
Technical Report Series

Proliferative and Nonproliferative Breast Disease in Atomic-bomb Survivors: Results of a Histopathology Review of Autopsy Breast Tissue

**Masayoshi Tokunaga, Charles E Land, Yoichiro Aoki,
Tsutomu Yamamoto, Masahide Asano, Eiichi Sato,
Shoji Tokuoka, Goi Sakamoto, David L Page**



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

原爆被爆者の増殖性および非増殖性乳腺病変と放射線量との関係：剖検乳腺組織の病理組織学的検討結果[§]

Proliferative and Nonproliferative Breast Disease in Atomic-bomb Survivors: Results of a Histopathology Review of Autopsy Breast Tissue

徳永正義^a Charles E Land^b 青木陽一郎^{c,d} 山本 務^{e,f} 浅野正英^{e,g}
佐藤栄一^h 徳岡昭治^{c,i} 坂元吾偉^j David L Page^k

要 約

広島・長崎の原爆被爆者およびその他の被曝集団の追跡調査によって、女性の乳癌リスクと放射線量との関係は立証されている。この関係は、20歳以前に被曝した女性に特に強く、40歳以後に被曝した女性でははるかに弱いようである。本調査では、放影研の寿命調査集団における高線量および低線量被曝者の剖検例の乳腺組織標本を精査し、非増殖性および増殖性乳腺病変が放射線量と関係があるか否かについて検討した。

その結果、増殖性病変全般、特に異型過形成は放射線量と関係があり、そのリスクは被爆時年齢40-49歳の女性で最も高いことが示唆された。この所見は、放射線誘発乳癌の年齢依存性と関連しているという仮説が考えられる。すなわち、この年齢で放射線被曝により誘発された初期変化に基づく潜在癌は、ホルモンによる促進効果をうけることがほとんどなく、明瞭な癌に進行することはまれなのではないかということである。

[§]本業績報告書は研究計画書RP21-81に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。承認 1992年6月1日。印刷 1993年10月。

^a放影研病理疫学部来所研究員および鹿児島市立病院病理研究検査室 ^b放影研疫学部来所研究員および米国癌研究所放射線疫学部 ^c元広島大学医学部第二病理学教室 ^d広島県地区衛生組織連合会健康クリニック ^e元放影研病理部 ^f広島県医師会腫瘍組織登録室 ^g国立医療センター病理部 ^h鹿児島大学医学部第二病理学教室 ⁱ放影研顧問研究員 ^j癌研究会癌研究所病理部 ^k米国 Vanderbilt 大学医学部病理学教室

Proliferative and Nonproliferative Breast Disease in Atomic-bomb Survivors: Results of a Histopathology Review of Autopsy Breast Tissue[§]

Masayoshi Tokunaga,^a Charles E Land,^b Yoichiro Aoki,^{c,d}
Tsutomu Yamamoto,^{e,f} Masahide Asano,^{e,g} Eiichi Sato,^h
Shoji Tokuoka,^{c,i} Goi Sakamoto,^j David L Page^k

Summary

The risk of female breast cancer in association with radiation exposure is well established, on the basis of follow-up studies of the atomic-bomb survivors and other exposed populations. This association is especially strong for women exposed before age 20 yr and appears to be much weaker among women exposed after age 40 yr. In this study, breast-tissue autopsy samples from high-dose and low-dose individuals in the Radiation Effects Research Foundation Life Span Study sample were examined in detail to determine whether nonproliferative or proliferative breast lesions are associated with radiation exposure.

The results suggest that proliferative disease in general and atypical hyperplasia in particular are associated with radiation exposure and that the risk is strongest for subjects who were ages 40–49 yr at the time of the bombings. It is hypothesized that this finding may be related to the age dependence of radiation-induced breast cancer, in the sense that potential cancers reflecting early-stage changes induced at these ages by radiation exposure may receive too little hormonal promotion to progress to frank cancers.

[§]This technical report is based on Research Protocol 21-81. The full Japanese text will be available separately. Approved 1 June 1992; printed October 1993.

^aVisiting scientist, Department of Epidemiologic Pathology, RERF and Department of Pathology, Kagoshima Municipal Hospital, Kagoshima; ^bvisiting scientist, Department of Epidemiology, RERF, and Radiation Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ^cformerly Pathology II, Hiroshima University School of Medicine; ^dHiroshima Community Health Service Association; ^eformerly Department of Pathology, RERF; ^fTumor Registry, Hiroshima Prefectural Medical Association, Hiroshima; ^gNational Medical Center Hospital, Tokyo; ^hDepartment of Pathology, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima; ⁱsenior consulting scientist, RERF; ^jDepartment of Pathology, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo; ^kDepartment of Anatomic Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee.

Introduction

The sensitivity of the female breast to the induction of cancer from exposure to ionizing radiation has been amply demonstrated by studies of Japanese atomic-bomb (A-bomb) survivors,¹⁻⁴ patients who received substantial cumulative doses to the breast from multiple diagnostic X-ray exposures during the course of diagnosis or treatment of tuberculosis⁵⁻⁹ or scoliosis,¹⁰ and women given X-ray therapy for benign disease.¹¹⁻¹³ The relationship between cancer risk and radiation dose and the variations in that relationship caused by such factors as age at exposure, age at observation for risk, time after exposure, and baseline level of risk have been extensively quantified for the female breast, perhaps more so than for any other organ.

Many risk factors for breast cancer are also relatively well characterized epidemiologically.¹⁴⁻¹⁶ Women who have already experienced a cancer in one breast are at high risk of cancer in the other breast, and women with family histories of breast cancer in one or more first-degree relatives have about twice the risk of other women, as do women with various types of benign breast disease. Reproductive history is also strongly related to risk; in particular, a first full-term pregnancy that occurs after age 30 (yr) is associated with a three-fold higher risk compared to a first full-term pregnancy before age 20. Early age at menarche and late age at menopause are both associated with somewhat increased risks.

Cystic breast disease and epithelial hyperplasia are extremely common among women, reaching cumulative rates of 50% clinically and 90% pathologically.¹⁷ Studies investigating possible relationships of noncancerous lesions to breast-cancer risk have taken two approaches. Follow-up studies have investigated the risk of breast cancer following the diagnosis of various noncancerous breast lesions. For example, Dupont and Page¹⁸ and Page et al¹⁹ conducted retrospective-prospective follow-up studies of 3300 women who had experienced breast biopsies, 1925 of them for proliferative breast disease. These studies showed that, with an average follow-up of 17 yr, most women who underwent biopsy for benign breast disease were not at an increased risk of subsequent breast cancer, but that women with proliferative breast disease were at nearly a two-fold increased risk. Moreover, the presence of atypical hyperplasia was associated with a breast-cancer risk 5 times that seen in women without proliferative breast disease.

The other approach has been to characterize the frequency of noncancerous lesions in breast tissue obtained at autopsy or surgery from breast-cancer cases and noncancer cases. Many concurrent studies are summarized by, and the most complete one is presented by, Wellings et al²⁰ and Jensen et al.²¹

The Radiation Effects Research Foundation (RERF) and its predecessor, the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC), have collected a large autopsy series that includes many female subjects not identified as breast-cancer cases in previous incidence studies¹⁻⁴; some of these subjects received fairly high radiation doses from the atomic bombings. In the present study, breast-tissue samples from high-dose and low-dose subjects from the autopsy series were examined in detail to determine whether the known patterns of increased breast-cancer risk associated with radiation exposure might have a counterpart in similar prevalence patterns of proliferative lesions of the type associated with increased cancer risk.

Materials and Methods

Selection of subjects

Female autopsy subjects were selected from the RERF Life Span Study (LSS) sample,²² which is the epidemiological cohort on which most RERF studies are based. That sample consists of approximately 95,000 persons who were in either Hiroshima or Nagasaki at the time of the atomic bombings (ATB) in 1945 and who were listed by the 1950 Japanese national census as resident in Hiroshima or Nagasaki on 1 October 1950, plus another 26,000 residents who did not experience the bombings. The exposed portion of the LSS cohort is characterized by individual radiation-dose estimates based on location ATB and on shielding by structures and terrain. At the time of subject selection for the present study, the dosimetry system in use was the tentative 1965 dosimetry system (T65D),²³ which has since been replaced by another system, Dosimetry System 1986 (DS86).²⁴ Individual doses according to the two systems are somewhat different, but they are highly correlated; that is, high-dose and low-dose subjects selected according to T65D were also high-dose and low-dose, respectively, according to DS86. The only exception was that some of the subjects for whom radiation doses had been calculated using T65D did not have dose estimates calculated according to DS86; those subjects, for the most part, had shielding histories that were too uncertain or too complicated for the DS86 algorithms.

Table 1 shows the distribution of the female autopsy subjects in the exposed portion of the LSS sample by city and estimated T65D kerma. (Kerma is a measure of radiation exposure, as opposed to radiation dose; breast-tissue dose in T65D is about 80% of kerma, and DS86 tissue dose tends to be fairly close to the T65D value.) Subjects were initially selected for this study from the RERF autopsy series.²⁵ That series is mainly, but not exclusively, composed of LSS sample members, and the tissues are stored at RERF and at various participating institutions, including the Hiroshima and Nagasaki university medical schools. Unfortunately, before the emergence of increased breast-cancer risk as a major radiation effect, breast tissue was not routinely preserved from all autopsies, especially in Nagasaki. Therefore, the study was limited to Hiroshima autopsy subjects, not all of whom could be used. The initial selection included all Hiroshima female autopsy subjects in the LSS sample exposed to 1 Gy or more T65D kerma, not previously identified as breast-cancer cases, whose autopsies occurred

Table 1. Distribution of female autopsy cases in the LSS sample, exposed portion, by city and T65D kerma

City	Radiation exposure, T65D kerma (Gy)				Unknown	Total
	0	0.01-0.49	0.50-0.99	≥1.0		
Hiroshima	694	890	127	151	32	1894
Nagasaki	124	303	33	65	11	536
Total	818	1193	160	216	43	2430

Note: LSS = Life Span Study; T65D = tentative 1965 dosimetry system.

after 1960—a total of 127 subjects. Construction of a low-dose comparison group proceeded as follows: for each high-dose subject, two or more others were selected from those exposed to under 0.2 Gy kerma, matched by decade of age ATB and by age at death (± 2 yr), for a total of 292 low-dose subjects. Selection was made by the RERF Master File Section, and the individual information on which selection of subjects was based was not known to the pathologists until after the pathology evaluation had been completed for all subjects.

The 2430 autopsy cases in Table 1 represent about 5.5% of the women with T65D kerma estimates in the exposed portion of the LSS sample. The proportion varies by exposure level, from 4.4% at zero kerma to 6.5% at 0.5 Gy or greater, and reflects differential autopsy procurement rates. The reasons for this variation, discussed by Yamamoto et al,²⁶ appear to correspond to the closer contacts between RERF and members of the subsample solicited for biennial clinical examinations as part of the Adult Health Study. That subsample is heavily weighted toward the higher exposure levels. For subjects without breast cancer, there appears to be no reason to anticipate an association between the prevalence of proliferative or nonproliferative breast lesions and autopsy procurement efficiency.

The process of selection and rejection is summarized in Table 2. Twenty-nine high-dose and 59 low-dose subjects were dropped because stored breast tissue was not available; this left a total of 98 high-dose and 233 low-dose subjects. Tissue from both breasts was available for 79 of the high-dose and 190 of the low-dose women, whereas tissue for only one breast was present for the remainder; thus 177 high-dose and 423 low-dose breasts were initially available for study. Tissues from one or both breasts from 3 high-dose and 8 low-dose subjects provided no information because of extensive autolysis, or because only adipose or other nonglandular tissue was found. During the pathology review evidence of metastatic cancer involvement from sites other than the breast was found in breast tissue from 1 high-dose and 2 low-dose subjects, who were dropped from the study. The remaining data pertained to 171 breasts examined from 95 high-dose subjects, and 409 breasts from 228 low-dose subjects. Finally, the replacement of the T65D by the DS86 led to a further reduction in numbers available for dose-response analysis, since DS86 breast-tissue dose estimates were available for only 225 low-dose subjects (405 breasts examined) and 88 high-dose subjects (160 breasts examined).

Numbers of examined breasts and subjects in the final row of Table 2 are distributed in Table 3 by age ATB and dose class and in Table 4 by age at death and dose class. The DS86 breast-tissue dose equivalents ranged from 0 to 0.12 Sv in the low-dose group and from 0.5 to 7.8 Sv in the high-dose group. Age ATB ranged from 2 to 69 yr.

Pathology review

All tissue specimens were examined macroscopically, cut into 3-mm-thick serial sections, and processed according to routine histological procedures. The number of paraffin blocks per case ranged from 2 to 34, with an average of 10.4. In total, 3873 slides were made, and all were reviewed independently by two pathologists (MT and YA) to identify certain proliferative and nonproliferative

lesions. Nonproliferative lesions were classified into subtypes (cysts, acinar dilation, sclerosing adenosis, fibroadenoma, apocrine change, papillary apocrine change, periductal elastosis, intraductal calcification, and focal fibrosis) according to the criteria of Page et al²⁷ (Appendix A).

In a second stage of review, slides were screened by MT for possible hyperplastic lesions according to the criteria of Black and Chabon.²⁸ A separate panel of pathologists (ES, ST, TY, MA, and GS) was then asked to confirm or reject the diagnosis of hyperplasia.

Finally, the slides with hyperplasia diagnosed by the Black and Chabon system, and found to be level 2 or above, including more advanced cases of hyperplasia up to and including those suggesting features of carcinoma in situ, were reviewed once more by MT and DLP, and the confirmed slides were classified as mild hyperplasia of the usual type, moderate and florid hyperplasia of the usual type (Figures 1 and 2), and atypical hyperplasia of the lobular and ductal type (Figures 3 and 4) by the criteria of Page and Rogers^{18, 19, 29} (Appendix B). The latter two of these classes, combined with sclerosing adenosis as "proliferative disease [not otherwise specified (NOS)]," have been found by Dupont and Page to be associated in North American women with increased breast-cancer risk after diagnosis from biopsy, whereas the first category has not.^{18,30}

Statistical analysis

The study was designed as a retrospective cohort study, in which all available high-dose autopsy subjects were included and sufficient low-dose subjects were selected, of comparable ages ATB and at death, to support useful comparisons by radiation dose. Estimates were obtained using the GMBO (general models for binomial outcomes) program from the EPICURE package of statistical programs for analyses of epidemiological data.³¹

In the analysis, the presence or absence of a particular pathological finding was assumed to correspond to a Bernoulli variable with probability p , where p depended upon radiation dose D (DS86 breast-tissue dose equivalent in sievert)

Table 2. Numbers of subjects and breasts represented by tissue at various stages of selection

Selection stage	High-dose group		Low-dose group		Total	
	Subjects	Breasts	Subjects	Breasts	Subjects	Breasts
Initial selection	127		292		419	
Available for study	98	177	233	423	331	600
Usable tissue	96	173	230	413	326	586
Without metastatic cancer	95	171	228	409	323	580
With DS86 dose estimate	88	160	225	405	313	565

Note: DS86 = Dosimetry System 1986

Table 3. Distribution of selected autopsy subjects and examined breasts, by age at the time of the bombings (ATB) and dose category.

Age ATB (yr)	Number of examined breasts		
	High-dose	Low-dose	Total
<40	30 (17)	105 (57)	135 (74)
40–49	49 (27)	118 (69)	167 (96)
≥50	81 (44)	182 (99)	263 (143)

Note: The numbers of subjects are shown in parentheses.

and various covariates, represented here by the generic multivariate vector \mathbf{Z} . Specifically, p was modeled in terms of the odds, as follows:

$$p/(1-p) = \exp(\alpha'\mathbf{Z})(1 + \delta D), \quad (1)$$

where α is a vector of parameters corresponding to the coordinates of \mathbf{Z} , and δ is the excess relative odds per sievert. Risk was modeled as a linear function of D because that is the relationship observed in studies of breast-cancer incidence. The linear dose-response coefficient δ is of course the parameter of interest, and the function of the parameters represented by α is to adjust the dose-response analysis for possible confounding with other variables such as age, number of blocks, or breast side. Parallel analyses were also done using T65D breast-tissue dose and by modeling an exponential, as opposed to linear, dose response; no remarkably different findings were obtained, however, and the results of the alternative analyses are not reported.

The sampling unit for the main analysis was breasts examined rather than autopsy subjects. Correlations between two breasts from the same case with respect to an outcome variable were ignored; that is, it was assumed that twice as much information was obtained by examining two breasts from the same woman as was obtained by examining only one. At the worst, assuming perfect correlation between breasts, correction would involve an increase of about 30% in the standard error of the estimated log odds ratio (OR), given the proportion of single breasts in the present study. Perfect correlation, however, is most unlikely, and the practical consequences of ignoring correlation appear to be unimportant. For example, the likelihood of finding a second breast cancer in the biopsied contralateral breast of a breast-cancer case at the time of mastectomy has been estimated at 8% to 15%.^{32,33} That is a substantial risk, but the correction to the standard error of the OR for breast cancer, if that were an outcome in this study, would be negligible.

A supplementary analysis was also performed, in which the sampling unit was autopsy subjects. Here, a positive finding was defined as the presence of a particular lesion in at least one of the breasts examined for that subject, and the number of breasts examined was included in the analysis as an adjustment factor. This analysis was included mainly to minimize the possibility that the presence of certain lesions might be highly correlated between the two breasts of

individual subjects; thus, a positive association in the more sensitive analysis based on breasts might be questioned if it were not reflected in the less sensitive analysis based on subjects.

The analyses presented were in terms of DS86 dose equivalent, with an assumed neutron relative biological effectiveness (RBE) of 10. Analyses in which 4 Sv was substituted for all dose equivalents above that value were also performed, with results virtually identical to those presented.

Results

Prevalence of nonproliferative lesions was found to increase significantly with increasing age at death and (not surprisingly) number of paraffin blocks available for review. It did not vary consistently between left and right breasts but was significantly greater in breast tissue whose side was not recorded. The prevalence of proliferative disease increased significantly with number of paraffin blocks but decreased, again significantly, with increasing age; it did not vary by breast side or by whether side was known. Accordingly, age at death, number of paraffin blocks, and breast side were used as covariates in the dose-response analyses for nonproliferative disease, and age and number of blocks were used in the analyses for proliferative disease. The supplementary analyses based on subjects, however, were stratified by age at death and by the number of examined breasts per subject. Trends of marginal statistical significance (p is slightly greater than .05) were obtained for calendar year of autopsy or, equivalently, time from A-bomb

Table 4. Distribution of subjects and examined breasts, by dose category and age at death

Age at death (yr)	Number of examined breasts		
	High-dose	Low-dose	Total
21-30	0 (0)	4 (2)	4 (2)
31-35	2 (1)	6 (3)	8 (4)
36-40	2 (1)	10 (5)	12 (6)
41-45	4 (2)	11 (6)	15 (8)
46-50	6 (3)	18 (10)	24 (13)
51-55	4 (3)	19 (10)	23 (13)
56-60	7 (4)	13 (10)	20 (14)
61-65	12 (7)	34 (21)	46 (28)
66-70	30 (16)	71 (39)	101 (55)
71-75	24 (13)	67 (37)	91 (50)
76-80	35 (20)	78 (41)	113 (61)
≥81	34 (18)	74 (41)	108 (59)

Note: The numbers of subjects are shown in parentheses.

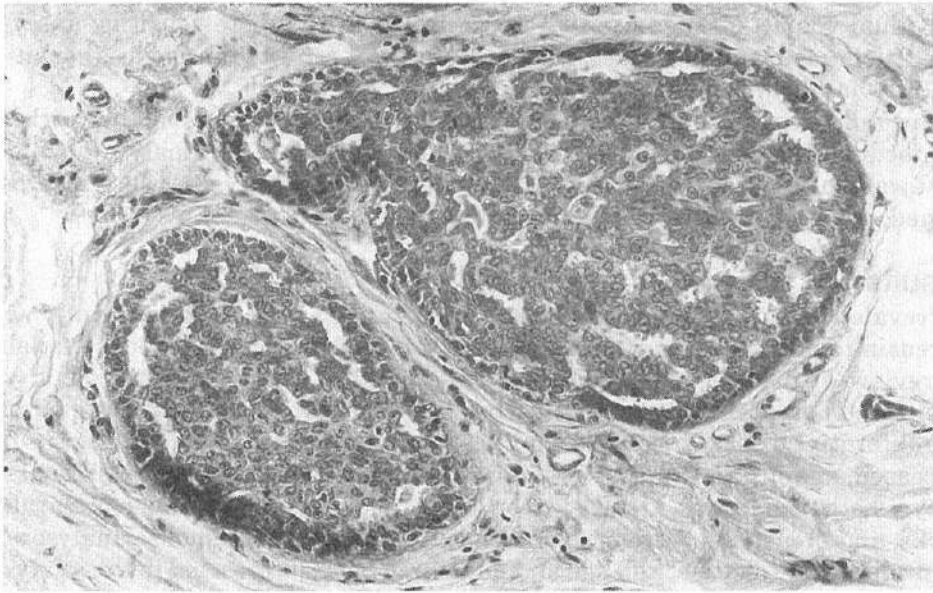


Figure 1. Florid hyperplasia, usual type, without atypia. Note slitlike lumina between cells and slight variable nuclear shapes among both epithelial and myoepithelial cells ($\times 200$).

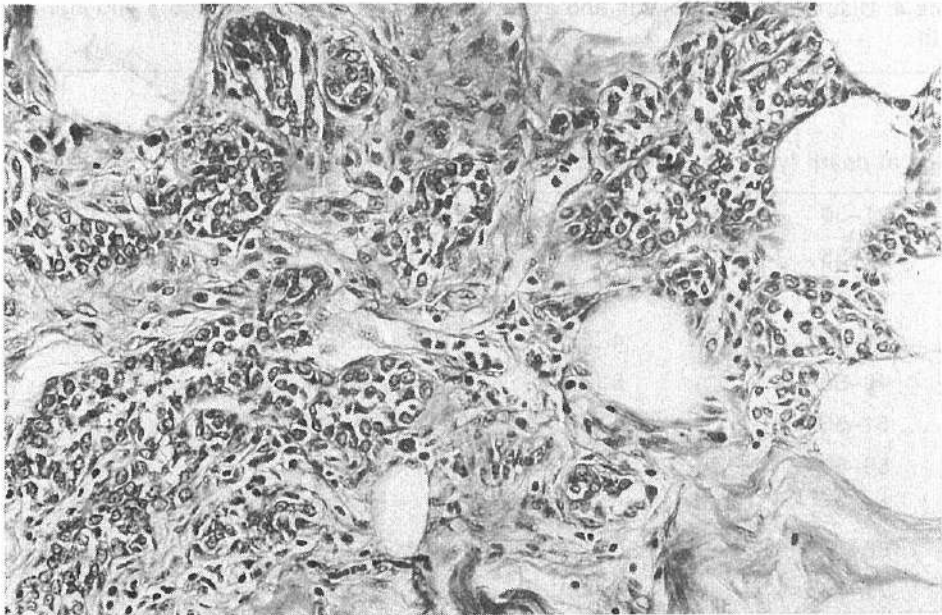


Figure 2. Mild hyperplasia without atypia. The number of cells within acini increases slightly ($\times 200$).

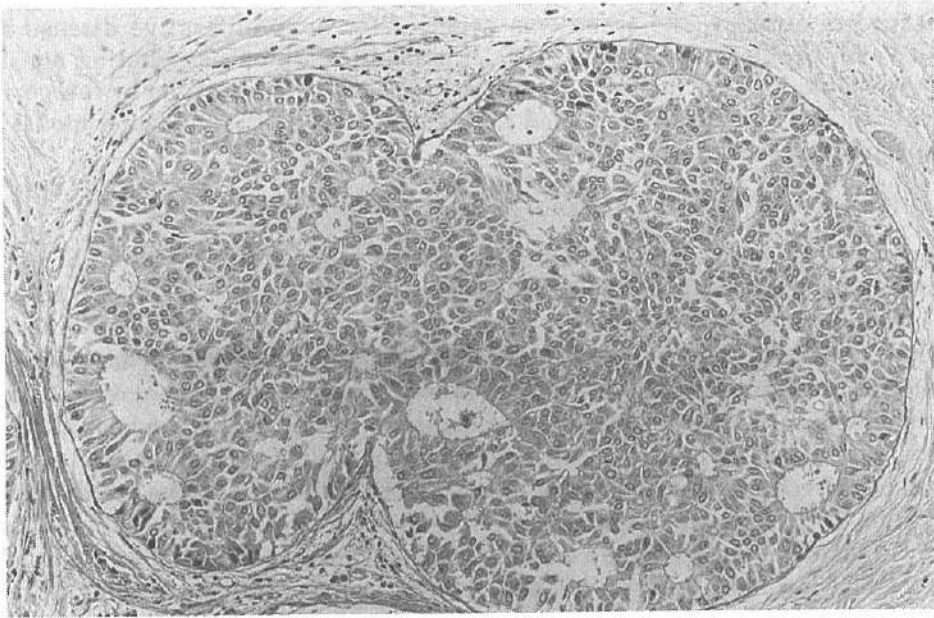


Figure 3. Atypical ductal hyperplasia, closely approximating the features of noncomedo ductal carcinoma in situ ($\times 150$).

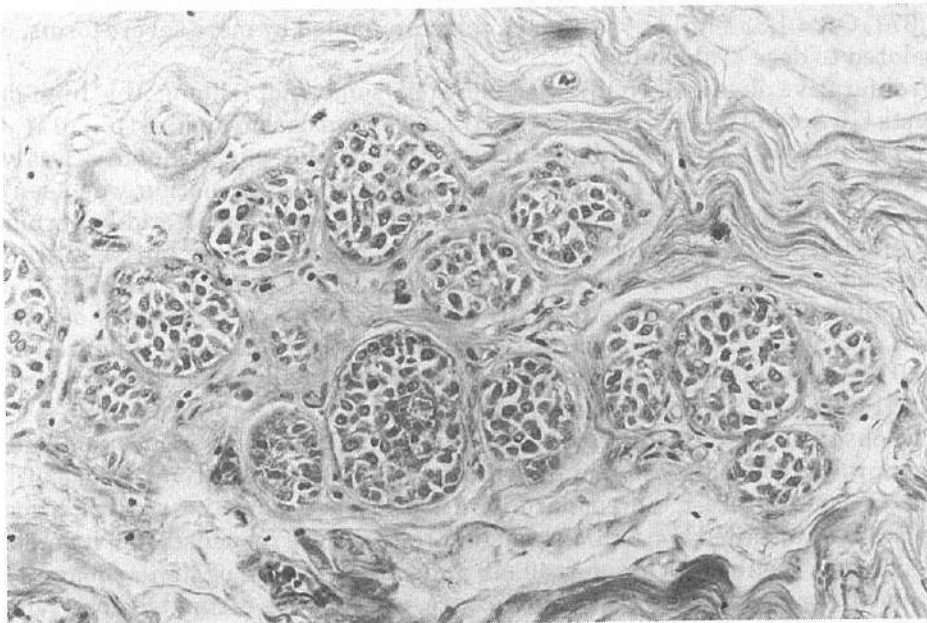


Figure 4. Atypical lobular hyperplasia, closely approximating the features of lobular carcinoma in situ ($\times 200$).

exposure to autopsy; the trend was negative for nonproliferative disease and positive for proliferative disease NOS. It made little difference whether age and number of blocks were fitted as quadratic functions or represented by categorical variables, and the results reported here correspond to the following model for nonproliferative disease:

$$p/(1-p) = \exp(\alpha_A + \beta_B + \gamma_S + \xi Y)(1 + \delta D), \quad (2)$$

where α_A , β_B , and γ_S are unknown parameters indexed by A , B , and S , and A corresponds to intervals of age at death (<30, 30–34, 35–39, . . . , 75–79, ≥ 80 yr), B to number of paraffin blocks available (not recorded, 1–3, 4–6, 7–18), and S to breast side (right, left, unknown). Year of autopsy (Y) and radiation dose (D) were treated as continuous variables with unknown parameters ξ and δ , respectively. The model for proliferative disease was identical, except that γ_S was not included (parallel analyses were also done using the same model as that used for nonproliferative disease, and, as expected, there was no difference in the results).

As shown in Table 5a, numerous nonproliferative lesions were found, with many breasts having more than one kind. Eighty-one percent of high-dose breasts and 74% of low-dose breasts had one or more nonproliferative lesions of some type, and a statistically suggestive association with radiation dose was found (two-tailed $p = .066$, OR = 1.25 at 1 Sv, with 90% confidence limits 1.01 and 1.67; in the supplementary analysis, $p = .32$ and OR = 1.21). Among the specific types of lesion, only acinar dilation, which was found in 56% of high-dose and 46% of low-dose breasts, was suggestively increased with increasing dose ($p = .065$, OR = 1.20 at 1 Sv with confidence limits 1.01 and 1.49; supplementary analysis $p = .071$, OR = 1.33). Mild hyperplasia, unaccompanied by more severe forms, was unrelated to dose (Table 5b).

Proliferative disease (NOS) was elevated somewhat among the high-dose breasts (16% vs 11%), with a statistically suggestive dose response ($p = .070$, OR = 1.29 at 1 Sv with 90% confidence limits 1.01 and 1.78; supplementary analysis $p = .088$, OR = 1.35). Within that group, however, no association was seen for sclerosing adenosis ($p = .61$, OR = 1.12) or for moderate and florid hyperplasia ($p = .60$, OR = 1.08). Atypical hyperplasia was relatively rare but significantly associated with dose ($p = .040$, OR = 1.62 at 1 Sv, 90% confidence limits 1.07 and 2.92; supplementary analysis $p = .13$, OR = 1.57). The general class of hyperplasia, including the mild form, was significantly elevated at high dose levels ($p = .011$, OR = 1.33 with confidence limits 1.08 and 1.68; supplementary analysis $p = .051$, OR = 1.33) (Tables 5a and 5b).

The observed variation by age ATB of the estimated dose-response coefficients for nonproliferative disease and the various types of proliferative disease (Table 6a) is of some interest. For nonproliferative disease, there was a statistically significant (two-tailed $p = .029$) increasing trend in dose response with increasing age ATB; the coefficients for ages 40–49 and ≥ 50 ATB were of similar magnitude and reached suggestive levels of significance, whereas the estimated dose-related excess for lower exposure ages was negative. The values for acinar dilation, which was present in most of the cases with nonproliferative disease, were somewhat similar in pattern, with a significant excess for ages 40–49 ATB but no evident excess associated with exposure after age 50. Prevalence of proliferative disease

(NOS), of hyperplasia in general, including the mild form, and of atypical hyperplasia in particular were significantly elevated at high doses only for women 40–49 years old ATB, although the finding for hyperplasia was based on only four high-dose breasts (in four women) and no low-dose breasts. The OR for the cohort age 40–49 ATB was elevated for moderate or florid hyperplasia, but not significantly. For none of these outcomes, however, was there statistically significant nonhomogeneity among the three age-ATB cohorts with respect to level of dose response. The supplemental analyses (shown in the supplements to the tables) in terms of subjects rather than breasts were generally similar to those presented in Table 6a, except that the findings just described for nonproliferative disease were echoed only faintly in the supplementary analysis; those for proliferative disease gave similar estimates when based on subjects and were nearly as strong in terms of *p* values.

Table 5a. Dose-response analyses for nonproliferative and proliferative lesions, all ages at the time of the bombings based on the number of breasts

Diagnosis	Number of positive breasts		Estimated odds ratio (OR) at 1 Sv, with 90% confidence limits			2-tailed <i>p</i> value
	High-dose	Low-dose	OR	Lower	Upper	
Nonproliferative lesions	130	300	1.252	1.01	1.67	.066
Cysts	22	50	1.001	NC	1.25	.84
Acinar dilation	90	187	1.198	1.01	1.49	.065
Fibroadenoma	3	5	1.137	NC	3.48	.81
Apocrine change	44	95	1.041	0.89	1.29	.72
Papillary apocrine change	18	20	1.456	0.98	2.38	.13
Periductal elastosis	52	98	1.134	0.96	1.42	.24
Intraductal calcification	8	16	1.048	NC	1.71	.84
Focal fibrosis	54	119	1.051	0.91	1.31	.65
Mild hyperplasia	40	82	1.160	0.96	1.48	.22
Proliferative disease (NOS)	25	43	1.289	1.01	1.78	.070
Sclerosing adenosis	4	9	1.123	NC	2.08	.61
Moderate and florid hyperplasia	14	29	1.079	0.90	1.51	.60
Atypical hyperplasia	10	12	1.622	1.07	2.92	.040
Hyperplasia (including mild)	64	123	1.325	1.08	1.68	.011

Note: NC = confidence limit could not be calculated; NOS = not otherwise specified.

Table 5b. Selected dose-response analyses for nonproliferative and proliferative lesions, all ages at the time of the bombings and based on the number of subjects

Diagnosis	Number of positive subjects		Estimated odds ratio (OR) at 1 Sv, with 90% confidence limits			2-tailed <i>p</i> value
	High-dose	Low-dose	OR	Lower	Upper	
Nonproliferative lesions	76	183	1.210	0.92	1.92	.32
Acinar dilation	58	124	1.331	1.02	1.90	.071
Mild hyperplasia	29	65	1.017	NC	1.36	.91
Proliferative disease (NOS)	20	35	1.353	1.01	2.06	.088
Sclerosing adenosis	4	8	1.123	NC	2.08	.61
Moderate and florid hyperplasia	14	25	1.159	0.91	1.79	.42
Atypical hyperplasia	8	11	1.568	0.98	3.21	.13
Hyperplasia (including mild)	44	89	1.332	1.04	1.85	.051

Note: NC = Confidence limit could not be calculated; NOS = not otherwise specified.

Discussion

The epidemiological association between risk of female breast cancer and radiation dose is by now well established and is one of the strongest that has been made in studies based in particular on the LSS sample.⁴ That finding may have a parallel in the much weaker association between dose and increased prevalence of nonproliferative and proliferative disease found in the present investigation of breast tissue obtained at autopsy. The cancer excess, however, appears to be confined mainly to women exposed before age 40, whereas evidence from the present study of a dose response for nonproliferative and, especially, proliferative disease is strongest for ages 40–49 ATB.

Our findings suggest that radiation exposure may be associated with increased prevalence of nonproliferative breast disease. That finding was only weakly replicated, however, in the supplementary analysis based on subjects rather than breasts. In the absence of any known association between such lesions and cancer or proliferative disease, this marginal finding can only be added to the relatively small, but increasingly controversial, body of information linking radiation with non-neoplastic disease.³⁴

Our other finding, of an association between radiation and proliferative disease in general, and between radiation and atypical hyperplasia in particular, is of more immediate interest because of the possibility that the finding may be related to the better established association of radiation dose with cancer risk. If, as it appears from other evidence,^{18,19} the various levels of epithelial hyperplasia are steps in the development of breast carcinoma, then it is likely that

radiation-induced cases begin in the same way. It would appear from our data that the risk of precursor lesions may be increased by radiation exposure even during the fifth decade of life. Lesions induced at that age may, however, be less likely to develop into breast cancer because of the reduction in hormonal activity associated with the menopause; that is, there may be fewer opportunities for hormonal promotion than exist for lesions induced by exposures at lower ages.

Simpson et al³⁵ have hypothesized, on the basis of age-related considerations of tumor kinetics and differentiation, prognosis, and cancer epidemiology, that

Table 6a. Dose-response analyses for nonproliferative and proliferative lesions, by age at the time of the bombings (ATB) and based on the number of breasts

Diagnosis	Age ATB (yr)	No. of positive breasts		Estimated odds ratio (OR) at 1 Sv, with 90% confidence limits			2-tailed <i>p</i> value
		High-dose	Low-dose	OR	Lower	Upper	
Nonproliferative lesions	0-39	24	82	0.850	NC	1.46	.52
	40-49	39	85	1.384	1.01	2.41	.079
	≥50	67	133	1.346	0.96	2.15	.15
Acinar dilation	0-39	15	56	0.955	0.86	1.30	.74
	40-49	31	42	1.532	1.09	2.52	.026
	≥50	44	89	1.231	0.95	1.71	.23
Mild hyperplasia	0-39	9	28	1.029	NC	1.62	.90
	40-49	10	21	1.180	0.92	1.72	.33
	≥50	21	33	1.254	0.89	1.87	.31
Proliferative disease (NOS)	0-39	6	17	1.095	0.90	1.68	.57
	40-49	12	11	2.058	1.20	3.79	.0087
	≥50	7	15	1.082	NC	1.98	.80
Moderate or florid hyperplasia	0-39	4	9	0.850	NC	1.31	.31
	40-49	7	11	1.436	0.96	2.56	.14
	≥50	3	9	0.885	NC	1.85	.74
Atypical hyperplasia	0-39	2	7	1.316	0.93	2.66	.24
	40-49	4	0	4.524	1.39	15.3	.015
	≥50	4	5	1.690	NC	5.52	.34
Hyperplasia (including mild)	0-39	15	44	1.116	NC	1.64	.48
	40-49	21	32	1.640	1.15	2.54	.0086
	≥50	28	47	1.284	0.92	1.90	.23

Note: NC = Confidence limit could not be calculated; NOS = not otherwise specified.

Table 6b. Dose-response analyses for nonproliferative and proliferative lesions, by age at the time of the bombings (ATB) and based on the number of subjects

Diagnosis	Age ATB (yr)	No. of positive subjects		Estimated odds ratio (OR) at 1 Sv, with 90% confidence limits			2-tailed <i>p</i> value
		High-dose	Low-dose	OR	Lower	Upper	
Nonproliferative lesions	0-39	15	49	0.850	NC	1.64	.22
	40-49	23	53	1.268	0.91	2.73	.36
	≥50	38	78	1.316	0.87	2.76	.37
Acinar dilation	0-39	11	35	1.277	0.87	2.96	.43
	40-49	19	29	1.497	0.96	2.15	.15
	≥50	28	60	1.271	0.89	2.09	.23
Mild hyperplasia	0-39	7	23	0.882	NC	1.56	.63
	40-49	7	17	1.011	NC	1.52	.95
	≥50	15	25	1.192	NC	2.07	.38
Proliferative disease (NOS)	0-39	5	13	1.071	0.86	2.13	.78
	40-49	9	10	1.756	1.07	3.49	.047
	≥50	6	12	1.263	NC	2.65	.52
Moderate or florid hyperplasia	0-39	4	8	0.850	NC	1.37	.29
	40-49	7	10	1.529	0.98	3.05	.12
	≥50	3	7	1.026	NC	NC	.96
Atypical hyperplasia	0-39	1	7	1.074	0.87	2.28	.45
	40-49	3	0	2.935	1.01	10.9	.095
	≥50	4	4	2.743	0.94	10.9	.13
Hyperplasia (including mild)	0-39	9	30	1.038	0.87	1.74	.85
	40-49	16	24	1.787	1.13	3.33	.021
	≥50	19	35	1.281	NC	2.18	.36

Note: NC = confidence limit could not be calculated; NOS = not otherwise specified.

all or most clinical breast cancers are initiated before menopause. In support of this hypothesis, they observe that tumor growth rates tend to be lower, survival times tend to be longer (adjusted for expected remaining lifespan), and tumor differentiation tends to be greater with increasing age at diagnosis, and that the relative risk of radiation-induced breast cancer decreases strongly with increasing age at exposure. Tokunaga et al⁴ have proposed that the latter finding may be ascribed to the relative lengths of time following irradiation available for

hormonal stimulation of cancers initiated by radiation at various ages. In the present results, we are faced with a seeming paradox with respect to the cohort age 40–49 ATB: there is some evidence of a radiation-related excess of proliferative lesions of a type that, in other populations, has been associated with increased breast-cancer risk, but cancer incidence and mortality data show no evidence of a radiation-related excess of breast cancer. As a possible explanation, we offer the conjecture that the radiation-related excess of proliferative disease that we observed in the cohort age 40–49 ATB, if it is real, is composed largely of lesions that might have developed into carcinomas if they had received more hormonal stimulation after initiation, or been subject to other early-stage changes, but that did not because, in these women, the menopause and its associated hormonal changes followed exposure by only a few years.

Russo et al^{36–38} although recognizing the promoting role of sex hormones, have emphasized the level of differentiation of mammary-tissue cells at the time of exposure. In a series of experimental studies, they observed very high levels of mammary cancer induction in young virgin Sprague-Dawley rats following exposure to 7, 12 dimethylbenzanthracene, but cancer induction decreased with increasing age at exposure. Exposure of parous animals resulted in fewer cancers, and there was a similar decrease with exposure age. The frequency of benign tumors, however, was lowest following exposure at early ages, and increased with age at exposure. Russo et al note that completed pregnancy and lactation result in marked differentiation and that with each estrous cycle, even without impregnation, there is an incremental, and permanent, process of cell differentiation. Thus the mix of undifferentiated and differentiated cells changes with age and reproductive history, and it was hypothesized that the less differentiated cells are more vulnerable to carcinogenesis, whereas the more differentiated cells tend to give rise to benign lesions.

It seems possible that two processes might be involved in the case of the A-bomb survivors. That is, the observed pattern may reflect both a decline in the number of undifferentiated target cells with increasing age and reduced opportunity for hormonal promotion following exposure.

In passing, we note that, although prevalence of mild hyperplasia unaccompanied by the more severe forms was only very weakly, if at all, related to radiation dose, the statistically strongest associations with dose were those for all forms of hyperplasia combined, for all ages and for ages 40–49 ATB. Presumably this merely reflects larger numbers of positive cases and the well-known statistical tendency for several weakly positive results, when combined, to yield a stronger association. The finding would be of more interest if, for example, it should be demonstrated that mild hyperplasia is predictive of breast cancer among Japanese women.

The findings with respect to proliferative disease and radiation dose are interesting, and it clearly would be desirable to repeat or expand the study using new material. Unfortunately, it is likely that we used nearly all of the material available in 1983, when the subjects were selected. Also, there has been a drastic decline in autopsy rates in the LSS sample, leading to the termination in 1979 of efforts by RERF to procure autopsy cases. Although access to pathological materials from cancer cases is facilitated by the tissue registries of Hiroshima Prefecture and Nagasaki City, it may be virtually impossible to assemble another

collection of stored breast tissue from noncancer cases in an irradiated population.

References

1. Wanebo CK, Johnson KG, Sato K, Thorslund TW: Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 279:667-71, 1968
2. McGregor DH, Land CE, Choi K, Tokuoka S, Liu PI, Wakabayashi T, Beebe GW: Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. *J Natl Cancer Inst* 59:799-811, 1977
3. Tokunaga M, Norman JE Jr, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I, Tsuji Y: Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-74. *J Natl Cancer Inst* 62:1347-59, 1979
4. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 112:243-73, 1987
5. Mackenzie I: Breast cancer following multiple fluoroscopies. *Br J Cancer* 19:1-8, 1965
6. Mettler FA, Jr, Hempelmann LH, Dutton AM, Pifer JW, Toyooka ET, Ames WR: Breast neoplasms in women treated with x rays for acute postpartum mastitis. A pilot study. *J Natl Cancer Inst* 43:803-11, 1969
7. Boice JD, Jr, Monson RR: Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 59:823-32, 1977
8. Hrubec Z, Boice JD Jr, Monson RR, Rosenstein M: Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: Second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 49:229-34, 1989
9. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL: Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321:1285-9, 1989
10. Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM, Visscher W, Harris BSH III, Boice JD Jr: Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays. *J Natl Cancer Inst* 81:1307-12, 1989
11. Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M, Cooper RA, Ames WR: Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy: Fourth survey in 20 years. *J Natl Cancer Inst* 55:519-30, 1975.
12. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321: 1281-4, 1989
13. Shore RE, Hildreth, NG, Woodward E, Dvoretzky P, Hempelmann LH, Pasternack BS: Breast cancer in women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 77:689-96, 1986
14. Kelsey JL, Hildreth NG: *Breast and Gynecologic Cancer Epidemiology*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1983
15. Kelsey JL, Berkowitz GS: Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 48:5615-23, 1988
16. Kelsey JL, Gammon MD: Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 12:228-40, 1990

17. Love SM, Gelman RS, Silen W: Fibrocystic "disease" of the breast: a non-disease. *N Engl J Med* 307:1010-4, 1982
18. Dupont WL, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146-51, 1985
19. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS: Atypical hyperplastic lesions of the female breast. *Cancer* 55:2698-708, 1985
20. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG: An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 55:231-73, 1975
21. Jensen HM, Rice JR, Wellings SR: Preneoplastic lesions in the breast. *Science* 191:295-7, 1976
22. Beebe GW, Usagawa M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
23. Milton RC, Shohoji T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
24. Roesch WC (ed): US-Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report (Vol 1). Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
25. Steer A, Moriyama IM, Shimizu K: The autopsy program and the Life Span Study, January 1951-December 1970. ABCC-JNIH Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki, Report 3. ABCC TR 16-73
26. Yamamoto T, Moriyama I, Asano M, Guralnick L: The autopsy program and the Life Span Study: January 1961-December 1975. RERF Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki, Report 4. RERF TR 18-78
27. Page DL, Vander Zwaag R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann, WH: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 61:1055-63, 1978
28. Black MM, Chabon AB: In situ carcinoma of the breast. In *Pathology Annual*. Ed by Sommers, SL. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969, pp 185-210
29. Page DL, Rogers LW: Histologic and cytologic criteria for atypical hyperplasia of ductal pattern in the human breast. *Human Pathology* 23:1095-7, 1992
30. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW: Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 64:1977-83, 1989
31. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA: *Epicure User's Guide*. Seattle, HiroSoft 1991
32. Senie RT, Rosen PP, Lesser ML, Snyder RE, Schottenfeld D, Duthie K: Epidemiology of breast carcinoma. II. Factors related to the predominance of left-sided disease. *Cancer* 46:1705-13, 1980
33. Urban JA, Papachristou D, Taylor J: Bilateral breast cancer. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 40:1968-73, 1977
34. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG: Life Span Study Report 11. Part 3. Noncancer mortality, 1950-85, based on the revised doses (DS86). RERF TR 2-91
35. Simpson HW, Candish W, Pauson AW, McArdle CS, Griffiths K, Small RG: Genesis of breast cancer is in the premenopause. *Lancet* ii:74-6, 1988

36. Russo J, Lee KT, Russo IH: Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treatment* 2:5-73, 1982
37. Russo J, Russo IH: Biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. *Lab Invest* 57:112-37, 1987
38. Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ: Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Invest* 62:244-78, 1990
39. Azzopardi JG: *Problems in Breast Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1979
40. Page DL, Anderson TJ, Rogers LW: Epithelial hyperplasia. In *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Ed by Page DL, Anderson TJ. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp 120-56
41. Page DL, Anderson TJ, Rogers LW: Carcinoma in situ (CIS). In *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Ed by Page DL, Anderson TJ. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp 157-92

Appendix A. Classification Criteria for Nonproliferative Lesions

Cyst. Includes macroscopical and microscopical cysts, which are round, epithelial-lined, empty lesions with or without eosinophilic fluids. These lesions usually have no obvious relation to the expected site of a duct or lobule and are usually at least 0.5 mm in diameter. Dilated ductules commonly observed in the outer part of the lobular units are excluded.

Acinar dilation. Includes the most minimal changes accepted as representing fibrocystic disease. Irregularly dilated acini or terminal ducts are usually joined to the ductal-lobular units, including most lesions usually called blunt-duct adenosis (called duct ectasia by Page et al,²⁷ but not here because of other, common uses of that term).

Fibroadenoma. Includes only tumors over 4 mm in diameter.

Apocrine change. Refers to a characteristic change in the epithelium to large, tall cells with abundant eosinophilic cytoplasm.

Papillary apocrine change. Apocrine cells project into a central space in groups at least 2 or 3 cells thick.

Periductal elastosis. Abnormal increase of the elastic fibers around the ducts.

Intraductal calcification. Epithelial-related intraductal calcification similar to that usually observed in proliferative epithelial lesions.

Focal fibrosis. Scarlike fibrotic lesions with atrophic ductal-lobular units.

Appendix B. Classification Criteria for Proliferative Lesions

Sclerosing adenosis. Involved lobular units are enlarged to at least twice their usual diameter. Component glands are more numerous, and, in addition, their overall lobular pattern is in disarray, with distortion of the individual glandular spaces. There is necessarily fibrotic alteration of the specialized connective tissue of the lobule.

Moderate and florid hyperplasia of the usual type, without atypia suggestive of carcinoma in situ. The proliferated epithelial cells occupy more than 70% of the distended duct, bridging the involved ducts. The component cells do not have the cytological appearance of lobular or apocrinelike lesions. This category is termed "epitheliosis" by Azzopardi³⁹ (pp 113–49, 192–239) and is compatible with the atypical lobular Type A-III lesions of Wellings et al.²⁰ Papillomas are included.

Atypical ductal hyperplasia of the ductal and lobular type. Severe epithelial hyperplasia of the ducts without all of the requisite features of ductal carcinoma in situ according to the criteria of Azzopardi.³⁹ Atypical lobular hyperplasia is regarded as a lesser example of lobular carcinoma in situ.^{40,41}

原爆被爆者の増殖性および非増殖性乳腺病変と
放射線量との関係：剖検乳腺組織の病理組織学的
検討結果

Proliferative and Nonproliferative Breast Disease in
Atomic-bomb Survivors: Results of a Histopathology
Review of Autopsy Breast Tissue

徳永正義 Charles E Land 青木陽一郎 山本 務 浅野正英 佐藤栄一
徳岡昭治 坂元吾偉 David L Page

放影研業績報告書シリーズ

RERF Technical Report Series

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

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

業績報告書シリーズ

原爆被爆者の増殖性および非増殖性乳腺病変と放射線量との関係：剖検乳腺組織の病理組織学的検討結果[§]

Proliferative and Nonproliferative Breast Disease in Atomic-bomb Survivors: Results of a Histopathology Review of Autopsy Breast Tissue

徳永正義^a Charles E Land^b 青木陽一郎^{c,d} 山本 務^{e,f} 浅野正英^{e,g}
佐藤栄一^h 徳岡昭治^{c,i} 坂元吾偉^j David L Page^k

要 約

広島・長崎の原爆被爆者およびその他の被曝集団の追跡調査によって、女性の乳癌リスクと放射線量との関係は立証されている。この関係は、20歳以前に被曝した女性に特に強く、40歳以後に被曝した女性でははるかに弱いようである。本調査では、放影研の寿命調査集団における高線量および低線量被曝者の剖検例の乳腺組織標本を精査し、非増殖性および増殖性乳腺病変が放射線量と関係があるか否かについて検討した。

その結果、増殖性病変全般、特に異型過形成は放射線量と関係があり、そのリスクは被曝時年齢40-49歳の女性で最も高いことが示唆された。この所見は、放射線誘発乳癌の年齢依存性と関連しているという仮説が考えられる。すなわち、この年齢で放射線被曝により誘発された初期変化に基づく潜在癌は、ホルモンによる促進効果をうけることがほとんどなく、明瞭な癌に進行することはまれなのではないかということである。

緒 言

電離放射線被曝による女性の乳癌誘発の感受性については、日本人原爆被爆者¹⁻⁴ 肺結核⁵⁻⁹ 脊柱側湾症¹⁰ の治療中にX線照射を幾度も受けたために累積的にかなりの線量に

[§]本業績報告書は研究計画書RP 21-81に基づく。本報告の英語版は別に発行する。承認 1992年6月1日。印刷 1993年12月。

^a放影研病理疫学部来所研究員および鹿児島市立病院病理研究検査室 ^b放影研疫学部来所研究員および米国癌研究所放射線疫学部 ^c元広島大学医学部第二病理学教室 ^d広島県地区衛生組織連合会健康クリニック ^e元放影研病理部 ^f広島県医師会腫瘍組織登録室 ^g国立医療センター病理部 ^h鹿児島大学医学部第二病理学教室 ⁱ放影研顧問研究員 ^j癌研究会癌研究所病理部 ^k米国 Vanderbilt 大学医学部病理学教室

被曝した患者および良性疾患¹¹⁻¹³のためX線治療を受けた女性の調査により十分立証されている。女性の乳腺に関しては、癌のリスクと放射線量の関係、また被曝時年齢、リスク観察時年齢、被曝後経過時間、リスクの基準線レベルのような要因による関係について広く検討されており、おそらく他のどの臓器よりも精細に検索されているだろう。

乳癌の多くのリスク要因も疫学的に比較的良好に特徴が究明されている。¹⁴⁻¹⁶既に片方の乳腺で癌を経験している女性では、他方の乳腺も癌になるリスクが高い。一親等の家族内に1人以上の乳癌患者がいる女性は、様々な乳腺の良性疾患がある女性同様に他の女性に比べて2倍のリスクがある。生殖歴もリスクと強い関係を持つ。特に30歳を過ぎて初めて満期妊娠を経験した人は、20歳前に初めて満期妊娠した人に比べて3倍のリスクがある。早い初潮年齢と遅い閉経年齢は両方ともリスク増加に幾分か関係している。

嚢胞性乳腺病変と上皮過形成は女性に非常によく見られる所見であり、累積率は臨床的には50%、病理学的には90%にまで達している。¹⁷癌以外の病変と乳癌のリスクとの関係を調べる方法は二つある。一つは、癌以外の様々な乳腺病変の診断後、追跡調査し、乳癌のリスクについて調べる方法。例えば、Dupont, Page¹⁸とPageら¹⁹は乳腺の生検を受けた3,300人の女性について過去にさかのぼった追跡調査およびその後の追跡調査を行った。それらの女性の内、1,925人は増殖性乳腺病変のために生検を受けた。平均17年間行ったこれらの追跡調査は、良性の乳腺疾患のために生検を受けたほとんどの女性には二次的に起こる乳癌のリスクは増加していないが、増殖性乳腺病変の女性のリスクはほぼ2倍まで増加することを示した。更に、異型過形成の存在と乳癌リスクの関連性は増殖性乳腺病変のない女性よりも5倍高い。

もう一つの方法は、乳癌およびそれ以外の症例から剖検または外科手術で入手した乳腺組織の癌以外の病変の頻度とその特徴を調べることである。多くの共同研究がまとめられ、最も完全に近いものがWellingsら²⁰とJensenら²¹によって発表された。

放射線影響研究所(放影研)とその前身である原爆傷害調査委員会(ABCC)は、以前行われた発生調査では乳癌が発見されなかった多くの女性対象者を含む大量の剖検試料を保有している。¹⁻⁴これらの対象者の中には原爆でかなりの放射線量を受けた者もいる。本研究では、放射線被曝に伴って増加する乳癌リスクの既知のパターンに相当するものが増殖性病変で見られるかどうかを決定するために、剖検から得た高線量および低線量の対象者の乳腺組織標本を精査した。

材料と方法

対象者の選択

女性の剖検対象者は、放影研のほとんどの研究の基礎となっている疫学的コホートである

寿命調査(LSS)²² 標本から選択された。この標本は、1945年の原爆投下時に広島、長崎にいた人で、1950年の国勢調査で1950年10月1日に広島市および長崎市の居住者として数えられた約95,000人と26,000人の非被爆者で構成されている。LSSコホートの被爆者群は被爆時の位置、建造物および地形による遮蔽に基づく個々の推定放射線量により特徴づけられている。本調査の対象者を選択する際に、使用されていた線量推定システムはT65Dシステム²³であったが、その後DS86²⁴と呼ばれる他のシステムに代わった。二つのシステムによる個々の線量は幾分異なるが、両者には高い相関関係がある。つまり、T65Dシステムにより選択された高線量および低線量対象者はDS86システムでも高線量、低線量対象者であった。ただ一つの例外は、T65Dシステムを使って放射線量を計算された対象者の中には、DS86システムで計算された推定線量を持っていない者がいることである。これらの対象者のほとんどはDS86で計算するには不明瞭で複雑すぎる遮蔽歴を持っている。

表1はLSS被爆対象者群の女性剖検対象者の分布を市および推定T65Dカーマ別に示している(カーマは放射線量に対する放射線被曝の測定単位である。T65Dシステムの乳腺組織線量はカーマの約80%であり、DS86組織線量はT65Dの値に近い傾向がある)。当初、本調査のために対象者は放影研の被剖検者から選択された。²⁵ 被剖検者は全員ではないが、主にLSSの対象者で構成されており、組織は放影研や広島大学、長崎大学の医学部をはじめ幾つかの本調査参加機関で保管されている。特に長崎について言えるのだが、不運なことに放射線の主要な影響として乳癌リスクの増加が現れる前は、乳腺組織はすべての剖検で常に保存されていたわけではなかった。故に、調査は広島の剖検対象者に限られたが、そのすべてが使用可能なわけではなかった。最初の選択では、T65Dカーマで1Gy以上被曝し、以前に乳癌と診断されておらず、1960年以降に剖検されたLSS対象者の内、広島の女性全員の127人が選ばれた。低線量の比較群は以下のように構築された。高線量被曝者1人に対して0.2Gyカーマ以下に被曝した人から被爆時年齢10歳区分、死亡年齢(±2年)が一致する者2人以上、計292人の低線量被曝者を選んだ。選択は放影研の原簿記録課により行われ、対象者の選択の基礎になった個人情報、全対象者の病理学的評価が完了するまで病理学者には知らされなかった。

表1. 市、T65Dカーマ別のLSS対象者である被曝女性剖検例の分布

市	線量区分 T65Dカーマ (Gy)				不明	計
	0	0.01-0.49	0.50-0.99	≥1.0		
広島	694	890	127	151	32	1894
長崎	124	303	33	65	11	536
計	818	1193	160	216	43	2430

注: LSS = 寿命調査。T65D = 暫定的1965年線量システム

表1の剖検2,430例は、LSS被爆対象者群の内、T65Dの推定カーマを有する女性の約5.5%を占める。割合は0カーマの4.4%から0.5Gy以上の6.5%まで被曝レベルによって変わり、剖検調達率の差異を反映している。この変動の理由については山本ら²⁶が検討しているが、変動は成人健康調査の一環として2年に1度行われる臨床検査に参加するように要請される副集団の対象者と放影研との緊密な連絡と対応しているようである。この副集団の比重はかなり高線量被曝者に傾いている。乳癌ではない対象者の増殖性または非増殖性の乳腺病変発生率と剖検調達効率に関連があると推測する根拠はないようである。

選択の過程は表2に要約した。保存乳腺組織がないため高線量の29人と低線量の59人が除外され、合計98人の高線量者と233人の低線量者が残った。両方の乳房の組織が使用可能な女性は高線量者で79人、低線量者で190人であり、残りの対象者にとっては片方の組織のみが存在する。このように当初、高線量対象者の乳腺177例と低線量対象者の乳腺423例が調査に使用可能であった。高線量対象者3人と低線量者8人の片方または両方の乳腺組織では著明な自己融解のためか、脂肪組織、あるいは乳腺組織がないために何ら情報を得ることができなかった。病理学的検討で、調査から落とした高線量対象者1人と低線量対象者2人の乳腺組織に乳腺以外の部位から転移した癌が発見された。残りのデータは高線量対象者95人から検査された乳腺171例と低線量対象者228人からの乳腺409例に関するものである。DS86の推定乳腺組織線量は、低線量対象者225人(乳腺405例が検査された)と高線量対象者88人(乳腺160例が検査された)についてのみ得られているので、T65D線量システムの代わりにDS86を用いたことで線量反応の解析に使用できる数は更に減少した。

表2最終欄の検査された乳腺と対象者数の被爆時年齢および線量別の分布を表3で示した。DS86乳腺組織線量相当量は低線量群では0Svから0.12Svまで、高線量群では0.5Svから7.8Svまでである。被爆時年齢は2歳から69歳までの範囲である。

表2. 組織により表された様々な選択段階における対象者数と乳腺数

選択段階	高線量群		低線量群		計	
	対象者	乳腺	対象者	乳腺	対象者	乳腺
第1回目の選択	127		292		419	
調査可能例	98	177	233	423	331	600
組織学的に使用可能な例	96	173	230	413	326	586
転移癌の除去後の例	95	171	228	409	323	580
DS86推定線量を有する例	88	160	225	405	313	565

注: DS86 = 1986年推定線量システム

表3. 選択された剖検対象者と検索された乳腺の被爆時年齢および線量別分布

被爆時年齢	検索乳腺数		計
	高線量	低線量	
<40	30 (17)	105 (57)	135 (74)
40-49	49 (27)	118 (69)	167 (96)
≥50	81 (44)	182 (99)	263 (143)

注: 対象者数は括弧内に示す。

病理学的検討

すべての組織材料は肉眼検査を行い、厚さ3mmの連続切片に切り、通常の組織学的手順に沿って処理した。パラフィンブロック数は各症例につき2から34の間で、平均は10.4個であった。合計3,873枚のスライドが作成され、すべてのスライドはある種の増殖性および非増殖性病変を特定するために2人の病理学者(MTとYA)により別々に検討された。Pageら²⁷の基準(付録A)に従って非増殖性病変はサブタイプ(嚢胞、腺房拡張、硬化性腺症、線維腺種、アポクリン化生、乳頭状アポクリン化生、管周囲弾力線維症、乳管内石灰化、線維症)に分類された。

検討の第二段階では、BlackとChabon²⁸の基準に従って増殖性病変があるかどうかを見るためMTがスライドを調べた。それから別の病理学者ら(ES, ST, TY, MA, GS)に過形成の診断を確認するか否定するかを問うた。

最後に、BlackとChabonシステムによって過形成であると診断され、上皮内癌の特性を備えたものを含めたより進行した過形成病変レベル2以上であると認められたスライドは、もう一度MTとDLPによって検討され確認後に、PageとRogers^{18,19,29}(付録B)の基準により、通常タイプの軽度の過形成、通常タイプの中程度および開花期過形成(図1, 2)、小葉および乳管型の異型過形成(図3, 4)に分類された。「増殖性病変(not otherwise specified, NOS)」として硬化性腺症を合併した後者の二つについては、生検に基づく診断の結果北米女性における乳癌のリスクの増加に関係があることがDupontとPageによって発見されているが、前者の分類にはそういった関係は報告されていない。^{18,30}

統計解析

調査は逆及的コホート調査として計画された。調査には調査可能な高線量剖検対象者のすべてを含め、有益な放射線量別の比較をするために被爆時年齢と死亡時年齢が一致するように十分な数の低線量対象者を選んだ。推定値は疫学データ解析用プログラムのEPICUREパッケージ中のGMBOプログラム(general models for binomial outcomes)³¹を用いて得られた。

解析では、特定の病理学的所見の有無は確率 p の Bernoulli 変数とに対応する。 p は放射線量 D (Sv に相当する DS86 乳癌組織線量) と種々の共変数に依存し、ここでは一般的な多変量 Z により代表される。特に、 p はオッズの観点から以下のようにモデル化された。

$$p / (1 - p) = \exp(\alpha'Z) (1 + \delta D) \quad (1)$$

ここでは α はパラメータのベクターで Z の座標と一致しており、 δ は 1Sv 当たりの過剰相対オッズである。リスクは D の一次関数としてモデル化された。この関係は乳癌発生率調査で観察されている。重要なパラメータはもちろん一次線量反応係数 δ であり、 α により代表されるパラメータの機能は年齢、ブロック数、乳側などの他の変数との交絡について線量反応解析を調整するためのものである。並行して、T65D 乳腺組織線量を使用し、線形線量反応に対して指数関数的線量反応のモデルによる解析も行ったが、顕著な差は見られなかった。この解析の結果は報告しない。

主解析には剖検症例数よりはむしろ乳腺数を標本数として使用した。結果の変数については同一症例の二つの乳腺の相関関係は無視した。つまり、同一の女性から二つの乳腺を検査して得た情報は、一つの乳腺だけを検査して得た情報の 2 倍に達したと想定した。最悪の場合、乳腺間に完べきな相関関係を想定し、本調査が対象にした片側のみの乳腺の割合を考えれば、修正により推定ログオッズ比の標準誤差は約 30% ほど増加する。しかし、完べきな相関関係はあり得ないので、相関関係を無視しても重要な結果は生じないと思える。例えば、

表 4. 対象者と検索された乳腺の死亡時年齢と線量別分布

死亡時年齢	検索乳腺数		計
	高線量	低線量	
21-30	0 (0)	4 (2)	4 (2)
31-35	2 (1)	6 (3)	8 (4)
36-40	2 (1)	10 (5)	12 (6)
41-45	4 (2)	11 (6)	15 (8)
46-50	6 (3)	18 (10)	24 (13)
51-55	4 (3)	19 (10)	23 (13)
56-60	7 (4)	13 (10)	20 (14)
61-65	12 (7)	34 (21)	46 (28)
66-70	30 (16)	71 (39)	101 (55)
71-75	24 (13)	67 (37)	91 (50)
76-80	35 (20)	78 (41)	113 (61)
≥81	34 (18)	74 (41)	108 (59)

注: 対象者数は括弧内に示す。

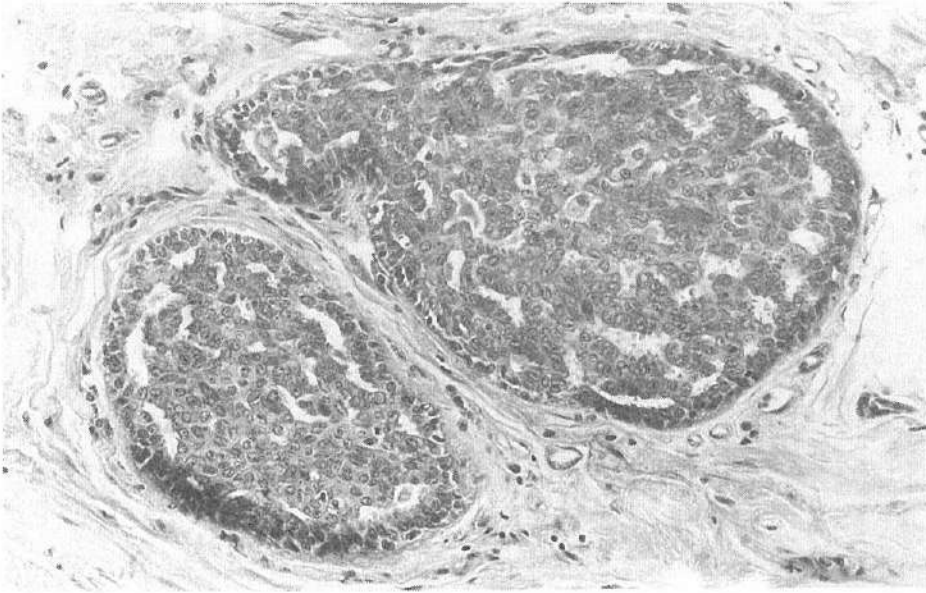


図1. 異形性のない通常型の開花期過形成。細胞間のスリット状管腔形成と上皮細胞および筋上皮細胞の核形態の軽度の多彩性が目立つ(×200)。

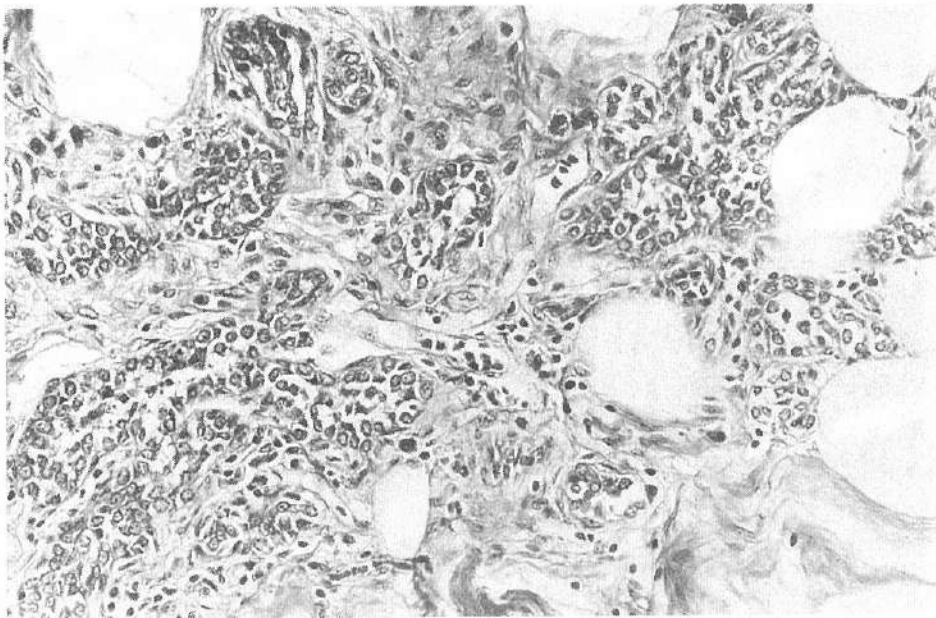


図2. 異形性のない軽度の過形成。腺房内の細胞数はわずかに増加(×200)。

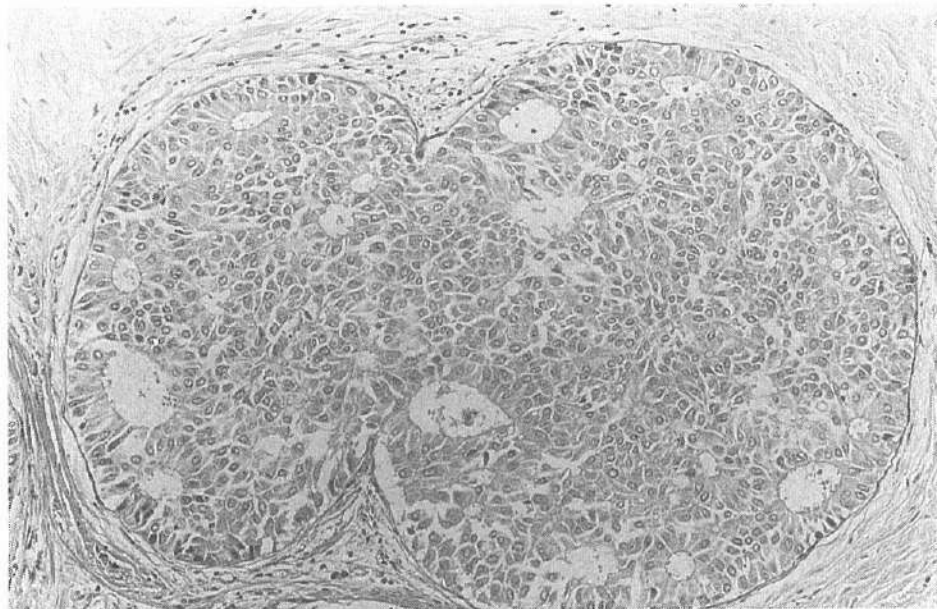


図3. 異型性管内過形成。非コメド型の非浸潤性乳管癌の特徴によく似ている(×150)。

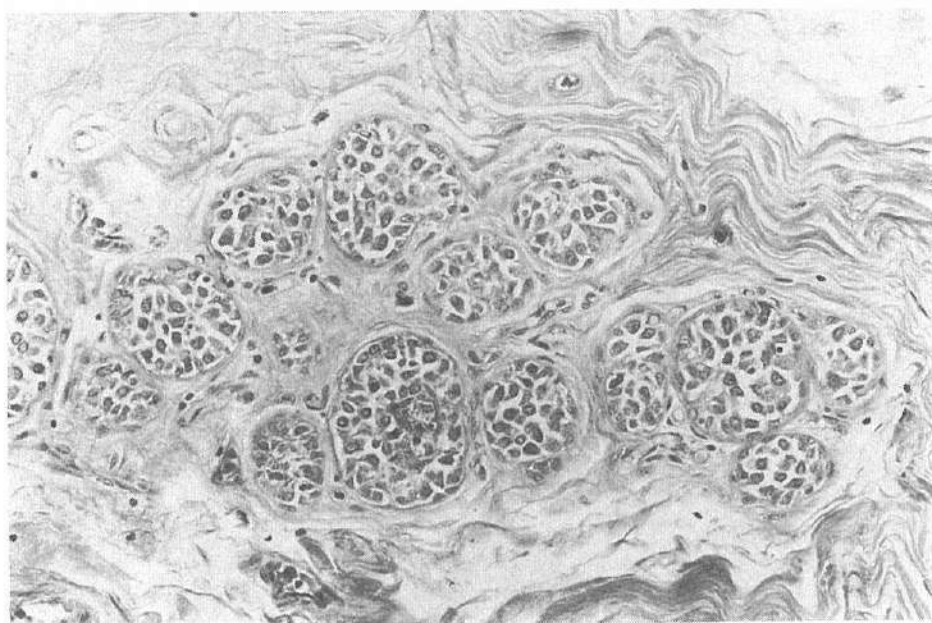


図4. 異型性小葉内過形成。非浸潤性小葉癌の特徴によく似ている(×200)。

乳房切除時に乳癌症例の対側乳腺の生検で二次乳癌を発見する可能性は8%から15%と推定されている。^{32,33} これは大きなリスクであるが、たとえこれがこの調査から得られた結果だとしても、乳癌のオッズ比(OR)の標準誤差の補正は無視できるであろう。

剖検対象者数を標本とした補足的な解析も行った。ここでは、確定的な所見は、検査を受けた対象者の少なくとも一方の乳腺に特定の病変が存在することであると定義し、検査乳腺数を調整因子として解析に含めた。この解析はある種の病変が対象者の両乳房間に認められる場合、双方の間にあり得る高い相関関係を最小限にとどめるために行った。したがって、対象者に基づくあまり感度の良くない解析で同じく正の関係が示されなければ、乳腺に基づいたより敏感な解析が示す正の関係には疑問を持ってよいと思われる。

提示した解析は中性子の生物学的効果比を10と仮定し、DS86相当線量を用いて行った。線量当量が4Svを超えた場合、すべて4Svとした解析も行った。その結果は実質的にここで述べた結果と同様のものであった。

結 果

非増殖性病変の有病率は死亡時年齢が上がるにつれ、そして(当然ながら)検討できるパラフィンブロックが多いほど増加することが分かった。左右の乳腺間では一貫して変化が見られなかったが、対側乳腺を検索しなかった乳腺組織では有意な変化が見られた。増殖性病変の有病率はパラフィンブロック数とともに有意に増加し、年齢が上がるにつれて有意に減少した。乳腺がどちら側のものであっても、左右が判明していなくても変化はなかった。したがって、死亡時年齢、パラフィンブロック数、乳腺の側面を共変数として非増殖性病変の線量反応解析で使用し、年齢とブロック数を増殖性病変の解析で使用した。しかし、対象者に基づく補足的解析では対象者ごとに死亡時年齢、検索乳腺数により層状化した。剖検の暦年または原爆被爆から剖検までの期間についてわずかに統計的に有意な傾向(p は.05よりわずかに大)が得られた。傾向は非増殖性病変に関して負であり、増殖性病変(NOS)に関しては正であった。年齢とブロック数を二次関数としてあてはめても、あるいはカテゴリカル変数で解析しても、ほとんど差はなかった。ここに報告する結果は非増殖性病変に関する次のモデルに対応するものである。

$$p/(1-p) = \exp(\alpha_A + \beta_B + \gamma_S + \xi Y)(1 + \delta D) \quad (2)$$

α_A , β_B と γ_S は、 A , B , S で示される未知のパラメータであり、 A は死亡時年齢 (<30, 30-34, 35-39, ..., 75-79, ≥ 80) の区間、 B はパラフィンブロック数(記録なし, 1-3, 4-6, 7-18)、 S は乳腺の位置(右, 左, 不明)を示す。剖検年(Y)と放射線量(D)は未知のパラメータ ξ と δ をそれぞれ有する連続した変数として取り扱った。増殖性病変のモデルは γ_S を

含んでいないことを除けば同じである(非増殖性病変に使用されたモデルと同じモデルを用いた解析が並行して行われ、期待通り結果には差がなかった)。

表5aに示したように、多くの非増殖性病変が見つかり、多くの乳腺には数種の病変が存在した。高線量乳腺の81%と低線量乳腺の74%が何らかの非増殖性病変を複数持っており、放射線量との関係が統計的に示唆された(両側検定 $p = .066$, 1SvでOR = 1.25, 90%信頼限界1.01と1.67, 補足解析では $p = .32$, OR = 1.21)。特定の種類の病変のうち、高線量乳腺で56%, 低線量乳腺で46%発見された腺房拡張のみ、線量の増加とともに増加することが示唆された(信頼限界1.01と1.49で1Svでは $p = .065$, OR = 1.20, 補足解析では $p = .071$, OR = 1.33)。重度の症状を伴わない軽度の過形成は線量と関連しない(表5b)。

表5a. 非増殖性病変と増殖性病変に関する線量反応解析。全被爆時年齢、乳腺数に基づく

診断	陽性の乳腺数		1 Svでの推定オッズ比(OR) (90%信頼限界)			両側検定 p 値
	高線量	低線量	オッズ比	下限	上限	
非増殖性病変	130	300	1.252	1.01	1.67	.066
嚢胞	22	50	1.001	NC	1.25	.84
腺房拡張	90	187	1.198	1.01	1.49	.065
線維腺腫	3	5	1.137	NC	3.48	.81
アポクリン化生	44	95	1.041	0.89	1.29	.72
乳頭状アポクリン化生	18	20	1.456	0.98	2.38	.13
管周囲弾力線維症	52	98	1.134	0.96	1.42	.24
乳管内石灰化	8	16	1.048	NC	1.71	.84
線維症	54	119	1.051	0.91	1.31	.65
軽度の過形成	40	82	1.160	0.96	1.48	.22
増殖性病変(NOS)	25	43	1.289	1.01	1.78	.070
硬化性腺症	4	9	1.123	NC	2.08	.61
中程度および開花期 過形成	14	29	1.079	0.90	1.51	.60
異型過形成	10	12	1.622	1.07	2.92	.040
過形成(軽度を含む)	64	123	1.325	1.08	1.68	.011

注: NC = 信頼限界は計算できなかった。NOS = 詳細不明

表 5b. 非増殖性病変と増殖性病変に関する選別線量反応解析。全被曝時年齢, 対象者数に基づく

診 断	陽性の対象者数		1Svでの推定オッズ比 (OR) (90%信頼限界)			両側検定 p 値
	高線量	低線量	オッズ比	下限	上限	
非増殖性病変	76	183	1.210	0.92	1.92	.32
腺房拡張	58	124	1.331	1.02	1.90	.071
軽度の過形成	29	65	1.017	NC	1.36	.91
増殖性病変 (NOS)	20	35	1.353	1.01	2.06	.088
硬化性腺症	4	8	1.123	NC	2.08	.61
中程度および開花期過形成	14	25	1.159	0.91	1.79	.42
異型過形成	8	11	1.568	0.98	3.21	.13
過形成 (軽度を含む)	44	89	1.332	1.04	1.85	.051

注: 信頼限界は計算できなかった。NOS = 詳細不明

増殖性病変 (NOS) は高線量乳腺では幾分増加し (16% 対 11%), 線量反応 ($p = .070$, 90% 信頼限界 1.01 と 1.78 で $OR = 1.29$, 補足解析 $p = .088$, $OR = 1.35$) があることを統計的に示唆している。しかし, そのグループ内では, 硬化性腺症 ($p = .61$, $OR = 1.12$) や中程度および開花期過形成 ($p = .60$, $OR = 1.08$) では何ら関係は見られなかった。異型過形成は比較的まれであったが, 線量と有意な関係を持っていた ($p = .040$, 1Sv で $OR = 1.62$, 90% 信頼限界 1.07 と 2.92, 補足解析では $p = .13$, $OR = 1.57$)。軽度の症状を含む通常の過形成は高線量レベルで有意に増加していた (信頼限界 1.08 と 1.68 で $p = .011$, $OR = 1.33$, 補足解析 $p = .051$, $OR = 1.33$) (表 5a および 5b)。

非増殖性病変および様々なタイプの増殖性病変 (表 6a) の推定線量反応係数の被曝時年齢別に観察された変動は興味深い。非増殖性病変では, 被曝時年齢増加に伴い線量反応に統計的に有意な (両側検定 $p = .029$) 増加が見られた。被曝時年齢 40-49 歳と 50 歳以上の場合の係数の大きさは同程度で, 有意性は示唆的なレベルまであがったが, 若年被曝者については推定線量関連に過剰はなかった。非増殖性病変の症例のほとんどで見られる腺房拡張の値はパターンが幾分か似ており, 被曝時年齢 40-49 歳では有意な過剰があるが, 50 歳以後では被曝と関連した過剰はない。増殖性病変 (NOS) の軽度の症状を含む一般的な過形成, および特に異型過形成の発生率は, 被曝時年齢が 40-49 歳の女性でのみ高線量で有意に上昇する。ただし異型過形成の所見は高線量乳腺 4 例 (女性 4 人) のみに基づき, 低線量乳腺は見られなかった。被曝時年齢 40-49 歳のコホートの OR は中程度と開花期過形成では上昇するが, 有意ではない。しかし, これらの結果のいずれにおいても, 三つの被曝時年齢の

コホートでは線量反応レベルに基づく統計的に有意な違いはなかった。乳腺ではなく対象者に基づく補足解析(表bとして示してある)は非増殖性病変についての前述の所見を強く反映していないことを除けば、表6aとおおむね同じである。増殖性病変の解析は対象者に基づいた場合も、同じような推定値をもたらし、*p*値に関してはほとんど同程度の強度である。

考 察

女性の乳癌と放射線線量との疫学的関係は既に確立されており、特にLSS標本に基づく調査の中で最も確実性の高いものの一つである。⁴ 剖検で得られた乳腺組織を使った本調査では、非増殖性および増殖性病変の有病率の増加と線量との関係が前述よりはるかに弱い

表6a. 非増殖性病変と増殖性病変に関する線量反応解析。被爆時年齢別、乳腺数に基づく

診 断	被爆時年齢	陽性の乳腺数		1Svでの推定オッズ比 (OR) (90%信頼限界)			両側検定 <i>p</i> 値
		高線量	低線量	オッズ比	下限	上限	
非増殖性病変	0-39	24	82	0.850	NC	1.46	.52
	40-49	39	85	1.384	1.01	2.41	.079
	≥50	67	133	1.346	0.96	2.15	.15
腺房拡張	0-39	15	56	0.955	0.86	1.30	.74
	40-49	31	42	1.532	1.09	2.52	.026
	≥50	44	89	1.231	0.95	1.71	.23
軽度過形成	0-39	9	28	1.029	NC	1.62	.90
	40-49	10	21	1.180	0.92	1.72	.33
	≥50	21	33	1.254	0.89	1.87	.31
増殖性病変 (NOS)	0-39	6	17	1.095	0.90	1.68	.57
	40-49	12	11	2.058	1.20	3.79	.0087
	≥50	7	15	1.082	NC	1.98	.80
中程度および開 花期過形成	0-39	4	9	0.850	NC	1.31	.31
	40-49	7	11	1.436	0.96	2.56	.14
	≥50	3	9	0.885	NC	1.85	.74
異型過形成	0-39	2	7	1.316	0.93	2.66	.24
	40-49	4	0	4.524	1.39	15.3	.015
	≥50	4	5	1.690	NC	5.52	.34
過形成(軽度を 含む)	0-39	15	44	1.116	NC	1.64	.48
	40-49	21	32	1.640	1.15	2.54	.0086
	≥50	28	47	1.284	0.92	1.90	.23

注: NC = 信頼限界は計算できなかった。NOS = 詳細不明

表 6b. 非増殖性病変と増殖性病変に関する線量反応解析。被曝時年齢別, 対象者数に基づく

診 断	被曝時年齢	陽性の乳腺数		1Svでの推定オッズ比 (OR) (90%信頼限界)			両側検定 p 値
		高線量	低線量	オッズ比	下限	上限	
非増殖性病変	0-39	15	49	0.850	NC	1.64	.22
	40-49	23	53	1.268	0.91	2.73	.36
	≥50	38	78	1.316	0.87	2.76	.37
腺房拡張	0-39	11	35	1.277	0.87	2.96	.43
	40-49	19	29	1.497	0.96	2.15	.15
	≥50	28	60	1.271	0.89	2.09	.23
軽度過形成	0-39	7	23	0.882	NC	1.56	.63
	40-49	7	17	1.011	NC	1.52	.95
	≥50	15	25	1.192	NC	2.07	.38
増殖性病変 (NOS)	0-39	5	13	1.071	0.86	2.13	.78
	40-49	9	10	1.756	1.07	3.49	.047
	≥50	6	12	1.263	NC	2.65	.52
中程度および開 花期過形成	0-39	4	8	0.850	NC	1.37	.29
	40-49	7	10	1.529	0.98	3.05	.12
	≥50	3	7	1.026	NC	NC	.96
異型過形成	0-39	1	7	1.074	0.87	2.28	.45
	40-49	3	0	2.935	1.01	10.9	.095
	≥50	4	4	2.743	0.94	10.9	.13
過形成(軽度を 含む)	0-39	9	30	1.038	0.87	1.74	.85
	40-49	16	24	1.787	1.13	3.33	.021
	≥50	19	35	1.281	NC	2.18	.36

注: 信頼限界は計算されなかった。NOS = 詳細不明

似かよった関係であるかもしれない。しかし過剰癌が主に40歳以下で被曝した女性に限られるのに対し、非増殖性および特に増殖性病変について調べた本調査では、線量反応は被曝時年齢40-49歳の女性に最も強いことが分かった。

我々の所見は、放射線被曝が非増殖性乳腺病変の罹患率の増加に関係しているかもしれないことを示唆している。しかし、乳腺ではなく対象者に基づいた補足的解析が示したこの関係は弱いものであった。このような病変と癌または増殖性病変との間に関係があることは知られていないので、この境界域の所見は、まだ比較的規模は小さいが次第に論議の的になりつつある放射線を非新生物疾患と結び付ける知見に追加されるに過ぎないであろう。³⁴

我々のもう一つの所見である放射線と増殖性病変の関係、特に放射線と異型過形成の関係は、もっとしっかり確立された放射線量と癌リスクの関係に関連しているかもしれないので、興味深い。他の証拠からも見られるように^{18,19} 上皮過形成の様々なレベルが乳癌発生の段階を示すとすれば、放射線誘発症例も同じように始まると思われる。我々のデータからは50代になっても前癌性病変のリスクは放射線照射により増加することがあり得るように見える。しかし、その年齢で誘発された病変は、閉経と関連したホルモン活動の低下のために乳癌になりにくい。つまり、若年時の被曝によって誘発された病変よりもホルモンに促進される機会が少ないのかもしれない。

Simpson ら³⁵ は、腫瘍の動態、分化、予後および癌の疫学を年齢と関連させて考え、すべて、またはほとんどの臨床的乳癌は閉経以前に発生しているという仮説を立てた。この仮説を支持し、彼らは診断時の年齢が高くなるにつれて腫瘍成長率が低い傾向にあること、生存時間が長い傾向にあること(期待生存寿命について調整した)、腫瘍分化が高くなる傾向にあること、また被曝年齢が高くなるにつれて放射線が誘発する乳癌の相対リスクが大きく減少するという点を観察した。徳永ら⁴ は、後者の所見は、様々な年齢で放射線被曝によって引き起こされた癌が被曝後にホルモン刺激を受ける相対的な時間の長さに起因することを提起した。現在得ている結果によれば、被曝時年齢が40-49歳のコホートについては一見つつまの合わないことがある。というのは、他の集団では、この年齢層での乳癌リスクの増加を示しているが、癌発生率と死亡率データには放射線に関連した過剰乳癌が見られていない。このことは、被曝時年齢が40-49歳のコホートで観察された放射線に関連した増殖性病変の過剰は、もしそれが事実であれば、病変発生直後あるいは初期により多くのホルモン刺激を受けていたか、あるいは初期段階の変化を受けていれば癌になったかもしれないが、これらの女性は被曝後数年のうちに閉経およびそれに関連したホルモンの変化があったためにホルモン刺激を受けなかったという推論によって説明できる。

Russo ら³⁶⁻³⁸ は性ホルモンの促進的な役割を認めながらも、被曝時の乳腺細胞の分化度を強調している。一連の実験的な調査で、若いバージン Sprague-Dawley ラットの7, 12 dimethylbenzanthracene 被曝後の乳癌誘発レベルは非常に高いが、被曝年齢が高くなるにつれ減少することを観察した。経産動物を照射した場合、癌発生は少なかったが、被曝年齢とともに同様に減少した。しかし、良性腫瘍の頻度は若いときに被曝した場合は低く、被曝年齢とともに増加する。Russo らは完了した妊娠と授乳は顕著な分化につながり、受胎しなくても発情周期ごとに細胞分離化が増大し、継続する過程があると述べた。このように未分化細胞と分化細胞の混在は年齢と生殖歴とともに変化し、分化の進んでいない細胞は発癌しやすいが、分化の進んでいる細胞は良性の病変を生じる傾向があるという仮説が立てられた。

原爆被爆者の場合、二つの過程が関与している可能性が考えられる。つまり観察されたパターンは、年齢の増加とともに未分化の目標細胞数の減少と被爆後のホルモン促進の機会の減少のいずれをも反映している。

ちなみに、より重度な形態を伴わない軽度の過形成の有病率は、放射線量に関連しているとしても、その関連性は弱いものであったが、統計的に線量と最も強い関連を示したものは全年齢および被爆時年齢40-49歳について、あらゆる形態の過形成を一緒にしたものであった。おそらくこれは、単に正の症例が多いことといくつかの弱い正の結果を一緒にすれば、強い関連性を示すよく知られた統計的傾向を反映していると思われる。もし日本女性において軽度の過形成は乳癌の前兆であるということが示されれば、この所見はより興味深いものとなるであろう。

増殖性病変と放射線量に関する所見は興味深く、新しい試料を使って調査を繰り返し、また拡大して行うことが望ましい。残念ながら、我々は対象者が選択された1983年に使用可能であった全試料をほとんど利用した。またLSS対象者の剖検率は著しく減少し、その結果、1979年には放影研は剖検検体を入手することをやめてしまった。広島県と長崎市の組織登録により病理学的試料の入手は可能であるが、もう一度、被曝群における癌以外の症例から乳腺組織を保存収集することは全く不可能である。

参考文献

1. Wanebo CK, Johnson KG, Sato K, Thorslund TW: Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 279:667-71, 1968
2. McGregor DH, Land CE, Choi K, Tokuoka S, Liu PI, Wakabayashi T, Beebe GW: Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. *J Natl Cancer Inst* 59:799-811, 1977
3. Tokunaga M, Norman JE Jr, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I, Tsuji Y: Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-74. *J Natl Cancer Inst* 62:1347-59, 1979
4. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 112:243-73, 1987
5. Mackenzie I: Breast cancer following multiple fluoroscopies. *Br J Cancer* 19:1-8, 1965
6. Mettler FA Jr, Hempelmann LH, Dutton AM, Pifer JW, Toyooka ET, Ames WR: Breast neoplasms in women treated with x rays for acute postpartum mastitis. A pilot study. *J Natl Cancer Inst* 43:803-11, 1969
7. Boice JD Jr, Monson RR: Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 59:823-32, 1977

8. Hrubec Z, Boice JD Jr, Monson RR, Rosenstein M: Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: Second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 49:229 – 34, 1989
9. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL: Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321:1285 – 9, 1989
10. Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM, Visscher W, Harris BSH III, Boice JD Jr: Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays. *J Natl Cancer Inst* 81:1307 – 12, 1989
11. Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M, Cooper RA, Ames WR: Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy: Fourth survey in 20 years. *J Natl Cancer Inst* 55:519 – 30, 1975
12. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321: 1281 – 4, 1989
13. Shore RE, Hildreth NG, Woodward E, Dvoretzky P, Hempelmann LH, Pasternack BS: Breast cancer in women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 77:689 – 96, 1986
14. Kelsey JL, Hildreth NG: *Breast and Gynecologic Cancer Epidemiology*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1983
15. Kelsey JL, Berkowitz GS: Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 48:5615 – 23, 1988
16. Kelsey JL, Gammon MD: Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 12:228 – 40, 1990
17. Love SM, Gelman RS, Silen W: Fibrocystic “disease” of the breast: a non-disease. *N Engl J Med* 307:1010 – 4, 1982
18. Dupont WL, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146 – 51, 1985
19. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS: Atypical hyperplastic lesions of the female breast. *Cancer* 55:2698 – 708, 1985
20. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG: An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 55:231 – 73, 1975
21. Jensen HM, Rice JR, Wellings SR: Preneoplastic lesions in the breast. *Science* 191:295 – 7, 1976
22. Beebe GW, Usagawa M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
23. Milton RC, Shohoji T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
24. Roesch WC (ed): *US-Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report (Vol 1)*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
25. Steer A, Moriyama IM, Shimizu K: The autopsy program and the Life Span Study, January 1951 – December 1970. ABCC – JNII Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki, Report 3. ABCC TR 16-73
26. Yamamoto T, Moriyama I, Asano M, Guralnick L: The autopsy program and the Life Span Study: January 1961 – December 1975. RERF Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki, Report 4. RERF TR 18-78

27. Page DL, Vander Zwaag R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 61:1055 – 63, 1978
28. Black MM, Chabon AB: In situ carcinoma of the breast. In *Pathology Annual*. Ed by Sommers SL. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969, pp 185 – 210
29. Page DL, Rogers LW: Histologic and cytologic criteria for atypical hyperplasia of ductal pattern in the human breast. *Human Pathology* 23:1095–7, 1992
30. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW: Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 64:1977 – 83, 1989
31. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA: *Epicure User's Guide*. Seattle, HiroSoft 1991
32. Senie RT, Rosen PP, Lesser ML, Snyder RE, Schottenfeld D, Duthie K: Epidemiology of breast carcinoma. II. Factors related to the predominance of left-sided disease. *Cancer* 46:1705 – 13, 1980
33. Urban JA, Papachristou D, Taylor J: Bilateral breast cancer. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 40:1968 – 73, 1977
34. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG: Life Span Study Report 11. Part 3. Noncancer mortality, 1950 – 85, based on the revised doses (DS86). RERF TR 2-91
35. Simpson HW, Candish W, Pauson AW, McArdle CS, Griffiths K, Small RG: Genesis of breast cancer is in the premenopause. *Lancet* ii:74 – 6, 1988
36. Russo J, Lee KT, Russo IH: Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treatment* 2:5 – 73, 1982
37. Russo J, Russo IH: Biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. *Lab Invest* 57: 112 – 37, 1987
38. Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ: Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Invest* 62:244 – 78, 1990
39. Azzopardi JG: *Problems in Breast Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1979
40. Page DL, Anderson TJ, Rogers LW: Epithelial hyperplasia. In *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Ed by Page DL, Anderson TJ. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp 120 – 56
41. Page DL, Anderson TJ, Rogers LW: Carcinoma in situ (CIS). In *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Ed by Page DL, Anderson TJ. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp 157 – 92

付録 A. 非増殖性病変の分類基準

嚢胞 肉眼で検出できる嚢胞および顕微鏡で検出できる嚢胞を含む。円形で上皮におおわれた空洞の病変で、好酸性溶液がある場合とない場合がある。これらの病変は通常、導管や小葉の期待部位とは明確な関係を持たず、直径は普通、少なくとも0.5mmである。小葉の外側で通常観察される拡張した小管は除外する。

腺房拡張 線維嚢胞性病変を示す最小限の変化を含む。不規則に拡張した腺房または末端管は通常、閉塞性乳管増生症と呼ばれるほとんどの病変を含む管小葉体に連結している (Pageら²⁷により管拡張と呼ばれているが、この用語の通常の使用を考慮してここではそう呼ばない)。

線維腺種 直径4mm以上の腫瘍のみを含む。

アポクリン化生 上皮における豊富な好酸性細胞質を有する大きくて細長い細胞への特性上の変化をいう。

乳頭アポクリン化生 少なくとも細胞2個または3個の厚みのグループでアポクリン細胞が中央空間に突出している。

管周囲弾力線維症 管周辺の弾力線維の異常増加。

乳管内石灰化 増殖性の上皮性病変で通常観察されるものに似ている上皮関連の腺管内石灰化。

線維症 萎縮性管小葉体を持つ瘢痕のような線維病変。

付録 B. 増殖性病変の分類基準

硬化性腺症 関与した小葉の直径は少なくとも通常の2倍になる。構成している腺は非常に多く、小葉の全体的なパターンは個々の腺間スペースのゆがみで整然としていない。小葉の特殊な連結組織の線維症的变化が必ずある。

上皮内癌を示唆しない異型性のない通常タイプの中程度で開花期過形成 増殖した上皮細胞は拡張した乳管の70%以上を占め、かかわりのある導管を連結している。構成している細胞は小葉またはアポクリンのような病変の細胞学的様相を持っていない。この種類は Azzopardi³⁹ (113-49 ページ, 192-239 ページ)により「上皮症」と名付けられ、Wellingsら²⁰の異型性小葉 Type A-III 病変と一致する。乳頭腫を含む。

乳管と小葉型の異型性管内過形成 Azzopardi³⁹の基準による上皮内腺管癌として必要な特徴が全くない乳管の高度の上皮性過形成。異型性小葉過形成は上皮内小葉癌の代表的でない例として考えられている。^{40,41}