

RELATIONSHIP OF GAMMA AND NEUTRON RADIATION TO POSTERIOR
LENTICULAR OPACITIES AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎原爆被爆者の水晶体後囊下混濁と
ガンマ線量及び中性子線量との関係

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳
WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.



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

A paper based on this report was accepted for publication by:

本報告に基づく論文は下記の医学雑誌に受理された。

Radiation Research

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所業績報告書集

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

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

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元 ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両国政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

RELATIONSHIP OF GAMMA AND NEUTRON RADIATION TO POSTERIOR
 LENTICULAR OPACITIES AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS
 HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎原爆被爆者の水晶体後囊下混濁と
 ガンマ線量及び中性子線量との関係

MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳); WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.

Department of Epidemiology and Statistics

疫学統計部

SUMMARY

The occurrence of lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki detected in 1963-64 has been examined in reference to their gamma (low linear energy transfer, i.e., low LET) and neutron (high LET) dose. A lenticular opacity in this context implies a defect in the axial posterior aspect of the lens visible on ophthalmoscopic and slit lamp biomicroscopic examination which may or may not interfere measurably with visual acuity. Several different dose-response models have been fitted to the data after the effects of age at the time of the bomb were examined. Some postulate the existence of a threshold, others do not. All models assume a "background" exists, that is, that some number of posterior lenticular opacities are ascribable to events other than radiation exposure. Among these alternatives we can exclude a simple linear gamma-neutron relationship which assumes no threshold because of a poor fit of the data to this model.

Other models which envisage quadratic terms in gamma and which may or may not assume a threshold are compatible with the data. The best fit (in the sense of the smallest χ^2 statistic or

要約

広島・長崎の原爆被爆者について1963-64年に検出された水晶体混濁の発現とガンマ線量(低線エネルギー付与, すなわち低 LET)及び中性子線量(高 LET)との関係を検討した。この報告における水晶体混濁とは、検眼鏡検査又は細隙灯検査で確認された軸性後囊下混濁をいい、ある程度の視力障害を伴うものもあれば、伴わないものもある。原爆時年齢による影響を検討した後、幾つかの線量反応モデルの資料への適合度を調べた。あるモデルでは閾値が存在すると仮定し、ほかのモデルでは存在しないと仮定する。すべてのモデルについて「バックグラウンド」は存在するものとみなす。すなわち、水晶体後囊下混濁の中には放射線被曝以外の原因によって誘発されたものもあると考えられる。こうした対立するモデルのうち、閾値が存在しないと仮定している一つの単純な線型ガンマ線-中性子線関係はモデルへの適合度がよくないために除外できる。

ガンマ線に対する2次反応モデルでは閾値が存在するとしたときも存在しないとしたときも資料には適合する。最良の適合度を示すモデル(最小の χ^2 統

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・量的特徴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。

largest tail probability) is with a linear gamma-linear neutron model with two thresholds. From the latter, the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons, that is, the ratio of the gamma and neutron doses necessary to elicit the same stipulated biological effect, was estimated to range between $1.0 + 59.1/D_n$ for $D_n > 0$ and $7.6 + 247.9/(D_n - 57.2)$ for $(D_n - 57.2) > 0$, the 95% confidence limits of an RBE of $2.8 + 147.3/(D_n - 21.5)$ for $(D_n - 21.5) > 0$ where D_n denotes the neutron dose. This gives rise to an RBE of 8.0 at 50 rad of neutrons, 4.7 at 100, and 3.6 at 200. The impact of the recent reassessment of exposure in Hiroshima and Nagasaki on these findings has been examined and appears small.

INTRODUCTION

Radiation cataract was the first late effect recognized unequivocally in individuals exposed to A-bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki. Since the original description of such cataracts by Cogan et al¹ in 1949, many ophthalmic reports²⁻¹¹ of a clinical, histopathological, or statistical nature on the A-bomb survivors have appeared. It is apparent from these studies as well as others that a radiation-induced cataract is, in its early stages, at least, a highly characteristic lesion. It is generally defined as a central, posterior subcapsular opacity, easily visible with a slit lamp biomicroscope or an ophthalmoscope. Unfortunately, the word "cataract" connotes to many a defect which impairs vision although it is also commonly used to describe any detectable change in translucency in the lens. To avoid confusion we shall adopt the International Commission on Radiological Protection (ICRP) convention¹² and use synonymously the phrases "lenticular opacities", "opacity of the lens" or "lens opacification" since our data are not restricted to those radiation-induced changes which impair vision measurably.

Miller et al⁷ reviewed the major ophthalmologic surveys conducted at ABCC in 1949-62 and undertook a large investigation in 1963-64⁸ to evaluate the late effects of ionizing radiation on the lens of the eye. The appendix of their report lists persons with posterior opacification of one or both lenses detected with an ophthalmoscope and also examined with a slit lamp biomicroscope. The principal objectives of the present study are to determine the relationship of gamma

計量又は χ^2 分布の末尾の最大確率)は、二つの閾値を有するガンマ線及び中性子線に対して共に線型のモデルである。後者のモデルから、中性子線の相対的生物学的効果比(RBE), すなわち、同じ程度の生物学的効果を誘発させるのに必要なガンマ線量と中性子線量の比は、 D_n を中性子線量とすると $(D_n - 21.5) > 0$ の条件のもとで RBE 値は $2.8 + 147.3/(D_n - 21.5)$ であり、その 95% 信頼限界は $D_n > 0$ 及び $(D_n - 57.2) > 0$ の条件下で $1.0 + 59.1/D_n \sim 7.6 + 247.9/(D_n - 57.2)$ であると推定されている。これによると中性子線量 50 rad の場合 RBE は 8.0, 100 rad で 4.7, 200 rad で 3.6 となる。広島及び長崎における最近の線量再評価がこれらの所見に与える影響について検討したが、影響は小さいようである。

緒言

放射線白内障は、広島及び長崎の原爆被爆者において明白に確認された最初の後障害であった。1949年 Cogan ら¹ によってこの種の放射線白内障について最初に報告されて以来、原爆被爆者に関する臨床的、組織病理学的、あるいは統計学的性格を有する眼科学的報告²⁻¹¹ が多数発表された。これらの調査及び他の調査から明らかのように、放射線誘発性白内障は少なくともその初期においては極めて特徴的病変である。この病変は、一般に細隙灯検査又は極眼鏡検査で容易に確認できる中心性後囊下混濁と定義されている。残念ながら“白内障”という語は視力に障害をもたらす水晶体に対する多くの欠陥を意味するが、同時に一般的には水晶体の透明度に認められるあらゆる変化を記述するためにも使用する。この資料は相当な視力障害をもたらす放射線誘発性変化に限定していないので、混乱を避けるために、国際放射線防護委員会(ICRP)の規約¹²を採用し、“lenticular opacities” “opacity of the lens” 又は “lens opacification” の各語を同義として用いる。

Miller ら⁷ は 1949—62 年までに ABCC で行われた主要な眼科学的調査について検討し、電離放射線が水晶体に及ぼす後影響を評価するために 1963—64 年に大規模な調査を行った。⁸ 彼らの報告書の付録には、極眼鏡で発見され、細隙灯で更に確認された片眼又は両眼に水晶体後囊下混濁を有する被検者の一覧表を掲載している。本調査の主要目的は、彼らの資料に

rays and neutrons to the occurrence of posterior lenticular opacities among A-bomb survivors revealed by their data and to estimate the RBE of neutrons.

MATERIALS AND METHODS

Reproduced in Appendix 1 is the list of patients of Miller et al⁸ to which has been added their gamma and neutron kerma dose, epilation status, the degree of opacification of the lens as revealed by the ophthalmoscope and slit lamp, and their visual acuity. The tentative dose estimates developed in 1957¹³ and used by Miller et al were revised in 1965¹⁴; the latter estimates are generally lower than the former. The tentative 1965 dose estimates revised (T65DR) on the basis of the recently relocated epicenter in Nagasaki¹⁵ are used here. It must be borne in mind, however, that some uncertainty continues to surround both the quantity and quality of radiation released by these two nuclear devices, particularly, the Hiroshima bomb. Only one weapon of the latter type has ever been detonated and thus its yield has had to be reconstructed. Different reconstructions have led to different estimates of the prompt gamma and neutron exposure. A recent such reassessment suggests that the gamma estimates used in the T65 calculations may be too low and the neutron too high, and that total kerma may have been greater than previously supposed but not as great as that which formed the basis of the T57. Note that this would have the effect of diminishing the slope of the dose-response curve based on total kerma and would make the results seen in the two cities more similar if the reassessment is correct.

Miller's list gives 84 persons (56 in Hiroshima and 28 in Nagasaki) with ostensible posterior opacification of the lens observed with an ophthalmoscope and then examined with a slit lamp. All of their medical records have been reviewed anew. As a result, five cases in Hiroshima (MF [redacted]) and two in Nagasaki ([redacted]) have been excluded. Either there was no slit lamp confirmation for which a record still exists ([redacted]) or the slit lamp revealed a cortical (including anterior subcapsular) or nuclear opacity but no posterior subcapsular defect ([redacted]). We view a) the slit lamp as more reliable and accurate than the ophthalmoscope

よって明らかにされた原爆被爆者の水晶体後囊下混濁の発現と、ガンマ線量及び中性子線量との関係を検討し、更に中性子の RBE を推定することにある。

材料及び方法

Miller ら⁸ の患者リストにガンマ線量及び中性子線量、脱毛状態、検眼鏡及び細隙灯によって確認された水晶体混濁の程度、並びに各患者の視力を追加して付録 1 に示した。Miller らは 1957 年¹³ に求められた暫定線量推定値を用いたが、これは 1965 年¹⁴ に改訂された。後者の推定値は全体的に前者より低い。本報では最近長崎の爆央の移動¹⁵ に基づいて改訂された 1965 年暫定線量推定値 (T65 DR) を用いる。しかしこれら二つの原子爆弾、特に広島に爆弾から放出された放射線の量及び質については、まだ若干不明な点が存在していることを念頭におく必要がある。広島型の爆弾についてはこれまでに唯一の爆発であったために、その放出線量は再現して求める必要があった。異なる再現方法によって異なる即発性ガンマ線及び中性子線被曝推定値が得られている。最近のこのような線量再評価によって、T65 線量の計算に用いられたガンマ線量推定値は低すぎ、一方中性子線量は高すぎ、カーマ総線量は以前の推定値よりも大きくなるが T57 の基礎となった推定値ほどは大きくないと示唆している。もしこの再評価が正しいとすれば、これはカーマ総線量に基づく線量反応曲線の勾配を減じる効果をもたらす、更に、両市に認められる結果をより類似させる点に注目すべきである。

Miller の表には、検眼鏡を用いて観察し、その後細隙灯で確認された明白な水晶体後囊下混濁を有する 84 名 (広島 56 名、長崎 28 名) が載っている。彼らの医学記録のすべてを改めて検討した。その結果、広島に 5 例 (MF [redacted])、及び長崎の 2 例 ([redacted]) を除外した。これらは細隙灯による確認を行ったという記録が存在していない者 ([redacted])、あるいは細隙灯検査によって皮質性混濁 (前囊下を含む) 又は核混濁は認められるが後囊下混濁は認められなかった者 ([redacted]) である。我々は a) 水晶体病変の位置確定には細隙灯の

TABLE 1 OPHTHALMOLOGY SAMPLE IN 1963-64 STUDY
表 1 1963—64年の眼科学的調査集団

City	Adult Health Study			In utero study		
	Contacted	Examined	%	Contacted	Examined	%
Hiroshima	2328	1394	59.9	293*	214	73.0
Nagasaki	1426	731	51.3	171	95	55.6
Total	3754	2125	56.6	464	309	66.6

(Tab#2833.2)

Contacted indicates individuals contacted and invited to participate in the ophthalmology study.

Contacted は連絡をとり眼科学的調査への参加を要請した者を示す。

Examined in the AHS column indicates only those individuals with lens opacification observed and confirmed by slit lamp (32 less than reported by Miller et al⁸).

成人健康調査欄の Examined は水晶体混濁を細隙灯によって観察し確認した対象者数のみを示す (Miller ら⁸ が報告したものより32例少ない)。

* The birth date of one person (MF# [redacted]) was corrected from 20 February 1946 to 20 February 1945 in December 1969 and this case was excluded from the in utero sample.

1969年12月に、対象者の1例 (MF# [redacted]) の生年月日は1946年2月20日から1945年2月20日に訂正され、胎内被爆集団から除外した。

in the localization of a lenticular lesion and b) evidence of a posterior subcapsular defect as the sine qua non of a radiation-induced lesion. Interestingly, three of the five cases to which we have just alluded exhibited only nuclear opacities which were interpreted in two instances as congenital by the ophthalmologist, and a fourth case, exhibiting only an anterior subcapsular defect, was not in the city at the time of the bomb (ATB). Finally, one case ([redacted] not included in Appendix 1) exposed in utero in Nagasaki has also been excluded. Thus our analysis rests on 76 of the 84 cases reported by Miller et al.⁸

Of 464 children exposed in utero invited to participate in the ophthalmology study, 309 (67%) were examined (Table 1), but they have been excluded from this study for the following three reasons. First, the mechanism of radiation-induced damage or sensitivity of epithelial cells in the lens may differ in the case of individuals exposed in utero from that seen in A-bomb survivors who were directly exposed to ionizing radiation. Second, the estimated absorbed dose of a fetus exposed in utero varies not only with distance from the hypocenter, but also the orientation of the mother to the bomb, and the stage of pregnancy at the time of exposure. Generally, these latter two factors are poorly known. Third, only one of 309 cases examined was observed with any degree of lens opacification.

方が検眼鏡よりも信頼性も精度も高いと考える。また、b) 後囊下障害の所見が放射線誘発性病変の必要条件であると考え、興味深いことには、前述した5例のうち3例は水晶体核にのみ混濁が見られ、そのうち2例の混濁は眼科医が先天性のものと診断していた。また、前囊下障害のみを認めた第4症例は原爆時市内不在者であった。最後に長崎の胎内被爆者の1例 ([redacted]、付録1には含まれていない) も除外した。したがって、Miller ら⁸ が報告した84例のうち76例を使用して解析を行った。

眼科学的調査に参加を要請した胎内被爆者464例のうち309例(67%)が検査を受けた(表1)。しかし、胎内被爆者は以下の三つの理由により本調査の対象者から除外した。第一に、水晶体の上皮細胞の放射線誘発性障害の発生機序あるいは感度等が、胎内被爆者と電離放射線の直接被曝者とは差異が認められると思われる。第二に、胎内被爆者の推定吸収線量は、爆心地からの距離により異なるのみならず、爆発方向に対する母親の体の向き及び被爆時の妊娠期によっても異なる。一般的に後述の二つの要因はほとんど確認されていない。第三の理由は、検査した309例中1例にしか水晶体混濁は認められなかった。

TABLE 2 NUMBER OF SUBJECTS CONTACTED FOR OPHTHALMOLOGIC EXAMINATION AND NUMBER EXAMINED BY DOSE

表2 眼科学的検査の受診を要請した対象者及び受診者数、被曝線量別

T65 Dose in rad	Hiroshima			Nagasaki		
	Contacted	Examined	%	Contacted	Examined	%
Not-in-city	274	152	55.5	254	111	43.7
0	266	148	55.6	245	116	47.3
1-99	729	418	57.3	380	209	55.0
100-199	489	319	65.2	182	98	53.8
200-399	378	232	61.4	251	136	54.2
400-599	125	83	66.4	71	37	52.1
600+	65	41	63.1	43	24	55.8
Unknown	2	1	50.0	-	-	-
Total	2328	1394	59.9	1426	731	51.3

As shown in Table 1, the total number of subjects invited to participate in the routine Adult Health Study (AHS) clinical examinations in 1963 and 1964 was 3,754 (2,328 in Hiroshima and 1,426 in Nagasaki) of whom 2,125 were examined for lenticular opacities. The 2,125 cases used here are 32 fewer than the 2,157 of the original report⁸ because the cases are limited to only those individuals whose medical records clearly state that their lenses were examined for opacities with a slit lamp. The ophthalmologic examinations by Miller et al⁸ were made without knowledge of exposure status to avoid significant observer bias. They have, however, reported that "interactions in an active clinic precluded complete independence of examination findings and radiation histories." Of those individuals (about 40% or more) who refused to participate in the ophthalmologic study, analysis of self-administered questionnaires which non-participants completed suggests they were less concerned about their vision than those persons who agreed to participate. The participation rate in the control group, which consists of the not-in-city (NIC) and 0rad groups (no significant difference was observed between them in the occurrence of lenticular opacities), is significantly less in both cities than in the exposed groups. However, in Nagasaki there is no difference in the participation rates among the exposed groups, and in Hiroshima agreement was noted among all high dose groups other than the one which received 1-99 rad (Table 2). We believe it unlikely that this small difference in the participation rate

表1に示したように、1963年と1964年の成人健康調査の定期臨床検診参加を要請された対象者の総数3,754例(広島2,328例、長崎1,426例)のうち2,125例が水晶体混濁の検査を受けた。ここで用いた2,125例は初版の報告書⁸の2,157例よりも32例少ないが、これは水晶体混濁を細隙灯で確認したことが医学記録に明記されている症例に限定したためである。Millerら⁸による眼科学的検査では、観察者による有意な偏りを避けるために被曝状況は知られずに行われた。しかし彼らは、「活動的な臨床施設内において相互の接触があるために、検査所見と被曝歴との完全な独立性は得られない」と報告している。非参加者による自己記入式質問票の回答に対する分析結果から、眼科学的調査への参加を拒否した者(約40%以上)は、参加に同意した者より自分の視力についての関心度が低かったと考えられる。市内不在者群及び0rad群(水晶体混濁の発現率に関して両群間には有意差は認められなかった)から成る対照群の参加率は、両市とも被曝者群よりも有意に低い。しかし長崎では、被曝者群の参加率には差異は認められず、広島では1-99rad群を除くすべての高線量群に参加率の一致が認められた(表2)。この偏りは線量の増加とともに系統的に変化していないので、

of the control group will seriously affect inferences on the radiation effects because the bias does not change systematically with increasing dose.

STATISTICAL MODELS

Given that the cellular events involved in radiation-related cataractogenesis in man are imperfectly known, all dose-response models are conjectural to some extent. Their applicability can be evaluated only by an appeal to experimental findings on infrahuman species, to models fitted to other radiation-related biological events, to statistical judgments of "goodness of fit", or to apparent "reasonableness". A Task Group of the International Commission on Radiological Protection has, of course, stated that "the dose response for cataract induction by ionizing radiation, whether of high or low LET, seems to be highly sigmoid."¹² Recently, albeit somewhat more timorously, a second Task Group of Committee I of ICRP has reiterated this position. Both the Commission and the Task Group assume the production of cataracts to be a nonstochastic phenomenon, one which can be totally avoided with appropriate dose limits; that is to say, both assume a threshold below which radiation cataracts do not occur. The latter, for single exposures, is commonly taken to be around 200 rem.

All models fitted to the data from Hiroshima and Nagasaki should take cognizance of certain experimental findings of which two seem especially pertinent. First, as Pirie and Flanders¹⁶ have noted, "radiation damages only the peripheral epithelial cells and perhaps the most newly formed fibers; no damage appears in the axial area of epithelial cells or the main mass of lens fibers." Second, and again we quote, "loss of transparency of the fibers of the lens ... supervenes only if sufficient periphery has been damaged."¹⁶ These observations prompt the following argument. Suppose there exists a probability (p) of producing in one germinative epithelial cell that event (or events) which ultimately leads to an inability of that cell to undergo those changes which culminate in a normal lens fiber. We assume that this probability is functionally related to some "spontaneous" occurrence of the requisite event and to the quantity and quality of the radiation to which the cell is exposed. One such simple functional relationship would be

対照群における参加率の僅少差が放射線の影響に関する推論に重大な影響を及ぼすとは考えられない。

統計的モデル

ヒトの放射線誘発性白内障発生に関する細胞レベルでの事象が完全に把握されていないので、すべての線量反応モデルはある程度推測的なものになる。モデルの妥当性は、下等な動物の実験的所見、他の放射線生物学的事象への適応性、「適合度」による統計的判定、あるいは明白な「妥当性」等によってのみ評価することができる。もちろん国際放射線防護委員会(ICRP)の研究班は「高 LET あるいは低 LET にかかわらず電離放射線による白内障誘発に関する線量反応は高度に S 状曲線である」と報告している。¹² 最近、幾分控えめではあるが ICRP 委員会 I の第 2 研究班がこの見解を再び確認した。委員会とこの研究班は、白内障の発生は非確率的現象であり適度の線量限界内では完全に避けられるとみなしている。換言すると両者ともにそれ以下では放射線白内障が発現しない閾値があるとしている。単一被曝での閾値は一般に 200 rem 前後とみなされる。

広島及び長崎の資料に適合させるすべてのモデルは、特定実験における所見によって認識されたものであり、その中の二つの所見結果は特に関連があると思われる。第一は、Pirie と Flanders¹⁶ によると、「放射線は周辺の上皮細胞と場合によっては最も新しく形成された線維にのみ障害を与え、上皮細胞の軸部や水晶体の主要線維塊には障害は現れない」と指摘している。第二は、再度引用すると、「周辺部が相当障害を受けた場合にのみ、それに付随して水晶体線維の透明度に減少が起こる」¹⁶ と述べている。これらの所見結果から次のように推論づける。一つの胚上皮細胞に、正常な水晶体線維となるための変化を究極的に不能にする事象(又は複数の事象)をその細胞に生ぜしめる確率(P)が存在すると仮定する。我々はこの確率は、その必要な事象が何らかの「自然」発生であって、それと細胞が受けた放射線の量と質との間に関数関係があると推測する。一つの単純な関数関係は次のようになる。

$$p = \alpha + \beta_1 D_\gamma + \beta_2 D_\nu \quad (1)$$

where α is the spontaneous occurrence of the event, D_γ and D_ν are the gamma and neutron exposures of the cell, respectively, and β_1 and β_2 are regression coefficients. We assume that α , D_γ , and D_ν are common to all cells in the germinative epithelium of a given eye; this assumption appears to us neither restrictive nor unrealistic. If there are n such epithelial cells at risk in an individual, at least t of which must be affected for an opacity to occur, and if the risk of each cell is independent of every other, the probability of a lenticular opacity becomes

$$p = \sum_{t \leq x \leq n} \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} = \sum_{t \leq x \leq n} \binom{n}{x} (\alpha + \beta_1 D_\gamma + \beta_2 D_\nu)^x (1 - \alpha - \beta_1 D_\gamma - \beta_2 D_\nu)^{n-x}$$

Now let P_{ij} denote the probability that an individual who has received doses $D_\gamma^{(i)}$ and $D_\nu^{(j)}$ of gamma and neutron radiations will develop an opacity. Suppose there are N_{ij} independent individuals in class $(D_\gamma^{(i)}, D_\nu^{(j)})$, then the likelihood that a_{ij} of them will be affected is

$$L_{ij} = \binom{N_{ij}}{a_{ij}} (P_{ij})^{a_{ij}} (1 - P_{ij})^{N_{ij} - a_{ij}}$$

and the likelihood of observing the entire data set is

$$L = \prod_i \prod_j \binom{N_{ij}}{a_{ij}} (P_{ij})^{a_{ij}} (1 - P_{ij})^{N_{ij} - a_{ij}} = f(n, t, \alpha, \beta_1, \beta_2). \quad (2)$$

Note that if the ratio, t/n , tends to zero, that is, if the number of cells which must be affected is small relative to the total number of cells at risk, as seems plausible biologically, the likelihood above becomes a function of just α , β_1 , and β_2 .

A crucial assumption in the above argument is the independence of the risks of damage to exposed cells. Experimental evidence suggests this may not be true, for if a sufficiently large portion of the germinative epithelium of the rabbit is shielded (at least 75%) no posterior lenticular opacity will occur whatever the dose.^{16,17} This observation has been interpreted as evidence that "damaged peripheral epithelium must be able to get nourishment from contiguous healthy fibers and epithelium."¹⁶ It is possible, however, that the number of cells at risk is so reduced, that even if all were damaged and

ただし、 α はその事象の自然発生を表し、 D_γ と D_ν はその細胞へのガンマ線量及び中性子線被曝線量を示し、また β_1 と β_2 は回帰係数を示す。 α 、 D_γ 及び D_ν は一定の眼の胚上皮細胞のすべてに共通であると仮定する。この仮定は限定的でも非現実的でもないと思われる。仮に、個人の上皮細胞が n 個あり、一つの混濁を起こすのに少なくとも t 個が影響を受け、更に、各細胞の危険率は互いに独立しているとすれば、水晶体混濁の確率は、

となる。

さて、ガンマ線量 $D_\gamma^{(i)}$ 及び中性子線量 $D_\nu^{(j)}$ を受けた個人に混濁が発生する確率を P_{ij} とする。 $(D_\gamma^{(i)}, D_\nu^{(j)})$ 群に N_{ij} 人の独立した個体がいたとしよう。これらのうち a_{ij} が影響される尤度は、

となり、全資料に関する尤度は、

となる。もし比率 t/n が0になる傾向があるとすれば、すなわち、もし影響される細胞数が全細胞数に比べて生物学的に妥当と考えるものより少なく関係するとすれば、上記の尤度は α 、 β_1 及び β_2 の関数となる。

上述の推論の重要な点は、被曝細胞への障害の危険率に対して独立性を仮定していることである。これは真実でないかもしれないが実験によれば、ウサギの胚上皮の相当広範な部分を遮蔽した場合(少なくとも75%)、線量のいかんにかかわらず水晶体の混濁は発現しないと示唆している。^{16,17} この観察結果は「障害を被った周辺上皮は、その隣接する健康な線維及び上皮から栄養を摂取することが可能である」という証拠として解釈されてきた。¹⁶ しかし、観察細胞数が非常に減少しているため、たとえすべての細胞が

behaved independently, their ultimate breakdown would not impinge recognizably on the translucency of the lens. This latter alternative does not, however, seem especially likely. Be this as it may, as thus far formulated, our argument envisages no threshold to the occurrence of radiation damage, but does postulate a threshold of recognition. A threshold to damage could, of course, be included through appropriate modifications in (1) above.

As simple approximations to the argument which culminates in (2) we have fitted the following two models:

$$P_{ijk} = \alpha_k + \beta_1 D_{\gamma k}^{(i)} + \beta_2 D_{\nu k}^{(j)} \quad (A)$$

and

$$P_{ijk} = \alpha_k + \beta_1 D_{\gamma k}^{(i)} + \beta_2 D_{\nu k}^{(j)} + \beta_3 D_{\gamma k}^{(i)2} \quad (B)$$

and variations which arise from the assumption of a threshold (or thresholds) of damage in the occurrence of lenticular opacities, namely,

$$P_{ijk} = \alpha_k + \beta_1 (D_{\gamma k}^{(i)} - T_1) + \beta_2 (D_{\nu k}^{(j)} - T_2) \quad (C)$$

and

$$P_{ijk} = \alpha_k + \beta_1 (D_{\gamma k}^{(i)} - T_1) + \beta_2 (D_{\nu k}^{(j)} - T_2) + \beta_3 (D_{\gamma k}^{(i)} - T_1)^2 \quad (D)$$

where thresholds, T_1 and T_2 may or may not be alike, and $k=1$ or 2 (Hiroshima or Nagasaki respectively). The parameters of these models were estimated by the method of maximum likelihood, assuming the observed number in each cell to be a binomial variate having an expected value based on the model equation.^{18,19}

The data used to assess the dose-response relationships are given by city and six total dose categories in Table 3. Those individuals whose estimated dose exceeded 1,000rad were assigned the same mean gamma and mean neutron dose as individuals in the 600-999rad group; their dose estimates are so high as to raise serious questions of error. It is tempting to exclude these individuals but the more conservative course is to limit the upper dose values (i.e., to censor, in the statistical sense, the distribution). One individual in Hiroshima without opacities has

独立に障害を受け行動したとしても、水晶体の透明度に認知し得るほどの細胞の根本的な破損まで侵害しないという可能性がある。しかしながら後者のこの現象は特に起こる可能性があるようには思えない。いずれにしても、これまで述べてきたように、我々の推論では放射線障害の発現には閾値はないが、探知には閾値があるとする。障害に対する閾値も(1)式を適当に補正すれば求めることができる。

(2)式に至るまでの推論を導くための単純な近似値として、次の二つのモデルを適合させた。

更に、水晶体混濁発現の障害の一つの閾値(又は複数の閾値)を仮定することから起こる補正式として次のものを適合する。すなわち、

及び

ただし、閾値の T_1 及び T_2 は類似するかもしれないし、類似しないかもしれない。また、 $k=1$ 又は 2 はそれぞれ広島と長崎を示す。これらモデルのパラメーターは、各区分における観察数をモデル式に基づく期待値を得る二項変量であると仮定して、最尤法によって推定した。^{18,19}

線量反応関係を評価するために用いる資料を都市及び六つの総線量群別に表3に示した。推定線量が1,000rad以上の者については、600-999rad群の者と同じ平均ガンマ線量値及び平均中性子線量値を用いた。すなわち彼らの線量推定値は推定誤差に重大な疑問をいだかせるほど余りにも高い。これらを除外することも考えられるが、より慎重な手段としては線量に上限値を設けることである(つまり、統計的意味での分布の打ち切り)。混濁のない広島の一例は、

TABLE 3 OCCURRENCE OF LENS OPACIFICATION BY CITY AND DOSE

表3 都市及び線量別水晶体混濁の発現率

T65 Dose in rad	Mean dose in rad			Examined	Mean age ATB	Positive	%
	Total	Gamma	Neutron				
Hiroshima							
Control	.0	.0	.0	300	29.5	3	1.0
1-99	49.4	39.2	10.2	418	30.5	3	.7
100-199	142.7	112.2	30.5	319	30.3	5	1.6
200-399	283.0	214.1	68.9	232	26.0	17	7.3
400-599	473.9	354.8	119.1	83	26.6	9	10.8
600-999	778.3	544.0	234.3	41	26.3	14	34.1
Total	-	-	-	1393	29.1	51	3.7
Nagasaki							
Control	.0	.0	.0	227	21.0	2	.9
1-99	43.1	42.9	.2	209	25.8	5	2.4
100-199	149.0	147.3	1.7	98	24.0	1	1.0
200-399	284.3	280.6	3.7	136	25.8	8	5.9
400-599	468.3	460.4	7.9	37	23.1	4	10.8
600-999	817.3	794.7	22.6	24	24.0	5	20.8
Total	-	-	-	731	23.9	25	3.4

The same mean gamma and neutron doses observed in the 600-999 rad group were assigned by city to those survivors estimated to have received more than 1000 rad, for the latter exposures are so high as to raise serious questions of error if the dose is assumed to be whole-body. These mean doses were obtained from the kerma estimates based on the new epicenter in Nagasaki (T65DR).

1000 rad 以上の線量を受けたと推定された被爆者に対しては、両市別に600~999 rad 群で認められたのと同様にそれぞれ平均ガンマ線量及び中性子線量を用いた。その理由は1000 rad 以上の被曝線量は非常に高くその線量が全身線量であると仮定すれば、線量推定に重大な疑問が起こるためである。長崎での平均線量は新しい爆央を基にカーマ推定値で求められた (T65 DR)。

been excluded because the exposure dose cannot be calculated. Unfortunately the data available to us cannot be evaluated for the time of onset of opacities of the lens.

線量が計算できないために除外した。残念ながら、現在得られている資料では水晶体混濁の発現時期は評価できない。

RESULTS

As previously noted, the mean age ATB of each dose group in the data used to determine the dose-response is shown in Table 3. Mean age ATB in Hiroshima is 29.1 years and in Nagasaki 23.9 years. An increase with dose is not, however, observed in either city. In Hiroshima the mean ages ATB in the three high dose groups (200-399 rad, 400-599 rad, and 600-999 rad) are all approximately 26 years and are lower than the mean ages of the control, 1-99 rad, and 100-199 rad groups. In Nagasaki, the mean age ATB of the control group is slightly lower than for the exposed groups, but no significant difference is noted in the relationship between the five dose groups. From an inspection of these

結果

前述したように、線量反応関係の決定に用いる資料と各線量群における原爆時平均年齢を表3に示す。原爆時平均年齢は広島が29.1歳であり、長崎が23.9歳である。しかし、線量に伴う増加は両市ともに認められなかった。広島では、三つの高線量群(200-399rad, 400-599 rad, 及び600-999 rad)における原爆時平均年齢はすべておよそ26歳で、対照群、1-99 rad 群、及び100-199 rad 群の平均年齢よりも低い。長崎では、対照群の原爆時平均年齢は被爆群よりもわずかに低いが、五つの線量群間の関係には有意差は認められない。これらの分布の検討結果から、

TABLE 4 RESULTS OF REGRESSION ANALYSES DERIVED FROM INDIVIDUAL DATA
表4 個人の資料から得た回帰分析の結果

Item	Estimated coefficient	Standard error	t-test
Model A: $y = a + b_1 X + b_2 D_\gamma + b_3 D_n$			
Age (X)	$.26662 \times 10^{-3}$	$.26561 \times 10^{-3}$	1.00 NS
Gamma	$.17145 \times 10^{-3}$	$.30554 \times 10^{-4}$	5.61 ***
Neutron	$.80659 \times 10^{-3}$	$.10050 \times 10^{-3}$	8.03 ***
Constant	$-.11480 \times 10^{-1}$		
F-value (3, ∞) (Hypothesis $H_0 : R = 0$) = 71.07 ***			
Square of the multiple correlation coefficient (\hat{R}^2) $\times 100 = 9.1\%$			
Model B: $y = a + b_1 X + b_2 D_\gamma^2 + b_3 D_n$			
Age (X)	$.25441 \times 10^{-3}$	$.26529 \times 10^{-3}$.96 NS
Square of gamma	$.25001 \times 10^{-6}$	$.42659 \times 10^{-7}$	5.86 ***
Neutron	$.90808 \times 10^{-3}$	$.90908 \times 10^{-4}$	9.99 ***
Constant	$-.25043 \times 10^{-2}$		
F-value (3, ∞) (Hypothesis $H_0 : R = 0$) = 72.10 ***			
Square of the multiple correlation coefficient (\hat{R}^2) $\times 100 = 9.3\%$			
Model C: $y = a + b_1 X + b_2 D_\gamma + b_3 D_n + b_4 D_\gamma^2$			
Age (X)	$.26333 \times 10^{-3}$	$.26544 \times 10^{-3}$.99 NS
Gamma	$.63090 \times 10^{-4}$	$.53371 \times 10^{-4}$.99 NS
Neutron	$.85811 \times 10^{-3}$	$.10384 \times 10^{-3}$	8.26 ***
Square of gamma	$.17277 \times 10^{-6}$	$.88537 \times 10^{-7}$	1.95 Sugg
Constant	$-.61728 \times 10^{-2}$		
F-value (4, ∞) (Hypothesis $H_0 : R = 0$) = 54.32 ***			
Square of the multiple correlation coefficient (\hat{R}^2) $\times 100 = 9.3\%$			

NS (P>.10), Sugg (P<.10), *** (P<.001)

The dependent variable y was assigned a value of 1 if an opacity was present and 0 otherwise. Dose estimate for those individuals who had more than 1000rad in total dose is arbitrarily set as 700 gamma dose and 300 neutron dose in Hiroshima and 972 gamma dose and 28 neutron dose in Nagasaki.

従属変数yは混濁がある場合に1, そうでない場合に0とした。総線量が1000rad以上の者の線量推定値は、広島ではガンマ線量700, 中性子線量300, 長崎ではガンマ線量972, 中性子線量28と任意に定めた。

distributions, age ATB would not appear to contribute spuriously to an effect of radiation, but to examine this matter further three simple regression analyses were made which include age as well as gamma and neutron dose, among the independent variates (Table 4). A highly significant difference was observed for the regression coefficients associated with gamma and neutron dose in the linear-linear model (Model A) and the quadratic-linear model (Model B), but not, in either instance, for age, which suggests that age does not have a significant effect on the occurrence of opacities of the lens. The age effect in the linear and quadratic-linear model (Model C) is also not significant.

原爆時年齢は放射線の影響に対して見せ掛けに寄与するとは思われないが、この問題を更に検討するために、独立変数であるガンマ線量及び中性子線量と同様に年齢も含めた三つの単純な回帰分析を行った(表4)。ガンマ線量及び中性子線量に関係する回帰係数については、線型-線型モデル(モデルA)及び2次-線型モデル(モデルB)の間に極めて高い有意な差異を認めるが、これらいずれのモデルにおいても年齢は水晶体混濁の発現に有意な影響を及ぼしていない。線型及び2次-線型モデル(モデルC)でも年齢の影響は有意ではない。

Several different approaches, reviewed under "Statistical Models", have been used to evaluate the dose-response relationship of lenticular opacities; ages ATB have been combined because the number of cases with opacities within any specific age group is small, and as we have seen, the effect of age is not strong. The estimated parameters and goodness of fit for the models with or without a threshold are shown in Table 5. As is evident from the results given in this table, a simple linear-linear (L-L) regression model without a threshold does not fit the data ($\chi^2 = 16.32$; $df=8$), but a linear-quadratic-linear (L-Q-L) model without a threshold does. In the latter instance, however, regression coefficients are significant only for the square of gamma rays and the linear term in neutrons, but not for the linear term in gamma rays. The RBE is $35.4/\sqrt{D_p}$ with the 95% confidence limits ranging from $20.6/\sqrt{D_p}$ to $60.8/\sqrt{D_p}$. The inclusion of a single threshold significantly improves the fit of both of these models, particularly the L-Q-L model. A single threshold, however, seems inherently less plausible than different thresholds for gamma and neutron exposure, given the evidence that the RBE of neutrons is probably not one.

Accordingly Table 5 also gives the results of fitting two models which assume the thresholds associated with gamma and neutron exposure are not the same. Note that under these circumstances the linear-linear model fits as well as the linear-quadratic-linear model. Note too that in the former instance both regression coefficients are significantly different from zero whereas in the latter instance only one of the three regression coefficients is. Finally, though the χ^2 associated with the fit of the linear-linear model with two thresholds is the smallest of any model, the improvement in fit attributable to the additional parameter which is estimated is not itself significant. It is 2.46 ($df=1$). Be this as it may, at face-value this appears to be the most suitable model, and the estimate of the threshold exposure associated with gamma radiation accords well with the commonly conjectured value of 200rem which stems largely from experience with therapeutic X-rays. The relationship between the observed and expected occurrence rates for this model is shown in Figure 1, which also gives the 95% confidence intervals. The expected occurrence of lenticular opacities gives quite the same risk as that of control level up to about 50rad in Hiroshima,

"統計的モデル"で検討した幾つかの異なる方法を用いて、水晶体混濁の線量反応関係を評価した。各年齢群における混濁症例数は少なく、また前述したように年齢の影響は強くないので、原爆時年齢を合計した。閾値のあるモデルとないモデルに対するパラメーターの推定値と適合度を表5に示した。この表の結果から明らかなように、閾値のない単純な線型-線型(L-L)回帰モデルはデータに適合しない($\chi^2 = 16.32$, $df = 8$)が、閾値のない線型-2次-線型(L-Q-L)モデルは適合する。しかし後者の例においては、回帰係数はガンマ線量値の二乗と中性子線の線型の項に対してのみ有意であって、ガンマ線の線型の項には有意でない。RBEは $35.4/\sqrt{D_p}$ で、95%信頼限界は $20.6/\sqrt{D_p}$ から $60.8/\sqrt{D_p}$ である。一つの閾値を含めると、これら両方のモデル、特にL-Q-Lモデルの適合度は有意に改良される。しかし、中性子のRBEが多分1でないであろうという状況下では、一つの閾値は、ガンマ線及び中性子線被曝に対して異なる閾値を用いた場合よりも本質的な信頼性に欠ける。

したがって、ガンマ線及び中性子線被曝に関係する閾値は同一でないと仮定する二つのモデルの適合度の結果も表5に示した。これらの条件下では、線型-線型モデルは線型-2次-線型モデルと同じ程度によい適合度を示すことに注目すべきである。また、前者のモデルでは回帰係数は両方とも0から有意な差があるが、後者の場合三つの回帰係数のうち一つのものに0と有意に異なっていることも注目に値する。最後に、二つの閾値をもつ線型-線型モデルの適合度に対する χ^2 統計量は、いずれのモデルに比べても最小であるが、推定された追加パラメーターに起因する適合度の向上はそれ自体有意ではない。その値は2.46($df=1$)である。いずれにしても、表面上はこれが最も適当なモデルであると思われ、またガンマ線に対する閾値被曝推定値は、主として治療用X線照射の経験から得られ、通常用いている推定値200remによく一致する。このモデルに対する観察及び期待発現率間の関係及び95%信頼区間を図1に示した。水晶体混濁の期待発現率は広島ではおおよそ50radまでは対照者の値と全く同一の危険率を示している

TABLE 5 REGRESSION COEFFICIENTS FOR SIMPLE MODELS WITH AND WITHOUT A THRESHOLD

表5 単純モデルの回帰係数、閾値の有無別

Item	Regression coefficient					χ^2 value
	$\hat{\alpha}_H$	$\hat{\alpha}_N$	$\hat{\beta}_1$ (Gamma)	$\hat{\beta}_2$ (Neutron)	$\hat{\beta}_3$ (Gamma ²)	
Linear-linear model without a threshold						
Estimate	$.44132 \times 10^{-2}$	1.09573×10^{-2}	1.48725×10^{-4}	5.07163×10^{-4}		16.32*
Standard Error	$.24437 \times 10^{-2}$	$.57621 \times 10^{-2}$	4.88553×10^{-5}	2.01898×10^{-4}		(df = 8)
Covariance	Cov($\hat{\alpha}_H, \hat{\alpha}_N$) = 1.80650×10^{-7} Cov($\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$) = -7.11686×10^{-9}					
Linear-linear model with two thresholds						
Estimate	$.83628 \times 10^{-2}$	1.52483×10^{-2}	$2.98527 \times 10^{-4}***$	$8.22647 \times 10^{-4}**$		3.64N.S.
Standard Error	$.31273 \times 10^{-2}$	5.26850×10^{-3}	8.34425×10^{-5}	2.51839×10^{-4}		(df = 6)
Covariance	Cov($\hat{\alpha}_H, \hat{\alpha}_N$) = -3.15929×10^{-7} Cov($\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$) = -1.17375×10^{-8}					
	Threshold \hat{T}_1 (γ) = 147.3; 95% lower bound = 59.1; 95% upper bound = 247.9					
	Threshold \hat{T}_2 (ν) = 21.5; 95% lower bound = 0; 95% upper bound = 57.2					
	RBE ₁ = $2.8 + 147.3/(D_\nu - 21.5)$ for $(D_\nu - 21.5) > 0$;					
	95% lower bound = $1.0 + 59.1/D_\nu$ for $D_\nu > 0$;					
	95% upper bound = $7.6 + 247.9/(D_\nu - 57.2)$ for $(D_\nu - 57.2) > 0$					
Linear-quadratic and linear model without a threshold						
Estimate	$.58793 \times 10^{-2}$	1.70774×10^{-2}	-6.18659×10^{-5} N.S.	$6.44141 \times 10^{-4}**$	$5.12960 \times 10^{-7}**$	8.70N.S.
Standard Error	$.31104 \times 10^{-2}$	$.70645 \times 10^{-2}$	8.79173×10^{-5}	2.22225×10^{-4}	1.89431×10^{-7}	(df = 7)
Covariance	Cov($\hat{\alpha}_H, \hat{\alpha}_N$) = 2.38258×10^{-6} Cov($\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$) = -1.17109×10^{-8} Cov($\hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3$) = 7.99174×10^{-12}					
	RBE ₂ = $35.4/\sqrt{D_\nu}$; 95% lower bound = $20.6/\sqrt{D_\nu}$; 95% upper bound = $60.8/\sqrt{D_\nu}$					

TABLE 5 (Continued) 続き

Item	Regression coefficient					χ^2 value
	$\hat{\alpha}_H$	$\hat{\alpha}_N$	$\hat{\beta}_1$ (Gamma)	$\hat{\beta}_2$ (Neutron)	$\hat{\beta}_3$ (Gamma ²)	
Linear-quadratic and linear model with two thresholds						
Estimate	$.83613 \times 10^{-2}$	1.53063×10^{-2}	2.88296×10^{-4} Sugg.	8.28961×10^{-4} **	2.58470×10^{-8} N.S.	3.63 N.S.
Standard Error	$.31284 \times 10^{-2}$	5.34292×10^{-3}	1.58497×10^{-4}	2.64944×10^{-4}	3.42633×10^{-7}	(df = 5)
Covariance	$\text{Cov}(\hat{\alpha}_H, \hat{\alpha}_N) = -3.34231 \times 10^{-7}$ $\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) = -2.28531 \times 10^{-8}$ $\text{Cov}(\hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3) = 2.82280 \times 10^{-11}$					
	Threshold \hat{T}_1 (γ) = 147.3; 95% lower bound = 0; 95% upper bound = 256.8 Threshold \hat{T}_2 (ν) = 21.5; 95% lower bound = 0; 95% upper bound = 62.5 $\text{RBE}_3 = 2.9 + 147.3/(D_\nu - 21.5)$ for $(D_\nu - 21.5) > 0$; 95% lower bound = .6 + 0; 95% upper bound = 13.1 + 256.8/($D_\nu - 62.5$) for $(D_\nu - 62.5) > 0$					

13

The 95% confidence limits of RBE_1 : $\exp[\log \hat{\psi}_1 - 1.96\sqrt{V(\log \hat{\psi}_1)}] < \psi_1 - \frac{T_1}{(D_\nu - T_2)} < \exp[\log \hat{\psi}_1 + 1.96\sqrt{V(\log \hat{\psi}_1)}]$

where $\text{RBE}_1 = \hat{\psi}_1 = \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} + \frac{T_1}{(D_\nu - T_2)}$ holds only for $(D_\nu - T_2) > 0$ under given T_1 and T_2

and $V(\log \hat{\psi}_1) = \frac{V(\hat{\beta}_1)}{\hat{\beta}_1^2} + \frac{V(\hat{\beta}_2)}{\hat{\beta}_2^2} - \frac{2\text{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)}{\hat{\beta}_1 \hat{\beta}_2}$. Thus we can obtain the following inequality, i.e.,

$$\exp[\log \hat{\psi}_1 - 1.96\sqrt{V(\log \hat{\psi}_1)}] + \frac{\hat{T}_{1L}}{(D_\nu - \hat{T}_{2L})} < \psi_1 < \exp[\log \hat{\psi}_1 + 1.96\sqrt{V(\log \hat{\psi}_1)}] + \frac{\hat{T}_{1U}}{(D_\nu - \hat{T}_{2U})}$$

under $(D_\nu - \hat{T}_{2L}) > 0$ and $(D_\nu - \hat{T}_{2U}) > 0$, which considers the 95% confidence limits of T_1 and T_2

where \hat{T}_{1L} and \hat{T}_{1U} , and \hat{T}_{2L} and \hat{T}_{2U} denote the lower and upper bounds of T_1 and T_2 .

The 95% confidence limits of RBE_2 :

$$\frac{1}{\sqrt{D_\nu}} \exp\left[\frac{1}{2}[\log \hat{\psi}_2 - 1.96\sqrt{V(\log \hat{\psi}_2)}]\right] < \psi_2^* < \frac{1}{\sqrt{D_\nu}} \exp\left[\frac{1}{2}[\log \hat{\psi}_2 + 1.96\sqrt{V(\log \hat{\psi}_2)}]\right]$$

where $\text{RBE}_2 = \hat{\psi}_2 = \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_3}$, $V(\log \hat{\psi}_2) = \frac{V(\hat{\beta}_2)}{\hat{\beta}_2^2} + \frac{V(\hat{\beta}_3)}{\hat{\beta}_3^2} - \frac{2\text{Cov}(\hat{\beta}_2, \hat{\beta}_3)}{\hat{\beta}_2 \hat{\beta}_3}$ and $\psi_2^* = \sqrt{\frac{\psi_2}{D_\nu}}$

because the negative estimate ($\hat{\beta}_1$) is a negligible effect under $H_0: \beta_1 = 0$.

RBE_3 was calculated as the same as RBE_1 because the estimate ($\hat{\beta}_3$) has a negligible effect under $H_0: \beta_3 = 0$.

FIGURE 1 DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP AND 95% CONFIDENCE INTERVALS FOR THE OCCURRENCE OF LENTICULAR OPACITY, HIROSHIMA AND NAGASAKI

図1 水晶体混濁発現の線量反応関係及び95%信頼区間、広島・長崎

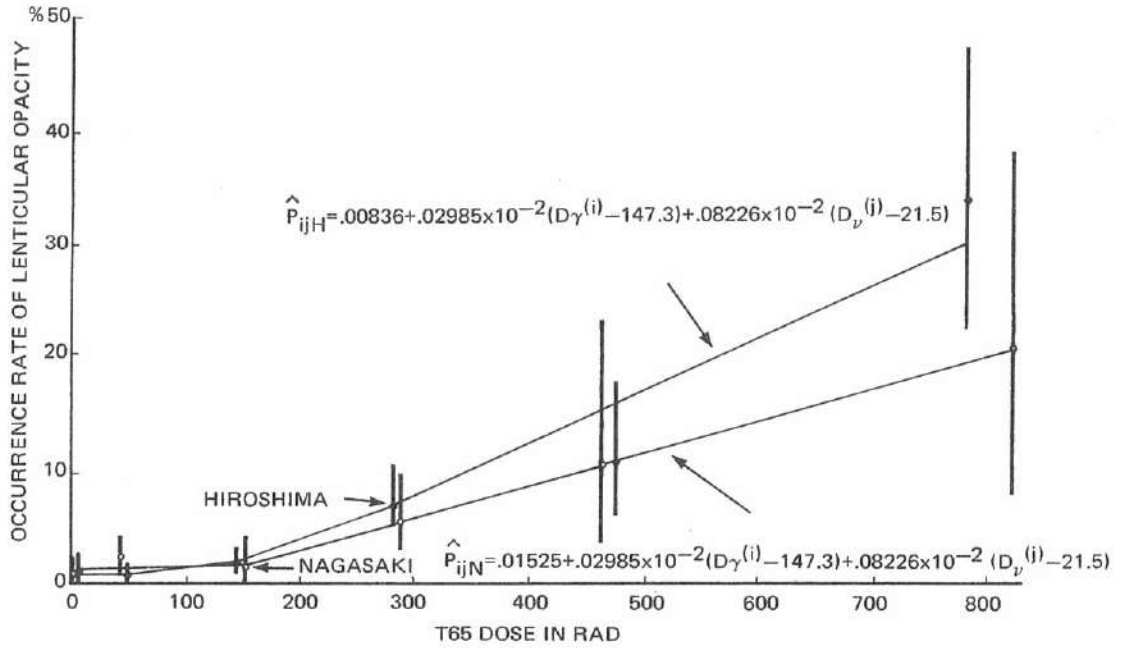
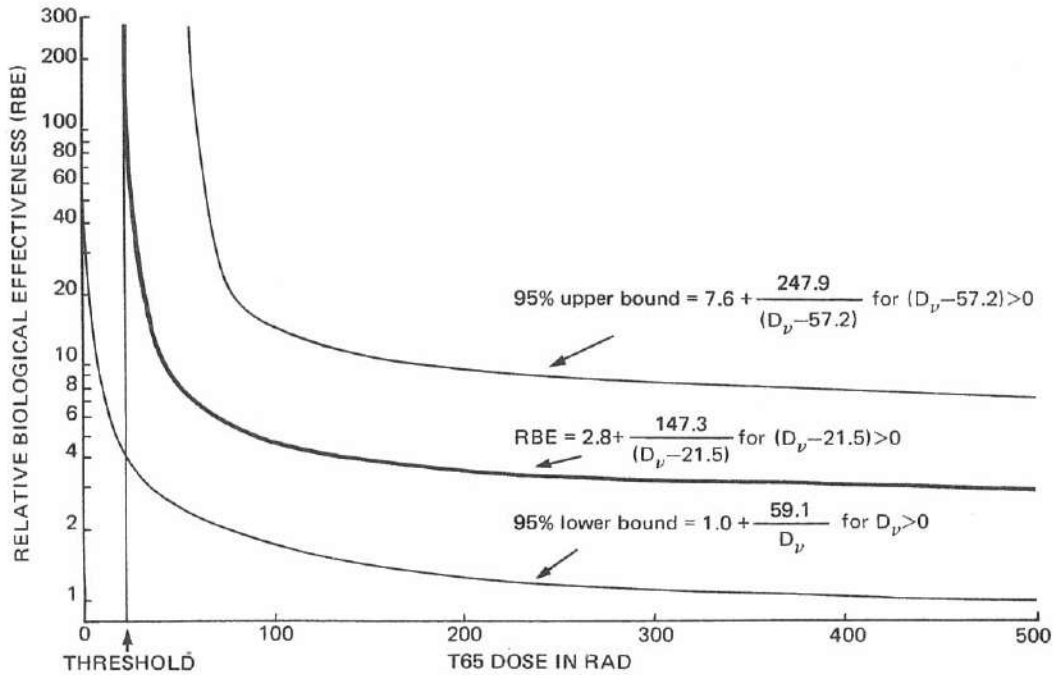


FIGURE 2 RBE OF NEUTRON WITH 95% CONFIDENCE INTERVALS OF LENTICULAR OPACITIES AMONG A-BOMB SURVIVORS

図2 原爆被爆者における水晶体混濁の95%信頼区間と中性子線のRBE



but in Nagasaki a flat trend up to about 150rad is found. The RBE in the linear-linear model with two thresholds is approximately given by

$$\text{RBE} = \frac{\beta_2}{\beta_1} + \frac{T_1}{(D_\nu - T_2)}$$

where the RBE holds only if $(D_\nu - T_2) > 0$ under given T_1 and T_2 and D_ν denotes the neutron dose, T_1 the threshold for gamma rays and T_2 the threshold for neutrons (Appendix 2). The estimate of RBE is $2.8 + 147.3/(D_\nu - 21.5)$ and the 95% confidence limits range from $1.0 + 59.1/D_\nu$ to $7.6 + 247.9/(D_\nu - 57.2)$ for $(D_\nu - 57.2) > 0$ (Figure 2).

DISCUSSION

Damage to the human lens is a long recognized sequela of the exposure of the eye to ionizing radiation,²⁰ and cataracts have been obtained experimentally in several species of laboratory animals²¹⁻²⁴ following X-ray or neutron exposure and seen clinically in man^{12,25} following X-ray or gamma exposure. Radiation cataracts have also been observed in cyclotron workers²⁶ and in A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki.^{1,3,5} Opacification stems directly or indirectly from injury of cells of the anterior lens epithelium,²⁰ but the relation between epithelial injury and the occurrence and severity of degenerative changes of cortical fibers has not been established.²⁷ The recent BEIR report²⁸ points out that the available evidence from animal studies strongly suggests this mechanism to be the basis of the differentiation of the affected cells into abnormal lens fibers and notes the time coincidence between the appearance of opacification of the lens and the rate of migration of lens epithelial cells into the posterior lens cortex. More specifically, it is believed that the radiation-damaged cells of the germinative epithelium are unable to differentiate into normal lens fibers, and that their remnants are gradually pushed to the posterior pole under the pressure of the remaining undamaged cells which continue to differentiate normally. The opacification itself arises from the denaturation of the normally transparent proteins in the damaged cells, as the latter break down.²⁹

With regard to the clinical description of radiation cataract, Miller et al⁷ have reported that the characteristic feature is an initial axial opacity

が、長崎ではおおよそ150 radまで平坦な傾向を示している。二つの閾値を有する線型-線型モデルにおける RBE の近似値は、

で得られる。ただし RBE は一定の T_1 及び T_2 のもとで $(D_\nu - T_2) > 0$ に対してのみ成立する。 D_ν は中性子線量、 T_1 はガンマ線の閾値、 T_2 は中性子線の閾値を示す(付録2)。RBE 推定値は $2.8 + 147.3/(D_\nu - 21.5)$ であり、その95%信頼限界は $(D_\nu - 57.2) > 0$ の条件下で $1.0 + 59.1/D_\nu \sim 7.6 + 247.9/(D_\nu - 57.2)$ である(図2)。

考 察

電離放射線照射の後遺症としてヒトの水晶体への障害は古くから知られている。²⁰ また、白内障は数種の実験動物²¹⁻²⁴ に X 線、あるいは中性子線を照射した後に実験的に認められ、また X 線及びガンマ線照射後のヒト^{12, 25} にも臨床的に確認されている。放射線白内障は、サイクロトン作業員²⁶ 及び広島・長崎の原爆被爆者にも認められている。^{1, 3, 5} 混濁は水晶体前部上皮細胞の障害に直接的若しくは間接的に由来するが、²⁰ 上皮障害と皮質線維の退行性変化の発現及び重篤度との関係は確立されていない。²⁷ 最近の BEIR 報告²⁸ は、動物実験から得た所見として、この機序は障害細胞が分化して異状水晶体線維内に入るメカニズムを強く示唆し、また水晶体混濁の発生及び水晶体上皮細胞の水晶体後部皮質への移動の割合との間の時間的一致を指摘している。具体的に言うと、放射線障害を被った胚上皮細胞は正常な水晶体線維へ分化できず、その残遺物は障害を受けていない残りの細胞の圧力により次第に後極へ押されていくと考えられる。混濁自体は、障害細胞が破壊されるにつれて、その細胞内において通常透明である蛋白質の変性が原因で起こる。²⁹

放射線白内障の臨床所見に関しては、Miller ら⁷ は、その特徴的所見は検眼鏡によって通常後極に位置する斑点として現れる初期の軸性混濁であり、この点

which ophthalmoscopically appears as a dot usually situated at the posterior pole, and that as this enlarges, small granules and vacuoles appear around it. With continued enlargement, the opacity develops a relatively clear center, giving it a doughnut-shaped appearance. At this stage, it is 3 to 4mm in diameter. Concurrently, granular opacities and vacuoles may appear in the anterior subcapsular region, usually in the pupillary area.^{30,31}

Merriam and Focht,²⁵ based on the examination of 173 individuals (100 with radiation cataracts and 73 without lens opacities), have commented on the following: 1) the minimum dose to the lens that will produce a cataract; 2) the incidence of cataracts at increasing dose levels; 3) the effect of dose on the time of onset of a cataract; 4) the effect of dose on the incidence of stationary or progressive opacities; 5) the relative effects of single and divided treatments on the above; and 6) the relative sensitivity of young and adult lenses. They also note that the interval from the time of treatment with X-ray or gamma radiation to the appearance of lens opacities in humans varies from six months to 35 years, with an approximate average of 2-3 years. In a group exposed to doses from 200-650rad, the average time at which cataracts were first discovered was eight years and seven months following treatment; whereas with doses of 651-1,150rad, this time was four years and four months. Thus, the period between exposure to radiation and the appearance of cataracts is inversely related to dose. The experiences of patients who received X-ray or gamma radiation fractionated over three weeks to three months indicate that doses between 550rad and 950rad produce an opacity in about 70% of cases.^{30,32} Some 30% will be progressive with eventual impairment of vision. Merriam and Focht²⁵ also found that 550rad was the minimum dose for producing detectable lens opacities when the exposure was protracted over periods varying from three months to eight years.

In 1966 Focht et al³³ pointed out that the relationship between the incidence of 2+ or 3+ cataracts and the time in weeks after the last day of therapy (maximum 2,000rad: delivered either as a single dose or equal fractions in six days) appears to represent a normal sigmoid curve. The International Commission on Radiological Protection¹² has suggested that from the small number of mature cataracts which have been

が拡大するにつれてその周りに小さい顆粒及び空胞が出現すると報告している。更に拡大していくにつれて、混濁に比較的透明な中心部ができ、ドーナツ状の様相を呈する。この時期では直径3～4mmの大きさである。同時に、顆粒状の混濁及び空胞が前嚢下部、通常瞳孔域に現れるようである。^{30,31}

MerriamとFocht²⁵は173例(放射線白内障を有する者100例、水晶体混濁を有さない者73例)を対象とする調査に基づき次の項目、すなわち、1)白内障誘発に必要な水晶体への最小照射線量、2)線量値増加に伴う白内障発生率、3)線量が白内障発生時期に及ぼす影響、4)静止性若しくは進行性混濁の発生に及ぼす線量の影響、5)上記の1回又は分割治療の相対的効果、及び6)若年者と成人の水晶体の相対的感受性等に関して報告している。彼らはまた、X線あるいはガンマ線を用いた治療時からヒトの水晶体混濁の発現までの期間は6か月から35年までの広範囲にわたっており、平均はほぼ2～3年であると指摘している。200～650radの線量の照射を受けた群では、白内障が最初に確認された平均時期は治療後8年7か月であったが、651～1,150rad線量の照射群では4年4か月であった。したがって、放射線被曝から白内障の発現までの期間は線量と逆比例の関係にある。3週間から3か月までの期間にX線あるいはガンマ線の分割照射を受けた患者の経験からすれば、550radから950radの線量で約70%に混濁が発生することを示している。^{30,32}約30%の患者は、進行性混濁があり、最終的に視力障害を起こすと思われる。MerriamとFocht²⁵は、3か月から8年まで色々と異なる期間にわたって長期照射を受けた場合、探知できる水晶体混濁を発生させるための最小線量は550radであることも確認した。

1966年にはFochtら³³によって、2+あるいは3+の白内障発生率と、治療(最高2,000rad、1回照射又は6日間の均等分割照射)を施した最終日以降週単位の経過期間との間の関係は、通常のS状曲線を示すことが指摘された。国際放射線防護委員会¹²は、原爆被爆者に探知された数少ない成熟白内障

TABLE 6 VISUAL ACUITY AS A FUNCTION OF THE DEGREE OF OPACIFICATION OF THE LENS AS EVALUATED BIOMICROSCOPICALLY

表6 生体顕微鏡で評価された水晶体の混濁程度と機能としての視力との関係

Slit lamp finding	20/15 20/20	-20/50	-20/100	-20/200	Poorer	Pinhole	Not tested	Total
Equivocal	1	1	3	0	0	0	0	5
Minimal, <1 mm	12	2	0	6	0	2	1	23
Small, 1.0-2.4 mm	20	13	8	19	0	3	7	70
Moderate, 2.5-4.9 mm	16	7	6	4	3	1	2	39
Large, 5+mm	0	0	3	0	1	1	0	5
No opacity	1	9	4	0	2	2	1	19
Not stated	1	1	0	2	1	0	0	5
Total	51	33	24	31	7	9	11	166

Each eye is scored. Poorer includes count finger and light perception. Acuity measured with corrective lenses is recorded as not tested.

左右の眼について評点づけされた。Poorer には指の数の判定及び光の認知を含む。矯正用眼鏡使用の場合は測定した視力は非検査として記録した。

detected among A-bomb survivors, it seems likely that a highly sigmoid dose response exists for high LET radiation also. Our analysis supports this conjecture. In this study, the extent of the opacification of the lens in either or both eyes has been classified biomicroscopically as equivocal, minimal, small, moderate, or large. In most instances, the degree of opacification was small or less (about 70%) and only five opacities were classified as large (Table 6). This seems natural because most heavily exposed individuals presumably died before the onset of cataracts. Dodo¹¹ observes that in the majority of affected survivors the degree of opacification is minimal to moderate and unchanging. It should be noted, indeed emphasized, that bilateral involvement (67 cases out of 76) is much more common than unilateral, and the correlation between the degree of opacification in the left and right eyes is high (0.81, based upon the assignment of the values 1, 2, . . . , 5 to the successive degrees of opacification). This suggests, in turn, a high correlation in the exposure received by the left and right eyes of a given individual and militates against an analysis which treats the two eyes of an individual as if independent.

As is evident from Appendix 1, the degree of opacification of the lens does not always appear consistent with the estimated kerma dose. Several explanations for this can be advanced.

から、高 LET 放射線についても高度に S 状の線量反応が存在する可能性があるとして示唆した。本解析はこの推論を支持する。今回の調査では、生体顕微鏡を用いて片眼又は両眼の水晶体の混濁化の程度を判定不能、微小、小、中、大に分類した。大部分の症例では混濁の程度は小以下で(約70%)、大と分類されたものは5例のみであった(表6)。ほとんどの高線量被爆者は、白内障の発現以前に恐らく死亡したと考えれば当然このような結果になると思われる。百々¹¹は、障害を起こした大多数の被爆者において混濁の程度は微小から中等度であり、変化しないという観察結果を報告している。片眼よりも両眼混濁の方が多く(76例中67例)、また左右の眼に関する混濁の程度の相関(0.81、混濁の程度に応じて1から5度までの値を与えて求めた)は、高いことに注目すべきであるというよりむしろ強調すべきである。一方、このことは、調査対象者の左眼と右眼が受けた放射線照射における高い相関を示唆し、対象者の両眼をあたかも個々のものとして扱う解析を不利にする。

付録1からも明らかなように、水晶体混濁の程度は必ずしも推定カーマ線量と一致していない。これに対する説明は幾つかある。第一に、カーマ線量は

First, the kerma dose can be in error. It has been estimated that the assigned exposures may differ from the actual ones by as much as 30% in a given case.³⁴ Second, the opacification induced by radiation may depend greatly on individual sensitivity and the angular distribution of the flash effect upon the lens. Third, the kerma dose estimate used here is the dose incident on the surface of the whole-body, but not necessarily the lens nor more importantly, the equatorial lens epithelium. Finally, as previously noted, experimental evidence suggests that shielding of a major portion, albeit not all of the lens can protect against cataract formation. Patently, it is difficult to ascertain in any given case whether all or only a part of the germinative epithelium of the lens of an eye of a survivor was exposed. It should be noted, however, that the experimental evidence is based on a shielding of the lens which approximates the contact with the cornea experienced with contact lenses; a similar shielding in the context of the bombing seems unlikely.

As we have seen, based on the results of both goodness of fit and biological "reasonableness", the most suitable model among the many which have been fitted to the data appears to be one which assumes a) two thresholds, b) a linear neutron effect, and c) a linear gamma effect. It warrants, now, comparison of this finding with experimental results. Edmondson et al³⁵ have summarized earlier studies of experimental cataractogenesis. Some of these suggest an RBE of approximately 9 for the induction of mild opacities in mice³⁶ exposed to fast neutrons of 2 to 3 MeV mean energy, but others³⁷ have found that the RBE increases from about 4.5 to 9 as the neutron energy decreases from 1.8 MeV to 0.43 MeV. More recently, Rossi,³⁸ comparing a number of neutron energies against X-rays, reported that the RBE for opacification of the murine lens was $44/\sqrt{D_n}$, where D_n denotes neutron dose (see also Bateman et al³⁹). The ICRP¹² gives a table of RBE values for production of opacities of the lens by single exposure to X-ray or gamma rays or to fission neutrons.¹² These RBE values range from 2 to 20. The BEIR report²⁸ suggests that the RBE for high LET radiation for a single cataractogenic exposure is in the range of 2-9. Finally, Charles and Lindop,⁴⁰ based on a controlled clinical study of neutron therapy,⁴¹ have estimated the RBE in man to be 2-3. All of these values are very close to those we have found here.

誤っているかもしれない。特定の対象者における被曝線量値は実際の値と30%も異なることもあり得ると推定されている。³⁴ 第二に、放射線に誘発された混濁は個人の感受性及び水晶体への閃光効果の角度分布に大きく依存すると思われる。第三に、本調査で用いたカーマ線量推定値は全身の体表面に照射された線量値であり、必ずしも水晶体若しくは更に重要な水晶体赤道部の上皮への照射ではない。最後に、前述したように実験の結果から、水晶体の全部ではないにしてもその大部分を遮蔽すれば、白内障の形成から防護できることが示唆される。いずれの症例も、被爆者の水晶体の胚上皮の被曝部分が全部なのか一部分なのかを究明することは明らかに困難である。しかし実験で得られた所見は、コンタクト・レンズをはめた感覚を経験している角膜へコンタクト・レンズに似せた水晶体の遮蔽膜を付けて得たものである。原爆投下という事態では同様の遮蔽はあり得ないと思われる。

上記の説明のごとく、適合度及び生物学的“妥当性”の結果を基に考えれば、資料に適合した多くのモデルの中で最良の適合度を示したモデルは a) 二つの閾値、b) 線型中性子線効果、及び c) 線型ガンマ線効果、を仮定したモデルである。ここで、この所見と実験の結果とを比較する必要がある。Edmondson ら³⁵ は、実験的白内障発生について以前に行われている諸調査を要約している。これらの調査の中の幾つかは、2～3 MeV の平均エネルギーを有する高速中性子線に被曝したマウス³⁶ における軽度の混濁誘発に関する RBE は、約 9 であると示唆している。しかし、別の研究者³⁷ は中性子エネルギーが 1.8 MeV から 0.43 MeV に減少するにつれて、RBE は 4.5 から 9 に増加することを確認している。もっと最近では、Rossi³⁸ は X 線と各種の中性子エネルギーの比較を行った結果、マウスの水晶体混濁の RBE は、 D_n を中性子線量とすると $44/\sqrt{D_n}$ であると報告している (Bateman ら³⁹ 参照)。ICRP 報告書¹² では、水晶体混濁を誘発させるための RBE 値を X 線、ガンマ線及び核分裂中性子による単一照射別に表に示している。¹² これらの RBE 値は 2 から 20 の範囲である。BEIR 報告²⁸ は、単一照射で白内障誘発に必要な高 LET 放射線の RBE は 2～9 であることを示唆している。最後に、Charles と Lindop⁴⁰ は中性子線治療に関するコントロールされた臨床調査⁴¹ を基に、ヒトの RBE は 2～3 であると推定した。これらの値はすべて、本調査において判明した値と極めて近似している。

We observe no cases of lenticular opacities in the 1-9 rad group and only one in the 0 rad category. Interestingly, this latter case and the NIC cases appear to differ clinically from the more heavily exposed in that there seems to be a disproportionate loss in visual acuity or involvement of other portions of the lens (i.e., the nucleus or anterior subcapsular areas). As we have seen, the best model in the statistical sense yields an estimate of the gamma threshold of 147 rad (95% confidence interval 59-248 rad), a value very similar to that commonly conjectured. It is interesting to observe too that the simple L-Q-L model with two thresholds which fits less well, but not significantly so, yields a very similar threshold estimate. Finally, it should be noted that our observations support the more conservative occupational (other) exposures which the Task Group of the ICRP Committee I has recommended.

The radiation-induced ophthalmologic disturbance we have examined has considerable bearing on the general question of accelerated aging in the exposed populations in Hiroshima and Nagasaki.⁴² It is well recognized that the development of lenticular opacities and the loss of visual acuity and accommodation accompany the normal process of aging. Merriam and Szechter⁴³ have investigated the effects of age on the development of radiation cataracts in rat lenses, but their data do not support the hypothesis that young lenses are more sensitive to radiation. The lens opacification data evaluated in this study show no significant relationship to age ATB. However, a large scale ophthalmologic study was commenced in 1978 to evaluate the effect of radiation on age-related ophthalmologic changes and the age-related prevalence of certain kinds of ophthalmologic lesions.⁴⁴ A report on the findings of this study will be made in the near future.

水晶体混濁は1～9 rad 群では1例も認められず、0 rad 群ではわずかに1例のみ認められた。興味あることには、この後者の症例及び市内不在者症例では視力の減退は均一ではなく、水晶体の他の部分（つまり核や前囊下部）にも混濁が認められるという点で、より高線量の被爆者と臨床的に相違する。上記のように、統計的見地から最も適合度の高いモデルは、ガンマ線の推定閾値が147 rad（95%信頼区間：59～248rad）であり、この値は一般に推定されているものと非常に近似している。また興味あることに、有意という程ではないが、適合度が少し劣る二つの閾値を有する単純なL-Q-Lモデルもこれに非常に近似した推定閾値を示した。最後に、今回の調査結果は、ICRPの第一委員会の研究班が勧告したより控え目の職業（その他の）被曝線量を支持するものである。

今回検討した放射線誘発性眼科学的障害は、広島及び長崎の被爆者集団における加齢促進についての総括的な問題にも相当影響がある。⁴² 水晶体混濁の発現と視力及び調節力の減退は加齢の正常な過程であることはよく知られている。Merriam及びSzechter⁴³はラットの水晶体における放射性白内障に及ぼす年齢の影響について調査したが、彼らの資料は若い水晶体の方が放射線に対してより感受性が高いという仮説を支持しない。本調査で検討した水晶体混濁についての資料では、原爆時年齢について有意な関係は認められなかった。しかし、年齢と関連した眼科学的変化、及び特定眼科学的病変の年齢と関連した有病率に及ぼす放射線の影響を評価するために、大規模な眼科学的調査が1978年に着手された。⁴⁴ この調査の所見に関する報告も近い将来行う予定である。

APPENDIX 1 GAMMA AND NEUTRON DOSES OF PERSONS WITH LENS OPACIFICATION SEEN
 OPHTHALMOSCOPICALLY AND THEIR VISUAL ACUITY AND SLIT LAMP FINDINGS

付録1 検眼鏡によって認められた水晶体混濁者のガンマ及び中性子線量とその視力並びに細隙灯所見

MF No.	Age ATB	Radiation Dose (T65DR)			Epilation	Opacification*				Visual acuity	
		Total	Gamma	Neutron		Ophthalmoscope		Slit lamp		OD	OS
						OD	OS	OD	OS		
Hiroshima											
	32	469	267	202	+	-	S	Mo	Mo	20/20	20/30
	22	296	245	51	+	S	S	Mi	Eq	20/20	20/20
	6	933	599	334	+	S	-	Sm	Sm	20/20	20/20
	7	998	619	379	+	S	S	Sm	Sm	20/30	20/15
	54	207	157	50	+	L	-	La	-	20/200 †	20/40
	18	391	305	86	+	S	S	Sm	Sm	20/20	20/20
	12	338	197	141	+	S	S	Mi	Mi	20/100 †	20/100 †
	53	122	97	25	+	S	-	Sm	-	20/40 †	20/70 †
	30	57	41	16	-	L	-	Mo	cortical opacity	CF	LP
	16	1300	721	579	+	L	L	La	La	20/70	20/70
	35	300	239	61	+	S	S	Mo	Mo	20/50	20/30
	11	243	195	48	+	-	S	Mi	Mi	20/20	20/20
	33	177	108	69	+	-	DN	ant. subc. ou		CF	CF
								nuclear OD			
								post. subc. OS			
	38	102	86	16	-	S	S	cortical opacities			
								cloud-like	20/100	20/100	
	12	361	249	112	+	S	S	Sm	Sm	20/20**	20/30**
	47	653	535	118	+	S	-	Mo	Mo	20/70	20/70
	26	349	218	131	+	M	M	Mo	Mo	2/200**	20/30**
	19	1416	1053	363	+	S	S	Not done		20/40	20/20
	53	254	199	55	-	M	-	ant. subc. OD		20/200 †	20/30
								nuclear ou			
	50	565	321	244	+	-	M	Sm	Sm	20/70	20/70
	0	351	279	72	+	S	S	Sm	Sm	20/200	20/200
	40	894	496	398	+	-	S	Sm	Sm	20/30 †	20/70 †
	17	534	415	119	+	-	S	Mi	Sm	20/20**	20/70
	13	711	538	173	+	S	S	Mo	Mo	20/20	20/20
	52	367	296	71	+	M	M	Mo	Mo	20/70	20/50
	40	609	403	206	+	S	-	Mo	-	20/200 †	20/30
	46	490	392	98	+	S	S	Sm	Sm	20/200	20/200
	22	482	379	103	+	S	S	Sm	Sm	20/30	20/30
	39	97	69	28	+	S	S	nuclear ou		20/70	20/40
								congenital			
	15	814	445	369	+	S	S	Sm	Sm	20/20**	20/15**
	42	47	37	10	-	M	M	Mo	Mo	LP	LP
	40	718	396	322	+	S	S	Sm	Sm	20/30	20/30
								cloud-like			
								cortical ou			
	43	756	487	269	+	S	S	Mo	Sm	20/40	20/70
	18	295	232	63	+	S	S	Mo	Mo	20/20	20/20

APPENDIX 1 (Continued) 続き

MF No.	Age ATB	Radiation Dose (T65DR)			Epilation	Opacification*				Visual acuity	
		Total	Gamma	Neutron		Ophthalmoscope		Slit lamp		OD	OS
						OD	OS	OD	OS		
	1	118	94	24	+	S	S	Sm	Sm	20/20	20/20
	43	0	0	0	-	M	M	ant. subc. ou		20/200	20/200
	46	642	357	285	+	S	S	Mo	Mo		
	18	393	304	89	+	S	S	Sm	Sm	20/100	20/100
	15	801	633	168	+	S	S	Sm	Sm	10/200	5/200
	4	437	354	83	+	S	S	Sm	Sm	20/20	20/20
	49	808	641	167	+	S	S	Mo	Mo	20/15	20/20
	17	580	465	115	-	L	S	La	Sm	20/100	20/100
	39	509	305	204	+	-	S	Mi	Sm	20/200	10/200
	52	191	156	35	-	-	S	Mo	Mo	20/20	20/70
	34	"Not-in-city"			-	S	-	Mo	-	20/70	20/40
	29	399	230	169	+	-	M	ant. subc.		20/20	20/70
	14	371	266	105	+	S	S	opacity			
	12	349	203	146	+	S	S	Sm	Sm	20/20	20/20
	18	375	299	76	+	S	S	Sm	Sm	20/100**	20/70**
	38	596	454	142	+	S	-	Mo	Mo	20/20	20/20
	18	252	211	41	+	-	S	Sm	Sm	20/30	20/20
	46	"Not-in-city"				M	M	Sm	Sm	20/20	20/30
	44	109	91	18	-	-	-	nuclear slight ou			
	34	77	64	13	-	L	-	cortical ou		CF	20/30
	19	844	648	196	+	S	S	La	-		20/30
	38	"Not-in-city"				S	-	Sm	Sm	20/30	20/20
	19	"Not-in-city"				S	-	Mo	Mo	20/40	20/20
	18	256	254	2	+	S	-	Sm	-	5/200	20/30
	20	286	282	4	+	-	L	Sm	-		0
	19	10	10	0	-	S	S	Mi	Mi	20/20	20/20
	41	225	221	4	+	S	S	Mi	Mi	10/200	8/200
	19	787	757	30	+	S	S	Mi	Mi	20/40	20/40
	49	0	0	0	-	M	M	Mo	Mo	20/15	20/20
	46	20	20	0	-	L	-	Not done		3/200	14/200
	54	18	18	0	-	-	S	Sm	Sm	3/200	0
	15	417	412	5	+	S	-	Sm	Sm	20/40	20/40
	51	298	295	3	-	S	S	Mi	Mi	20/15	20/20
	5	373	369	4	+	-	S	Sm	Mo	20/100	15/200
	42	69	69	0	-	S	S	Sm	Sm	20/200	20/200
	46	74	73	1	+	S	M	Eq	Eq	20/70	2/100
	54	776	735	41	+	S	S	Mi	Mi	20/20	20/20
	37	1156	1133	23	+	S	S	Mi	Mi	20/200	20/200
	16	409	403	6	+	S	S	Sm	Sm	20/15	20/15
	36	299	295	4	+	S	S	Sm	Sm	20/15	20/15
	12	1706	1673	33	+	S	S	Sm	Mo	20/50	20/70
	15	444	435	9	+	S	S	Sm	Sm	20/200	20/200
						S	S	Mo	Mo	20/50	20/200

APPENDIX I (Continued)

MF No.	Age ATB	Radiation Dose (T65DR)			Epilation	Opacification*				Visual acuity	
		Total	Gamma	Neutron		Ophthalmoscope		Slit lamp		OD	OS
						OD	OS	OD	OS		
	39	170	168	2	-	-	S	Sm	Sm	20/40	20/50
	14	286	280	6	+	S	S	Sm	Mi	4/200	20/200
	7	680	668	12	+	S	S	Mi	Mi	20/20	20/20
	23	"Not-in-city"				S	S	Sm	Sm	20/200	18/200
	6	521	512	9	+	S	S	Mo	Mi	20/15	20/15
	36	"Not-in-city"				S	S	nuclear, slight ou probably congenital		20/40	20/30
	53	239	236	3	-	S	S	Eq	Eq	20/50	20/100

* The degrees of opacification are as follows: Ophthalmoscope - slight (S), moderate (M), large (L), and doughnut (DN); slit lamp - equivocal (Eq), minimal (Mi, less 1 mm), small (Sm, 1.0 to 2.4mm), moderate (Mo, 2.5 to 4.9 mm), and large (La, greater 5 mm).

混濁化の程度は以下のとおりである。検眼鏡—軽度(S)、中(M)、大(L)、及びドーナツ型(DN); 細隙灯—分類不能(Eq)、最小(Mi、1mm未満)、小(Sm、1.0~2.4mm)、中(Mo、2.5~4.9mm)、及び大(La、5mm以上)。

** Acuity with corrective lenses 矯正レンズを用いた視力

† Pinhole vision 針穴視界

CF Count fingers 指の数判定可

LP Light perception 光の認知

APPENDIX 2 SMALLEST χ^2 AND LARGEST LOG LIKELIHOOD VALUES BASED ON TWO SIMPLE REGRESSION MODELS WITH TWO DIFFERENT THRESHOLDS FOR GAMMA RAYS AND NEUTRONS

付録2 ガンマ線と中性子線に対して異なる閾値を有する二つの単純回帰モデルに基づく最小 χ^2 値及び最大対数尤度値

Threshold		Largest log likelihood value	Smallest χ^2 value df = 6 or 5
T ₁ (Gamma)	T ₂ (Neutron)		
Model 1: $P_{ijk} = \alpha_k + \beta_1 (D_{\gamma k}^{(i)} - T_1) + \beta_2 (D_{\nu k}^{(j)} - T_2)$			
145	0	-275.16	6.58
150	5	-274.61	5.39
150	10	-274.18	4.44
150	15	-273.97	3.99
150	20	-273.83	3.68
T ₁ , T ₂ → 150	25	-273.89	3.77
145	30	-274.32	4.66
95	35	-274.50	4.85
90	40	-274.52	4.86
$\hat{T}_1 = 147.3$	$\hat{T}_2 = 21.5$	-273.81	3.64
95% lower limit of T ₁ = 59.1; 95% upper limit of T ₁ = 247.9			
95% lower limit of T ₂ = 0; 95% upper limit of T ₂ = 57.2			
Model 2: $P_{ijk} = \alpha_k + \beta_1 (D_{\gamma k}^{(i)} - T_1) + \beta_2 (D_{\nu k}^{(j)} - T_2) + \beta_3 (D_{\gamma k}^{(i)} - T_1)^2$			
150	0	-275.15	6.56
150	5	-274.60	5.39
150	10	-274.18	4.44
150	15	-273.97	3.99
150	20	-273.83	3.68
T ₁ , T ₂ → 150	25	-273.89	3.76
145	30	-274.32	4.65
80	35	-274.31	4.45
80	40	-274.37	4.58
$\hat{T}_1 = 147.3$	$\hat{T}_2 = 21.5$	-273.81	3.63
95% lower limit of T ₁ = 0; 95% upper limit of T ₁ = 256.8			
95% lower limit of T ₂ = 0; 95% upper limit of T ₂ = 62.8			

Smallest χ^2 or largest log likelihood values were selected from a number of χ^2 or log likelihood values obtained from each step model when a T₁ threshold (gamma rays) under a given T₂ (neutrons) was assigned respectively on the basis of T₁ = 0, 5, 10, ..., k. 最小 χ^2 値又は最大対数尤度値は、一定のT₂値(中性子線)の下でT₁閾値(ガンマ線)をT₁ = 0, 5, 10, ..., kと与えたときの各モデルから得られた多くの χ^2 値又は対数尤度値の中からそれぞれ選んだ。

The 95% confidence limits were determined from the same likelihood ratio χ^2 statistic, namely, $\chi_{\alpha}^2 = -2 \log [L(X/\Pi^*)/L(X/\Pi)]$ where $\Pi^* = L$ (a 95% lower bound) or U (a 95% upper bound) and Π is the maximum likelihood estimate.

95%信頼限界は同じ尤度比率 χ^2 統計から求めた。すなわち $\chi_{\alpha}^2 = -2 \log [L(X/\Pi^*)/L(X/\Pi)]$ 。ただし、 $\Pi^* = L$ (95%下限)又は U (95%上限)で、 Π は最尤推定値である。

REFERENCES

参考文献

1. COGAN DG, MARTIN SF, KIMURA SJ: Atomic bomb cataracts. *Science* 110:654-5, 1949
2. COGAN DG, MARTIN SF, KIMURA SJ, IKUI H: Ophthalmological survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. *Trans Am Ophthalmol Soc* 48:62-87, 1950 (ABCC TR 28-59)
3. KIMURA SJ, IKUI H: Atomic bomb radiation cataract: Case report with histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 34:811-6, 1951 (ABCC TR 28-59)
4. COGAN DG, DONALDSON DD, REESE AB: Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 47:55-70, 1952
5. TOKUNAGA T: The latent period of atomic bomb radiation cataract. *J Hiroshima Med Assoc* 15:891-4, 1962
6. HALL CW, MILLER RJ, NEFZGER MD: Ophthalmologic findings in atomic bomb survivors, Hiroshima 1956-57. ABCC TR 12-64
7. MILLER RJ, FUJINO T, NEFZGER MD: Lens findings in atomic bomb survivors: A review of major ophthalmic surveys at the Atomic Bomb Casualty Commission (1949-1962). *Arch Ophthalmol* 78:697-704, 1967 (ABCC TR 26-66)
8. MILLER RJ, FUJINO T, NEFZGER MD: Eye findings in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1963-64. *Am J Epidemiol* 89:129-38, 1969 (ABCC TR 9-68)
9. FUJINAGA Y: On atomic bomb radiation cataract. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 77:305-9, 1973
10. TOKUNAGA T: Result of follow-up study of atomic bomb radiation cataract in Nagasaki. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 72:1774-81, 1974
11. DODO T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. H. Cataracts. *J Radiat Res* 16(Suppl):132-7, 1975
12. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION: Radiosensitivity and spatial distribution of dose. Appendix I, Radiation cataract in man. Oxford, Pergamon Press, 1969. (ICRP Publication 14)
13. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *N Engl J Med* 263:488-93, 1960 (ABCC TR 14-59)
14. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors. ABCC TR 1-68
15. KERR GD, SOLOMON DL: The epicenter of Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended values. Oak Ridge National Laboratory, 1976 (ORNL-TM-5139)
16. PIRIE A, FLANDERS PH: Effect of X-rays on partially shielded lens of the rabbit. *Arch Ophthalmol* 57:849-54, 1957
17. LEINFELDER PJ, RILEY EF: Further studies of effects of X-radiation on partially shielded lens of rabbit. *Arch Ophthalmol* 55:84-86, 1956
18. OTAKE M: Dose-response relationship of neutron and gamma rays to chromosomally aberrant cells among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 20:307-21, 1979 (ABCC TR 19-78)
19. BROWN CC: Statistical aspects of extrapolation of dichotomous dose-response data. *J Natl Cancer Inst* 60:101-8, 1978

20. HAM WT Jr: Radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 50:618-43, 1953
21. EVANS TC: Effects of small daily doses of fast neutron on mice. *Radiology* 50:811-34, 1948
22. COGAN DG, DONALDSON DD: Experimental radiation cataracts. I. Cataracts in the rabbit following single X-ray exposure. *Arch Ophthalmol* 45:509-22, 1951
23. COGAN DG, GOFF JL, GRAVES E: Experimental radiation cataract. II. Cataract in the rabbit following single exposure to fast neutrons. *Arch Ophthalmol* 47:584-92, 1952
24. MOSES C, ALLEN AJ: Experimental production of radiation cataracts by fast neutrons. *Arch Ophthalmol* 50:609-12, 1953
25. MERRIAM GR Jr, FOCHT EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *AJR* 77:759-85, 1957
26. ABELSON PH, KRUGER PG: Cyclotron-induced radiation cataracts. *Science* 110:655-7, 1949
27. FRIEDENWALD JS, TYTEL D: Contribution to the histopathology of cataract. *Arch Ophthalmol* 53:825-31, 1955
28. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES-NATIONAL RESEARCH COUNCIL: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiations 1980, Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR Report, 1980)
29. CHARLES MW, BROWN N: Dimensions of the human eye relevant to radiation protection. *Phys Med Biol* 20:202-18, 1975
30. MERRIAM GR Jr, SZECHTER A, FOCHT EF: The effects of ionizing radiations on the eye. *Front Radiat Ther Oncol* 6:346-85, 1972
31. BROWN JR, CHARLES MW, HAYE C, MERRIAM GR Jr, SILINI G: Report of ICRP Committee I Task Group on dose limited to the lens. ICRP/80/B:CI-05. Draft to be reflected in paragraph 61 of ICRP 26, 1980
32. LANGHAM WH (ed): Radiobiological factors in manned space flight. National Academy of Sciences-National Research Council 134-47, Washington, D.C., 1967
33. FOCHT EF, MERRIAM GR Jr, SCHWARTS M, VELASQUEZ J, McNEILL D: A method of radiation cataract analysis and its uses in experimental fractionation studies. *Radiology* 87:465-74, 1966
34. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
35. EDMONDSON PW, BATCHELOR AL, LLOYD JPF: Eye findings in goats during the 3 years after acute wholebody neutron and gamma radiation. *Int J Radiat Biol* 13:147-53, 1967
36. UPTON AC, CHRISTENBERRY KW, MELVILLE GS, FURTH J, HURST GS: The relative biological effectiveness of neutrons, X-rays, and gamma rays for the production of lens opacities: Observations on mice, rats, guinea pigs, and rabbits. *Radiology* 67:686-96, 1956
37. MERRIAM GR Jr, BIAVATI BJ, BATEMAN JL, ROSSI HH, BOND VP, GOODMAN L, FOCHT EF: The dependence of RBE on the energy of fast neutrons. IV. Induction of lens opacities in mice. *Radiat Res* 25:123-38, 1965
38. ROSSI HH: The effects of small doses of ionizing radiation. *Phys Med Biol* 15:255-62, 1970

39. BATEMAN JL, ROSSI HH, KELLERER AM, ROBINSON CV: Dose-dependence of fast neutron RBE for opacification in mice. *Radiat Res* 51:381-90, 1972
40. CHARLES MW, LINDOP PJ: Skin and eye irradiations: Examples of some limitations of international recommendations in radiological protection. In *Application of the Dose Limitation System for Radiation Protection*. Vienna, International Atomic Energy Agency, 1979. pp 547-61 (IAEA SR-36/6)
41. ROTH J, BROWN N, COTTERALL M, BEAL A: Effects of fast neutrons on the eye. *Brit J Ophth* 60:236-44, 1976
42. HAM WT, GEERAETS WJ, CLEARY SF, WILLIAMS RC, MUELLER HA, RUFFIN RS, BERRY ER, GUERRY D: A study of the comparative effects of ionizing radiation and aging on the mammalian lens of the eye. *Health Phys* 13:681-700, 1967
43. MERRIAM GR Jr, SZECHTER A: The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat Res* 62:488-97, 1975
44. CHOSHI K, TAKAKU I, MISHIMA H, NERIISHI S, FINCH SC, OTAKE M: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the population of Hiroshima and Nagasaki. RERF RP16-78