

TEMPORAL ANALYSIS OF A DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP  
LEUKEMIA MORTALITY IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

線量反応関係に関する時間的解析  
原爆被爆者における白血病死亡率

JOEL B. BRODSKY, Ph.D.  
ROBERT LIDDELL, B.S.  
PETER G. GROER, Ph.D.  
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助  
MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所  
A Cooperative Japan - United States Research Organization  
日米共同研究機関

## ACKNOWLEDGMENT

### 謝 辞

We wish to thank Dr. Donald A. Pierce and Dr. Dale L. Preston for their extensive help in formulating some of the ideas in the synthesis step of the analysis and for helping to improve the manuscript in general. We also wish to thank Ms. Jill Lea Ohara for her help with computing, Dr. Richard C. Miller for helpful discussions on radiobiology, Dr. Zigmund Evenchik for bringing the Tates et al reference to our attention, Dr. Ethel S. Gilbert for her numerous editorial suggestions, and Miss Michiko Takagi for her excellent secretarial assistance.

解析の統合段階での構想の公式化や、原稿全般の推こうに御援助をいただいた Dr. Donald A. Pierce 及び Dr. Dale L. Preston に謝意を表す。また、計算について御協力いただいた Ms. Jill Lea Ohara, 放射線生物学に関して有益な御意見をいただいた Dr. Richard C. Miller, Tates らの文献を紹介して下さった Dr. Zigmund Evenchik, 編集に当たって多くの示唆をいただいた Dr. Ethel S. Gilbert, 事務的な面で御協力をいただいた高木迪子氏の各位に感謝する。

*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。


**TEMPORAL ANALYSIS OF A DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP  
 LEUKEMIA MORTALITY IN ATOMIC BOMB SURVIVORS**

線量反応関係に関する時間的解析  
 原爆被爆者における白血病死亡率

JOEL B. BRODSKY, Ph.D.<sup>1</sup>; ROBERT LIDDELL B.S.<sup>2</sup>; PETER G. GROER, Ph.D.<sup>1</sup>;  
 TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)<sup>1</sup>;  
 MICHITO ICHIMARU, M.D. (市丸道人)<sup>3</sup>

*RERF Department of Epidemiology & Statistics<sup>1</sup>; University of Rochester School of Medicine and  
 Dentistry<sup>2</sup>; and Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine<sup>3</sup>*

放影研疫学統計部<sup>1</sup>; Rochester 大学医科歯科学部<sup>2</sup>; 長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設<sup>3</sup>

**SUMMARY**

A data analysis, which incorporates time dependencies, is demonstrated for the dose response of leukemia mortality in the atomic bomb survivors. The time dependencies are initially left unspecified and the data are used to infer them. Two principal findings based on the T65 revised dose estimates are obtained. First, it is shown that the fits to the data of constant risk L-Q-L, L-L, and Q-L dose-response models are significantly improved ( $p < .001$ ) by using time-dependent dose-response models. Second, it is shown that the increased risk of leukemia mortality due to gamma irradiation decreases in time at an exponential-like rate, while the increased risk due to neutron exposure changes very little, if at all, in time. Consequently, the relative biological effectiveness of neutrons is shown to increase in time ( $p = .002$ ). Finally, it is conjectured that these findings will remain valid with a reappraisal of dosimetry.

**INTRODUCTION**

The form of the dose-response curve for radiation-induced leukemia in man is of interest for both radiobiological and regulatory reasons. Because of its importance many authors have attempted to answer this riddle using the data on A-bomb survivors.

**要約**

原爆被爆者における白血病死亡率の線量反応を解析する一つの方法として、時間依存性を含む解析方法を示した。時間依存性はまず特定しないでおき、そのデータは依存性を推論するために使用した。T65線量改訂推定値に基づいて二つの主要な所見が得られた。第一に、時間依存線量反応モデルを用いることにより、定数リスク L-Q-L, L-L 及び Q-L の線量反応モデルのデータに対する適合性は有意に増加する ( $p < .001$ ) ことが分かった。第二に、ガンマ線被曝による白血病死亡リスクの増加は指数関数的な割合で経時的に減少するが、中性子線被曝によるリスクの増加の経時的変動は認められるにしても、非常に小さいことが判明した。したがって、中性子線の相対的生物学的効果比は経時的に増加する ( $p = .002$ ) ことが分かった。最後に、これらの所見は、今後の線量再評価に対しても有効であると思われる。

**緒言**

ヒトの放射線誘発白血病に関する線量反応曲線の形状は、放射線生物学及び放射線取り締まり規定の二つの面から関心が寄せられている。その重要性のために、多くの研究者は原爆被爆者に関する資料を用いてこの謎の解明を試みてきた。

Many previous analyses<sup>1-6</sup> of leukemia in the A-bomb survivors have been based upon dose-response functions which do not allow for the rate of radiation-induced leukemogenesis to change over time. Nevertheless, it has been noted that in this cohort the rates of radiation-induced leukemia incidence<sup>7-9</sup> and leukemia mortality<sup>10,11</sup> have decreased with time. In this paper the revised dose estimates (T65DR)<sup>11,12</sup> are used to explore how the time-specific leukemia mortality rate varies in time and whether it is important to consider temporal changes in a dose-response analysis. Consequently, the possibility of temporal changes in the relative biological effectiveness (RBE) of neutron kerma to gamma kerma for leukemia mortality is also examined.

A cautionary word is required because our analysis utilized T65DR which has recently been questioned. Loewe and Mendelsohn<sup>4</sup> of Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) challenged the accuracy of the T65DR estimates, especially the Hiroshima doses. They estimated that the Hiroshima T65DR neutron kerma should decrease by factors of about 9 at 2,000 m from the hypocenter and about 4 at 1,000 m from the hypocenter. Also, they reported that the Hiroshima T65DR gamma kerma should be increased by a factor of about 4 at 2,000 m from the hypocenter. Furthermore, Marcum<sup>13</sup> indicated that the T65DR house transmission factors were probably too large by a factor of about 1.6 for gamma kerma. While it appears that the T65DR will be modified, many of the consequences of such a revision are unclear.<sup>14</sup> Even though our findings are presented as if the T65DR were correct, the reader should be aware that our risk estimates will need to be re-computed if dose estimates are revised.

## MATERIALS AND METHODS

For the period 1 October 1950 to 31 December 1978 the leukemia mortality data of the 79,856 A-bomb survivors with estimated T65DR kerma<sup>11</sup> were used. The selection of the cohort has been previously described<sup>15</sup> and as is customary, total kerma dose was truncated at 600 rad (Hiroshima, 439 rad gamma and 161 rad neutron; Nagasaki, 587 rad gamma and 13 rad neutron). Only those cases which were confirmed and of known type were considered leukemia.<sup>9</sup> The data were analyzed assuming a time-dependent dose

原爆被爆者の白血病に関するこれまでの多くの解析は、<sup>1-6</sup> 放射線誘発白血病の発生率に経時的な変動を仮定しない線量反応関数に基盤をおいている。それにもかかわらず、この集団では、放射線誘発白血病の発生率<sup>7-9</sup>や死亡率<sup>10,11</sup>は、時とともに減少してきたことが認められている。本報では、期間別白血病死亡率が時とともにどのように変化するか、線量反応解析において経時変化を考慮することが重要であるかどうかを究明するために、改訂線量推定値 (T65 DR)<sup>11,12</sup>を用いた。したがって、白血病死亡率を調べるためのガンマkermaに対する中性子kermaの相対的生物学的効果比 (RBE)における経時変化の可能性をも調べた。

今回の解析では最近疑問が抱かれている T65 DR を使用しているので、その点を念のため指摘する。Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) の Loewe 及び Mendelsohn<sup>4</sup> は、T65 DR 推定値、特に広島線の正確性に疑問を表明した。彼らは、広島の T65 DR 中性子kerma は、爆心地から 2,000m の位置では約 1/9、1,000m の位置では約 1/4 だけ減少するはずであると推定した。また、広島 T65DR ガンマkerma は爆心地から 2,000m の地点では約 4 倍増加すべきであると報告した。更に Marcum<sup>13</sup> は、T65DR 家屋透過係数は、ガンマkerma について約 1.6 倍大き過ぎるだろうと指摘した。T65 DR に変更が行われるようであるが、この改訂に伴う影響の多くについては不明確である。<sup>14</sup> T65 DR が正確であるかのごとく今回の所見をここに述べるが、読者には、線量推定値が改訂されたならば、今回のリスク推定値を再計算する必要があることをあらかじめ知っておいていただきたい。

## 材料及び方法

1950年10月1日から1978年12月31日までの期間における原爆被爆者で T65 DR kerma<sup>11</sup> の推定が行われている 79,856 人の白血病死亡率資料を用いた。集団の選定方法は先に記述<sup>15</sup>されたとおりで、合計kerma線量は、通例のごとく 600 rad (広島ではガンマ 439rad, 中性子 161 rad; 長崎ではガンマ 587 rad, 中性子 13 rad) で切り捨てた。確認された例及び種類の判明している例のみを白血病とした。<sup>9</sup> 時間依存線量反応は、ガンマkerma については線形—二次的であり、中性子kerma については線形であると

response which is linear-quadratic for gamma kerma and linear for neutron kerma.

Let  $\lambda(t|z)$  represent the hazard rate for leukemia mortality at time  $t$  (measured from 1 October 1950), given the covariates,  $z$ . The covariates considered were T65DR gamma, neutron, and total kerma dose (G, N, & D, respectively), age at the time of the bomb (ATB), and sex (0 male & 1 female). Mathematically, the hazard function was taken to be

$$\lambda(t|z) = \alpha(t) + b_1(t)G + b_2(t)G^2 + c(t)N + d_1(t) \text{ Age ATB} + d_2(t)D \cdot \text{Sex} + d_3(t)D \cdot \text{Age ATB} \quad [1]$$

where  $\lambda(t|z)$  is assumed to satisfy the standard maximum likelihood conditions.

A common background rate for the two cities was assumed because past analyses<sup>1-3</sup> have indicated that the city-specific spontaneous rates are approximately equal. The interaction terms ( $d_2$  and  $d_3$ ) control for possible differing radiation effects due to age ATB and sex. Mathematically inclined readers may be interested to know that equation [1] is the second order Taylor Series representation of a time-dependent hazard function which depends linearly on neutrons, curvilinearly on gammas, and arbitrarily on age ATB and sex, except for the exclusions in the background rate of an explicit sex difference and the  $(\text{Age ATB})^2$  term.<sup>16</sup> The precedent for excluding the sex difference is well established.<sup>1-6</sup>

Three dose-response models were considered: L-Q-L (no restrictions in [1]), L-L ( $b_2(t) = 0$  for all  $t$  in [1]), and Q-L ( $b_1(t) = 0$  for all  $t$  in [1]). Ishimaru et al<sup>1,2</sup> and Land et al<sup>5</sup> also considered L-Q-L, L-L, and Q-L models and they performed Poisson regression analyses for data which were grouped by city and T65DR total kerma. The details are given in Ishimaru et al.<sup>1</sup> Our models differ from these previous ones in that city-specific background rates are not included, the methods of age adjustment differ, terms for the interactions of total dose with age ATB and sex are included, and the doses are not grouped. Since it has been shown<sup>3</sup> that the age adjustment is of minor importance for leukemia mortality, these differences are relatively unimportant (see Results). One other exceedingly minor difference is that these authors expressed time in

想定して、資料の解析を行った。

共変量が  $z$  である場合、 $\lambda(t|z)$  は時間  $t$  (1950年10月1日から算定して) における白血病死亡率のリスクを表すものとしよう。考慮された共変量は、T65DR ガンマ、中性子及び合計 kerma 線量(それぞれ G, N, D)、原爆時年齢並びに性別(男 0, 女 1)である。数学的には、ハザード関数は次のように考えられた:

この場合、 $\lambda(t|z)$  は標準的な最大尤度条件を満たすものと仮定する。

過去の解析<sup>1-3</sup> は、都市別の自然発生率がほぼ同じであることを示しているので、両市の自然発生率は共通なものであると仮定した。相互作用の項 ( $d_2$  及び  $d_3$ ) は、原爆時年齢及び性によって起こり得る異なる放射線影響の差を抑制する。数学に造詣のある読者は方程式 [1] が時間依存性ハザード関数の 2 階 Taylor 級数を表したものであることを知れば、興味を抱くかもしれない。そのハザード関数はバックグラウンドの発生率における除外項目である明白な男女差と  $(\text{Age ATB})^2$  の項を除くと、中性子には線形に、ガンマ線には曲線的に、原爆時年齢及び性には無作為に依存する。<sup>16</sup> 男女差を除外する先例は十分に確立されている。<sup>1-6</sup>

線量反応モデルとしては次の三つが考えられた: L-Q-L ([1] には制限がない), L-L ([1] のすべての  $t$  について  $b_2(t) = 0$ ), 並びに Q-L ([1] のすべての  $t$  について  $b_1(t) = 0$ )。石丸ら<sup>1,2</sup> 及び Land ら<sup>5</sup> も、L-Q-L, L-L 及び Q-L モデルについて考え、都市別及び T65DR 合計 kerma 別に分類したデータについて、Poisson 回帰解析を行った。詳細は石丸ら<sup>1</sup> の報告にみられる。今回のモデルは都市別バックグラウンドの発生率を含まず、年齢訂正法が異なっており、原爆時年齢及び性と総線量との相互作用の項を含め、また線量分類を行っていない点で、これら前報のモデルとは異なる。白血病死亡率にとっては、年齢訂正はあまり重要でないことが認められているので、<sup>3</sup> これらの差は比較的重要ではない(結果の章を参照)。そのほか、

person-years from 1 October 1950, whereas we express time as person-months from this date. The crucial way in which our analysis differs from earlier work is that we have explicitly considered time effects and have examined the results of allowing temporal changes in the dose-response function.

An analysis consisting of five steps was designed to estimate  $\lambda(t|z)$  as a function of time. For steps 1-4, the current period of the Life Span Study (LSS), 1 October 1950 to 31 December 1978, was divided into 1, 4, or 8 disjoint intervals, depending upon the step involved. Except for the final step, a piecewise exponential approximation was used.\* All parameters were estimated via maximum likelihood and their variance and covariances were obtained from the inverse of the sample information matrix.

The five steps were:

1. With one interval and  $d_2$  and  $d_3$  set to zero, the remaining regression coefficients in equation [1] were estimated. Except for the minor differences previously noted, these models are very similar to those previously used.<sup>1-3,5</sup>

2. The length of study was divided into four disjoint intervals: 1 October 1950-30 September 1957; 1 October 1957-31 October 1964; 1 November 1964-30 November 1971; and 1 December 1971-31 December 1978. The model given in equation [1] was fit for each interval, and then a best fitting model was obtained by utilizing only the covariates which were found to be important.

3. Eight intervals were obtained by dividing the four intervals in step 2 in half, and then the latter part of step 2 was redone for each of these intervals. With these eight relatively short intervals, the initial part of step 2 was impractical because the resulting estimates would have large variances.

ごく小さな違いとして挙げられるのは、これらの著者は期間を1950年10月1日からの人年で表したのに対し、本報では同じ年月日からを人月で表していることである。今回の解析が初期の調査と異なっている決定的なところは、今回は明らかに時間の影響を考慮し、線量反応関数に経時変化を入れた場合の結果を調べていることである。

5段階からなる解析を企画し、時間の関数としての  $\lambda(t|z)$  を推定した。第1~4段階については、寿命調査の最新の期間、すなわち1950年10月1日から1978年12月31日までを、関連段階に応じて、1、4又は8の互いに分離した期間に分けた。最終段階のほかは、区分ごとに指数近似値を用いた。\* すべてのパラメーターは最尤法によって推定し、集団の情報マトリックスの逆からその分散及び共分散を得た。

この五つの段階は次のとおりである。

1. 一つの期間とし、 $d_2$  及び  $d_3$  を0に設定して、方程式[1]における残りの回帰係数を推定した。先に述べたわずかな差異を除けば、これらのモデルは以前に用いたもの<sup>1-3,5</sup>と酷似している。

2. 調査の長さを、次のように分離された四つの期間に分けた。すなわち、1950年10月1日~1957年9月30日; 1957年10月1日~1964年10月31日; 1964年11月1日~1971年11月30日; 並びに1971年12月1日~1978年12月31日。方程式[1]で示したモデルは上記の各期間に適合させ、重要であると認められた共変量のみを用いて、最もよく適合するモデルを得た。

3. 第2段階の四つの期間を二つに分けて八つの期間とし、そしてこの第2段階の後半をやり直した。これら八つの比較的短い期間では、結果的に得られる推定値には大きな差があるので、第2段階の最初の部分は実施できなかった。

\*Because the inter-arrival times of a Poisson process with mean  $p(t)$  follow an exponential distribution with hazard  $p(t)$ , the parameters of a Poisson regression model can be expressed in terms of an exponential regression model and vice versa. Therefore, these two approaches should yield the same results.

平均値  $p(t)$  を伴う Poisson 過程の inter-arrival 時間は、危険度  $p(t)$  を伴う指数分布をとるので、Poisson 回帰モデルのパラメーターは指数回帰モデルにより、またその逆によって表される。したがって、これら二つの方法から同一の結果が得られるはずである。

4. The dose-response coefficients for the 1, 4, and 8 interval estimates were plotted against time. These plots qualitatively showed the effects of time on the dose-response coefficients and were used to infer functional forms for modeling time dependencies.

5. Using the functional forms obtained in step 4, final estimates of the regression coefficients were obtained.

We indicate that except for the methods of age adjustment and our incorporation of the dose-with-sex- and dose-with-age ATB interactions, the models used in steps 2 and 3 are nearly identical to those of Ishimaru et al and Land et al, if their models had been used on subintervals.

In contrast to steps 1-3, steps 4 and 5 do not have analogies in the studies of Ishimaru et al or Land et al.

In order to avoid ambiguity, the models obtained in step 1 will be called time independent and the models obtained in the other steps will be called time dependent. The statistical justification for our analysis is discussed elsewhere.<sup>16</sup> All goodness of fit tests for the L-L and Q-L models were performed relative to the corresponding L-Q-L model by treating minus two times the log likelihood difference as a chi-square statistic. The variances of the RBE estimates were obtained from the second order Taylor Series approximation.<sup>17</sup>

## RESULTS

Table 1 shows the number of individuals alive at the beginning of the four intervals considered in step 2. Table 2 shows the total number of leukemia cases and only those in the 0 rad group for each of these intervals and the four city-sex groups. Also shown in Table 2 are estimates of the average background leukemia hazard for the four intervals. These  $\hat{\alpha}$ 's show a definite aging trend which becomes very prominent around the end of the third interval. Such a trend can also be seen in Ichimaru et al.<sup>9</sup>

Table 3 contains the regression estimates for the best fitting time-independent models of step 1. Relative to the L-Q-L model of Table 3, the time-independent Q-L model provides a satisfactory fit ( $p > .50$ ), whereas the time-independent

4. 一つ、四つ及び八つの期間推定値の線量反応係数を、時間を軸にプロットした。これらの点は、質的に、線量反応係数の時間への影響を示し、また、時間依存性のモデルを作るための関数的形式の推測に用いた。

5. 第4段階で得られた関数的形式を用いて、回帰係数の最終的推定値を入手した。

年齢訂正法や、線量と性、線量と原爆時年齢との相互作用を含めたことを除けば、第2及び第3段階で用いたモデルは、石丸らやLandらのモデルが細分した期間を基に用いられていたならば、それらとほとんど同じであることを指摘したい。

第1～3段階と対照的に、第4及び第5段階には、石丸らやLandらの調査との類似性はない。

はっきりさせるために、第1段階で得たモデルは時間非依存と呼び、その他の段階で得たモデルは時間依存と称する。今回の解析を行う統計学的理由については別の報告<sup>16</sup>で述べている。対数尤度差の-2倍を $\chi^2$ 統計量として扱い、対応するL-Q-Lモデルと比較しながらL-L及びQ-Lモデルの適合の良さを調べるすべての検定を行った。相対的生物学的効果比の分散は2階Taylor級数の近似値<sup>17</sup>から求めた。

## 結果

表1は、第2段階で扱っている四つの期間の初期に生存していた者の数を示す。表2は、これらの期間及び四つの都市-性別群の各々における白血病例の総数と0 rad 群例のみを示す。表2ではまた、四つの期間の平均自然白血病発生危険率の推定値をも示した。これらの $\hat{\alpha}$ は、明らかに加齢の傾向を示すもので、第3期の末期前後に極めて顕著となる。この傾向は市丸ら<sup>9</sup>の資料にも認められる。

表3には、第1段階における最良の適合を示す時間非依存モデルの回帰推定値が含まれている。表3のL-Q-Lモデルに比べて、時間非依存Q-Lモデルは満足な適合( $p > .50$ )を示すが、時間非依存L-Lモデルはそれを示さない( $p = .01$ )。L-Q-Lモデルに

TABLE 1 NUMBER OF INDIVIDUALS ALIVE AT THE BEGINNING OF THE FOUR DISJOINT INTERVALS

表1 分離された四つの期間の初期に生存していた対象者数

T65DR Dose in Rad	Interval*							
	Hiroshima				Nagasaki			
	1	2	3	4	1	2	3	4
200 +	1538	1440	1329	1182	1369	1286	1216	1123
100-199	1740	1608	1468	1315	1388	1316	1249	1171
50- 99	2783	2610	2356	2116	1442	1371	1288	1181
10- 49	10911	10210	9373	8486	4031	3755	3483	3176
1- 9	15933	14875	13680	12461	7140	6700	6213	5721
0	27577	25660	23666	21471	4004	3741	3519	3272
Total	60482	56403	51872	47031	19374	18169	16968	15644

\*The intervals are 1 October 1950-30 September 1957, 1 October 1957-31 October 1964, 1 November 1964-30 November 1971, , 1 December 1971-31 December 1978.

期間: 1950年10月1日~1957年9月30日, 1957年10月1日~1964年10月31日, 1964年11月1日~1971年11月30日, 1971年12月1日~1978年12月31日.

TABLE 2 LEUKEMIA CASES (TOTAL AND 0 RAD GROUP ONLY)

表2 白血病例 (総数及び0 rad 群のみ)

City	Sex	1 Oct. 1950- 30 Sept. 1957		1 Oct. 1957- 31 Oct. 1964		1 Nov. 1964- 30 Nov. 1971		1 Dec. 1971- 31 Dec. 1978	
		Total	0 rad	Total	0 rad	Total	0 rad	Total	0 rad
		Hiroshima	Male	20	2	15	5	9	3
	Female	23	5	15	1	13	5	14	6
Nagasaki	Male	9	1	7	0	4	1	0	0
	Female	6	0	2	1	5	0	5	1
	Total	58	8	39	7	31	9	42	16
	$\hat{\alpha}^*$	$.264 \times 10^{-5}$		$.280 \times 10^{-5}$		$.389 \times 10^{-5}$		$.761 \times 10^{-5}$	
	Approximate SD ( $\hat{\alpha}$ )	$.093 \times 10^{-5}$		$.106 \times 10^{-5}$		$.130 \times 10^{-5}$		$.190 \times 10^{-5}$	

\*  $\hat{\alpha} = \text{Number of Leukemia cases in the 0 rad group} / (\text{length of interval} \times \text{number of individuals in 0 rad group at beginning of interval})$

0 rad 群における白血病例数 / (期間の長さ × 期間の初期における 0 rad 群の対象者数)

L-L model does not ( $p=.01$ ). This poor fit of the L-L model relative to the L-Q-L model can also be seen in Fujita et al.<sup>3</sup> The time-averaged coefficients of the best fitting time-dependent models are also shown in Table 3. As can be seen, there is reasonably good agreement between the five models.

Table 4 shows the results for four intervals, which are step 2 of the analysis. Four temporal patterns begin to emerge. First, the interaction

対する L-L モデルのこの不適合は、藤田ら<sup>3</sup>の資料にも認められる。表3では、最良の適合を示す時間依存モデルの時間平均係数をも示した。五つのモデルの間にはかなり良い一致がみられる。

表4は四つの期間の結果を示し、これは解析の第2段階である。四つの時間的パターンが現れ始めている。まず、相互作用を表す項である  $d_2(t)$  及び  $d_3(t)$  は、



TABLE 3 BEST FITTING REGRESSION COEFFICIENTS FOR ONE TIME INTERVAL (1)

表3 1期間<sup>(1)</sup>において最良の適合を示す回帰係数

Parameter	Factor/model	L-Q-L	L-L	Q-L	Time Dependent (3)	
					L-L	Q-L
$\alpha \times 10^5$		.161 (.068) <sup>(2)</sup>	.144 (.067)	.159 (.068)	.143 (.066)	.152 (.067)
$b_1 \times 10^7$	Gamma	<.001 <sup>(4)</sup> (.373)	.729 (.204)	—	.796 (.203)	—
$b_2 \times 10^9$	(Gamma) <sup>2</sup>	.272 (.127)	—	.254 (.070)	—	.258 (.111)
$c \times 10^7$	Neutron	6.447 (1.349)	5.572 (1.297)	6.340 (1.182)	5.128 (1.331)	6.103 (1.165)
$d_1 \times 10$	Age ATB	.846 (.278)	.816 (.275)	.844 (.278)	.847 (.276)	.872 (.278)
No. of parameters		5	4	4	5	5
Log likelihood		-2076.39	-2079.08	-2076.40	-2069.25	-2065.52
RBE		48.7 N <sup>-1/2</sup> (5)	7.6	50.0 N <sup>-1/2</sup>	6.4	48.6 N <sup>-1/2</sup>
SD (RBE)		11.4 N <sup>-1/2</sup> (5)	3.5	9.6 N <sup>-1/2</sup>	2.7	12.7 N <sup>-1/2</sup>

(1) Time is measured in months from 1 October 1950. 期間は、1950年10月1日からの月単位

(2) Standard deviation in parentheses. 括弧内は標準偏差

(3) Values are the average over time of the coefficients for the models of Table 6. The average over time of a quantity,  $v(t)$  is各値は、表6のモデルにおける期間を分母とする係数の平均値。期間を分母とする量の平均、 $v(t)$ は、

$$\frac{1}{T} \int_0^T v(t) dt, \text{ where } T \text{ is the number of months of observation in the LSS. Implicit in this formula is the fact that the so-called crude}^{23} \text{ hazard rate is used.}$$

ただし、Tは寿命調査における観察月数である。この公式ではいわゆる粗<sup>23</sup>危険率が用いられていることが隠されている。

(4) A positive number less than .001. .001未満の正の数

(5) To three significance figures. 三つの有効数値まで

terms,  $d_2(t)$  and  $d_3(t)$ , do not differ significantly from zero for any  $t$ , whereas the aging effect,  $d_1(t)$ , is significant only in the fourth interval. The lack of significance for  $d_2$ , and to some extent that for  $d_3$  also, was to be expected because of the sex and age matchings which were used when the cohort was selected.<sup>10,15</sup> Thus, the interactions of total kerma and sex and total kerma and age ATB were not included in subsequent analyses, with the result that these interactions do not confound comparisons between time-independent and time-dependent models. Second, the effects of gamma kerma diminish over time in such a way that they vanish about the latter half of the third interval.

In contrast, the effects of neutrons, though apparently diminishing in time, are significant for the entire course of study. The standard deviations (SD) of the estimates of  $c$  in columns

いづれの $t$ についても0と有意に異ならないが、加齢の影響 $d_1(t)$ は、第4の期間においてのみ有意である。集団の選定に際して性及び年齢の組み合わせを用いているので、<sup>10,15</sup>  $d_2$ についても、またある程度まで $d_3$ についても、有意性のないことが期待された。したがって、その後の解析には総kermaと性、総kermaと原爆時年齢の相互作用は含めなかったため、これらの相互作用は、時間非依存モデルと時間依存モデルとの比較を混乱させていない。第二に、ガンマkermaの影響は時の経過につれてこのように減少するので、それらは第3期間のほぼ後半に消失する。

これに対して中性子の影響は、時間とともに減少しているようであるが、調査の全過程を通じて有意である。表4Cの4a及び4b欄、並びに表4Dの4欄に

TABLE 4 BEST FITTING REGRESSION COEFFICIENTS FOR FOUR TIME INTERVALS<sup>(1)</sup>表 4 4 期間において最良の適合を示す回帰係数<sup>(1)</sup>

Parameter	Factor	1	2	3	4	Total				
<b>A. Including All Covariates</b>										
$\alpha \times 10^5$		.247 (.143)	.232 (.184)	.315 (.181)	<.001 (.152)					
$b_1 \times 10^7$	Gamma	<.001 (.994)	.914 (.968)	<.001 (1.167)	<.001 (2.761)					
$b_2 \times 10^9$	(Gamma) <sup>2</sup>	.559 (.294)	.016 (.238)	.003 (.468)	0.000 (.429)					
$c \times 10^7$	Neutron	10.002 (3.545)	4.758 (3.474)	3.769 (2.435)	3.120 (3.681)					
$d_1 \times 10^7$	Age ATB	0.000 (.399)	.179 (.564)	.098 (.594)	3.257 (.947)					
$d_2 \times 10^7$	(Total dose) × Sex	0.000 (.764)	.001 (.912)	.004 (.578)	0.000 (1.488)					
$d_3 \times 10^7$	(Total dose) × Age ATB	0.000 (.026)	<.001 (.017)	.016 (.024)	0.000 (.049)					
Log likelihood		-665.15	-479.69	-390.62	-519.59	-2055.04				
<b>B. L-Q-L Model</b>										
$\alpha \times 10^5$		.247 (.073)	.232 (.079)	.315 (.087)	<.001 (.147)					
$b_1 \times 10^7$	Gamma	.001 (.776)	.916 (.829)	<.001 (.956)	0.000 (1.495)					
$b_2 \times 10^9$	(Gamma) <sup>2</sup>	.559 (.280)	.022 (.222)	.200 (.364)	0.000 (.309)					
$c \times 10^7$	Neutron	9.994 (3.086)	4.758 (2.827)	3.840 (2.267)	3.120 (3.659)					
$d_1 \times 10^7$	Age ATB	-	-	-	3.257 (.916)					
Log likelihood		-665.15	-480.04	-391.35	-519.59	-2056.13				
<b>C. L-L Model</b>										
		1	2	3a	3b <sup>(2)</sup>	4a	4b <sup>(2)</sup>	4c <sup>(3)</sup>	Total a	Total b
$\alpha \times 10^5$		.221 (.067)	.231 (.076)	.304 (.082)	.337 (.086)	.011 (.153)	<.001 (.147)	.023 (.136)		
$b_1 \times 10^7$	Gamma	1.465 (.508)	.985 (.451)	.489 (.351)	-	<.001 (1.173)	-	-		
$c \times 10^7$	Neutron	8.567 (3.025)	4.652 (2.607)	3.580 (2.154)	5.726 (1.918)	3.075 (3.605)	3.120 (1.700)	-		
$d_1 \times 10^7$	Age ATB	-	-	-	-	3.216 (.900)	3.257 (.881)	3.695 (.842)		
Log likelihood		-667.94	-480.04	-391.59	-393.37	-519.62	-519.59	-524.20	-2059.18	-2060.94

Table 4 Continued 表4 続き

D. Q-L Model	1	2	3	4	Total
$\alpha \times 10^5$	.247 (.070)	.265 (.080)	.316 (.082)	.011 (.153)	
$b_2 \times 10^9$ (Gamma) <sup>2</sup>	.559 (.186)	.254 (.118)	.202 (.139)	0.000 (.306)	
$c \times 10^7$ Neutron	9.994 (2.672)	6.674 (2.301)	3.781 (2.039)	3.075 (2.345)	
$d_1 \times 10^7$ Age ATB	—	—	—	3.216 (.918)	
Log likelihood	-665.15	-480.08	-391.35	-519.62	-2056.87

(1) See footnote Table 3. 表3の脚注を参照.

(2) Assuming no gamma effect for intervals 3 & 4, applies to 4C & 4D.

表3及び第4期間でガンマ影響がないと仮定した場合は4C及び4Dに該当する.

(3) Assuming no dose effect for interval 4, applies to 4C & 4D.

第4期間では線量の影響がないと仮定した場合は4C及び4Dに該当する.

4a and 4b of Table 4C and column 4 of Table 4D may be too large. Their relative sizes reflect the fact that the background rates,  $\alpha$  and  $d_1$ , are highly correlated ( $r < -.71$ , note also the large SDs for  $\alpha$ ) in this interval; consequently, the models in interval 4 are somewhat overparametrized and the estimates of  $c$  appear more imprecise than they probably are. As the log likelihoods in columns 4b and 4c of Table 4C indicate, the neutron effect is still quite significant in the fourth interval ( $\chi^2_1 = 9.22$ ,  $p = .001$ ). Third, in the first interval a quadratic term in gamma kerma is needed ( $p < .01$ ), but in interval 2 and 3 either a linear or a quadratic term is sufficient. Finally, when the time-independent models of Table 3 are compared with their respective four interval counterparts, all three have very inadequate fits (all have  $p < .001$ ).

We emphasize that this analysis is intended to demonstrate a temporal analysis of leukemia mortality and is predicated upon the assumption that the T65DR estimates are accurate. If this latter assumption is shown to be false, our estimated regression coefficients will need to be recomputed using the revised dosimetry.

Table 5 contains the results for the eight interval analysis. Although the estimates in Table 5 are noisy, they exhibit the same general tendencies as

おける $c$ の推定値の標準偏差(SD)は大き過ぎるかもしれない。それらの相対的な大きさは、この期間では自然発生率、すなわち $\alpha$ 及び $d_1$ が、高い相関を示す( $r < -.71$ ,  $\alpha$ に対するSDの大きさにも注目されたい)ことを反映している。したがって、第4期のモデルはパラメーターが幾らか過剰であり、 $c$ の推定値は実際よりも不正確のように見受けられる。表4Cの4b欄及び4c欄の対数尤度が示すように、中性子の影響は第4期にはまだかなり有意である( $\chi^2_1 = 9.22$ ,  $p = .001$ )。第三に、第1期にはガンマkermaの2次項が必要( $p < .01$ )であるが、第2及び第3期では線形か2次項かのいずれかで十分である。最後に、表3の時間非依存モデルをそのそれぞれ四つの期間の対応するモデルと比較すると、その三つはいずれも非常に適合が不十分である(いずれも $p < .001$ を示した)。

今回の解析は、白血病死亡率の時間的解析を目的とし、T65DR推定値を正確なものと想定して実施したものであることを強調したい。この後者の想定が誤りであると認められた場合は、今回の推定回帰係数は改訂線量値を用いて再計算する必要がある。

表5は、八つの期間に関する解析の結果を示す。表5の推定値に無関係の資料も含まれているが、表4の推定値と同じ全般的傾向を示す。三つの線量

TABLE 5 BEST FITTING REGRESSION COEFFICIENTS FOR EIGHT INTERVALS

表 5 8 期間における最良の適合を示す回帰係数

Parameter Factor	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
<b>A. L-Q-L Model</b>									
$\alpha \times 10^5$	.248 (.101)	.241 (.105)	.280 (.122)	.192 (.105)	.359 (.141)	.233 (.096)	.040 (.178)	<.001 (.284)	
$b_1 \times 10^7$ Gamma	0.000 (.134)	0.000 (.968)	1.117 (1.283)	.442 (1.742)	1.027 (1.742)	0.000 (4.952)	0.000 (2.258)	0.000 (2.258)	
$b_2 \times 10^9$ (Gamma) <sup>2</sup>	.895 (.486)	.184 (.293)	.099 (.390)	.008 (.266)	0.000 (.640)	0.000 (.669)	0.000 (.410)	0.000 (2.147)	
$c \times 10^7$ Neutron	10.969 (5.119)	9.402 (3.797)	5.882 (4.132)	4.275 (4.705)	2.826 (3.442)	4.375 (20.451)	3.297 (7.383)	3.509 (10.088)	
$d_1 \times 10^7$ Age ATB	-	-	-	-	-	-	2.223 (1.031)	4.111 (1.630)	
Log likelihood	-400.76	-261.75	-299.90	-178.49	-248.44	-140.71	-241.70	-203.66	-2048.40
<b>B. L-L Model</b>									
$\alpha \times 10^5$	.229 (.094)	.227 (.097)	.272 (.116)	.191 (.098)	.359 (1.32)	.316 (.129)	.017 (.179)	.020 (.281)	
$b_1 \times 10^7$ Gamma	2.408 (.759)	.408 (.493)	1.402 (.699)	.480 (.559)	1.027 (.616)	<.001 (4.627)	<.001 (1.428)	<.001 (2.193)	
$c \times 10^7$ Neutron	7.776 (4.532)	9.530 (3.714)	5.500 (3.903)	4.177 (3.504)	2.826 (3.155)	3.848 (17.129)	2.212 (5.265)	3.8533 (5.558)	
$d_1 \times 10^7$ Age ATB	-	-	-	-	-	-	2.656 (1.128)	3.800 (1.557)	
Log likelihood	-402.99	-262.25	-299.94	-178.49	-248.44	-141.04	-214.89	-303.76	-2051.79
<b>C. Q-L Model</b>									
$\alpha \times 10^5$	.248 (.100)	.241 (.097)	.316 (.125)	.208 (.099)	.395 (.135)	.233 (.095)	.040 (.175)	<.001 (.284)	
$b_2 \times 10^9$ (Gamma) <sup>2</sup>	.895 (.314)	.154 (.182)	.492 (.222)	.089 (.112)	.320 (.207)	0.000 (.661)	0.000 (.264)	0.000 (2.147)	
$c \times 10^7$ Neutron	10.969 (4.032)	9.402 (3.455)	7.805 (3.600)	5.561 (2.788)	4.234 (3.006)	4.375 (6.890)	3.297 (3.571)	3.509 (8.887)	
$d_1 \times 10^7$ Age ATB	-	-	-	-	-	-	2.203 (1.031)	4.111 (1.529)	
Log likelihood	-400.76	-261.75	-300.33	-178.55	-248.94	-140.71	-214.70	-303.66	-2049.40

See footnote Table 3. 表 3 の脚注を参照。

the estimates in Table 4. It is interesting that the four interval versions of the three dose-response models show good fits when tested against their eight interval analogs (all have  $13 < \chi^2 < 17$  with 13 df), which implies that for this data set, four intervals contain most of the important temporal dose-response information.

Figures 1-4 depict, for 1, 4, and 8 intervals, the dose-response estimates for the L-L and Q-L models and suggest exponential-like relationships in time for the gamma dose and gamma dose-squared terms and a linear relationship in time for the neutron term. Mathematically, these figures suggest

$$\lambda(t | Z) = \begin{cases} \alpha(t) + b_{10}e^{-b_{11}tG} + (c_Q + c_1 t)N + d_1(t) \text{ Age ATB} & \text{L-L model} \\ \alpha(t) + b_{20}e^{-b_{21}tG^2} + (c_Q + c_1 t)N + d_1(t) \text{ Age ATB} & \text{Q-L model} \end{cases} \quad [2]$$

We emphasize that other functional forms in time are possible.

Because our central aim was to analyze the time dependency of the dose response and since the background rates,  $\alpha(t)$  and  $d_1(t)$ , would affect this response in only a minor way, for simplicity we let both  $\alpha(t)$  and  $d_1(t)$  be constant over the entire study period. From a statistical viewpoint, some analyses (not shown) revealed that the parameter space for  $\alpha(t)$  and  $d_1(t)$  is nearly orthogonal to the parameter space for the dose coefficients. Therefore, ignoring the time dependency in the background rates should not affect the risk estimates in any significant way.

For both models of equation [2], the estimates of  $c_1$  were not significantly different from zero ( $p > .15$  in both cases). Thus, the best fitting models of this type (Table 6) have exponential decreases in time for gamma and (gamma)<sup>2</sup> but no time effects for neutrons. As can be seen in Figures 1-4, these estimated dose-response curves provide good fits ( $.10 < p < .25$  for L-L and  $p > .25$  for Q-L).

The neutron RBEs for the models in Table 6 depend upon time and are given by

$$\text{RBE}(t) = \begin{cases} 3.3 e^{-.0045t} & \text{L-L model} \\ 29.4 e^{-.0037t} N^{-1/2} & \text{Q-L model} \end{cases}$$

反応モデルの四つの期間が、その八つの期間のアナログ (いずれも自由度13に対して  $13 < \chi^2 < 17$  の値を示す) に対して検定を行った場合に十分な適合を示すことは興味深い、これは、このデータの場合、四つの期間が重要な経時的線量反応資料のほとんどを含んでいることを示唆する。

図1~4は、1、4及び8の各期間のL-L及びQ-Lモデルの線量反応推定値を示し、ガンマ線の項及びガンマ線量二乗の項については経時的指数関数的関係を、また中性子の項については経時的線形関係を示唆する。数学的には、これらの数字は次のことを示唆する。

このほかの経時的な関数形式も可能であることを強調したい。

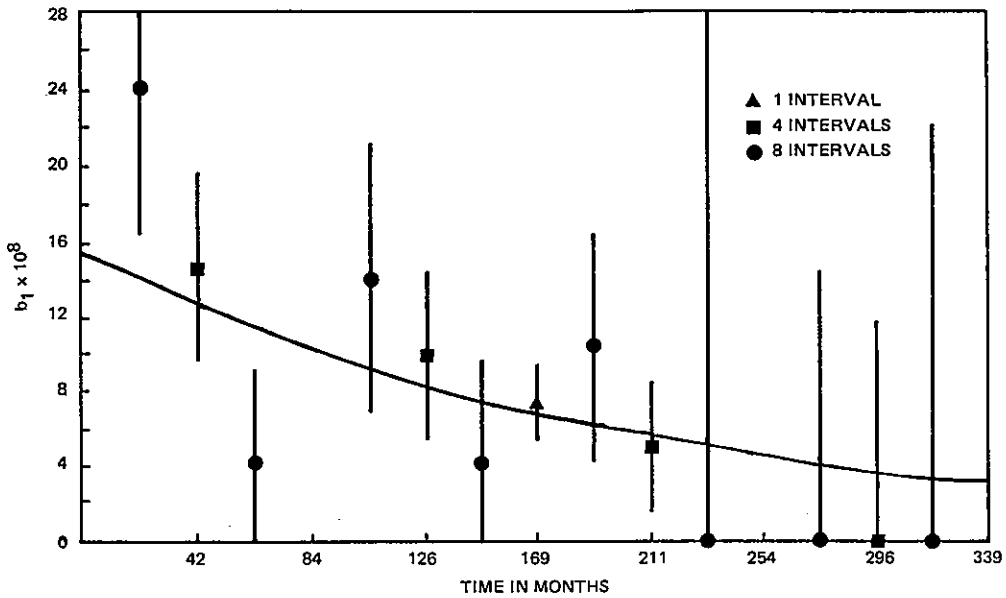
今回の主要目的は線量反応の時間依存性を解析することであり、またバックグラウンド発生率における  $\alpha(t)$  及び  $d_1(t)$  は、ごくわずかしこの反応に影響を与えないので、単純化するため、 $\alpha(t)$  及び  $d_1(t)$  の双方を全調査期間を通じて一定とした。統計学的観点から一部の解析(示していない)では、 $\alpha(t)$  及び  $d_1(t)$  のパラメーター空間は、線量係数のパラメーター空間に対してほとんど直角に交わることが明らかになった。したがって、バックグラウンドの発生率における時間依存性を無視することは、リスク推定値にいかなる形においても有意な影響を及ぼすことにはならないはずである。

方程式[2]のいずれのモデルにおいても  $c_1$  の推定値は0と有意に異ならなかった(いずれの場合にも  $p > .15$ )。したがって、この型のモデルで最良の適合性を有するもの(表6)は、ガンマ及び(ガンマ)<sup>2</sup> について経時的に指数関数的な減少を示し、中性子については時間的影響を示さない。図1~4にみられるように、これらの推定線量反応曲線は良い適合性を示している(L-Lについては  $.10 < p < .25$ 、またQ-Lについては  $p > .25$ )。

表6のモデルにおける中性子RBEは時間に依存し、次のようになる。

FIGURE 1 REGRESSION ESTIMATES OF  $b_1$  FOR L-L MODEL

図1 L-Lモデルにおける $b_1$ の回帰推定値

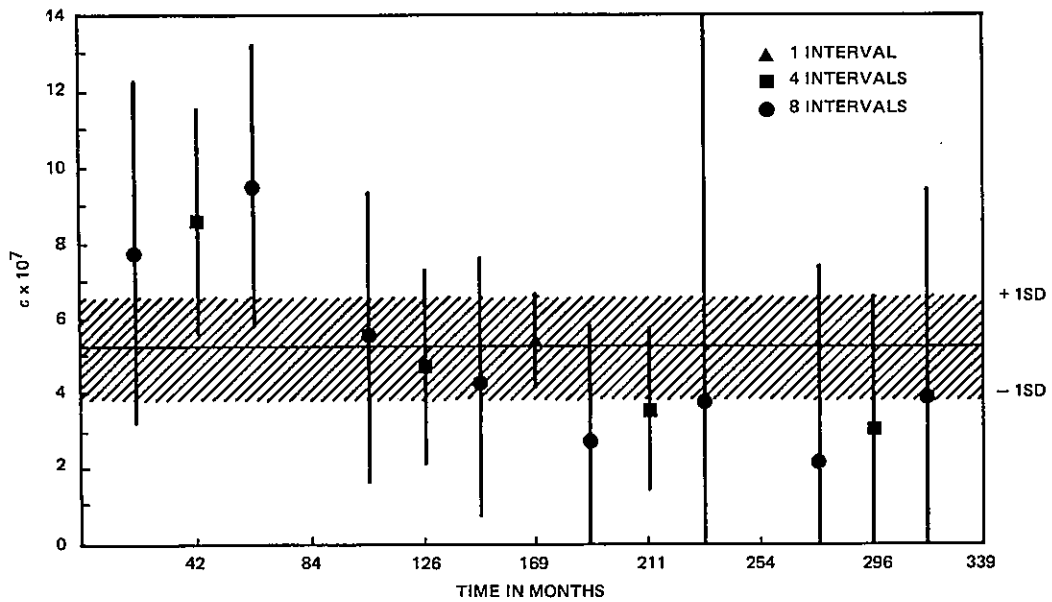


BEST FITTING CURVE:  $b_1 = (15.51 \times 10^{-8})e^{-.0045t}$

最良の適合を示す曲線:

FIGURE 2 REGRESSION ESTIMATES OF  $c$  FOR L-L MODEL

図2 L-Lモデルにおける $c$ の回帰推定値



BEST FITTING CURVE:  $c = 5.13 \times 10^{-7}$  ( $1SD = 1.33 \times 10^{-7}$ )

最良の適合を示す曲線:

FIGURE 3 REGRESSION ESTIMATES OF  $b_2$  FOR Q-L MODEL

図3 Q-Lモデルにおける $b_2$ の回帰推定値

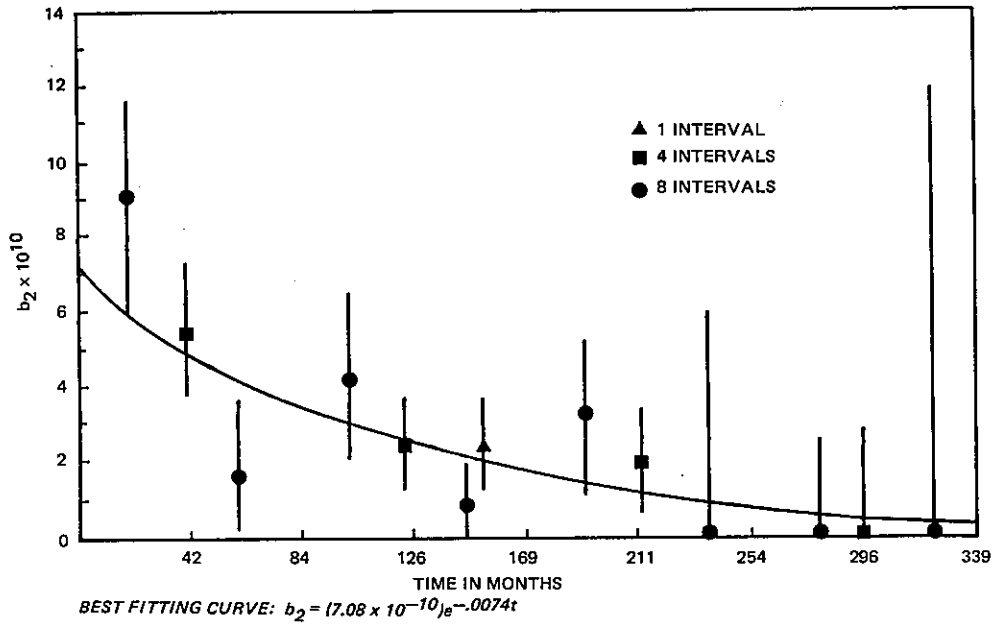
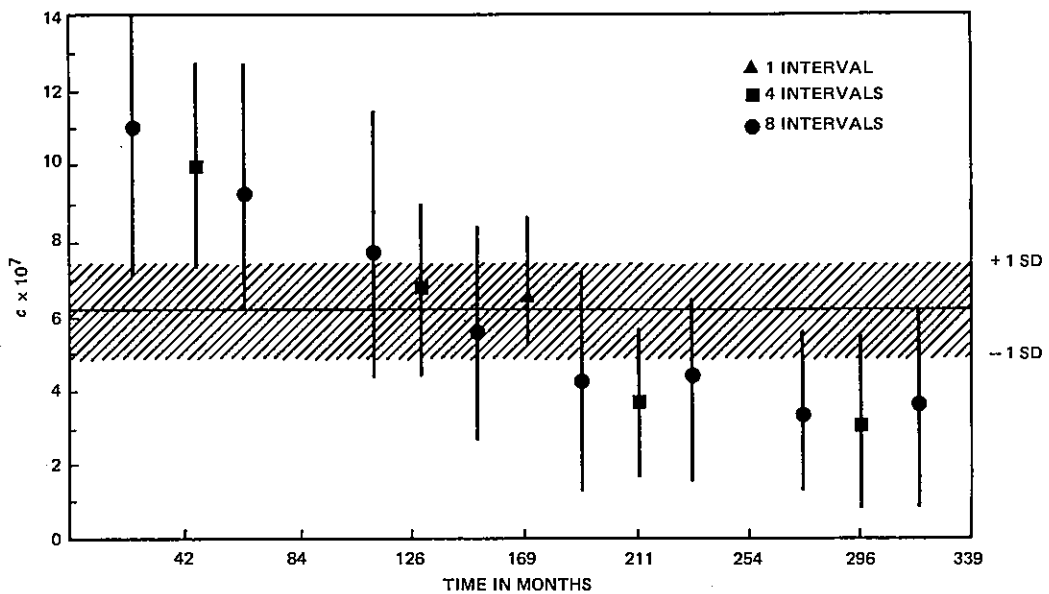


FIGURE 4 REGRESSION ESTIMATES OF  $c$  FOR Q-L MODEL

図4 Q-Lモデルにおける $c$ の回帰推定値



最良の適合を示す曲線:

TABLE 6 BEST FITTING TIME-DEPENDENT MODELS

表 6 最良の適合を示す時間依存モデル

	L-L(1)	Q-L(2)
$\alpha \times 10^5$	.143 (.066)	.152 (.067)
$b_{10} \times 10^7$	1.551 (.351)	-
$b_{11} \times 10^3$	4.491 (2.196)	-
$b_{20} \times 10^{10}$	-	7.075 (2.127)
$b_{21} \times 10^3$	-	7.448 (2.493)
$c_0 \times 10^7$	5.128 (1.331)	6.103 (1.165)
$d_1 \times 10^7$	.847 (.276)	.872 (.278)
Adequacy of fit	.10 < p < .25	p > .25

Standard deviation in parentheses. 括弧内は標準偏差

(1) The model is  $\lambda(t|z) = \alpha + b_{10} \exp(-b_{11} t) G + c_0 N + d_1 \text{Age ATB}$   
 モデルは 指数

(2) The model is  $\lambda(t|z) = \alpha + b_{20} \exp(-b_{21} t) G^2 + c_0 N + d_1 \text{Age ATB}$   
 モデルは 指数

As a function of time, the relative increases in the RBEs for both models are initially small with the RBEs doubling at about 12 years and tripling at about 20 years. The RBEs at 31 December 1978 are about four times their values at 1 October 1950.

One important consequence of using a time-dependent model is that the neutron RBE can be time dependent. Because some of the standard deviations in Tables 4 and 5 are quite large, the possibility of a relationship of a time-dependent dose response with a time-independent RBE was examined using linear decreases in time for the dose effects. Specifically, the models used were

両モデルの RBE の相対的増加は、時間を関数とした場合は最初小さく、12年で倍となり、約20年で3倍となる。1978年12月31日の RBE は、1950年10月1日の値の約4倍である。

時間依存モデルを使用した一つの重要な結果として、中性子 RBE を時間依存とすることができることがある。表 4 及び 5 における一部の標準偏差はかなり大きいので、線量の影響に関する経時的な線形減少を用いて、時間依存線量反応と時間非依存 RBE との間に関係の存在する可能性について調べた。具体的には、使用したモデルは下記のとおりである。

$$\lambda(t|z) = \begin{cases} \alpha(t) + B_{10}(1+B_{11}t)G + C_0(1+C_1t)N + d_1(t) \text{ Age ATB} & \text{L-L model} \\ \alpha(t) + B_{20}(1+B_{21}t)G^2 + C_0(1+C_1t)N + d_1(t) \text{ Age ATB} & \text{Q-L model} \end{cases} \quad [3]$$

The coefficients of the gamma and neutron terms in [3] are given in capital letters so as to distinguish them from the coefficients in [2], which are expressed in lower case letters. As Figures 1-4 indicate, the decrease in time of the neutron effects appears more linear in shape than exponential, whereas the exponential time

[3]のガンマ項と中性子項の係数は大文字で示し、小文字で示す[2]の係数と区別できるようにしてある。図1～4が示すように中性子の影響の経時的減少は、指数関数よりも形の上で線形に近いが、ガンマ及び(ガンマ)<sup>2</sup>の項に及ぼす指数関数的な



TABLE 7 LOG LIKELIHOODS AND SIGNIFICANCE PROBABILITIES FOR ADEQUACY OF FIT OF DIFFERENT TIME-DEPENDENT MODELS

表7 異なる時間依存性モデルの適合度の対数尤度及び有意性確率

		No. of Parameters	L-L	Q-L
A)	Time-Independent Dose Response Time-Independent RBE	4	-2079.08 <sup>(1)</sup> p < .001 <sup>(2)</sup>	-2076.40 <sup>(1)</sup> p < .001 <sup>(2)</sup>
B)	Time-Dependent Dose Response Time-Independent RBE	5	-2072.18 p = .002 <sup>(3)</sup>	-2068.91 p = .002 <sup>(3)</sup>
C)	Time-Dependent Dose Response <sup>(4)</sup> Time-Dependent RBE	6	-2068.03 .05 < p < .10	-2064.91 .05 < p < .10

(1) Table 3; (2) Relative to Model B; (3) Relative to Model C; (4) Model allows linear time dependencies for both gamma kerma & neutron kerma.

(1)表3; (2)モデルBに対して; (3)モデルCに対して; (4)モデルは、ガンマ kerma、中性子 kerma のいずれについても線形時間依存性を入れた。

effects on the gamma and (gamma)<sup>2</sup> terms can be adequately approximated with linear functions. Therefore, for assessing the adequacy of a time-dependent dose response with a time-independent RBE, the time effects were taken to be linear. It should be noted that  $c_0$  and  $c_1$  in [2] equal  $C_0$  and  $C_0 \cdot C_1$  in [3], respectively, and that a time-independent RBE is more naturally expressed in terms of the mathematical formulation of [3] than that of [2]. In [3], when  $B_{11}$  or  $B_{21}$  equals  $C_1$  the RBE is time independent, but when these coefficients are not equal, the RBE is time dependent. As with the models in [2], the background rates,  $\alpha(t)$  and  $d_1(t)$ , in [3] were taken as constant over the entire study period.

The results are given in Tables 7 and 8. For both L-L and Q-L models, the time-dependent models with time-independent RBEs significantly improved the fits of the time-independent models ( $p < .001$  for both models). In addition, the fits of these time-dependent models were further significantly improved by models which allowed time-dependent RBEs ( $p = .002$  for both models). As seen in Table 8, with the time-dependent RBE models the effects of gamma kerma decrease much more rapidly in time than do the effects of neutron kerma. In fact, the effects of gamma kerma vanish at 236 months for the L-L model and at 226 months for the Q-L model. As Table 4C and D demonstrate, in interval 4 the effects of gamma kerma are virtually negligible but the effects of neutrons are still significant. Because the time-independent RBE models must compensate for this important difference, they

時間の影響は、線形関数によって適当に概算できる。したがって、時間非依存 RBE を用いた時間依存線量反応の妥当性を評価するため、時間的影響を線形とみなした。[2]の  $c_0$  及び  $c_1$  は、それぞれ [3]の  $C_0$  及び  $C_0 \cdot C_1$  に等しく、また時間非依存 RBE は、[2]よりも [3]の数学的公式による方が一層自然に表されることに注目すべきである。[3]において  $B_{11}$ 又は  $B_{21}$ が  $C_1$ に等しい場合は、RBE は時間非依存であるが、これらの係数が等しくない場合は、RBE は時間依存である。[2]のモデルと同様、[3]のバックグラウンドの発生率  $\alpha(t)$  及び  $d_1(t)$  は、全調査期間を通じて一定なものとして扱った。

結果は表7及び8に示した。L-L 及び Q-L モデルのいずれにおいても、時間非依存 RBE を用いた時間依存モデルは、時間非依存モデルの適合性を有意に改善した(いずれのモデルにおいても  $p < .001$ )。加えて、これらの時間依存モデルの適合は、時間依存 RBE を入れたモデルによって、更に有意に改善された(いずれのモデルにおいても  $p = .002$ )。表8にみられるように、時間依存 RBE モデルによってガンマ kerma の影響は、中性子 kerma の影響よりも経時的にはるかに急速に減少する。事実、ガンマ kerma の影響は L-L モデルでは 236か月、Q-L モデルでは 226か月で消失する。表4C 及び D が示すように、第4期間においてはガンマ kerma の影響は事実上無視できるほどであるが、中性子の影響は依然として有意である。時間非依存 RBE モデルは、この重要な差について補正する必要があるので、時間

TABLE 8 BEST FITTING REGRESSION COEFFICIENTS FOR MODELS WITH LINEAR TIME DEPENDENCIES

表8 線形時間依存性を示すモデルにおいて最良の適合を示す回帰係数

Parameter	Factor	Time-dependent RBE		Time-independent RBE	
		L-L(2)	Q-L(3)	L-L(4)	Q-L(5)
$\alpha \times 10^5$		.132 (.067) <sup>(1)</sup>	.152 (.065)	.138 (.065)	.152 (.068)
$B_{10} \times 10^7$	Gamma	1.762 (.480)	—	1.146 (.520)	—
$B_{11} \times 10^3$	Gamma $\times$ T	-4.248 (1.377)	—	-2.300 (.533)	—
$B_{20} \times 10^{10}$	(Gamma)	—	6.541 (1.105)	—	4.479 (1.659)
$B_{21} \times 10^3$	(Gamma) <sup>2</sup> $\times$ T	—	-4.431 (.951)	—	-2.678 (.633)
$C_0 \times 10^7$	Neutron	7.331 (2.610)	8.576 (2.098)	7.647 (1.083)	10.465 (2.064)
$C_1 \times 10^3$	Neutron $\times$ T	-1.241 (1.735)	-1.853 (1.435)	-2.300 (.533)	-2.678 (.633)
$d_1 \times 10^7$	Age ATB	.816 (.286)	.858 (.276)	.842 (.271)	.899 (.284)
Log likelihood		-2068.03	-2064.91	-2072.18	-2068.91

(1) Standard deviation in parentheses. 括弧内は標準偏差

(2) The model is  $\lambda(t|z) = \alpha + B_{10}(1 + B_{11}t)G + C_0(1 + C_1t)N + d_1$  Age ATB.  $(1 + B_{11}t)$  is set to zero when  $(1 + B_{11}t)$  is negative.モデルは、 $\lambda(t|z) = \alpha + B_{10}(1 + B_{11}t)G + C_0(1 + C_1t)N + d_1$  Age ATB.  $(1 + B_{11}t)$  が負である場合は、それを0とする。(3) The model is  $\lambda(t|z) = \alpha + B_{20}(1 + B_{21}t)G^2 + C_0(1 + C_1t)N + d_1$  Age ATB.  $(1 + B_{21}t)$  is set to zero when  $(1 + B_{21}t)$  is negative.モデルは、 $\lambda(t|z) = \alpha + B_{20}(1 + B_{21}t)G^2 + C_0(1 + C_1t)N + d_1$  Age ATB.  $(1 + B_{21}t)$  が負である場合は、それを0とする。(4) Time-dependent RBE model with  $B_{11}$  set equal to  $C_1$ . $B_{11}$  が  $C_1$  と等しい場合の時間依存 RBE モデル(5) Time-dependent RBE model with  $B_{21}$  set equal to  $C_1$ . $B_{21}$  が  $C_1$  と等しい場合の時間依存 RBE モデル

have poor fits relative to the time-dependent RBE models ( $p=.002$  for both models). Even though these findings are highly suggestive, they are based on linear time dependencies and, thus, they do not rule out the possibility of a time-independent RBE model with curvilinear time decreases for the gamma and neutron effects.

It is interesting to note that the time-dependent RBE models of Table 8 have the effects of gamma kerma vanishing around the beginning of 1970. For the Q-L model, the effects of gamma kerma disappear in the latter half of 1969, while for the L-L model the effects of gamma kerma vanish in the first half of 1970. These findings are in total agreement with previous reports<sup>7-11</sup> of the excess risk in Nagasaki, and they indicate the importance of the Nagasaki data in determining the gamma dose response.

依存 RBE モデルに比べて適合が十分でない (いずれのモデルについても  $p=.002$ ). これらの所見は極めて示唆的であるけれども、線形時間依存性に基づくものであるから、時間非依存 RBE モデルがガンマ及び中性子の影響に関して曲線の時間減少を示す可能性は除外できない。

表8の時間依存 RBE モデルにおけるガンマ kerma の影響が、1970年初期ごろに消失し始めたことは興味深い。Q-L モデルでは、ガンマ kerma の影響は1969年後半に消失するが、L-L モデルでは1970年前半に消失する。これらの所見は、長崎の過剰リスクに関する以前の報告<sup>7-11</sup>と全的に一致し、ガンマ線量反応の決定における長崎資料の重要性を示している。

## DISCUSSION

We have presented a temporal analysis of leukemia mortality in A-bomb survivors using the T65DR estimates. Our analysis is predicated upon the belief that the effects of neutron and gamma irradiation change in an unknown manner in time and is intended to investigate the systematic nature of these temporal changes.

A decrease over time in the rate of radiation-induced leukemia in A-bomb survivors has been previously described for both leukemia incidence<sup>7-9</sup> and leukemia mortality.<sup>10,11</sup> As might be expected, the reported temporal changes for incidence and mortality rates are very similar, and to paraphrase Ichimaru et al<sup>9</sup> are:

1. The excess risk to individuals with at least 100 rad (T65DR) total kerma exposure has been steadily decreasing since the early 1950s.
2. In Nagasaki the decline in excess risk has been swift and disappeared around 1970.
3. In Hiroshima the decline in excess risk has been slower than in Nagasaki and was still present in December 1978.
4. For Hiroshima survivors with 100+ rad exposure and age ATB less than 20 years, the excess risk has virtually disappeared, though for Hiroshima survivors with 100+ rad exposure and age ATB greater than 30, the excess risk is still present.

When these types of chronological changes are incorporated into dose-response models, the resulting models become time dependent. Because some temporal changes in the leukemia rates (incidence and mortality) are pronounced, the present study on the significance of including time in a dose-response analysis of leukemia was undertaken.

Our temporal analysis of the leukemia mortality rate has shown that L-Q-L, L-L, and Q-L models which do not include time effects provide very poor fits to the data ( $p < .001$  for all three models) when compared with their time-dependent analogs. However, the regression estimates for the best fitting time-independent, or constant risk, L-L and Q-L models closely agreed with the time-averaged coefficients of the best fitting time-dependent L-L and Q-L models

## 考 察

本報では、T65DR 推定値を用いて、原爆被爆者の白血病死亡率に関する時間的解析を行った。本解析は、中性子及びガンマ線被曝の影響は時間とともに不明の経緯によって変化するという考えに基づくものであり、これらの経時的変化の系統的な性質を調べることを目的とした。

原爆被爆者における放射線誘発白血病の発生率<sup>7-9</sup>及び死亡率<sup>10,11</sup>のいずれについても、経時的に減少することは以前から報告されている。期待されるように、これらの報告にある発生率及び死亡率の経時的変化は酷似しており、下記に示す市丸ら<sup>9</sup>の所見を言い替えるならば、

1. 少なくとも100 rad (T65DR) の総 kerma に被曝している者に認められた過剰リスクは、1950年以来徐々に減少している。
2. 長崎では過剰リスクは急速に下降し、1970年ごろには消失した。
3. 広島では過剰リスクは長崎よりも緩やかに下降しているが、1978年12月現在まだ存続している。
4. 広島の被爆者で被曝線量100 rad 以上、原爆時年齢20歳未満の者では、過剰リスクは事実上消失しているが、被曝線量100 rad 以上で原爆時年齢30歳以上の者では、過剰リスクは今なお存続している。

これらの経時的変化が線量反応モデルに含まれるときは、その結果得られるモデルは時間依存性となる。白血病危険率（発生率及び死亡率）における幾つかの経時的変化は顕著なものであるので、白血病の線量反応解析に時間を含めることの有意性を今回研究した。

白血病死亡率の時間的解析では、時間の影響を含まない L-Q-L, L-L 及び Q-L モデルは、時間依存アナログに比べて、資料に対する適合をほとんど示さない（三つのモデルのいずれにおいても  $p < .001$ ）ことが分かった。しかし、最もよく適合する時間非依存性、すなわち定数リスクの L-L 及び Q-L モデルに関する回帰推定値は、最良に適合する時間依存 L-L 及び Q-L モデルの時間平均係数と緊密に一致する（表3）。しかし、時間非依存解析結果とそれに

(Table 3). Nevertheless, there was some disagreement between a time-independent analysis and the corresponding time-dependent analysis. With a time-independent analysis, the best fitting L-L model provided an inadequate description of the data ( $p=.01$ ), whereas that of the best fitting Q-L model was sufficient ( $p > .50$ ). In contrast, the best time-dependent L-L model had a satisfactory fit to the data ( $.10 < p < .25$ ), though the best fitting time-dependent Q-L model had a better one ( $p > .25$ ). This apparent contradiction is spurious, because these time-independent L-L and Q-L models were evaluated relative to the best time-independent L-Q-L model and this latter model was shown to be inadequate ( $p < .001$ ). Because of the uncertainties surrounding the T65DR estimates,<sup>4,14</sup> perhaps the main consequence of this finding should be a warning to consider temporal effects in future analyses of leukemia data.

The other principal finding of our temporal analysis is of a time-dependent neutron RBE. A direct consequence of utilizing a time-dependent dose-response model is that unless the temporal changes in the neutron and gamma terms in the model are identical, the RBE becomes time dependent, in addition to being model dependent. Because the effects of gamma kerma on leukemia mortality decrease more rapidly in time than do the effects of neutrons, models with parallel linear time decreases in the effects of gamma dose and neutrons provided poor fits ( $p=.002$  for both L-L and Q-L models) relative to models in which the effects were not required to be parallel. Even though the values of our regression estimates are suspect because the T65DR estimates were used, the biological evidence supports a time-dependent neutron RBE. For many cell systems, it is known that neutrons cause substantially more extensive cellular damage than does low linear energy transfer (LET) radiation.<sup>5,18</sup> Also, for these systems the rate of cellular repair is much faster for low-LET-induced damage than for neutron-induced damage, if the latter repair occurs at all.<sup>18</sup> Furthermore, Bates et al,<sup>19</sup> Curtis et al,<sup>20</sup> and Curtis<sup>21</sup> have shown in animal experiments the equivalent of a time-dependent neutron RBE. The demonstration of a time-dependent RBE raises the fundamental question of whether the current notion of RBE is realistic, because the RBE can in fact depend upon both dose and time.

対応する時間依存解析結果との間には若干の不一致がみられた。ある時間非依存解析結果の場合、適合性が最良であるL-Lモデルではデータの記述は不十分であったが( $p=.01$ )、適合性の最良なQ-Lモデルでは十分であった( $p > .50$ )。これに対して、最良の時間依存L-Lモデルはデータに対して満足な適合( $.10 < p < .25$ )を示したが、最良の適合を示す時間依存性Q-Lモデルにはそれ以上の適合がみられた( $p > .25$ )。この一見相反する状態は、擬似的なものである。というのはこれらの時間非依存L-L及びQ-Lモデルは、最良の時間非依存L-Q-Lモデルに対して評価されたものであるのに、この後者のモデルが不十分である( $p < .001$ )ことが認められたからである。T65DR推定値をめぐる不安定性<sup>4,14</sup>のゆえに、この所見の最も重要な結果は、将来白血病データの解析に当たって、時間的影響を考えるべきであるという警告であるかもしれない。

今回の解析によるその他の主要所見は、時間依存中性子RBEに関するものである。時間依存線量反応モデルを用いるとその直接の結果として、このモデルの中性子及びガンマの項における時間的変化が同じでないかぎり、RBEは、モデル依存であることに加えて時間依存になる。白血病死亡率に及ぼすガンマkermaの影響は、中性子のそれよりも経時的に減少が速いので、ガンマ線量及び中性子の影響が平行した線形時間減少を示すモデルでは、影響が平行である必要のないモデルに対して適合は不良であった(L-L及びQ-Lモデルのいずれについても $p=.002$ )。T65DR推定値を用いたために、今回の回帰推定値にたとえ疑いが抱かれたとしても、生物学的所見は時間依存中性子RBEを支持する。多くの細胞系では、中性子が低線量の線エネルギー付与(LET)放射線<sup>5,18</sup>の場合よりも、本質的に広範囲の細胞傷害をもたらすことが知られている。またこれらの系統では、中性子線誘発性傷害の修復<sup>18</sup>が起これるとすれば、細胞修復率は、中性子線誘発性傷害よりも低線量LET誘発性傷害の方がはるかに速い。更に、Batesら<sup>19</sup>、Curtisら<sup>20</sup>及びCurtis<sup>21</sup>は動物実験において時間依存中性子RBEに相当するものを示した。時間依存RBEの存在を示したということは、現在のRBEに対する考えが現実的なものかどうかという基本的な問題を提起する。というのは、現実的であるとすれば、RBEは線量及び時間の双方に依存しうることになるからである。

Since it appears that the T65DR estimates will be revised in the near future,<sup>14</sup> this seems to be an appropriate time for developing new data analysis techniques for the LSS. The end results of these methodological developments will allow early application of these newer techniques to the revised dosimetry, and will also provide a better understanding of analytic procedures previously used at ABCC/RERF. Since it has been shown that the T65DR dose response of the leukemia mortality rate is time dependent, future dose-response analyses of leukemia should consider the effects of time. Along these lines, using a very crude approximation to the LLNL doses of Loewe and Mendelsohn<sup>4</sup> with the Marcum correction,<sup>13,14</sup> we found in a preliminary analysis using total dose (not shown) that a time-dependent quadratic response, which may be exponential in shape, was necessary. In addition, it appeared that a time-dependent linear term was also needed. Furthermore, we considered the first interval of Table 4 in detail and found that the hazard for all types of leukemia decomposed into hazards for chronic granulocytic leukemia (CGL) and for all other types of leukemia except CGL. Interestingly, the dose effect on CGL was linear, whereas for the other types of leukemia it was quadratic. Since the LLNL doses<sup>4</sup> contain some neutrons, this finding is not inconsistent with previous reports<sup>5,22</sup> that CGL is primarily induced by neutrons. Thus, it appeared that our two principal findings — the leukemia mortality rate follows a time-dependent dose response and the time variability of excess risk differs for gamma kerma and neutron kerma — would continue to hold for the LLNL dosimetry. It must be emphasized that these preliminary findings are based upon a crude dose approximation and are presented with the intention of providing a starting point for future analyses of leukemia using revised dose estimates.

In closing we would like to emphasize that the analysis of disjoint time intervals is a standard life table technique.<sup>23</sup> In fact, the same idea has been used in the last four LSS reports. What is novel in our approach, especially in radiation biology, is the synthesis (steps 4 and 5) of the interval information into a single coherent result. It is this synthesis combined with the generality of the interval approach that makes our method so useful.

T65DR 推定値は近い将来改訂されると思われるので,<sup>14</sup> 寿命調査集団に関する新しいデータ解析法を開発するのに適当な時期であると思われる。こういう方法の開発の最終結果によって、これらの新しい技法を改訂線量測定へいち早くに適用することができ、また、以前に ABCC 一放影研で用いられた解析方法をもっとよく理解することもできるようになるであろう。白血病死亡率の T65DR 線量反応は時間依存性であることが認められているので、将来の白血病線量反応解析を行う際には、時間の影響を考慮する必要がある。これに関連して、Marcum の訂正<sup>13,14</sup>を加えた Loewe 及び Mendelsohn<sup>4</sup> の LLNL 線量に対する極めて大まかな近似値を用い、総線量(ここでは示さない)を利用した予備解析で、指数関数的な形であるかもしれない時間依存二次関数的反応が必要であることを認めた。その上、時間依存線形項も必要であるように思われた。更に、表4の第1期間について詳細に検討したところ、すべての種類の白血病リスクは慢性骨髄性白血病(CGL)によるリスクと、その他の白血病によるリスクとに分類されることを認めた。面白いことには、CGLに及ぼす線量影響は線形であったが、その他の種類の白血病については二次関数的であった。LLNL 線量<sup>4</sup>は若干の中性子を含むので、この所見は CGL が主として中性子によって誘発されたとする以前の報告<sup>5,22</sup>とは矛盾するものではない。したがって、白血病死亡率は時間依存線量反応をとり、また過剰リスクの時間可変性が、ガンマ kerma と中性子 kerma とで異なるという二つの主要所見は、LLNL 線量の場合でも引き続き適用できると考えられた。これらの予備的所見は大まかな線量近似値に基づくものであり、改訂線量推定値による将来の白血病解析の出発点となるというつもりで紹介したものであることを強調しなければならない。

終わりに当たり、分離された各期間の解析は標準生命表技法<sup>23</sup>によるものであることを強調したい。事実、最近の四つの寿命調査報告書では同じ考えが用いられている。今回のアプローチ、特に放射線生物学の分野での新しい試みとしては、各期間の資料を一つの一貫した結果にまとめた(第4及び第5段階)ことである。本技法が極めて有用であるのは、この統合と期間アプローチのもつ普遍性とを結合させたことによるものである。

## REFERENCES

## 参考文献

1. ISHIMARU T, OTAKE M, ICHIMARU M: Dose-response relationship of neutrons and  $\gamma$  rays to leukemia incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki by type of leukemia, 1950-71. *Radiat Res* 77:377-94, 1979 (RERF TR 14-77)
2. ISHIMARU T, OTAKE M, ICHIMARU M, MIKAMI M: Dose-response relationship of leukemia incidence among atomic bomb survivors and their controls by absorbed marrow dose and two types of leukemia, Hiroshima and Nagasaki, October 1950-December 1978. RERF TR 10-81
3. FUJITA S, SHIMIZU Y, MASAKI K, YOSHIMOTO Y, KATO H: RBE of neutrons in cancer mortality among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-78. RERF TR 9-80.
4. LOEWE WF, MENDELSON E: Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys* 41:663-6, 1981
5. Division of Medical Sciences, Assembly of Life Sciences, National Research Council, National Academy of Sciences: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR Report 3, 1980
6. ROSSI HH, MAYS CW: Leukemia risk from neutrons. *Health Phys* 34:353-60, 1978
7. BIZZOZERO OJ, Jr, JOHNSON KG, CIOCCO A: Distribution, incidence, and appearance time of radiation-related leukemia, Hiroshima-Nagasaki, 1946-64. *N Engl J Med* 274:1059-102, 1966 (ABCC TR 17-65)
8. ICHIMARU M, ISHIMARU T, BELSKY JL: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1951-71; radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res* 19:262-82, 1978 (RERF TR 10-76)
9. ICHIMARU M, ISHIMARU T, MIKAMI M, YAMADA Y, OHKITA T: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors and controls in a fixed cohort, Hiroshima and Nagasaki, October 1950-December 1978. RERF TR 13-81
10. 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)
11. KATO H, SCHULL WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors 7. Mortality, 1950-78: Part 1. Cancer Mortality. *Radiat Res* 90:395-432, 1982 (RERF TR 12-80)
12. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JD: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-9, 1966
13. MARCUM J: House attenuation factors for radiation at Hiroshima and Nagasaki. Preliminary report prepared for Defense Nuclear Agency, 1981
14. MARSHALL E: Japanese A-bomb data will be revised. *Science* 214:31-2, 1981
15. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 3. Description of the sample and mortality, 1950-60. *Radiat Res* 25:25-52, 1965 (ABCC TR 15-63)
16. BRODSKY JB, GROER PG: A Taylor series approach to survival analysis. RERF TR 25-81
17. KENDALL M, STUART A: The advanced theory of statistics, 4th Edition. New York, MacMillan, 1977

18. FABRIKANT JI: Radiobiology. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972
19. TATES AD, BROERSE JJ, NEUTEBOOM I, DE VOGEL N: Differential persistence of chromosomal damage induced in resting rat-liver cells by x-rays and 4.2-Mev neutrons. *Mutat Res* 92:275-90, 1982
20. CURTIS HJ, TILLEY J, GROWLEY C: The elimination of chromosome aberrations in liver cells by cell division. *Radiat Res* 22:730-4, 1964
21. CURTIS HJ: Biological mechanisms of delayed radiation damage in mammals. In *Current Topics in Radiation Research*, Vol III, ed by Ebert M and Howard A. New York, Wiley, 1967
22. MOLE RH: Ionizing radiation as a carcinogen. Practical questions and academic pursuits. *Br J Radiol* 48: 157-69, 1975
23. CHIANG CL: *Introduction to Stochastic Processes in biostatistics*. New York, Wiley, 1968