

THE NONLINEAR RELATIONSHIP OF RADIATION DOSE TO  
CHROMOSOME ABERRATIONS AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS,  
HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎原爆被爆者の  
染色体異常と放射線量との非線型関係

MASANORI OTAKE, Ph.D.

大竹正徳



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 author wishes to express appreciation to Dr. William J. Schull, Permanent Director and Chief of Epidemiology and Statistics, RERF, for his review of the manuscript and to the professional staff of the RERF Cytogenetics Laboratory for the evaluation of the chromosome data upon which this study is based.

本論文の草稿を検討してくださった放影研常務理事兼疫学統計部長 Dr. William J. Schull と、本研究に用いた基礎資料である染色体データを評価された放影研細胞遺伝学研究室の研究員各氏に謝意を表する。

## 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。

THE NONLINEAR RELATIONSHIP OF RADIATION DOSE TO  
CHROMOSOME ABERRATIONS AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS,  
HIROSHIMA AND NAGASAKI広島・長崎原爆被爆者の  
染色体異常と放射線量との非線型関係

MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳)

Department of Epidemiology and Statistics  
疫学統計部

## SUMMARY

The quantitative relationship of the frequency of cells with radiation-induced, chromosome aberrations in peripheral leukocytes in atomic bomb survivors has been evaluated as a function of gamma and neutron doses. Three different models have been examined; each assumes a nonlinear-response to gamma rays and a linear-response to neutrons. From the standpoint of the goodness of fit of these models, the model which "best" fits the data of radiation-induced chromosome aberrations is the exponent model, where the frequency of aberrant cells increases exponentially with dose.

It is of radiobiological interest that the goodness of fit for this model shows the frequencies of cells with any chromosome aberration or an exchange aberration to be dependent cubically on the gamma ray dose and linearly on the neutron dose. The relative biological effectiveness (RBE) of neutrons is calculated to be  $129\text{Dn}^{-2/3}$  (95% confidence intervals:  $(121\sim137)\text{Dn}^{-2/3}$ ) for frequency of cells with any chromosome aberration, and  $125\text{Dn}^{-2/3}$  (95% confidence intervals:  $(117\sim132)\text{Dn}^{-2/3}$ ) for the frequency of cells with an exchange aberration where Dn is the neutron dose.

## INTRODUCTION

The development of structural abnormalities in chromosomes (such as breaks) following exposure to ionizing radiation has been repeatedly shown in experiments using animals and plants, and

## 要約

原爆被爆生存者の末梢白血球に認められた放射線誘発性染色体異常細胞の頻度に関する定量的関係をガンマ線量及び中性子線量の関数として検討した。ガンマ線量に対して非線型反応及び中性子線量に対して直線反応であるとする三つの異なるモデルを染色体異常細胞の頻度に適用した。これらのモデルデータへの適合性の立場から、放射線誘発性染色体異常細胞の頻度に対して適合度の最も良いモデルは染色体異常細胞の頻度が線量とともに指数的に増加するという指数反応曲線であるエキスポニットモデルであった。

全染色体異常細胞の頻度及び交換型異常細胞の頻度はガンマ線量に関して3次曲線反応に依存し、一方、中性子線量に関して線型反応に依存すると認める線量反応によく適合することは放射線生物学的に興味がある。最適の線量反応関係に基づいた中性子線の生物学的効果比(RBE)は全染色体異常細胞の頻度に対して  $129\text{Dn}^{-2/3}$  (95%信頼限界:  $(121\sim137)\text{Dn}^{-2/3}$ ) 及び交換型異常細胞の頻度に対して  $125\text{Dn}^{-2/3}$  (95%信頼限界:  $(117\sim132)\text{Dn}^{-2/3}$ ) であると推定された (Dn = 中性子線量)。

## 緒言

電離放射線の被曝により染色体に切断などの構造的異常が起こることは動物や植物を用いた実験によって確かめられ、放射線によって発生する染色体変異

numerous studies document the types and frequencies of radiation-induced chromosome aberrations.<sup>1-3</sup> Studies of A-bomb survivors have revealed that aberrations are not only induced by ionizing radiation in the chromosomes of human peripheral leukocytes, but that they continue to exist for many years after radiation exposure even in persons who are clinically normal.<sup>4-8</sup> Awa et al<sup>8</sup> found a difference between Hiroshima and Nagasaki in the dose-response of radiation-induced chromosome aberrations in A-bomb survivors and reported that the frequency of chromosome aberrations, which increases with dose, is consistently higher in Hiroshima than in Nagasaki. This difference in dose-response may be due to the difference in the neutron-vs-gamma composition between the two A-bombs. There is as yet, however, no report which clarifies the relationship between the frequency of radiation-induced chromosomally aberrant cells and the dose in gamma rays and neutrons.

The purpose of this report is to determine the dose-response relationship of gamma rays and neutrons to the frequency of cells with chromosome aberrations in A-bomb survivors, and to estimate the RBE of neutrons with respect to chromosome aberrations.

## MATERIALS AND METHODS

The subjects of this investigation were selected from the Adult Health Study (AHS) sample,<sup>9,10</sup> on whom detailed clinical examinations are conducted biennially at RERF, based on dose groups stratified according to tentative dose estimates.<sup>11</sup> All A-bomb survivors exposed to 100 rad or more who visited ABCC for periodic examination from 8 January 1968 to 17 December 1970 in Hiroshima and from 5 January 1968 to 3 March 1971 in Nagasaki were selected. Subjects on the daily schedule of the AHS sample were selected at a ratio of one to one as a comparison group.

Of the 1,374 subjects selected during this study period (902 in Hiroshima, 472 in Nagasaki), 322 were excluded from the chromosome study because they had received fluoroscopy, radiotherapy, or radioisotope treatment or because the culture of their peripheral lymphocytes was unsuccessful. Consequently, 649 subjects in Hiroshima and 403 subjects in Nagasaki were selected for study (Table 1). The culture time

の種類や頻度に関する数多くの研究がある。<sup>1-3</sup> 電離放射線はヒト末梢白血球の染色体異常を誘発するのみならず、臨床的に正常な者でも被爆後長年にわたって染色体異常が依然として残存することが原爆被爆生存者における研究結果から明らかにされている。<sup>4-8</sup> 阿波ら<sup>8</sup>は原爆被爆生存者における放射線誘発染色体異常の線量反応に広島と長崎の間で差のあることを確認し、更に、染色体異常頻度は線量に比例して増加するが、その異常頻度は広島の方が長崎のそれよりも一貫して高いことを指摘している。広島と長崎の線量反応の差は両市の原子爆弾のガンマ線と中性子線の構成に差異があるために生じたと推察される。しかしながら、今日まで放射線誘発性染色体異常細胞の頻度とガンマ線及び中性子線量との関係を究明した論文はまだない。

この論文の目的は、原爆被爆生存者の染色体異常細胞の頻度に対してガンマ線及び中性子線の線量反応関係を決定すること、並びに染色体異常に関する中性子線のRBEを検討することにある。

## 資料及び方法

放影研が2年ごとに精密な臨床検査を実施している成人健康調査対象集団<sup>9,10</sup>の中から染色体研究の対象者が暫定的線量推定値<sup>11</sup>による層別線量群に基づいて選ばれた。広島では1968年1月8日から1970年12月17日までの期間、及び長崎では1968年1月5日から1971年3月3日までの期間中にABCCに定例臨床検査のために来所した100rad以上の線量を受けた被爆者の全員を対象者として選出し、これらの対象者の比較群として成人健康調査の検診予定者の中から1対1の割合で対照群を選出した。

この調査期間中に選ばれた合計1,374対象者(広島902例、長崎472例)のうち、透視検査、放射線治療あるいはラジオアイソトープ照射を受けた者、又は末梢リンパ球の培養失敗などによる322例がこの染色体研究から除外された。したがって、調査に用いた対象者は広島649例、長崎は403例である(表1)。

TABLE 1 DISTRIBUTION OF ABERRANT CELLS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI SURVIVORS BY DOSE

表1 広島、長崎被爆者における染色体異常の細胞分布；線量別

Total Dose in rad	Mean Dose in rad	Number of Cases	Number of cells Observed	Any Aberration		Exchange Aberration*	
				Number of cells	%	Number of cells	%
Hiroshima							
Control	0	263	24414	294	1.20	210	0.86
1- 69	28.88	58	5259	102	1.94	76	1.45
70-139	112.63	82	7613	354	4.65	300	3.94
140-209	173.07	77	7151	436	6.10	375	5.24
210-299	249.32	62	5554	524	9.43	462	8.32
300-399	348.44	43	3896	489	12.55	433	11.11
400-499	441.13	30	2869	407	14.19	371	12.93
500-999	665.56	25	2413	471	19.52	436	18.07
1000+	2165.22	9	809	61	7.54	53	6.55
Total	-	649	59978	3138	5.23	2716	4.53
Nagasaki							
Control	0	156	14748	199	1.35	128	0.87
1- 69	32.43	40	3887	63	1.62	49	1.26
70-139	106.47	44	4076	69	1.69	52	1.28
140-209	170.43	37	3383	68	2.01	49	1.45
210-299	251.54	56	5296	149	2.81	117	2.21
300-399	336.10	30	2753	94	3.41	83	3.01
400-499	437.17	24	2312	164	7.09	147	6.36
500-999	649.75	12	1166	147	12.61	140	12.01
1000+	1112.25	4	400	59	14.75	56	14.00
Total	-	403	38021	1012	2.66	821	2.16

\*Includes dicentrics, rings, reciprocal translocations, and pericentric inversions.

二動原体染色体、環状染色体、相互転座及び移動原体染色体を含む。

for the lymphocytes was 52 hours including the last 2 hours of colchicine treatment, so that most of the observed metaphases appeared to be in their first in vitro cell division. The details regarding the material and the methods have been reported previously.<sup>6,8</sup>

#### Statistical Considerations and Methods

The extent of the biological effects resulting from increased radiation is determined primarily by the quantitative relationship of dose and its effect. Many different relationships can be envisaged. These include situations in which the effects increase linearly, quadratically, exponentially, or logistically with dose.

The first critical evaluation of radiation-induced chromosome aberrations appears to be that of

リンパ球培養時間は2時間のコルヒチン処置を含めて52時間である。したがって、観察される大部分の培養細胞は第1回目の分裂に入っている。資料及び方法については詳述されている。<sup>6,8</sup>

#### 統計学的考察及び方法

放射線が増加した結果生ずる生物学的効果の範囲は、主として線量とその効果の定量的関係によって決まる。このような反応関係には多くの型があるとみられる。これらの関係は効果が線量に対して線型的、二次曲線的、指数的、ロジスティック的に増加するなどである。

Sax<sup>12</sup>はムラサキツユクサの花粉細胞の染色体にX線を与えて放射線誘発性染色体異常に関する厳密な

Sax<sup>12</sup> who examined the effect of X-irradiation on the microspore chromosome of the plant *Tradescantia*. A good fit was found using the equation  $Y = D^k$  where  $Y$  is the yield in dicentric and ring chromosome aberrations and  $D$  is the X-ray dose. This relationship can, of course, be expressed more generally as  $Y = \beta D^k$  or  $Y = \alpha + \beta D^k$ , where  $k$  denotes the number of effective hits,  $\alpha$  the yield in aberrations observed in the nonirradiated control cells, and  $\beta$  a constant.<sup>4,13,14</sup>

In the evaluation of radiation-induced changes in A-bomb survivors special attention must be given to the fact that the survivors were exposed simultaneously to both gamma rays and neutrons. Moreover, the dose-response relationship must take into account the large difference in output of gamma rays and neutrons between the Hiroshima bomb (uranium) and the Nagasaki bomb (plutonium).

Recently, Otake<sup>15</sup> and Ishimaru et al<sup>16</sup> examined the dose-response relationship for the frequency of leukemia ( $P$ ) using a model based on gamma rays ( $D\gamma$ ) and neutrons ( $Dn$ ). The general equation used can be expressed as:

$$P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^k + \beta_2 Dn_{ij} \quad (i = 1, \dots, c; j = 1, \dots, m)$$

where  $\alpha_i$  is the frequency of the event in the nonexposed control group in the  $i$ -th category;  $D\gamma_{ij}$  and  $Dn_{ij}$  are the mean gamma dose and mean neutron dose of the  $(i, j)$ th cell; and  $\beta_1$  and  $\beta_2$  are constants expressing dose response common to the  $c$  categories. The goodness of fit of this model was evaluated when  $k = 1$  and  $k = 2$ , that is, for a "linear" and "quadratic dependence" on gamma rays. This method, a technique generally similar to that of the dose-response curve introduced in the United Nations (UN) report<sup>4</sup> and by Evans,<sup>13</sup> gave a good fit to the leukemia incidence data.

The relation between survival rate ( $1-P$ ) and dose ( $D$ ) introduced by Lea<sup>2</sup> in 1955 assumes an exponential linear decrease of the form,  $(1-P) = \exp(-\beta D)$ , where  $P$  is the mortality rate and  $\beta$  a constant of radiosensitivity. If the frequency of cells with radiation-induced chromosome aberrations is  $P$ , this equation can be expanded into  $P = 1 - \exp(-\alpha - \beta_1 D\gamma^k - \beta_2 Dn)$  which has been called the exponent model.<sup>17</sup> If some "dampening" of the effect of

research is first introduced, he is a dicentric chromosome abnormality and ring chromosome abnormality (Y) and X-ray dose (D) and the relationship as  $Y = D^k$  using a high degree of fit. This relationship is more generally  $Y = \beta D^k$  or  $Y = \alpha + \beta D^k$  as expressed. However,  $k$  is the effective number of hits,  $\alpha$  is the yield in aberrations observed in the nonirradiated control cells, and  $\beta$  is a constant.<sup>4,13,14</sup>

Original survivors for the evaluation of the radiation-induced changes and special attention must be given to the fact that the survivors were exposed simultaneously to both gamma rays and neutrons. Moreover, the dose-response relationship must take into account the large difference in output of gamma rays and neutrons between the Hiroshima bomb (uranium) and the Nagasaki bomb (plutonium).

Recently, Otake<sup>15</sup> and Ishimaru et al<sup>16</sup> examined the dose-response relationship for the frequency of leukemia ( $P$ ) using a model based on gamma rays ( $D\gamma$ ) and neutrons ( $Dn$ ). The general equation used can be expressed as:

where  $\alpha_i$  is the frequency of the event in the nonexposed control group in the  $i$ -th category;  $D\gamma_{ij}$  and  $Dn_{ij}$  are the mean gamma dose and mean neutron dose of the  $(i, j)$ th cell; and  $\beta_1$  and  $\beta_2$  are constants expressing dose response common to the  $c$  categories. The goodness of fit of this model was evaluated when  $k = 1$  and  $k = 2$ , that is, for a "linear" and "quadratic dependence" on gamma rays. This method, a technique generally similar to that of the dose-response curve introduced in the United Nations (UN) report<sup>4</sup> and by Evans,<sup>13</sup> gave a good fit to the leukemia incidence data.

The relation between survival rate ( $1-P$ ) and dose ( $D$ ) introduced by Lea<sup>2</sup> in 1955 assumes an exponential linear decrease of the form,  $(1-P) = \exp(-\beta D)$ , where  $P$  is the mortality rate and  $\beta$  a constant of radiosensitivity. If the frequency of cells with radiation-induced chromosome aberrations is  $P$ , this equation can be expanded into  $P = 1 - \exp(-\alpha - \beta_1 D\gamma^k - \beta_2 Dn)$  which has been called the exponent model.<sup>17</sup> If some "dampening" of the effect of

exposure at higher doses exists, as could arise if differential cell selection occurs, a logistic response model might be appropriate, that is,

$$P = 1/[1 + \exp(-a - \beta_1 D\gamma^k - \beta_2 Dn)]$$

In order to examine the gamma and neutron components in the dose-response relationship, the frequency of chromosomally aberrant cells ( $P_{ij}$ ) was evaluated with each of the models:

$$\text{Model I: } P_{ij} = a_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^k + \beta_2 Dn_{ij}$$

$$\text{Model II: } P_{ij} = 1 - \exp(-a_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^k - \beta_2 Dn_{ij})$$

$$\text{Model III: } P_{ij} = 1/[1 + \exp(-a_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^k - \beta_2 Dn_{ij})]$$

The subscript  $i = 1, 2$  designates Hiroshima or Nagasaki, subscripts  $j$  the dose classifications,  $k$  the extrapolation number of the gamma ray dose, and  $D\gamma_{ij}$  and  $Dn_{ij}$  the mean gamma and neutron doses to the  $(i, j)$ th cell, respectively. The details of the statistical procedures are described in Appendix 1.

#### Evaluation of Chromosome Data

Awa et al<sup>8</sup> reported in a study of the effect of age on chromosome aberrations that although there seems to be a tendency for the frequency of aberrant cells in the high age group of the control population to be slightly higher than in the low age group in both cities, no statistically significant difference was observed. However, much variation in the frequency of cells with chromosome aberrations is observed in the relationship between age and dose because the number of cases is so small (Table 2). A conservative approach under these circumstances is to assume the cities are different and to fit a separate constant to each set of data. This has been done.

Figures 1 and 2 show the frequency distribution of cells with one or more chromosome aberration per survivor in Hiroshima and Nagasaki in 10-rad intervals of the total dose. As is evident from the figures, large variation in the frequency of cells with chromosome aberrations occurs with an increase in dose. A simple regression analysis of such data, given the large variations in the high dose range, seems inappropriate; therefore, a weighted regression analysis using the mean frequency in appropriate dose groups was employed. As is evident from Table 1, the

合に高線量の被曝の影響に、ある“減衰”現象が起これば、ロジスティック反応の模型、

が適切であろう。ガンマ線と中性子線の線量反応関係を調べるために、染色体異常細胞の頻度 ( $P_{ij}$ ) を次の模型によって評価した。

ただし、添え字  $i = 1, 2$  は広島又は長崎を表し、添え字  $j$  は線量区分を示し、また  $k$  はガンマ線量の補外数を表す。更に、 $D\gamma_{ij}$  及び  $Dn_{ij}$  は  $(i, j)$  番目の区分に対する平均ガンマ線と平均中性子線量をそれぞれ表す。解析法の詳細は付録 1 に記した。

#### 染色体データの評価

阿波ら<sup>8</sup>は染色体異常の年齢による影響について検討した結果、対照群における高年齢群の染色体異常頻度は両市ともに若年齢群のそれよりわずかに高い傾向があるようにみえるが、統計的有意差は認められなかったと報告している。しかし、染色体異常細胞の頻度に関しては、例数が極めて少ないために年齢と線量との関係において大きな変動が認められる(表2)。このような場合には、広島市と長崎市に差があるとみなし各データに異なる定数を当てはめることが妥当性のある方法であろう。そこでこの点を考慮した方法が用いられた。

図1と2は広島及び長崎における一人当たり一つ以上の染色体異常細胞の頻度分布を総線量の10rad間隔で示した。この図から明らかなように、染色体異常細胞の頻度は線量の増加とともに異常率に広範囲な変動が認められる。このような高線量域に大きな変動をもつ個々の資料に対して単純に回帰分析を試みるのは不適当と思われるので、適当な線量群における平均頻度を用いた加重回帰分析を行った。表1から明らかなように、広島の1,000rad以上群

TABLE 2 DISTRIBUTION OF ABERRANT CELLS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI SURVIVORS BY AGE ATB AND DOSE

表2 広島、長崎被爆者における染色体異常の細胞分布；原爆時年齢及び線量別

Total Dose in rad	Age <30 ATB*						Age 30+ ATB*					
	Number of Cases	Number of cells Observed	Any Aberration		Exchange Aberration		Number of Cases	Number of cells Observed	Any Aberration		Exchange Aberration	
			No. of cells	%	No. of cells	%			No. of cells	%	No. of cells	%
Hiroshima												
Control	120	10971	118	1.08	85	0.77	143	13443	176	1.31	125	0.93
1- 69	25	2171	32	1.47	23	1.06	33	3088	70	2.27	53	1.72
70-139	35	3340	140	4.19	122	3.65	47	4273	214	5.01	178	4.17
140-209	29	2752	168	6.10	145	5.27	48	4399	268	6.09	230	5.23
210-299	37	3242	296	9.13	256	7.90	25	2312	228	9.86	206	8.91
300-399	28	2509	319	12.71	280	11.16	15	1387	170	12.26	153	11.03
400-499	18	1749	259	14.81	237	13.55	12	1120	148	13.21	134	11.96
500-999	11	1013	210	20.73	198	19.55	14	1400	261	18.64	238	17.00
Total	303	27747	1542	5.56	1346	4.85	337	31422	1535	4.89	1317	4.19
Nagasaki												
Control	103	9946	130	1.31	82	0.82	53	4802	69	1.44	46	0.96
1- 69	24	2350	38	1.62	30	1.28	16	1537	25	1.63	19	1.24
70-139	28	2632	42	1.60	31	1.18	16	1444	27	1.87	21	1.45
140-209	20	1879	39	2.08	30	1.60	17	1504	29	1.93	19	1.26
210-299	32	3072	94	3.06	73	2.38	24	2224	55	2.47	44	1.98
300-399	17	1561	54	3.46	47	3.01	13	1192	40	3.36	36	3.02
400-499	14	1400	112	8.00	103	7.36	10	912	52	5.70	44	4.82
500-999	10	966	104	10.77	98	10.14	2	200	43	21.50	42	21.00
Total	248	23806	613	2.57	494	2.08	151	13815	340	2.46	271	1.96

\*Age at time of bomb. 原爆時年齢



図1 対象者別全染色体異常細胞の度数分布；線量(10rad 間隔)群別，広島

REF TR 19-78



TABLE 3 DISTRIBUTION OF ABERRANT CELLS BY CITY AND DOSE APPLIED TO DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP OF CHROMOSOME DATA

表3 染色体データの線量反応関係へ適用した染色体異常の都市及び線量別細胞分布

Total Dose in rad	Mean Dose in rad		No. of Cells Observed	Any Aberration		Exchange Aberration	
	Gamma	Neutron		Number of cells	%	Number of cells	%
Hiroshima							
Control	0	0	24414	294	1.20	210	0.86
1- 69	23.29	5.59	5259	102	1.94	76	1.45
70-139	87.72	24.91	7613	354	4.65	300	3.94
140-209	135.01	38.06	7151	436	6.10	375	5.24
210-299	191.92	57.40	5554	524	9.43	462	8.32
300-499	291.76	94.77	6765	896	13.24	804	11.88
500-600	399.17*	142.94*	2413	471	19.52	436	18.07
Total	-	-	59169	3077	5.20	2663	4.50
Nagasaki							
Control	0	0	14748	199	1.35	128	0.87
1- 69	32.40	0.03	3887	63	1.62	49	1.26
70-139	106.02	0.45	4076	69	1.69	52	1.28
140-209	168.24	2.19	3383	68	2.01	49	1.45
210-299	247.61	3.93	5296	149	2.81	117	2.21
300-499	374.65	6.37	5065	258	5.09	230	4.54
500-600	531.59*	12.63*	1166	147	12.61	140	12.01
Total	-	-	37621	953	2.53	765	2.03

\*Mean gamma and mean neutron doses in the 500-600 rad group were obtained by arbitrarily setting the dose received by survivors having dose estimates of more than 600 rad at 600 rad.

500-600rad 群におけるガンマ線及び中性子の平均線量で推定線量が600rad 以上は600rad として計算した。

frequency of aberrant cells in the 1,000 rad or more group from Hiroshima shows an abrupt decrease whereas that from Nagasaki shows an abrupt increase. A large error<sup>18</sup> may exist, however, in the estimation of the tentative doses for the 1,000 rad or more groups in the two cities; therefore, the 13 cases with purported exposure of 1,000 rad or more have been excluded from the analysis. As shown in Table 3, the frequency distribution of chromosome aberrations by city and dose is employed in evaluating the dose-response in this study.

## RESULTS

### Determination of the "Best" Model and Dose-Response Relationship

The respective chi-square values for each extrapolation number of the gamma rays ( $k = 1, 2, \dots, 5$ ) for each model and the goodness of fit of these models are shown by type of

における異常細胞の頻度は急激に減少しているのに反して、長崎では逆に急上昇している。両市の1,000 rad 以上群は暫定的推定線量の上からも大きな推定誤差<sup>18</sup>が考えられることから、この推定線量が1,000 rad 以上であるといわれる13例はこの解析から除外した。表3に示すように、都市別、線量別の染色体異常の度数分布が、本研究において線量反応を評価するために用いられた。

## 結 果

### 最良のモデルの決定と線量反応関係

表4は各モデルのガンマ線の各補外数 ( $k = 1, 2, \dots, 5$ ) に対応するそれぞれの  $\chi^2$  値と、各モデルの

TABLE 4 CHI-SQUARE VALUES OF GOODNESS OF FIT OF MODELS

表4 模型の適合度のカイ2乗値

Aberrations	$\chi^2$ value by extrapolation number (k)				
	1	2	3	4	5
Model I: $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^k + \beta_2 Dn_{ij}$					
Any type	82.90***	32.52***	21.75*	24.37**	34.69***
Exchanges	100.10***	37.53***	22.07*	23.61**	35.19***
Model II: $P_{ij} = 1 - \exp(-\alpha_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^k - \beta_2 Dn_{ij})$					
Any type	85.28***	27.49**	13.36 NS	14.58 NS	24.16**
Exchanges	104.18***	34.97***	16.24 NS	16.15 NS	26.57**
Model III: $\log[P_{ij}/(1 - P_{ij})] = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^k + \beta_2 Dn_{ij}$					
Any type	254.08***	464.64***	522.41***	535.07***	535.80***
Exchanges	254.56***	497.63***	565.83***	583.25***	587.10***

The superscripts for the  $\chi^2$  values with nine degrees of freedom express the following levels of significance.

NS:  $P > .05$ , \*:  $P < .05$ , \*\*:  $P < .01$ , \*\*\*:  $P < .001$ .

自由度9の $\chi^2$ 値に対する有意水準; 有意でない:  $P > .05$ , \*:  $P < .05$ , \*\*:  $P < .01$ , \*\*\*:  $P < .001$ .

chromosome aberration in Table 4. The logistic model (Model III) gives a very poor fit to the data, generally, and Model I shows a poor fit to the frequency of all aberrant cells and cells with exchange aberrations. Only the exponent model (Model II) shows a good fit to the chromosome data.

Using Model II, the dose-response relationship of the frequency of cells with radiation-induced chromosome aberrations was determined by the goodness of fit of the model to the data. The best fit occurs when  $k = 3.4$  ( $\chi^2 = 12.55$  for 9 df;  $P > .10$  NS) for the frequency of all aberrant cells, and when  $k = 3.5$  ( $\chi^2 = 14.54$  for 9 df;  $P > .10$  NS) for the frequency of exchange aberrant cells. Thus, the dose-response of chromosome aberrations can be conservatively considered to be dependent cubically on the gamma ray dose and linearly on the neutron dose. A very high and significant dose-response for the frequency of cells with chromosome aberrations was noted for both gamma rays and neutrons (Table 5).

#### Relative Biological Effectiveness of Neutrons

The RBE of neutrons in relation to gamma rays is defined as the ratio of X- or gamma rays ( $D\gamma$ ) to neutrons ( $Dn$ ),  $D\gamma/Dn$ , in an absorbed dose that produces the same prescribed biological effect in tissue. Therefore, the relationship  $\beta_1 D\gamma^3 = \beta_2 Dn$  can be readily obtained from

適合度を染色体異常型別に示す。ロジスティック模型(模型III)は染色体異常細胞率のデータに対して全般的に極めて悪い模型の適合度を示し、また模型Iも全染色体異常細胞と交換型異常細胞の発生頻度への適合度が悪い。染色体異常細胞データに対して良い適合度を認めたのはエクスポニット模型(模型II)のみである。

模型IIを用いて放射線誘発性染色体異常細胞の頻度に対する線量反応関係は、データの模型への適合度の良さをもって決定した。これによると、最も模型の適合度が良いのは全染色体異常細胞の頻度に対して $k = 3.4$  ( $\chi^2 = 12.55$ , 自由度9;  $P > .10$  NS)であり、交換型異常細胞に対しては $k = 3.5$  ( $\chi^2 = 14.54$ , 自由度9;  $P > .10$  NS)であった。したがって染色体異常の線量反応は、控え目に見積ってガンマ線量に対しては3次的に、中性子線量に対しては線型的に依存するものと考えられる。染色体異常細胞の頻度に対してガンマ線及び中性子線ともに極めて高い有意な線量反応が認められた(表5)。

#### 中性子線の生物学的効果比(RBE)

RBEは、ある組織の生物学的効果に対して同じ程度の効果を生ずるに必要なX線、又はガンマ線( $D\gamma$ )からの吸収線量の中性子線( $Dn$ )との比、 $D\gamma/Dn$ として定義される。したがって、模型IIによる関係式から、容易に $\beta_1 D\gamma^3 = \beta_2 Dn$ を得ることができ

TABLE 5 DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP OF REGRESSION COEFFICIENTS ESTIMATED FROM MODEL II WITH  $k = 3$ 表5  $k=3$ のもとで模型Ⅱから推定された回帰係数に関する線量反応関係

Item	Estimated Regression Coefficients			
	$\hat{a}_H$ (Hiroshima)	$\hat{a}_N$ (Nagasaki)	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Any Aberration				
Estimate	.012459	.014426	$.059858 \times 10^{-8}***$	.001276***
Standard error	$.067340 \times 10^{-2}$	$.074481 \times 10^{-2}$	$.046546 \times 10^{-9}$	$.035659 \times 10^{-3}$
Covariance	$\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) = -.059430 \times 10^{-14}$			
Exchange Aberration				
Estimate	.008791	.009724	$.059163 \times 10^{-8}***$	.001147***
Standard error	$.056848 \times 10^{-2}$	$.061963 \times 10^{-2}$	$.043775 \times 10^{-9}$	$.032952 \times 10^{-3}$
Covariance	$\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) = -.051716 \times 10^{-14}$			

Significance of regression coefficients is shown by \*\*\* ( $P < .001$ ).\*\*\* ( $P < .001$ ) は回帰係数の有意性を示す。

Model II. Thus, an estimated RBE can be expressed as:

$$\text{RBE} = \left( \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} \right)^{\frac{1}{3}} \left( \frac{1}{\text{Dn}} \right)^{\frac{2}{3}}$$

The RBE was calculated to be  $128.7\text{Dn}^{-2/3}$  for the frequency of all aberrant cells and  $124.6\text{Dn}^{-2/3}$  for exchange aberrant cells using the regression coefficients given in Table 5. The RBE values associated with any chromosome aberration were found to be 13.3 at 30 rad of neutrons, 6.0 at 100 rad, 2.9 at 300 rad and so on. The calculation of the 95% confidence intervals is described in Appendix 2.

## DISCUSSION

The frequency distribution of cells with any chromosome aberration among A-bomb survivors is plotted in Figures 1 and 2. The frequency fluctuates widely with dose as shown. It can be safely assumed, however, that exposure to a high dose causes many chromosome breaks. Often the damaged cell will be repaired or replaced by another cell, but as Figures 1 and 2 attest, damage may go unrepaired and life of the cell continue for many years. In any case, chromosomal interchanges and intrachanges occur with high frequency with increasing dose, but some symmetric exchanges may result in no

る。かくして、推定される RBE は下記のように表される。

表5に示した回帰係数の推定値を用いて RBE を計算すると、全染色体異常細胞頻度については  $128.7\text{Dn}^{-2/3}$  であり、交換型異常細胞頻度については  $124.6\text{Dn}^{-2/3}$  となる。全染色体異常に対する RBE 値は中性子 30rad に対して 13.3, 100rad に対して 6.0, 300rad に対して 2.9 となることが判明した。RBE の 95% 信頼限界の計算は付録 2 に示した。

## 考 察

原爆被爆生存者の染色体異常細胞の度数分布は、図 1 及び 2 に示すように線量の増加に伴って広範囲に変動している。高線量被曝の被爆者に多数の染色体切断を生じていることは確かであろう。多くの場合、障害を受けた細胞の復元又はその細胞を他の細胞で取り替えて修復したりするが、図 1 及び 2 から明らかなように、修復されないままの状態での細胞分裂が進行し多年にわたって細胞生命を維持してきたことになる。いずれにせよ、線量の増加とともに染色体間交換や染色体内交換が多頻度にかかるが、対称型交換の中には染色体の形態に変化を生ずることなく、染色体

change in chromosome form and may not be observable grossly.<sup>19</sup>

The repair mechanisms of cells is largely unknown at present, but cells with abnormalities that do not hinder cell division continue to survive for a long time repeating the cell cycle. It may seem natural, therefore, for the frequency of chromosomally aberrant cells to fluctuate and be distributed widely especially in the high dose range as a result of restoration and repair. Differences between individuals could be attributed, among other things, to the state of health of the individual, the extent of chromosome damage from radiation exposure, and possible errors in the estimation of exposure.

### Dose-Response Relationship

The close relationship of the yield of radiation-induced chromosome aberrations to dose has been demonstrated in vitro and in vivo by many investigators.<sup>4,12,13,19</sup> In particular, recent studies using human and other mammalian cells have reported that the dose-response curve for chromosome aberrations is linear for neutrons and fits closely the square of gamma or X-ray dose, especially with regard to the most readily identifiable dicentrics and rings.<sup>4,19,20</sup> Further, the relationship between either chromosome aberrations or carcinogenesis and the dose of a single radiation (i.e., the dose-response relationship to X-rays or gamma rays) is that of an almost linear-quadratic dose-response curve.<sup>13,21-25</sup>

The dose-response relationships of leukemia and specific cancers in A-bomb survivors have been reported.<sup>15,16</sup> The Ishimaru et al.<sup>16</sup> analysis of leukemia data, which assumes a dose-response common to the two cities, is applicable to the dose-response relationship of the frequency of cells with chromosome aberrations. Therefore, the models applied in this study were limited to those in which the physical qualities of neutrons and gamma rays to induce chromosome aberrations were taken into consideration.

Goodness of fit of the model is used here as the means of determining the dose-response relationship of the frequency of chromosomally aberrant cells induced by A-bomb radiation. Overall, as we have shown, the exponent model provides a particularly good fit, but this dose-response relationship is the same as that which describes the loss of activity of enzymes and DNA and the death of viruses and some types of bacilli.<sup>2</sup>

異常として肉眼的には全く観察されないものもある。<sup>19</sup>

今日まだ細胞の修復機構は全く分かっていないが、細胞分裂として支障をきたさない程度の異常をもつ細胞が生存し、長期間にわたって細胞周期を繰り返して生存している。復元、修復によって染色体異常細胞の頻度が特に高線量域において、大きく変動し分布することも当然であるように考えられる。個人間に差が生じる原因は、各自の健康状態、放射線被曝による染色体の損傷の程度、被曝線量測定の違いなどが考えられる。

### 線量反応関係

放射線誘発性染色体異常の発生頻度に関する線量反応関係の特性は、多くの研究者によって試験管内実験においても、また、生体的にも線量と密接な関連性があることが証明されている。<sup>4,12,13,19</sup> 特に最近のヒト及び他の哺乳類細胞を用いた研究によれば、染色体異常発生頻度の線量反応曲線は中性子線に対しては線型で、ガンマ線又はX線に対しては特に識別しやすい二動原体や環状染色体に関してほぼ2乗効果関係で良く適合するといわれている。<sup>4,19,20</sup> また染色体異常又は癌の発生と一回曝射の線量との関係、すなわち、X線又はガンマ線による線量反応関係はほとんど線型—2次関数的線量反応曲線によるものである。<sup>13,21-25</sup>

かつて原爆被爆者の白血病や特定癌による線量反応関係を評価した報告<sup>15,16</sup>がある。石丸ら<sup>16</sup>が白血病データに関して評価した両市共通の線量反応をもつという考えは、染色体異常細胞の頻度に対する線量反応関係へも応用することができよう。したがって、本研究で用いたモデルは染色体異常を誘発する中性子線及びガンマ線の物理的性質を考慮したものに制限した。

原爆放射線に誘発された染色体異常細胞の頻度に対する線量反応関係を決定するための手段の一つとしてモデルの適合度の良さをを用いた。今まで述べてきたように、総合的に評価して特に、モデルの良い適合度を認めたのはエキスポニットモデルであったが、このモデルによる線量反応関係は酵素やDNAの失活、あるいはウィルスやある種の細菌の死による場合と同じ線量反応型である。<sup>2</sup>

This dose-response differs somewhat from the multitarget theory or the multistage models of Atwood and Norman,<sup>24</sup> Armitage and Doll,<sup>25</sup> and Lee.<sup>26</sup> Armitage and Doll<sup>25</sup> observed that in humans the age-specific incidence rate of many types of cancers is proportional to a power of age and argued that this result would be expected under a multistage model. Lee<sup>26</sup> also concluded that a mathematical model, assuming the occurrence of some types of cancer by a multistage process, gave a good fit to observed data.

The model used here postulates that the frequency of cells with aberrations in city (i) and dose group (j) is  $(1 - e^{-\lambda_{ij}})$  where  $\lambda_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^k + \beta_2 Dn_{ij}$ . Although the frequency of aberrant cells increases exponentially with increasing radiation, a characteristic of this dose-response relationship is a linear dependence on neutron dose but a curvilinear one on gamma exposure. Judging from the trend in frequency of cells with any chromosome aberration, it would seem that the dose-response relationship may differ somewhat between Hiroshima and Nagasaki. The expected frequency of aberrant cells in Hiroshima survivors rises more or less linearly to about 200 rad, and then somewhat more steeply beyond this dose. The expected frequency of aberrant cells in Nagasaki survivors, on the other hand, is almost flat to 150 rad, with no evident risk of aberrations being induced by radiation, but rises curvilinearly in the range of 150 rad or more (Figure 3).

#### Biological Significance of the Nonlinear Response Model

Lea<sup>2</sup> reports that typically the distance between chromosomes at the instant of breakage is about  $1\mu\text{m}$ . Further, with reference to neutron- and X-ray-induced exchanges, he says, "It is because the number of ionizing particles traversing the nucleus is much smaller in neutron experiments than in X-ray experiments that neutron-induced exchanges are predominantly 1 hit (i.e., both the breaks taking part in the exchange are caused by the same ionizing particle), while X-ray-induced exchanges are predominantly 2 hit (i.e., the two breaks are caused by separate ionizing particles)." Therefore, neutron-induced exchanges, being predominantly 1 hit, will result more frequently in nonrandom intrachromosomal exchanges than gamma rays. Generally, the conditions for interchromosomal exchanges are

この線量反応型は Atwood と Norman<sup>24</sup>, Armitage と Doll<sup>25</sup>, 及び Lee<sup>26</sup> による多重標的理論又は多段式模型と若干異なっている。Armitage と Doll<sup>25</sup> は、ヒトにおける癌の多くの型の年齢別発生率は年齢の累乗に比例することを認め、多段式模型のもとで同様の結果が得られるであろうと主張している。Lee<sup>26</sup> もまた、ある種の癌は一つの多段的過程によって発癌すると仮定した数学的模型が観察データに良い適合度を与えると結論付けている。

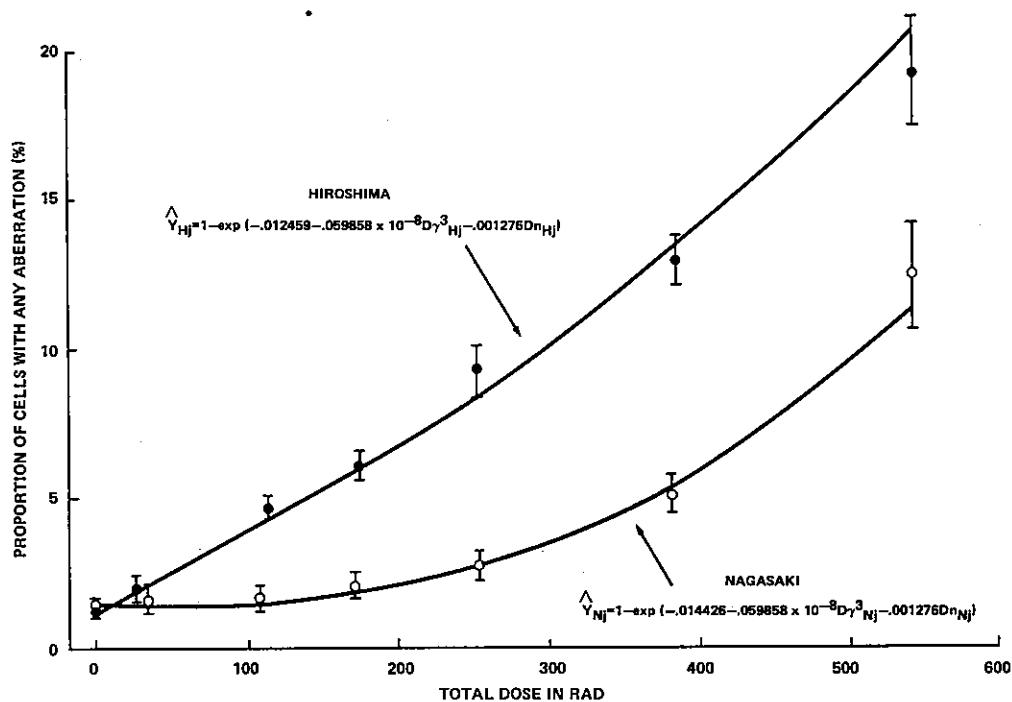
ここに使用した模型は、都市(i)と線量群(j)のある細胞が染色体異常を起こす確率が  $(1 - e^{-\lambda_{ij}})$  である。ただし、 $\lambda_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^k + \beta_2 Dn_{ij}$  である。この模型では線量の増加とともに異常細胞頻度は指数的に増加するが、この線量反応関係の特徴は中性子線量に関して線型であり、一方ガンマ線量に関しては曲線的である。染色体異常細胞の頻度分布の傾向から判断して広島と長崎の間には一見して線量反応関係が異なるように見える。広島被爆者の異常細胞の期待頻度は200rad 未満までの比較的低線量域では直線反応をもって上昇し、200rad 以上の高線量域では若干急な角度で上昇する傾向が認められる。一方、長崎被爆者の異常細胞の期待頻度は150rad 以下の低線量域ではほぼ平坦で線量による誘発危険は認められないが、150rad 付近から曲線的に上昇することが観察される(図3)。

#### 非線型反応模型の生物学的意義

Lea<sup>2</sup> は染色体の切断ができた瞬間の距離間隔は  $1\mu\text{m}$  程度というのが典型的なものであろうと指摘している。更に、彼は中性子線及びX線誘発の交換について「中性子誘発交換が主として1ヒットである(すなわち交換に起こる切断は同じ電離粒子によって起こる)のに対して、X線誘発交換は主として2ヒットである(すなわち二つの切断はそれぞれ別個の電離粒子によって起こる)。これは、核を通過する電離粒子の数がX線実験より中性子実験の方が著しく少ないことによる」と述べている。したがって、中性子誘発交換が主として1ヒットであるということは、無作為的でない染色体内の交換がガンマ線誘発の場合よりも多く起こることになる。一般的には細胞

FIGURE 3 DOSE-RESPONSE PATTERN WITH 95% CONFIDENCE INTERVALS OF ANY CHROMOSOME ABERRATION IN HIROSHIMA AND NAGASAKI SURVIVORS

図3 広島、長崎被爆者における全染色体異常細胞の95%信頼限界とその線量反応関係



met when the cell receives a large amount of gamma radiation and the chromosomes happen to lie at distances wherein exchanges can occur. Exchange aberrations do not occur only between two different chromosomes or between single chromosomes. They also occur between three, four, or more chromosomes and form trivalent or polycentric chromosomes.<sup>19</sup> Although polycentric chromosomes may occur at high frequency with increasing dose, the probability of this is very low considering the stochastic nature of the breaks induced by gamma rays.

Comparison of the frequency of all aberrant cells in Hiroshima and Nagasaki survivors shows hardly any elevation of risk up to about 150 rad in Nagasaki where the neutron component was no more than 2 rad. In Hiroshima the neutron component in this dose range was about 30 rad. The observed average frequency of all aberrant cells induced in this dose range is about three times higher in Hiroshima than in Nagasaki. The finding of a cubic effect for gamma rays and a linear effect for neutrons is undoubtedly due to

が多くのガンマ線を受け、染色体がたまたま交換の起こり得る距離にあったときに染色体間の交換条件を満たす。交換型異常は単に異なる2個の染色体、又は単一染色体間に限ったものでなく、3個ないし4個以上の染色体間でも起こり、3動原体や多動原体が形成される。<sup>19</sup> この多動原体については高線量になれば多発する可能性はあるが、その確率はガンマ線に誘発される切断の確率的性格から考えて極めて小さい。

広島及び長崎被爆者の全異常細胞頻度を比べてみても、長崎では約150radの近傍までほとんどその危険は上昇していない。この線量域の中性子線量は2rad未満に過ぎない。一方、広島ではこの線量区分に対応する中性子線量は約30radである。この線量区分域で誘発された全異常細胞の平均頻度は広島の方が長崎より約3倍高い。細胞分裂に支障を来さない染色体異常のため、ガンマ線に対して3乗効果と中



chromosome aberrations which contribute no difficulty in cell division. According to a recent report no relationship can as yet be demonstrated between radiation and all causes of death in A-bomb survivors.<sup>27</sup> Though a significant relationship has been found between radiation and carcinogenesis, the relationship between chromosome aberrations in peripheral lymphocytes and carcinogenesis has not been clarified.

#### Evaluation of RBE

Numerous studies have been published on RBE of different forms of ionizing radiation.<sup>15,16,28-32</sup> In 1970 Rossi,<sup>29</sup> comparing a number of neutron energies against X-rays, reported that the RBE value for opacification of the murine lens was  $44/\sqrt{Dn}$ , where  $Dn$  is neutron dose. Rossi and Kellerer<sup>30</sup> subsequently summarized in one figure the RBE findings of many investigators.

In a study of leukemia in A-bomb survivors, Otake<sup>15</sup> reviewed six different simple models, all functions of gamma and neutron doses, and sought the RBE values for those models in which the estimated values of the parameters were all positive. He reported that the RBE value was  $40.3/\sqrt{Dn}$  when he used leukemia mortality data. Ishimaru et al<sup>16</sup> estimated the RBE values for kerma and marrow dose using leukemia incidence data and reported a value of  $45.0/\sqrt{Dn}$  for the former and a value of  $48.4/\sqrt{Dn}$  for the latter. Scott et al<sup>20</sup> pointed out that the RBE values vary from 3.3 with a 37.4 rad neutron dose to 2.6 with a 157.4 rad neutron dose for dicentric plus rings per cell. Biola et al<sup>32</sup> investigated in vitro the dose-response relationship for different doses (i.e., neutron and gamma) of dicentric chromosomes in human lymphocytes. They reported that the RBE values for neutron doses of 5.7, 57.5, 115, and 172 rad were 13.2, 5.7, 3.9, and 3.4, respectively.

From Model II, values of RBE with 95% confidence intervals (Appendix 2) were obtained for the frequency of cells with any or merely exchange aberrations. The results are shown in Table 6.

It is of interest from the radiobiological viewpoint that, whereas the RBE for any chromosome aberration appears higher than the RBE for leukemia in the low dose range, a tendency is suggested for the risk to be lower in the high dose range. Judging from the reports of other

性子線に対して直線効果であることは確かである。最近の研究報告によれば、原爆被爆者の全死因と放射線量との関係ははまだ認めていない。<sup>27</sup>しかし、放射線と発癌との有意な関係は認められているが、末梢リンパ球の染色体異常と発癌との関連性は解明されていない。

#### 生物学的効果比 ( RBE ) の評価

各種の電離放射線の RBE に関連した多くの研究報告が発表されている。<sup>15,16,28-32</sup> 1970年に Rossi<sup>29</sup> は、ネズミの水晶体混濁について X 線に対する数種の中性子エネルギーを比較して、その RBE 値が  $44/\sqrt{Dn}$  であることを示している。ただし  $Dn$  は中性子線量を意味する。Rossi 及び Kellerer<sup>30</sup> は多くの研究者が試みた RBE の結果を一つの図に示して紹介している。

原爆被爆者の白血病に関する研究として、大竹<sup>15</sup> はガンマ線及び中性子線量の関数として異なる簡単な六つのモデルを検討し、線量反応を示すパラメーターの推定値が共に正符号をもつモデルから RBE 値を求めた。彼はその白血病の死亡データを用いたときに RBE 値が  $40.3/\sqrt{Dn}$  であったと報告している。石丸<sup>16</sup> は白血病の発生率のデータを用いて kerma 線量及び骨髓線量に対して RBE 値を検討した結果、前者が  $45.0/\sqrt{Dn}$  で、後者は  $48.4/\sqrt{Dn}$  であったと述べている。Scott ら<sup>20</sup> は、1細胞当たりの二動原体と環状染色体に対して、RBE 値は中性子が 37.4rad で 3.3 から、中性子が 157.4rad である時に 2.6まで変動することを指摘した。一方、Biola ら<sup>32</sup> は、ヒトのリンパ球における二動原体染色体に異なった線量、すなわち、中性子及びガンマ線による線量反応関係を試験管内実験で調べた。この結果は中性子線が 5.7, 57.5, 115, 172rad のときに、それぞれ対応する RBE 値は 13.2, 5.7, 3.9, 3.4であることを示している。

モデルⅡを用いて全異常細胞の頻度及び交換型異常細胞の頻度に関連した RBE 値と 95%信頼限界 (付録 2) を求めた。その結果は表 6 のようになる。

染色体異常の RBE 値は、白血病の RBE 値よりも低線量域ではより高く、これに反して高線量域では逆に危険が低くなる傾向が示唆されることは、放射線生物学的見地からも興味ある点である。原爆生存者

TABLE 6 RBE VALUES WITH 95% CONFIDENCE INTERVALS

表 6 RBE 値, 95%信頼限界

Extrapolation Number	Neutron Dose in rad				
	1	50	100	200	300
Any Aberrations					
k = 3.0					
RBE	128.7	9.5	6.0	3.8	2.9
95% Upper	136.6	10.1	6.3	4.0	3.1
95% Lower	121.2	8.9	5.6	3.5	2.7
Exchange Aberrations					
k = 3.0					
RBE	124.6	9.2	5.8	3.6	2.8
95% Upper	132.1	9.7	6.1	3.9	3.0
95% Lower	117.7	8.7	5.5	3.4	2.6

The upper and lower confidence limits of RBE estimate are not symmetrical rounds.

RBE 値の上下の信頼限界は対称でない。

investigators, the RBE for chromosome aberrations in A-bomb survivors is within reasonable limits.

における染色体異常の RBE 値は多くの研究者の報告から判断しても妥当性ある範囲内であろう。

## APPENDIX 1: MODELS AND ESTIMATION OF PARAMETERS

### 付録 1: 模型及びパラメーターの推定

In a basic  $c \times 2 \times m$  contingency table, the frequency of chromosomally aberrant cells ( $P_{ij}$ ) in the  $(i, j)$ th cell is  $x_{ij}/t_{ij}$ , where  $x_{ij}$  is the number of chromosomally aberrant cells and  $t_{ij}$  the number of cells observed. It is assumed that the numbers of chromosomally aberrant cells,  $x_{ij}$ , are mutually independent binomial variates. The joint probability density function can, therefore, be expressed by

基本的な  $c \times 2 \times m$  分割表において  $(i, j)$  番目の染色体異常細胞の頻度 ( $P_{ij}$ ) は  $x_{ij}/t_{ij}$  になる。ただし,  $x_{ij}$  は染色体異常細胞数を表し,  $t_{ij}$  は観察された細胞数を示す。染色体異常細胞数  $x_{ij}$  は互いに独立な 2 項変量であると仮定する。したがって同時確率密度関数は次のように表せる。

$$L = \prod_{i=1}^c \prod_{j=1}^m \binom{t_{ij}}{x_{ij}} P_{ij}^{x_{ij}} (1-P_{ij})^{t_{ij}-x_{ij}}$$

We shall assume that the parameters  $P_{ij}$  for the binomial observations,  $x_{ij}$ , are related to dose in the following ways:

2 項観測値  $x_{ij}$  のパラメーター  $P_{ij}$  は次のような線量関係があると仮定する。

$$\text{Model I: } P_{ij} = a_i + \beta_1 D \gamma_{ij}^k + \beta_2 D n_{ij}$$

$$\text{Model II: } P_{ij} = 1 - \exp(-a_i - \beta_1 D \gamma_{ij}^k - \beta_2 D n_{ij})$$

$$\text{Model III: } P_{ij} = 1/[1 + \exp(-a_i - \beta_1 D \gamma_{ij}^k - \beta_2 D n_{ij})]$$

where  $\alpha_i$  denotes the effects of the  $i$ -th level,  $\beta_1$  the gamma response coefficient on  $D\gamma_{ij}$  (mean gamma dose),  $\beta_2$  the neutron response coefficient on  $Dn_{ij}$  (mean neutron dose) in the  $(i, j)$ th cell and  $k$  the extrapolation number of the gamma ray dose.

The three models postulate the frequency of chromosomally aberrant cells to be linearly dependent on the neutron dose but at a higher power of the gamma ray dose. In the estimation of each parameter, an extrapolation number,  $k = 1, 2, \dots, 5$  was assumed, and the estimates obtained by the weighted least squares method were used as the initial values in the calculation of the maximum likelihood estimates. The latter were obtained by the Newton-Raphson iteration method up to a degree of accuracy of less than  $10^{-6}$ .

ただし  $\alpha_i$  は  $i$  番目の水準効果を与え、 $\beta_1$  は  $(i, j)$  番目の区分の  $D\gamma_{ij}$  (平均ガンマ線量) に対するガンマ線の反応係数であり、 $\beta_2$  は  $(i, j)$  番目の区分の  $Dn_{ij}$  (平均中性子線量) に対する中性子線の反応係数を示し、更に  $k$  はガンマ線量の補外数を表す。

この3種類の模型では染色体異常細胞の頻度が中性子線量に対しては線型反応し、一方ガンマ線量に対しては高次曲線反応するとみなす。各々のパラメーターの推定は補外数  $k=1, 2, \dots, 5$  と仮定し、最尤推定値を計算する初期値として加重最小2乗法で求められた推定値を使用した。最尤推定値は Newton-Raphson 反復法によって  $10^{-6}$  以下の精度まで計算された。

## APPENDIX 2: CONFIDENCE INTERVALS OF RBE

### 付録2: RBE 値の信頼限界

The RBE of neutrons is simply defined as

中性子線の RBE 値は模型 II から

$$\hat{\Psi}^* = \left( \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} \right)^{\frac{1}{k}} \left( \frac{1}{Dn} \right)^{(1-\frac{1}{k})}$$

from Model II where  $Dn$  denotes the neutron dose. The variance of  $\hat{\Psi}^*$  is

と定義される。ただし  $Dn$  は中性子線量を表す。 $\hat{\Psi}^*$  の分散は次のようになる。

$$V(\hat{\Psi}^*) = \left( \frac{1}{Dn} \right)^{2(k-1)/k} V \left( \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} \right)^{1/k} \quad (1)$$

From (1) the variance of  $\hat{\Psi}^*$  is a monotonic function of the variance of  $\hat{\Psi} = \hat{\beta}_2 / \hat{\beta}_1$

(1) から、 $\hat{\Psi}^*$  の分散は  $\hat{\Psi} = \hat{\beta}_2 / \hat{\beta}_1$  の分散の単調関数である。

Using the asymptotic normality of maximum likelihood (ML) estimates, the asymptotic  $100(1-\alpha)\%$  confidence intervals for  $\log_e \hat{\Psi}$  (say  $\log \hat{\Psi}$ ) are defined by

最尤 (ML) 推定値の漸近的正規性を用いて  $\log_e \hat{\Psi}$  (例えば  $\log \hat{\Psi}$ ) の漸近  $100(1-\alpha)\%$  信頼限界は

$$\log \hat{\Psi} - t_\alpha \sqrt{V(\log \hat{\Psi})} \leq \log \hat{\Psi} \leq \log \hat{\Psi} + t_\alpha \sqrt{V(\log \hat{\Psi})} \quad (2)$$

where  $\log \hat{\Psi} = \log \hat{\beta}_2 - \log \hat{\beta}_1$ , and  $t_\alpha$  denotes the  $100\alpha\%$  value of a normal deviate, and  $V(\log \hat{\Psi})$  is the asymptotic variance of  $\log \hat{\Psi}$ , i.e.,

と定義される。ただし  $\log \hat{\Psi} = \log \hat{\beta}_2 - \log \hat{\beta}_1$ ,  $t_\alpha$  は正規偏差の  $100\alpha\%$  値,  $V(\log \hat{\Psi})$  は  $\log \hat{\Psi}$  の漸近分散である。すなわち、

$$V(\log \hat{\Psi}) = V(\hat{\beta}_1)/\beta_1^2 + V(\hat{\beta}_2)/\beta_2^2 - 2\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)/\beta_1\beta_2.$$

The estimate of  $V(\log \hat{\Psi})$  is obtained by using the ML estimates  $\hat{\beta}_1$  and  $\hat{\beta}_2$  of the parameters  $\beta_1$  and  $\beta_2$ .  $V(\hat{\beta}_1)$  denotes the asymptotic variance of the ML estimate  $\hat{\beta}_1$ , and  $V(\hat{\beta}_2)$  and  $\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$  are the asymptotic variance of  $\hat{\beta}_2$  and the asymptotic covariance of the ML estimates, respectively.

Hence, the confidence intervals of  $\Psi^*$  from the inequalities of (2) are readily expressed by

$$\left(\frac{1}{Dn}\right)^{(1-\frac{1}{k})} \exp \left\{ \frac{1}{k} [\log \hat{\Psi} - t_{\alpha} \sqrt{V(\log \hat{\Psi})}] \right\} \leq \Psi^* \leq \left(\frac{1}{Dn}\right)^{(1-\frac{1}{k})} \exp \left\{ \frac{1}{k} [\log \hat{\Psi} + t_{\alpha} \sqrt{V(\log \hat{\Psi})}] \right\} \quad (3)$$

$V(\log \hat{\Psi})$  の推定値はパラメーター  $\beta_1$  及び  $\beta_2$  の最尤推定値を用いて求める。  $V(\hat{\beta}_1)$  は  $\hat{\beta}_1$  の最尤推定値の漸近分散を意味し、  $V(\hat{\beta}_2)$  及び  $\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$  はそれぞれ  $\hat{\beta}_2$  の最尤推定値の漸近分散及び漸近共分散である。

したがって不等式(2)から  $\Psi^*$  の信頼限界は次のように表される。

## REFERENCES

### 参考文献

1. SPEAR FG: Radiations and Living Cells. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1953
2. LEA DE: Actions of Radiations on Living Cells, 2nd Ed. New York, Cambridge University Press, 1955
3. EVANS HJ: Chromosome aberrations induced by ionizing radiations. *Int Rev Cytol* 13:221-321, 1962
4. UN Report: Radiation-induced chromosome aberrations in human cells. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York, General Assembly 26th Session, Suppl 13 (A/7613) 1969. pp 98-155
5. BLOOM AD, NERIISHI S, AWA AA, HONDA T, ARCHER PG: Chromosome aberrations in older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:802-5, 1967 (ABCC TR 20-67)
6. AWA AA, NERIISHI S, HONDA T, YOSHIDA MC, SOFUNI T, MATSUI T: Chromosome-aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* 2:903-5, 1971 (ABCC TR 27-71)
7. AWA AA: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. G. Chromosome aberrations in somatic cells. *J Radiat Res (Tokyo)* 16 (Suppl): 122-31, 1975
8. AWA AA, SOFUNI T, HONDA T, ITOH M, NERIISHI S, OTAKE M: On the relationship between the dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 19: 126-40, 1978 (RERF TR 12-77)
9. BEEBE GW, FUJISAWA H, YAMASAKI M: Adult Health Study, reference papers. A. Selection of sample. B. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
10. Research plan for joint ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 11-62
11. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
12. SAX K: An analysis of X-ray-induced chromosomal aberrations in *Tradescantia*. *Genetics* 25:41-68, 1940
13. EVANS HJ: Dose-response relations from in vitro studies. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by Evans HJ, Court Brown WM, McLean AS. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1967. pp 20-36
14. LANGLANDS AO, SMITH PG, BUCKTON KE, WOODCOCK GE, MCLELLAND J: Chromosome damage induced by radiation. *Nature* 218:1133-5, 1968

15. OTAKE M: Radiation effects on cancer mortality among A-bomb survivors, 1950-72. Comparison of some statistical models and analysis based on the additive logit model. *J Radiat Res* 17:262-321, 1976
16. ISHIMARU T, OTAKE M, ICHIMARU M: Dose-response relationship of neutrons and  $\gamma$  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)
17. SCHULL WJ, NEEL JV: The effect of inbreeding on Japanese children. New York, Harper & Row, 1965. pp 90-113
18. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
19. EVANS HJ: Effects of ionizing radiation on mammalian chromosomes. In *Chromosomes and Cancer*, ed by German J, New York, John Wiley & Sons, 1974. pp 192-228
20. SCOTT D, BATCHELOR AL, SHARPE H, EVANS HJ: RBE for fast neutrons and dose rate studies using fast neutron irradiation. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by Evans HJ et al. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1967. pp 37-52
21. BUCKTON KE, LANGLANDS AO, SMITH PG, MCLELLAND J: Chromosome aberrations following partial- and whole-body x-irradiation in man. Dose response relationships. In *Human Radiation Cytogenetics*, ed by Evans HJ et al. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1967. pp 122-35
22. BROWN JM: Linearity vs non-linearity of dose response for radiation carcinogenesis. *Health Phys* 31: 231-45, 1976
23. BROWN JM: The shape of the dose-response curve for radiation carcinogenesis; extrapolation to low doses. *Radiat Res* 71:34-50, 1977
24. ATWOOD KC, NORMAN A: On the interpretation of multi-hit survival curves. *Zoology* 35:696-709, 1949
25. ARMITAGE P, DOLL R: The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 8:1-12, 1954
26. LEE PN: Methods of analysis of survival data in animal experiments which lead to an understanding of the data as well as avoiding biased conclusions. In *Recent Developments in Statistics*, ed by Barra JR et al. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1977. pp 69-78
27. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Life Span Study, Report 8. Mortality experience of atomic bomb survivors, 1950-74. RERF TR 1-77
28. JABLON S: Environmental factors in cancer induction: Appraisal of epidemiologic evidence. Leukemia, lymphoma and radiation. Presented at the 11th International Cancer Congress, Florence, Italy, 1974
29. ROSSI HH: The effects of small doses of ionizing radiation. *Phys Med Biol* 15:255-62, 1970
30. ROSSI HH, KELLERER AM: The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data. *Radiat Res* 58:131-40, 1974
31. BARENDSSEN GW, BROERSE JJ: Relative biological effectiveness of fast neutron radiation for damage to cultured mammalian cells. Proceedings of the Symposium on Neutron in Radiobiology, 11-14 November 1969. Oak Ridge, Tennessee, CONF-691106, Biology and Medicine (TID-4500). pp 230-43
32. BIOLA MT, LEGO R, DUCATEZ G, DACHER J, BOURGUIGNON M: Formation de chromosomes dicentriques dans les lymphocytes humains soumis in vitro à un flux de rayonnement mixte (gamma, neutrons). In *Advances in Physical and Biological Radiation Detectors*. Vienna, International Atomic Energy Agency, 1971. pp 633-45