



Title	乳癌および子宮癌の放射線治療患者から発生する白血病頻度の検討
Author(s)	前田, 和甫; 山本, 俊一; 宮田, 久寿 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 28(8), p. 1122-1133
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15994
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

特別掲載

乳癌および子宮癌の放射線治療患者から 発生する白血病頻度の検討

東京大学医学部疫学教室

前田和甫・山本俊一

日本赤十字社中央病院内科

宮田久寿・榎本英寿

(昭和43年9月20日受付)

A Study on the Incidence of Leukemia Developing after Therapeutic Irradiation for Cancer of
Breast and Uterus.

By

Kazuho Mayeda, Shun-ichi Yamamoto

Department of Epidemiology, School of Health Science, Faculty of Medicine,
University of Tokyo.

Hisatoshi Miyata, Hidetoshi Enomoto

Department of Internal Medicine, Japan Red Cross Central Hospital, Tokyo.

We have been intended in several years to find leukemia patients developing after therapeutic irradiation for cancer of the breast and/or the uterus. To set the goal for this case-finding study, we tried to estimate the probable number of leukemia patients that occurred following radiotherapy for the above cancers.

At first, so as to find the number of patients who had had radiological treatment, we divided the deaths from the cancer by so-called fatality rate (proportion of these dying of the same disease among treated patients), which was then multiplied by the proportion of patients who had received radiotherapy. In addition these patients were divided into 9 or 10 groups according to the calendar year when they initially received treatment for the cancer. "Fatality Rate", its estimation is difficult; the authors applied J. Berkson & R. P. Gage's parameter c (ratio of cured cohort: J. Am. Stat. Assoc. 47: 501-515, 1952).

Secondly, the number of patients in each calendar year was multiplied by the sum of cumulative survival rate in the same year as the observation period: that are person-years exposed at risks. As a rare phenomena like leukemia occurrence, a probability of its incidence can be considered the same as its incident rate. So, the value calculated by multiplying each person-year by the average incident rate of leukemia during the observation period, should be a parameter (λ) of frequency distribution (Poisson distribution). Leukemia patients can be expected to occur following that Poisson distribution.

Lastly, the sum of λ ($\Sigma\lambda$) is also a parameter of Poisson distribution that our cases will be expected to follow. The goal for our case-finding study is the number which could be expected with the probability 0.95 following the frequency distribution.

Our cases have not yet reached the goal.

先に栗冠は著者らの収集した乳癌の放射線治療後に発生した白血病患者を基にして、その発生頻度について検討を加えた¹⁾。栗冠の用いた方法で特異な点は、白血病患者の頻度を検討する母体となる乳癌罹患者数の推定を、乳癌死亡者数を推定した乳癌の致命率で除して求めた点であり、致命率の推定が合理的に行なわれるならば、処置が適当ならば治り易い種類の癌腫患者の罹患者数の推定の方法として有効であろう。

著者らも今回乳癌および子宮癌の治療に際して放射線治療を受けた患者群からの白血病の発生頻度を検討するにあたり、母数となる癌罹患者数の推定には、栗冠と同じく乳癌および子宮癌罹患者の致命率を推定して、死亡者数をその値で除す

方法を用いた。その他の点は今回著者らが独自に考察・検討をしたものである。同趣旨のものを先に第30回日本血液学会総会シンポジウムにおいて発表した²⁾が、本論はそれに改訂を加えたものである。

I. 収集した白血病患者に関連して

表1のごとく、著者らは昭和35年以来今日までに東日本において乳癌および子宮癌に罹患し放射線治療を受けたもののうち、乳癌患者から7名、子宮癌患者からは9名の白血病患者を収集している。収集例のうち、乳癌からの No. 1, No. 2 は乳癌罹患者放射線治療受療が昭和22年より前であるゆえに、今回の白血病の頻度検討の観察例としては除外してある。その理由は昭和19~21年の間

Table 1. Listing of Patients

Cancer of Breast

No.	Sex	Age at Onset of Leukemia	Radiotherapy				Latent Period	Leukemia			
			Began	Duration	Type of Radiation	Total Dose		Onset	Type	Course	Outcome
1	f	58	1941 1956	? 4 m.	X X	? 14,000R	18yr. 3yr.	1959	AML	3m.	death
2	f	56	1945 1952	4 yr. 4 m. 2 yr.	X+Ra X	? ?	10yr. 3yr.	1955	A MonL	3m.	death
3	f	40	1950	3 1/2m.	X	11,100R	2yr. 11m.	1953	AML	2m.	death
4	f	44	1951	1 m.	X	>10,000R	8yr.	1959	CML	living	
5	f	40	1955	3 w.	X	9,600R	1yr.	1955	A ErL	5m.	death
6	f	48	1959	1 m.	X	6,500R	1yr. 11m.	1961	A MonL	2 1/2m.	death
7	f	59	1962	2 w.	X	4,800R	2yr. 9m.	1965	A ErL	4m.	death

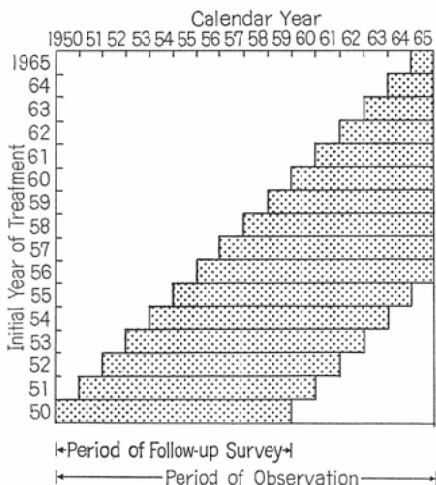
Cancer of Uterus

No.	Sex	Age at Onset of Leukemia	Radiotherapy				Latent Period	Leukemia			
			Began	Duration	Type of Radiation	Total Dose		Onset	Type	Course	Outcome
1	f	54	1951	8m.	Ra X	1,907mg 10,500R	7yr.	1958	CML		
2	f	55	1952	3yr.	X	17,820R	5yr. 6m.	1958	AML	3m.	death
3	f	52	1953	2w.	Ra	?	6yr.	1959	AML	2m.	death
4	f	64	1953	4 times	X	2,800R	7yr. 9m.	1961	AML	1 1/2m.	death
5	f	37	1954 1958	20 times	X X	2,316R 8,000R	5yr. 1yr.	1959	CML	2yr. 11m.	death
6	f	66	1958	10d.	X	?	2yr. 8m.	1961	AML	7m.	death
7	f	56	1959	7d.	X	4,200R	1yr.	1960	A MonL	6d.	death
8	f	34	1960 1960	2m. 2m.	X Ra	9,000R 10,912mg	1yr. 1m.	1961	AML	2m.	death
9	f	36	1964 1965	6m. 3m.	X X	12,750R 12,100R	1yr. 4m. 6m.	1965	AML	1m.	death

の人口動態統計資料が存在せず、頻度を論ずる母数となる日本の乳癌・子宮癌死亡者数と白血病死亡者数がともに不明であるゆえである。従つて乳癌からの症例はNo. 3～7の5例、子宮癌からの全9例を対象とした。症例の収集方法については別報²⁾³⁾を参照されたい。

なお、表に示すように乳癌からの症例群は乳癌治療時期の最も早いものが昭和25年、白血病発生の最も遅い例が昭和40年であるので同期間の16年間、子宮癌からのものでは同じく昭和26年と昭和40年であるゆえ15年間を、それぞれの癌腫の放射線治療患者からの白血病発生を観察する期間として採用した。放射線によつて誘発されたと信じられる白血病の潜伏期間は比較的短く、大多数例が10年未満であるといわれ⁴⁾、著者らの採用症例もその潜伏期間はすべて8年未満であるので、ある暦年に放射線治療を受けた人々の白血病発生を期待する追跡期間は10カ年をもつて打ち切ることとした。前記の観察期間とこの追跡期間との関係は図1のようになり、たとえば昭和37年に受療した患者群は観察期間の終了年である昭和40年までの4カ年間追跡することになる。

Fig. 1. Schematic Illustration in the Observed Period and Follow-up Period



II. 乳癌および子宮癌患者の推定

(i) 両癌患者の致命率推定の方法

本論文冒頭に記したように、白血病発生頻度を

推定する母体となる癌患者の推定に癌による死亡者数とその致命率で除して求める方法を採用している。致命率の推定は、癌という疾患の治療後の経過、その死亡の時間的關係などの実態に則した合理的な方法によらねばならない。

一般に致命率 (Lethality, Fatality) という用語は急性感染症の重症度の評価の場合などによく用いられ、ある疾患に罹患したもののうち、直接その疾患が主原因で死亡する例の割合という意味をもっている。原則として罹患した疾患の経過の終末によつて治療・死亡が判断される場合に適用されることが多く、一旦は治療した疾患が再発した場合などには、最初の罹患と再発との間の明確な連関が判定しにくいなど、致命率という用語のもつ内容を適用しにくいと思われる。

慢性疾患、特に癌腫の患者の死亡が、癌腫の発見から10年・15年などの長期間の後に生じた時に、その死因を正確に決定することはきわめてむずかしく⁵⁾⁶⁾、医学的—病理学的—に原因を追求して死因を決定するというよりも、現今の死因採用規則によつて、死亡に関係ありと思われる各種の身体状況の情報のうち、死因採用規則に照らして順位の高いものを死因として採用することになっている⁷⁾。従つて死因がたとえば乳癌とされているもので、乳癌治療の時期の古いものの真の死因は乳癌でない可能性が存在する。しかも、一定の形式に従つて作成されて提出される死亡診断書を処理して死因を判定する段階では、死亡診断書記載の情報量の量・質の追加あるいは訂正などは実際には不可能である。それゆえ決定された死因と真の死因との間には常にある範囲で誤差があることになるが、死亡診断書の記載方式が厳格に守られ、また死因採用の規則が一定ならば前記の誤差の範囲は安定したものであろう。

著者らがここで使用する癌の致命率という用語の内容は、現在の死因採用規則に則して、死因が先に診断を受け治療された癌腫と同じものの数の当該癌腫の診断・治療を受けたもの全体に対する割合という意味に用いた。

今、J. Berkson と R.P. Gage⁸⁾ に従い、ある癌と診断されて同一年次 (暦年) に治療を受けた

群のうち、当該癌が治癒（死んだとしても死因が当該癌と判定されない）したものの割合を c とすると、治癒群 c と治癒しない群 $(1-c)$ とでは死亡の危険・内容が異なると考えられる。 c の割合のものは死亡の確率が当該癌を除く他の原因による一般の死亡の確率 q_0 に等しいと考える^(a)。一方他の群 $(1-c)$ に対しては q_{ca} の当該癌特有の死亡危険確率と、他の一般原因 q_0 とが同時に、かつ独立に作用して死亡秩序が形成されると仮定する。

すると、 $p_0 = 1 - q_0$, $p_{ca} = 1 - q_{ca}$ として、時間 t における両群の累積生存率 (Cumulative Survival Rate) は*

$$c : \prod p_0 \longrightarrow l_0$$

$$1 - c : \prod p_0 \times \prod p_{ca} \longrightarrow l_0 \cdot l_{ca}$$

両群全体の同時間 t における累積生存率を l_T とすると、

$$l_T = c \cdot l_0 + (1 - c) l_0 \cdot l_{ca} \quad (1)$$

l_0 を general population の生命表から求められる値とみなすと^(b)、いわゆる相対生存率 (Relative Survival Rate) l' は、

$$l' = l_T / l_0 = c + (1 - c) l_{ca} \quad (2)$$

l' は当該癌の他の原因で死亡するものがないと仮定した時の全人口の生存確率を示すものである。 l_{ca} は時間とともに減少する函数であつて、治癒されない群がすべて死に絶えた時 $l_{ca} = 0$ となり、 $l' = c$ となる。

*符号を複雑にするのを避けるため、 q_0 , q_{ca} , l_0 , l_{ca} は一般的な確率として用いた。同時に時間 t における特定の確率として用いることにする。

今ここで最も簡単な仮定をおく。すなわち、各時間における死亡危険確率は等しいとする。この仮定は短期間内ならば成立するのであるが、ここでは治癒されない群における当該癌の死亡危険確率に関して、全生涯を通じてこれが成立すると仮定するのである。

すると、任意時点における死亡危険確率を β とおくと、 $l_{ca} = e^{-\beta t}$ となり、(2)式は次のようになる。

$$l' = c + (1 - c) e^{-\beta t} \quad (3)$$

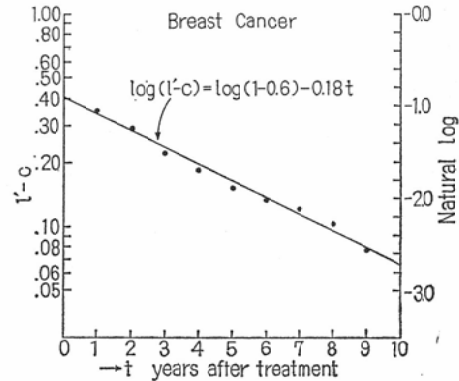
実際の癌治療患者の年次別死亡資料に上記 (3)

式を適用すると大変よく適合する。(3)式を変形して両辺の対数をとると、

$$\log(l' - c) = \log(1 - c) - \beta t \quad (4)$$

(4)式は Semi-log グラフに描けば直線になる。著者らが今回援用した乳癌および子宮癌の年次別死亡資料もよく直線にのり (図2)^(c)、提示した仮定が本質的に誤りではないと考えられる。

Fig. 2. Survival Curves after Treatment of Cancer Patient



(a) q_0 は当該癌でない他の原因 (others) による死亡の確率という意味に使用する。さらにこの q_0 は性・年齢構成が対応する癌治療群でない一般の死亡の確率と等しいと考える。すなわち、癌治療群は治療後間もない頃は治療した癌の直接の影響のほか、一般的に衰弱などのために、癌以外の原因で死ぬ例も多いはずであるが、そのようなことは考えず c の割合の治癒群は癌治療直後からその癌の影響による死亡危険からまぬがれ、前述の一般の死亡危険と同じ確率の危険のみに曝されると

考えることにする。文献8)ではこのことを指してcの割合の治癒群を“cured cohort”と称している。

(b) 正しくは l_0 は生命表から求める累積生存率と異なり、一般人口の中における当該癌による死亡危険を除いているゆえに over estimation になっているはずである。しかし、全死者に占める単独部位の癌による死亡者数の割合は小さいから無視して、 l_0 を一般人口における累積生存率とみなす。

(c) 図2の子宮癌では $t=7$ までのみ図示してあることについては後述する。

図2の基礎となる成績は表2に示すが、乳癌の資料は癌研病院久野敬三郎博士の data と、昭和42年10月付、国立がんセンターの統計資料⁹⁾記載の乳癌の追跡資料とを actuarial method により併合したもの、子宮癌のものは日本産科婦人科学会

子宮癌委員会に加盟している病院中から特に御好意により10年間の追跡資料を著者らの求めに応じて御提示下されたものを、同じく actuarial method により各個病院の資料を併合整理したものである。追跡の時期は乳癌・子宮癌いずれも著者らの観察期間内、昭和25~40年の間におけるものである。

上記のごとく、癌治療患者の生存率曲線の式を導き、それが実測資料とよく一致するとすれば、逆に式誘導に際してたてた仮定からcは癌の治癒率となる。よつて著者らは援用した資料から乳癌および子宮癌の治癒率を次のようにして求めた。

(4)式に示すごとく、図2の直線の縦軸の交点が $1-c$ であることから、cをパラメーターとし

Table 2. Follow-up Data of Cancer of Breast and Uterus

Cancer of Breast

Interval Year	Living	Dead	Lost	L'	q	p	Exp. p	l_T	l_0	l'	Annual Surv. Ratio p'
0~1	523	31	3	521.5	.059	.941	.992	1.000	1.000	1.000	.948
1~2	489	35		489.0	.072	.928	.991	.941	.992	.948	.937
2~3	458	38		458.0	.083	.917	.990	.873	.983	.888	.926
3~4	307	21		307.0	.068	.932	.989	.800	.973	.822	.943
4~5	286	13		286.0	.046	.954	.988	.746	.962	.775	.965
5~6	273	9		273.0	.033	.967	.987	.712	.950	.749	.992
6~7	264	7		264.0	.026	.974	.986	.689	.938	.735	.974
7~8	257	11		257.0	.043	.957	.985	.671	.925	.725	.972
8~9	246	13		246.0	.053	.947	.983	.642	.911	.705	.962
9~10	233	8		233.0	.034	.966	.982	.608	.896	.679	.984
10~11	225			225.0				.587	.880	.667	

Cancer of Uterus

Interval Year	Living	Dead	q	p	Exp. p	l_T	l_0	l'	Annual Surv. Ratio p'
0~1	9537	1838	.193	.807	.985	1.000	1.000	1.000	.818
1~2	7699	1141	.148	.852	.985	.807	.986	.818	.864
2~3	6558	642	.098	.902	.985	.687	.971	.707	.917
3~4	5916	381	.064	.936	.984	.620	.957	.648	.951
4~5	5535	384	.069	.931	.982	.580	.941	.616	.948
5~6	4427	258	.058	.942	.981	.540	.924	.584	.962
6~7	3459	166	.048	.952	.979	.509	.906	.562	.972
7~8	2633	148	.055	.945	.977	.484	.887	.546	.965
8~9	2025	104	.051	.949	.976	.457	.867	.527	.973
9~10	1400	54	.039	.961	.973	.434	.846	.513	.988
10~11	1346					.417	.823	.507	

て任意の値をとつて図上にプロットし、最も直線によく適合すると思われる c の値を採用することにした。図にみるごとく、乳癌においては $c = 0.60$ 、子宮癌においては $c = 0.52$ でほぼ直線となる⁽⁴⁾。

c の値をさらに正確に求めることは数学的にも可能であろうし、また仮の値 (c_0) を求めて図上に直線を描き最小自乗法を用いて最尤値を算出してもより probable な値は求められる⁽⁵⁾。

しかし、今回は後述する理由によりその必要はないので図上での前述の推定値を使用してそれ以上の算出は行なっていない。さらに、 β は図上直線の勾配であるから、縦軸の数値に相当する自然対数を縦軸に同時に目盛っておけば簡単に推定できる。乳癌については $\beta = 0.18$ と推定できた。

(ii) 癌治療患者の同一受療年次群の推定の方法

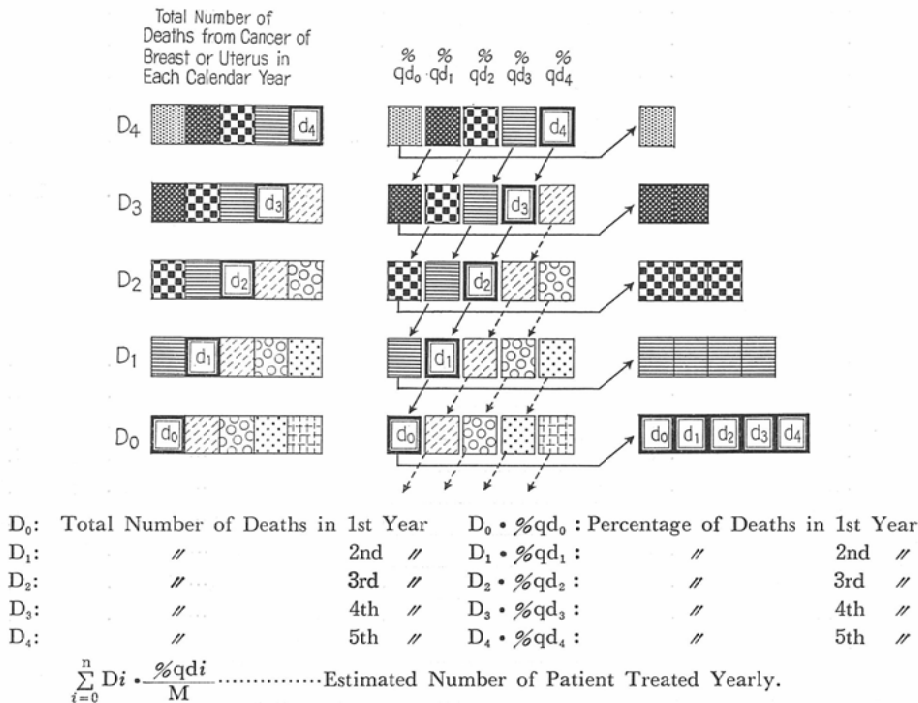
癌罹患者の推定を癌による死亡者数を当該癌の致命率で除した商をもつてすることは前述のとおりである。この場合、当該癌の治癒しなかつた群

Table 3. Death Rate of Leukemia in Females

Year	Number Died of Leukemia over Age 20	Death Rate of Leukemia	Corrected Death Rate of Leukemia
1965	901	2.78×10^{-5}	2.78×10^{-5}
64	935	2.93	2.87
63	834	2.67	2.82
62	819	2.68	2.81
61	790	2.64	2.80
60	705	2.41	2.75
59	677	2.35	2.71
58	645	2.28	2.68
57	561	2.02	2.63
56	523	1.92	2.58
55	453	1.67	2.40
54	409	1.57	2.32
53	471	1.85	2.22
52	339	1.37	2.09
51	282	1.16	2.02
50	262	1.10	1.73

の割合 ($1 - c$) をもつて致命率相当値とするならば、上記の結論から乳癌 0.4、子宮癌 0.48 となる。

Fig. 3. Expected Number of Deaths of Patients Treated in the Same Year



一方統計表に示される各暦年の癌死亡者はそれぞれ癌の治療から死に至るまでの経過年数が一樣でなく、当該暦年に治療をうけて同一暦年内に死亡したもののほかに、順次さかのぼつた暦年内の治療患者から由来するものもある。著者らが定めた観察期間内において、〔1〕各暦年別治療患者群で追跡期間が異なる例があること、〔2〕本論の目的である放射線治療患者における白血病の発生頻度の比較対照となる日本人20才以上の女子の白血病頻度が表3のごとく逐年増加傾向にあり、追跡期間中一定とすることができない、以上二つの理由から癌治療患者数の推定は、観察期間内各暦年の癌死亡者数を受療年別に分割して同一暦年の受療患者を求め、それを集合しておく必要があ

る。その方法としては表2の追跡資料を基として治療後各年度における死亡割合を10年後まで乳癌および子宮癌について算出し、得られた数値についてそれぞれ比例按分して百分率を算出し、各暦年におけるそれぞれの癌による死亡数より患者数を推定した。

実際の作業は図3のシエーマに示した手順により、用いた諸数値は表4に、算出結果は表5、6に示した。

表4の数値の源は資料から求めた表2のものであるが、これらの数値は著者らの援用した観察期間昭和25~40年の間は一定と仮定して取扱つた。なお、表2中の Exp. pおよび loの値は観察期間のちようど中間点に近い昭和32年女性簡易生命表

Table 4. Values Used to Estimate Fatality Rate of Cancer of Breast and Uterus
Cancer of Breast

Death Rate in Each Year		Survival Rate in Each Year						
q ₀	.059	p ₀	.941	Ratio of Deaths in 1st Year	qd ₀ =q ₀	.059	14.3%	
q ₁	.072	p ₁	.923	2nd	qd ₁ =p ₀ q ₁	.067	16.3	
q ₂	.083	p ₂	.917	3rd	qd ₂ =p ₀ p ₁ q ₂	.072	17.5	
q ₃	.068	p ₃	.932	4th	qd ₃ =p ₀ ...p ₂ q ₃	.055	13.4	
q ₄	.046	p ₄	.954	5th	qd ₄ =p ₀ ...p ₃ q ₄	.034	8.3	
q ₅	.033	p ₅	.967	6th	qd ₅ =p ₀ ...p ₄ q ₅	.023	5.6	
q ₆	.026	p ₆	.974	7th	qd ₆ =p ₀ ...p ₅ q ₆	.018	4.4	
q ₇	.043	p ₇	.957	8th	qd ₇ =p ₀ ...p ₆ q ₇	.029	7.0	
q ₈	.053	p ₈	.947	9th	qd ₈ =p ₀ ...p ₇ q ₈	.034	8.3	
q ₉	.034	p ₉	.966	10th	qd ₉ =p ₀ ...p ₈ q ₉	.020	4.9	
						$\sum_{i=0}^9 qd_i = Mb$.411	100.0

Cancer of Uterus

Relative Death Rate in Each Year		Relative Survival Rate in Each Year						
q' ₀	.182	p' ₀	.818	Ratio of Deaths in 1st Year	qd ₀ =q' ₀	.182	37.5%	
q' ₁	.136	p' ₁	.864	2nd	qd ₁ =p' ₀ q' ₁	.110	22.7	
q' ₂	.084	p' ₂	.917	3rd	qd ₂ =p' ₀ p' ₁ q' ₂	.059	12.2	
q' ₃	.049	p' ₃	.951	4th	qd ₃ =p' ₀ ...p' ₂ q' ₃	.032	6.5	
q' ₄	.052	p' ₄	.948	5th	qd ₄ =p' ₀ ...p' ₃ q' ₄	.032	6.5	
q' ₅	.033	p' ₅	.962	6th	qd ₅ =p' ₀ ...p' ₄ q' ₅	.022	4.5	
q' ₆	.028	p' ₆	.972	7th	qd ₆ =p' ₀ ...p' ₅ q' ₆	.016	3.3	
q' ₇	.035	p' ₇	.965	8th	qd ₇ =p' ₀ ...p' ₆ q' ₇	.019	3.9	
q' ₈	.027	p' ₈	.973	9th	qd ₈ =p' ₀ ...p' ₇ q' ₈	.014	2.9	
q' ₉	.012	p' ₉	.988	10th				
						$\sum_{i=0}^8 qd_i = Mu$.486	100.0

Table 5. Expected Collective Death Number and Expected Number of Patients with Cancer of Breast Treated by Radiotherapy (East Japan)

Year	* Obs. Deaths	d ₀	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆	d ₇	d ₈	d ₉	(1) Exp. Collective Death No.	(2) Exp. Patient No.	(3) Exp. Rad: Exposed Patient No.
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	No.	No.
1965	929	132	151	162	124	77	52	41	65	77	48	132	2237	1901
64	896	128	146	157	120	74	50	39	63	74	45	279	2214	1882
63	855	122	139	149	114	71	48	38	60	71	43	430	2172	1846
62	806	115	131	141	108	67	45	35	56	67	41	535	2115	1798
61	789	113	129	138	106	65	44	35	55	65	39	590	2056	1748
60	748	107	122	131	100	62	42	33	52	62	37	617	1990	1692
59	750	107	122	131	101	62	42	33	53	62	37	637	1942	1651
58	754	108	123	132	101	63	42	33	52	62	37	686	1921	1633
57	663	95	108	116	88	55	37	29	46			737	1885	1602
56	698	100	114	122	93	58	39	31				764	1859	1580
55	707	101	115	124	95	59	40					743	1808	1537
54	689	98	112	120	92	57						726	1766	1501
53	653	93	106	114	87							710	1727	1468
52	652	93	106	114								696	1693	1439
51	631	90	103									680	1654	1406
50	638	91										668	1625	1381

(2) = (1)/Σqdi (3) = (2)×0.85

* Number of deaths of females aged 20 years or over. On account of rarity, deaths under 19 years are omitted.

Table 6. Expected Collective Death Number and Expected Number of Patients with Cancer of Uterus Treated by Radiotherapy (East Japan)

Year	* Obs. Deaths	d ₀	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆	d ₇	d ₈	(1) Exp. Collective Death No.	(2) Exp. Patient No.	(3) Exp. Rad: Exposed Patient No.
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	No.	No.
1965	2692	1010	611	329	174	174	121	89	105	79	1010	5549	5549
64	2627	985	597	321	170	170	118	87	103	76	1596	5466	5466
63	2779	1042	631	339	181	181	125	92	108	80	1968	5607	5607
62	2713	1017	616	331	176	176	122	90	106	79	2143	5595	5595
61	2811	1054	638	343	183	183	126	93	110	81	2353	5670	5670
60	2762	1036	627	337	180	180	124	91	107	80	2477	5668	5668
59	2774	1040	630	338	180	180	124	92	108	80	2574	5682	5682
58	2835	1063	644	346	184	184	127	94	110	80	2706	5733	5733
57	2801	1050	634	342	182	182	126	92			2791	5743	5743
56	2992	1122	679	365	194	194	134				2862	5888	5888
55	2910	1091	660	355	189	189					2879	5924	5924
54	3050	1144	692	372	198						2939	6047	6047
53	3017	1131	685	368							2961	6092	6092
52	3184	1194	723								3042	6259	6259
51	3246	1224									3118	6416	6416

(2) = (1)/Σqdi (3) = (2)×1.00

* Number of deaths of females aged 20 years or over. On account of rarity, deaths under 19 years are omitted.

を基にして、乳癌および子宮癌患者の年齢別の構成については文献⁹⁾を参考にして、F.Edererら¹⁰⁾に従った補正法を用いて求めたものである。

なお乳癌については S.J. Cutler ら¹¹⁾のいう Annual Survival Ratio (表2の最右欄)が0.98になる年まで追跡した。(今回の乳癌の資料からは10年目までとした⁶⁾。7年目で既に0.98を越えるがその後一貫せず動揺を示すので再び0.98以上になる10年目までを採用したものである。)

表4の諸数値のうち子宮癌については l' の数値の減少の割合を求めるのであるゆえ、死亡率・生存率も相対的な値(生存率はちょうど Annual Survival Ratioに当る)を用いるが乳癌では上記のごとき方法によるために実測の死亡率・生存率を用いた。その結果は表4に示すように M の値は0.411となり、前記の c の推定値0.6、 $1-c=0.4$ に非常に近い値の得られた。

(d) (3)式から $l' \geq c$ であり、 $t \rightarrow \infty$ で $l'=c$ となる(前述)。この点を实际的に表現すると、癌治療患者群は経過年数が十分大きいと当該癌で死ぬべきものは死に絶え、後は全く一般と同じ死亡秩序に従い生存曲線を跡取るということである。そのような t までを追跡するのであるが、表2の子宮癌の l' は $t=9$ ですでに c の一応の推定値0.52より小さくなってしまふ。 $l' < c$ となる理由は、(1) l_0 がそもそも癌患者と性・年齢構成が等しい人口集団の生命表の生存率を推定して算出したものであること、(2)治療者 c における癌の治療終了後の生存曲線は直ちに l_0 に従い、癌罹患、癌の治療の影響はないと考えていること、(3)同一部位の癌患者群でも、転移の有無あるいは癌の進行度などが一様でないものを含むものに(3)式の β を一様な値と仮定して適用したこと、さらに(4) β の値はいずれの時点でも同一であると仮定したことなどによるものであろう。

図2に子宮癌での適合を示したが、ここで $t=7$ までしかとらなかつたのは $t=8$ で $l'-c$ は非常に小さくなり直線から遠く外れるからである。

このようなわけで t を決定するのに $l' \geq c$ までを追跡、適用したものである。

(e) 資料の実測の生存率を、生命表から求めるExp. pで除して算出するもので Annual Relative Survival Rateというべきものである。S.J. Cutlerらは前記Ann. Surv. Ratioが0.98を越せば acceptable cureの状態と考へ得るとしている。

III. 癌患者から白血病頻度の推定と結果の検討

前節に記した手法により、各暦年の死亡者から患者数を推定した結果が表5および表6である。両表最右欄の放射線治療をうけた患者数は、患者数全体に一定の割合¹³⁾¹⁴⁾を乗じて推定値としたものである。

これらを母体として白血病頻度の推定手順は次のごとくにした。表7を参照しながら説明すると、(2)欄は(1)欄の追跡年次の初頭の l_T の値を相当追跡年まで順次累和したもので、たとえば追跡年10年の7.739(乳癌)は、10年目を送つた人々の延経過年数(Person-Year)と追跡を開始した時の人数が1人の死亡もなく、全員10年を過したえた場合の延経過年数との比が7.739:10ということである¹⁵⁾。(3)欄は放射線治療を受けた癌患者推定数、(4)欄はそれらの患者数が受療した暦年によつて定まる追跡年数別の Person-Yearの数値である。

白血病の頻度はきわめて小さく、実際の統計資料から得た頻度率を発生確率と読み替えると、非常に小さい確率に従つて生起する事象は、特別な因子が加わるか、あるいは条件づけがされていない限り Poisson 分布に従うとしてよい。上記の Person-Year が Poisson 分布に従つて白血病の生起が期待される標本数 n となる。Poisson 分布のパラメーター λ は事象生起の確率 p が与えられれば np によつて定められる。確率 p は前記のとおりで白血病の頻度率として(5)欄に記載した。

p の数値は表3によつてすでに示したものであるが、日本人女性の白血病頻度(死亡率をもつて頻度とみなしてある)は著者らの本論にいう観察期間中一定とはし得ず、暦年別の受療患者の追跡年数別に、各暦年に20才以上である女性の cohort の白血病頻度を追跡期間内を平均して求めたものである。

ある暦年に受療した癌患者群は、それぞれその暦年によつて個別の確率をもつて白血病発生 risk に曝されると考へる。そうすると、各暦年の癌受療患者群は個別のパラメーターをもつて独立な Poisson 分布に従つて白血病の発生が期待され

Table 7. Values Used to Estimate Parameter of Frequency Distribution
Cancer of Breast

Calendar Year	(1) Follow-up Interval	(2) Sum of Cumul. Surv. Rate	(3) Rad.Exposed Patient No.	(4) Person-Year n	(5) Aver. Incid. Rate of Leukemia p	(6) np= λ
1965	1	1.000	1901	1901	2.78×10^{-5}	.05
64	2	1.941	1882	3653	2.87	.10
63	3	2.814	1846	5195	2.82	.15
62	4	3.624	1798	6516	2.81	.18
61	5	4.379	1748	7654	2.80	.21
60	6	5.099	1692	8627	2.75	.24
59	7	5.795	1651	9567	2.71	.26
58	8	6.473	1633	10570	2.68	.28
57	9	7.122	1602	11409	2.63	.30
56	10	7.737	1580	12224	2.58	.31
55	//	//	1537	11892	2.40	.28
54	//	//	1501	11613	2.32	.27
53	//	//	1468	11358	2.22	.25
52	//	//	1439	11133	2.09	.23
51	//	//	1406	10878	2.02	.22
50	//	//	1381	10685	1.73	.18
Total						3.51

Cancer of Uterus

Calendar Year	(1) Follow-up Interval	(2) Sum of Cumul. Surv. Rate	(3) Rad.Exposed Patient No.	(4) Person-Year n	(5) Aver. Incid. Rate of Leukemia p	(6) np= λ
1965	1	1.000	5549	5549	2.78×10^{-5}	.15
64	2	1.807	5466	9877	2.87	.28
63	3	2.494	5607	13983	2.82	.39
62	4	3.114	5595	17423	2.81	.49
61	5	3.694	5670	20945	2.80	.58
60	6	4.234	5663	23998	2.75	.66
59	7	4.743	5682	26950	2.71	.73
58	8	5.227	5733	29966	2.68	.80
57	9	5.684	5743	32643	2.63	.85
56	10	6.118	5888	36023	2.58	.93
55	//	//	5924	36243	2.40	.87
54	//	//	6047	36995	2.32	.86
53	//	//	6092	37271	2.22	.82
52	//	//	6259	38292	2.09	.80
51	//	//	6416	39253	2.02	.79
Total						10.00

(4)=(2)×(3)

ることになり、その各暦年別の Poisson 分布のパラメーターが (6)欄である。

独立な Poisson 分布を重畳したものもまたPois-

son分布に従い、そのパラメーターは $\Sigma \lambda_i$ である。

表の (6)欄の最下行 Total の値が観察期間中に放射線治療をうけた推定する癌患者全部から同

Table 8. Probability and Sum of Probability of Poisson Distribution with Parameter λ
Cancer of Breast $\lambda=3.51$

x	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Px	.0298	.1049	.1841	.2154	.1890	.1327	.0776	.0389	.0170
ΣPx	.0298	.1348	.3190	.5344	.7235	.8562	.9339	.9728	.9899

Cancer of Uterus $\lambda=10.00$

x	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	•	14	15	16
Px	.0000	.0004	.0022	.0075	.0189	.0378	.0630	.0900	.1125	.1251	•	.0491	.0323	.0199
ΣPx	.0000	.0004	.0027	.0103	.0291	.0670	.1301	.2202	.3328	.4579	•	.9165	.9512	.9729

Px indicate values to the 4th decimal point and ΣPx accumulated values to the 8th decimal point.

期間中に発生する白血病の期待分布のパラメーターである。

乳癌で放射線治療をした患者群はパラメーター 3.51のPoisson分布に、子宮癌では 10.00のPoisson分布に従って白血病発生的人数別の確率が推定できることになる。それぞれのパラメーターのPoisson分布のxの値(ここでは人数)別の確率、およびxまでの確率和を表8に示した。確率和が0.95を越す人数まで白血病発生者があれば、論じている対象群からの白血病発生数は、日本人の対象と同じ性・年齢群からの発生数よりも5%以下の危険率をもつて有意に多いと結論できる。

表8に示したが、そのようにいう白血病人数は、乳癌受療者からは7人以上、子宮癌からは15人以上となる。

われわれが収集し得た症例は、既述のとおり乳癌患者からは5例、子宮癌からは9例であるから、いずれも有意であるとの結論を保留せざるを得ない。

(f) 表7(2)欄のSum of Cumulative Survival Rateは生命表のL、平均生存年数と類似するが異なる。独立な確率pをもって作用するrisksに曝される人・年の指数であって、ある単位interval(年)の初頭にN人生存している時、最初のintervalではN×1人年がrisksの結果を算出する母体となる。risksに曝されて1カ年が経過した結果、割合 q_0 、 q_0N 人の死亡者が出たとする。N人がclosed cohortであると、2期目のintervalにrisksに立ち向かうのは $(N-q_0N)$ 人、3

期目には $(N-q_0N) - (N-q_0N)q_1 = N(1-q_0)(1-q_1)$ 人、一般にn期目には $N \prod_{i=0}^{n-1} (1-q_i)$ 人となる。人年の数値はintervalの単位が年であるゆえ人数と一致する。特定のriskの確率が追跡期間中変わらないと、各期の人年数を合計できるので、 $N[1 + (1-q_0) + (1-q_0)(1-q_1) + \dots + \prod_{i=0}^{n-1} (1-q_i)]$ 人年となる。〔〕内が表7(2)欄の数値である。

著者らの今回の方法では乳癌では2人、子宮癌ではあと6人の白血病患者を収集できれば、両癌の放射線治療患者からの白血病発生はそのような既往のない20才以上の日本人女性よりも有意に多いと結論できるわけで、追加収集せねばならぬ数が少いゆえ可能ではないかと考えている。

昭和35年以来収集を続けて来て現在未だ収集例が少ないのは郵便問合わせに対する回答が低いゆえ⁸⁾、回答率をもつと上げる努力をする必要がある。昨昭和42年度には応答のないものに対しては2回まで督促をした結果75%程度の回答率まで向上することができたので今後に期待をしている。

収集した白血病症例が放射線に誘発されたとして扱っているが、個々の症例につき、また一般に放射線線量、線質など、放射線についての検討は別に論じたいと思う。

謝辞

貴重な資料を御提示下さった、癌研病院久野敬三郎博士、および子宮癌委員会加盟の多数の大学産婦人科学教室・病院産婦人科の方々に深甚な謝意を表する。

(本研究は文部省科学研究費によつた。ここに記して謝意を表する)。

文 献

- 1) 粟冠正利：乳癌の放射線治療後の白血病頻度。日本医放会誌，24：466—467，昭和39年。
- 2) 都築正男，宮田久寿，榎本英寿：放射線を受けた人々に見られた白血病の統計的観察(東日本)。昭和36年度文部省研究報告集録(放射線影響編)，151—160，日本学術振興会。
- 3) 宮田久寿，榎本英寿，前田和甫：放射線取扱者および放射線治療患者における白血病(東日本)，日血会誌(投稿中)。
- 4) Court-Brown, W.M. & Doll, R.: Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Medical Research Council, Special Rep. Series, No. 295, Her Maj. Stat. Off., London, 1957.
- 5) Erhardt, C.L.: What is "the cause of death"? J.A.M.A. 168: 161—168, 1958.
- 6) Spiegelman, M., et al.: Problems in the medical certification of causes of death. Am. J. Publ. Health, 48: 71—80, 1958.
- 7) 疾病・傷害および死因統計分類提要。昭和33年版第1巻。厚生省大臣官房統計調査部。
- 8) Berkson, J. & Gage, R.P.: Survival curve for cancer patients following treatment. J. Am. Stat. Assoc., 47: 501—515, 1952.
- 9) 国立がんセンター統計資料，第1集，昭和42年10月。
- 10) Ederer, F., et al.: The relative survival rate: a statistical methodology. Nat. Cancer Inst. Monograph, No. 6, 101—120, 1961.
- 11) Cutler, S.J., et al.: An interpretation of survival rates: cancer of the breast. J. Nat. Cancer Inst. 19: 1107—1117, 1957.
- 12) Segi, M., et al.: Cancer mortality in Japan (1899—1962). Dept. Publ. Health, Tohoku Univ. Sc. of Med., Sendai, Japan, 1965.
- 13) 久野敬三郎(私信)。
- 14) 子宮癌委員会第8回治療年報。日産婦誌，19：293—346，昭和42年。