

DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP OF LEUKEMIA INCIDENCE AMONG
ATOMIC BOMB SURVIVORS AND THEIR CONTROLS
BY ABSORBED MARROW DOSE AND TWO TYPES OF LEUKEMIA
HIROSHIMA AND NAGASAKI, OCTOBER 1950-DECEMBER 1978

骨髓線量別、二つの病型別にみた広島・長崎の被爆者と対照者における白血病発生の線量反応関係，1950年10月－1978年12月

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳

MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人

MOTOKO MIKAMI, M.D. 三上素子



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization
日米共同研究機関

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors express their sincere appreciation to Dr. William J. Schull, former RERF Vice-Chairman and Chief, Department of Epidemiology and Statistics, for his review of the manuscript. They also express their appreciation to Dr. Gilbert W. Beebe, Expert, Clinical Epidemiology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health for his valuable suggestions. They are grateful to Mrs. Nobuko Shimba for assistance in the statistical analysis of the data and to Mr. Kenji Joji, Chief, Translation Section, for editorial assistance in preparing the manuscript.

原稿の検討をいただいた前放影研副理事長兼疫学統計部長の William J. Schull 博士に深謝する。また、助言をいただいた米国防衛生研究所、癌研究所疫学部門専門員の Gilbert W. Beebe 博士、資料の統計解析の援助をいただいた榛葉信子氏、原稿作成に際し援助を受けた翻訳室長の定地憲爾氏の各位に謝意を表す。

This study was supported in part by a special cancer research grant from the Japanese Ministry of Education.

本研究の一部は日本国文部省がん特別研究(1)の助成を受けた。

In the continued interest of accurately defining the late effects of the atomic bombs, the qualitative and quantitative characteristics of the A-bomb radiation exposure doses are periodically refined. If warranted by future dose assessments, the data reported here will be reanalyzed and subsequently reported.

原爆の後影響を引き続いて正確に究明する目的をもって、原爆放射線被曝線量の質的・量的特質について定期的に改良を加えている。今後線量評価によって、その必要性が起これば、本報の資料を再解析の上、改めて報告する。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

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.

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。

DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP OF LEUKEMIA INCIDENCE AMONG
 ATOMIC BOMB SURVIVORS AND THEIR CONTROLS
 BY ABSORBED MARROW DOSE AND TWO TYPES OF LEUKEMIA
 HIROSHIMA AND NAGASAKI, OCTOBER 1950-DECEMBER 1978

骨髓線量別、二つの病型別にみた広島・長崎の被爆者と対照者に
 おける白血病発生の線量反応関係、1950年10月-1978年12月

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)¹; MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳)¹;
 MICHITO ICHIMARU, M.D. (市丸道人)*; MOTOKO MIKAMI, M.D. (三上素子)²

Departments of Epidemiology & Statistics¹ and Medicine²

疫学統計部¹及び臨床部²

SUMMARY

Analysis of the relationship of the incidence of leukemia to gamma and neutron dose, among atomic bomb survivors until 1971 has been reported previously by RERF. The present inquiry was prompted by the extension of case finding to 1978 and by the recent availability of new dose estimates for this fixed cohort. It is focused on the relationship of absorbed marrow dose of gamma rays and neutrons to the incidence of two types of leukemia in the fixed cohort of A-bomb survivors and their controls, the Life Span Study extended sample, in the period October 1950-December 1978.

Three dose-response models have been fitted to the data on acute leukemia and chronic granulocytic leukemia. The relationship of the incidence of acute leukemia to gamma and neutron dose again suggests that the "best" fitting model involves a dependence on the square of the gamma dose and a linear dependence on neutrons. The estimated relative biological effectiveness (RBE) of neutrons in the induction of acute leukemia is approximately $44 / \sqrt{D_n}$ (D_n = neutron dose) under this model. Based on the 95% confidence limits of the estimated RBE, the risk of this disease is estimated as 0.0026 - 0.0072 cases per million

要約

放影研では、1971年までの原爆被爆者における白血病発生とガンマ線と中性子線の線量との関係の解析を既に報告した。今回の調査は固定集団について1978年までの症例探知の拡大と、最近新しい線量推定値が入手されたため資料を再検討したものである。本報告では、原爆被爆者及びその対照者からなる寿命調査拡大固定集団について、1950年10月から1978年12月までの期間に認められた二つの病型の白血病発生とガンマ線及び中性子線の骨髓吸収線量との関係に重点をおいた。

急性白血病及び慢性骨髄性白血病の資料について、三つの線量反応モデルの適合を調べた。急性白血病の発生とガンマ線量及び中性子線量との関係は、ガンマ線量の二乗と中性子の線形に依存するモデルが最もよく適合することが再び示唆された。このモデルでは、急性白血病の誘発に対する中性子線の相対的生物学的効果比(RBE)の推定値は、約 $44 / \sqrt{D_n}$ (D_n = 中性子線量)であった。推定 RBE の 95% 信頼限界に

*Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine, RERF Consultant
 長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設後障害治療部門、放影研顧問

person-years per rem² of marrow dose. This analysis has failed, however, to produce a significant dose-response function for the incidence of chronic granulocytic leukemia in relation to the two kinds of radiation.

INTRODUCTION

An essential prerequisite to the prediction and quantification of the leukemogenic effects of exposure to ionizing radiation is a suitable model of the relationship of low linear energy transfer (LET) radiation (gamma rays) and high LET radiation (neutrons) to the incidence of leukemia generally as well as type specifically. However, given the limits of our present knowledge, any dose-response model is conjectural and its applicability to radiation-related biological events can only be assessed by statistical judgements of "goodness of fit", or by apparent "reasonableness". Other studies¹⁻⁹ have examined the dose-response patterns of leukemogenesis in A-bomb survivors as a function of gamma and neutron dose on the basis of the ABCC/RERF data on leukemia incidence and mortality.

Since the previous report⁹ on the incidence of leukemia in A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1950-71) 53 additional cases have been ascertained through an extension of the observational period to January 1979.¹⁰ This added case-finding effort provides an opportunity to make more powerful tests of alternative dose-response functions. These additional years of observation have also shown that the excess risk of leukemia among A-bomb survivors exposed to large doses of radiation has almost disappeared and thus the record on radiation-related leukemia is virtually complete. Moreover, improved exposure estimates for Nagasaki survivors as a result of the relocation of the epicenter¹¹ affords an opportunity to reappraise the dose-response relationship there. It is timely and worthwhile, therefore, to reevaluate the leukemogenic effect of radiation in A-bomb survivors in relation to their gamma and neutron dose employing the updated leukemia incidence and new dosimetry data.

The present report sets forth an analysis of the relationship of the latest leukemia incidence data (from October 1950 through December 1978) to absorbed marrow doses of gamma rays and neutrons for acute leukemia and chronic granulocytic leukemia. It has been reported that

基づくこの疾患のリスクは、骨髄線量100万人年 rem² 当たり0.0026~0.0072例と推定された。しかし本解析では、慢性骨髄性白血病の発生と2種類の放射線との関係について有意な線量反応関数は得られなかった。

緒言

電離放射線被曝による白血病誘発効果の予測と定量化を行うには、白血病の病型別とともに一般に白血病発生と低エネルギー付与(LET)放射線(ガンマ線)及び高LET放射線(中性子線)との関係を表す適当なモデルが不可欠である。しかし、現在の知見には限界があるため、どのような線量反応モデルも推測的なものであって、放射線に関連した生物学的現象に適用できるか否かは「適合度」の統計的判断、あるいは明らかな「合理性」によってのみ評価できると考えられる。他の調査¹⁻⁹でも、白血病の発生や死亡に関するABCC-放影研の資料に基づいて、被爆者における白血病発生の線量反応のモデルをガンマ線量及び中性子線量の関数として検討している。

広島・長崎の被爆者の白血病発生に関する前報(1950~71年)⁹以降、観察期間を1979年1月まで延長したことによって更に53例が新たに確認された。¹⁰ この症例の追加によって、各種の線量反応関数についてより強力な検定を行う機会が提供された。また、この観察年数の延長によって、高線量に被曝した被爆者における白血病の過剰のリスクは、ほぼ消滅したので、放射線関連白血病に関する記録は事実上完了したことが認められた。更に、爆央の移動¹¹によって長崎の被爆者の推定被曝線量が訂正されたため、長崎における線量反応関係を再評価する機会が与えられた。したがって、最新の白血病発生と新しく推定された線量測定資料を用い、ガンマ線及び中性子線の線量と被爆者における放射線の白血病誘発効果を再評価することは、時宜を得た価値があることである。

今回の報告では、急性白血病と慢性骨髄性白血病のガンマ線・中性子線の骨髄吸収線量との関係について最近の白血病の資料(1950年10月から1978年12月まで)を用いて解析した。この固定集団で有意な放射

no cases of chronic lymphocytic leukemia have been detected among survivors who received a significant amount of radiation in this fixed cohort during 1950-78.¹⁰ Therefore, the present report describes an analysis of the relationship of the incidence of acute leukemia and chronic granulocytic leukemia to gamma and neutron exposure.

MATERIALS AND METHODS

The current analysis uses the leukemia incidence data based on the Life Span Study (LSS) extended sample¹² in Hiroshima and Nagasaki for the period October 1950-December 1978. New exposure estimates for survivors in Nagasaki have recently become available based on the relocation of the epicenter proposed by Kerr and Solomon.¹¹ Individual dose estimates have been recalculated by the RERF Department of Epidemiology & Statistics, using this new epicenter and a standardized rounding procedure. Where the kerma total dose for a survivor was calculated to be 600 rad or more, to avoid distortions arising from probable erroneous estimates, "adjusted" doses have been used. In Hiroshima the gamma dose for such a survivor has been arbitrarily set at 439 rad and the neutron dose at 161 rad, whereas in Nagasaki the gamma dose has been set at 587 rad and the neutron dose at 13 rad.¹⁰ There were 205 such cases in Hiroshima and 160 in Nagasaki. There are also 2,386 survivors whose estimated dose cannot be calculated due either to the absence of shielding information or to a complex shielding configuration. Individuals whose exposure could not be estimated or who developed leukemia prior to October 1950 were excluded from the present analysis. Individual absorbed bone marrow dose was calculated, using Kerr's proposed formulas¹³ of bone marrow dose/kerma dose conversion factors for A-bomb survivors.

It should be noted that a degree of uncertainty still surrounds both the quantity and quality of the radiation released by these two nuclear devices. Some recent estimates¹⁴ suggest kerma total dose to be somewhat higher in Hiroshima and somewhat lower in Nagasaki than the revised dose (T65 DR) system presumes. Our statements to follow are, of course, predicted on the T65DR system. If the other estimates should prove more appropriate, they would have the effect of increasing the slope of the dose response in Nagasaki and diminishing that in Hiroshima.

線を受けた被爆者から1950～78年の間に慢性リンパ球性白血病の症例は確認されていないことが報告されている。¹⁰ したがって、本報では急性白血病と慢性骨髄性白血病の発生とガンマ線量及び中性子線量との関係について解析した。

材料及び方法

今回の解析では、広島・長崎の寿命調査拡大集団¹²の1950年10月から1978年12月までの間に発生した白血病の資料を用いた。KerrとSolomon¹¹の提案した長崎の爆央の移動によって同市の被爆者の新しい被曝線量推定値が最近得られた。放影研疫学統計部ではこの新しい爆央と統一した丸め法を用いて、個人の被曝推定線量を再計算した。誤まった推定値から起こる歪みを避けるために、個人のカーマ総線量が600 rad以上と計算された場合は「補正した」線量を用いた。このような場合、広島では任意にガンマ線量を439 rad、中性子線量を161 radとし、長崎ではガンマ線量を587 rad、中性子線量を13 radとした。¹⁰ このような該当例は広島で205例、長崎で160例あった。また、遮蔽の資料が得られなかったり、遮蔽状態が複雑であったために推定線量が計算できなかった被爆者は2,386人であった。被曝線量が推定できなかった者や、1950年10月以前に白血病を発病した者は本解析からは除外した。個人の骨髄吸収線量はKerrが提案した公式¹³を用いて被爆者の骨髄線量/カーマ線量変換係数を用いて計算した。

二つの核爆弾から放出された放射線の線質、線量の双方についてまだある程度の不正確さがあることに留意すべきである。最近の若干の推定¹⁴では、カーマ総線量は改訂した線量(T65 DR)よりも広島ではやや高く、長崎ではやや低いことが示唆されている。本報告はむしろT65 DR推定線量によるものである。もし新しく提案された推定線量の方が適当であることが明らかになれば、長崎の線量反応の勾配は大きくなり、広島では小さくなるという影響が起きるであろう。

To ascertain the relationship of marrow gamma and neutron dose to the incidence of acute leukemia and chronic granulocytic leukemia, the following three models have been used:

Model I. Linear dependence of incidence on gamma and neutron dose (L-L model)

Formula: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 Dn_{ij}$

Model II: Quadratic (pure) dependence of incidence on gamma dose and linear dependence on neutrons (Q-L model)

Formula: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^2 + \beta_2 Dn_{ij}$

Model III. Dependence of incidence upon the linear and squared gamma dose and linear dependence on neutrons (L-Q-L model)

Formula: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 D\gamma_{ij}^2 + \beta_3 Dn_{ij}$

where P_{ij} is the expected leukemia incidence in the (i, j)th cell where $i = 1, 2$ represents the cities, and j the dose categories. $D\gamma_{ij}$ is the mean gamma dose; Dn_{ij} the mean neutron dose; and $D\gamma_{ij}^2$ the mean of the squared gamma dose in the i th city and j th exposure class. The parameters of the assumed Poisson distribution were estimated by the method of maximum likelihood. The statistical procedures are described elsewhere.⁶ The data used to assess the dose-response relationship are based on observations in the two cities and six marrow gamma dose categories (not-in-city + 0 rad, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, and 200 rad or more).

RESULTS

Annual Incidence Rate of Acute Leukemia and Chronic Granulocytic Leukemia

Table 1 gives the distribution of the subjects, person years, average marrow dose of gamma rays and neutrons, and crude annual incidence rate of acute leukemia and chronic granulocytic leukemia during 1950-78 by dose and city. It is well recognized that Hiroshima survivors received mixed radiation, gamma rays and neutrons, at almost all dose levels, but Nagasaki survivors received only gamma rays in the low dose region and an appreciable amount of neutrons only at high dose levels. The rates of each of the two types of leukemia increase with dose in both cities, except in the low dose region (less than 50 rad marrow gamma dose) in Nagasaki. Incidence rates are modestly higher in Hiroshima than in Nagasaki in every dose group. The data

骨髄のガンマ線量及び中性子線量と急性白血病及び慢性骨髄性白血病の発生との関係を検討するために、次の三つのモデルを用いた。

モデルI. ガンマ線量及び中性子線量の双方に対し線形に依存する (L-L モデル).

公式: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 Dn_{ij}$

モデルII. ガンマ線量に対して二次関数(純粹)に依存し、中性子線量では線形に依存する (Q-L モデル).

公式: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^2 + \beta_2 Dn_{ij}$

モデルIII. ガンマ線量に対し線形及びその二乗に依存し、中性子線には線形に依存する (L-Q-L モデル).

公式: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 D\gamma_{ij}^2 + \beta_3 Dn_{ij}$

ただし、 P_{ij} は (i, j) 番目の区分における白血病発生の期待値で、 $i = 1, 2$ は市別を示し、 j は線量区分である。また、 $D\gamma_{ij}$ 、 Dn_{ij} 及び $D\gamma_{ij}^2$ はそれぞれ i 番目の市、 j 番目の線量区分における平均ガンマ線量、平均中性子線量及びガンマ線量の二乗の平均値である。仮定したポアソン分布のパラメーターは最尤法で推定した。統計的手法は別に記述されている。⁶ 線量反応を評価するために用いた資料は両市及び六つの骨髄ガンマ線量区分(市内不在者+0 rad, 1~9 rad, 10~49 rad, 50~99 rad, 100~199 rad 及び200 rad以上)について観察した。

結果

急性白血病及び慢性骨髄性白血病の年間発生率

表1に対象者の分布、人年、ガンマ線及び中性子線の平均骨髄線量、線量別、市別にみた1950~78年の急性白血病及び慢性骨髄性白血病の年間粗発生率を示した。広島は被爆者はほとんどすべての線量域でガンマ線と中性子線との混合放射線を受けているが、長崎の被爆者は低線量域ではガンマ線のみを受けており、高線量においてのみ若干の中性子線量を受けていることが認められる。二つの病型別にみた白血病発生率は長崎の低線量域(骨髄ガンマ線量50 rad未満)を除いて、両市とも線量とともに増加している。発生率は各線量群で広島の方が長崎よりやや高い。また、

TABLE 1 NUMBER OF SUBJECTS, AVERAGE MARROW DOSE, & CRUDE ANNUAL INCIDENCE RATE OF LEUKEMIA IN THE LSS EXTENDED SAMPLE BY CITY, TYPE OF LEUKEMIA, & DOSE, 1950-78

表1 寿命調査拡大集団における対象者数, 平均骨髄線量, 白血病の年間粗発生率; 都市, 病型及び線量別, 1950~78年

Marrow Gamma Dose in rad	Average Marrow Dose in rad		Subjects	Person-years	Crude Annual Incidence Rate (10 ⁻⁶)		
	Gamma	Neutron			Acute Leukemia	Chronic Granulocytic Leukemia	All Types of Leukemia
Hiroshima							
200+	242.4	39.4	371	8722	1031.9 (9)	229.3 (2)	1261.2 (11)
100-199	136.7	22.4	977	23491	553.4 (13)	340.6 (8)	894.0 (21)
50- 99	68.7	9.6	1668	39897	250.6 (10)	100.3 (4)	350.9 (14)
10- 49	22.5	2.7	7673	183296	76.4 (14)	81.8 (15)	158.2 (29)
1- 9	3.0	0.4	22210	537552	27.9 (15)	13.0 (7)	40.9 (22)
0 rad + NIC*	0.0	0.0	47746	1132243	33.6 (38)	7.9 (9)	41.5 (47)
Total	-	-	80645	1925201	51.4 (99)	23.4 (45)	74.8 (144)
Nagasaki							
200 +	277.1	3.0	453	10913	549.8 (6)	91.6 (1)	641.4 (7)
100-199	136.2	1.2	1148	28893	276.9 (8)	34.6 (1)	311.5 (9)
50- 99	73.1	0.5	1337	33547	89.4 (3)	0.0 (0)	89.4 (3)
10- 49	23.7	0.0	3460	85523	0.0 (0)	35.1 (3)	35.1 (3)
1- 9	3.1	0.0	8969	219188	36.5 (8)	4.6 (1)	41.1 (9)
0 rad + NIC	0.0	0.0	10351	257350	27.2 (7)	0.0 (0)	31.1 (8**)
Total	-	-	25718	635414	50.4 (32)	9.4 (6)	61.4 (39)

Number of cases in parentheses () 内は症例数

*NIC in Hiroshima selected 1950-53 広島市の市内不在者は1950~53年に抽出

**One chronic lymphocytic leukemia included 慢性リンパ球性白血病1例を含む

also suggest that the dose-response curve differs by type of leukemia and by city with respect to neutron and gamma radiation. Only one case of chronic lymphocytic leukemia has been detected, and this was found in the control group in Nagasaki.

Regression Analyses of the Relationship of Leukemia Incidence to Gamma and Neutron Marrow Dose

Tables 2 and 3 summarize the regression analyses and goodness of fit tests for the three dose-response models with respect to gamma and neutron dose for acute leukemia and chronic granulocytic leukemia. The estimated values (P) for each of the three models are based on one million person-years at risk.

Acute Leukemia. According to chi-square statistics for testing goodness of fit, all three models fit the data well. The coefficients for both gamma and neutron radiation differ sig-

資料から中性子線及びガンマ線の線量反応曲線は白血病の型別, 市別で異なることが示唆される。慢性リンパ性白血病はわずかに1例が, 長崎の対照者群から確認されたにすぎない。

白血病発生とガンマ線及び中性子線の骨髄線量との関係についての回帰解析

表2及び表3に, ガンマ線量及び中性子線量と急性白血病及び慢性骨髄性白血病に関する三つの線量反応モデルについて, 回帰解析と適合度検定をまとめた。これら三つのモデルの推定値(P)は観察百万人年に基づいている。

急性白血病。適合度検定のカイ二乗統計量によると, 三つのモデルはいずれも資料によく適合した。モデルIとモデルIIでは, ガンマ線及び中性子線の双方の

TABLE 2 SUMMARY OF REGRESSION ANALYSES & GOODNESS OF FIT TESTS FOR THREE DOSE-RESPONSE MODELS FOR INCIDENCE OF ACUTE LEUKEMIA

表2 急性白血病発生率に関する三つの線量反応モデルの回帰解析及び適合度検定の総括

Constant		Regression Coefficients Estimated			Goodness of Fit Test	RBE 95% Confidence Limit
$\hat{\alpha}_H$	$\hat{\alpha}_N$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\beta}_3$		
Model I: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_1 + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 Dn_{ij}$						
29.10 (4.26)	25.30 (7.06)	1.15 (.38)**	14.24 (4.76)**	—	$\chi^2=10.1, df=8$ P = .262	12.4 [3.8 ~ 40.2]
Model II: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_1 + \beta_1 D\gamma_{ij}^2 + \beta_2 Dn_{ij}$						
30.28 (4.38)	27.30 (6.99)	.0082 (.0026)**	15.64 (4.33)**	—	$\chi^2 = 6.49, df=8$ P = .593	43.6 / \sqrt{Dn} [26.6/ \sqrt{Dn} ~ 71.6/ \sqrt{Dn}]
Model III: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_1 + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 D\gamma_{ij}^2 + \beta_3 Dn_{ij}$						
30.53 (4.38)	28.26 (7.40)	-.32 (.67) NS	.0100 (.0046)*	16.75 4.90***	$\chi^2 = 6.80, df=7$ P = .450	—

Standard error of each parameter in parentheses ()内は各パラメーターの標準誤差

Test of significance for coefficients *** $P < .001$, ** $P < .01$, * $P < .05$, NS $P > .05$ 回帰係数の有意性検定RBE: Model I: β_2/β_1 , Model II: $\sqrt{\beta_2/\beta_1} / \sqrt{Dn}$, Model III: $[(\sqrt{\beta_1^2 + 4\beta_2 \cdot \beta_3 Dn} - \beta_1)/2\beta_2]/Dn$

—: RBE not calculated because regression coefficient is not significant

一: 回帰係数が有意でないため RBE は計算しなかった

TABLE 3 SUMMARY OF REGRESSION ANALYSES & GOODNESS OF FIT TESTS FOR THREE DOSE-RESPONSE MODELS FOR INCIDENCE OF CHRONIC GRANULOCYtic LEUKEMIA

表3 慢性骨髄性白血病発生率に関する三つの線量反応モデルの回帰解析及び適合度検定の総括

Constant		Regression Coefficients Estimated			Goodness of Fit Test	RBE 95% Confidence Limit
$\hat{\alpha}_H$	$\hat{\alpha}_N$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\beta}_3$		
Model I: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_1 + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 Dn_{ij}$						
8.46 (2.52)	1.62 (3.18)	.41 (.26) NS	11.33 (3.66)**	—	$\chi^2=13.61, df=8$ P = .093	—
Model II: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_1 + \beta_1 D\gamma_{ij}^2 + \beta_2 Dn_{ij}$						
8.45 (2.53)	6.67 (.344)	.0003 (.0009) NS	14.47 (3.17)***	—	$\chi^2=19.60, df=8$ P = .012	x
Model III: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_1 + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 D\gamma_{ij}^2 + \beta_3 Dn_{ij}$						
8.03 (2.44)	-1.03 (2.90)	1.04 (.54) NS	-.0034 (.0020) NS	9.31 (3.98)*	$\chi^2 = 8.63, df=7$ P = .281	—

See footnote Table 2 表2の脚注を参照

x: RBE not calculated because data do not fit model 資料がモデルに適合しないため RBE は計算しなかった

nificantly from zero under both Model I and II, but the coefficient associated with the linear gamma term does not differ significantly from zero for Model III. Based upon the chi-square statistics for testing goodness of fit and the significance of the coefficients estimated for the two kinds of radiation, Model II is the best fitting model of the relationship of the incidence of acute leukemia to gamma and neutron dose. According to Model II, the estimated risk of acute leukemia associated with gamma dose is 0.0082 cases per million person-years per rad² and the risk for neutrons is 15.64 cases per million person-years per rad. The estimated neutron RBE is $43.6 / \sqrt{Dn}$ (95% confidence limits: $26.6 / \sqrt{Dn} \sim 71.6 / \sqrt{Dn}$).

Chronic Granulocytic Leukemia. According to the chi-square tests for goodness of fit, Models I and II either do not fit the data or do not fit them well, but Model III provides an acceptable fit. However, in the latter instance the estimated regression coefficients for both the linear and the squared gamma term do not differ significantly from zero. Thus, our analysis fails to disclose an appropriate dose-response relationship of incidence of chronic granulocytic leukemia to gamma or neutron dose.

Dose-response Relationship of Acute Leukemia Incidence to Marrow rem Dose

Given that the best fitting model for acute leukemia and radiation is the Q-L model, it is worthwhile to examine the risk of this disease based on the marrow rem dose. Table 2 shows that the 95% confidence limits of the estimated RBE associated with the Q-L model range from $26.6 / \sqrt{Dn}$ to $71.6 / \sqrt{Dn}$. Based on these lower and upper 95% confidence limits of the RBE value, the bone marrow rem dose was calculated as gamma dose plus $26.6 \sqrt{Dn}$ or gamma dose plus $71.6 \sqrt{Dn}$, respectively. Table 4 summarizes a regression analysis and the goodness of fit of the square rem dose dependence model for the two different RBE values. The data fit the model very well and the regression coefficients differ significantly from zero. The risk for the incidence of acute leukemia to marrow rem dose is estimated to lie between 0.0026 and 0.0072 per million person-years per rem² under the square rem dose dependence model.

係数はゼロと有意差があるが、モデルIIIではガンマ線の線形係数はゼロと有意差が認められなかった。適合度検定のカイ二乗統計量及び2種類の放射線について推定した係数の有意性から、ガンマ線量及び中性子線量と急性白血病発生との関係に最もよく適合するのはモデルIIである。モデルIIによれば、ガンマ線に対する急性白血病のリスクは百万人年 rad² 当たり 0.0082例、中性子線は百万人年 rad 当たり 15.64例であった。中性子線の推定 RBE 値は $43.6 / \sqrt{Dn}$ であった (95%信頼限界: $26.6 / \sqrt{Dn} \sim 71.6 / \sqrt{Dn}$)。

慢性骨髄性白血病。適合度についてのカイ二乗テストによると、モデルIとモデルIIは資料に全く適合しないか、又はよく適合しない。しかし、モデルIIIは満足のいく適合を示した。しかし、モデルIIIではガンマ線量の線形及び二乗に対する推定回帰係数はゼロと有意差がなかった。したがって、この解析では慢性骨髄性白血病とガンマ線量と中性子線量との適当な線量反応関係を表すことができなかった。

急性白血病の発生と骨髄 rem 線量との線量反応関係
急性白血病と放射線の関係について最も良い適合を示すモデルが Q-L モデルであるとすれば、急性白血病のリスクを骨髄 rem 線量を用いて検討することは有意義である。表2によれば、Q-L モデルによる推定 RBE 値の95%信頼限界は $26.6 / \sqrt{Dn}$ から $71.6 / \sqrt{Dn}$ の間である。RBE 値の95%信頼限界の下限及び上限に基づく骨髄 rem 線量は、前者がガンマ線量 + $26.6\sqrt{Dn}$ 、後者がガンマ線量 + $71.6\sqrt{Dn}$ で計算される。表4に二つの異なる RBE 値について rem 線量の二乗に依存するモデルの回帰解析と適合度をまとめた。資料はモデルによく適合し、回帰係数はゼロと有意差がある。骨髄 rem 線量に対する急性白血病発生リスクは、骨髄 rem 線量の二乗に依存するモデルでは、百万人年 rem² 当たり 0.0026から 0.0072 の間にあると推定される。

TABLE 4 SUMMARY OF REGRESSION ANALYSIS & GOODNESS OF FIT TESTS FOR DOSE-RESPONSE OF ACUTE LEUKEMIA WITH MARROW REM DOSE UNDER SQUARE REM DOSE DEPENDENCE MODEL IN REFERENCE TO ESTIMATED RBE FOR 95% CONFIDENCE LIMIT, 1950-78

表4 95%信頼限界の推定 RBE を参照した rem 線量の二乗に依存するモデルによる急性白血病と骨髓 rem 線量の線量反応の回帰解析及び適合度検定の総括, 1950~78年

Estimated RBE	Rem Dose	Coefficients Estimated Constant			Goodness of Fit Test	
		$\hat{\alpha}_H$	$\hat{\alpha}_N$	$\hat{\beta}_1$		
Model : $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_i + \beta_1 Drem^2_{ij}$						
A 26.6 / \sqrt{Dn}	gamma + 26.6 \sqrt{Dn}	31.91 4.37	26.85 6.86	.0072 (.0011)***	$\chi^2 = 6.71$ P = .667	df = 9
B 71.6 / \sqrt{Dn}	gamma + 71.6 \sqrt{Dn}	30.01 (4.27)	28.64 (7.22)	.0026 (.0004)***	$\chi^2 = 8.86$ P = .450	df = 9

RBE A = Estimated RBE for lower 95% confidence limit 95%信頼限界下限の推定 RBE

RBE B = Estimated RBE for upper 95% confidence limit 95%信頼限界上限の推定 RBE

Test of significance for coefficients *** P < .001 回帰係数の有意性検定

DISCUSSION

The experiences of the A-bomb survivors provide a unique opportunity to assess the relationship of leukemia incidence to their instantaneous whole-body exposure to mixed low and high LET radiation. Estimates of this relationship of the incidence and mortality of leukemia in A-bomb survivors to their gamma and neutron dose have been reported.¹⁻⁸ Hiroshima survivors received mixed doses of gamma rays and neutrons in the low dose region as well as in the high dose region; whereas Nagasaki survivors received an appreciable amount of neutrons only if their total exposure was large. The neutron dose is of course highly correlated with the gamma dose in both cities, however, the relationship of the gamma dose to the neutron dose and the total dose differs significantly for the same total dose in the two cities. It is not possible, therefore, to distinguish the effects of the two types of radiation when the dose-response function is analyzed in the cities, separately.

If the RBE decreases with an increase in the neutron dose, it is not appropriate to ignore even the lowest levels of neutron exposure in Nagasaki survivors in examining the dose-response function for leukemia incidence. Therefore, in the present analysis we tested the model by assuming a common dose-response function for leukemia incidence after adjustment of the observations for concomitant factors such as city. The analysis assumes that the risk does not vary by sex, age at the time of the bomb (ATB), or

考 察

被爆者の経験は高 LET 及び低 LET の混合放射線への瞬間的全身被曝と白血病発生の関係を評価する特別の機会を提供しており、ガンマ線量及び中性子線量と被爆者における白血病発生及び死亡との関係が推定され報告されている。¹⁻⁸ 広島市の被爆者は高線量域だけでなく低線量域においても、ガンマ線と中性子線の混合線を受けており、長崎市の被爆者は総被曝線量の大きい場合にのみ若干の中性子線量を受けている。両市において中性子線量はガンマ線量との相関が高いが、ガンマ線量と中性子線量及び総線量の関係は両市の同じ総線量においては有意に異なっている。したがって線量反応関数を市別に解析すると、2種類の放射線の影響を区別することは不可能である。

RBE が中性子線量の増加に伴って低下するならば、白血病発生の線量反応関数を調べる際には、長崎市の被爆者の最も低い中性子線量でも無視することは適切ではない。したがって、今回の解析では都市のような随伴因子を補正した後に白血病発生の共通な線量反応関数を仮定し、モデルの検定を行った。本解析では性、原爆時年齢、調査期間中の対象者の

incomplete follow-up of the entire lifetime of the study subjects during the study period. It is difficult to conduct an ideal analysis on a limited body of data with small numbers of observations in the various dose cells. Furthermore, the number of study subjects decreases with increase in dose.

We have chosen three models to assess the relationship of leukemia incidence to gamma and neutron dose. Model I, the so-called L-L model, was selected as the most traditional, empirical dose-response relationship; Model II (Q-L model) is based on the theory of dual radiation action by Kellerer and Rossi;¹⁵ and Model III (L-Q-L model) stems from the hypothesis currently proposed by Brown,¹⁶ and others,⁸ i.e., the dose-response curve for low LET radiation has a linear term and a quadratic term with the former dominating at low dose and the latter at high dose.

To determine the appropriate dose-response relationship for leukemia incidence, we have employed four considerations: a) the goodness of fit of the model must be statistically acceptable, b) the regression coefficients associated with both gamma and neutron dose must be reasonable and positive, c) statistically, the estimated regression coefficients must differ significantly from zero, and d) if more than one model meets these criteria, the best fitting model will be assumed to be that model with the largest probability (based on chi-square test of goodness of fit); these same criteria have been used previously by Otake and Schull¹⁷ in their analysis of mental retardation in children exposed in utero.

The estimated RBE of neutrons in relation to gamma based on the three models used here was calculated according to the following procedure; The RBE β_2/β_1 for Model I, $\sqrt{\beta_2/\beta_1} / \sqrt{Dn}$ for Model II, $[\sqrt{\beta_1^2 + 4\beta_2 \cdot \beta_3 Dn - \beta_1}]/2\beta_2$ for Model III, respectively. An RBE was calculated only when the estimated coefficients associated with the two kinds of radiation differed significantly from zero and the data fit the model.

Since the previous report,⁹ 53 cases were added to the data set. Therefore, the present analysis is based on 1.4 times as many leukemia cases as previously and thus offers an opportunity to employ more powerful tests than before. In addition, it is timely to reevaluate the

全生涯の追跡が不完全であることによってリスクが異なるものと仮定した。種々の線量区分における観察数が少なく、限られた資料に基づいて理想的な解析を行うことは困難である。その上、調査対象者は線量の増加に伴って減少している。

白血病発生とガンマ線と中性子線の線量との関係の評価するために三つのモデルを選んだ。モデルIはいわゆるL-Lモデルであり、最も伝統的で経験的な線量反応関係として選んだ。モデルII(Q-Lモデル)はKellererとRossi¹⁵による放射線の二重作用論に基づいたものである。モデルIII(L-Q-Lモデル)はBrown,¹⁶その他⁸が現在提唱している仮説、すなわち低LET放射線の線量反応曲線は線形の項と二次関数の項があり、前者は低線量、後者は高線量において支配的となるという仮説に基づいている。

白血病発生の適切な線量反応関係を決定するために次の四つの条件を考慮した。すなわち、a)モデルの適合度が統計的に許容できるものであること。b)ガンマ線量及び中性子線量の双方の回帰係数が合理的で正の値であること。c)推定回帰係数が統計的に有意にゼロと異なっていること。d)二つ以上のモデルがこれらの基準を満たした場合は、確率の最も高い(適合度についてのカイ二乗検定による)モデルを適合度の最も良いモデルとして選ぶ。同様な選択基準は大竹とSchull¹⁷による胎内被爆児の知能遅滞の解析に既に用いられている。

本解析で用いた三つのモデルに基づくガンマ線に対する中性子線の推定RBEは次の方法で計算した。すなわち、モデルIでは β_2/β_1 、モデルIIは $\sqrt{\beta_2/\beta_1} / \sqrt{Dn}$ 、モデルIIIは $[(\sqrt{\beta_1^2 + 4\beta_2 \cdot \beta_3 Dn} - \beta_1) / 2\beta_2] / Dn$ である。2種類の放射線の推定回帰係数がゼロと有意に異なっており、資料がモデルに適合した場合にのみRBE値を計算した。

前回の報告⁹以来53例が資料に追加された。したがって、前回の1.4倍の白血病症例を用いて今回の解析は行われ、以前よりも強力な検定を行う機会が提供された。また、1978年までの最近の解析で放射線

leukemogenic effect of radiation in A-bomb survivors employing the updated leukemia incidence, because the latest analysis through 1978 has shown that the data on radiation-related leukemia is now virtually complete. The present analysis suggests that the best fitting model for acute leukemia and radiation is Model II (Q-L model). This result is consistent with the previous report.

Since no excess risk of leukemia in Nagasaki survivors has been demonstrable after 1968 whereas an excess risk persists in Hiroshima survivors through 1978, the estimated risk associated with gamma dose is now somewhat lower, the risk associated with neutron dose is somewhat greater, and the estimated RBE is somewhat larger than the previous report through 1971. The estimated RBE for the induction of acute leukemia is approximately $44/\sqrt{Dn}$ for the Q-L model. Incidentally, this value is quite similar to the RBE for various somatic effects in animal experiments reported by Rossi¹⁸ and for radiation-induced lens opacities in A-bomb survivors¹⁹ and mental retardation in children exposed in utero.¹⁷

We have also examined the risk of induction of acute leukemia by marrow rem dose, using the RBE just described, in order to predict the overall effect of radiation with respect to producing radiation-induced acute leukemia. This risk is estimated to be around 0.0026-0.0072 per million person-years per rem² dose under the square rem dose dependence model where $26.6\sqrt{Dn}$ and $71.6\sqrt{Dn}$ are the lower and upper 95% confidence limits of the estimated RBE.

Contrary to a previous report,⁶ however, analysis of the relationship of the incidence of chronic granulocytic leukemia to dose demonstrates that two models (L-L model and Q-L model) do not fit the data well, whereas Model III (L-Q-L model) appears to, although the regression coefficients associated with gamma dose cannot be shown to differ significantly from zero. The analysis also fails to establish a dose-response function for the incidence of chronic granulocytic leukemia with respect to gamma and neutron dose, although the induction of chronic granulocytic leukemia seems to depend principally upon neutron dose. Therefore, we attempted to fit the data for incidence of chronic granulocytic leukemia to a "One hit

関連白血病に関する資料確認は事実上完了したことが認められたので、更新された白血病発生例を用いて被爆者における放射線の白血病誘発効果を再評価することは時宜を得ている。本解析では急性白血病と放射線の関係について最もよく適合するモデルはモデルII (Q-Lモデル)であることが示唆された。この結果は前回の報告と一致している。

広島市の被爆者では1978年まで過剰リスクがみられるが、長崎では1968年以降白血病の過剰リスクはみられないので、1971年までの前回の報告と比較して今回の解析ではガンマ線に関する推定リスクはやや低く、中性子線のリスクはやや高く、推定RBE値は高かった。Q-Lモデルにおいては急性白血病を誘発する推定RBE値は約 $44/\sqrt{Dn}$ であった。また、この値はRossi¹⁸の報告した動物実験における種々の体細胞の影響、被爆者の放射線誘発性水晶体混濁¹⁹及び胎内被爆児の知能遅滞¹⁷のRBE値とかなり近似している。

放射線により誘発された急性白血病の発生に対する放射線の総合的影響を予測するために、前述のRBEを用いて骨髓rem線量を用いた急性白血病誘発のリスクも調べた。このリスクはrem線量の二乗に依存するモデルでは、推定RBEの95%信頼限界の下限は $26.6\sqrt{Dn}$ 、上限は $71.6\sqrt{Dn}$ で、百万人年rem²当たり約0.0026~0.0072と推定された。

しかし前回の報告⁶とは異なり、慢性骨髄性白血病の発生と線量との関係を解析すると、二つのモデル(L-Lモデル及びQ-Lモデル)は資料とよく適合せず、モデルIII (L-Q-Lモデル)はガンマ線量の回帰係数がゼロと有意に異なっていないが、資料に適合するようである。この解析では、慢性骨髄性白血病の誘発は主として中性子線量に依存するようと思われるが、慢性骨髄性白血病発生とガンマ線量及び中性子線量との線量反応関係を確立することはできなかった。したがって、慢性骨髄性白血病の発生資料を「1ヒットガンマ線量-1ヒット中性子線量」モデル、「2ヒット

gamma-one hit neutron" model, "Two hit gamma-one hit neutron" model, and an exponent model with a quadratic dependence on gamma dose and a linear dependence on neutrons. However, the results were quite similar to the findings for Models I, II, and III, respectively. This result is not unexpected, however, for Models I, II, and III are limits of the former under conditions which these data meet. It should be noted that the present analysis provides evidence for different dose-response patterns for acute leukemia and chronic granulocytic leukemia in relation to gamma and neutron dose.

We have previously reported that the leukemogenic effect of atomic radiation on A-bomb survivors differs in incidence and latency in relation to age ATB and city for acute leukemia and chronic granulocytic leukemia.¹⁰ It is also well known that Ph¹ chromosome appears in chronic granulocytic leukemia but is not present in acute leukemia. Therefore, it may not be appropriate to consider acute leukemia and chronic granulocytic leukemia as part of the same disease entity from the epidemiologic standpoint. It may be unsound, therefore, to examine the dose-response function for all types of leukemia in combination with acute leukemia, chronic granulocytic leukemia, and chronic lymphocytic leukemia to gamma and neutron dose. Although we did not show the results of the analysis, an attempt was made to examine the dose-response function for all types of leukemia in relation to gamma and neutron dose under the three models, but the data fit all three models almost equally well. This analysis also failed to disclose a best fitting model to explain the dose-response relationship for the incidence of all types of leukemia to gamma and neutron dose.

ガンマ線量-1ヒット中性子線量」モデル及びガンマ線量に二次関数的に依存し、中性子線量に線形依存するエキスポニットモデルに適合させてみた。しかし、その結果はそれぞれモデルI、モデルII、モデルIIIの場合と全く同じであった。もっとも、これらの資料が満たす条件下ではモデルI、モデルII及びモデルIIIは先の三つのモデルの限界となるので、この結果は予測されたことである。本解析は、ガンマ線量及び中性子線量に対して急性白血病と慢性骨髄性白血病は異なった線量反応パターンを示すという証拠を示している。

原爆放射線が被爆者に与える白血病誘発効果については、発生及び潜伏期間と原爆時年齢及び都市との関係が急性白血病と慢性骨髄性白血病で異なっていることを先に報告した。¹⁰ また、Ph¹染色体は慢性骨髄性白血病には見られるが、急性白血病には見られないこともよく知られている。したがって、急性白血病と慢性骨髄性白血病を疫学的にみて同一疾病と考えることは適切ではないかもしれない。そのため急性白血病、慢性骨髄性白血病及び慢性リンパ球性白血病を、全病型の白血病と組み合わせてガンマ線量及び中性子線量との線量反応関係を調べることは不合理であるかもしれない。解析結果はここで示さなかったが、三つのモデルの下での全病型の白血病とガンマ線量及び中性子線量との線量反応関係を調べたが、資料はこの三つのモデルにほぼ同様によく適合した。この解析でも、全病型の白血病の発生とガンマ線量及び中性子線量の線量反応を説明する最もよく適合するモデルを確認できなかった。

REFERENCES

参考文献

1. MAYS CW, LLOYD RD, HARSHALL JH: Malignancy risk to humans from total body γ -ray irradiation. Proceedings of the International Radiation Protection Association, Washington D.C., Sept. 9-14, 1973, Springfield, National Technical Information Service, 1974. pp 417-28
2. ROSSI HH, KELLERER AM: The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data. Radiat Res 58:131-40, 1974
3. MOLE RH: Ionizing radiation as a carcinogen: Practical questions and academic pursuits. Br J Radiol 48: 157-69, 1975

4. JABLON S: Environmental factors in cancer induction: Appraisal of epidemiologic evidence. Leukemia, lymphoma and radiation. Proceedings of the 11th International Cancer Congress, Florence, 1974, Amsterdam, Excerpta Medica, 1975
5. ROSSI HH, MAYS CW: Leukemia risk from neutrons. Health phys 34:353-60, 1978
6. ISHIMARU T, OTAKE M, ICHIMARU M: Dose-response relationship of neutrons and γ -rays to leukemia incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki by type of leukemia, 1950-1971. Radiat Res 77:377-94, 1979 (RERF TR 14-77)
7. LAND CE: Late effects among A-bomb survivors: The role of neutrons. Proceedings of the fifteenth annual meeting 14-15 March 1979. Perceptions of risk, National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington D.C., 1980
8. DIVISION OF MEDICAL SCIENCES, ASSEMBLY OF LIFE SCIENCES, NAS-NRC: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiations 1980, Report of the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. BEIR III report, 1980
9. ICHIMARU M, ISHIMARU T, BELSKY JL: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-71: Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. J Radiat Res 19:262-82, 1978 (RERF TR 10-76)
10. ICHIMARU M, ISHIMARU T, MIKAMI M, YAMADA Y, OHKITA T: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors and controls in a fixed cohort, Hiroshima and Nagasaki, Oct. 1950-Dec. 1978. RERF TR 13-81
11. KERR GD, SOLOMON DL: The epicenter of the Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended values. Oak Ridge National Laboratory, 1976. ORNL-TM-5139
12. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-1966. Radiat Res 48:613-49, 1971 (ABCC TR 11-70)
13. KERR GD: Organ dose estimates for the Japanese atomic-bomb survivors. Health Phys 37:487-503, 1979
14. LOEWE WE, MENDELSON E: Revised estimates of dose at Hiroshima and Nagasaki, and possible consequences for radiation-induced leukemia. Lawrence Livermore National Laboratory Technical Report D-80-14, Livermore, 1980
15. KELLERER AM, ROSSI HH: The theory of dual radiation action. Curr Top Radiat Res 8:85-158, 1972
16. BROWN JM: The shape of the dose-response curve for radiation carcinogenesis. Extrapolation to low dose. Radiat Res 71:34-50, 1977
17. OTAKE M, SCHULL WJ: Relationship of gamma rays and neutrons to mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs, Hiroshima and Nagasaki. RERF Technical Report in preparation
18. ROSSI HH: The effects of small doses of ionizing radiation. Phys Med Biol 15:255-62, 1970
19. OTAKE M, SCHULL WJ: Relationship of gamma rays and neutrons to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 17-81