  $\chi^2$  test did not reject the hypothesis  $H_0: \gamma_r = \gamma_n$  ( $p > .25$ ). Thus the relationships estimated in Appendix Table 2 do not appear to be specific to the sample with sufficient materials available for an FAB reclassification. That is, there is no evidence for an FAB selection bias in our results from the analysis of time to onset of leukemia.

It is not immediately obvious how the results in the Figure should be interpreted, and the potential for misinterpretation seems great. Therefore, we devote the remainder of this Appendix to clarifying what information about the latency of leukemia is (and is not) conveyed by this figure. We do so by describing the parameters that are estimated by points on the curves illustrated therein. Let

$T_B$  = the time from the bombings to a background-initiated leukemia (can be negative),

$T_R$  = the time from the bombings to an A-bomb-induced leukemia (is always positive), and

$T = \min(T_R, T_B)$  = the time from the bombings to leukemia (can be negative).

Assume that  $T_B$  and  $T_R$  are independent. Then

$$S(t) \stackrel{(def)}{=} P(T > t | T > 0) = G(t)F_d(t),$$

where  $G(t) = P(T_B > t | T_B > 0)$  and  $F_d(t) = P(T_R > t)$ .

Now,

$$F_d(t) = (1 - \theta_d) + \theta_d H_d(t),$$

where

$\theta_d = P$  (initiated, promoted, or progressed to leukemia by dose  $d$ ),

$H_d(t) = P(T_R > t |$  initiated, promoted, or progressed by the bomb)  
 $= 1 -$  latency distribution given dose  $d$ .

Conditioning on leukemia cases that occurred before 1 January 1981, we have

$$\begin{aligned} \tilde{S}(t) &\stackrel{(def)}{=} P(T > t | 0 < T < t_F) \\ &= [1 - S(t_F)]^{-1} [S(t) - S(t_F)] \quad 0 < t < t_F, \end{aligned}$$

where  $t_F$  is the time between bombings and 1 January 1981.

By substituting  $G(\cdot)F_d(\cdot)$  for  $S(\cdot)$ , we have

$$\begin{aligned} \tilde{S}(t) &= [1 - G(t_F)F_d(t_F)]^{-1} [G(t)F_d(t) - G(t_F)F_d(t_F)] \\ &= [1 - G(t_F)F_d(t_F)]^{-1} [(1 - G(t_F)) \tilde{G}(t)F_d(t) + G(t_F)[1 - F_d(t_F)]F_d(t)], \end{aligned}$$

where

$$\begin{aligned} \tilde{G} &= [1 - G(t_F)]^{-1} [G(t) - G(t_F)] \\ \tilde{F}_d(t) &= [1 - F_d(t_F)]^{-1} [F_d(t) - F_d(t_F)] \end{aligned}$$



$$= [1 - H_d(t_F)]^{-1} [H_d(t) H_d(t_F)]^{(def)} \tilde{H}_d(t) .$$

Therefore the average time to onset of cases that occurred between the bombings ( $t = 0$ ) and  $t_F$  estimates the parameter

$$\begin{aligned} \tilde{\mu} &= \int_0^{t_F} \tilde{S}(t) dt = w_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t) F_d(t) dt + (1 - w_d) \int_0^{t_F} \tilde{H}_d(t) dt \\ &= w_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t) F_d(t) dt + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R \\ &= w_d (1 - \theta_d) \tilde{\mu}_B + w_d \theta_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t) H_d(t) dt + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R \\ &= w_d \tilde{\mu}_B + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R - w_d \theta_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t) [1 - H_d(t)] dt , \end{aligned}$$

where

$\tilde{\mu}_R = E(T_R | T_R < t_F)$  = mean latency among radiation-induced leukemias that occurred before  $t_F$  ,

$\tilde{\mu}_B = E(T_B | 0 < T_B < t_F)$  ,

$w_d = [1 - G(t_F) F_d(t_F)]^{-1} [1 - G(t_F)]$  ,

$= P(T_B < t_F) [P(T_B < t_F) + \theta_d G(t_F) [1 - H_d(t_F)]]^{-1}$

$= \frac{\text{risk of a background case before } t_F}{\text{risk of a background case before } t_F + \text{excess risk before } t_F \text{ given dose } d}$

Now, note that  $\tilde{G}(t) [1 - H_d(t)]$  in  $\tilde{\mu}$  can be written as

$\tilde{G}(t) [1 - H_d(t)] = P(T_B > t, T_R < t | 0 < T_B < t_F, \text{ and initiated, promoted, or progressed by the bomb})$ .

By writing this probability as a double integral and changing variables to  $u_1 = t_B - t_R$  and  $u_2 = t_B + t_R$ , we obtain

$$\begin{aligned} \int_0^{t_F} \tilde{G}(t) [1 - H_d(t)] dt &= P(T_B > T_R | 0 < T_B < t_F, \text{ initiated, promoted, or progressed}) \\ &= \int_0^{t_F} P(T_B - T_R > t | T_B > T_R, 0 < T_B < t_F, \text{ initiated, promoted, or progressed}) dt \\ &= P(T_B > T_R | 0 < T_B < t_F, \text{ initiated, promoted, or progressed}) . \end{aligned}$$

$$E(T_B - T_R | T_B > T_R, 0 < T_B < t_F, \textit{initiated, promoted, or progressed}) .$$

In words, the second factor of this integral is the mean disease-free time lost among individuals who suffered A-bomb-induced leukemia before a background-induced leukemia that otherwise would have been diagnosed before time  $t_F$ . Denote this mean by  $\tilde{\mu}_D$ . Then

$$\tilde{\mu} = w_d \tilde{\mu}_B + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R - w_d \theta_d \tilde{\mu}_D P(T_B > T_R | 0 < T_B < t_F, \textit{initiated, promoted, or progressed}) . \quad (12)$$

This equation is useful for a proper understanding of the results illustrated in the Figure, where estimates of  $\tilde{\mu}_{AML}$ ,  $\tilde{\mu}_{CML}$ ,  $\tilde{\mu}_{ALL}$ , and  $\tilde{\mu}_{OTHER}$ , defined as  $\tilde{\mu}$  above, are shown as functions of  $\ln(\text{dose} + 1)$ . We see from Equation (12) that differences (e.g.,  $\tilde{\mu}_{AML} - \tilde{\mu}_{CML}$ ) at any given dose reflect differences in background *and* latency distributions. Nevertheless, since  $P(T_B < t_F)$  is small and the excess risk of each leukemia type increases with exposure level,  $w_d$  will be near zero at "high" doses for each type. Thus, although there is some contamination due to different background rates, differences at "high" doses primarily reflect differences in mean latency given cases before  $t_F$ . Conversely, differences at zero dose reflect differences in  $\tilde{\mu}_B$ . Recall, however, that  $\tilde{\mu}_B$  is not a mean latency. It is a mean of the sum of time to initiation plus latency among cases that occurred before  $t_F$ . Thus, differences in the Figure between leukemia types at low doses should not be interpreted as differences in latency. Similarly, differences between points at different doses on any one curve in the Figure do not necessarily suggest a dose effect on mean latency. Estimation of latency distributions and mean latency without the contaminating effects of background cases will be the subject of a subsequent RERF report.

白血病の主要病型の誘発における原爆放射線の影響  
の差違：修正診断システムおよびDS86に基づく、  
寿命調査コホートを含むオープン都市症例の解析

Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in  
Inducing Major Leukemia Types: Analyses of  
Open-city Cases Including the Life Span Study  
Cohort Based upon Updated Diagnostic Systems  
and the Dosimetry System 1986 (DS86)

朝長万左男 松尾辰樹 Randolph L. Carter John M. Bennett  
栗山一孝 今中文雄 久住静代 馬淵清彦 藏本 淳 鎌田七男  
市丸道人 Anthony V. Pisciotta Stuart C. Finch

## 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

白血病の主要病型の誘発における原爆放射線の影響の差違：  
修正診断システムおよびDS86に基づく、寿命調査コホートを  
含むオープン都市症例の解析<sup>§</sup>

Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in  
Inducing Major Leukemia Types: Analyses of  
Open-city Cases Including the Life Span Study  
Cohort Based upon Updated Diagnostic Systems  
and the Dosimetry System 1986 (DS86)

朝長万左男<sup>1,2</sup> 松尾辰樹<sup>2</sup> Randolph L. Carter<sup>3</sup> John M. Bennett<sup>4</sup>  
栗山一孝<sup>2</sup> 今中文雄<sup>5</sup> 久住静代<sup>6</sup> 馬淵清彦<sup>7</sup> 藏本 淳<sup>1,5</sup> 鎌田七男<sup>8</sup>  
市丸道人<sup>9</sup> Anthony V. Pisciotta<sup>10</sup> Stuart C. Finch<sup>11</sup>

## 要 約

原爆傷害調査委員会 (ABCC) およびその後継団体の放射線影響研究所 (RERF) は、1945年から1980年にかけて爆心から半径9 km 以内で被爆したオープン都市原爆被爆者集団に発生した766例の白血病報告を収集した。そのうち、寿命調査 (LSS) コホートで発生したのはわずか249例であった。本報告書では、LSS コホートデータと共に白血病登録の追加データ517例を活用して、原爆放射線被曝が白血病の主要病型に与える影響を調査した。登録白血病症例の血液標本で入手可能なものはすべて検討した。フランス、米国、英国 (FAB) グループの分類法とその他の改良された診断技法を用いて、症例を成人T細胞白血病 (ATL) などの新しい疾患を含む21区分に再分類した。解析を行うため、これらの区分を以下のように大きく四つのグループに集約した。(1) 急性リンパ性白血病 (ALL), (2) 骨髄異形成症候群

<sup>§</sup> 本業績報告書は研究計画書 RP 4-82に基づく。本報告の英語版は別に発行した。承認1991年7月31日。印刷1993年7月。

<sup>1</sup>放影研臨床研究部顧問 <sup>2</sup>長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設 放影研 <sup>3</sup>統計部, <sup>6</sup>臨床研究部, <sup>7</sup>病理疫学部 <sup>4</sup>ニューヨーク州ロチェスター大学癌センター <sup>5</sup>広島大学原爆放射能医学研究所内科部門 <sup>8</sup>放影研病理疫学部顧問および広島大学原爆放射能医学研究所血液学研究部門 <sup>9</sup>放影研顧問 <sup>10</sup>放影研前副理事長, ウィスコンシン州ミルウォーキー ウィスコンシン医科大学 <sup>11</sup>放影研前研究担当理事, ニュージャージー州カムデン クーパー病院・大学医療センター

(MDS)を含む急性骨髄性白血病(AML)、(3)慢性骨髄性白血病(CML)および(4)ATLを含むその他の病型である。放射線影響の解析は1986年改訂線量体系(DS86)に基づいて行った。

四つに分けたグループのすべてにおいて、発生率は被曝線量が高くなるにつれて上昇した。放射線の影響はAMLおよびその他に比べ、ALLおよびCML発生率に対して有意に高かった。50 mGy以下の低線量被曝の場合でも、ALLおよびCML症例が過剰発生したが、AMLの過剰発生は $> 50$  mGy、少なくとも229 mGyに被曝しなければ認められなかった。こうした影響の差は、発生率がバックグラウンド・レベルに戻る(あるいは向かう)につれ、消滅した。

最も低い二つの線量群(1-49 mGy および 50-499 mGy)において、被爆者集団が高齢化するにつれ、白血病の推定発生率は一定、もしくはわずかに上昇した。ところが最も高い二つの線量群(500-1,499 mGy および 1,500 mGy 以上)においては、推定発生率はすべての白血病型について減少した。 $\geq 1,500$  mGy 線量群において、AML および ALL の過剰が最終調査期間(1976-80年)を通して認められたが、CML およびその他の過剰は認められなかった。

非被爆者では、広島に比較して、長崎のCML推定リスクはAMLに比べ有意に低く、その他については有意に高かった。これはATL症例は長崎でしか認められなかったためである。広島における白血病発生率(ATLを除く)が一般的に高いことは、バックグラウンド発生率における両市間の差により説明できると思われる。

また非被爆者群においては、年齢が高い者(被爆時年齢16-35歳および36歳以上)の発生率は若年者(被爆時年齢0-15歳)のそれと比較して、AMLに比べALLでは低かったが、CMLおよびその他では高かった。ALLのリスクは被爆時年齢にかかわらず一定であったが、一方AMLのリスクは被爆時年齢の上昇に応じて高くなり、CMLおよびその他の場合は更に高くなった。

ALL、AMLおよびCMLの発症までの時間は線量が高くなるにつれ短くなっているが、この短縮率はAMLに比べ、ALLおよびCMLの方が高かった。高線量群におけるこうした差は、原爆誘発白血病においてAMLよりALLおよびCMLの方が潜伏期間が短いことを示している。

## 緒言

1950年代に原爆被爆者の間で頂点に達した白血病発生の増加は、1975年以降衰えつつあるようである。<sup>1</sup> 原爆放射線被曝の白血病誘発効果と原爆時年齢、被爆後の(潜伏)期間と

都市間の関係については幅広く解析されてきた。<sup>1-3</sup> 解析の結果は、被爆時年齢の低い者における原爆放射線被曝の白血病誘発効果は、被爆初期ほど大きく、その後は急速に減少することを示唆している。一方被爆時年齢が高い者では、その効果が現われるのは遅く、持続することを示している。<sup>1</sup> これらの調査では、旧診断法および旧暫定線量推定値 (TD65) に基づいて、急性および慢性の白血病型に対する放射線影響を調べた。

細胞化学、免疫学、細胞遺伝学および分子生物学の最近の進歩により、白血病を種々の亜型に分類できるようになった。その結果、急性前骨髄球性白血病 (M3 AML) や成人 T 細胞白血病 (ATL) など白血病に関するいくつかの新しい診断病名が確立され、白血病細胞の起源や分化段階についての理解が深まった。1975年以降、フランス・米国・英国 (FAB) グループによる分類方法<sup>4,5</sup> は、従来の形態学的所見に基づいたものであるが、細胞遺伝学<sup>6</sup> などの技法の進歩に裏付けられて、幅広く受け入れられるようになった。更に1983年、それまで定義が不十分であった前白血病症候群を骨髄異形成症候群 (MDS) として分類するようになった。<sup>5</sup> 最近になってリンパ性白血病<sup>7</sup> の一種として認められるようになった ATL は、ヒト T-リンパ球好性ウイルスタイプ 1 (HTLV-1) 感染を基礎にして発症する。ATL は特に、長崎など九州西部沿岸部に多発している。FAB 分類法が使用できるようになり、また ATL に対する理解も深まったので、原爆被爆者の白血病の再分類が可能になり、研究者間で高い診断一致率が認められている。<sup>8</sup>

FAB 分類方式を利用して、急性白血病症例を AML と ALL に分類し、更に AML と ALL をそれぞれ7種と3種に亜分類できるようになった。しかし、寿命調査 (LSS) コホートと1985年寿命調査拡大集団 (LSS-E85)<sup>1</sup> の規模は、すべての病型の白血病の発生が見られるほどは大きくない。LSS-E85 コホートでは1980年までに、わずか222の白血病症例しか認められなかった。これから DS86 線量別の発生率を推定することができた。これら222症例のうち、FABによる再分類に要する十分な情報が得られたのは157例に過ぎなかった。本調査では、これまで必ずしも十分な検討を行っていなかった原爆被爆者の白血病の病型に及ぼす放射線被曝の影響について理解を深めるため、LSS データにそれ以外のオープン都市標本の症例を加えた。更に、1986年線量体系 (DS86)<sup>9</sup> により、改善された線量推定値を得ることができた。我々の主目的は原爆放射線が、白血病の発生に与える影響を病型別に比較することにある。

## 対象および方法

1980年末現在、爆心地から半径9 km 以内で被爆した放影研 HE39 コホート (オープン都市標本) に発生した合計766白血病症例 (このうち249人はLSS 対象集団) を対象とする。広島・長崎両都市の多数の医療研究施設の協力を得て、登録症例の骨髄および血液標本収集

を1985年に再び開始した。1989年6月現在、177のLSS症例(71.1%)を含む493症例(64.4%)について、再診断用の標本を入手した。臨床データおよび血液学的所見は放影研に保管されている記録によって確認した。

FAB分類は1985年改訂診断基準に基づくものである。<sup>4</sup> それぞれ急性骨髄性白血病(AML)と急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)<sup>5</sup>のうち芽球増加型不応性貧血(RAEB)とAML、MDSのうちの慢性骨髄単球性白血病(CMML)と慢性骨髄性白血病(CML)、およびALLとATLの区別に特に注意した。CMLの診断では、骨髄における顕著な好中性顆粒球および巨核球過形成、好塩基球および好酸球増加、末梢血における絶対的顆粒球増多症および幼熟顆粒球出現を重視した。一方、巨脾、進行性白血球増加症、好中球アルカリフォスフォターゼ低値、可能な場合はフィラデルフィア染色体を補助情報として利用した。

ATLの診断は、主として核の特異な形態学的変化(切れ込み、分葉、花卉型、二核)を伴った成熟リンパ球が著しい増殖を示した場合、および濃縮した核染色質が認められた場合に行った。<sup>7</sup> ウイルス感染者であったと思われる患者のHTLV-1抗体発現に関する情報は入手できなかった。臨床記録情報によれば、ALLと異なり、骨髄の造血機能は比較的維持されていた。

表1の「新分類」と題した診断基準に従い、四つの主要な白血病型を解析のために定義した(ALL, AML [MDSを含む], CML, およびその他 [ATLを含む])。我々の解析の主目的は、LSSコホート調査に基づく全体的な発生率データを利用して、(1)放射線被曝レベルの影響を白血病型別に比較し、(2)それぞれ原爆被曝時年齢、都市、被曝後経過時間ごとに、白血病型別の発生率を推定することである。この解析で、全身カーマを0, 1-49(平均16), 50-499(平均229), 500-1,499(平均933),  $\geq 1,500$  mGy(平均2,763)の5区分に分けたが、これは骨髄線量区分のそれぞれ0, 0-39(平均13), 40-399(平均182), 400-1,199(平均260),  $\geq 1,200$  mGy(平均2,213)とほぼ完全に一致する(一致率98.3%)。原爆時年齢は0-15歳(平均8), 16-35歳(平均26),  $\geq 36$ 歳(平均46)に3分類し、1945-50年, 1951-55年, 1956-60年, 1961-65年, 1966-70年, 1971-75年, 1976-80年のそれぞれの期間中に発生した症例を1, 2, 3, 4, 5, 6, 7とコード化した。

補遺に示すように特定の型の白血病発生率は、白血病の全体発生率にその型の症例の占める比率を乗じたものである。さらに、被曝レベル、被曝時年齢、都市、期間の影響は適切に定義された相対リスクとして測定できるので、それぞれの相対リスク比を推定すれば、特定のリスク要因の影響について、あらゆる二つの白血病型が比較できる。そのリスク比は、登録症例の中の白血病型の比率のみによって決定される(補遺参照)。我々は、症例の出所がLSS-E85集団であるなしにかかわらず、HE-39白血病登録症例データを用いてこの比率を推



表1. 新旧分類方法別の白血病型の定義

新分類 <sup>a</sup>	白血病型	旧分類 <sup>b</sup>
L1	ALL	ALL ASL
L2		
L3		
ALL型不明		
M1	AML/MDS	AGL AMMoL AMoL EL
M2		
M3		
M4		
M5		
M6		
M7		
AML型不明	CML	CML
MDS		
CML	ATL	長崎の白血性肉腫 長崎のCLL
ATL		
Leuk. L	その他	広島の白血性肉腫 広島のCLL その他のAL特定型 その他のCL特定型
その他のAL特定型		
PLLおよびHCL		
A Mixed L		
Hypo. L		
CLL	不明	特定の旧分類なし
FAB分類なし		

注 AGL = 急性顆粒球性白血病, AL = 急性白血病, ALL = 急性リンパ性白血病, A Mixed L = 急性混合型白血病, AML = 急性骨髄性白血病, AMMoL = 急性骨髄単球性白血病, AMoL = 急性単球性白血病, ASL = 急性幹細胞性白血病, ATL = 成人T細胞白血病, CLL = 慢性リンパ性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, EL = 赤白血病, Hypo. L = 低形成性白血病, Leuk. L = 白血性リンパ腫, MDS = 骨髄異形成症候群, およびPLL = 前リンパ性白血病。

<sup>a</sup>FAB分類等の最新分類法に基づいて診断を行った。

<sup>b</sup>FAB分類以前の診断に基づいて診断を行った。

定した。固定コホートに基づくLSS-E85データから全体としての白血病発生率を推定し、その推定値に、対応する症例の比率を乗じて白血病型別発生率を求めた。このように、我々の目的と関係のある情報をLSS-E85コホート以外の白血病症例からも抽出した。

放影研白血病登録の766症例のうち493症例を新しい診断基準で再分類した。これらはいずれも原爆後の疾患発症日が判明しており、原爆投下以前に生まれた者である。再分類した493症例のうち413例については、原爆時年齢、都市、DS86推定線量<sup>9</sup>が判明した。この413症例を用いて、ALL、AML、CMLおよびその他の比率をDS86線量推定値、原爆時年齢、都市、期間の関数として算定した。次に、ALL、CMLおよびその他の白血病発生率に対する線量、原爆時年齢、都市および期間の影響を、AML発生率に対するそれらの影響と比較するために、算定された比率を用いて相対リスク比を求めた。AMLを比較の基準にしたのは、その症例数が最も多いからである。

比率に基づく死亡調査というテーマのBreslowおよびDayの論文で、同様の統計学的手法が検討されている。<sup>10</sup> その中でそのような調査の潜在的困難性は、特定の病型を除外する方法が異なる場合であることを指摘している。この可能性を調べるため、四つの主要病型に再分類した症例の分布と再分類していない症例分布とを比較した。この比較は当然、表1の「旧分類」診断基準に基づいている。ABCC-放影研の白血病登録には1980年までの大多数の症例が含まれていると考えられ、また旧診断が再診断によく一致するので(表3参照)、この比較によって除外による偏りを調べることができた。また、LSS-E85 コホート以外の症例を加えたことで病型別推定発生率に偏りが生じたかどうかを決定するため、再分類したLSS症例分布とLSS以外の症例分布とを比較した。

本報告で用いた統計学的手法<sup>11</sup>は次のような応用例を参考にすれば一番よく理解できるであろう。原爆時年齢が36歳以上の広島の実被爆者におけるAML、CML症例の推定割合は、それぞれ0.57、0.22であった。この区分における全体発生率は10.07であったので、AMLおよびCMLの推定発生率はそれぞれ $0.57 \times 10.07 = 5.74$ 、 $0.22 \times 10.07 = 2.22$ となった。それに対応する、少なくとも1,500 mGyに被曝した対象者では、AMLの割合は0.47、CMLは0.22、全体の発生率は156.65だった。ゆえに、それぞれの病型別発生率推定値は $0.47 \times 156.65 = 73.63$ および $0.22 \times 156.65 = 34.46$ となった。AMLおよびCMLの推定相対リスクはそれぞれ、 $12.83 = (0.47 \times 156.65) \div (0.57 \times 10.07)$ および $15.56 = (0.22 \times 156.65) \div (0.22 \times 10.07)$ で、 $\geq 1,500$  mGy被曝のCML発生率に対する影響とAML発生率に対する影響とを比較して得られる相対リスク比は

$$1.2 = \frac{[(0.22 \times 156.65) \div (0.22 \times 10.07)]}{[(0.47 \times 156.65) \div (0.57 \times 10.07)]} = \frac{(0.22 \div 0.22)}{(0.47 \div 0.57)}$$

となる。この相対リスク比は、全体の発生率ではなく、それぞれの病型の比率にのみ依存することに注意されたい。このような相対リスク比は単に、白血病型間の比較を表していると考えべきである。値が1.0以上の場合、リスク因子の影響が分母より分子である白血病

表2. 旧診断と再分類との一致率

旧診断	新診断													PLL, HCL	計	N.R.																			
	L1	L2	L3	ALL	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	AML	AL				Mixed	MDS	Hypo. L	CML	ATL	CLL	Leuk. L												
ALL	16	21	2	6	1	1	2	1	1	1	4	1	1	4	1	1	4	1	1	56	28														
ASL	1	11		2	1	1											1	1		20	3														
AGL	1	12	1	44	45	16	20	2	6	1	10	3	1	16	11	4	1	1	2	196	81														
AMMoL				2	6	8	1							2	1	2	2			23	9														
AMoL				4	1	3	6	6	1					1	1	2	2			27	6														
EL						1	4							4						9	4														
CML						2	1							1			104	1		109	55														
Leuk. S	1			3			1										24		2	32	19														
CLL																	7		3	10	6														
その他	2	1	1	1	1	1	3	2						2						11	62														
合計	19	46	1	3	59	50	25	38	11	11	1	1	13	8	4	26	13	110	42	6	483	273													
	66 (13.4%)													195 (39.9%)			22.4%			8.6%			0.8%			100%									
	重型判明: ALL													重型判明: AML													CML			ATL			CLL		

注 枠内の数値は、亜型を除いた旧診断と再分類との一致症例を示す。AGL = 急性顆粒球性白血病, AL = 急性白血病, ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, AMMoL = 急性骨髄単球性白血病, AMoL = 急性単球性白血病, ASL = 急性単球性白血病, ATL = 成人T細胞白血病, CLL = 慢性リンパ性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, EL = 赤白血病, Hypo. L = 低形成性白血病, Leuk. L = 白血病リンパ腫, Leuk. S = 白血病肉腫, MDS = 骨髄異形成症候群, および N.R. = 再分類されていないもの。

型の発生率に大きな影響を与えることを示している。例えば、上記の値1.2は、AML 発生率より CML 発生率に対する放射線の影響が大きいことを示している。

ATL 発生率の推定を行うため、長崎のデータについて同様の解析を別に行った。しかしながらこの場合、集団の規模が小さいので、0-9, 10-999,  $\geq 1,000$  mGy という大まかな線量区分を用いざるを得なかった。この区分は AML 亜型の M1-M7 の粗解析にも用いた。

線量、原爆時年齢、白血病型および都市の白血病潜伏期に対する影響を評価するため、白血病発症までの時間を追加解析した。詳しい全統計学的解析については補遺に示した。

## 結 果

### 旧診断と新診断の比較

前回の診断は 11 区分から構成されているが、新規の診断では表 2 に示したように、AML, ALL, ATL の亜型を含む 21 区分にした。

前回診断された 56 の ALL 症例のうち、39 が ALL と再び分類された。残りは、6 症例が M1, 4 症例が ATL として分類され、他に 1 症例ずつ、M5, CML のリンパ球性急性転化、混合白血病、慢性リンパ性白血病 (CLL)、前リンパ性白血病 (PLL) および有毛細胞白血病 (HCL) として再分類された。前回、急性幹細胞性白血病 (ASL) と診断された症例のうち約半数が L2 ALL に再分類された。

前回、急性顆粒球性白血病 (AGL) と診断された 196 症例のうち、14 例が ALL に (L1 1 症例, L2 12 症例, L3 1 症例)、16 症例が MDS の RAEB に変更された。低形成性白血病は FAB 分類には含まれていないが、11 例に認めた。CML の骨髄性急性転化は 4 例に認めた。

AML の亜型 (M1-7) については、前回の診断と今回の診断とに不一致が多く見られた。単球成分の増加を伴った M4 および M5 22 例と、過剰赤芽球成分 ( $\geq 50\%$ ) を伴った M6 6 例を、前回の AGL 診断に加えた。前回 AMMoL と診断された 23 症例のうち、8 例が M4 に分類され、6 例が M3, 2 例が M2, 1 例が M5, 2 例が MDS (RAEB), 2 例が ATL, 1 例がそれぞれ低形成性白血病および混合白血病に再分類された。前回の AMoL の区分は、27 症例のうち 6 例が、対応する新分類 M5 となり、6 症例が M4, 3 症例が M3, 4 症例が M1, 1 症例がそれぞれ MDS および低形成性白血病に、2 症例が ATL に再分類された。前回の赤白血病 (EL) の診断のうち 4 症例のみが M6 と一致し、4 例が MDS (RAEB), 1 例が M4 に再分類された。

ところがCMLについては、前回と今回の診断の一致率が非常に高かった。前回の109のCML症例のうち104例をCMLと診断した。2症例はMDS(CMML)と診断した。追加された6例のCML 急性転化は前回AMLおよびALLと診断されたものである。これで合計110症例になった。

ATL症例の多くは前回の診断では、正確に白血性肉腫(LS)として認められていた。その他の前回の診断区分による計18症例を、今回ATLに加えた。すなわち、ALLが4症例、ASL 1例、AGL 1例、AMMoL 2例、AMoL 2例、CML 1例、CLL 7例である。前回のCLL 10例のうち、今回の診断でもCLLとされたものはわずか3例であった。

これらをまとめると、FAB分類法を用いて、ALL 66症例(13.4%)およびAML 195症例(39.9%)について亜型分類を行うことができた。亜型分類のできなかった症例を含めると、ALLが69症例(13.9%)、AMLが208症例(42.2%)になった。混合白血病の4症例を加えると、急性白血病は合計281(57.0%)に達した。110症例がCMLと診断され(22.4%)、42例がATL(8.6%)、26例がMDS(ほとんどがRAEB)(5.3%)、4例がCLL(0.8%)と診断された。再分類率は、旧診断法に基づく主要な病型についてはほぼ同じであり、ALLが76/107(71.0%)、AMLが255/355(71.8%)、CMLが109/164(66.5%)、LSが32/51(62.7%)であった。

[確実]または「ほぼ確実」と新旧両診断法で診断された479症例のALL、AML、ATL、CMLおよびその他の型の交差表頻度は、全体で82%の一致率を示した(表3)。偶然による期待一致率は推定33%であった。kappa統計量<sup>12</sup>は0.73で、二つの分類方法が十分一致していることを示している。ALL、AML、ATL、CML 区分の全体的な一致率は高く89%を示し、kappa統計量は0.83であった。しかし一致率が高いからといって、必ずしも二つの分類法を互換的に使用できるわけではない。なぜならこの両分類法の比較においては個々の症例の放射線被曝情報を無視しているからである。

#### 白血病の病型別推定発生率

全体的な白血病粗推定発生率は、各都市、原爆時年齢群、被曝線量レベル別に、LSS-E85コホートから求め、得られた発生率を、補遺で述べた統計学的解析の結果より推定した症例分布を用いて、ALL、AML、CMLおよびその他に配分した。得られた型別推定発生率は表4に示した。それぞれの病型の相対リスク(非被曝者の発生率に対する)は表5に示す。

この章に示す病型別の推定発生率分布の有意性をテストする統計的方法はまだ開発されていないことを銘記すべきである。したがって、表4-8の推定値は記述的統計値にすぎないと見るべきである。これらのデータのうち、いくつかの示唆的な型を示すものについて、間

表3. 旧診断と新診断 (FAB分類方式\*に基づく) との一致率

新診断	旧分類					合計
	ALL	AML	ATL	CML	その他	
ALL	51 68%	14 6%	0 0%	0 0%	3 25%	68 14%
AML	11 15%	205 82%	2 6%	4 4%	5 42%	227 48%
ATL	4 5%	5 2%	30 86%	0 0%	0 0%	39 8%
CML	2 3%	4 2%	0 0%	104 96%	0 0%	110 23%
その他	7 9%	21 8%	3 9%	0 0%	4 33%	35 7%
合計	75 16%	249 52%	35 7%	108 23%	12 3%	479 100%
FAB 分類なし	27 12.74%	82 38.68%	17 8.02%	50 23.58%	36 19.98%	212 100%

注 新旧診断に 82% の一致率を認めた。推定偶然一致率は 33% である。ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, ATL = 成人 T 細胞白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, およびその他 = T 細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

\*フランス・米国・英国グループによる分類。

$$\text{kappa} = \frac{p - p_c}{1 - p_c} = 0.73$$

接的な統計証拠を次章に示す。これら推定発生率により提示された結果は、他の結果と合わせてサンプル規模が許すかぎり LSS-E85 データを用いて吟味し、あらたに業績報告書で報告する。

白血病の全病型の発生率が被曝レベルが上昇するにつれて高くなった。放射線被曝による ALL および CML の相対リスク (被曝者対非被曝者) は、最も線量の低い被曝群 (1-49 mGy) においてさえもおおむね 1 以上であった。被曝線量が < 50 mGy で明らかに ALL および CML の過剰症例の発生が見られた。ところが、AML およびその他の相対リスクは、最も高い線量に被曝した 2 群を除いた広島・長崎両都市の原爆時年齢の各カテゴリーの半分以上において、1 以下であった。AML の過剰を引き起こすには、被曝線量 > 50 mGy, 少なくとも 229 mGy が必要であった。

表4. 都市, 原爆時年齢(A.T.B), 被曝線量区分別の白血病4病型の推定発生率(10<sup>5</sup> 観察人年数当たりの症例)

白血病型	都市	原爆時年齢 (歳)	被曝線量区分 (mGy)				
			非被曝群	1-49	50-499	500-1499	≥1500
ALL	H	0-15	0.52	0.98	1.43	8.45	34.86
	H	16-35	0.52	1.23	0.68	3.73	19.35
	H	≥36	0.65	1.09	0.87	2.87	35.79
	N	0-15	0.15	1.87	0.44	5.73	24.32
	N	16-35	0.13	2.33	0.51	0.00	5.86
	N	≥36	0.47	0.92	0.56	2.09	10.90
CML	H	0-15	0.36	0.50	2.08	8.40	6.71
	H	16-35	1.81	3.09	4.91	18.42	18.77
	H	≥36	2.21	2.68	6.14	13.89	33.98
	N	0-15	0.07	0.63	0.42	3.78	3.14
	N	16-35	0.30	3.89	2.45	0.00	3.77
	N	≥36	1.05	1.50	2.61	6.69	6.85
その他	H	0-15	0.18	0.04	0.19	0.70	1.98
	H	16-35	0.74	0.22	0.36	1.28	4.57
	H	≥36	1.50	0.32	0.75	1.61	13.73
	N	0-15	0.21	0.34	0.24	1.99	5.80
	N	16-35	0.77	1.75	1.12	0.00	5.73
	N	≥36	4.44	1.12	1.99	4.83	17.29
AML	H	0-15	1.81 (1.15)*	0.96 (1.86)	2.51 (0.69)	12.07 (11.11)	27.88 (10.13)
	H	16-35	4.51 (2.92)	3.00 (4.53)	2.97 (5.20)	13.23 (15.28)	38.99 (29.70)
	H	≥36	5.71 (6.52)	2.70 (3.02)	3.85 (2.90)	10.34 (8.61)	73.15 (104.44)
	N	0-15	0.80 (1.24)	2.87 (1.90)	1.20 (2.29)	12.76 (6.07)	30.75 (0.00)
	N	16-35	1.77 (0.99)	8.90 (3.37)	3.48 (0.00)	0.00 (0.00)	18.41 (0.00)
	N	≥36	6.35 (4.48)	3.55 (5.32)	3.85 (0.00)	11.92 (12.67)	34.70 (34.87)

注: H = 広島, N = 長崎, ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, およびその他 = 成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

\* 括弧内の数値は, 寿命調査集団拡大コホート(LSS-E85)の推定発生率である。分配推定発生率と比較するため, これらの数値を示した。

表5. 都市, 原爆時年齢(ATB), 被曝線量区分別の白血病4病型の推定相対リスク

白血病型	都市	原爆時年齢 (歳)	被曝線量区分 (mGy)			
			1-49	50-499	500-1499	≥1500
ALL	H	0-15	1.88	2.75	16.25	66.08
	H	16-35	2.37	1.31	7.17	37.21
	H	≥36	1.68	1.34	4.42	55.06
	N	0-15	12.47	2.93	38.20	162.13
	N	16-35	17.92	3.92	0.00	45.08
	N	≥36	1.96	1.19	4.45	23.19
CML	H	0-15	1.39	5.78	23.33	18.64
	H	16-35	1.71	2.71	10.18	10.37
	H	≥36	1.21	2.78	6.29	15.38
	N	0-15	9.00	6.00	54.00	44.86
	N	16-35	12.97	8.17	0.00	12.57
	N	≥36	1.43	2.49	6.37	6.52
<u>その他</u>	H	0-15	0.22	1.06	3.89	11.00
	H	16-35	0.30	0.49	1.73	6.18
	H	≥36	0.21	0.50	1.07	9.15
	N	0-15	1.62	1.14	9.48	27.62
	N	16-35	2.27	1.45	0.00	7.44
	N	≥36	0.25	0.45	1.09	3.89
AML	H	0-15	0.53 (1.62)*	1.39 (0.60)	6.67 (9.66)	15.40 (8.81)
	H	16-35	0.67 (1.55)	0.66 (1.78)	2.93 (5.23)	8.65 (10.17)
	H	≥36	0.47 (0.46)	0.67 (0.44)	1.81 (1.32)	12.81 (16.02)
	N	0-15	3.59 (1.53)	1.50 (1.85)	15.95 (4.90)	38.44 (0.00)
	N	16-35	5.03 (3.40)	1.97 (0.00)	0.00 (0.00)	10.40 (0.00)
	N	≥36	0.56 (1.19)	0.61 (0.00)	1.85 (2.83)	5.46 (7.78)

注 H = 広島, N = 長崎, ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, およびその他 = 成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

\*括弧内の数値は, 寿命調査集団拡大コホート(LSS-E85)の推定粗発生率より算出した推定相対リスクである。



最も高い線量に被曝した2群では、原爆時年齢が上昇するにつれ、全病型の相対リスクが低下する傾向を見せた。これは ALL を除き、被曝群に比べ非被曝群の方が、原爆時年齢が上がるにつれ発生率が一般的に早く上昇することが原因である。ALL 症例の場合、成人被曝者より幼児被曝者において発生率が高く、加えてバックグラウンド発生率が一定もしくは上昇したため、こうした低下傾向が認められた。

ALL、CML および AML の発生率は一般的に広島の方が高く、その他は長崎の方が高い。しかし被曝者の相対リスクは、四つの病型すべてについて長崎の方が大きかったが、多くの場合、その差はわずかであった。

白血病の発生様式を経年的に表すため、各被曝群の期間別の病型別発生率を表6に示した。低線量被曝3群(非被曝群、1-49 mGy および 50-499 mGy)では、時間の経過とともに発生率は一定もしくは、わずかずつ上昇したが、高線量被曝2群(500-1,499 mGy および  $\geq 1,500$  mGy)においては、全病型の発生率は時間の経過とともに減少した。CML および その他の発生率は1970年代後半にかけてバックグラウンド・レベルに戻った。高線量群( $\geq 1,500$  mGy)では、対照的に1976年から1980年にかけての ALL および AML の発生率は、バックグラウンド・レベルに比べ4-5倍高かった。

また被曝レベルおよび期間別各原爆時年齢別に発生率を推定した(表7)。原爆時年齢は低線量被曝3群の経年的傾向を修飾しているようには見えなかった。最も高い線量被曝2群では、原爆時年齢が最も低い場合(0-15歳)、全病型の型別発生率は時間とともに低下した。ところが、原爆時年齢が16-35歳の青年群では、こうした傾向が認められるのはこれら高線量2群の ALL および CML と 500-1,499 mGy 被曝群におけるその他であった。 $\geq 1,500$  mGy 被曝者のその他の発生率および 500-1,499 mGy 被曝群の AML 発生率はほぼ一定であったが、 $\geq 1,500$  mGy 被曝群の ALL 発生率は上昇した。原爆時年齢が36歳以上の成人群において、高線量2群の AML および その他の発生率には、時間が経過しても変化や上昇は認められなかった。500-1,499 mGy 被曝群における CML および その他の発生率、 $\geq 1,500$  mGy における CML および ALL 発生率は時間の経過とともに低下した。原爆時に成年に達し、非常に高い放射線( $\geq 1,500$  mGy)に被曝した者では、時間とともに AML の過剰発生率が上昇するのが認められた。このように原爆時年齢は高線量群における発生率の経年的傾向を調整するようである。

ATL 症例は長崎においてのみ認められた。これらの症例はその他の群の60%を占めていた。その他の発生率は低線量群より最も高い線量群の方が目だって高いので、被曝がその発生率に与える影響を検討するため ATL を切り離して、長崎のデータを同様の方法で解析

表6. 被曝線量区分および期間別の白血病4病型の推定発生率  
( $10^5$  観察人年数当たりの症例)

白血病型	被曝線量区分 (mGy)	期 間					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
ALL	0	0.38	0.30	0.27	0.56	0.67	0.65
	1-49	0.44	1.27	0.96	1.14	1.68	0.96
	50-499	1.51	1.81	0.99	0.24	0.24	0.27
	500-1499	6.77	3.69	2.41	2.70	2.96	1.60
	≥1500	57.82	30.81	9.89	20.99	7.88	2.85
CML	0	0.62	0.49	0.44	0.93	1.09	1.07
	1-49	0.69	1.74	1.14	1.18	1.51	0.75
	50-499	2.47	4.28	3.39	1.19	1.72	2.75
	500-1499	25.83	11.03	5.64	4.94	4.24	1.80
	≥1500	42.39	17.88	4.54	7.63	2.27	0.65
その他	0	0.80	0.64	0.56	1.20	1.41	1.39
	1-49	0.03	0.16	0.26	0.67	2.15	2.67
	50-499	0.13	0.48	0.79	0.57	1.73	5.73
	500-1499	7.28	2.74	1.24	0.96	0.73	0.27
	≥1500	14.37	9.13	3.49	8.82	3.94	1.70
AML	0	3.03	2.40	2.12	2.03	5.33	5.23
	1-49	0.47	1.97	2.17	2.72	8.09	6.73
	50-499	2.07	4.26	4.01	2.30	2.87	5.45
	500-1499	18.07	10.93	7.92	4.30	11.96	7.19
	≥1500	37.77	34.03	18.46	66.21	41.98	25.67

注 ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, およびその他 = 成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

\*括弧内の数値は, 寿命調査集団拡大コホート(LSS-B85)の推定粗発生率と比較するため, これらの数値を示した。

表7. 原爆時年齢 (ATB) 被曝線量区分および期間別の白血病4病型の推定発生率  
(10<sup>5</sup> 観察人年数当たりの症例)

白血病理型	被曝線量区分 (mGy)	期 間					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
ALL	0	0.27	0.27	0.54	0.55	0.00	0.28
	1-49	1.04	1.90	0.83	0.00	2.64	0.39
	50-499	1.34	3.98	1.37	0.00	0.00	0.43
	500-1499	22.94	14.09	0.00	0.00	0.00	3.69
	≥1500	148.77	38.72	0.00	0.00	9.25	0.00
CML	0	0.15	0.15	0.31	0.31	0.00	0.16
	1-49	0.57	0.90	0.34	0.00	0.82	0.10
	50-499	0.76	3.26	1.63	0.00	0.00	1.54
	500-1499	30.28	14.56	0.00	0.00	0.00	1.43
	≥1500	37.73	7.77	0.00	0.00	0.92	0.00
その他	0	0.18	0.19	0.38	0.39	0.00	0.20
	1-49	0.02	0.08	0.07	0.00	1.12	0.36
	50-499	0.04	0.35	0.36	0.00	0.00	3.08
	500-1499	8.20	3.48	0.00	0.00	0.00	0.21
	≥1500	12.29	3.81	0.00	0.00	1.54	0.00
AML	0	1.16 (0.00)*	1.17 (1.78)	2.35 (3.59)	2.37 (0.00)	0.00 (0.00)	1.21 (1.84)
	1-49	0.60 (0.00)	1.61 (0.00)	1.02 (2.26)	0.00 (0.00)	6.90 (6.89)	1.47 (2.32)
	50-499	1.00 (0.00)	5.10 (3.17)	3.02 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	4.78 (3.27)
	500-1499	33.23 (27.04)	22.64 (27.39)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	8.98 (0.00)
	≥1500	52.75 (35.93)	23.20 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	26.78 (0.00)	0.00 (0.00)

原爆時年齢 ≤15 歳

つづく

表7. つづき

白血病型	被曝線量区分 (mGy)	期 間					
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
原爆時年齢16-35歳							
ALL	0	0.24	0.12	0.00	0.38	0.79	0.41
	1-49	0.00	1.08	0.48	1.58	1.51	1.73
	50-499	1.23	0.84	0.28	0.51	0.20	0.21
	500-1499	3.71	1.07	3.58	2.59	1.38	1.45
	≥1500	25.54	7.74	12.74	14.48	10.32	0.00
CML	0	0.68	0.35	0.00	1.08	2.22	1.15
	1-49	0.00	2.55	0.98	2.82	2.34	2.33
	50-499	3.48	3.44	1.62	4.36	2.44	3.77
	500-1499	24.33	5.48	14.38	8.15	3.40	2.80
	≥1500	32.17	7.72	10.05	9.05	5.10	0.00
その他	0	0.70	0.36	0.00	1.11	2.27	1.18
	1-49	0.00	0.18	0.18	1.27	2.63	6.56
	50-499	0.15	0.30	0.30	1.67	1.94	6.23
	500-1499	5.43	1.08	2.50	1.25	0.46	0.33
	≥1500	8.64	3.12	6.11	8.28	7.03	0.00
AML	0	2.03	0.00	0.00	4.13	8.48	4.40
	1-49	0.00	2.27	1.47	7.05	9.82	16.39
	50-499	2.29	2.68	1.51	4.80	3.19	5.96
	500-1499	13.35	4.26	15.84	12.73	7.51	8.76
	≥1500	22.49	11.52	32.04	61.56	74.16	0.00

表7. つづき

白血病型	被曝線量区分 (mGy)	期 間						
		1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80	
ALL	0	0.42	0.38	0.33	0.67	0.83	1.32	
	1-49	0.42	0.89	1.32	1.25	1.12	0.32	
	50-499	1.38	1.36	1.24	0.00	0.34	0.21	
	500-1499	2.99	1.91	1.22	3.15	6.09	0.00	
	≥1500	35.92	45.26	8.57	39.40	0.00	13.12	
CML	0	1.16	1.05	0.92	1.84	2.29	3.63	
	1-49	1.12	2.04	2.65	2.17	1.69	0.42	
	50-499	3.80	5.44	7.12	0.00	4.08	3.70	
	500-1499	19.20	9.60	4.81	9.69	14.68	0.00	
	≥1500	44.30	44.18	6.62	24.09	0.00	5.03	
その他	0	1.97	1.79	1.57	3.13	3.90	6.18	
	1-49	0.05	0.24	0.79	1.62	3.16	1.97	
	50-499	0.27	0.80	2.17	0.00	5.38	10.13	
	500-1499	7.12	3.14	1.39	2.47	3.31	0.00	
	≥1500	19.74	29.64	6.69	36.61	0.00	17.30	
AML	0	4.59	4.18	3.66	7.29	9.08	14.39	
	1-49	0.62	1.88	4.10	5.63	7.36	3.07	
	50-499	2.59	4.41	6.85	0.00	5.53	5.95	
	500-1499	10.91	7.73	5.48	15.67	33.64	0.00	
	≥1500	32.08	68.32	21.87	169.88	0.00	161.60	

原爆時年齢≥36歳

注 ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, およびその他 = 成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

\*括弧内の数値は、寿命調査集団拡大コホート (LSS - E85) の推定粗発生率と比較するため、これらの数値を示した。

表8. 線量および期間別の長崎の成人T細胞白血病(ATL) 推定発生率  
( $10^5$  観察人年数当たりの症例)

線量 (mGy)	測 定	期間全体	期 間					
			1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
0-9	(1) 白血病全病型 発生率	6.0	3.3	4.9	5.2	9.7	4.4	9.5
	(2) 白血病症例に おける推定 ATL 百分率	20.139	20.356	20.356	20.298	20.186	20.027	19.827
	(3) 推定 ATL 発生率	1.2	0.7	0.9	1.1	2.0	0.9	1.9
10-999	(1) 白血病全病型 発生率	6.7	6.3	4.7	5.0	5.3	8.4	11.9
	(2) 白血病症例に おける推定 ATL 百分率	22.727	8.168	13.334	20.289	28.322	34.285	23.024
	(3) 推定 ATL 発生率	1.5	0.5	0.6	1.0	1.5	2.9	2.7
≥1000	(1) 白血病全病型 発生率	38.5	98.4	72.3	18.9	19.7	0.0	0.0
	(2) 白血病症例に おける推定 ATL 百分率	9.524	22.222	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	(3) 推定 ATL 発生率	3.67	21.9	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注 (1) = 症例数 ÷ 人年 × 寿命調査拡大対象集団10万人 (LSS-E85) (3) 推定発生率 = (1) × (2)

した。この解析で使用した被曝群は0-9 mGy, 10-999 mGy, ≥1,000 mGyである。得られた推定 ATL 発生率は表8に示した。最も高い ATL 発生率は早期に高線量群に認められ、このことは ATL 発生率に対して放射線の影響があることを示唆している。しかし、これは確率的変動によるもので、特に最も高い被曝線量群において ATL 症例数が少ない ( $n = 2$ ) ため、もし検定できれば統計的有意性に達しないであろうと考えられる。

上に述べたように、この章で示した発生率の統計学的な有意性の検定はこれからの問題である。被曝レベル、原爆時年齢、都市および期間が、白血病の病型別の発生率に与える影響

を統計学的に推論するには、ここに述べた推定量の分布上の特性が得られるようになるのを待たなければならない。放射線被曝がATLの発生率に影響を及ぼし、原爆時成人群のAMLの過剰発生が時間とともに上昇するという示唆は、症例数が少ないので、特に論拠が薄弱である。

白血病型の比較

上に述べたように、病型別発生率に対する放射線被曝、原爆時年齢、都市および被爆後経過期間の影響を検定する統計学的手法はまだないが、こうした因子が白血病の病型発生率に与える影響を、病型間で比較する方法はある。この方法は補遺に述べた。それらの方法を応用して求めた結果を、ここに詳しく述べる。すなわち、相対リスク比を用いて、例えば、放射線被曝が病型別発生率に与える影響を、白血病型間で比較した。

表9. 急性リンパ性(ALL)、慢性骨髄性(CML)およびその他の白血病(その他)に対する放射線被曝影響と、急性骨髄性白血病(AML)<sup>d</sup>に対する放射線被曝影響とを比較するための相対リスク比<sup>a</sup>

白血病型 <sup>b</sup>	被曝線量区分 (mGy)	期 間						
		1945-50	1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75	1976-80
ALL	0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	1-49	10.92**	7.49**	5.14**	3.53**	2.42	1.66	1.14
	50-499	9.99**	5.82**	3.39**	1.97	1.15	0.67	0.39
	500-1499	3.32	3.00*	2.70*	2.44	2.20	1.98	1.78
	≥1500	20.70**	12.25**	7.25**	4.29**	2.54	1.50	0.89
CML	0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	1-49	12.10**	7.21**	4.30**	2.56*	1.53	0.91	0.54
	50-499	6.91**	5.82**	4.90**	4.12**	3.47**	2.92*	2.46
	500-1499	9.88**	6.97**	4.92**	3.47**	2.45	1.73	1.22
	≥1500	11.68**	5.47**	2.56**	1.20	0.56	0.26	0.12*
その他	0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	1-49	0.14	0.20	0.30	0.45	0.67	1.00	1.49
	50-499	0.14	0.24	0.42	0.74	1.29	2.26	3.96
	500-1499	2.44	1.52	0.95	0.59	0.37	0.23	0.14
	≥1500	2.03	1.43	1.01	0.71	0.50	0.35	0.25

注 他には成人T細胞白血病および特別に診断されたその他の白血病を含む。

<sup>a</sup>非被曝群のリスクと比較した、特定の被曝線量レベルにおける各白血病型のリスクを、対応するAMLの相対リスクで割ったもの。相対リスク比が >1.0 の場合、AMLに比べ、その白血病に対する放射線影響が大きいことを示す。リスク比が < 1.0 の場合、その白血病よりもAMLに対する放射線影響が大きいことを示す。

<sup>b</sup>骨髄異形成症候群を含む。

\* $p < .10$ ; \*\* $p < .05$

ALL, CML およびその他の発生率と, AML 発生率に対する原爆放射線被曝の影響を比較するため, 表9に期間別の各被曝線量群の相対リスク比(RRR)を示した。ALL および CML については, 1956-60年にかけて最も低い線量群においても, 相対リスク比は > 1.0 であったが, 1966-70年までには有意ではなくなった。これはつまり, 放射線被曝が AML に比べ, 早期の CML および ALL の発生率に対しより大きな影響を及ぼしたということである。その他の発生率に対する放射線被曝の影響と, AML 発生率に対する影響とには, 全被曝レベル, およびいずれの期間についても有意な差は見られなかった。

表9の ALL および CML の相対リスクを AML のそれで除して得た比が最も低い線量群(1-49 mGy)の初めの4期間(1945-65年)で1.0よりも有意に大きいという事実は, 表4および表5で示唆された50 mGy 以下の被曝線量は明らかに過剰の ALL と CML 発生率をひき起こすことを統計的有意性をもって裏付ける。もちろんこの記述は, 低線量被曝が AML に対して防御的効果をもたなかったことを前提としている。

1976-80年にかけて $\geq 1,500$  mGy 被曝群における AML の相対リスクが CML (RRR = 0.12,  $p < .10$ )に比べてほぼ有意に大きいという事実は, 1980年まで AML の過剰が続いたことを示す表6を統計学的に裏付けている。ALL の相対リスクを CML のそれで除して得た相対リスク比は7.42 ( $0.89 \div 0.12$ )で, 1.0より有意に高く ( $p < .05$ ), 1976-80年まで ALL の過剰が続いたことを示す表6を統計学的に裏付けている。CML で除して得たその他の相対リスク比は1.0 (RRR = 2.08,  $p > .10$ )と, 有意な差はなかった。

白血病の病型分布の解析は補遺に詳しく述べる。都市または原爆時年齢と被曝レベルまたは期間との間に有意な相互影響が認められなかったこと ( $p > .50$ )は, 都市および原爆時年齢の二つの影響を白血病型間で比較するには, これらの RRR がバックグラウンド率に与え

表10. 白血病のバックグラウンド率に対する都市効果<sup>a</sup>の相対リスク比

都市	ALL	CML	その他	AML
広島	1.00	1.00	1.00	1.00
長崎	0.64 (0.31, 1.32) <sup>b</sup>	0.43* (0.23, 0.79)	2.65* (1.36, 5.17)	1.00

注 ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, および その他 = 成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

<sup>a</sup> 広島と比較した長崎の白血病型リスクを, 対応する AML 相対リスクで割ったもの。

<sup>b</sup> 括弧内の数値は95%信頼区間。

\* $p < .05$



表11. 白血病のバックグラウンド率に対する原爆時年齢(ATB)効果<sup>a</sup>の相対リスク比

原爆時年齢(歳)	ALL	CML	その他	AML
0-15	1.00	1.00	1.00	1.00
16-35	0.40** (0.18, 0.89) <sup>b</sup>	2.00* (0.96, 4.17)	1.65 (0.71, 3.55)	1.00
≥36	0.40** (0.18, 0.89)	1.93* (0.91, 4.08)	7.38* (1.16, 6.00)	1.00

注 ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, および その他 = 成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。  
<sup>a</sup>0-15歳区分のリスクと比較した各ATB区分の白血病型リスクを, 対応するAML相対リスクで割ったもの。  
<sup>b</sup>括弧内の数値は, 95%信頼区間。  
\* $p < .10$ , \*\* $p < .05$

る影響のみを考慮すればよいということの意味する。更に, 有意な原爆時年齢-都市相互影響は認められなかった( $p > .50$ )。よって, RRRは都市および被爆時年齢区分別に示し, 他の因子は考慮しなくてもよい。表10に示すように, 非被曝群で, 長崎のCML推定リスクは広島に比べ, AMLより有意に低く, その他の型は有意に高かった。相対リスクについては都市間に一貫した差が見られないので(表5参照), 長崎より広島の方が一般的に発生率(ATL以外)が高いのは, バックグラウンドの率に対する都市効果のためと言えよう。

表11に示すように, 同じく非被曝群において, 最低年齢群(0-15歳)に比べ, それより高い年齢群(16-35歳, ≥36歳)のRRRは, AMLよりALLの方が低かったが, CMLおよびその他の方は高かった。こうした結果は表4に示したように, AMLリスクの上昇, そしてより多くは原爆時年齢別のCMLとその他のリスクの上昇に比べ, 原爆時年齢別ALLリスクが比較的一定していることによると考えられる。

#### AML 亜型と被曝レベル

0-9 mGy および 10-999 mGy 区分におけるAML亜型分布には, 現在の一般集団のそれと大きな差異はないようである。M1は33症例(29.5%)および10症例(27.0%), M2は30症例(26.8%)および8症例(21.6%), M3は16症例(14.3%)および8症例(21.6%), M4は19症例(16.9%)および8症例(21.6%), M5は6症例(5.4%)および1症例(2.7%), M6は8症例(7.1%)および2症例(5.4%)であった。≥1,000 mGy 区分での分布は, M1が5症例(29.4%), M2が6症例(35.3%), M3は症例がなく, M4は4症例(23.5%), M5およびM6がそれぞれ1症例(5.9%)であった。これらのデータはM3が

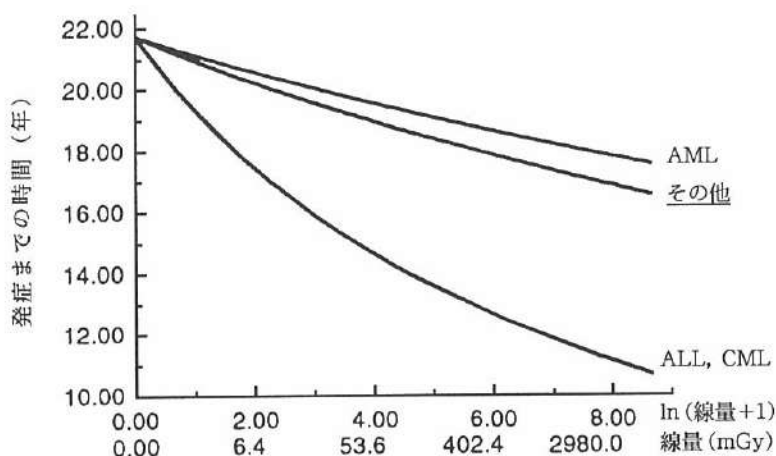


図. 白血病病型別の被曝から発症までの時間と放射線量との関係

ALL=急性リンパ性白血病, AML=急性骨髄性白血病, CML=慢性骨髄性白血病, およびその他=成人T細胞白血病を含むその他の白血病および特別に診断されたその他の白血病。

M1, M2およびM4に比べて放射線の誘発性が低いことを示唆している。しかしこのような結論を裏付ける統計的論拠は不十分である (Fisherの確度検定では,  $.06 < p \leq .12$ )。

#### 白血病発症までの時間の解析 (潜伏時間)

白血病発症までの期間の一般化線形モデル解析<sup>13,14</sup>は、それぞれ都市、原爆時年齢、対数(線量+1)および白血病型の3および4要素間の相互作用と発症時期とには有意な関係は認められず、対数(線量+1)および白血病型間を除くすべての2要素間の相互作用も有意ではなく、都市、原爆時年齢および白血病型の主要効果も有意ではないことを示した ( $p > .25$ )。対数(線量+1)と発症時期との関係は白血病型に応じて有意に変化した ( $p < .05$ )。線量が増加するにつれ、図1に示したように、ALL, AMLおよびCMLの発症時期が有意に短くなった。ところがその割合はAMLよりALLおよびCMLの方が有意に高かった。長崎のデータを同様に解析しても、ATLの発症と線量との間に有意な相関は認められなかった ( $p > .50$ )。

#### 潜在的な偏りのチェック

本調査で行った解析には、(1)白血病型別の症例の分類はFAB再分類の有無と無関係であった、(2)症例分布は集団の種類(対象者がLSS集団の構成員であったか否かなど)には無関係であったという暗黙の仮定が含まれている。第一の仮定を検定するため、表1の右欄に示した旧分類を基に区分別の変数を定義した。これによってその他を除き、FAB分類と非常によく一致する変数が得られた(表3)。その他の値は、FAB再診断が行われたものと、そのような診断を行うには不十分であったものとに群別した。そして、再分類状況と、原爆

時年齢、都市、被曝線量分類または期間との相互作用が白血病型の症例分布に有意な影響を及ぼしたかどうかを決定するため、解析を行った。確実またはほぼ確実と判断された特定の旧分類の症例のみこの解析に加えた。

再分類変数(はい、いいえ)の相互作用は有意ではなかった( $p > .05$ )。さらに新旧診断に適切な一致が認められる分類(ALL, AML, CML および ATL)にのみ着目すると、再分類した症例とそうでない症例との分布に有意な差はなかった( $\chi^2 = 3.6, p = .30$ )。このように、FAB 再分類には選択上の偏りはないという仮定は妥当であると思われる。

再分類した症例の白血病型分類が集団の種類(LSS 集団であるかそうでないか)と関係があるか否かを決定するため、同様の解析を行った。集団の種類も、それと原爆時年齢、都市、被曝線量群または期間との相互作用もともに、こうした分類に影響しなかった( $p > .10$ )。このように上記の仮定(2)を否定する統計学的に有意な証拠は認められない。

ゆえに、本調査結果の基礎である相対リスク比および型別推定発生率には、FAB 再診断を行った症例のみ選択したことや、LSS-E85 コホートの対象でない者を症例に加えたことによる選択上の偏りはないと思われる。

同様に、白血病発症までの期間の解析結果における偏りも調べたが、問題となるものはなかった。

## 考 察

急性白血病のための FAB 分類を含む新分類システムを、原爆被爆者の登録白血病症例の約65%に適用した。この新分類システムに従った原爆被爆者の白血病の分類は容易であった。高線量に被曝した原爆被爆者に観察された AML および ALL 症例の形態は基本的に、一般集団に発生する自然発症の急性白血病の形態に類似していた。ほとんどが RAEB といえる MDS 症例が多数確認された。これらは自然発症の MDS に類似していた。FAB 分類に従えば、AML, ALL および MDS の亜分類も困難ではない。二次性または治療関連の白血病および MDS と、自然発症の白血病および MDS は臨床的、形態的に幾分違いがあることが度々報告されている。<sup>15</sup> 白血病性変化が多血球系にみられる場合は FAB 分類の適用が難しいことがある。さらに ALL および CML は二次性白血病として発生することがほとんどない。原爆被爆者にみられる1回の大量の放射線被曝によって誘発された白血病は、その白血病型の種類をみると自然発生白血病により近いのは注目すべきことである。

二次性 AML は -7, 7q-, -5 および 5q- などの染色体異常を高頻度で有することが報告されている。そのため、原爆放射線に誘発された AML もこうした染色体異常を有するかど

うか興味深い。鎌田ら<sup>16</sup>の報告によれば、細胞遺伝学的技法が白血病調査に応用されるようになった1965年以降、AMLを発症した人にこうした染色体異常が認められる傾向があった。第5, 7染色体の一部もしくは全染色体の欠失を分子生物学的に明確にするため、原爆被爆者の白血病の剖検標本のDNAを調査するなど、より高度な技法を用いて原爆被爆者の白血病と治療関連白血病との比較を今後行うことが望ましいであろう。

FAB分類法を導入して行った本調査の特徴は二つある。つまり、FAB方式の形態学および細胞化学的診断基準に基づくALLカテゴリーの確立と、MDSカテゴリーの認識である。この二つのカテゴリーの定義は以前の診断方式では不十分であった。その上、AGL, ALLおよび幹細胞白血病の区別がいまいで、以前の報告では主要白血病型に対する原爆放射線の影響を評価する上で困難を招いた。<sup>1,2</sup> ごく少数のペルオキシダーゼ陰性の未分化白血病には骨髄性白血病のグループが含まれているが、FAB分類で定義されたALLカテゴリーは、免疫学的表面マーカー解析および遺伝子型解析を利用した一層高度な技法で定義したALLの分類と良く一致することが知られている。

いくつかの特殊な型の急性白血病についても形態学的診断を行った。M7の診断を確立するためには、電子顕微鏡による血小板ペルオキシダーゼの同定、もしくはモノクローナル抗体を用いた糖タンパク質Iib/IIIaの同定が必要である。M7の形態学的特徴を持った症例がわずか1例、今回の調査で診断された。その他のM7症例が、ペルオキシダーゼ陰性急性白血病、特にALL-L2として含まれていることも大いに考えられる。しかし一般集団における自然発症の白血病ではM7の発生率が低いため、そうした症例数はわずかしかないかもしれない。形態学的に明確なリンパ芽球および骨髄(単球)芽球を伴う混合白血病4例を認めたが、高線量群では認められなかった。

ATLは長崎でのみ認められ、長崎症例の約20%をしめた。こうした症例の50%以上が以前の診断では白血肉腫とされており、これは悪性リンパ腫が白血病化したためと考えられていた。ところが、リンパ球異常を伴う高度の白血球増加症に加え、単球増加症、好酸球増加症あるいは好中球増加症が頻繁に発生したため、残り50%のATL症例はALL, AML, ときにはCMLとさえも誤診された。現在成熟Bリンパ球の新生物と認識されているCLLが長崎でのみ発生頻度が高いことは知られていたが、今回これらの症例のほとんどはATLであることが判明した。

CMLの急性転化の数症例を今回追加したが、以前と今回のCML診断の一致率は非常に高かった。以前の診断では急性転化、特にリンパ性急性転化に関する確立された概念はなかった。放影研の臨床記録によれば、ほとんどのCML症例は、慢性段階を経て急性転化する

という典型的な二相性の臨床経過を示した。このことは、1965年以降に疾患を発症した少数のCML症例にしかフィラデルフィア(Ph)染色体は検出されていないが、ほとんどの原爆被爆者のCMLは臨床学的、血液学および細胞学的に見て典型的なPh<sup>+</sup>CMLであるということの意味する。

相対リスク比と推定発生率分布を得るために用いた本報告の統計解析は、BreslowおよびDay<sup>10</sup>が論じた比率に基づく発生率解析の一種である。この種の解析から得られた結果は、症例選択の際に病型を差違によって除外するために偏りが深刻になることがある。しかし、我々のデータでは、そのような偏りがこの調査に存在しているという有意な証拠は示さなかった。(結果の章の「潜在的な偏りのチェック」参照。)それにもかかわらず、比率解析だけでは、白血病病型別発生率に対する放射線被曝の影響について間接的な証拠を提供したにすぎない。したがって、我々の得た結果は、確定的というよりもむしろ示唆的と考えるべきである。可能なかぎりコホート資料を用いて更に評価すべきで、特に低線量(1-49 mGy群、平均16 mGy)にALLとCMLの過剰がみられたことについては、他のコホートを調査して吟味しなければならない。

主要白血病型の発生率推定結果によると、ALL、AML、CMLおよびその他の発生率は、いずれも線量が高くなるにつれて高い値を示した。最も高い線量群では、ALL推定発生率のみが原爆時年齢が高くなるにつれて低下し、AML、CMLおよびその他の発生率は上昇した。興味深いことには、最も高い線量区分では、AMLのリスクはALL、CMLおよびその他ほど原爆時年齢には依存していなかった。さらに、ALLおよびCMLリスクはAMLおよびその他より、線量が増加するにつれ急激に増大した。さらに、ALL、AMLおよびCMLの発症までの時間は線量の増加に伴い有意に短くなったが、AMLの短縮率はCML、ALLに比べ有意に緩徐であった。こうした所見からALLおよびCMLの白血病発生は、AMLよりも原爆放射線に影響を強く受けていること、また同時に白血病発生までの潜伏期は前2型の白血病とAMLとで大きく異なることが分かる。

原爆時成人に比べ、原爆時小児(0-16歳)の方が、放射線誘発白血病の発生時期が早いとこれまで考えられていた。<sup>1</sup>ところが我々はこうした結論を裏付けるデータを得ることができなかった。白血病病型から独立して、原爆時年齢は白血病発症までの期間とは有意な関係を示さなかった( $p > .10$ )。同様に、白血病発症時期と線量について、都市間に有意な差異は認められなかった( $p > .25$ )。

ATLは例外として、推定発生率は概して長崎より広島の方が高かった。このことは特に、原爆関連白血病の主要基本型であるCMLに顕著であった。しかしCMLの相対リスク(被爆

者対非被爆者)は、広島、長崎両都市間でほぼ等しかった。したがって広島においてCMLが優位なのは白血病発生におけるバックグラウンド差が原因と考えられるが、これは今後解明しなければならない問題である。

まとめると、白血病型についての最新知識に基づく今回の原爆関連白血病の形態学的調査により、主要白血病型に対する原爆被爆影響の差が明らかになった。自然誘発または癌化学治療による白血病の発生機構と比較して、放射線が誘発する白血病の発生機構を更に解明するには、分子生物学的方法を導入して剖検資料を調べなければならない。

## 謝 辞

標本収集にあたりご協力いただいた広島赤十字病院、広島県病院、長崎市民病院、広島原爆病院、長崎原爆病院、長崎大学原爆後障害医療研究施設治療部門、広島大学原爆放射能医学研究所内科部門および血液学部門の医師、技術員の方々に感謝の意を表す。また啓発的な討議に参加された Dale Preston統計部長および Donald Pierce博士に深く感謝する。

## 参考文献

1. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Yamada Y, Ohkita T: Incidence of leukemia in a fixed cohort of atomic bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, October 1950–December 1978. RERF TR 13-81
2. Ichimaru M, Ishimaru T, Belsky JL, Tomiyasu T, Sadamori N, Hoshino T, Tomonaga M, Shimizu N, Okada H: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1971, by radiation dose, years after exposure, age, and type of leukemia. RERF TR 10-76
3. Pierce DA, Preston DL, Ishimaru T: A method for analysis of cancer incidence in atomic bomb survivors, with application to acute leukemia. RERF TR 15-83
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Int Med* 103:620–5, 1985
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 51:189–99, 1982
6. Second MIC Cooperative Study Group: Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. *Br J Haematol* 68:487–94, 1988
7. Takatsuki T, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J: Surface markers of malignant lymphoid cells in the classification of lymphoproliferative disorders, with special reference to adult T-cell leukemia. *Jpn Clin Hematol* 17:416–21, 1971

8. Matsuo T, Tomonaga M, Bennett JM, Kuriyama K, Imanaka F, Kuramoto A, Kamada N, Ichimaru M, Finch SC, Pisciotto AV, Ishimaru T: Reclassification of leukemia among A-bomb survivors in Nagasaki using French-American-British (FAB) classification for acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 18:91-6, 1988
9. Kerr GC, Pace JV III, Mendelsohn E, Loewe WE, Kaul DC, Dolatshahi F, Egbert SD, Gritzner M, Scott WH Jr, Marcum J, Kosako T, Kanda K: Transport of initial radiations in air over ground. In *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report* (Vol 1). Ed by Roesch WC. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987. pp 66-142
10. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research: Volume II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1987
11. SAS Institute: SAS<sup>®</sup> *User's Guide: Statistics* (Version 5). Cary, NC, SAS Institute Inc, 1985. pp 171-254
12. Fleiss JL: *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York, John Wiley and Sons, 1973.
13. McCullagh P, Nelder JA: *Generalized Linear Models*. New York, Chapman and Hall, 1983. pp 101-26
14. Payne CD (ed): *The Generalized Linear Interactive Modelling System, Release 3.77 User's Guide*. London, Royal Statistical Society, 1986.
15. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD: Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A clinical morphologic study of 65 cases. *Blood* 65:1364-72, 1985
16. Kamada N, Tanaka K, Oguma N, Mabuchi K: Cytogenetic and molecular-biological studies on atomic bomb related leukemias. *Acta Medica Nagasakiensia* 65:513-9, 1991
17. Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, John Wiley and Sons, 1980
18. Little RJA, Rubin DB: *Statistical Analysis with Missing Data*. New York, John Wiley and Sons, 1987

## 補遺

われわれのデータ解析の目標は三つあった。(1)放射線被曝レベル, 原爆時年齢, 都市および被曝後経過年数の白血病発生率に対する影響について, 白血病型別に比較すること。(2)白血病型別発生率の推定。(3)被曝レベル, 原爆時年齢, 都市および白血病型の白血病発症までの時間に対する影響を評価することである。本補遺ではこれらの目標を達成する上で用いた統計学的方法について詳しく説明する。

目標(1)について, 白血病型の比較には観察人年を考慮する必要はないことを明らかにする。白血病症例のみのデータでこうした比較が可能である。解析を行う症例がLSSコホートの対象者である必要はない。対照的に, 白血病の病型別発生率を推定するには, LSSコホートのデータ(症例および非症例)を解析しなければならない。しかし, このコホートに含まれない白血病症例が, 病型別発生率に関する補足情報を提供してくれることを示す。目標(2)を達成するため, この情報を利用して得た推定量を使う。目標(3)は, 白血病発症までの時間を一般化線形モデルにより解析することで達成した。詳しい適用方法をここに述べる。まず目標(1)および(2)について考察する。

$\mathbf{z}$ を, 原爆時年齢, 都市および被曝レベルという共変量のベクトル  $1 \times 3$  とする。共通共変量  $\mathbf{z}$  を有する対象者の, 被曝後経過時間  $t$  における白血病第  $j$  型 ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) の発生率は, 以下のように定義される。

$$\lambda_j(t; \mathbf{z}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr\{t \leq T^0 < t + \Delta t, J=j | T^0 \geq t; \mathbf{z}\}}{\Delta t}$$

ここで  $T^0$  は白血病発症までの時間を示す確率変数で,  $J$  は白血病型を示すカテゴリカル確率変数である。換言すれば  $\lambda_j(t; \mathbf{z})$  は, 白血病を発症しないで  $t$  時間まで生存した, 共変量  $\mathbf{z}$  を有する対象者の,  $t$  時間での白血病型  $j$  の瞬間発生率である。

$\lambda_j(t; \mathbf{z})$  を別の式で表すと

$$\lambda_j(t; \mathbf{z}, \theta_j) = \pi_j(t; \mathbf{z}, \beta_j) \lambda(t; \mathbf{z}, \theta) \quad (1)$$

である。ここで  $\theta_j$  は,  $\theta$  および  $\beta_j$  の双方, あるいはそれらの関数を含む。

$$\pi_j(t; \mathbf{z}, \beta_j) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \Pr\{J=j | t \leq T^0 < t + \Delta t; \mathbf{z}, \beta_j\}$$

および

$$\lambda(t; \mathbf{z}, \theta) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \Pr\{t \leq T^0 < t + \Delta t | T^0 \geq t; \mathbf{z}, \theta\} / \Delta t$$



$\lambda_j(t; z, \theta)$  は、 $z$  が与えられた場合の  $t$  時間での全体的な発生率を表し、 $\pi_j(t; z_j, \beta_j)$  は  $z$  が与えられた場合、 $t$  時間に発生した白血病症例が  $j$  型となる確率であることに留意されたい。つまり型別発生率は、全体的な発生率 ( $\lambda$ ) と、白血病症例の多項分布を種々の白血病症型 ( $\pi_j$ ) に区分する条件付き確率との積である。

目標(1)に関して、第  $j$  白血病症型発生率に対する放射線被曝レベルの影響をまず考慮する。 $z_0$  を、放射線被曝成分が 0 の任意共変量ベクトルとし、 $z_d$  を、放射線被曝成分  $d$  と  $z_0$  と等しいその他すべての成分を有するベクトルとする。その場合、被曝線量  $d$  対被曝線量 0 における白血病症型  $j$  の相対リスクは  $\lambda_j(t; z_d, \theta_j) / \lambda_j(t; z_0, \theta_j)$  と定義され、白血病症型  $j$  の発生率に対する被曝レベル  $d$  の影響を測定する。このようにして例えば、白血病症型  $j$  と  $k$  を比較するには、それらの相対リスク比を求めればよい。この比率を  $RRR_{jk}$  とする。

以下の数式を得た。

$$RRR_{jk} = \frac{\lambda_j(t; z_d, \theta_j) / \lambda_j(t; z_0, \theta_j)}{\lambda_k(t; z_d, \theta_k) / \lambda_k(t; z_0, \theta_k)}$$

数式(1)より、以下が求められる。

$$RRR_{jk} = \frac{\pi_j(t; z_d, \beta_j) / \pi_k(t; z_d, \beta_k)}{\pi_j(t; z_0, \beta_j) / \pi_k(t; z_0, \beta_k)} \quad (2)$$

これは、被曝レベル  $d$  のある特定の白血病症型  $k$  型に対する  $j$  型の一般化されたオッズを、被曝レベル 0 のそれで除したものである。(2)を推定するには、多項確率 ( $\pi_j$ ) を推定しさえすればよい。同様に、原爆時年齢、都市および被曝後経過時間の  $j$  型と  $k$  型との発生率に対する影響推定量を、 $\pi_s$  推定量より求める。

こうした多項確率 ( $\pi_j$ ) は最尤法で推定できる。 $t_i$  を個人第  $i$  の ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) 原爆投下時から白血病診断または打ち切り時期まで (いずれか早い方) の経過時間とする。さらに  $z_i$  を第  $i$  個人の共変数ベクトルとし、第  $i$  個人が白血病症型  $j$  を発症した場合、 $x_{ji}$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) を 1 とし、そうでない場合は 0 とする ( $x_{1i} = x_{2i} = x_{3i} = x_{4i} = 0$  の場合、第  $i$  個人は白血病発生前に打ち切られていた)。情報のない独立打ち切り機構を仮定し、Kalbfleisch および Prentice<sup>17</sup> (p 168) の数式(7.5)と前述の(1)を利用すれば、型別発生率を推定する尤度が以下の式に比例することを示すのは容易である。

$$L = \prod_{i=1}^n \lambda(t_i; z_i, \theta)^{x_{1i}} S(t_i; z_i, \theta) \prod_{j=1}^4 \prod_{i=1}^n \pi_j(t_i; z_i, \beta_j)^{x_{ji}} \quad (3)$$

ここで  $n$  は原爆被爆者数 (LSS 対象者いかにかわらない),  $S(t_i; z_i, \theta)$  は白血病発生前の生存関数,  $\delta_i = \sum_{j=1}^4 x_{ji}$  は打ち切り指標を表し, 第  $i$  個人が打ち切られていなければ 1, 打ち切られていれば 0 となる。(3) の因数分解および  $x_{ji}$  の定義より, 白血病を診断されていない対象者の観察値  $t_i$  はパラメータ  $\pi_j$  に関する情報を提供しないので, この観察値  $t_i$  は (2) の相対リスク比の推定に用いる必要はないことになる。相対リスク比の完全情報最大尤度推定に必要なのは, 白血病症例のデータのみである。

対照的に, (1) の病型別発生率の推定量には非症例の打ち切り時間も関与していなければならないが, 打ち切り時間は LSS コホートの個人についてのみ判明している。にもかかわらず LSS 対象者であるなしにかかわりなく, 全白血病症例には (1) の病型別発生率を推定するための情報がある。LSS 以外の症例情報は全症例を用いて (1) の  $\pi_j(t; z_i, \beta_j)$  を推定, LSS データを用いて全体的な白血病発生率である (1) の  $\lambda(t; z, \theta)$  を推定すれば抽出できる。

これから本補遺では,  $\pi_j(t; z_i, \beta_j)$  および  $\lambda(t; z, \theta)$  は 1945-50 年, 1951-55 年, 1956-60 年, 1961-65 年, 1966-70 年, 1971-75 年, 1976-80 年の各期間について一定であると仮定する。解析では, 各期間についてコード 1-7 をそれぞれ用いた。(3) の尤度は以下のように表すことができる。

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{p=1}^7 \{ \lambda(p; z_i, \theta)^{\delta_i I_p(t_i)} e^{-I_p \lambda(p; z_i, \theta) [1 - \sum_{q=1}^{p-1} I_q(t_i)]} [e^{-\int_a^{t_i} \lambda(p; z_i, \theta) du}]^{I_p(t_i)} \prod_{j=1}^4 \pi_j(p; z_i, \beta_j)^{x_{ji} I_p(t_i)} \}$$

ここで  $\theta$  および  $\beta_j$  は (3) の  $\theta$  および  $\beta_j$  を再パラメータ化したもの,  $a = \sum_{q=1}^{p-1} l_q$ ,  $p$  は 7 期間を示し,  $l_p$  は第  $p$  期の長さ,  $\lambda(p; z_i, \theta)$  と  $\pi_j(p; z_i, \beta_j)$  を第  $p$  期における一定発生率および比率とし,  $t_i$  が第  $p$  期の場合  $I_p(t_i)$  は 1 となり, それ以外は 0 となる。積を入れ替えて簡単にすると以下ようになる。

$$L = \prod_{k=1}^K \left[ \prod_{p=1}^7 \lambda(p; z_k, \theta)^{d_{pk}^*} e^{-\lambda(p; z_k, \theta) R_{pk}^*} \right] \left[ \prod_{p=1}^7 \prod_{j=1}^4 \pi_j(p; z_k, \beta_j)^{d_{pj}^*} \right] \quad (4)$$

$d_{pj}^*$  は第  $p$  期に発生した  $j$  型の白血病症例数,  $d_{pk}^* = \sum_{j=1}^4 d_{pj}^*$ ,  $R_{pk}^*$  は共変量  $z_k$  を有する人達の第  $p$  期における合計観察人年,  $K$  は異なる観察共変量パターン数を表す。もし  $d_{pj}^*$  がパラメータ  $\lambda(p; z_k, \theta) \pi_j(p; z_k, \beta_j) R_{pk}^*$  を有する独立したポワソン確率変数値とすると,  $d_{pk}^*$  が与えられた場合の  $d_{pj}^*$  はパラメータ  $\pi_j(p; z_k, \beta_j)$  を有する独立多項分布を示し,  $d_{pk}^*$  はパラメータ  $\lambda(p; z_k, \theta)$  を有する独立ポワソン分布を示す。その場合, こうしたパラメータを推定する尤度はポワソンと多項尤度の積で, これらはそれぞれ (4) の第 1, 2 因子に比例する。ゆえに (4) のポワソン因子および多項因子に共通のパラメータがなければ, ポワソンおよび多項回帰法で (4) の最

大化が可能となる。代わりの方法として、(1)を用いて(4)を以下のように書き換えることができる。

$$L = \prod_{k=1}^K \prod_{j=1}^4 \left[ \prod_{p=1}^7 \lambda_j(p; \mathbf{z}_k, \theta_j)^{d_{pk}^*} e^{-\lambda_j(p; \mathbf{z}_k, \theta_j) R_{pk}^*} \right] \quad (5)$$

この式は、 $d_{pk}^*$ が独立ポワソン $[\lambda_j(p; \mathbf{z}_k, \theta_j) R_{pk}^*]$ 変数値の場合に得られる尤度に比例する。病型別発生率を直接推定するのに(5)の尤度をPierceら<sup>3</sup>の技法と類似したポワソン回帰技法と共に利用できる。この場合、白血病診断時期あるいは打ち切り時期が各個人について判明し、集団中の各白血病症例について特定の診断が得られることを要する。ところが本調査では、対象とする標本は爆心から9km以内で被爆した原爆被爆者のオープン都市集団である。したがってLSS-E85コホートに含まれない対象者および白血病登録の補足症例に含まれない対象者についての時期は分からない。更に、我々はFABに基づく再分類を行った白血病型の症例に限定したい。再診断に十分な資料を伴わない症例をこのように再分類することはできなかつたし、そのような症例の白血病型観察はできなかつた。この場合、(4)の尤度式は、有効な全データを利用する便利な方法であるので有利である。データが欠落していたために $d_{pk}^*$ 、 $d_{pk}$ および $R_{pk}^*$ は観察不可能だったので、尤度は評価できなかつた。ゆえに評価を行うため、観察データの尤度を誘導しなければならない。

$T$ および白血病型指標 $x_{ji}$ が無作為に完全欠落していれば(MCAR)、つまり、不完全なデータ様式を示す確率が $T$ および $x_{ji}$ と無関係とすると(LittleおよびRubin<sup>18</sup>のp26を参照)、観察共変数を与えられた場合の、観察データの周辺尤度は以下ようになる。

$$L_0 = \prod_{k=1}^K \left[ \prod_{p=1}^7 \lambda(p; \mathbf{z}_k, \theta) d_{pk} e^{-\lambda(p; \mathbf{z}_k, \theta) R_{pk}} \right] \left[ \prod_{p=1}^7 \prod_{j=1}^4 \pi_j(p; \mathbf{z}_k, \beta_j)^{d_{pk}} \right] \quad (6)$$

ここで $d_{pk}$ は、第 $p$ 期にLSS集団で観察された白血病症例数を表し、 $R_{pk}$ はLSSの第 $p$ 期における観察人年、 $d_{pk}$ は第 $p$ 期に、観察共変数様式 $\mathbf{z}_k$ を有する対象者において認められた $j$ 型(LSSおよびLSS以外)の白血病症例総数を表す。

(6)の尤度を用いて、 $\lambda$ および $\pi_j$ パラメータを推定した。しかしオープン都市集団においては、 $T$ および $x_{ji}$ はMCARではないことに留意されたい。すべての $j$ に対して( $j = 1, 2, 3, 4$ ) $x_{ji} = 0$ の場合、 $T$ および $x_{ji}$ は欠落する傾向が強くなる。というのは白血病症例はあるが、集団の中にはLSSに属さない打ち切り症例はないからである。ところが白血病症例の場合、不完全データの確率と白血病型とは無関係であると仮定できる(結果の章の「潜在的な偏りのチェック」を参照)。したがって観察データの周辺尤度 $\pi_j$ がかかわっている因子はMCAR仮定の有効性とは無関係に(6)式と同じ因子である。MCAR仮定が無効なので、

適切な尤度における残りの因子は、(6)の $\lambda$ がかかわっている因子に $\lambda$ をセンサリング分布のパラメータに巻き込むような第三因子を乗じたものである。この第三因子は、 $T$ が欠落していることを知るによって得られる $\lambda$ に関する情報を有している。この因子を無視し、(6)を利用して、得られた情報に基づき $\lambda$ 推定量を得たが、 $\pi_j$ については全情報を基にした。計算を簡潔にするため、全情報を基にした $\lambda$ 推定は行わなかった。

$\lambda$ パラメータについて(6)の $L_0$ の最大化により以下の推定量が導かれる。

$$\hat{\lambda}(p; z_k, \theta) = R_{pk}^{-1} d_{p,k}, \quad k=1, 2, \dots, K.$$

本報告では、 $\theta$ を推定してこれらの推定量の平滑化はしない。第一の目的は、既知の白血病症例の全データを利用して、白血病型を比較するための相対リスク比を推定し、検定することにある。したがって我々は主に、期間、原爆時年齢、都市および放射線被曝レベルの関数としての $\pi_j$ の推定に重点を置いた。統計解析システム(SAS)パッケージのCATMOD手順に従って $\pi_j$ の $\beta_j$ パラメータを推定した。<sup>11</sup>

$j = 1, 2, 3, 4$ で白血病型 ALL, CML, その他および AML をそれぞれ示すことにする。さらに  $c = 1, 2$  で都市(長崎, 広島),  $a = 1, 2, 3$  で原爆時年齢区分(0-15歳, 16-35歳および36歳以上),  $d = 1, 2, 3, 4, 5$  で DS86 群(総カーマ線量が 0, 1-49, 50-499, 500-1,499, 1,500 mGy 以上, または一致率 98.3% で, 骨髄線量が 0, 1-39, 40-399, 400-1,199, 1,200 mGy 以上),  $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$  で期間(1945-50, 1951-55, 1956-60, 1961-65, 1966-70, 1971-75, 1976-80年)を示すことにする。

$$\pi_j(p; z_c, \beta_j^*) = e^{\nu_{cadp}^j} \left( \sum_{j=1}^4 e^{\nu_{cadp}^j} \right)^{-1}$$

と仮定し、

$$\nu_{cadp}^j = \mu^{j*} + \alpha_c^{j*} + \phi_a^{j*} + \gamma_d^{j*} + \delta_d^{j*} p$$

とする。ここで  $\mu^{j*}$  は  $\nu_{cadp}^j$  の全体的な平均値,  $\alpha_c^{j*}$ ,  $\phi_a^{j*}$ ,  $\gamma_d^{j*}$  はそれぞれ都市, 原爆時年齢, 被曝群影響であり,  $\delta_d^{j*}$  は被曝線量区分  $d$  における期間 ( $p$ ) と  $\nu^j$  とを関連させる勾配パラメータである。これらのパラメータはベクトル  $\beta_j^*$  を形成する。

残念ながら,  $\beta_j^*$  パラメータベクトル,  $j = 1, 2, 3, 4$  の推定は不可能である。推定可能なパラメータを有したモデルを求めるため,  $\beta_4^* = 0$ ,  $\alpha_2^{j*} = 0$ ,  $\phi_1^{j*} = 0$ ,  $\gamma_1^{j*} = 0$  と限定した。更に予備解析により,  $\delta_1^{j*} = \delta_4^{j*}$  と仮定するのが妥当だと思われる。これにより  $\beta_j$  パラメータベクトル

ルを有する再パラメータ化されたモデルが得られる。この素子は推定可能なパラメータにより以下のように定義される。

$$\begin{aligned}\mu^j &= \mu^{j*} - \mu^{4*} + (\alpha_2^{j*} - \alpha_2^{4*}) + (\phi_1^{j*} - \phi_1^{4*}) + (\gamma_1^{j*} - \gamma_1^{4*}); \\ \alpha_c^j &= (\alpha_1^{j*} - \alpha_1^{4*}) - (\alpha_2^{j*} - \alpha_2^{4*}); \\ \phi_a^j &= (\phi_a^{j*} - \phi_a^{4*}) - (\phi_1^{j*} - \phi_1^{4*}), \quad a = 2, 3; \\ \gamma_d^j &= (\gamma_d^{j*} - \gamma_d^{4*}) - (\gamma_1^{j*} - \gamma_1^{4*}), \quad d = 2, 3, 4, 5; \\ \delta_d^j &= \delta_d^{j*} - \delta_d^{4*}, \quad d = 2, 3, 4, 5 \text{ および } j = 1, 2, 3 \text{ である。}\end{aligned}$$

再パラメータ化モデルは、

$$\pi_j(p; \mathbf{z}_c, \beta_j) = \begin{cases} \frac{e^{\eta_{cadp}^j}}{1 + \sum_{j=1}^3 e^{\eta_{cadp}^j}}, & j = 1, 2, 3 \\ \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^3 e^{\eta_{cadp}^j}}, & j = 4 \end{cases} \quad (7)$$

となり、

$$\eta_{cadp}^j = \nu_{cadp}^j - \nu_{cadp}^4 = \mu^j + \alpha_c^j + \phi_a^j + \gamma_d^j + \delta_d^j p \quad (8)$$

$j = 1, 2, 3; c = 1, 2; a = 1, 2, 3; d = 1, 2, 3, 4, 5$  とし、 $\alpha_2^j = \phi_1^j = \gamma_1^j, \delta_1^j = 0 (j = 1, 2, 3)$  とする。

AML 相対リスクで割った各白血病型の相対リスク (ALL, CML およびその他) はモデルパラメータの指数関数として直接求められていることに留意されたい。例えば、ALL ( $j = 1$ ) 発生率に対する高被曝線量レベル ( $d = 5$ ) の影響と、原爆後の第二期における AML 発生率に対する影響とを比較する RRR は  $e^{\gamma_5^{j=1} + 2\delta_5^1}$  である。二つめの例として、最年長原爆時年齢群 (対最年少群) の CML 発生率に対する影響と AML 発生率に対する影響の比較は、 $e^{\phi_3^{j=2}}$  によって得られる。このことにより、SAS の CATMOD 手順で自動的に行われるようなその他の再パラメータ化に比べ、本調査で問題となる RRR についてもっと簡単な推論 (信頼区間, 検定など) が可能である。

$c, a, d, p$  の各組み合わせについて、モデル (8) の推定パラメータを表 A1 に示した。これらのパラメータをモデル (8) に置換して  $\eta_{cadp}^j$  の推定値を求め、今度はそれを (7) に置換して  $\pi_j$  の推定値を求めることができる。AML を参照病型として選び、また原爆時年齢 0-15 歳および 0 mGy を参照線量レベルとして選んで、本論文で調査したものは異なる相対リスク比を、これら  $\pi_j$  の適切な比を作成することにより計算できる。いかなる RRR も (8) のパラメータの 1 次結合指数関数であるので、表 A1 のパラメータ推定値およびそれらの共変数行列があれば、白血病型の比較は簡単にできる。例えば、ALL と CML を原爆時年齢が

表 A1. モデル 8 におけるパラメータの推定最大尤度

パラメータ	白血病型					
	ALL ( $j=1$ )		CML ( $j=2$ )		その他 ( $j=3$ )	
$\mu$	-1.25 <sup>a</sup>	(0.41) <sup>b</sup>	-1.61	(0.39)	-2.30	(0.47)
$\alpha_1$	-0.44	(0.37)	-0.86	(0.32)	0.98	(0.34)
$\phi_2$	-0.91	(0.40)	0.69	(0.38)	0.50	(0.43)
$\phi_3$	-0.92	(0.41)	0.66	(0.38)	0.97	(0.42)
$\gamma_2$	2.77	(1.47)	3.01	(1.34)	-2.40	(2.51)
$\gamma_3$	2.84	(1.26)	2.10	(0.92)	-2.54	(2.18)
$\gamma_4$	1.31	(0.95)	2.64	(0.73)	1.36	(1.12)
$\gamma_5$	3.56	(0.89)	3.22	(0.96)	1.06	(1.43)
$\delta_2$	-0.38	(0.29)	-0.52	(0.29)	0.40	(0.42)
$\delta_3$	-0.54	(0.37)	-0.17	(0.22)	0.56	(0.40)
$\delta_4$	-0.10	(0.26)	-0.35	(0.20)	-0.47	(0.38)
$\delta_5$	-0.52	(0.23)	-0.76	(0.28)	-0.35	(0.36)

注 ALL = 急性リンパ性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, およびその他 = 成人 T 細胞白血病などのその他の型の白血病。

<sup>a</sup> 推定パラメータ。

<sup>b</sup> 推定値の標準誤差。

中年齢および高齢の場合のそれぞれの影響について、比較するときの RRR は以下のように定義される。

$$\begin{aligned} RRR &= e^{(\eta_{c3dp}^1 - \eta_{c2dp}^1) - (\eta_{c3dp}^2 - \eta_{c2dp}^2)} \\ &= e^{(\phi_3^1 - \phi_2^1) - (\phi_3^2 - \phi_2^2)} \end{aligned}$$

表 A1 より、この RRR 推定値は  $e^{(-0.92+0.91) - (-0.66-0.69)} = e^{0.02} = 1.02$  である。 $\hat{\phi}_2^1, \hat{\phi}_3^1, \hat{\phi}_2^2, \hat{\phi}_3^2$  の推定分散-共分散行列は、次のようになる。

$$C = \begin{bmatrix} 0.162 & 0.048 & 0.070 & 0.029 \\ 0.048 & 0.141 & 0.028 & 0.095 \\ 0.070 & 0.028 & 0.171 & 0.048 \\ 0.029 & 0.095 & 0.048 & 0.146 \end{bmatrix}$$

$\varepsilon = (\Phi_3^1 - \Phi_2^1) - (\Phi_3^2 - \Phi_2^2)$  推定値は 0.02, その推定分散は,  $(-1, 1, 1, -1) C (-1, 1, 1, -1)' = 0.212$  となる。こうして  $\varepsilon$  の 95%信頼区間の上限, 下限は  $(-0.888, 0.922)$  で、この RRR の 95%信頼区間は  $(e^{-0.888}, e^{0.922}) = (0.41, 2.51)$  である。

白血病発症までの時間の一般化線形モデル解析で,<sup>13</sup> まず以下のモデルを仮定した。

$$\text{時間}_i = g(x_i, \beta) + e_i, \quad i = 1, 2, \dots, 413 \quad (9)$$

ここで  $e_i$  は平均値 0 を持つように変更した  $\gamma$  分布を有する i.i.d. である。

$$x_i = (C_i, T_{1i}, T_{2i}, T_{3i}, D_i, A_i),$$

$$\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \dots, \beta_{31}).$$

$$\begin{aligned} [g(x_i, \beta)]^{-1} = & \beta_0 + \beta_1 C_i + \beta_2 T_{1i} + \beta_3 T_{2i} + \beta_4 T_{3i} + \beta_5 D_i \\ & + \beta_6 A_i + \beta_7 C_i T_{1i} + \dots + \beta_9 C_i T_{3i} + \beta_{10} C_i D_i + \beta_{11} C_i A_i \\ & + \beta_{12} D_i T_{1i} + \dots + \beta_{14} D_i T_{3i} + \beta_{15} A_i T_{1i} + \dots + \beta_{17} A_i T_{3i} \\ & + \beta_{18} D_i A_i + \beta_{19} C_i D_i T_{1i} + \dots + \beta_{21} C_i D_i T_{3i} \\ & + \beta_{22} C_i A_i T_{1i} + \dots + \beta_{24} C_i A_i T_{3i} \\ & + \beta_{25} D_i A_i T_{1i} + \dots + \beta_{27} D_i A_i T_{3i} + \beta_{28} C_i D_i A_i \\ & + \beta_{29} C_i D_i T_{1i} + \dots + \beta_{31} C_i D_i T_{3i}; \end{aligned} \quad (10)$$

$C_i =$  広島が第  $i$  症例の被爆都市の場合 0  
長崎が第  $i$  症例の被爆都市の場合 1

$D_i =$  第  $i$  症例の  $\ln(DS86 + 1)$

$A_i =$  第  $i$  症例の原爆時年齢

$T_{1i} =$  第  $i$  症例が FAB で AML 型と判別された場合 1  
第  $i$  症例が FAB で AML 型ではないと判別された場合 0

$T_{2i} =$  第  $i$  症例が FAB で CML 型と判別された場合 1  
第  $i$  症例が FAB で CML 型ではないと判別された場合 0

$T_{3i} =$  第  $i$  症例が FAB で その他 の型と判別された場合 1  
第  $i$  症例が FAB で その他 の型ではないと判別された場合 0

表 A2. 白血病型別にみた発症までの時間の逆数と  $\ln(\text{線量} + 1)$  との推定相関

白血病型	推定切片		推定勾配	
ALL	0.046	(0.0015)	0.0056 <sup>a**</sup>	(0.0010)
AML	0.046	(0.0015)	0.0013 <sup>b*</sup>	(0.00055)
CML	0.046	(0.0015)	0.0056 <sup>a**</sup>	(0.00082)
その他	0.046	(0.0015)	0.0017 <sup>b</sup>	(0.0012)

注 ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病, および その他 = 成人 T 細胞白血病のその他の型の白血病。

<sup>a</sup> ALL および CML の勾配に有意な差はなかった。

<sup>b</sup> AML および その他 の勾配に有意な差はなかった。

CML および ALL の勾配は AML および その他 の勾配とは有意に差があった。

\* $p < .01$ ; \*\* $p < .05$

このモデルのパラメータは GLIM プログラムを利用して推定した。<sup>14</sup> 交互に作用する全モデルおよび誘導モデルの一連のテストから,  $H_0: \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_4, \beta_6, \beta_7, \dots, \beta_9, \beta_{10}, \beta_{11}, \beta_{15}, \dots, \beta_{17}, \beta_{18}, \dots, \beta_{31}$  は同時に 0 であるという帰無仮説を得た。したがってこの誘導モデル,

$$g_i^{-1} = \beta_0 + \beta_5 D_i + \beta_{12} D_i T_{1i} + \beta_{13} D_i T_{2i} + \beta_{14} D_i T_{3i} \quad (11)$$

はデータを十分に記述している。表 A2 に示した推定線形関係は以下の誘導モデルの推定パラメータより計算した。

$$\begin{aligned} \text{全白血病型;} \hat{\gamma}_0 &= \hat{\beta}_0 \\ \text{ALL 推定勾配;} \hat{\gamma}_1 &= \hat{\beta}_5 \\ \text{AML 推定勾配;} \hat{\gamma}_2 &= \hat{\beta}_5 + \hat{\beta}_{12} \\ \text{CML 推定勾配;} \hat{\gamma}_3 &= \hat{\beta}_5 + \hat{\beta}_{13} \\ \text{その他の勾配;} \hat{\gamma}_4 &= \hat{\beta}_5 + \hat{\beta}_{14} \end{aligned}$$

(9) および (10), (9) および (11) で定義されたモデルの誤差  $e_i$  はガンマ分布を有するという仮定を,  $\gamma_i = (\hat{y}_i^{\gamma_i} - \hat{y}_i^{\beta_i}) / \hat{y}_i^{\beta_i}$  で定義したアンスコム残差を標準正規分布に対応するパーセント点に対してプロットして図式によりチェックした。モデル (9) の誤差  $e_i$  がガンマ分布を示せば, これらの残差はゼロ平均と等分散を伴った大まかな正規分布を示すはずである (McCullagh および Nelder<sup>13</sup> の p 29 を参照)。対応する標準正規パーセント点に対



する  $\gamma_i$  のプロットは、ガンマ仮定が正しければ、直線に近づくであろう。これらのプロットはガンマ仮定が妥当であることを示した。

最後に旧FAB以外の診断法に基づいて再定義された  $T_1, T_2, T_3$  および  $T_4$  を有する (9) および (11) で定義された誘導モデルは、FAB再分類群および非再分類群と適合した。

$$\gamma_r = (\gamma_{0r}, \gamma_{1r}, \gamma_{2r}, \gamma_{3r}, \gamma_{4r}) \quad \text{および} \quad \gamma_n = (\gamma_{0n}, \gamma_{1n}, \gamma_{2n}, \gamma_{3n}, \gamma_{4n})$$

をパラメータベクトルとし、その要素を上記のように再分類群と非再分類群のそれぞれについて定義した。尤度比  $\chi^2$  検定で、 $H_0: \gamma_r = \gamma_n$  ( $p > .25$ ) は否認されなかった。このように表 A2 で推定された関係は、FAB再分類に十分なデータをもった集団に特異なものではないようである。つまり、白血病発症までの時間を解析した結果、FAB選別上の偏りが生じるとい証拠は認められない。

図の結果の明解な解釈は直ちにはできない。また誤解の可能性も高いと思われる。ゆえにこれから本補遺で、白血病潜伏期に関するいかなる情報がこの図からもたらされるか、あるいはどんな情報もないかを、明確にすることに重点をおく。これは図中の曲線上の点から推定したパラメータを用いて行う。

$T_B$  = 原爆投下からバックグラウンドによる白血病発症までの時間 (負のことがある)

$T_R$  = 原爆投下から原爆放射線誘発白血病発症までの時間 (常に正)

$T = \min(T_R, T_B)$  = 原爆投下から白血病発症までの時間 (負のことがある)

$T_B$  および  $T_R$  は無関係であると想定する。そこで、

$$S(t) \stackrel{(def)}{=} P(T > t | T > 0) = G(t)F_d(t)$$

ここで、 $G(t) = P(T_B > t | T_B > 0)$  および  $F_d(t) = P(T_R > t)$  である。

$$F_d(t) = (1 - \theta_d) + \theta_d H_d(t)$$

ここで

$\theta_d = P(\text{線量 } d \text{ により白血病が発生, 増殖あるいは進行})$

$H_d(t) = P(T_R > t | \text{原爆により白血病が発生, 増殖あるいは進行})$

= 1 - 線量  $d$  の場合の潜伏期分布

1981年1月以前に発生した白血病症例に限定した場合、

$$\begin{aligned}\tilde{S}(t) &\stackrel{(def)}{=} P(T > t | 0 < T < t_F) \\ &= [1 - S(t_F)]^{-1} [S(t) - S(t_F)] \quad 0 < t < t_F\end{aligned}$$

ここで  $t_F$  は原爆投下から1981年1月1日までの時間である。

$S(\cdot)$  を  $G(\cdot)F_d(\cdot)$  に置き換え、以下を求めた。

$$\begin{aligned}\tilde{S}(t) &= [1 - G(t_F)F_d(t_F)]^{-1} [G(t)F_d(t) - G(t_F)F_d(t_F)] \\ &= [1 - G(t_F)F_d(t_F)]^{-1} \{ [1 - G(t_F)]\tilde{G}(t)F_d(t) + G(t_F)[1 - F_d(t_F)]F_d(t) \}\end{aligned}$$

ここで

$$\begin{aligned}\tilde{G} &= [1 - G(t_F)]^{-1} [G(t) - G(t_F)] \\ \tilde{F}_d(t) &= [1 - F_d(t_F)]^{-1} [F_d(t) - F_d(t_F)] \\ &= [1 - H_d(t_F)]^{-1} [H_d(t)H_d(t_F)] \stackrel{(def)}{=} \tilde{H}_d(t)\end{aligned}$$

よって原爆投下 ( $t=0$ ) から  $t_F$  までに発生した症例発生までの平均時間からパラメータを推定する。

$$\begin{aligned}\tilde{\mu} &= \int_0^{t_F} \tilde{S}(t) dt = w_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t)F_d(t) dt + (1 - w_d) \int_0^{t_F} \tilde{H}_d(t) dt \\ &= w_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t)F_d(t) dt + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R \\ &= w_d(1 - \theta_d) \tilde{\mu}_B + w_d \theta_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t)H_d(t) dt + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R \\ &= w_d \tilde{\mu}_B + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R - w_d \theta_d \int_0^{t_F} \tilde{G}(t)[1 - H_d(t)] dt\end{aligned}$$

ここで

$$\begin{aligned}\tilde{\mu}_R &= E(T_R | T_R < t_F) = t_F \text{ 以前に発生した放射線誘発白血病の平均潜伏期} \\ \tilde{\mu}_B &= E(T_B | 0 < T_B < t_F) \\ w_d &= [1 - G(t_F)F_d(t_F)]^{-1} [1 - G(t_F)] \\ &= P(T_B < t_F) \{ P(T_B < t_F) + \theta_d G(t_F) [1 - H_d(t_F)] \}^{-1} \\ &= \frac{t_F \text{ 以前のバックグラウンド症例リスク}}{t_F \text{ 以前のバックグラウンド症例リスク} + \text{線量 } d \text{ の場合の } t_F \text{ 以前の過剰リスク}}\end{aligned}$$

さて、 $\tilde{\mu}$  の  $\tilde{G}(t)[1 - H_d(t)]$  は以下のように定義できる。

$$\tilde{G}(t)[1 - H_d(t)] = P(T_B > t, T_R < t | 0 < T_B < t_F, \text{ および原爆による白血病発生, 増殖あるいは進行})$$

この確率を二重積分とし、変数を  $u_1 = t_B - t_R$  および  $u_2 = t_B + t_R$  に変更した結果、以下の数式を得た。

$$\begin{aligned} \int_0^{t_F} \tilde{G}(t)[1 - H_d(t)]dt &= P(T_B > T_R | 0 < T_B < t_F, \text{発生, 増殖あるいは進行}) \cdot \\ &\int_0^{t_F} P(T_B - T_R > t | T_B > T_R, 0 < T_B < t_F, \text{発生, 増殖あるいは進行}) dt \\ &= P(T_B > T_R | 0 < T_B < t_F, \text{発生, 増殖あるいは進行}) \cdot \\ &E(T_B - T_R | T_B > T_R, 0 < T_B < t_F, \text{発生, 増殖あるいは進行}) \end{aligned}$$

つまり、この積分の第二因子は、被爆していなければ  $t_F$  時間以前に診断されていたかもしれないバックグラウンド誘発白血病が発症する前に、原爆放射線誘発白血病を発症した対象者が失った平均無病時間である。この平均値を  $\tilde{\mu}_D$  とする。そこで

$$\tilde{\mu} = w_d \tilde{\mu}_B + (1 - w_d) \tilde{\mu}_R - w_d \theta_d \tilde{\mu}_D P(T_B > T_R | 0 < T_B < t_F, \text{発生, 増殖, 進行}) \quad (12)$$

図に示した結果を理解する上でこの数式は有効である。この図では、上記  $\tilde{\mu}$  と定義された  $\tilde{\mu}_{AML}$ ,  $\tilde{\mu}_{CML}$ ,  $\tilde{\mu}_{ALL}$  および  $\tilde{\mu}_{その他}$  の推定値が  $\ln(\text{線量} + 1)$  の関数となっている。(12)から、特定の線量における差(例:  $\tilde{\mu}_{AML} - \tilde{\mu}_{CML}$ )が、バックグラウンドおよび潜伏期分布における差を反映していることが分かる。しかし  $P(T_B < t_F)$  は小さく、各白血病型の過剰リスクは被曝線量レベルに応じて上昇するため、各病型について「高」線量の場合、 $w_d$  はゼロに近くなる。バックグラウンド率が異なるための汚染があるにもかかわらず、「高」線量における差は主に、 $t_F$  以前の症例の平均潜伏期における差を示している。反対に0線量における差は  $\tilde{\mu}_B$  の差である。ところが、 $\tilde{\mu}_B$  は平均潜伏期ではないことに留意願いたい。これは、発生までの時間と  $t_F$  以前に発生した症例の潜伏期との合計の平均である。したがってこのような図の低線量における白血病型の差を潜伏期の差と解釈すべきではない。同様に図のある特定の曲線上の異なる線量での各点の差は、必ずしも平均潜伏期に対する線量影響を示唆するものではない。バックグラウンド症例の汚染効果のない潜伏期分布および平均潜伏期の推定は今後の研究のテーマである。