

RBE OF NEUTRONS
IN CANCER MORTALITY AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1950-78

広島、長崎の原爆被爆者における癌死亡
(1950-78年)に対する中性子のRBE

SHOICHIRO FUJITA, M.S. 藤田正一郎
YUKIKO SHIMIZU, B.S. 清水由紀子
KEIKO YOSHIMOTO, B.S. 吉本恵子
YASUHIKO YOSHIMOTO, M.Hlth.Sc. 吉本泰彦
HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫



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

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

放射線影響研究報告書集

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.

放射線影響研究報告書は、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もので、その経費は日米両政府の平等分担により、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運営されている。



RBE OF NEUTRONS IN CANCER MORTALITY AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1950-78

広島、長崎の原爆被爆者における癌死亡(1950-78年)に対する中性子のRBE

SHOICHIRO FUJITA, M.S. (藤田正一郎); YUKIKO SHIMIZU, B.S. (清水由紀子);
KEIKO YOSHIMOTO, B.S. (吉本恵子); YASUHIKO YOSHIMOTO, M.Hlth.Sc. (吉本泰彦);
HIROO KATO, M.D. (加藤寛夫)

Department of Epidemiology & Statistics

疫学統計部

SUMMARY

A study of the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons in cancer mortality in the period 1950-78 in a fixed cohort of 109,000 individuals is reported. The RBE of neutrons has been estimated by fitting several models to the dose-response curves in Hiroshima and Nagasaki for leukemia, lung, breast, and stomach cancers where the dose-response relationship has been confirmed and for cancers of all sites other than leukemia. A simple additive model was used because two other models where mortality is assumed to level off in the high dose group due to cell killing fit closely resembling the simple additive model. Thus, primarily, the L-L model where mortality is assumed to increase linearly with gamma and neutron doses and the Q-L model where mortality increases proportionally to the square of the gamma dose and linearly with the neutron dose were used. Since the observations on cancers of all sites fit both the L-L and Q-L models, the RBE was estimated for both.

The RBE based on the kerma dose (and tissue dose) is leukemia 7.3 (14.7), stomach cancer 3.0 (7.4), lung cancer 2.2 (4.7), and breast cancer 4.6 (6.5) using the L-L model. Under the Q-L model, the RBE is dose dependent and decreases with increasing dose. At 100 rad it is 5.1 (5.5), 3.1 (3.4), 8.3 (9.2), and 11.6 (12.7), respectively.

The L-Q-L model where mortality increases with the gamma dose and its square, and linearly with

要約

109,000人の固定集団を対象とした1950-78年までの癌死亡に対する中性子の相対的生物学的効果比(RBE)を研究した。線量反応が確認されている白血病、肺癌、乳癌と胃癌、及び白血病以外の全部位の癌について、広島、長崎の線量反応曲線に幾つかのmodelを当てはめ、中性子のRBEを推定した。高線量群でcell killing現象のため死亡率が横ばい状態になると仮定した他の二つのmodelは単純なadditive modelと適合度が酷似しているため、推定には、単純なadditive modelを使用した。そして単純なadditive modelとしては、ガンマ線及び中性子線に対して直線的に死亡率が上昇すると仮定したL-L modelと、ガンマ線の二乗と中性子線量に対して直線的に死亡率が上昇すると仮定したQ-L modelとを主に用いた。すべての部位の癌について観察した結果、L-L modelとQ-L modelのいずれにも適合したので、この二つのmodelを用いてRBEを推定した。

Kerma線量(及び組織線量)に基づいて推定されたRBEは、L-L modelの場合、白血病7.3(14.7)、胃癌3.0(7.4)、肺癌2.2(4.7)、乳癌4.6(6.5)である。Q-L modelの場合、RBEは線量に依存し、線量が増加するにつれて減少する。100 radでは、それぞれ5.1(5.5)、3.1(3.4)、8.3(9.2)、11.6(12.7)である。

死亡率が、ガンマ線量とその二乗の増加に伴い上昇し、

the neutron dose, fits better than either the L-L model or the Q-L model for the data on cancer other than leukemia. However, one or the other of the two estimated coefficients associated with the gamma dose are negative.

Two models, "one-hit" for both gamma and neutron, and "two-hit" gamma and "one-hit" neutron, were fitted to assess the possible effects of cell killing on the dose response at higher doses. The goodness of fit and RBE estimate under the "one-hit" model for both gamma and neutron closely resemble the values obtained from the L-L model. Under the "two-hit" gamma and "one-hit" neutron model, the goodness of fit is close to the value obtained from the Q-L model, and the RBE estimates are also close to the values obtained from the Q-L model in most instances; at 100 rad of kerma dose, leukemia 4.9, all cancer except leukemia 6.2, lung cancer 7.7, breast cancer 11.7, and stomach cancer 3.0. Thus, the effect of cell killing in dose response seems not serious within the dose range treated in the analysis (i.e., under 600 rad).

The estimated variance of the RBE is large so that it cannot be determined statistically whether the RBE differs by site of cancer with the data now available, nor can it be ascertained whether the RBE differs by sex and age at the time of the bomb.

The RBE based on kerma dose for colon cancer is 8.7 and for cancer of the urinary tract 0.15 under the L-L model. Under the Q-L model, they are 5.0 and 4.8 at 100 rad, respectively. The regression coefficients either for neutron or gamma rays are negative for cancer of esophagus and multiple myeloma. Thus, in general, it is premature to determine the RBE value for these sites. Further accumulation of data is required.

INTRODUCTION

An increase in cancer mortality is an indisputable late effect of exposure to atomic bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki.^{1,2} It is also clear that mortality from malignant neoplasms among survivors is higher in Hiroshima than in Nagasaki even at the same exposure (kerma dose). Since the radiation in Nagasaki was predominantly gamma rays, whereas neutrons composed a substantial part of exposure in Hiroshima (the percentages of the dose derived from neutrons

また、中性子線量に対して直線的に上昇する L-Q-L model は、L-L model あるいは Q-L model よりも、白血病以外の癌に関するデータに対する適合度が良い。しかし、ガンマ線量に関する推定係数のいずれが一方は負の値を有する。

ガンマ線と中性子線の両方に対する"1ヒット" model, あるいは"2ヒット"ガンマ線及び"1ヒット"中性子線 model の二つは、高線量域の線量反応に対する cell killing 現象の影響を評価するために当てはめた。ガンマ線及び中性子線に対する"1ヒット" model によって得られた適合度及び RBE 推定値は、L-L model によって得られた値に酷似している。"2ヒット"ガンマ線及び"1ヒット"中性子線 model によると、適合度は Q-L model で得られた値に近似し、RBE 推定値も、ほとんどの場合、Q-L model によって得られた値に近い。100 rad kerma 線量の場合、白血病 4.9、白血病以外の全癌 6.2、肺癌 7.7、乳癌 11.7、胃癌 3.0 である。したがって、線量反応に対する cell killing 現象の影響は、解析で扱う線量域内(すなわち、600 rad 未満)では、重大でないと思われる。

現在の資料では RBE の推定値の分散が大きいため、RBE が癌の部位によって異なると統計的には言えない。また、RBE が性及び原爆時の年齢によって異なるかどうかは明らかではない。

L-L model では、kerma 線量に基づく RBE は結腸癌 8.7、泌尿器癌 0.15 である。Q-L model の場合は、100 rad でそれぞれ 5.0、4.8 である。中性子線及びガンマ線の回帰係数は、食道癌及び多発性骨髄腫に対して負の値を有する。したがって、一般的にみて、これらの部位に対する RBE 値を決定するには時機尚早である。更に資料を収集する必要がある。

緒言

癌死亡の増加が、広島・長崎における原爆放射線被曝の後影響であることに議論の余地はない。^{1,2} また、被爆者の悪性新生物による死亡は、同線量(kerma 線量)での被曝の場合でも、長崎より広島の方が高いことも明白である。長崎における放射線は主にガンマ線であり、一方、広島では中性子線が被曝線量の大きな部分を構成していたことから(100 rad 以上の被爆者

for those exposed to over 100 rad is 25% for Hiroshima and 1.5% for Nagasaki), this difference in mortality suggests the biological consequences of exposure to neutrons are generally greater than for gamma radiation at the same kerma dose. The relative effectiveness of neutrons, the so-called RBE, is formally defined as the ratio of the gamma dose to the neutron dose needed to produce the same effect under the same conditions. Although a number of studies have estimated RBE from animal experiments,^{3,4} we find no reports on man except those based on A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. To date, the RBE has been estimated for acute radiation symptoms,⁵ leukemia,⁶⁻⁹ and chromosomal aberrations,¹⁰ but not for cancer other than leukemia, except cancer of all sites and breast cancer.^{9,11} This report describes an effort to estimate the RBE of neutrons in producing fatal cancers.

MATERIALS AND METHODS

Mortality Data

At RERF, a mortality study has continued on a fixed cohort of 109,000 individuals for some years and the findings have been reported periodically. The most recent analysis, based on mortality for 1950-78, has just been completed² and it is upon these results that the present study is founded. Cancer mortality has increased as much as 25% in the last 4 years (1975-78) largely due to aging of the cohort and as a result, it has become feasible to examine the dose-response curves for cancers of some sites other than leukemia. The sample consists of about 80,000 exposed subjects (Hiroshima 60,482 and Nagasaki 19,369) in the extended Life Span Study (LSS) sample, whose exposure doses have been estimated. The RBE is calculated for leukemia, and for gastric, lung, and breast cancers to which 4,756 cancer deaths were attributed during 1950-78. An attempt has also been made to estimate the RBE for multiple myeloma, urinary tract, esophageal, and colon cancers, for which carcinogenic effects have been suggested. The number of deaths attributed to cancer of these sites as well as the population at risk are indicated in the Appendix. The dose-response curves and RBE were determined from age-adjusted mortality rates. The number of deaths adjusted for age is also shown in the Appendix.

Exposure Dose

An individual's exposure has been estimated

では総線量に対する中性子線の割合は、広島25%、長崎1.5%であった)、死亡率におけるこの差異は、同じ kerma 線量の場合、中性子線被曝による生物学的影響の方がガンマ線被曝によるものより一般的に大きいことを示唆する。中性子線の相対的生物学的効果比、いわゆる RBE は、形式的には、同一の条件下で同じ効果を起こすのに必要なガンマ線量対中性子線量の比として定義されている。幾つかの研究で動物実験を基に RBE が推定されているが、^{3,4} ヒトに関する報告書は、広島・長崎の原爆被爆者に基づいたもの以外はない。現在まで、急性放射線症状、⁵ 白血病、⁶⁻⁹ 染色体異常¹⁰ に対する RBE は推定されているが、白血病以外の癌(全部位の癌及び乳癌は除く^{9,11}) に関する RBE は推定されていない。本報では、致死性癌の誘発における中性子線の RBE を推定した成果について述べる。

材料及び方法

死亡資料

放影研では、死亡調査が109,000人の固定集団を対象に相当な年数にわたって継続され、得られた所見は定期的に報告されてきた。1950-78年の死亡に基づいた最も新しい解析が最近終了した。² ここに述べる研究はこれらの結果に基づいたものである。過去4か年(1975-78年)で、癌死亡率は25%も増加したが、これは主に対象集団の加齢による。この結果、白血病以外の幾つかの部位の癌に対する線量反応曲線を調べることが可能になった。対象者は、寿命調査拡大集団のうち、被曝線量が推定されている約80,000人の被爆者(広島60,482人、長崎19,369人)から構成されている。1950-78年の間に記録された白血病、胃癌、肺癌及び乳癌の死亡者4,756人のRBEを算出した。発癌影響が示唆されている多発性骨髄腫、泌尿器癌、食道癌及び結腸癌に対するRBEの推定も試みた。これらの部位の癌による死亡者数を観察人口と共に付録に示した。線量反応曲線及びRBEは年齢訂正死亡率から計算した。年齢訂正死亡率も付録に示した。

被曝線量

個人の被曝線量は、各自の被曝の場所及び遮蔽状況

separately for gamma and neutron radiation based on their location and shielding configuration.¹² The kerma and tissue estimates used here (T65 revised dose) employ the recently relocated Nagasaki hypocenter, and a standardization of the rounding process (the method of half adjustment).²

Tissue doses became available in 1978, based on attenuation factors for the various organs.¹³ These attenuation factors have also been estimated by Hashizume et al.¹⁴ Since the two estimates are so close, the values suggested by Kerr¹³ have been used for calculation of the tissue dose. The latter doses for bone marrow, stomach, lung, and breast have been used here for comparison with kerma dose.

RBE Estimation

The method adopted to determine the RBE was, first, to estimate the dose-response curve for cancer mortality as a function of gamma ($D\gamma$) and neutron doses (Dn), and second, to calculate the RBE from the dose-response curves thus obtained and the definition of RBE. Unfortunately, the dose-response relationship is not a "revealed truth"; patently, therefore, the RBE will depend upon the model which is used to describe the data. Radiation biology can muster, at present, no compelling general model of the carcinogenic effect of radiation, and without such, the curves fitted reflect convenience, "reasonableness", or the principle of parsimony. Moreover, the data have been too sparse to select a model or models on the basis of goodness of fit. A priori there is little reason to believe that one model is markedly superior to another or that a single model need be "best" for all effects, even for all sites of cancer. Some allow for cell killing and others do not, but evidence on radiation-induced in vivo cell killing in man is sparse and whether within the dose range considered here it may produce a dampening effect is moot. We have restricted our attention to simple models without implying necessarily that the process is simple but merely that such models, until they are proven incorrect, are convenient exploratory tools.

The dose-response relationships fitted to the data include the following three simple additive models:

Model 1: Linear in gamma dose ($D\gamma$) and linear in neutron dose (Dn) [L-L]

に基づき、ガンマ線量と中性子線量とに分けて推定されている。¹² ここで使用した kerma 推定線量値 (T 65 RD) 及び組織推定線量値には、最近の長崎の爆心地の変更と四捨五入方式の標準化したものを用いた。²

種々の臓器に対する線量減弱因数に基づく組織線量は1978年に利用可能となった。¹³ この線量減弱因数は橋詰ら¹⁴によっても推定されている。この二つの推定値は非常に近似しているので、Kerr¹³によって示唆された値を組織線量の計算に使用した。Kerma線量との比較のために後者の骨髄、胃、肺及び乳房に対する線量推定値をここで使用した。

RBE の推定

RBE を求めるために用いた方法は、まずガンマ線量 ($D\gamma$) 及び中性子線量 (Dn) の関数として癌死亡率の線量反応曲線を推定し、次に、得られた線量反応曲線と RBE の定義から RBE を計算するという方法であった。残念ながら、線量反応関係は“解明された真実”ではない。したがって、明らかに RBE はデータを説明するため使用した model によって左右されることになる。放射線生物学には、現在、放射線による発癌効果の絶対的な総括的 model はない。それがないので、適合した曲線は便宜上のもの、“妥当なもの”、あるいは節約の原則に従ったものを反映したものである。更に、データが非常に乏しく、適合度に基づいて model を選択できなかった。先験的に考えて、一つの model が他の model より著しく優れているとか、一つの model だけですべての影響に対して、またすべての部位の癌に対して“最もよい”ものでなければならぬように考えるべき理由はない。ある model は cell killing を考慮に入れ、他の model は考慮に入れていない。しかし、ヒトにおける放射線誘発性の体内 cell killing に関する資料は少なく、ここで考えている線量の範囲内で cell killing に対し減衰効果があるかどうかは疑問である。われわれは単純な model だけに注目したが、それは、必ずしもその過程が単純であるという理由からではなく、このような model が不正確であると証明されるまでは便利な探索のための道具であるという理由からそのようにしたにすぎない。

データに適合させた線量反応関係は、次の三つの単純な additive model を含んでいる。

Model 1: ガンマ線量 ($D\gamma$) 及び中性子線量 (Dn) に対し線型関係を示すもの [L-L]

$$P = a_H (a_N) + bD\gamma + cDn$$

Model 2: Quadratic in gamma dose ($D\gamma$) and linear in neutron dose (Dn) [Q-L]

Model 2: ガンマ線量 ($D\gamma$) に対し二次関数的関係, 中性子線量 (Dn) に対し線型関係を示すもの [Q-L]

$$P = a_H (a_N) + bD\gamma^2 + cDn$$

Model 3: Linear-quadratic in gamma dose ($D\gamma$) and linear in neutron dose (Dn) [L-Q-L]

Model 3: ガンマ線量 ($D\gamma$) に対し線型-二次関数的関係, 中性子線量 (Dn) に対し線型関係を示すもの [L-Q-L]

$$P = a_H (a_N) + b_1 D\gamma + b_2 D\gamma^2 + cDn$$

where P is the cancer mortality for 1950-78 and a_H , a_N , b (or b_1 , b_2) and c are constants (a_H and a_N being intercept values for Hiroshima and Nagasaki, respectively).

ただし, P は1950-78年の癌死亡率で a_H , a_N , b (あるいは b_1 , b_2) 及び c は定数を表す (a_H 及び a_N は, それぞれ広島・長崎の切片値).

The dose-response curves in the heavily exposed group may be assumed on theoretical grounds to level off, even turn down as a result of cell killing.¹⁵ The most generally posited model to account for this phenomenon is

理論的には, 高線量被曝群の線量反応曲線は, cell killing の結果, 横ばい状態か下降線となると考えられる.¹⁵ この現象を説明するのに最も一般的に仮定しうる model は次のとおりである.

$$P = (a + bD + cD^2) \exp(-dD - eD^2)$$

where D is the total exposure. Clearly, if total dose is partitioned into gamma and neutron components, no less than nine parameters must be estimated. While this can be done with 16 observations (city-dose groups), the results are likely to be unsatisfying because the test of goodness of fit will be weak. Accordingly, we have elected to fit the following models which allow for saturation of mortality and are somewhat simpler:

ただし, D は総線量を表す. もし総線量をガンマ線量と中性子線量に分けるとすれば, 少なくとも九つ以上のパラメーターを推定する必要があることは明らかである. これは, 16群の観察(都市一線量群)により可能であるが, 適合度検定が弱いので, その結果は恐らく満足できるものではないであろう. したがって, われわれは, 死亡率が飽和状態になっても耐えられ, しかも幾分単純な次の model を適合させることにした.

Model 4: A "one-hit" model for gamma and neutron exposures

Model 4: ガンマ線及び中性子線に対する "1ヒット" Model

$$P = 1 - e^{-\{a_H(a_N) + bD\gamma + cDn\}}$$

Model 5: A "two-hit" model for gamma dose and a "one-hit" model for neutrons

Model 5: ガンマ線に対する "2ヒット" Model 及び中性子線に対する "1ヒット" Model

$$P = 1 - [e^{-\{a_H(a_N) + bD\gamma + cDn\}}] [1 + bD\gamma]$$

The maximum likelihood method was used to estimate the coefficients a_H , a_N , b (or b_1 , b_2), and c . The base population was divided into 16 city-dose groups (Hiroshima 8 and Nagasaki 8)

最尤法を使って, 係数 a_H , a_N , b (あるいは b_1 , b_2) 及び c を推定した. 基本集団を16の都市一線量群(広島8, 長崎8)に分けた. 各群における観察死亡

and it is assumed that the observed mortality rate, P_i , in each group is a random variable from a binomial distribution. The RBE is, from its definition, c/b under Model 1, $\sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$ under Model 2,

$$\sqrt{\frac{c}{b_2 Dn} + \left(\frac{b_1}{2b_2 Dn}\right)^2} - \frac{b_1}{2b_2 Dn} \quad \text{under Model 3,}$$

c/b under Model 4, and $\sqrt{2c}/\sqrt{Dn}$ under Model

5, where the parameters b (b_1, b_2) and c are replaced by their estimated values \hat{b} (\hat{b}_1, \hat{b}_2) and \hat{c} .

In the estimation of the variance of RBE, the coefficients for the gamma and neutron doses were assumed to have a bivariate normal distribution and were expanded in a Taylor series around and approximated to the true value (only the first three terms of the expansion were used).

RESULTS

Figure 1 shows the average annual mortality rates, 1950-78, adjusted for sex and age, by T65 revised dose for leukemia, and lung, breast, and stomach cancers. The number of cancer deaths in the 4 years since the previous report (1950-74)¹ is 914, an increase of 24%, and accordingly the shape of the dose-response curves for solid tumors should be more stable than that previously reported.¹ The mortality from cancer for these four sites as well as for all sites collectively is higher in Hiroshima than in Nagasaki with exposure to the same kerma dose (in rad). As has been repeatedly suggested, this is probably attributable to the facts that a) the radiation in Nagasaki was nearly all gamma rays whereas the neutron component was large in Hiroshima, and b) the carcinogenic effect of neutrons is stronger than that of gamma rays.

The aforementioned five models were fitted to the observed dose-response curves; their goodness of fit is shown in Table 1. Of the three basic models (Models 1-3), Model 2 [Q-L] shows the best fit for leukemia, but Models 1 [L-L] and 3 [L-Q-L] show a better fit than Model 2 for all cancers except leukemia and for breast cancer. Model 3 shows the best fit for lung cancer. For stomach cancer all three models show a similar goodness of fit. However, in no case are the

率 P_i は、二項分布に従う確率変数であると仮定する。RBE は、その定義から、Model 1 では c/b 、Model 2 では $\sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$ 、Model 3 では

$$\sqrt{\frac{c}{b_2 Dn} + \left(\frac{b_1}{2b_2 Dn}\right)^2} - \frac{b_1}{2b_2 Dn}, \quad \text{Model 4 では}$$

c/b 、Model 5 では $\sqrt{2c}/\sqrt{Dn}$ となる。ただし、

パラメーターの b (b_1, b_2) 及び c は、それらの推定値 \hat{b} (\hat{b}_1, \hat{b}_2) 及び \hat{c} で置き換える。

RBE の分散の推定は、ガンマ線量及び中性子線量の係数が、二変量正規分布に従うと仮定し、それらの係数を真の値の周りで Taylor 展開し、近似して求めた (展開の最初の 3 項のみを用いた)。

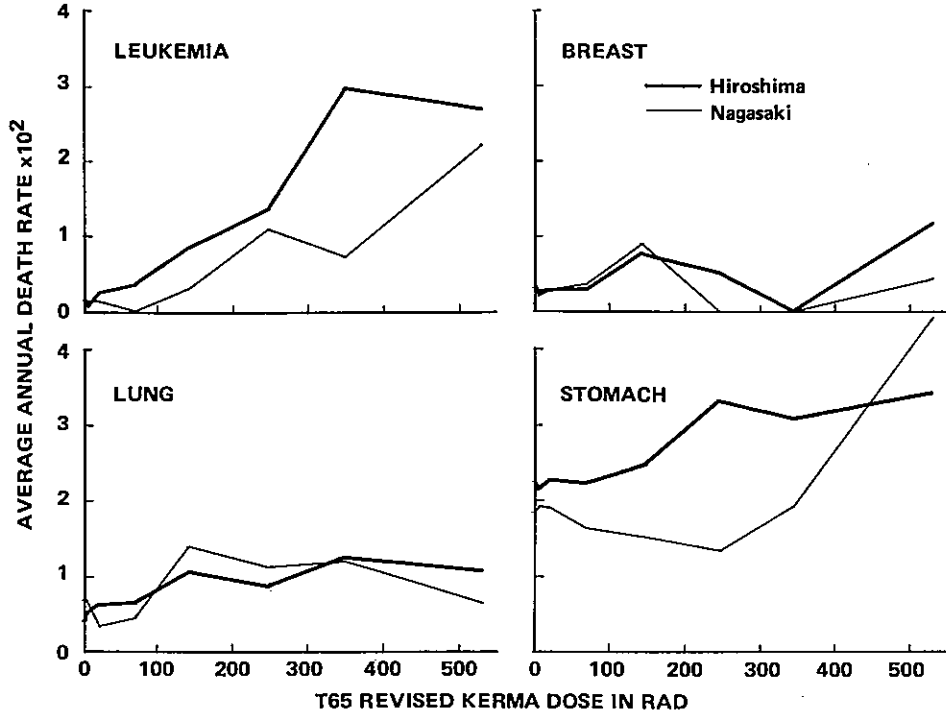
結果

図 1 には、1950-78 年における性及び年齢訂正の白血病、肺癌、乳癌及び胃癌の平均年間死亡率を T65 改訂線量別に示した。前回の報告 (1950-74 年)¹ 後の 4 年間における癌死亡数は 914 で 24% の増加である。この結果、充実性腫瘍の線量反応曲線の形状は前報のものより更に安定したものとなるはずである。¹ 同じ kerma 線量 (rad) に被曝した場合、上記の 4 部位の癌及び全部位合計の癌による死亡率は長崎より広島の方が高い。繰り返して述べたように、これは恐らく a) 長崎の放射線がほとんどすべてガンマ線であり、一方、広島では中性子線が主要放射線であったという事実、また、b) 中性子線の発癌効果はガンマ線より大きいという事実に起因するものと思われる。

前述の五つの model を観察された線量反応曲線に適合させた。その適合度を表 1 に示した。三つの基本 model (Model 1-3) のうち、Model 2 [Q-L] は白血病に対して最良の適合度を示すが、Model 1 [L-L] 及び Model 3 [L-Q-L] は、白血病以外のすべての癌及び乳癌に対して Model 2 よりも優れた適合度を示した。Model 3 は肺癌に対して最良の適合度を示した。胃癌に対しては三つの model とも類似した適合度を示した。しかしながら、このデータではいずれに

FIGURE 1 AVERAGE ANNUAL DEATH RATE (AGE, SEX ADJUSTED)
BY T65 REVISED KERMA DOSE FOR SPECIFIC CANCER SITES, 1950-78

図1 T65改訂 kerma 線量による特定癌部位に対する平均年間死亡率
(年齢, 性訂正), 1950-78年



data sufficient to distinguish one model from another statistically.

We have previously implied that the rate of increase with exposure in a particular cancer may be limited by the killing of the relevant, susceptible cells. If so, as cell killing increases, the rate of malignancy must vary, presumably inversely, with the frequency of cell death. We have examined the applicability of two models, Models 4 and 5 which are "self-dampening", or acknowledge a saturation of mortality. In observing the goodness of fit of Models 4 and 5, we note that Model 4 shows a goodness of fit closely resembling that of the L-L model (Model 1). The goodness of fit of Model 5 resembles Q-L model (Model 2).

Therefore, RBE was estimated for all five models; the values are shown in Tables 2-5. Under Model 1, the RBE is c/b , a dose-independent constant. It is somewhat higher for leukemia

についても一つの model を別の model と統計的に区別するのに十分ではない。

被曝線量の増加に伴う特定の癌の増加率は、関連ある感受性の強い細胞の cell killing によって制限されうると以前に述べた。そうであれば、cell killing が増加するに従い、悪性新生物の比率は細胞死の頻度に伴って恐らく逆比例して変化するにちがいない。そこで、“自己減衰”，すなわち、死亡率の飽和を認める Model 4 と 5 の二つの model の適応性を調べた。Model 4 と 5 の適合度を見ると、Model 4 は L-L model (Model 1) に酷似した適合度を示すことが分かる。Model 5 の適合度は Q-L model (Model 2) と類似している。

したがって、五つの model すべてについて RBE の値を推定した。その値は表 2~5 に示した。Model 1 では、RBE は c/b であり、これは、線量とは独立的な定数

TABLE 1 THE FITNESS OF FIVE MODELS (P VALUE OF χ^2 DISTRIBUTION)
FOR DEATHS DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS
表 1 記載の悪性新生物による死亡に対する五つの model の
適合度 (χ^2 分布の P 値)

Cancer Site	Model*				
	1	2	3	4	5
Leukemia**	0.12 (0.058)	0.32 (0.16)	0.23 (0.11)	0.12 (0.058)	0.46 (0.17)
All except leukemia	0.36	0.14	0.40	0.39	0.17
Lung	0.082	0.013	0.22	0.082	0.013
Breast	0.31	0.14	0.38	0.31	0.14
Stomach	0.92	0.98	0.99	0.92	0.99

- *Model 1: $P = a_H (a_N) + bD\gamma + cDn$
 2: $P = a_H (a_N) + bD\gamma^2 + cDn$
 3: $P = a_H (a_N) + b_1D\gamma + b_2D\gamma^2 + cDn$
 4: $P = 1 - e^{-a_H(a_N) + bD\gamma + cDn}$
 5: $P = 1 - e^{-\{a_H(a_N) + bD\gamma + cDn\} (1 + bD\gamma)}$

**Two dose groups (0 and 1-9 rad) are combined for model fitting and estimation of RBE. P values where these two dose groups are separated are shown in parentheses.
 model 適合と RBE 推定のため、二つの線量群 (0 rad 及び 1-9 rad) を合わせた。二つの線量群別の P 値を () 内に示した。

(7.3) than all cancer other than leukemia (5.1), by site for stomach, lung, or breast cancers (2.2-4.6). Under Model 2, the RBE is $\sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$, a value which decreases with increasing neutron dose. Only the $\sqrt{c/b}$ values are given in Table 2. Although some differences exist by site in the RBE value at a neutron dose of 100 rad (leukemia 5.1, stomach cancer 3.1, lung cancer 8.3, and breast cancer 11.6), there are no statistically significant differences by site presumably because of the large estimated variances.

The RBE is also estimated for Model 3 by

$$\sqrt{\frac{c}{b_2 Dn} + \left(\frac{b_1}{2b_2 Dn}\right)^2} - \frac{b_1}{2b_2 Dn}$$

However, one of the estimated regression coefficients, either b_1 or b_2 is negative, and the upper 95% limit value (mean + 2 standard deviations) of the regression coefficients has been used to estimate RBE. Since the RBE value depends on the neutron dose (decreases with increasing dose), the RBE at 1, 10, and 100 rad

である。白血病の値 (7.3) は白血病以外のすべての癌 (5.1)、部位別では胃癌、肺癌、乳癌 (2.2~4.6) よりも幾分高い。Model 2 の場合、RBE は $\sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$ であり、これは中性子線量の増加に伴って減少する値である。 $\sqrt{c/b}$ の値のみを表 2 に示した。100 rad の中性子線量における RBE 値には部位別に多少の差異が見られるが (白血病 5.1, 胃癌 3.1, 肺癌 8.3, 乳癌 11.6)、恐らく大きな分散であるために、統計的に有意な部位別の差異は見られない。

また、Model 3 の RBE は

で推定した。しかしながら、回帰係数推定値の b_1 又は b_2 のどちらかが負の値を示すので、これら回帰係数の 95% 上限値 (平均値 + 2 標準偏差) を RBE の推定に使用した。RBE 値は中性子線量に依存する (線量の増加に伴い減少する) ので、1 rad, 10 rad, 100 rad の

TABLE 2 ESTIMATED COEFFICIENTS AND RBE FOR DEATHS DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS IN MODEL 1 [L-L] AND MODEL 2 [Q-L]

表2 Model 1 [L-L] 及び Model 2 [Q-L] の場合における記載の悪性新生物による死亡に対する推定係数及び RBE 値

Cancer Site	Model 1 [L-L]				RBE (c/b)
	a _H	a _N	b	c	
Leukemia	123	104	2.0 (0.62)	14.7 (3.8)	7.3 (4.3)
All except leukemia	5536	5403	5.2 (2.1)	26.6 (9.9)	5.1 (4.4)
Lung	505	594	1.7 (0.89)	3.8 (4.1)	2.2 (4.3)
Breast	240	233	0.88 (0.90)	4.0 (4.2)	4.6 (16.9)
Stomach	2210	1851	1.7 (1.2)	5.2 (5.7)	3.0 (7.0)

	Model 2 [Q-L]				($\sqrt{c/b}$)*
Leukemia	129	117	0.0065 (0.0020)	16.8 (3.5)	50.8 (35.9)
All except leukemia	5555	5538	0.0077 (0.0048)	36.2 (8.6)	68.5 (71.8)
Lung	508	649	0.0012 (0.0020)	8.4 (3.4)	82.5 (192.8)
Breast	241	263	0.00049 (0.0016)	6.6 (3.4)	116.4 (538.8)
Stomach	2222	1866	0.0056 (0.0030)	5.5 (5.2)	31.3 (40.5)

Coefficients are scaled by a factor of 10^5 係数は 10^5 倍
Standard deviation in parentheses () 内は標準偏差

$$\text{Model 1: } P = a_H(a_N) + bD\gamma + cDn$$

$$\text{2: } P = a_H(a_N) + bD\gamma^2 + cDn$$

$$*\text{RBE} = \sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$$

of neutrons are shown for convenience. RBE is closer to Model 1 than Model 2. Estimation of RBE under Model 4 gave values resembling the RBE estimated under Model 1 (Table 4) whereas the RBE under Model 5 are close to those under Model 2 in most instances as shown in Table 5.

Since tissue doses have been calculated for the sites considered here, the RBE has also been estimated employing these doses and the values obtained are shown in Table 6. It must be borne in mind, however, that the tissue doses are based upon the concept of an "average man" and are not, therefore, individual specific in the sense that variation in the size of individuals, in tissue density with age, and the like are ignored. The

中性子線量のときの RBE を便宜上示した。RBE は Model 2 より Model 1 に近い。Model 4 を使って RBE を推定した場合、Model 1 で推定した RBE と類似した値が得られる(表4)。一方、Model 5 の場合の RBE は、表5に示したように多くの場合 Model 2 の RBE と類似している。

ここで検討した部位に対する組織線量を計算したので、この線量を用いて RBE も推定し、その値を表6に示した。しかし、組織線量は“平均的人間”の概念に基づいたものであり、個人間における体格の大きさの差異、年齢による組織密度の差異、その他を無視したという意味では個人特殊性の概念に基づいたものではないことを念頭においておく必要がある。

TABLE 3 ESTIMATED COEFFICIENTS AND RBE FOR DEATHS DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS IN MODEL 3 [L-Q-L]

表3 Model 3 [L-Q-L] の場合における記載の悪性新生物による死亡に対する推定係数及び RBE 値

Cancer Site	Model 3 [L-Q-L]					RBE*		
	a _H	a _N	b ₁	b ₂	c	Dn=1	Dn=10	Dn=100
Leukemia	130	120	-0.32 (1.2)	0.0074 (0.0037)	17.4 (4.1)	11.4	7.9	3.5
All except leukemia	5512	5342	9.4 (4.2)	-0.011 (0.0095)	23.5 (10.1)	2.4	2.4	2.2
Lung	490	567	4.3 (1.5)	-0.0079 (0.0034)	2.2 (3.7)	1.5	1.5	1.4
Breast	235	217	2.0 (1.4)	-0.0032 (0.0030)	3.2 (3.8)	2.2	2.2	2.0
Stomach	2231	1902	-1.9 (2.5)	0.0094 (0.0061)	8.0 (6.2)	6.2	4.9	2.4

Coefficients are scaled by a factor of 10^5 係数は 10^5 倍
 Standard deviation in parentheses () 内は標準偏差

Model 3 : $P = a_H(a_N) + b_1 D\gamma + b_2 D\gamma^2 + cDn$

$$*RBE = \sqrt{\frac{c}{b_2 Dn} + \left(\frac{b_1}{2b_2 Dn}\right)^2} - \frac{b_1}{2b_2 Dn}$$

TABLE 4 THE ESTIMATED COEFFICIENTS AND RBE FOR DEATHS DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS IN MODEL 4 ["ONE-HIT" MODEL]

表4 Model 4 ["1 ヒット" Model] の場合における記載の悪性新生物による死亡に対する推定係数及び RBE 値

Cancer Site	Model 4 ["one-hit" Model] *				RBE (c/b)
	a _H	a _N	b	c	
Leukemia	123	104	2.0 (0.63)	14.9 (3.9)	7.4 (4.4)
All except leukemia	5693	5555	5.5 (2.3)	29.4 (10.9)	5.3 (4.6)
Lung	506	596	1.7 (0.090)	3.8 (4.1)	2.2 (4.3)
Breast	240	234	0.89 (0.90)	4.0 (4.2)	4.6 (16.9)
Stomach	2234	1868	1.8 (1.2)	5.4 (5.9)	3.0 (7.2)

Coefficients are scaled by a factor 10^5 係数は 10^5 倍
 Standard deviation in parentheses () 内は標準偏差

Model 4 : $P = 1 - e^{-\{a_H(a_N) + bD\gamma + cDn\}}$

TABLE 5 THE ESTIMATED COEFFICIENTS AND RBE FOR DEATHS DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS IN MODEL 5

表 5 Model 5 の場合における，記載の悪性新生物による死亡に対する推定係数及び RBE 値

Cancer Site	Model 5				RBE ($\sqrt{2c/b}$)*
	a_H	a_N	b	c	
Leukemia	130.8	116.8	38.3 (6.2)	17.3 (3.6)	48.6 (11.2)
All except leukemia	5713.1	5689.5	45.0 (14.5)	39.2 (9.6)	62.2 (28.0)
Lung	509.4	650.4	17.0 (13.6)	8.4 (3.5)	76.5 (117.8)
Breast	241.6	263.4	9.8 (17.8)	6.6 (3.4)	117.1 (735.6)
Stomach	2246.8	1883.1	35.9 (10.2)	5.6 (5.4)	29.5 (20.9)

Coefficients are scaled by a factor 10^5 係数は 10^5 倍

Standard deviation in parentheses () 内は標準偏差

Model 5: $P = 1 - e^{-\{ a_H(a_N) + bD\gamma + cDn \} (1 + bD\gamma)}$

*RBE = $\sqrt{2c/b} / \sqrt{Dn}$

TABLE 6 COMPARISON OF ESTIMATED RBE FOR KERMA AND ORGAN DOSES FOR DEATHS DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS

表 6 記載の悪性新生物による死亡に対する kerma 線量と臓器線量との RBE 推定値の比較

Cancer Site		Model 1 [L-L], c/b		Model 2 [Q-L], $\sqrt{c/b}$ *	
		Kerma	Organ	Kerma	Organ
Leukemia	RBE	7.3	14.7	50.8	54.6
	SD	4.3	8.6	35.9	38.2
Lung	RBE	2.2	4.7	82.5	92.2
	SD	4.3	9.7	192.8	223.0
Breast	RBE	4.6	6.5	116.4	126.5
	SD	16.9	24.6	538.8	592.0
Stomach	RBE	3.0	7.4	31.3	33.5
	SD	7.0	18.4	40.5	45.2

*RBE = $\sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$

tissue dose rests upon an estimated attenuation factor that is applied equally to all individuals; thus a given person's tissue dose is a simple multiple of thier estimated kerma dose. Patently, under these circumstances the kerma and tissue dose findings will be functionally related, that is, given the findings for one and the attenuation factors, the other can be predicted. Under Model 1, the RBE estimates for leukemia, and stomach,

この組織線量は，すべての対象者に等しく適用するように推定された減弱因子に依存する。したがって，ある特定の個人の組織線量は，その人の推定 kerma 線量の単純な倍数である。このような条件下では，明らかに kerma 線量及び組織線量の所見は関数的に関連している。すなわち，一方の所見と減弱因子が分かれば他方が予測できる。Model 1 を使用した場合，

and lung cancers are about twice those calculated employing kerma dose; the estimates of the absorbed organ (tissue) dose in terms of tissue kerma for gamma range from 0.47 (stomach) to 0.56 (bone marrow) and for neutrons from 0.18 (stomach) to 0.28 (bone marrow). This ratio becomes greater as the distance from the organ to the body surface increases; from 1.4 for breast cancer to 2.5 for stomach cancer. Under Model 2, the RBE value hardly changes at all whether tissue dose or kerma dose is used. As with kerma dose, there is a large variance of RBE when tissue dose is employed, and therefore, we cannot demonstrate statistically, any difference of RBE values in the cancers of various sites.

It was disclosed that the dose response for breast cancer differs by age at the time of the bomb (ATB) and no excess with dose was observed for individuals exposed at ages 40-49 and under 10 ATB.¹⁶ Accordingly, the RBE was estimated for the two age ATB groups 10-19 and 20-34 combined in which a dose response is clearly observed. The fit becomes better under both Models 1 and 2, as compared with all ages (Table 1) and Model 1 shows still a better fit than Model 2. The RBE is higher than for all ages under Model 1 for kerma and organ doses as well.

白血病、胃癌及び肺癌のRBE推定値はkerma線量を用いて計算した値の約2倍である。組織kerma線量による吸収臓器(組織)線量の推定値は、ガンマ線の場合、0.47(胃)から0.56(骨髄)であり、中性子線の場合、0.18(胃)から0.28(骨髄)である。この比率は、臓器から体表までの距離が大きくなるにつれて大きくなる。すなわち乳癌の場合は1.4で胃癌の場合は2.5である。Model 2の場合、組織線量を使用した場合でもkerma線量を使用した場合でもRBE値はほとんど変わらない。組織線量を使用した場合も、kerma線量の場合と同じようにRBEの分散が大きいため、種々の部位の癌においてRBE値の差異を統計的に示すことはできない。

乳癌に対する線量反応は、原爆時年齢によって異なることが認められ、原爆時40-49歳及び10歳以下で被爆した人においては、線量の増加に伴う線量反応の上昇は見られなかった。¹⁶したがって、線量反応が明らかに認められる原爆時年齢10-19歳群及び20-34歳群を合わせてRBEを推定した。Model 1と2において、すべての年齢の場合(表1)と比較して適合度が良く、また、Model 1はModel 2よりも更に良い適合度を示した。なおModel 1の場合、RBEはkerma線量及び臓器線量の両方とも全年齢の場合より高い。

	Model 1 [L-L]		Model 2 [Q-L]	
	Kerma	Organ	Kerma	Organ
Model fitness (P value)	0.46	0.46	0.26	0.26
RBE	5.8	8.4	105.7	114.5
SD	16.5	23.9	345.3	375.8

The dose response in cancer mortality varies with such host factors as sex and age.^{1,2} If the difference in dose response by sex and age varies with neutrons and gamma rays, the RBE could also vary by age and sex. RBE values for deaths due to leukemia and all cancers are shown in relation to age ATB in Table 7. Perhaps because the estimates have large variances, especially with respect to leukemia deaths, due to the paucity of cases, in no instance is a statistically significant difference evident in the relationship between age ATB and RBE. RBE for cancer mortality was also observed by sex. For leukemia the values varied tremendously and for cancers other than leukemia the regression coefficients

癌死亡における線量反応は性及び年齢などの宿主要因によって変化する。^{1,2}性及び年齢別の線量反応における差異が中性子線及びガンマ線に伴って変化するならば、RBEもまた年齢及び性別により変化することはあり得る。原爆時年齢に関して白血病及び全癌による死亡のRBE値を表7に示した。恐らく症例数が少なく、特に白血病による死亡など推定値の分散が大きいため、原爆時年齢とRBEとの関連について統計的に有意な差異は見られなかった。性別にも癌死亡に対するRBEを観察した。白血病の場合、RBE値に非常に大きな差異があり、白血病以外の癌の場合、ガンマ線の回帰係数はModel 1及び2に

TABLE 7 ESTIMATED RBE FOR LEUKEMIA AND ALL OTHER MALIGNANT NEOPLASMS BY AGE ATB

表7 白血病及びその他の悪性新生物に対する RBE 推定値, 原爆時年齢別

Age ATB	Model 1 [L-L]						Model 2 [Q-L]					
	Leukemia			All except Leukemia			Leukemia			All except Leukemia		
	RBE (c/b)	SD	Model** Fitness	RBE	SD	Model Fitness†	RBE($\sqrt{c/b}$)*	SD	Model** Fitness	RBE	SD	Model Fitness†
0-9	2.7	3.8	0.33	8.9	16.0	0.17	31.2	29.7	0.64	40.2	50.5	0.29
10-19	4.8	9.4	0.12	11.3	22.6	0.67	50.6	62.9	0.091	71.7	113.6	0.63
20-34	(11.1)	(122.7)	(0.1×10^{-2})	3.0	6.2	0.048	(113)	(656.2)	(0.2×10^{-5})	92.3	278.5	0.016
35-49	6.2	13.4	0.43	12.8†	57.4	0.37	36.4	47.2	0.63	135	639.6	0.56
50+	5.7	15.7	0.72	8.1†	98.9	0.013	65.7	119.7	0.55	27.2	59.8	0.26

Estimation by the simple linear regression method in parentheses ()内は単純線型回帰法による推定

*RBE = $\sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$

**P value of χ^2 distribution χ^2 分布の P 値

†Common intercept by cities is assumed in the model

この model では共通な切片値を両都市で仮定した。

for gamma rays are negative for females in both Models 1 and 2. Thus, the data are not sufficient to determine whether a difference by sex does or does not exist.

The foregoing are observations on leukemia, and lung, breast, and stomach cancers where a dose response is evident. However, in the mortality study, a dose response is suggested, though not confirmed, for esophageal, urinary tract, and colon cancers and multiple myeloma. The RBE values estimated for these sites are shown in the Appendix; for cancers of the urinary tract and colon the estimated values are 0.15 and 8.7, respectively, under Model 1, and 4.8 and 5.0 at 100 rad, respectively, under Model 2. The estimated regression coefficient for either gamma rays or neutrons is negative for cancer of the esophagus and multiple myeloma.

DISCUSSION

Judging from the simplicity and the fit of the several models to the dose-response curves for cancer mortality, the simple linear model and the quadratic model were employed for calculation of the RBE. Although Model 2 seems preferable for leukemia where the dose-response curve is better defined, Model 1 in which the dose-response increases linearly in proportion to the gamma dose cannot be excluded, possibly because of the paucity of cases. Ishimaru et al⁶ have presented a detailed estimation of RBE of

おいて女性では負の値を示す。このように、これらのデータは性別の差異が存在するか否かを決定するのに十分ではない。

前述したのは、線量反応が明瞭な白血病、肺癌、乳癌及び胃癌についての観察結果である。しかし、死亡調査においては食道癌、泌尿器癌、結腸癌及び多発性骨髄腫についても、線量反応が確認されないまでも示唆されている。これらの部位に対して推定した RBE 値を付録に示した。泌尿器癌及び結腸癌の場合、推定値は Model 1 ではそれぞれ 0.15 及び 8.7 であり、Model 2 ではそれぞれ 100 rad で 4.8 及び 5.0 であった。ガンマ線又は中性子線の回帰係数推定値は、食道癌及び多発性骨髄腫に対して負の値を示した。

考 察

癌死亡の線量反応に対する幾つかの model の単純性と適合性から判断して、単純線型 model と二次関数 model を RBE の計算に使用した。線量反応曲線がはっきりしている白血病に対しては Model 2 が望ましいようであるが、線量反応がガンマ線量に比例して直線的に増加する Model 1 も、症例数が少ないため除外することはできないであろう。石丸ら⁶は、白血病登録を用いて病型別に中性子の RBE 推定値を詳細に

neutrons by disease type using the data of the Leukemia Registry. Estimates of RBE for all types of leukemia in their study are almost identical to those here reported; there is, of course, considerable overlap in the two data sets. When the leukemogenic effect is estimated using the Tumor Registry data on all A-bomb survivors residing in Nagasaki in 1950 without restricting the base population to the RERF fixed cohort, the relative risk of the incidence approximates the linear model in Nagasaki also. Despite the problems in estimating the appropriate base population, this should be taken as a warning to the nonlinear hypothesis.¹ Recently deaths from cancers other than leukemia have increased markedly with age, but even so a distinction between Model 1 and Model 2 can be drawn even for lung, breast, and stomach cancers where a dose effect appears clear. Model 3 [L-Q-L] seems to fit better than Model 1 or 2 to the dose-response curve of cancers other than leukemia. However, one or the other of the estimated regression coefficients associated with gamma dose is negative in this analysis. Models 4 and 5 were examined with the consideration of effects of cell killing in the dose response at the high dose range. However, the results obtained under Models 4 and 5 are close to those for Models 1 and 2, respectively. Thus, it is suggested that the effects of cell killing may not be serious within the dose range (0-600 rad) treated in the present analysis. More deaths need to be accumulated before these matters will be resolved. The problems inherent in efforts to discriminate between different models have been discussed by Land¹⁷ as well as others.

Table 8 shows a comparison of RBE based on the mortality data from the previous mortality study report (1950-74)¹ and the present mortality study report (1950-78)² adding the deaths which occurred in the 4 years 1975-78. The difference in RBE by site is fairly large in the 1950-74 data, but has decreased in the 1950-78 data especially under the L-L model which fits better than the Q-L model. The RBE for breast cancer is higher in the present analysis in which recent mortality data (1975-78) have been added than in the previous analysis using the mortality data of 1950-74. When the analysis is limited to those exposed at age 10-34 ATB where a dose response is clearly observed, the RBE is even higher, 5.8, under the L-L model. However, deaths due to breast cancer are few; it is better therefore to estimate the dose-response

計算した。その調査による白血病のすべての型に対する RBE の推定値は、ここに報告した推定値とほぼ同じである。もちろん、二つの調査のデータにはかなり重複する部分がある。基本対象者集団を放影研の固定集団に限定しないで、1950年に長崎に居住していた全原爆被爆者を対象とした腫瘍登録を用いて白血病誘発効果を推定した場合、発生率の相対的危険度は長崎でも線型 model に近似していた。適切な基本対象者集団を推定するのに困難があるにしても、これは、非線型仮説に対する警告として受け取るべきである。¹ 近年、白血病以外の癌による死亡は、年齢と共に著しく増加している。しかし、その場合でも線量効果が明瞭であると考えられている肺癌、乳癌及び胃癌に対してさえ、Model 1 と Model 2 との区別はできる。Model 3 [L-Q-L] は、Model 1 又は 2 よりも白血病以外の癌の線量反応に対して、よく適合するようである。しかし、ガンマ線量に対する回帰係数の推定値のどちらか一方は、この解析では負の値を示す。高線量域の線量反応における cell killing の影響に関して、Model 4 と 5 を調べた。しかし、Model 4 と 5 から得られた結果は、それぞれ Model 1 と 2 の結果に類似している。したがって、cell killing の影響は本解析で扱った線量範囲内 (0-600 rad) では重大でないようである。これらの問題を解消するには、更に多くの死亡資料を収集する必要がある。異なった model を区別する場合に伴う特有な問題については、Land¹⁷ その他が考察を行っている。

表 8 には、前回の死亡調査報告 (1950-74年)¹ の死亡資料に基づく RBE と、1975-78年の4年間に発生した死亡を加えた今回の死亡調査報告 (1950-78年)² の死亡資料に基づく RBE との比較を示した。1950-74年の資料では部位別の RBE の差はかなり大きい。1950-78年の資料では、特に Q-L model よりよく適合する L-L model の場合、この差は減少している。乳癌の RBE は最近の死亡資料 (1975-78年) が加えられた本解析の方が 1950-74年の死亡資料を用いた前回の解析に比較して高い。線量反応が明らかに認められている原爆時年齢 10-34 歳の被爆者に解析を限定した場合は、L-L model で RBE は更に高く、5.8となる。しかし乳癌による死亡は

TABLE 8 ESTIMATED RBE FOR DEATH DUE TO THE STATED MALIGNANT NEOPLASMS,
COMPARISON OF 1950-74 AND 1950-78

表8 記載の悪性新生物による死亡に対するRBEの推定値, 1950-74年と1950-78年との比較

Cancer Site		Model 1 [L-L], c/b		Model 2 [Q-L], $\sqrt{c/b}$ *	
		1950-74	1950-78	1950-74	1950-78
Leukemia	RBE	5.9	7.3	42.4	50.8
	SD	3.4	4.3	29.3	35.9
	Model fitness**	0.14	0.12	0.53	0.32
All except leukemia	RBE	8.4	5.1	72.3	68.5
	SD	15.7	4.4	108.1	71.8
	Model fitness	0.27	0.36	0.23	0.14
Lung	RBE	9.5	2.2	—	82.5
	SD	59.1	4.3	—	192.8
	Model fitness	0.17	0.082	0.13	0.013
Breast	RBE	2.0	4.6	61.2	116.4
	SD	13.6	16.9	179.6	538.8
	Model fitness	0.89	0.31	0.82	0.14
Stomach	RBE	3.9	3.0	24.4	31.3
	SD	17.8	7.0	40.9	40.5
	Model fitness	0.23	0.92	0.42	0.98

$$*RBE = \sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$$

**P value of χ^2 distribution χ^2 分布のP値

relationship from morbidity rather than mortality data. It has been reported⁹ that the L-L or L-Q-L models fit better than the Q-L model and the RBE value is nearly 1 under the L-Q-L or L-L models based on the morbidity data in a breast cancer incidence study 1950-74. It is desirable to extend this analysis to the ongoing incidence study which covers the years 1975 through 1978. However, because the estimated RBE value is a ratio (i.e., a relative value) an RBE estimated from morbidity data may not differ too much from the value obtained from mortality data. For lung and stomach cancers, since fatality is high, it is sufficient to estimate the RBE value from mortality data.

In the present study the method employed to estimate the variance of RBE differs from the method of Otake,¹⁰ we have used an approximation based on the variance and covariance of coefficients of gamma and neutron exposures and the Taylor expansion without converting the coefficients. The variances given in the present report are conservative because the variance is directly estimated without log

少ないので, 死亡資料より罹病資料から線量反応関係を推定の方が良い。1950-74年の乳癌発生率調査の罹病資料によれば, Q-L model より L-L 又は L-Q-L model の方が適合度が良く, L-Q-L 又は L-L model によると RBE 値は 1 に近いと報告されている。⁹ この解析を, 進行中である 1975 年から 1978 年までの期間の発生率調査にまで延長することが望ましい。しかし, RBE 推定値は比率(すなわち相対値)であるので, 罹病資料から推定した RBE は, 死亡資料から得た値とあまり差がないかもしれない。肺癌及び胃癌に関しては, 死亡率が高いので RBE 値を死亡資料から推定しても十分である。

本調査で RBE の分散を推定するのに用いた方法は 大竹¹⁰ のものと異なる。ここでは, ガンマ線及び中性子線被曝の係数の分散及び共分散と, 変換操作を加えない係数の Taylor 展開を基に近似した。本報に示した分散は, log 変換しないで直接推定したので, 控え目なものである。分散が非常に大きいので, RBE

conversion. It was not possible to determine statistically whether the RBE differs by site because the variance was too great.

RBE values of neutrons based on animal experiments range from 1 to 10 at doses of 25-100 rad,³ these estimates vary with species, tumor system studied, and dose rate. These values do not differ greatly from the estimated RBE using tissue dose.

が部位別に異なるかどうか統計的に決定することはできなかった。

動物実験に基づく中性子線の RBE 値は、線量25-100 rad で1から10の範囲である。³ これらの値は、動物の種類、調査した腫瘍の種類及び線量率によって異なる。また、組織線量を用いて推定した RBE 値と大きな差異はみられない。

APPENDIX
付 録

**DISTRIBUTION OF THE NUMBER OF SUBJECTS, CANCER DEATHS,
AND MEAN RADIATION DOSE BY CITY AND RADIATION DOSE CATEGORY**

対象者数、癌死亡数及び平均放射線量の分布、都市及び放射線量群別

Radiation Total Dose (rad)	Number of Subjects*	Number of Cases**					Mean Dose (rad)	
		Leukemia	All except Leukemia	Lung	Breast	Stomach	Gamma	Neutron
Hiroshima								
0	27577 (16316)	42 (41.8)	1589 (1517.0)	133 (126.8)	39 (38.3)	647 (615.3)	0.0	0.0
1- 9	15933 (8998)	14 (14.0)	896 (874.9)	86 (84.3)	22 (21.9)	356 (346.8)	2.6	0.7
10- 49	10911 (6685)	28 (27.6)	698 (645.1)	75 (68.6)	20 (19.3)	272 (250.4)	17.5	4.5
50- 99	2783 (1756)	11 (10.8)	189 (168.6)	21 (18.6)	5 (4.7)	71 (63.0)	56.6	13.6
100-199	1740 (977)	14 (13.6)	136 (122.2)	21 (18.5)	8 (7.7)	47 (42.3)	108.0	30.5
200-299	659 (377)	9 (8.8)	74 (72.7)	6 (5.8)	2 (1.9)	22 (21.8)	186.0	57.1
300-399	369 (225)	11 (10.9)	26 (27.4)	5 (5.2)	0 (0.0)	11 (11.8)	253.0	92.0
400 +	510 (273)	12 (11.8)	51 (51.6)	6 (6.0)	4 (3.8)	17 (17.5)	380.0	144.0
Nagasaki								
0	4004 (2178)	4 (4.1)	181 (219.0)	23 (28.1)	5 (5.5)	61 (75.0)	0.0	0.0
1- 9	7140 (4189)	10 (10.2)	328 (387.4)	39 (46.6)	7 (7.5)	117 (139.3)	3.5	0.0
10- 49	4031 (2367)	5 (5.1)	193 (217.9)	13 (14.8)	6 (6.5)	68 (76.8)	21.0	0.0
50- 99	1442 (785)	0 (0.0)	70 (83.5)	6 (7.2)	3 (3.2)	20 (24.3)	70.6	0.5
100-199	1388 (766)	3 (3.1)	69 (90.8)	14 (18.9)	6 (6.2)	17 (23.1)	144.0	1.9
200-299	722 (403)	7 (7.2)	34 (46.7)	6 (8.4)	0 (0.0)	10 (14.3)	239.0	3.7
300-399	270 (144)	1 (0.99)	17 (20.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	6 (7.3)	337.0	5.9
400 +	377 (191)	9 (9.0)	25 (29.5)	2 (2.3)	1 (1.1)	12 (14.5)	517.0	11.1

*Female subjects in parentheses ()内は女性対象者

**Age adjusted (indirect) cases in parentheses ()内は年齢訂正(間接)症例数

MODEL FITNESS, ESTIMATED COEFFICIENTS AND RBE FOR SITES
WITH UNCLEAR RADIATION EFFECT

放射線影響の不明確な部位に対する model 適合度, 推定係数及び RBE

Cancer Site	Model 1 [L-L]				RBE (c/b)	Model Fitness**
	a _H	a _N	b	c		
Colon	178.7	182.8	0.32	2.8	8.7	0.60
Urinary organ	130.4	61.3	0.60	0.092	0.15	0.27
Esophagus	178.7	209.8	-0.46 (0.36)	5.1 (9.6)	- (26.6)	0.023
Multiple myeloma	16.2	33.6	0.30 (0.81)	-0.29 (1.5)	- (1.9)	0.32
			Model 2 [Q-L]		($\sqrt{c/b}$)*	
Colon	180.5	185.8	0.0011	2.8	49.6	0.65
Urinary organ	131.2	75.7	0.00075	1.7	47.9	0.17
Esophagus	162.3	314.7	-0.014 (-0.0093)	16.2 (21.7)	-	0.5 × 10 ⁻⁴
Multiple myeloma	17.3	37.1	0.0013 (0.0033)	-0.48 (1.4)	- (20.4)	0.27

Coefficients are scaled by a factor of 10⁵ 係数は 10⁵ 倍

Upper 95% limit (mean + 2 SD) in parentheses ()内は 95% 上限 (平均 + 2 SD)

$$*RBE = \sqrt{c/b} / \sqrt{Dn}$$

**P value of χ^2 distribution χ^2 分布の P 値

REFERENCES

参考文献

1. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-74. *Radiat Res* 75:138-201, 1978 (RERF TR 1-77)
2. KATO H, SCHULL WJ: Life-Span Study. Report 9. Part I. Cancer mortality among atomic bomb survivors, 1950-78. RERF TR 12-80
3. Radiation quality and the effects of dose rate and dose fractionation in carcinogenesis. In *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. UNSCEAR 1977 Report, New York, United Nations, 1977. pp 594-8
4. ROSSI HH: The effects of small doses of ionizing radiation. *Phys Med Biol* 15:255-62, 1970
5. JABLON S, FUJITA S, FUKUSHIMA K, ISHIMARU T, AUXIER JA: RBE of neutrons in atomic bomb survivors Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 12-70
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, 1950-71. *Radiat Res* 77:377-94, 1979 (RERF TR 14-77)
7. JABLON S: Environmental factors in cancer induction: Appraisal of epidemiologic evidence. Leukemia, lymphoma and radiation. Proceedings of the XI International Cancer Congress, Florence 1974. *Excerpta Medica International Congress series No. 351, Vol. 3. Cancer epidemiology, Environmental factors*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1975
8. ROSSI HH, KELLERER AM: The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data. *Radiat Res* 58:131-40, 1974
9. LAND CE: Late effects among A-bomb survivors: The role of neutrons. Perception of risk. Proceedings of the Fifteenth Annual Meeting, National Council on Radiation Protection and Measurement, 14-15 March 1979. Washington, 1979. pp 169-85
10. OTAKE M: The nonlinear relationship of radiation dose to chromosome aberrations among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 19-78
11. DIVISION OF MEDICAL SCIENCES, ASSEMBLY OF LIFE SCIENCES, NATIONAL RESEARCH COUNCIL, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES: The effects on population of exposure to low levels of ionizing radiation 1979. Report of the Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR Report 3). Washington, D.C., NAS-NRC, 1980
12. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
13. KERR GD: Organ dose estimate for the Japanese atomic bomb survivors. ORNL-5436, 1978
14. HASHIZUME T, MARUYAMA T: Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. I. Dosimetry. B. Physical dose estimates for A-bomb survivors; Studies at Chiba, Japan. *J Radiat Res* 16 (Suppl):12-23, 1975
15. KATZ R, FULLERTON BG Jr, ROTH RA, SHARMA SC: Simplified RBE-dose calculation for mixed radiation fields. *Health Phys* 30:148-50, 1976
16. TOKUNAGA M, NORMAN JE Jr, ASANO M, TOKUOKA S, EZAKI H, NISHIMORI I, TSUJI Y: Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-74. *J Natl Cancer Inst* 62:1347-59, 1979 (RERF TR 17-77)
17. LAND CE: Strategies for epidemiologic research on the effects of low-level radiation. Presented at the AAAS Annual Meeting at Houston, 3-8 January 1979, Symposium on Epidemiology Studies of Low-level Radiation Exposure