



Title	乳癌照射と白血病の誘発
Author(s)	山崎, 岐男; 黒川, 茂樹; 北畠, 隆
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(1), p. 44-48
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18688
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

乳癌照射と白血病の誘発

新潟大学医学部放射線医学教室 (主任 北畠隆教授)

山崎 岐男 黒川 茂樹 北 畠 隆

(昭和43年7月12日受付)

Postoperative Radiotherapy for Breast Cancer and Late Leukemogenesis

By

Michio Yamasaki Shigeki Kurokawa Takashi Kitabatake

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director: Dr. T. Kitabatake)

Statistical consideration was carried out on relationship between therapeutic irradiation for carcinoma of the breast and late development of leukemia in Japan.

There were 10 cases of leukemia seen from 1953 to 1963 in women of 40 to 59 years of age who had received radiation therapy for breast cancer between 1941 and 1962.

Under the following two assumptions, a statistical estimation was taken:

1) Mortality rate of breast cancer is constant from 1953 to 1963.

2) All patients of breast cancer had been mastectomized, and some of them had received postoperative radiotherapy. Population at risk during this periods was inferred to be 168,000 man-years. The Maximum expected number of leukemia in 168,000 man-years was calculated to be 8 from the equation $np \pm 2\sqrt{npq}$, where $n = 168,000$ (man-years), $p = 2.46 \times 10^{-5}$ and $q \doteq 1-p$.

The observed value of 10 is larger than the maximum expected value. Therefore, the difference between the observed and expected values was significant statistically at the 5% level.

緒 論

電離放射線の照射と白血病の発生との間に相関関係がありそうと言うことは Von Jagie(1911)²⁸⁾以来多くの人達によつて論じられている。一方、近年白血病の発生が世界的に次第に増加しつつあることが注目されており、その一因として人類の放射線被曝機会の増加があげられている。

曩に、栗冠 (1964)¹²⁾が乳癌照射後に発生した白血病症例 6 例を基にして統計的に検討を加え、乳癌術後照射後の患者に白血病の発生頻度が高いと結論づけた。吾々はその後の患者数などの増加を加味してもその推論があてはまるかどうか再検討を試みることにした。

方 法

吾々が国で乳癌放射線治療後に発生した白血病症例は、吾々の文献的調査によると1953年から1965年までに10例を数えた。此の10例は宮田、脇坂⁹⁾¹⁵⁾らによる1967年集計調査に全部含まれている。

照射は1941～1962年の間に行われており、10例とも女子で、年齢は40才から59才までである。潜伏期は1年から18年にわたり算術平均は4.4年であつた。此の10例の具体的データは表1に示す如くである。

推論にあたり、必要な種々の数値を以下のべる如くに定めた。

先ず、一般成人女性 (20才以上とする。19才以下の乳癌は稀で、私ども教室の集計でも169例中1例であつた) の1953年から1965年の期間での平

Table 1 Leukemia after radiation therapy of the breast cancer

Patient	Age	Sex	Irradiation began in	Dose in R	Leukemia found in	Latent period	Type of Leukemia
1. K. H.	41	♀	1950	11,000	1953	2.9y	AML
2. H. K.	57	♀	1945	?	1955	9~10y	AMoL
3. K. H.	40	♀	1955	8,000	1956	1y	EryL
4. H. O.	58	♀	1941 1956	? 10,000 ?	1959	18y 3y	AML
5. H. H.	44	♀	1951	1,000	1959	8y	CML
6. F. A.	48	♀	1959	6,500	1961	2y	AML
7. N. S.	59	♀	1962	4,800	1965	2.5y	EryL
8. Y. O.	50	♀	1958	?	1953	1.6y	CML
9. T. N.	40	♀	1949	?	1958	9y	AML
10. T. O.	46	♀	1956	?	1960	5y	CML

AML.....Acute Myelocytic Leukemia
 AMoL.....Acute Monocytic Leukemia
 EryL.....Erythocytic Leukemia
 CML.....Chronic Myelocytic Leukemia

均白血病患者発生率は $2,46/10^5$ と得られた。これは当該年齢階級が全有効人口中に占める分率とその年齢階級の白血病患者死亡数を乗じた値と全年令について集計し、これを人口で除したものであるが、夫々の資料は厚生省の人口動態統計から得られた。

これと比較すべき照射後白血病患者頻度は上記の観察値10を術後照射乳癌人口で割つたものである。此の分母を直接求めることは難しいが種々の仮定を設定するならばその近似値は計算出来る。

第一に、毎年の乳癌死亡率Mは、考えている期間を通じて変りないと考え、その値は厚生省統計調査部の西の値¹¹⁾0.65を採用することにした。

瀬木ら(1966)¹³⁾の報告によると、乳癌の死亡率は癌の中では減少している群に属しているが、現在私どもが観察している期間には著しい減少率を示していないので1961年の報告をそのまま採用した。

次に、乳癌患者全部が外科を受診し、必ず手術を受け、そのうちのある割合だけが照射されるものと仮定する。手術した患者数で照射された患者数を除した値、即ち照射率Rの値は栗冠(1964)が主要病院外科にアンケートを出して得た資料からその推定値を0.6としている。私どもも栗冠の推定した頃と事情が変つていないと考えその値をそのまま踏襲した。

ある年に照射された乳癌患者数Nは、その年の乳癌死亡数 X_n 、死亡率、M照射率Rとすれば

$$N = X_n \times R \div M$$

とおかれる。

従つて照射の行われた1941年から1962年までの全照射乳癌患者数は

$$\sum X_n = \frac{R}{M} (X_{1941} + X_{1942} + X_{1943} + \dots + X_{1962}) \text{ 人となる。}$$

照射患者は照射後、乳癌照射後平均余命だけ生存してその期間中は放射線誘発白血病患者の危険がある。

平均余命を得るには、既知治療成績中毎年未生存数の判明しているものだけを集計して計算した。

中泉ら(1953)¹⁰⁾の表7、塚本ら¹⁴⁾(1955)の表8、後藤ら¹¹⁾(1957)の表9、井染ら¹²⁾(1961)の表9-1、金田ら(1964)¹⁵⁾の表9、橋本ら¹⁶⁾(1965)の表5及び表6、古賀⁸⁾(1966)の表2と表3、入江ら¹⁷⁾(1967)の表3、及び私ども¹⁸⁾の成績である。

此の結果、照射後の生存率は第1年0.766、第2年0.670、第3年0.596、第4年0.487、第5年0.467、第6年0.395、第7年0.343、第8年0.313、第9年0.290、第10年0.278となつた。

なお、第6年、第8年及び第9年のものは集計

報告資料が少ないため線型補間により求めた。

これらの値から平均余命を求めると5,95年を得た。

1941年から1962年までの乳癌死亡数は合計30,500人(但し、人口動態統計から得られない年の分は前後の年の値から推定した)であつた。

従つて照射後生存して白血病誘発の危険のある人口 (Population at risk) は

$$30,500 \times R \div 0,65 \times 5,95$$

ここで $R=0,60$ を入れるとこれは 168,000 人年となつた。

結 果

照射人口から、自然発生が期待される白血病数の最大期待値は

$$np \pm 3 \sqrt{npq}$$

(但し n は人口, p は期待値, $q=1-p$) である。

亦、5%の危険率をみた場合

$$np \pm 2 \sqrt{npq}$$

これに前述の数値を入れると、 $n=168,000$

$$p=2.46 \times 10^{-5}$$

$$np \pm 3 \sqrt{npq} = 4.1 \pm 6.3 = 10.4$$

$$np \pm 2 \sqrt{npq} = 4.1 \pm 4.2 = 8.3$$

(負は捨てる)

となる。

然るに報告された観察値は10である。従つて乳癌の放射線照射後に5%の危険を持つて白血病が発生し易いのではないかと結論され得る。

此の結論を放射線照射と結びつけるためには、同じ期間における、非照射の乳癌手術後発生した白血病症例の検討が必要であるが資料の今のところ揃わないために此の検討は困難である。

考 按

放射線治療を受けた人々に白血病が高率に発現することに注目されたのは、1955年 Court-Brown 及び Abbatt¹⁸⁾ 並びに Van Swaay²⁹⁾ らが強直性脊椎炎の患者でX線治療を行つた場合に多発したことを報告して以来のことである。即ち、13,352例の強直性脊椎炎の患者にX線治療を行い38例に白血病の出現をみた。然るに放射線治療を行わなかつた強直性脊椎炎 400例には1例も発現をみなかつた。亦、Simpson ら²⁷⁾ (1955)は小児が

胸腺肥大の治療の目的でX線照射を受けた場合に白血病の発症頻度が高かつたと述べ、Porchin (1960)²⁵⁾はIによる甲状腺機能亢進症の治療を受けた患者に、Simon ら (1960)²⁶⁾はRa治療を受けた子宮癌の患者に白血病の発現率が高いと報告している。

吾が国では放射線治療後の白血病発現例の報告は、都築ら (1961) の25例、脇坂ら (1962) の27例に及ぶ全国集計による観察があり、北畠は既往調査によつて分析を試みている。

乳癌の放射線治療に際しては造血組織にかなりの線量が照射されることから、乳癌照射後の白血病の報告が従来余りなかつたのはむしろ不思議であると述べる向きもある (Zographov, 1960³⁰⁾)。たしかに乳癌と慢性骨髄性白血病との共存はこれまで報告されたことがあつたが、乳癌と急性骨髄性白血病とが同一人間に発生したと云う報告は稀である。

Carey ら (1967)²⁰⁾は1954年から1964年までの10年間に、乳癌と診断された後に、急性骨髄性白血病の発症をみた自験例5例を基にして、更に文献より集めた21例を参考にし、計26例についてその関係を分析した。26例中18例は乳癌手術後放射線治療を受けている。残り6例は術後放射線療法を受けていながつた。あとの2例は不明であつた。そして放射線治療を受けた例とうけない症例とについて、乳癌と確定診断を受けた時から白血病発生までの期間を比較してみると、放射線治療を受けていない例では1年以内に発症をみ、うけた例では平均10年後に発生していることが判明したとし、放射線が白血病の進展を遅らせたことによるのではないかと推論している。此の見解は広島・長崎の原爆被災地での白血病発症とは全く逆の推定となつている。

Carey らは亦、乳癌患者と急性骨髄性白血病発症との関連について推計学的に論を進めている。即ち、New York 州北部で1960年にみられた女性の急性骨髄性白血病は146例で、乳癌は2,791例であつた。若し15才以上の女性における急性骨髄性白血病の発生率が、乳癌患者と乳癌以外の対照例の間で差がないと仮定し、乳癌と診断されてか

ら1年以内に急性骨髄性白血病が起る期待値は計算によると、New York 州北部では0.288であり、これは10年間で2.88にあたる。一方、Careyらは10年間に自験例5例を含めて51例の急性骨髄性白血病を算えているのであるから、彼らはNew York 州北部の15才以上の女性にみられた全急性骨髄性白血病中の $51/146 \times 10 = 3.49\%$ をみたことになり、乳癌術後1年以内に発病した急性骨髄性白血病をみるべき期待数は $2.88 \times 0.349 = 0.101$ となる。ところが実際には4例あつたわけで、経験された例数は期待数の約40倍に相当する。すなわち急性骨髄性白血病の発生が、乳癌患者と乳癌患者以外の女性例との間では差があると考えられた。放射線が白血病の進展を遅らせたかどうかは疑問があり、Carey自身も放射線照射早期に白血病発症をみた症例を経験していることから今後検討さるべき問題だと述べている。

唯、Careyらは乳癌と急性骨髄性白血病が同一患者に起り、かつ推計学的に有意であるとのことから直接的関係を云々するのは早計であろうが、乳癌と急性骨髄性白血病の成因を一つのFactorで説明出来ないかと云う問題を提起した点では興味深い。

吾々のデータは非照射乳癌における白血病発症頻度の検索が現段階においては出来ないうらみがあり、その点Careyらの提起した問題については論ずることが出来ない。

しかし、いずれにしろ乳癌の患者での白血病発症の関連については今後更に検討さるべき多くの問題を含んでいる様に思われる。

結 論

1953年以降わが国で乳癌手術後放射線療法を行った患者から10例の白血病の発生が報告されている。この数値は、別に推定した此の期間の危険人口から求めた期待値 ($\bar{x} \pm 2\sigma$) 8.3より上廻っており、放射線照射と白血病発症に関係があることが示唆された。しかし、放射線以外にも多くの因子が考えられ、今後の研究が必要である。

(本論文作成に当って東北大学栗冠正利教授のご好意に感謝する。要旨は昭和42. 7. 20. 第36回日医放北日本部会で演説した。)

文 献

- 1) 後藤四郎, 横井勝朗: 教室10年間の乳癌のレ線治療成績, 日医放誌17: 1048~1062, 1957.
- 2) 橋本隆浩, 田中敬正, 吐師正知, 山野究, 田辺正也: 乳癌の術後放射線治療, 日医放誌. 25: 1055~1061, 1965.
- 3) 入江英雄, 村上晃一, 渡辺克司, 吉本清一, 岡崎正道, 古賀充, 竹下寿士, 安河内彰, 中田肇, 荒横正弘, 鶴健一, 鬼塚恵一郎: 乳癌手術後の放射線治療成績, 日医放誌27: 1024~1037, 1967.
- 4) 井染成夫, 田ヶ谷二三夫: 乳癌手術後照射 251例の治療成績, 日医放誌20: 2393~2409, 1961.
- 5) 金田弘, 奥孝行, 浦野宗保: 過去5年間(1958~1962)における乳癌患者について調査(第1篇 第一次治療患者生存率の検討), 日医放誌24: 1~11, 1964.
- 6) 北昌隆: X線技師の死因および死亡率調査, 日医放誌25: 213~223, 1965. 医用放射線により白血病発生の統計的研究, 日医放誌26: 882~890, 1966. 放射線誘発白血病について二三の検討, 日医放誌(投稿中).
- 7) 小林晋一, 黒川茂樹: 新大病院放射線科における術後乳癌の放射線治療成績, 日医放誌(投稿中).
- 8) 古賀佑彦: 乳癌の ^{60}Co 術後照射成績(^{60}Co 遠隔照射法の研究 第28報), 日医放誌26: 1184~1189, 1966.
- 9) 宮田久寿, 前田和甫, 榎本英寿: 放射線取扱者および放射線治療患者, その他放射線を受けた人々にみられた白血病症例の調査報告, 放射線誘発白血病の発生ならびにその進展に関する総合的研究班昭和41年度第2回班会議資料.
- 10) 中泉正徳, 栗冠正利: 乳癌に対する手術後放射線治療の効果, 日医放誌13: 108~114, 1953.
- 11) 西真楠: 実験治療 352: 1966.
- 12) 栗冠正利: 乳癌の放射線治療後の白血病頻度, 日医放誌24: 466~467, 1964.
- 13) 瀬木三雄, 松山恒明: わが国における部位別癌死亡率の推移 Tanabe News 2: 12~13, 1966.
- 14) 塚本憲甫, 田崎英生, 梅垣洋一郎: 乳癌の放射線治療成績, 日医放誌15: 153~160, 1955.
- 15) 脇坂行一, 内野治人, 桜井雅温, 青木短彦: 放射線に関係ありと思われる白血病症例「実験的ならびに人白血病発生に及ぼす放射線の影響について」文部省総合特定研究班昭和40年報告資料.
- 16) 渡辺漸, 広瀬文男: 白血病の発生頻度と放射線による人の白血病, 臨床科学.
- 17) 電離放射線による人および実験的白血病の誘発について, 日本医学会総会シンポジウムII: 505~512, 1963.

- 18) Court Brown, W.H. and Abbatt, J.D.: The incidence of leukemia in ankylosing spondylitis treated with X-rays. A preliminary report. *Lancet*, 2 : 1283. (1955)
- 19) Court Brown, W.H.: Radiation Leukaemogenesis in Man. *Proc. 9th. Internat. Congr. Radiol.* 1219~1222, 1961. George Thieme
- 20) Carey, R.W., Holland, J.F., Sheehe, P.R. and Graham, S.: Association of cancer of the breast and acute myelocytic leukemia. *Cancer*, 20 : 1080~1088, 1967.
- 21) Grunz, F.W. and Atkinson, H.R.: Leukemia following irradiation. *Radiology*, 82 : 1067~1071, 1964.
- 22) Hempelmann, L.H.: Risk of thyroid neoplasma after irradiation in childhood. *Science* 160 : 159~163, 1968.
- 23) Lawrence, J.S.: Irradiation leukemogenesis: *J.A.M.A.* 190 : 1049~1054, 1964.
- 24) Meighan, S.S.: Leukaemia in children. *J.A.M.A.*, 190 : 578~582, 1964.
- 25) Porchin, E.E.: Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Brit. Med. J.* 2 : 840 (1960).
- 26) Simon, N., Brucer, M. and Hayes, R.: Radiation and leukemia in carcinoma of the cervix. *Radiology* 74 : 905~911, 1960.
- 27) Simpson, C.L., Hempelman, L.H. and Fruher, L.M.: Neoplasma in children treated with x-rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology*, 64 : 840~845, 1955.
- 28) Von Jagie, Schwartz, N.G. and Siebefund, Von L.: Blutbefund bei Roentgenologen. *Berl. Klin. Wschr.* 48 : 1220 (1911).
- 29) Van Swaay, H.: Aplastic anemia and myeloid leukemia after irradiation of the vertebral column. *Lancet*, 2 : 22 225 (1955).
- 30) Zographov, D.G.: Acute paramyeloblastic leukemia following x-ray therapy. *Brit. J. Radiol.* 35 : 285~287, 1962.