

INCIDENCE OF LEUKEMIA AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS
IN RELATION TO NEUTRON AND GAMMA DOSE,
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1950-71

広島・長崎原爆被爆者の白血病発生率と
中性子線およびガンマ線量との関係
1950 - 71年

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



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 appreciation to Mr. Seymour Jablon for his valuable advice and assistance with this manuscript. They are grateful to Mrs. Nobuko Shimba for her assistance of statistical calculation of data.

本報の作成に当たり貴重な助言と援助を頂いた Seymour Jablon 氏に対し謝意を表する。また、資料の計算のため助力を頂いた榛葉信子氏にも併せて謝意を表する。

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 in no way 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。業績報告書は決して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。


**INCIDENCE OF LEUKEMIA AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS IN RELATION
 TO NEUTRON AND GAMMA DOSE, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1950-71**

広島・長崎原爆被爆者の白血病発生率と中性子線および
 ガンマ線量との関係, 1950-71年

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)²

*Department of Epidemiology and Statistics¹ and Department of Hematology,
 Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine²*

疫学統計部,¹ および長崎大学医学部附属原爆後障害医療研究施設後障害治療部門²

SUMMARY

The incidence of leukemia during 1950-71 in the fixed mortality sample of atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki has been analyzed as a function of individual gamma and neutron kerma and marrow dose. Two dose response models were tested for each of acute leukemia, chronic granulocytic leukemia, and all types of leukemia, respectively. Each model postulates that leukemia incidence depends upon the sum of the separate risks imposed by the gamma ray and neutron doses; in Model I both are assumed to be directly proportional to the respective doses, while Model II assumes that while the risk from neutrons is directly proportional to the dose, the risk from gamma rays is proportional to dose-squared. Weighted regression analyses were performed for each model.

When the two models were fitted to the data for all types of leukemia, the estimated regression coefficients corresponding to the neutron and gamma ray doses both differed significantly from zero, for each model. However, when analysis was restricted to acute leukemia, both the neutron and gamma ray coefficients were significant only for Model II, and with respect to chronic granulocytic leukemia, only the coefficient of the neutron dose was significant, using either Model I or Model II. It appeared that the responses of the two leukemia types differed by type of radiation. If the chronic

要 約

広島・長崎の原爆被爆者からなる固定死亡調査集団において、1950年から1971年間の白血病の発生率を個人の kerma 線量および骨髓線量に対するガンマ線と中性子線との関数として解析した。急性白血病、慢性骨髓性白血病および全病型の白血病について各々二つの線量反応モデルを検討した。各モデルは、ガンマ線および中性子線量によるそれぞれの白血病発生危険率の和によるものと仮定した。モデル I では、白血病の危険率はそれぞれの線量に比例すると仮定し、モデル II では、その危険率は中性子線量に比例するがガンマ線では線量の 2 乗の割合で影響すると仮定した。各モデルについて加重回帰解析を行った。

この二つのモデルを全病型の白血病資料に当てはめた場合、中性子線およびガンマ線量に対応する推定回帰係数はともに、各モデルについて 0 からの有意な差を認めた。しかし、解析を急性白血病に限って行った場合、中性子線およびガンマ線に対する回帰係数が共に有意であったのはモデル II のみであった。慢性骨髓性白血病については、モデル I とモデル II のどちらを用いても中性子線量による回帰係数のみが有意であった。したがって、この二つの病型の白血病に対する線量反応は放射線の種類によって異なると思われた。慢性骨髓性白血病および急性白血病

granulocytic and acute leukemias are considered together, the Model II appears to fit the data slightly better than Model I, but neither model is rejected by the data.

On the basis of Model I, the risk of all forms of leukemia was 1.08 cases per million person-years per rad (PYR) for gamma radiation (kerma) and 6.13 cases per million PYR for neutrons; the Relative Biological Effectiveness of Neutrons (RBE), therefore, was 5.7. In terms of dose to the bone marrow, the corresponding risks were 1.96 and 23.06 cases per million PYR, and the RBE was 11.8.

Based on Model II, the estimated risk from gamma rays of all types of leukemia was 0.00364 cases per million PYR squared (PYR^2) for kerma and 0.0119 cases per million PYR^2 for marrow dose. The corresponding risks for neutrons were 7.37 cases per million PYR for kerma and 27.76 cases per million PYR for marrow dose.

From Model II, RBE was estimated to be approximately $45.0 / \sqrt{Dn}$ for kerma and $48.4 / \sqrt{Dn}$ for marrow dose for all types of leukemia. The RBE for acute leukemia was estimated to be approximately $30.4 / \sqrt{Dn}$ for kerma and $32.2 / \sqrt{Dn}$ for marrow dose ($Dn =$ neutron dose).

INTRODUCTION

Utilizing the improved dosimetry system (T65D system),¹ in 1971 Ishimaru et al² in their analysis of the dose response curve for leukemia among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki reported that the RBE of neutrons for leukemia induction was approximately 5 using a model independently linear with respect to the neutron and gamma doses, and that no significant excess risk of leukemia was observable in the low dose region (below 100 rad kerma) among Nagasaki A-bomb survivors. These results have stimulated much discussion^{3,4} and a number of reanalyses of the leukemia experience of A-bomb survivors have been made in attempts to decide whether the leukemia dose response in man to gamma radiation, delivered at a very high dose rate,* is linear or not.⁵⁻⁹ Mays et al,⁵ Rossi and

を合わせて考えれば、モデルIIがモデルIよりややよく資料に当てはまるように見えるが、どちらのモデルの適合も否定されなかった。

モデルIを基にした場合、全病型の白血病の危険率は、ガンマ線(kerma線量)については、100万人年rad(PYR)あたり1.08で、中性子線については100万人年radあたり6.13であった。かくして、中性子線の相対的生物学的効果比(RBE)は5.7であった。骨髄線量についてみれば、それぞれの危険率は100万人年radあたり1.96および23.06で、RBEは11.8であった。

モデルIIを基にした場合、全病型の白血病のガンマ線による推定危険率は、kerma線量については、100万人年 rad^2 あたり0.00364で、骨髄線量については、100万人年 rad^2 あたり0.0119であった。中性子線についてそれぞれの危険率はkerma線量については100万人年radあたり7.37で、骨髄線量については100万人年radあたり27.76であった。

モデルIIによれば、全病型の白血病に関してRBEはおよそkerma線量について $45.0 / \sqrt{Dn}$ 、骨髄線量について $48.4 / \sqrt{Dn}$ と推定された。急性白血病についてRBEはおよそkerma線量で $30.4 / \sqrt{Dn}$ 、骨髄線量で $32.2 / \sqrt{Dn}$ と推定された($Dn =$ 中性子線量)。

緒言

改良された線量測定法(T65D法)¹を用いて、石丸ら²は、1971年に広島・長崎両市の原爆被爆者における白血病の線量反応曲線を解析し、中性子線量およびガンマ線量についてそれぞれの反応が線型であるモデルを用いた場合、白血病誘発に対する中性子の相対的生物学的効果比(RBE)は約5であったが、長崎の原爆被爆者の低線量群(kerma線量が100rad以下)においては白血病の危険率の有意な増加は認められなかったと報告した。この解析結果は大きな反響を喚起し、^{3,4}非常に高い線量率のガンマ線*に対するヒトの白血病線量反応が線型であるか否かを判定するために、原爆被爆者における白血病について数多くの再解析が行われた。⁵⁻⁹ Maysら、⁵ Rossi

*Since the acute radiation doses received by the survivors were delivered within a period of 10 seconds or less, our data are not pertinent to the issue of the influence of dose-rate upon the biological effectiveness of gamma, or X-rays.

被爆者が受けた急性放射線は10秒以内の時間に放出されたので、我々の資料はガンマ線あるいはX線の生物学的効果に対する線量率の影響に関する問題に該当しない。

Kellerer,⁶ Mole,⁷ Jablon,⁸ and the authors of the NCRP Report⁹ have reported that evidence derived from animal experimentation supports a quadratic dose-response curve for gamma radiation with regard to various biological effects and that the leukemia data in Nagasaki A-bomb survivors in the low dose range are more in accord with a quadratic than a linear dependence.

In this study we use the leukemia experience of A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki during 1950-71 to evaluate the goodness of fit of the two dose response models for acute and for chronic granulocytic leukemia separately and for all types of leukemia, the two models being a linear dependence on both gamma rays and neutrons (Model I) and a linear dependence on neutrons but a quadratic dependence on gamma rays (Model II) for kerma or for marrow dose.

MATERIAL AND METHODS

Used in this study were the leukemia cases, identified by the Leukemia Registry, that occurred in the fixed cohort of A-bomb survivors during the period 1950-71, for whom the incidence of leukemia in relation to total dose, years after exposure, age and type of leukemia was reported.¹⁰ The present analysis was based on the experience among the 60,533 A-bomb survivors in Hiroshima and 19,277 in Nagasaki who are included in the Extended Life Span Study (LSS) sample.¹¹ Survivors whose doses have not been estimated, those in the not-in-city (NIC) group, and leukemia cases whose onset was before October 1950 were excluded, since the study cohort was established in October 1950. This is essentially a methodological study; therefore, no special effort was made to update the data. The dosimetry system employed in this analysis was T65D for kerma dose.¹

Jones¹² of the Health Physics Division, Oak Ridge National Laboratory has reported the bone marrow dose/kerma conversion factors for Japanese A-bomb survivors as $(D\gamma/K\gamma) = 0.55$, $(Dn,P/Kn) = 0.26$, and $(Dn,\gamma/Kn) = 0.07$. The bone marrow doses of each kind of radiation were calculated for each group using Jones' factors.

The data have been examined by partition into 12 different cells, that is, by city and 6 total kerma categories (less than 1 rad, 1-49, 50-99, 100-199, 200-399, and 400-600 rad). Weighted

と Kellerer,⁶ Mole,⁷ Jablon⁸ および NCRP 報告書の著者ら⁹ は、動物実験の成績は、種々の生物学的影響に関してガンマ線が二次関数的線量反応曲線を示すことを裏付け、一方、長崎の低線量被曝者群における白血病の資料は線型依存性よりも二次関数的依存性を示すと報告した。

本調査では、広島・長崎両市の原爆被曝者における 1950-71 年の白血病発生率を用いて、急性白血病、慢性骨髄性白血病ならびに全病型の白血病に対して、次に述べる二つの線量反応モデルがどの程度に当てはまるかを検討した。すなわち kerma 線量と骨髄線量について、モデル I ではガンマ線量ならびに中性子線量に線型的に依存すると仮定し、一方、モデル II では中性子線量に対しては線型的に依存し、ガンマ線量に対しては二次関数的に依存するものと仮定した。

材料および方法

この調査に用いた白血病症例は、1950-71 年の期間中に原爆被曝者固定集団から発生し、白血病登録で確認したものである。この固定集団の白血病発生率については、すでに総線量、被曝後経過年数、年齢および白血病の病型について解析し報告した。¹⁰ 本報の解析は、寿命調査拡大サンプル¹¹ に含まれる広島原爆被曝者 60,533 人、長崎原爆被曝者 19,277 人を対象とした白血病発生率の資料に基づくものである。被曝線量の推定が行われていない被曝者、原爆時市内にいなかった者、そしてこの調査集団が 1950 年 10 月に設定されたため、1950 年 10 月以前に白血病の発病した症例は解析から除外した。これは本質的には方法論的な研究なので、最近の資料を用いるために特別の努力は払わなかった。この解析に用いたのは、T65D 線量測定法¹ に基づく kerma 線量である。

Oak Ridge National Laboratory 保健物理部の Jones¹² の報告によれば、被曝者の骨髄線量/kerma 線量変換係数は $(D\gamma/K\gamma) = 0.55$, $(Dn,P/Kn) = 0.26$ および $(Dn,\gamma/Kn) = 0.07$ である。各種放射線の骨髄線量は Jones が示した係数を用いて各群について計算した。

資料は広島・長崎別と 6 つに区分した kerma 総線量 (1 rad 未満, 1-49 rad, 50-99, 100-199, 200-399 と 400-600 rad) すなわち 12 区分に分け

regression analyses of the incidence of acute leukemia, chronic granulocytic leukemia and all types of leukemia were performed for each of two simple models:

Model I: Incidence linearly dependent on the gamma and neutron doses, i.e.,
 モデル I 発生率はガンマ線量および中性子線量に対して線型的に依存する。
 すなわち、

$$P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D \gamma_{ij} + \beta_2 D n_{ij}$$

Model II: Incidence dependent linearly on the neutron dose, but on the square
 モデル II of the gamma ray dose, i.e.,
 発生率は中性子線量に対して線型的に依存し、ガンマ線量に対しては線
 量の二乗に比例する。すなわち、

$$P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D \gamma_{ij}^2 + \beta_2 D n_{ij}$$

where the subscript $i = 1, 2$ denotes Hiroshima or Nagasaki, and the subscript j denotes the dose category. Thus, α_2 is the basal incidence in Nagasaki and $Dn_{1,3}$ is the mean neutron dose in Hiroshima survivors in the group with 50-99 rad exposure dose. If the total T65D kerma for a survivor was estimated to be 600 rad or more, in Hiroshima the gamma dose for that survivor was set arbitrarily at 428 rad, and the neutron dose at 172 rad; in Nagasaki the gamma dose was set at 587 rad and the neutron dose at 13 rad, as in the mortality report of Jablon and Kato¹³ in order to avoid distortions arising from a small number of impossibly large, presumably erroneous estimates.

The parameters were estimated by the method of maximum likelihood, treating the observed number in each cell as the realized value of a Poisson variate having expected value given by the model equation. The advantages of maximum likelihood estimation are: 1) it is an asymptotically efficient procedure in the sense of Fisher, and 2) the standard errors of the estimates can be calculated.

RESULTS

Annual Incidence of Two Types of Leukemia in Relation to Kerma

Table 1 and Figure 1 show the crude annual incidence rates for all types, acute, and chronic granulocytic leukemia by kerma class and city. Hiroshima survivors received mixed gamma and neutron radiation at all dose levels. Nagasaki survivors, however, received almost exclusively gamma radiation below 100 rad total kerma and relatively small amounts of neutrons at the higher

て検討した。二つのモデルについて、急性白血病、慢性骨髄性白血病および全病型の白血病的発生率と線量の関係について加重回帰解析を行った。

ただし、添え字 $i = 1, 2$ は広島または長崎を示し、 j は線量区分を示す。したがって、 α_2 は長崎の対照群における発生率、 $Dn_{1,3}$ は広島の50-99 rad被曝線量群における平均中性子線量である。被爆者の総 T65 D kerma 線量が 600 rad 以上と推定された場合は、広島の被爆者に対してはガンマ線量が 428 rad、中性子線量が 172 rad、一方、長崎の被爆者に対してはガンマ線量が 587 rad、中性子線量が 13 rad と任意に定めた。これは、Jablon および加藤¹³ が死亡率に関する報告で用いたと同様に、少数の極端に大きな誤った推定値から起こる歪みを避けるためである。

パラメーターは最尤法によって推定した。これはポアソン変数の実現値がモデルに基づいた期待値を得るとして各区分の観察値を扱って求めた。最尤推定の利点は、1) Fisher によると、これは漸近的有効推定法であることと、2) 有効推定量の標準誤差が計算できることである。

結果

kerma 線量別にみた二つの病型の白血病的年間発生率表 1 と図 1 は、全白血病、急性白血病および慢性骨髄性白血病的粗年間発生率を kerma 線量別および都市別に示した。広島の被爆者は線量全域においてガンマ線と中性子線の混合放射線を受けたが、長崎の被爆者は総 kerma 線量が 100 rad 未満の場合ほとんどガンマ線のみを受け、それ以上の線量では比較的少量の中性子線を受けた。病型別にみた白血病的発生

FIGURE 1 CRUDE ANNUAL INCIDENCE RATE FOR LEUKEMIA AMONG A-BOMB SURVIVORS IN THE EXTENDED LSS SAMPLE BY TYPE OF LEUKEMIA, DOSE, & CITY, WITH 90% CONFIDENCE LIMITS, 1950-71

図1 寿命調査拡大集団の原爆被爆者における白血病の粗年間発生率，白血球型，線量および都市別，90%の信頼限界，1950—71年

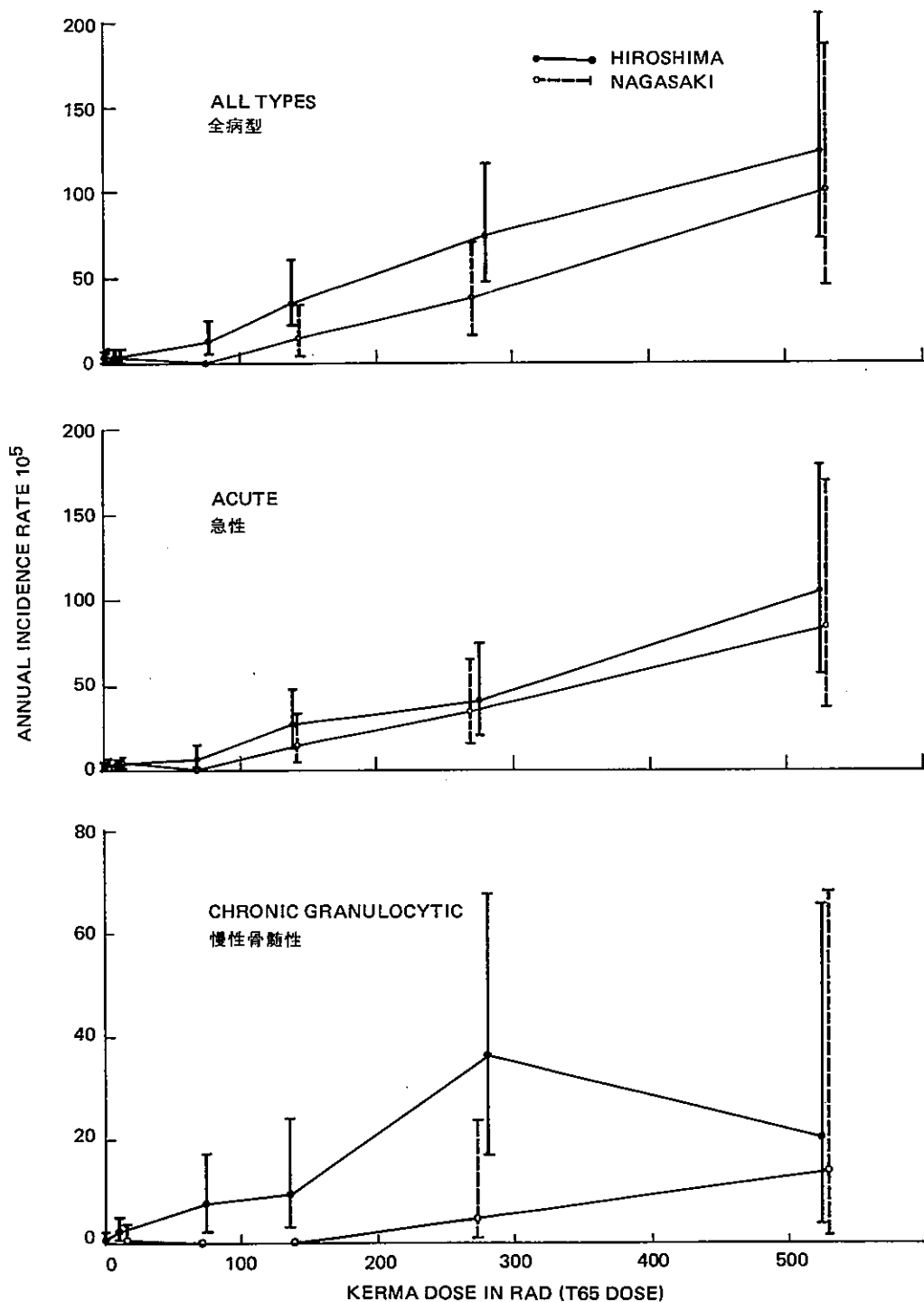


TABLE 1 NUMBER OF CASES & CRUDE ANNUAL INCIDENCE RATE OF ACUTE LEUKEMIA & CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA IN A-BOMB SURVIVORS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE BY DOSE & CITY, OCTOBER 1950-DECEMBER 1971

表1 寿命調査拡大集団の原爆被爆者における急性白血病ならびに慢性骨髄性白血病の症例数と粗年間発生率：線量および都市別，1950年10月-1971年12月

T65 Total kerma dose (rad)	Average		Person-years	Cases		Rate / 10 ⁵		
	K/γ	K/n		AL	CGL	AL	CGL	All types
Hiroshima								
400-600	381	144	9535	10	2	104.9	21.0	125.9
200-399	211	70	19614	8	7	40.8	35.7	76.5
100-199	109	30	32384	9	3	27.8	9.3	37.1
50- 99	57	13	51456	3	4	5.8	7.8	13.6
1- 49	9	2	469060	11	14	2.3	3.0	5.3
<1	0	0	569266	16	4	2.8	0.7	3.5
Total	-	-	1151315	57	34	5.0	3.0	7.9
Nagasaki								
400-600	514	11	6981	6	1	85.9	14.3	100.3
200-399	264	4	20151	7	1	34.7	5.0	39.7
100-199	143	1	27355	4	0	14.6	0.0	14.6
50- 99	71	0	25643	0	0	0.0	0.0	0.0
1- 49	10	0	200417	6	3	3.0	1.5	4.5
<1	0	0	90944	2	0	2.2	0.0	3.3*
Total	-	-	371491	25	5	6.7	1.3	8.3*

*1 case of chronic lymphocytic leukemia was included. 慢性骨髄性白血病1例が含まれている。

dose levels. The rates for each type of leukemia increased with dose in both cities.

The incidence of acute leukemia in Hiroshima was modestly larger than that in Nagasaki in every dose group except one (1-49 rad kerma). In Hiroshima, the rate among survivors in the 50-99 rad kerma group was about twice that among the controls (less than 1 rad) although based on only three cases; but in Nagasaki acute leukemia occurred excessively only among those with kerma doses over 100 rad. Chronic granulocytic leukemia, however, in Hiroshima showed increased incidence over controls in every dose class, even 1-49 rad; while in Nagasaki it was increased only among those with more than 200 rad kerma, and there were but two high dose cases. The data suggest that the dose response curves for the two types of leukemia differ and also differ with respect to gamma and neutron radiation.

Acute Leukemia

Table 2 shows an analysis of the goodness of fit and Table 3 a summary of a weighted regression

率は、広島・長崎両市において線量の増加に伴い増加した。

広島における急性白血病の発生率は、1-49 rad kerma 線量群を除くすべての線量群において、長崎よりも多少高かった。広島では、50-99 rad kerma 線量群の被爆者における発生率は3症例に基づいているに過ぎないが、対照者群(1 rad 未満)に比べ約2倍であった。しかし長崎では、急性白血病は kerma 線量 100 rad 以上の群のみに過剰に発生した。広島においては、慢性骨髄性白血病の発生率はあらゆる線量群において(1-49 rad 群においてさえも)対照群より増加していた。長崎では、200 rad 以上の kerma 線量を受けたものみに増加がみられたが、長崎の高線量例は2例しかなかった。このことからみて、二つの病型の白血病の線量反応曲線が異なり、ガンマ線および中性子線によっても異なることが示唆された。

急性白血病

表2は適合度についての解析結果を示し、表3は

TABLE 2 OBSERVED & PREDICTED NUMBER OF LEUKEMIA INCIDENCE CASES
AMONG A-BOMB SURVIVORS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE
BY TWO MODELS AND TYPE OF LEUKEMIA, 1950-71

表2 寿命調査拡大集団の原爆被爆者における白血病発生の観察数ならびに期待数：モデル
および病型別，1950-71年

T65 total kerma dose (rad)	Acute leukemia			Chronic granulocytic leukemia			All types of leukemia		
	Obs	Pred.		Obs	Pred.		Obs	Pred.	
		Model I	Model II*		Model I	Model II*		Model I	Model II*
Hiroshima									
400-600	10	7.7	10.3(10.6)	2	5.3	5.5(5.5)	12	12.7	15.6(15.8)
200-399	8	8.3	8.6(8.6)	7	5.4	5.5(5.5)	15	13.5	14.0(14.0)
100-199	9	6.9	5.7(5.6)	3	4.2	4.1(4.1)	12	10.9	9.8(9.7)
50- 99	3	6.0	4.3(4.2)	4	3.3	3.2(3.2)	7	9.1	7.6(7.5)
1- 49	11	17.3	14.9(14.8)	14	9.6	9.5(9.5)	25	26.8	24.8(24.8)
<1	16	12.1	13.3(13.4)	4	6.6	6.7(6.7)	20	18.8	20.3(20.4)
Total	57	58.3	57.1(57.2)	34	34.4	34.5(34.5)	91	91.8	92.1(92.2)
Nagasaki									
400-600	6	3.9	7.6(7.5)	1	0.6	0.7(0.7)	7	4.6	7.7(7.6)
200-399	7	5.9	6.1(6.1)	1	0.9	0.8(0.8)	8	6.9	6.5(6.4)
100-199	4	4.5	3.0(3.0)	0	0.7	0.5(0.5)	4	5.3	3.4(3.4)
50- 99	0	2.3	1.2(1.2)	0	0.4	0.3(0.3)	0	2.8	1.5(1.5)
1- 49	6	5.9	5.3(5.3)	3	1.8	1.8(1.9)	9	8.3	7.9(7.9)
<1	2	1.8	2.4(2.4)	0	0.8	0.9(0.9)	3	2.8	3.6(3.6)
Total	25	24.3	25.6(25.5)	5	5.2	5.0(5.1)	31	30.7	30.6(30.4)
Goodness of fit test									
χ^2 (df = 8)	10.176	6.138(6.160)		8.935	8.958(8.981)		5.695	3.736(3.878)	
P:	0.253	0.632(0.629)		0.348	0.346(0.344)		0.681	0.880(0.868)	

*The predicted values based on the kerma dose were usually identical with those based on the marrow dose for Model I. For Model II, there were occasional small discrepancies between the sets of predicted values; those based on the estimates of marrow dose are shown in parentheses.

モデル I では、kerma 線量に基づいた期待値は、骨髄線量に基づいた期待値と常に等しかった。モデル II では、二種類の期待値がわずかであるが一致しないことが時折りあった。骨髄線量の推定値に基づく期待値は括弧内に示した。

analysis for dose response Model I and Model II with respect to kerma and marrow dose. The numbers predicted by each model were almost identical whether kerma or marrow dose was used. According to the χ^2 statistics testing goodness of fit, Model I satisfactorily explains the observed values as, indeed, Model II does also. However, although the regression coefficients for gamma radiation differed significantly from zero on either model, the coefficients estimated for the neutron doses did not for Model I (Table 3).

The estimated risk of acute leukemia associated with gamma rays (Model II) was 0.0038 cases

kerma 線量および骨髄線量に対する線量反応モデル I (上半)とモデル II (下半)の加重回帰解析の要約である。二つのモデルによる期待値は、kerma 線量または骨髄線量の場合もほぼ同じであった。適合度検定の χ^2 統計量によると、モデル II と同様にモデル I でもよく観察値と一致した。しかし、ガンマ線に対する回帰係数は、いずれのモデルについても 0 からの有意な差を認めしたが、中性子線量に対して推定した回帰係数はモデル I (表 3) については有意な差を示さなかった。

ガンマ線による急性白血病(モデル II)の推定危険率は、kerma 線量で計算すると 100 万人年 rad² あたり

TABLE 3 SUMMARY OF REGRESSION ANALYSIS FOR DOSE RESPONSE BY TWO MODELS AND TYPE OF LEUKEMIA

表3 線量反応回帰解析の概要: モデルおよび白血病の病型別

Items	Regression Coefficients Estimated					
	$\hat{\alpha}_H$ (Hiroshima)	$\hat{\alpha}_N$ (Nagasaki)	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$		
Model I: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_i + \beta_1 D \gamma_{ij} + \beta_2 D n_{ij}$						
Acute leukemia						
Kerma dose	21.255 (4.843)	19.045 (9.220)	0.979 (0.283)	***	2.815 (1.474)	NS
Marrow dose	21.255 (4.843)	19.045 (9.220)	1.780 (0.514)	***	10.346 (5.757)	NS
Chronic granulocytic leukemia						
Kerma dose	11.530 (4.239)	8.173 (5.476)	0.075 (0.127)	NS	3.531 (1.165)	**
Marrow dose	11.529 (4.239)	8.173 (5.476)	0.136 (0.231)	NS	13.543 (4.513)	**
All types of leukemia						
Kerma dose	32.950 (6.335)	30.376 (11.254)	1.078 (0.318)	***	6.132 (1.870)	***
Marrow dose	32.950 (6.335)	30.376 (11.254)	1.961 (0.577)	***	23.057 (7.288)	**
Model II: $P_{ij} \times 10^{-6} = \alpha_i + \beta_1 D \gamma_{ij}^2 + \beta_2 D n_{ij}$						
Acute leukemia						
Kerma dose	23.273 (5.097)	25.898 (9.180)	0.00377 (0.00106)	***	3.493 (1.336)	**
Marrow dose	23.397 (5.114)	25.936 (9.190)	0.01236 (0.00347)	***	12.798 (5.208)	*
Chronic granulocytic leukemia						
Kerma dose	11.747 (4.298)	8.960 (5.169)	0.00019 (0.00032)	NS	3.670 (1.066)	***
Marrow dose	11.748 (4.300)	8.973 (5.176)	0.00061 (0.00103)	NS	14.109 (4.119)	***
All types of leukemia						
Kerma dose	35.592 (6.617)	38.750 (11.146)	0.00364 (0.00107)	***	7.366 (1.690)	***
Marrow dose	35.731 (6.634)	38.818 (11.161)	0.01187 (0.00349)	***	27.760 (6.574)	**

() shows the standard error of each parameter. () は各パラメーターの標準誤差。

Test of significance for regression coefficients *** $P < .001$, ** $P < .01$, * $P < .05$, NS $P > .05$

回帰係数の有意性の検定

per million PYR^2 measured in kerma dose and 0.0124 cases per million PYR^2 with respect to marrow dose. The corresponding risks for neutrons were 3.49 cases per million PYR kerma, and 12.80 cases per million PYR , marrow dose.

Chronic Granulocytic Leukemia

Both models, again, fit the data well (Table 2). However, for neither model, and for neither

0.0038, 骨髓線量で計算すると100万人年 rad^2 あたり0.0124であった。中性子線に対応した危険率はkerma線量では100万人年 rad あたり3.49, 骨髓線量では100万人年 rad あたり12.80であった。

慢性骨髄性白血病

先の例と同じく、二つのモデルは資料によく適合した(表2)。しかし、いずれのモデルを用いても, kerma

kerma nor marrow dose, were the coefficients associated with gamma radiation significantly different from zero (Table 3). The neutron dose coefficients, however, were all highly significant suggesting that the incidence of chronic granulocytic leukemia depended almost exclusively upon the neutron dose.

All Types of Leukemia

Both models fitted the data very well and significant regression coefficients were obtained for both neutron and gamma ray doses (or dose-squared) for kerma or marrow dose. Again, although, of course, the numerical coefficients to be applied to the marrow doses differed from those applicable to kerma, the number of cases predicted in each cell by either Model I or Model II depended little upon whether kerma or marrow dose was used.

From Model I, the estimated risk following gamma radiation was 1.08 cases per million PYR in terms of kerma and 1.96 cases per million PYR in terms of marrow dose (Table 3). The corresponding risks for neutrons were 6.13 cases per million PYR in kerma and 23.06 cases per million PYR in marrow dose.

From Model II, the estimated risk from gamma radiation was 0.00364 cases per million PYR² for kerma, and 0.0119 cases per million PYR² for marrow dose. The corresponding neutron risks were 7.37 cases per million PYR kerma, and 27.76 cases per million PYR, marrow dose. Both risk estimates for neutrons were about 20% larger using Model II than using Model I.

Clearly the data do not point strongly to either model as being more appropriate than the other in explanation of the induction of leukemia of all types.

Relative Biological Effectiveness of Neutrons

The RBE of neutrons in relation to gamma radiation is defined as the ratio $D\gamma/Dn$ where the gamma dose ($D\gamma$) and neutron dose (Dn) produce the same degree of a stipulated biologic effect.¹⁴ When the dose response model employed is linear in both the gamma and neutron doses (Model I) the RBE is simple β_2/β_1 . If the model is quadratic in the gamma dose but linear in the neutron dose (Model II) the RBE depends upon the dose, and is $\sqrt{\beta_2/\beta_1}/\sqrt{Dn}$.

線量あるいは骨髄線量についても、ガンマ線に対する回帰係数は0からの有意な差を認めなかった(表3)。しかし中性子線量の回帰係数は極めて有意であって、慢性骨髄性白血病の発生率がほとんど中性子線量のみ依存していることが示唆された。

全病型の白血病

両モデルともに資料と極めてよく適合し、kerma線量あるいは骨髄線量について中性子線量およびガンマ線量(あるいは線量の2乗)に対する有意な回帰係数を得た。もちろん、骨髄線量に適用される係数値とkerma線量に適用される係数値は異なったが、モデルIかモデルIIのいずれを用いた場合でも各区分の期待値は、kerma線量または骨髄線量のいずれが用いられているかにほとんど依存しなかった。

モデルIに基づいた場合、ガンマ線による推定危険率は、kerma線量に対して、100万人年radあたり1.08であり、骨髄線量に対して、100万人年radあたり1.96であった(表3)。中性子線に対応した危険率はkerma線量では100万人年radあたり6.13であり、骨髄線量では23.06であった。

モデルIIに基づいた場合、ガンマ線による推定危険率は、kerma線量において、100万人年rad²あたり0.00364であり、骨髄線量において100万人年rad²あたり0.0119であった。中性子線に対応した危険率は、kerma線量では、100万人年radあたり7.37であり、骨髄線量では、100万人年radあたり27.76であった。中性子線による危険率推定値は共に、モデルIよりモデルIIを用いる場合の方が約20%大きかった。

この資料が、全病型白血病の誘発を説明するうえで、いずれか一方のモデルに特に適する傾向をもっていないことは明らかである。

中性子線の相対的生物学的効果比(RBE)

ガンマ線に対する中性子線のRBEは、同じ程度の規定生物学的効果を生ずる場合のガンマ線量($D\gamma$)および中性子線量(Dn)の比率 $D\gamma/Dn$ として定義される。¹⁴線量反応モデルがガンマ線および中性子線のいずれに対しても線型(モデルI)である場合には、RBEは単に β_2/β_1 で表される。他方、モデルがガンマ線に対して二次関数的に、中性子線量に対しては線型(モデルII)に反応する場合には、RBEは線量に依存し、 $\sqrt{\beta_2/\beta_1}/\sqrt{Dn}$ で表される。

The values of RBE corresponding to the two models, for kerma and marrow dose are:

kerma 線量および骨髄線量についての二つのモデルに対応するRBEの値は、下記の通りである。

Type of Leukemia 白血病の病型	Model I		Model II	
	Kerma	Marrow dose	Kerma	Marrow dose
Acute	—	—	$30.4/\sqrt{Dn}$	$32.2/\sqrt{Dn}$
Chronic granulocytic	—	—	—	—
All Types	5.7	11.8	$45.0/\sqrt{Dn}$	$48.4/\sqrt{Dn}$

RBE has not been calculated because one of the regression coefficients was not significant.

一つの回帰係数が統計的に有意でなかったため、RBEは計算していない。

DISCUSSION

Characterization of the shape of the dose response curve for radiation leukemogenesis is an essential prerequisite in predicting and quantifying the effects of radiation exposure.

Several reports have been published on the dose response relative to human leukemogenesis. In 1957 Court Brown and Doll¹⁵ suggested that a linear relation is a good "working hypothesis" in their investigation of ankylosing spondylitis patients who received X-ray therapy. In the same year, Lewis¹⁶ supported a linear response for leukemogenesis based on the experience of A-bomb survivors, using distance from the hypocenter as index of exposure. A number of other, subsequent, reports have addressed the question of the validity of the linear model in the low dose range.¹⁷⁻²²

Several investigators, upon the basis of previously published ABCC data on leukemia incidence and mortality, have advocated that the dose response curve for leukemogenesis in A-bomb survivors depends upon a formula with a linear dependency on neutron but a quadratic dependency on gamma dose. Mays et al,⁵ and Rossi and Kellerer⁶ reported independently that the leukemia mortality experience of A-bomb survivors was in good agreement with a dose response model having quadratic dependence on gamma dose and a linear on neutron dose. Rossi and Kellerer did not examine whether or not the data also fitted the model for a linear dependence on both gamma and neutron doses. Jablon⁸ also independently analyzed the leukemia mortality data of A-bomb survivors for the response curve in relation to gamma and neutron doses. He tested two models with the common basal

考 察

放射線誘発白血病に関する線量反応曲線の型を究明することは、放射線被曝の影響を推定する上で本質的な必要条件である。

人間の白血病誘発に関する線量反応については、若干の報告がある。1957年に Court Brown と Doll¹⁵ は、X線治療を受けた強直性脊椎炎患者の調査で、線型反応は好都合な「仮りの仮説」であることを示唆した。同じ年 Lewis¹⁶ は、爆心地からの距離を被曝線量の指標に用い、原爆被爆者からの白血病誘発について線型反応を提唱した。しかし、その後低線量領域における線型モデルの妥当性の問題点について疑問を述べたいいくつかの報告書が発表された。¹⁷⁻²²

白血病発生率および死亡率に関するABCCの資料を基に、数名の研究者は、原爆被爆者における白血病誘発の線量反応曲線は、中性子線量については線型的に依存し、ガンマ線量については二次関数的に依存すると主張している。Maysら⁵およびRossiとKellerer⁶は、原爆被爆者に観察された白血病の死亡率は、ガンマ線量に対しては二次関数的に依存し、中性子線量に対しては線型的に依存する線量反応モデルとよく一致すると報告した。RossiとKellererらは、ガンマ線量と中性子線量の双方が線型的に依存するモデルにおいて資料が適合するかどうかは調べていない。Jablon⁸もまた、原爆被爆者の白血病死亡率の資料を解析し、ガンマ線量と中性子線量に対する反応曲線を検討した。彼は広島・長崎両市の

mortality ($\alpha_H = \alpha_N$) for both cities, which are slightly different from our Models I and II. In his analysis, the 1st model, linear in the gamma dose, failed to fit the data, but the 2nd model, quadratic in the gamma dose, fitted the data very well. On the other hand, we have here tested the two models with the different basal incidences ($\alpha_H \neq \alpha_N$) by city called Model I and Model II using leukemia incidence data for period 1950-71 in the same fixed cohort; both models fitted the data well. Jablon used the method of weighted least squares to obtain his estimates rather than the more efficient maximum likelihood method used here. In his opinion, this fact explains the discrepancy.²³

The response patterns to radiation dose of acute and of chronic granulocytic leukemia seem to be quite different. Although both models fitted the data for both kinds of leukemia, the incidence of chronic granulocytic leukemia appears to depend principally upon the neutron dose. In fact, when a linear function of the neutron dose alone was tried, an adequate fit was obtained: Values of χ^2 about 9.9 (9 df) were obtained, using either kerma or marrow dose. The risk estimates, per rad, were 3.9 (kerma) and 15.1 (marrow dose). Unfortunately, there is no animal experience on the radiation induction of chronic granulocytic leukemia. Mole⁷ and Watanabe²² have concluded that the induction of chronic granulocytic leukemia depends only on neutron exposure, basing their ideas, too, on data concerning the A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki.

A number of reports have been published concerning the dose-dependence of RBE for certain somatic effects in higher organisms. In particular, Rossi,²⁴ citing data of Bateman, Vogel, and others, has shown that in a number of experimental systems, including mammary neoplasms in the rat and opacification of the murine lens, the RBE of neutrons, compared with X-rays, is given by $44/\sqrt{Dn}$. This compared very closely with the value of RBE obtained here for all forms of leukemia in man, using Model II: $45/\sqrt{Dn}$ if kerma or $48/\sqrt{Dn}$ if marrow dose, the more relevant measurement. Since the sampling variabilities of our determinations are not small (the standard errors are of the order of 40% of the values obtained) the close agreement must be regarded as fortuitous.

対照群における共通な死亡率 ($\alpha_H = \alpha_N$) をもつ二つのモデルを検討したが、これらは我々の使用したモデル I および II とは幾分異なる。彼の解析では、ガンマ線量について線型反応を示す第一のモデルは資料に適合しなかったが、ガンマ線量の二次関数的に反応する第二のモデルは非常によく資料に適合した。一方、我々は同じ固定集団における1950-71年の期間中の白血病発生率の資料を用いて、市別の対照群における異なる発生率 ($\alpha_H \neq \alpha_N$) をもつモデル、すなわち、モデル I とモデル II を検討した。いずれのモデルも資料によく適合した。Jablonは推定値を得るために加重最小二乗法を用い、本報告で用いた効果的な最尤法は用いなかった。彼の意見によると、このことが不一致をもたらしたと説明している。²³

放射線量に対する急性白血病および慢性骨髄性白血病の反応様式は全く異なるようである。二つのモデルはこれら2種類の白血病の資料に適合したが、慢性骨髄性白血病の発生率は主として中性子線量に依存しているようである。実際、中性子線量の線型関数だけを使ってみると、妥当な適合性を得た。kerma線量または骨髄線量のいずれかを用いた場合でも、約9.9の χ^2 値(自由度9)が得られた。rad当たりの危険率による推定値は、3.9(kerma線量)および15.1(骨髄線量)であった。あいにく、慢性骨髄性白血病の放射線誘発に関する動物実験の結果はない。Mole⁷ および渡辺²² は広島・長崎両市の原爆被爆者の資料を基に、慢性骨髄性白血病の誘発は中性子線被曝のみに依存するという。

高等生物の体細胞への影響に対するRBEの線量依存性について若干の報告がある。特にRossi²⁴は、Bateman, Vogelその他の資料を参照して、ねずみの乳房の新生物およびねずみの水晶体混濁を含む実験動物器官のX線に対する中性子線のRBEは $44/\sqrt{Dn}$ の方程式で表されると報告している。これは、モデルIIを使ってヒトの白血病の全病型についてこの方程式から計算したRBEの値と非常に近似している。すなわち、kerma線量の場合は $45/\sqrt{Dn}$ 、また、骨髄線量の場合は $48/\sqrt{Dn}$ で、より妥当な測定値である。測定値における標本変動は小さくない(標準誤差は得た値の40%である)ので、値がほぼ一致しているのは偶然とみなすべきであろう。

It has been suggested²⁵ that the dose response curve for low linear energy transfer (LET) radiations such as X-rays or gamma rays has actually a linear term and a quadratic term, the former dominating at low doses and the latter at high doses, the dose at which the contributions are equal being of the order of 100 rad. Therefore, an attempt was made to fit to these data a response model with both linear and quadratic dependence on gamma and linear dependence on neutrons. The model fit the data well, but gave no real improvement over the simpler models presented here.

A somewhat surprising observation, based on the risk coefficients shown in Table 3, is that the estimated risks associated with neutron exposure depend only to a minor extent upon which model is used. Thus for all leukemia, kerma dose, the neutron risk estimates for Models I and II are, respectively, 6.13 and 7.37, a difference of just 20%. Therefore, although assessment of the leukemia risk following low LET radiation exposure obviously must depend upon whether the relevant dose response curve is linear or quadratic (or perhaps some other form), this uncertainty has little pertinence to the assessment of the risk from neutron exposure.

In summary, data on leukemia in Hiroshima and Nagasaki for the period 1950-71 do not point clearly to a dose-response model which is linear or one which is quadratic with respect to gamma radiation, despite the superficial appearance of the data from Nagasaki. It does appear that neutrons were much more important than gamma rays in the induction of chronic granulocytic leukemia; in fact, for this form, for neither model were the coefficients pertaining to gamma radiation significantly different from zero. However, these data do not warrant the inference that gamma radiation is incapable of inducing chronic granulocytic leukemia. The mere fact that an estimate of a parameter, especially one derived from a limited body of data, does not differ significantly from zero, does not thereby demonstrate that the true value of that parameter is zero. In fact, the upper 95% confidence limit is .284 cases of chronic granulocytic leukemia per million PYR of gamma radiation — about one-twelfth of the risk from neutrons (Model I, kerma).

With respect to acute leukemia, however, since, at least for Model II, both coefficients differed

X線やガンマ線のような低い線型エネルギー付与(LET)放射線の線量反応曲線には線型的反応部分と二次関数的反応部分があって、²⁵前者は低線量域において、後者は高線量域において優勢である。すなわち、両者の線量反応は100 radにおいて等しい。そこで、ガンマ線については線型的且つ二次関数的に依存し、中性子線については線型に依存するという反応モデルに、これらの資料が当てはまるかどうかを検定した。モデルは資料によく適合したが、先に述べた簡単なモデルと比較して実質的な改善はみられなかった。

表3に示されている危険率の回帰係数に基づいて検討した結果、意外だったのは、中性子線被曝による推定危険率は、わずかながら、用いるモデルに依存性を示したことである。したがって、全病型の白血病に対してはkerma線量を用いた場合、モデルIおよびIIの中性子線危険率推定値はそれぞれ6.13、7.37で、その差は丁度20%だった。したがって、低いLET放射線被曝後の白血病危険率の評価は、線量反応曲線が線型であるか二次関数的であるか(またはその他の型であるか)によって異なるに違いないが、このような不確定性は中性子線被曝の危険率の評価にほとんど影響しない。

要約すると、長崎の資料の外見とは違い、1950—71年の期間中の広島・長崎両市の白血病に関する資料は、ガンマ線に対して線型的または二次関数的である線量反応モデルと一致する傾向を明確に示しているわけではない。慢性骨髄性白血病の誘発において、中性子線はガンマ線よりはるかに重要であったように見える。実際この種類に関しては、いずれのモデルにおいても、ガンマ線に関する回帰係数は0からの有意な差を示さなかった。しかし、これらの資料から、ガンマ線は慢性骨髄性白血病を誘発することができないという推論が是認されるわけではない。ただはっきりしている事実は、一つのパラメーターの推定値、特に限定された資料から得たものは、0からの有意な差を示さなかったという事実をもってそのパラメーターの真の値が0であることを実証するものではない。実際、95%信頼限界の上限は、ガンマ線について、100万人年radあたり慢性骨髄性白血病が.284例、すなわち中性子線(モデルI, kerma線量)の危険率の約12分の1である。

しかし急性白血病については、少なくともモデルIIに関して、両回帰係数は共に0からの有意な差を示

significantly from zero, it appears that both kinds of radiation can induce this form of the disease.

したので、2種類の放射線は共に急性白血病を誘発しうられる。

REFERENCES

参考文献

1. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose (T65D) estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
2. ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M, OKADA H, TOMIYASU T, TSUCHIMOTO T, YAMAMOTO T: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1 October 1950-30 September 1966. *Radiat Res* 45:216-33, 1971
3. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES-NATIONAL RESEARCH COUNCIL: The effect on populations of exposure to low levels of ionizing radiation (The BEIR Report). Washington, D.C., NAS-NRC, 1972
4. UNITED NATIONS: Report of United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Ionizing Radiation: Levels and effect. Volume 2 Effects. New York, United Nations, 1972
5. MAYS CW, LLOYED RD, MARSHALL JH: Malignancy risk to humans from total body γ -ray irradiation. In *proceedings of the third Internat Congr of the Internat Radiat Prot Assc, Washington, D.C. Sept. 9-14, 1973*, ed by W.S. Snyder 1974. pp 1-12
6. ROSSI HH, KELLERER AM: The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data. *Radiat Res* 58:131-40, 1974
7. MOLE RH: Ionizing radiation as a carcinogen: Practical questions and Academic Pursuits. *Br J Radiol* 48:157-69, 1975
8. JABLON S: Environmental factors in cancer induction: Appraisal of epidemiologic evidence. Leukemia, lymphoma and radiation. In *proceedings of the eleventh Internat Cancer Congr, Florence 1974*, Excerpta Medica International Congress Series No. 351, Vol. 3, Cancer Epidemiology, environmental factors, Amsterdam, 1975
9. NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS: Review of the Current State of Radiation Protection Philosophy, NCRP Report No. 43. Washington, D.C., 1975
10. ICHIMARU M, ISHIMARU T, BELSKY JL: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors by dose, years after exposure, age, and type of leukemia 1950-1971, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 10-76
11. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-1966. *Radiat Res* 68:613-49, 1971 (ABCC TR 11-70)
12. JONES TD: Radiation insult to the active bone marrow as predicted by a method of CHORDS. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL/TM-5337, 1976
13. JABLON S, KATO H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-1970. *Radiat Res* 50:649-98, 1972
14. NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS: Basic Radiation Protection Criteria, NCRP Report No. 39, 1971
15. COURT BROWN WM, DOLL R: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. British Medical Research Council Special Report Series No. 295 London, Her Majesty's Stationary Office, 1957

16. LEWIS EB: Leukemia and ionizing radiation. *Science* 125:965-72, 1957
17. BRUES AM: Critique of the linear theory of carcinogenesis. *Science* 128:693-9, 1958
18. SCHWARTS EE, UPTON AC: Factors influencing the incidence of leukemia; special consideration of the role of ionizing radiation. *Blood* 13:845-64, 1958
19. KIMBALL AW: Evaluation of data relating human leukemia and ionizing radiation. *J Natl Cancer Inst* 21:383-91, 1958
20. BURCH PRJ: Radiation carcinogenesis; a new hypothesis. *Nature* 185:135-42, 1960
21. CRONKITE EP, MOLONEY W, BOND VP: Radiation leukemogenesis; an analysis of the problem. *Am J Med* 28:673-82, 1960
22. WATANABE S: Blood disorders as radiation hazards: In *Proceedings of the third Congress of Asian and Pacific Society of Hematology, 17-23 August 1964, Jerusalem*. New York, Grune & Stratton, 1965. pp 19-32
23. JABLON S: Personal communication
24. ROSSI HH: The effects of small doses of ionizing radiation. *Phys Med Biol* 15:255-62, 1970
25. BROWN JM: The shape of the dose-response curve for radiation carcinogenesis; extrapolation to low doses. *Radiat Res* 71:34-50, 1977