

**SOME EFFECTS OF RANDOM DOSE MEASUREMENT ERRORS ON ANALYSIS  
OF ATOMIC BOMB SURVIVOR DATA**

線量測定の変率的誤差が原爆被爆者の資料解析に及ぼす影響

ETHEL S. GILBERT, 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 published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

Radiat Res 98:591-605, 1984

#### RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

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

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は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。

SOME EFFECTS OF RANDOM DOSE MEASUREMENT ERRORS ON ANALYSIS  
OF ATOMIC BOMB SURVIVOR DATA

線量測定の高率的誤差が原爆被爆者の資料解析に及ぼす影響

ETHEL S. GILBERT, Ph.D.

*Department of Epidemiology & Statistics*  
疫学統計部

SUMMARY

The effects of random dose measurement errors on analyses of atomic bomb survivor data are described and quantified for several procedures. It is found that the ways in which measurement error is most likely to mislead are through downward bias in the estimated regression coefficients and through distortion of the shape of the dose-response curve.

The magnitude of the bias with simple linear regression is evaluated for several dose treatments including the use of grouped and ungrouped data, analyses with and without truncation at 600 rad, and analyses which exclude doses exceeding 200 rad. Limited calculations have also been made for maximum likelihood estimation based on Poisson regression. The power for testing the hypothesis of no effect is also evaluated for the above procedures. The calculations are based on a model in which the error distributions are assumed to be lognormal with standard deviations that are 0%, 30%, and 50% of the true dose values. Results are limited to a dose-response function which is linear on total dose.

It is found that the commonly applied practice of substituting 600 rad for doses exceeding this value definitely reduces bias in the presence of

要約

線量測定の高率的誤差が原爆被爆者の資料解析に及ぼす影響を幾つかの方法について記述・定量した。測定誤差が最も誤謬を導きやすいのは、推定回帰係数における下方への偏りと、線量反応曲線の形状のゆがみによる場合であることが判明した。

区分けした資料を用いた場合と区分けしない資料を用いた場合、線量を600radで打ち切って解析した場合と打ち切りを行わずに解析した場合、200rad以上の線量を除外して解析した場合など、幾つかの線量処理を行った場合の単純線形回帰における偏りの程度を評価した。ポアソン回帰に基づく最尤推定も限られた範囲ではあるが行った。上記の方法に関して影響が無であるとする仮説の検出力も評価した。誤差分布が対数正規であって、その標準偏差が真の線量値の0%、30%、50%であると仮定したモデルに基づいて計算を行った。結果は総線量に関して線形となる線量反応関数に限定した。

600radを超える線量を600radで置き換えるという一般に用いられている方法は、誤差が存在する場合

error. Restricting the analysis to doses less than 200 rad reduces bias even more but at the price of considerable loss of power. Both the bias and the power for analyses based on grouped data are very close to the respective bias and power with ungrouped data.

## INTRODUCTION

It is recognized that the estimated radiation doses for atomic bomb survivors which have been used in analyses at ABCC-RERF are subject to considerable measurement error.<sup>1,2</sup> Aside from recently identified problems regarding appropriate air dose curves<sup>3,4</sup> and attenuation factors,<sup>5</sup> estimated doses are subject to a variety of random error sources. This is due to the fact that the basic information needed to calculate dose, such as distance from the hypocenter and shielding configuration, has been obtained through interview several years after the event. Thus despite arduous efforts to obtain reliable information, the basic data needed to calculate dose cannot be considered completely accurate. Such uncertainty cannot be resolved by consideration of the physical construction of the bombs and attenuation of gamma and neutron radiation through air and various materials providing shielding.

Jablon<sup>2</sup> has described the dose estimation process and has evaluated probable errors from various sources. Although he discusses T65 doses,<sup>1</sup> much of this can be applied to other dosimetrics that have recently been proposed. Jablon also considered the impact of measurement error on the shape of the observed dose-response curve. It is the aim of this paper to extend this work by considering other ways that dose measurement error can affect various analytical procedures. Random rather than systematic error is emphasized; that is, assessing the impact of incorrect air dose curves, etc., is not the aim of this paper.

It is the goal of much of the research at RERF to make inferences about dose-response relationships based on observed doses which are estimates of the true doses. Although most investigators are probably well aware of the presence of dose measurement errors, efforts to take this error into account have been limited for the most part to the commonly applied practice of substituting 600 rad for doses exceeding this value. Also, one reason for conducting analyses

の偏りを明らかに減少させることが分かった。200 rad 未満の線量に限って解析を行うと偏りは更に減少するが、その反面検出力がかなり低下する。区分けした資料に基づく解析の偏りと検出力はその両方とも、区分けしない資料に基づく解析における偏りと検出力に極めて近い。

## 緒言

ABCC・放影研の解析で用いられてきた原爆被爆者の推定被曝放射線量にはかなりの測定誤差が含まれているということが認められている。<sup>1,2</sup> 適切な空気線量曲線<sup>3,4</sup> 及び減弱因子<sup>5</sup> に関して最近確認された問題とは別に、推定線量が種々の確率的誤差源に影響されている。これは、爆心地からの距離及び遮蔽状況などの、線量計算に必要な基本的資料が被爆後数年を経て行われた面接によって得られたという事実による。このように、信頼できる資料を得るためのたゆまぬ努力にもかかわらず、線量計算に必要な基礎的資料は完全に正確であるとは言えない。このような不確定性は、爆弾の物理的構造、並びに、空気及び遮蔽となる種々の物質を通過するときのガンマ線及び中性子線の減弱について考察するのみでは解明されない。

Jablon<sup>2</sup> は線量推定過程について述べ、種々の原因によると思われる確率誤差を評価した。彼は1965年暫定推定線量<sup>1</sup> に関して検討しているが、この多くは、現在提案されている線量評価にも適用できる。Jablon はまた、観察された線量反応曲線の形状への測定誤差の影響についても考察した。線量測定誤差が種々の解析方法に影響を与え得る他の可能性を検討することにより、Jablon の研究を延長するのがこの報告書の目的である。系統的誤差よりも確率的誤差に重点を置く。すなわち、不正確な空気線量曲線、その他の影響の評価は本報告書の目的ではない。

観察線量、すなわち真の線量の推定値に基づく線量反応関係について推論することが放影研における研究の主な目標である。ほとんどの研究者は恐らく線量測定誤差の存在を十分認識しているであろうが、この誤差を考慮に入れる努力は、多くの場合、600 rad を超える線量を600 rad で置き換えるという一般に用いられている方法に限定されてきた。また、区分

on grouped data has been an assumption on the part of some investigators that grouped data analyses will be less subject to distortion from measurement error. Prentice<sup>6</sup> has developed optimal procedures for the proportional hazards model when the covariates are subject to measurement error, but such procedures require specification of the error distributions and have not yet been widely applied.

It is the aim of the current paper to determine in what ways and to what extent various treatments of the estimated doses are likely to be misleading in the presence of error. A model to describe the error structure is developed in this paper and various ways in which error can affect analyses are discussed first in general terms, and then, certain practices such as the substitution of 600 rad for large doses and grouping observations are evaluated. Unfortunately, since the exact nature of the error structure is unknown, it is not possible to give more than rough indications regarding the likely effects of measurement error. It is hoped, however, that this paper will allow the reader to recognize those areas in which the presence of error could alter results (as well as those which are not much affected) and thus permit more informed interpretation of results of various analyses of RERF data.

## METHODS

**Error Model and Notation.** In order to evaluate the impact of error in anything but the most general terms, a model specifying the nature and magnitude of the error is required. Let us first introduce the following notation. Let  $i$  index individuals in a particular study, let  $d_i$  denote the true radiation dose for individual  $i$ , and  $z_i$  denote its estimated value. For most applications in this paper, dose will refer to total kerma dose. The distribution of the  $z_i$  given  $d_i$ , that is the error distributions, will be denoted by  $g_i(z_i|d_i)$ . It is assumed that the estimated doses  $z_i|d_i$  for different individuals are independent of one another. That is, this model does not allow for groups of individuals subject to identical or correlated errors.

The distributions  $g_i(z_i|d_i)$  have been taken to be lognormal distributions. This was the choice of Jablon<sup>2</sup> and is at least partially justified by the fact that the log of the air dose is very nearly a linear function of distance over the range of

けした資料を用いて解析を行う理由の一つは、若干の研究者が、区分けした資料を用いて解析を行えば、測定誤差によるゆがみは少ないであろうと推測したということである。Prentice<sup>6</sup>は、共変量が測定誤差を含んでいる場合の比例ハザードモデルのための最適な方法を開発したが、この方法は誤差分布についての特定の設定を必要とし、広く用いられるまでには至っていない。

誤差がある場合、種々の推定線量処理が、どのように、また、どの程度誤謬を導きやすいのかを考察するのが本報の目的である。初めに、誤差の構造を示すモデルを開発し、ついで、誤差が解析に影響を与える種々の与え方をまず一般的に検討し、次に、高線量の600radによる置き換えや区分けによる観察といったような幾つかの処理法について評価した。残念ながら、誤差の構造の正確な特質が不明であるので、測定誤差の及ぼしそうな影響に関しては概略的指標以上のものを示すことはできなかった。しかしながら、本報により、読者が誤差の存在によって結果が変化する領域(及び余り変化しない領域)についての認識を深められ、また、本報が放射線資料の種々の解析結果の更に精通した解釈に資することを期待する。

## 方法

**誤差モデル及び表記法.** 最も一般的な意味において誤差の影響を評価するためには、誤差の性質と程度を明示するモデルが必要である。まず、次のような表記法を規定する。 $i$ を特定の調査における対象者、 $d_i$ を対象者 $i$ の真の放射線量、 $z_i$ をその推定値を示すものとする。本報では多くの場合、線量は総kerma線量を示すものとする。特定の $d_i$ が与えられたとき、 $z_i$ の分布すなわち誤差分布を、 $g_i(z_i|d_i)$ とする。異なる対象者における推定線量 $z_i|d_i$ は互いに独立していると仮定する。すなわち、このモデルでは、対象者の集団が、同一の誤差又は相関関係のある誤差を有することはない。

分布 $g_i(z_i|d_i)$ としては対数正規分布が用いられてきた。これはJablon<sup>2</sup>の選択であり、空気線量の対数が、対象範囲の距離に対してほぼ線形関数となる事実により少くとも部分的には根拠付けられる。

interest. From this it follows that if the errors in location of survivors with respect to distance from the hypocenter follow distributions which are approximately normal, the errors in air dose will follow distributions which are approximately lognormal. For shielded survivors, the additional assumption that the logarithms of the estimated individual transmission factors also follow normal distributions is required. We will assume then that the normal distribution of  $\log z_i$  conditional on  $d_i$  has mean  $\log d_i$  and variance  $\sigma^2$ . It will then follow that the estimated dose  $z_i$  will have a standard deviation which is approximately  $\sigma d_i$ ; that is, the standard deviation of  $z_i$  is proportional to the true dose and  $\sigma$  is the proportionality constant or the standard error stated as a percentage of the true dose. If we define  $\omega = \exp(\sigma^2/2)$ , then the mean and variance of  $z_i$  conditional on  $d_i$  are given by  $\omega d_i$  and  $\omega^2(\omega^2 - 1)d_i^2$ , respectively. More generally the  $k$ -th noncentral moment is given by  $\omega^{k^2} d_i^k$ . These results follow directly from properties of the lognormal distribution.<sup>7</sup> Note that under this model a true dose of zero is assumed to have no measurement error.

Complete specification of the error structure, or joint distribution of the  $d$  and  $z$  over the population, also requires specification of the distribution of true doses  $d$  (the subscripts  $i$  will be omitted when it is the population distribution of  $d$  and/or  $z$  that is of interest). Jablon<sup>2</sup> estimated this distribution by assuming that the Hiroshima and Nagasaki populations (immediately preceding the bomb) were uniformly distributed over specified areas and further assuming that these populations were subject to mortality approximated by a logistic function of distance from the hypocenter. In this paper, observed estimated doses for survivors in the Life Span Study (LSS) extended sample, corrected for whatever bias has been assumed in the error distributions are used to provide a plausible true dose distribution. The LSS extended population<sup>8</sup> consists of 60,482 survivors in Hiroshima and 19,374 survivors in Nagasaki. If  $z_1 \dots z_n$  designate the estimated doses for subjects in this population, the true dose distribution is assumed to be given by the empirical distribution of  $d_i = z_i/\omega$  ( $i=1, \dots, N$ ) where  $\omega$  is the assumed value of the parameter of the lognormal error distribution. Note that the  $k$ -th noncentral moment of the estimated doses, arising from this true dose distribution, will be

これによると、爆心地からの距離に関連した被爆者の位置の誤差がほぼ正規分布を示すならば、空気線量の誤差はほぼ対数正規の分布を示すことになる。一方遮蔽された被爆者の場合、推定個人透過係数の対数も正規分布を示すという別の仮定が必要である。このとき、 $d_i$  で条件付けされた対数  $z_i$  の正規分布は平均、 $\log d_i$  及び分散  $\sigma^2$  をもつと仮定する。故に、推定線量  $z_i$  は近似的に  $\omega d_i$  の標準偏差をもつことになる。すなわち、 $z_i$  の標準偏差は真の線量に比例し、 $\sigma$  はその比例定数又は真の線量との比率における標準誤差である。 $\omega = \exp(\sigma^2/2)$  と定義すると、 $d_i$  で条件付けされた  $z_i$  の平均及び分散はそれぞれ  $\omega d_i$  及び  $\omega^2(\omega^2 - 1)d_i^2$  と表される。更に一般的に言えば、 $k$  次の非心積率は  $\omega^{k^2} d_i^k$  で表される。これらの結果は、対数正規分布の性質から直接導かれたものである。<sup>7</sup> このモデルでは、真の線量 0 は測定誤差をもたないと仮定している点に留意しなければならない。

誤差構造あるいは調査対象集団に対する  $d$  及び  $z$  の同時分布の完全な指定は、真の線量  $d$  の分布の指定を必要とする(下付き文字  $i$  は、それが対象となる  $d$  若しくは  $z$  の集団分布である場合、省略する)。Jablon<sup>2</sup> は、(被爆直前の)広島及び長崎の対象者が特定地域に均等に分布していたと仮定し、また更に、この対象者は、爆心地からの距離のロジスティック関数によって近似される死亡率をもつと仮定して、上記の分布を推定した。本報では、誤差分布で仮定したどのような偏りも訂正した寿命調査(LSS)拡大集団中の被爆者に対する観察推定線量を、適切な真の線量分布を得るのに用いた。寿命調査拡大集団<sup>8</sup> は、広島で60,482名の被爆者、長崎で19,374名の被爆者からなる。 $z_1 \dots z_n$  がこの調査集団における対象者の推定線量を示すとするとき、真の線量分布は、 $d_i = z_i/\omega$  ( $i=1, \dots, N$ ) の経験分布によって示されるものとする。このとき、 $\omega$  は対数正規誤差分布のパラメーターの仮の値である。この真の線量分布から得られる推定

$\frac{\omega^{k^2}}{N} \sum_{i=1}^N d_i^k = \frac{\omega^{k^2-k}}{N} \sum_{i=1}^N z_i^k$  which, unfortunately, is larger than the observed k-th moment by a factor of  $\omega^{k^2-k}$ . That is, the higher order moments of this estimated true dose distribution are too large. As a way of partially correcting for this problem, estimated doses  $z_i$  exceeding 1,000 rad have been excluded in specifying the true dose distribution (for a few results,  $z_i$  between 600 and 1,000 rad have also been excluded).

It remains to specify which dose estimates are to be used for the  $z_i$ . At the time of this report, several aspects of the dose estimation process are being reassessed. There is now considerable evidence that the T65 dose estimates may need to be modified,<sup>3,4</sup> particularly neutron dose in Hiroshima. In addition, there are indications that the Japanese house transmission factors calculated for the T65 gamma dose may be too large by a factor of about 1.6.<sup>5</sup> It is uncertain how transmission factors for those in other shielding situations may be altered. Thus there is now no single dosimetry deemed best, but rather several are being considered. For this paper, air doses given by Kerr<sup>4</sup> have been used, and T65 transmission factors have been applied with the correction suggested by Marcum<sup>5\*</sup> for survivors in Japanese type houses. Only total dose has been considered.

In this paper, estimated doses are used only as a means of estimating a true dose distribution, a process which is highly speculative at best. It seems unlikely that the conclusions of this paper would be greatly altered by a different choice of dosimetry.

The distribution of dose as well as the mean and variance are given in Table 1 for both Hiroshima and Nagasaki. As was the practice in the most recent LSS analysis,<sup>9</sup> doses have been rounded to the nearest whole number. Thus the zero category, where dose estimates are assumed to be error free, includes all doses estimated to be less than 0.5 rad.

線量の k 次の非心積率は  $\frac{\omega^{k^2}}{N} \sum_{i=1}^N d_i^k = \frac{\omega^{k^2-k}}{N} \sum_{i=1}^N z_i^k$  であることに注意する。この値は、残念ながら、 $\omega^{k^2-k}$  分ほど観察された k 次の積率より大きい。すなわち、この推定された真の線量分布の高次の積率は大き過ぎるのである。この問題を部分的に訂正する方法として、真の線量分布を指定する際、1,000rad 以上の推定線量  $z_i$  を除外した(結果によっては、600rad から1,000rad までの  $z_i$  も除外した)。

いずれの線量推定値を  $z_i$  に用いるのかを更に指定しなければならない。本報の作成と同時期に、線量推定過程の幾つかの点について再評価が行われている。現在、1965年暫定推定線量の修正、<sup>3,4</sup> 特に、広島の中性子線の修正の必要性を示すかなり多くの証拠がある。これに加えて、1965年暫定推定ガンマ線量で計算した日本式家屋の透過係数が約1.6倍大き過ぎるという示唆もある。<sup>5</sup> その他の遮蔽状況における透過係数がどのように変えられるかは確かではない。このように、現在、最適であると考えられる唯一の線量測定方法はないが、幾つかの方法が検討されている。本報の場合、Kerr<sup>4</sup> による空気線量を用い、1965年暫定推定透過係数を、日本式家屋内にいた被爆者のために Marcum<sup>5\*</sup> が示唆した訂正を行って適用した。総線量についてのみ検討した。

本報では、推定線量は、真の線量分布を推定する手段としてのみ—これは推論の域を出ない方法であるが—用いられる。本報の結論が、別の線量測定法を選択することで大きく変化することはないと思われる。

広島・長崎の線量分布並びに平均と分散を表1に示した。最も新しい寿命調査の解析方法<sup>9</sup> と同じように、線量は四捨五入した。線量推定値に誤差がないと考えられる線量0群は、0.5rad 未満と推定された全線量を含む。

\*Marcum suggests that the average gamma transmission factor for those in a Japanese type house should be modified from 0.90 to 0.55 in Hiroshima and 0.81 to 0.50 in Nagasaki. Thus the correction consists of dividing the gamma transmission factors by 0.90/0.55 (1.64) in Hiroshima and by 0.81/0.50 (1.62) in Nagasaki.

Marcum は、日本式家屋内にいた被爆者の平均的ガンマ透過係数を、広島では0.90から0.55に、長崎では0.81から0.50に修正すべきであると示唆している。したがって、この訂正により、ガンマ透過係数を、広島における0.90/0.55 (1.64) 及び長崎における0.81/0.50 (1.62) で割ることになる。

TABLE 1 DISTRIBUTION OF PERSON-YEARS BY TOTAL DOSE FOR THE LIFE SPAN STUDY COHORT IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

表1 広島・長崎の寿命調査対象集団に対する総線量別の人年分布

Total kerma dose (rad)*	Hiroshima	Nagasaki
0	482136	116855
1-9	491937	202612
10-49	373086	85998
50-99	70604	31220
100-199	35883	31273
200-299	12134	8540
300-399	3787	2319
400-599	2414	1464
600-999**	910	1102
Total	1472890	481381
Mean	17.48 rad	28.08 rad
Standard Deviation	48.78 rad	72.62 rad

\*Dose was calculated using air dose curves developed by Pace and Scott, Oak Ridge National Laboratory and described by Kerr<sup>4</sup>. T65D transmission factors have been used with the correction suggested by Marcum<sup>5</sup> for those survivors in Japanese type houses.

線量は、米國 Oak Ridge 研究所の Pace と Scott によって算出され、Kerr<sup>4</sup> によって報告された空気線量曲線を用いて算出した。日本式家屋内にいた被爆者については、Marcum<sup>5</sup> によって示唆された訂正を行った1965年暫定推定線量透過係数を用いた。

\*\*Dose exceeding 1,000 rad excluded (31 cases in Hiroshima and 35 in Nagasaki).

1,000rad 以上の線量は除外した(広島31例, 長崎35例)。

## RESULTS

### General Impact of Error on Statistical Procedures.

Cochran<sup>10</sup> has discussed several aspects of measurement error including the impact of error in a simple linear regression situation. Some of his results may be extended to regression of mortality or incidence data on dose as is encountered in LSS. The effects of measurement error include 1) distortion of the shape of the dose-response curve, 2) bias in the estimated regression coefficients, 3) increased variance and other higher order moments of estimated parameters and test statistics, and 4) decreased power of various statistical tests. These effects are discussed below. Then, later, the effect of error on several specific procedures is evaluated.

One of the first points noted by Cochran<sup>10</sup> (originally attributed to Lindley<sup>11</sup>) is that a linear dose-response relationship based on the true doses does not ensure that the dose-response relation based on the estimated doses will be linear. As noted, one of the subjects discussed by Jablon<sup>2</sup> was the impact of measurement error on the shape of the dose-response curve. He did this by determining a probable distribution of true doses based on a given estimated dose, and

## 結果

統計学的方法に対する誤差の一般的影響。Cochran<sup>10</sup> は、単純線形回帰における誤差の影響など測定誤差の幾つかの側面について検討した。彼の結果の幾つかは、寿命調査で得られた線量に関連する死亡率データ又は発生率データの回帰にも適用されると思われる。測定誤差の影響には、1) 線量反応曲線の形状のゆがみ、2) 推定回帰係数における偏り、3) 推定パラメーター及び検定統計量の分散及び高次積率の増加、4) 種々の統計学的検出力の低下などがある。これらの影響について下記に述べる。その次に、幾つかの特定の方法に対する誤差の影響を評価する。

Cochran<sup>10</sup> によって最初に指摘された点のうちの一つ(元来は Lindley<sup>11</sup> によって指摘されたもの)は、真の線量に基づく線形線量反応関係によって、推定線量に基づく線量反応関係が線形であることは保証されないということである。既に述べたように、Jablon<sup>2</sup> によって検討された課題の一つは、線量反応曲線の形状に対する測定誤差の影響であった。Jablon は、一定の推定線量に基づく真の線量の妥当な分布を決定し、次に、推定線量の関数としてこの真の線量



then determining the mean value of these true doses as a function of the estimated dose. The function was not linear but rather exhibited downward curvature.

Similar calculations for grouped doses were made based on the model described earlier and the results are shown in Table 2. For each dose category  $j$ , the average estimated dose ( $s_j$ ), the expected values of the true doses that could have resulted in the estimated doses in category  $j$ ,  $E(d|j)$ , and the square roots of the expected values of the square of the true doses,  $[E(d^2|j)]^{1/2}$ , are presented under the assumption that the relative standard deviations ( $\sigma$ ) of the estimated doses are 30% and 50%, respectively. In estimating the true dose distribution, doses exceeding 1,000 rad were omitted and for the results (in parentheses) doses between 600 and 1,000 rad were also omitted. Details regarding these calculations are given in the Appendix.

の平均値を決定した。この関数は線形でなく、やや下方向の曲線となった。

区分けした線量に対して同様の計算を、前述のモデルに基づいて行い、表2にその結果を示した。推定線量の相対的標準偏差( $\sigma$ )がそれぞれ30%及び50%であるという仮定のもとに、それぞれの線量区分  $j$  に対して、平均推定線量( $s_j$ )、線量区分  $j$  における推定線量となると思われる真の線量の期待値  $E(d|j)$ 、及び真の線量の二乗の期待値の平方根  $[E(d^2|j)]^{1/2}$  を示した。真の線量分布を推定するに当たって、1,000 rad 以上の線量は省略し、括弧内の結果については、600rad から1,000rad までの線量も省略した。これらの計算についての詳細は付録に示した。

TABLE 2 MEAN ESTIMATED DOSE,  $s_j$ , MEAN TRUE DOSE,  $E(d|j)$ , AND ROOT MEAN TRUE DOSE SQUARED,  $[E(d^2|j)]^{1/2}$ , BY DOSE CATEGORY AND CITY, FOR  $\sigma=30\%$  AND  $50\%$

表2  $\sigma=30\%$  及び  $50\%$  のときの線量区分及び都市別平均推定線量  $s_j$ 、真の平均線量  $E(d|j)$  及び真の平均線量の二乗の平方根  $[E(d^2|j)]^{1/2}$

Total dose in rad (j)	$\sigma=30\%$			$\sigma=50\%$		
	$s_j$	$E(d j)$	$[E(d^2 j)]^{1/2}$	$s_j$	$E(d j)$	$[E(d^2 j)]^{1/2}$
<b>Hiroshima</b>						
0 (1)	0	0	0	0	0	0
1-9 (2)	3.3	3.5	4.6	3.3	3.9	5.6
10-49 (3)	22.1	22.1	25.1	22.2	22.1	26.6
50-99 (4)	69.3	67.1	71.4	69.2	63.0	72.1
100-199 (5)	138.1	131.6	140.0	137.9	118.5	133.5
200-299 (6)	241.5	219.8	229.2	241.7	187.6 (185)	206.5 (202)
300-399 (7)	342.5	294.9 (292)*	307.8 (303)	343.2	242.9 (234)	266.2 (252)
400-599 (8)	477.5	399.7 (372)	418.8 (384)	479.3	308.3 (281)	337.3 (299)
600+ (9)	786.8	591.0 (454)	612.1 (460)	851.9	438.1 (346)	471.4 (360)
<b>Nagasaki</b>						
0 (1)	0	0	0	0	0	0
1-9 (2)	3.6	3.7	4.7	3.4	3.7	5.0
10-49 (3)	22.2	22.5	26.8	22.5	24.3	31.7
50-99 (4)	72.5	77.2	81.8	71.5	78.4	87.3
100-199 (5)	139.6	135.2	142.1	139.7	126.2	138.1 (137)
200-299 (6)	240.1	209.9	219.0	241.4	181.9 (178)	200.6 (193)
300-399 (7)	342.0	290.7 (285)	306.5 (297)	342.9	238.3 (223)	266.3 (241)
400-599 (8)	480.6	423.4 (374)	446.6 (387)	479.6	319.0 (272)	355.6 (292)
600+ (9)	801.4	623.3 (462)	640.2 (469)	856.9	476.9 (346)	509.9 (362)

\*Numbers in parentheses are based on a true dose distribution in which doses between 600 and 1,000+rad are excluded.

括弧内の数値は、600rad から1,000rad 以上までの線量を除外したときの真の線量分布に基づいたもの。

The relationship between  $s_j$  and  $E(d|j)$  is not linear, and large doses are overestimated by a considerable amount (in this respect results are similar to those of Jablon). However, these results are quite sensitive to assumptions made about the true dose distribution as is evidenced by the difference resulting from excluding doses between 600 rad and 1,000 rad in formulating the true dose distribution. Thus it is difficult to quantify the departure from linearity precisely. Since the relationship of  $s_j$  and  $[E(d^2|j)]^{1/2}$  is also nonlinear, a quadratic response will also be distorted.

If the true dose-response curve is believed to be linear, one would generally proceed by fitting a linear function to the estimated doses. Thus it is useful to evaluate the best linear fit to the estimated doses under the assumption that regression on the true doses is linear. Cochran<sup>10</sup> has shown that for simple linear regression, the resulting regression coefficient will be biased downward by a factor which is equal to the ratio of  $Cov(z, d)$  and  $Var(z)$ . This result can be obtained by determining A and B to minimize  $E[d - A - Bz]^2$  where the expectation is taken over the joint distribution of z and d. It is not difficult to show that the required solutions are  $A = E(d) - BE(z)$  and  $B = Cov(z, d) / Var(z)$ .\*

Although this expression, based on simple linear regression, may not be exactly correct for maximum likelihood estimation using more complex models, evaluation of B should still provide us with some idea of the magnitude of the bias involved (Poisson regression is considered later). Under the assumption that  $g_i(z_i|d_i)$  are lognormal distributions with parameter  $\omega$  (as defined earlier), we have  $Cov(zd)** = \omega[E(d^2) - E^2(d)]$  while  $Var(z) = \omega^4 E(d^2) - \omega^2 E^2(d)$  so that  $B = \omega^{-1}[(\omega^2 - 1)E(d^2) / Var(d) + 1]^{-1}$  where all expectations are taken over the population. If the ratio  $E(d^2) / Var(d)$

$s_j$  と  $E(d|j)$  との関係は線形ではなく、高線量は相当過大に推定されている(この点については、結果は Jablon の場合と類似している)。しかし、これらの結果は、真の線量分布を算出する際600rad から1,000 rad までの線量を除外することから生じる差異によって表されているように、真の線量分布についての仮定に非常に大きく影響される。故に、線形からの逸脱を正確に定量することは困難である。 $s_j$  と  $[E(d^2|j)]^{1/2}$  との関係も非線形なので、二次関数反応線もまたゆがんだ形状になる。

真の線量反応曲線が線形であるとすれば、一般的に、線形関数を推定線量に当てはめて解析する。このように、真の線量に対する回帰が線形であるという仮定のもとに、推定線量に対する最良の線形適合を評価することは有益である。Cochran<sup>10</sup> は、単純線形回帰の場合、結果的に得られる回帰係数が、 $Cov(z, d)$  と  $Var(z)$  の比率と等しい係数で下方に偏っていることを示した。この結果は、 $E[d - A - Bz]^2$  を最小化するよう A 及び B を決定することによって得られる。ただし、この期待値は z 及び d の同時分布に基づく期待値である。求める解が  $A = E(d) - BE(z)$  及び  $B = Cov(z, d) / Var(z)$  \*であることを示すことは困難ではない。

単純線形回帰に基づいたこの式は、更に複雑なモデルを用いた最尤推定の場合には完全に正確であるとは言えないが、B の評価は偏りの程度について何らかの情報を与えると思われる(ポアソン回帰については後述する)。 $g_i(z_i|d_i)$  がパラメーター  $\omega$  (既に定義済み)を有する対数正規分布であるという仮定のもとに、 $Cov(zd)** = \omega[E(d^2) - E^2(d)]$  となり、一方、 $Var(z) = \omega^4 E(d^2) - \omega^2 E^2(d)$  であるので、 $B = \omega^{-1}[(\omega^2 - 1)E(d^2) / Var(d) + 1]^{-1}$  となる。このとき、どの期待値も母集団全体に関してとられる。比率  $E(d^2) / Var(d)$  が十分に 1 に近ければ、

\*If the regression includes empirical weights such as person-years, these weights would also be included in the definition of  $Cov(z, d)$  and  $Var(z)$ .

この回帰が人年のような経験的加重値を含む場合、この重みも  $Cov(z, d)$  及び  $Var(z)$  の定義に含める。

\*\*Ideally sex, age at the time of the bomb (ATB), and other factors which are generally controlled for in analysis should be considered in calculating the bias. However, this does not seem necessary since the dose distribution for LSS extended subjects does not vary greatly by age and sex.

理想的には、解析の際、一般的にコントロールされる性、被爆時年齢その他の因子について、偏りを計算する場合に考慮すべきである。しかしながら、寿命調査拡大集団の線量分布は年齢及び性によって大きく変化することはないので、これは不必要であると思われる。

is reasonably close to unity, this expression can be approximated by  $\omega^{-3}$  which can be evaluated without making additional assumptions about the true dose distributions. Recalling that  $\omega = \exp[\sigma^2/2]$ , for  $\sigma=30\%$  the deflation factor B will be about 0.87, while for  $\sigma=50\%$ , this factor will be about 0.69. These values do not however take into account the commonly applied practice of substituting the value 600 rad for doses which exceed this value. This practice is evaluated later.

The deflation factor can also be evaluated for a pure quadratic response on the true doses. In this case it will be  $\text{Cov}(z^2, d^2)/\text{Var}(z^2)$  which can be shown to be approximately  $\omega^{-12}$ . This factor will be about 0.58 for  $\sigma=30\%$  and 0.22 for  $\sigma=50\%$ , being much farther from unity than for a linear response.

Since most estimated parameters and test statistics are functions of the estimated doses  $z_i$ , and since, as noted earlier,  $E(z_i^k | d_i) = \omega^k d_i^k$  (with  $\omega > 1$ ), measurement error can be expected to increase the variance and other higher order moments of these parameters and statistics resulting in less information for detecting effects and discerning the shape of dose-response curves. The extent to which this is true is not easy to evaluate for any but the simplest of procedures (it is especially difficult for procedures requiring iterative calculations). An important point is that because variance estimates (as well as estimates of higher order moments) are generally based on the estimated doses, the extra variance due to measurement error is automatically taken into account in the sense that the size of various tests and the length of confidence intervals are not distorted by underestimation of the variance (or other higher order moments if these are required). It should be emphasized that this comment is based on the assumption that measurement errors for different individuals are independent of one another. Correlated errors and bias are not adequately accounted for in most analyses.

The bias and increased variance noted above means that the presence of measurement error will lead to some reduction in the power of various procedures to detect effects. This loss of power can be quantified for one procedure which is commonly used to test for a relationship of mortality or incidence data with exposure.

この式は  $\omega^{-3}$  で近似できる。この  $\omega^{-3}$  は、真の線量分布について更に仮定を置かなくても評価できる。 $\omega = \exp[\sigma^2/2]$ であることを念頭に置くと、 $\sigma=30\%$ では収縮係数Bは約0.87であり、 $\sigma=50\%$ ではこの係数は約0.69となる。しかしながら、これらの値は、600radを超える線量を600radで置き換えるという広く用いられている方法を考慮に入れていない。この方法に関しては後に評価する。

収縮係数は、真の線量に対する純粋二次反応についても評価できる。この場合係数は  $\text{Cov}(z^2, d^2)/\text{Var}(z^2)$  となり、これは約  $\omega^{-12}$  となる。この係数は  $\sigma=30\%$  のとき約0.58で、 $\sigma=50\%$  のとき0.22である。これは、線形反応の場合よりも1より外れている。

ほとんどの推定パラメーター及び検定統計量が推定線量  $z$  の関数であり、前述のように、 $E(z^k | d_i) = \omega^k d_i^k$  ( $\omega > 1$ ) であるので、測定誤差は、パラメーター及び統計量の分散並びにその他の高次積率を増加させ、その結果、影響を検出し、線量反応曲線の形状を判定するための情報は少なくなると思われる。これが当てはまる場合は、最も単純な方法以外では評価が容易でない(反復計算を必要とする手法の場合は特に困難である)。重要な点は、分散は(高次の積率とともに)、概して推定線量に基づいているので、種々の検定の有意水準及び信頼区間の長さが分散(又は、必要であれば他の高次積率)の過小評価によってゆがむことはないという意味で、測定誤差による余分の分散が自動的に考慮されるということである。この所見は、異なる対象者の測定誤差が互いに独立しているという仮定に基づいているということを確認すべきである。ほとんどの解析では、相互に関連のある誤差と偏りは適切に考慮されていない。

上述した偏り及び分散の増加は、測定誤差の存在が影響検出のための種々の方法の検出力の減少を導くであろうということを意味する。死亡率資料や発生率資料と被曝との関係について検定する際広く用いられてきた一つの方法について、この検出力の損失を定量化できる。Cox 比例ハザードモデルから得ら

This procedure, which can be derived from Cox's proportional hazards model, is described in detail in the Appendix. Here, we note that if the actual doses are replaced with scores for exposure groups, it is very similar to the test for linear trend that has been applied in many analyses of the LSS data.<sup>9,12</sup> As shown in the Appendix the asymptotic relative efficiency (ARE)\* of this procedure using estimated doses subject to measurement error relative to its efficiency if the true doses were known and used is approximately  $\omega^{-2}$  which is 0.91 for  $\sigma=0.30$  and 0.78 for  $\sigma=0.50$ .

**Evaluation of Several Specific Procedures.** The results of the previous section indicate in very general terms some ways in which simply treating estimated doses as error free might affect analyses. Most analyses of the LSS data, however, have included some modification of this procedure. Nearly all analyses have substituted the value 600 rad for estimated doses which exceed this value, and many analyses have grouped observations in various ways. It is the aim here to evaluate the relative merits of several such procedures in the presence of error. These procedures are described briefly below; a detailed description of the methods used to evaluate these procedures is given in the Appendix.

1. Optimal procedure based on ungrouped data. This procedure, in which the  $z_i$  are replaced by  $E(d|z_i)$ , is described in the Appendix. Here, it is used as the standard against which other procedures are compared. That is, ARE values are given relative to this procedure.

2. Optimal procedure based on grouped data. Observations are grouped into the exposure categories 0, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, 200-299, 300-399, and 400+ rad with  $E(d|j)$  substituted for the individual  $E(d|z_i)$ . These dose categories have been used in recent analyses of LSS data.

れるこの方法については、付録にその詳細を述べた。ここで、実際の線量を被爆群の評価値と置き換えた場合、寿命調査資料<sup>9,12</sup>の多くの解析に応用した線形傾向の検定と非常に類似していることに留意する。付録に示したように、真の線量が判明しており、それが用いられた場合の効率に対して測定誤差を含む推定線量を用いたこの方法の漸近相対効率 (ARE)\* は、およそ  $\omega^{-2}$  であり、これは  $\sigma=0.30$  のとき 0.91、 $\sigma=0.50$  のとき 0.78 である。

幾つかの特定の方法の評価。前章の結果は、誤差がないものとして推定線量を単純に処理することで解析に影響を与える幾つかの方法を一般的に示唆した。しかしながら、寿命調査資料のほとんどの解析は、この方法の何らかの修正を含んだものである。ほとんどすべての解析において、600 rad を超える推定線量は 600 rad で置き換えられている。また、多くの解析では、種々の方法で観察を区分けしている。ここでは、誤差がある場合の、これら幾つかの方法の相対的な利点を評価することを目的とする。これらの方法について、下記に簡略に述べた。これらの方法の評価に用いた方法に関する詳細は付録に示した。

1. 区分けしない資料に基づく最適方法。  $z_i$  を  $E(d|z_i)$  で置き換えるこの方法については付録で述べる。ここでは、この方法を、その他の方法と比較するための基準として用いる。すなわち、この方法と比較して、漸近相対効率の値を示す。

2. 区分けした資料に基づく最適方法。個人の  $E(d|z_i)$  の代わりに  $E(d|j)$  を用いて被爆群を 0, 1-9, 10-49, 50-99, 100-199, 200-299, 300-399, 400 rad 以上群と区分けする。これらの線量区分は、寿命調査の最近の解析に用いられている。

\*The interpretation of ARE is as follows. If the ARE of procedure 1 relative to procedure 2 is 91%, then the power using procedure 1 is roughly that which would be obtained using procedure 2 with the sample size reduced by the factor 91%. This interpretation is oversimplified but should be adequate for understanding the results presented here (see Appendix and Kendall & Stuart<sup>13</sup> for additional discussion of ARE).

漸近相対効率の説明は次のとおりである。方法2に対する方法1の漸近相対効率が91%ならば、方法1を用いたときの検出力は、標本の大きさを91%の割合で縮小させた方法2を用いて得られた検出力とほぼ一致する。この説明は簡略化し過ぎているが、ここに示した結果の理解には適切であろう(漸近相対効率の更に詳細な検討については、付録及び Kendall & Stuart<sup>13</sup> を参照されたい)。

3. Procedure based on observed ungrouped data. This procedure, in which individual estimated dose is analyzed and treated as error free, is the procedure considered in the previous section.

4. Procedure based on observed ungrouped data with 600 rad truncation. This procedure is the same as procedure 3 except that the value 600 rad is substituted for doses exceeding this value.

5. Procedure based on observed grouped data. This procedure is like procedure 2 except that  $E(d|j)$  is replaced by the average estimated dose in the category. In calculating the score for the 400+rad group, the 600 rad truncation procedure has been applied as in 4. This method might be thought of as the standard treatment of doses since it has been so extensively used.

6. Procedure based on a comparison of 100+rad and 0 rad. This procedure is similar to procedure 5 but with just two categories.

7. Procedure based on observed doses less than 200 rad. Excluding very large estimated doses is one option that might be considered for mitigating the effects of error. The procedure is also of interest from the standpoint of direct evaluation of effects at low levels.

In Tables 3 and 4 the deflation factors for linear estimates and ARE values relative to the optimal procedure 1 above are presented for the procedures noted using the model described in the Appendix. Values of  $\sigma$  are 0% (no error), 30%, and 50%; doses exceeding 1,000 rad are excluded in defining the true dose distribution. Results are presented separately for Hiroshima and Nagasaki.

The deflation factors for the regression coefficient for an additive linear model are presented in Table 3. Confidence limits will be reduced by approximately the same coefficient. These factors are based on simple linear regression. Since their values may be modified by more complex estimation schemes, they are of interest primarily for comparing various procedures. Deflation factors resulting from maximum likelihood estimation are discussed below.

3. 観察された区分けしない資料に基づく方法。個人別推定線量に誤差がないものとして解析され、処理されるこの方法は、前章で検討した方法である。

4. 600rad で打ち切った観察された区分けしない資料に基づく方法。600rad を超える線量を600 rad で置き換える以外、この方法は3の方法と同じである。

5. 観察された区分けした資料に基づく方法。 $E(d|j)$  を各線量群の平均推定線量と置き換える以外は、この方法は方法2と同じである。400 rad 以上群の評価値を算出する際、600rad で打ち切る方法が4の場合と同様に適用された。この方法は極めて広範に用いられているので、線量の標準的処理法とみなされる。

6. 100rad 以上と0 rad の比較に基づく方法。この方法は二つの区分のみを有する点以外は方法5と同じである。

7. 200rad 以下の観察線量に基づく方法。極めて高い推定線量を除外することは、誤差の影響を軽減するために考えられ得る一つの方法である。この方法は、低レベルにおける影響の直接的評価の観点からも興味深いものである。

表3及び4には上記の各方法について、上記1の最適方法と比較した線形推定値及び漸近相対効率の値の収縮係数を付録に述べたモデルを用いて示した。 $\sigma$ の値は、0% (誤差なし)、30%及び50%である。1,000 rad 以上の線量は、真の線量分布を定める際には除外した。広島・長崎の結果は別々に示した。

相加的線形モデルの回帰係数に対する収縮係数を表3に示した。信頼限界は、ほぼ同じ係数によって縮小される。この係数は、単純線形回帰に基づいている。これらの値は、より複雑な推定方法によっては修正されるかもしれないので、主に種々の方法を比較する際に興味深い。最尤推定による収縮係数について次に検討する。

TABLE 3A DEFLATION FACTORS\* FOR SEVERAL PROCEDURES FOR  $\sigma=0\%$ , 30%, AND 50% BY CITY (SEE TEXT FOR A COMPLETE DESCRIPTION OF THE PROCEDURES)

表3A  $\sigma=0\%$ , 30%, 50%のときの幾つかの方法についての都市別収縮係数\*  
(この方法の詳細については本文参照)

Procedure	Hiroshima			Nagasaki		
	$\sigma=0\%$	$\sigma=30\%$	$\sigma=50\%$	$\sigma=0\%$	$\sigma=30\%$	$\sigma=50\%$
1. Optimal, ungrouped data	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2. Optimal, grouped data	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
3. Observed ungrouped doses	1.000	0.863	0.666	1.000	0.860	0.662
4. Observed ungrouped doses with 600 rad truncation	1.026	0.912	0.753	1.040	0.931	0.771
5. Observed grouped doses	1.022	0.908	0.751	1.034	0.927	0.768
6. Comparison of 100+ rad and 0 rad	1.011	0.918	0.780	1.015	0.929	0.800
7. Observed doses <200 rad						
Ungrouped	1.000	0.962	0.875	1.000	0.988	0.939
Grouped	1.000	0.958	0.878	1.000	0.988	0.945

\*The deflation factor B is defined as the factor by which the regression coefficient will be biased downward. That is,  $E(\hat{\beta})=B\beta$  where  $\hat{\beta}$  and  $\beta$  are the respective estimated and true regression coefficients.

収縮係数Bは、回帰係数が下方に偏る係数として定義される。すなわち、 $\hat{\beta}$ 及び $\beta$ が、それぞれ、推定回帰係数及び真の回帰係数のとき、 $E(\hat{\beta})=B\beta$ である。

TABLE 3B DEFLATION FACTORS\* FOR PROCEDURES 3 AND 4 WITH DOSES EXCEEDING 600 RAD EXCLUDED FROM THE TRUE DOSE DISTRIBUTION

表3B 真の線量分布から600rad以上の線量を除外したときの方法3及び4についての収縮係数\*

Procedure	Hiroshima			Nagasaki		
	$\sigma=0\%$	$\sigma=30\%$	$\sigma=50\%$	$\sigma=0\%$	$\sigma=30\%$	$\sigma=50\%$
3. Observed ungrouped doses	1.000	0.862	0.663	1.000	0.858	0.657
4. Observed ungrouped doses with 600 rad truncation	1.000	0.880	0.718	1.000	0.877	0.771

\*See Table 3A. 表3Aを参照。

TABLE 4 ASYMPTOTIC RELATIVE EFFICIENCY (ARE) FOR SEVERAL PROCEDURES FOR  $\sigma=0\%$ , 30%, AND 50% BY CITY (GIVEN RELATIVE TO THE PROCEDURE 1)

表4  $\sigma=0\%$ , 30%, 50%のときの幾つかの方法に対する都市別の漸近相対効率(方法1に対するもの)

Procedure	Hiroshima			Nagasaki		
	$\sigma=0\%$	$\sigma=30\%$	$\sigma=50\%$	$\sigma=0\%$	$\sigma=30\%$	$\sigma=50\%$
1. Optimal, ungrouped data	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
2. Optimal, grouped data	0.964	0.954	0.955	0.968	0.959	0.956
3. Observed ungrouped doses	1.000	0.989	0.941	1.000	0.985	0.928
4. Observed ungrouped doses with 600 rad truncation	0.992	0.995	0.981	0.989	0.991	0.970
5. Observed grouped doses	0.949	0.952	0.941	0.949	0.955	0.936
6. Comparison of 100+ rad and 0 rad	0.643	0.665	0.683	0.561	0.591	0.624
7. Observed doses <200 rad						
Ungrouped	0.338	0.368	0.400	0.301	0.320	0.370
Grouped	0.307	0.339	0.371	0.291	0.320	0.352

It can be seen that the practice of 600 rad truncation (procedures 4-6) definitely reduces bias in the presence of error. Of course in the unlikely event of no measurement error ( $\sigma=0$ ) this practice results in slight overestimation of the regression coefficient. The degree of reduction or bias resulting from this procedure may, however, be fairly dependent upon the assumptions that are made about the true dose distribution. In Table 3B, results are given in which the assumed true dose distribution was restricted to doses less than 600 rad. In this case, the 600 rad truncation practice still reduces bias but not to the degree indicated in Table 3A in which only doses exceeding 1,000 rad were excluded from the true dose distribution.

Of the procedures considered here, the practice of restricting the analysis to estimated doses less than 200 rad results in the least bias. From Table 2, it is seen that it is the largest doses which are most distorted by error. The 600 rad truncation practice helps to remove some of this distortion while restricting the analysis to lower doses helps even more. It is probably true that such practices will also bring about less distortion in the shape of the dose-response curve.

In Table 4, the ARE values of the procedures noted above for testing the null hypothesis of no effect are presented relative to the optimal procedure. The ARE values for procedures 2-5 are all very close to unity. That is the power of all of these procedures is close to the optimal procedure. Procedure 6, however, does result in some reduction in power; however, this procedure is most commonly used as a simple method for presenting results and is generally supplemented by other more powerful tests. Unfortunately, procedure 7, which serves to remove much of the bias, also results in substantial reduction in power. This finding probably means that estimates resulting from this procedure will have substantially larger standard errors than estimates based on the full data set.

As a supplement to the ARE calculations given in Table 4, power curves for detecting radiation-induced leukemia and stomach cancer were calculated. The power for procedures 1-5 never differed by more than 1% or 2%. However, the power curve for procedure 7 (in which doses exceeding 200 rad were excluded) differed from the power curve for procedure 1 (optimal) by

600rad で打ち切る方法 (方法 4~6) は、誤差のある場合、偏りを確実に縮小することが認められる。もちろん、ほとんど考えられないことではあるが、測定誤差がない ( $\sigma=0$ ) 場合、この方法を用いると、回帰係数を多少過大推定することになる。しかしながら、この方法による偏りの縮小の度合は、真の線量分布に関する仮定にかなり左右される。表3Bには、仮想した真の線量分布を600rad未達の線量に限定した結果を示した。この場合も、600radで打ち切る方法は偏りを縮小するが、1,000rad以上の線量のみを真の線量分布から除外した表3Aに示された度合までには至らない。

ここで検討した方法のうち、200rad未達の推定線量に解析を限定する方法が偏りを最小限にとどめる。表2によると、誤差によって最もゆがめられるのは最高の線量であることが分かる。600radで打ち切る方法はこのゆがみを幾らか除くのに役立つが、更に低い線量に解析を限定すれば更にゆがみが減少する。このような方法によって、線量反応曲線の形状のゆがみが更に少なくなるということは恐らく真実であろう。

影響ゼロの帰無仮説を検定するため、上記に示した方法の漸近相対効率の値を、最適方法と比較して表4に示した。方法2~5の漸近相対効率の値はすべて1に極めて近い。すなわち、これらすべての方法の検定力は、最適方法に近い。しかし、方法6の検定力はやや弱くなる。しかしながら、この方法は、結果を示す単純な方法として極めて広く使用されており、一般的には更に強力な検出力をもつ方法と併用される。残念ながら、偏りの多くを除去するのに有益な方法7も、検出力に相当な低下をきたす。この所見は恐らく、この方法によって得られる推定値が、完全な資料に基づく推定値よりも相当大きな標準誤差をもつことを意味する。

表4の漸近相対効率算出の補足として、放射線誘発性白血病及び胃癌の検出のための検出力曲線を算出した。方法1~5の検出力の差は1%ないし2%を超えることはなかった。しかしながら、方法7(200rad以上の線量は除外した)に対する検出力曲線は、方法1(最適方法)の検出力曲線とは、白血病で最高

a maximum of over 22% for leukemia and a maximum of over 33% for stomach cancer. These maximum differences were fairly independent of city and the value of  $\hat{\sigma}$ .

**Some Additional Results on Bias.** In calculating the deflation factors in Table 3 observations were weighted only by person-years, whereas maximum likelihood estimates are generally based on more complex weighting schemes. For example, if it is assumed that the number of deaths from a particular cause follows a Poisson distribution, the likelihood equations utilize weights which are the inverse of the linear function to be estimated. Since this linear function includes the estimated dose  $z$ , larger doses are given less weight than smaller doses, and thus this procedure can be expected to reduce the bias found in an unweighted scheme. The extent of this reduction will depend on the relative contribution of dose in the linear function which is used for the weight. That is, the reduction will be greatest when the radiation-induced deaths comprise a larger proportion of the total deaths.

In an attempt to evaluate the bias with the use of maximum likelihood estimation (with Poisson weights), linear functions have been fit for leukemia, all cancer except leukemia, and stomach cancer. For these fits, which are based on the observed-expected dose group averages given in Table 2, the independent variable is  $\beta$  times the observed score  $s_j$  while the dependent variable is the number of deaths expected based on the average true doses, given by  $\alpha + \beta E(d|j)$ . The Poisson likelihood function to be maximized for these fits is given by

$$L = \prod e^{-n_j(A + B\beta s_j)} [A + B\beta s_j]^{\alpha + \beta E(d|j)},$$

where  $n_j$  is the number of person-years in dose category  $j$ ,  $\alpha$  is the spontaneous death rate,  $\beta$  is the assumed radiation effect,  $s_j$  and  $E(d|j)$  are as defined in Table 2, and  $A$  and  $B$  are the parameters to be evaluated. Note that the expression  $\alpha + \beta E(d|j)$ , the expected number of deaths, replaces the usual observed number of deaths that would be used in an actual estimation situation. Note also that it is the deflation factor

22%以上、胃癌で33%以上の差を見せた。これらの最大差は、都市及び $\sigma$ 値とはかなり独立したものである。

偏りに関する幾つかの補足的結果。表3の収縮係数を算出する際、観察値は人年によってのみ加重値を与えられたが、最尤推定値は一般に、より複雑な加重方法に基づいている。例えば、ある特定の原因による死亡数がポアソン分布に従うとすれば、尤度方程式は、推定される線形関数の逆数である加重値を用いる。この線形関数は推定線量 $z$ を含むので、高線量は低線量よりも少ない加重値を与えられ、したがって、この方法は、加重値を与えない方法における偏りを縮小させることが期待できる。この縮小の程度は、加重値に用いられる線形関数における線量の相対的寄与に依存する。すなわち、放射線誘発性死亡が全死亡の大部分を占めるとき、この縮小は最大となる。

最尤推定(ポアソン加重値を用いる)を用いて偏りを評価するに当たって、白血病、白血病以外の全癌及び胃癌に線形関数を当てはめた。表2に示した観察・期待線量群平均に基づくこれらの適合の場合、独立変数は観察評価値 $s_j$ の $\beta$ 倍であり、一方、従属変数は平均的な真の線量に基づく期待死亡数であって、 $\alpha + \beta E(d|j)$ で示される。これらの適合で最大化されるポアソン尤度関数は、

で表される。このとき、 $n_j$ は線量区分 $j$ における人年数、 $\alpha$ は自然死亡率、 $\beta$ は仮想的放射線影響、 $s_j$ 及び $E(d|j)$ は表2に定義したとおりで、 $A$ 及び $B$ は評価されるパラメーターをそれぞれ示す。期待死亡数を示す式 $\alpha + \beta E(d|j)$ が、実際の推定で用いられる通常の観察数の代わりに用いられていることに注意する。評価されるのは、 $B\beta$ によって与えら



B which is evaluated rather than the coefficient of  $s_j$  given by  $B\beta$ . The spontaneous rates  $\alpha$  were taken to be the annual death rates for the 0 rad dose group calculated for the period 1 October 1950 to 1 January 1979. For leukemia, these estimates are  $68/10^6$ /year in Hiroshima and  $34/10^6$ /year in Nagasaki; for all cancers except leukemia they are  $2,400/10^6$ /year and  $1,800/10^6$ /year in the two respective cities, and for stomach cancer they are  $970/10^6$ /year and  $610/10^6$ /year. Because the Nagasaki leukemia rate is based on only four deaths and because the estimated leukemia rate for Hiroshima is considerably higher than national statistics would indicate, both estimated rates ( $34$  and  $68/10^6$ /year) were utilized for both cities and are referred to as low and high leukemia, respectively. No attempt was made to consider age and sex in these fits. Values of  $\beta$  were selected to cover the probable range of actual estimates as indicated by previous analyses of LSS data. Calculations were carried out using the computer package GLIM.<sup>14</sup>

The deflation factors B obtained from these fits are given in Table 5. In all cases these factors are closer to unity than the deflation factors presented in Table 3, particularly for the leukemia fits. Thus it seems that the factors presented in Table 3 can be considered as a lower bound on B, or the worst possible bias that might occur with a linear model. The factors presented in Table 5 decrease with  $\alpha$  and increase with  $\beta$ ; that is, they are closest to unity when  $B\beta z$  comprises a greater proportion of the total weight  $A + B\beta z$ . Note that for all cancer except leukemia and small  $\beta$ , the deflation factors are very similar to those given in Table 3, since in this case the dose portion of the weight is relatively unimportant.

As one further way of evaluating the impact of error on maximum likelihood estimation, fits of the actual mortality data (as the dependent variable) were used to compare the use of  $s_j$  with the use of  $E(d|j)$  (optimal treatment) as the independent variable. In this case linear, linear-quadratic, and quadratic models were fit to the mortality data for leukemia, all cancer except leukemia, and stomach cancer. For the models containing quadratic terms, the use of  $s_j^2$  was compared with the optimal  $E(d^2|j)$ .

れる  $s_j$  の係数ではなく、収縮係数 B であることに注意する。自然率  $\alpha$  は、1950年10月1日から1979年1月1日までに算出された 0 rad 線量群の年間死亡率とした。白血病の場合、この推定値は広島で  $68/10^6$ /年、長崎では  $34/10^6$ /年である。白血病を除く全癌では、両市でそれぞれ、 $2,400/10^6$ /年及び  $1,800/10^6$ /年、胃癌では、 $970/10^6$ /年及び  $610/10^6$ /年である。長崎の白血病は 4 死亡例にのみ基づいているため、また、広島の白血病推定発生率が日本全国統計の示す率よりもかなり高いため、両方の推定率 ( $34/10^6$ /年及び  $68/10^6$ /年) を両市について用い、それぞれ、低白血病及び高白血病とした。これらの適合における年齢及び性に関する検討は行わなかった。 $\beta$  の値は、寿命調査の過去の解析によって示された実際の推定値の妥当な範囲を包括するように選定した。算出にはコンピューター・パッケージ GLIM<sup>14</sup> を用いた。

これらの適合により得られた収縮係数 B を表 5 に示す。すべての場合においてこれらの係数は表 3 における収縮係数よりも 1 に近く、特に白血病の場合、より顕著である。したがって、表 3 に示した係数は B に対する下限、あるいは、線形モデルによって起こり得る最悪の偏りであると考えられる。表 5 に示した係数は  $\alpha$  とともに減少し、 $\beta$  とともに増加する。すなわち、 $B\beta z$  の総加重値  $A + B\beta z$  に占める割合が大きいとき、この係数は 1 に最も近い。白血病以外の全癌で  $\beta$  が小さい場合、加重値における線量は比較的重要なでないので、収縮係数は表 3 に示した係数に極めて類似していることに注意する。

最尤推定に対する誤差の影響を評価するもう一つの方法としては、独立変数として  $s_j$  を使用する場合と、 $E(d|j)$  を使用する場合 (最適処理) を比較するために実際の死亡率資料 (従属変数) への適合度が用いられた。このとき、線形モデル、線形-二次曲線モデル及び二次曲線モデルが、白血病、白血病以外の全癌及び胃癌の死亡率資料に当てはめられた。二次項を含むモデルの場合、 $s_j^2$  の使用と最適値  $E(d^2|j)$  とを比較した。

TABLE 5 DEFLATION FACTORS\* FOR WEIGHTED POISSON REGRESSION FOR  $\sigma=30\%$  AND  $50\%$  BY CITY  
 表5  $\sigma=30\%$ ,  $50\%$ のときの都市別加重ポアソン回帰収縮係数\*

	Hiroshima Cause of Death				Nagasaki Cause of Death			
	Leukemia (Low)	Leukemia (High)	All Cancer except Leukemia	Stomach Cancer	Leukemia (Low)	Leukemia (High)	All Cancer except Leukemia	Stomach Cancer
$\sigma=30\%$								
Without 600 rad truncation								
$\beta \times 10^6 = 0.5$	0.914	0.904	0.870	0.874	0.919	0.908	0.873	0.879
1.0	0.922	0.914	0.873	0.879	0.928	0.919	0.876	0.886
2.0	0.930	0.922	0.877	0.887	0.935	0.928	0.882	0.896
4.0	0.936	0.930	0.884	0.896	0.940	0.934	0.890	0.906
8.0	0.941	0.936	0.893	0.906	0.944	0.940	0.900	0.917
16.0	0.945	0.941	0.903	0.915	0.947	0.944	0.911	0.926
With 600 rad truncation								
$\beta \times 10^6 = 0.5$	0.931	0.925	0.912	0.913	0.945	0.940	0.931	0.931
1.0	0.937	0.931	0.913	0.914	0.951	0.945	0.931	0.932
2.0	0.942	0.937	0.914	0.917	0.955	0.951	0.931	0.934
4.0	0.947	0.942	0.916	0.921	0.959	0.955	0.933	0.939
8.0	0.951	0.947	0.920	0.926	0.962	0.959	0.936	0.944
16.0	0.955	0.951	0.924	0.932	0.964	0.962	0.941	0.950
$\sigma=50\%$								
Without 600 rad truncation								
$\beta \times 10^6 = 0.5$	0.775	0.754	0.685	0.692	0.789	0.765	0.695	0.707
1.0	0.795	0.775	0.690	0.702	0.810	0.789	0.702	0.720
2.0	0.812	0.795	0.699	0.717	0.827	0.810	0.712	0.739
4.0	0.827	0.812	0.712	0.736	0.841	0.827	0.728	0.761
8.0	0.840	0.827	0.730	0.757	0.851	0.841	0.748	0.785
16.0	0.850	0.840	0.751	0.778	0.859	0.851	0.772	0.806
With 600 rad truncation								
$\beta \times 10^6 = 0.5$	0.805	0.791	0.755	0.758	0.828	0.812	0.774	0.779
1.0	0.821	0.805	0.757	0.762	0.845	0.828	0.776	0.785
2.0	0.835	0.821	0.760	0.769	0.859	0.845	0.781	0.795
4.0	0.848	0.835	0.767	0.780	0.870	0.859	0.789	0.809
8.0	0.858	0.848	0.776	0.793	0.879	0.870	0.801	0.825
16.0	0.868	0.858	0.789	0.808	0.886	0.879	0.816	0.842

\*The deflation factor B is defined as the factor by which the regression coefficient will be biased downward. That is,  $E(\hat{\beta})=B\beta$  where  $\hat{\beta}$  and  $\beta$  are the respective estimated and true regression coefficients.

収縮係数Bは、回帰係数が下方に偏るときの係数とする。すなわち、 $\hat{\beta}$ 及び $\beta$ が、それぞれ、推定回帰係数及び真の回帰係数のとき、 $E(\hat{\beta})=B\beta$ である。

For the linear fits, the ratios of the estimates obtained using  $s_j$  to the estimate obtained using  $E(d|j)$  was generally very close to the comparable deflation factor given in Table 5. Deflation factors for quadratic fits were generally farther from unity than for linear fits. In most cases,

線形適合の場合、 $s_j$ を用いて得られた推定値と  $E(d|j)$ を用いて得られた推定値の比は表5に示した比較用の収縮係数におおむね極めて近かった。二次適合の収縮係数は、概して、線形適合の場合よりも1により遠かった。 $s_j$ (及び $s_j^2$ )又は  $E(d|j)$ (及び

the best fitting model was the same whether  $s_j$  (and  $s_j^2$ ) or  $E[d|j]$  (and  $E[d^2|j]$ ) were used. However, for the leukemia fits, the quadratic term (with the linear-quadratic fit) was much closer to statistical significance with the optimal method than when the  $s_j$  were used. In one instance (Hiroshima with  $\sigma=50\%$ ), the normal test statistic for the quadratic term in the linear-quadratic model was 1.68 with the optimal method, but was very close to zero with the use of  $s_j$ . This suggests that one effect of error may be an increased probability of mistaking a linear-quadratic function for a linear one.

## DISCUSSION

If testing for radiation effects is the primary goal of an analysis, one probably does not need to worry too much about measurement error. Most reasonable treatments of the full data set (including treating doses as error free, truncation at 600 rad, and grouping doses into several categories) will result in power that is close to optimal. This does not mean that no power is lost because of the presence of error, but rather that these commonly applied procedures do nearly as well as the optimal analysis based on full knowledge of the error structure.

The main ways that dose measurement error can mislead are through downward bias in estimated regression coefficients and through distortion of the shape of the dose-response curve. However, estimation procedures which utilize weights that are related to the size of the dose will tend to reduce these distorting effects. Also practices such as truncating doses at 600 rad and restricting analysis to smaller and better dose estimates will reduce bias (the latter practice will of course also reduce power and estimating efficiency). Finally, it should be noted that if the standard errors of the estimates are very large, or if there are large systematic biases in the measured doses, moderate bias due to the random (or unsystematic) errors considered here may not be too important.

We have seen that excluding larger estimated doses in the analyses serves to reduce bias, but also results in a substantial reduction in power. This suggests that for the purpose of testing for effects, the full data set should be used, but for estimating parameters and investigating the nature of the dose-response relationship, it may be desirable to conduct supplementary analyses

$E[d^2|j]$ のいずれを用いても、ほとんどの場合、最適モデルは同じであった。しかしながら、白血病への適合の場合、(線形-二次曲線形に適合した場合の)二次項は、 $s_j$ を用いた場合よりも、最適方法では統計的有意により近かった。1例(広島で $\sigma=50\%$ のもの)における線形-二次モデルの二次項の正規検定統計量は、最適方法を用いると1.68であったが、 $s_j$ を用いた場合は0に極めて近かった。このことは、誤差をもたらす一つの影響は、線形-二次関数を線形関数と間違える確率が大いことであるということを示唆する。

## 考 察

放射線の影響を検定することが解析の主要な目標であるならば、恐らく、測定誤差についてあまり考慮する必要はないであろう。資料全体についての適切な処理(線量を誤差がないものとして処理する方法、600radで打ち切る方法及び線量を幾つかの区分に分ける方法)により、ほぼ最適な検出力が得られるであろう。このことは、誤差の存在により検出力が失われることがないことを意味するのではなく、むしろ、これは、このような広く適用されている方法が、誤差の構造についての完全な知識に基づく最適解析にほぼ匹敵する検出力を示すことを意味する。

線量測定誤差が誤謬を導き得るのは、主に、推定回帰係数における下方への偏りと線量反応曲線の形状のゆがみによる場合である。しかし、線量の大きさに関連した加重値を用いる推定方法は、これらのゆがみを減少させる傾向がある。また、600radで線量を打ち切る方法並びに、より小さく、より優れた線量推定値のみで解析する方法などによっても偏りは減少する(後者の方法は、当然、検出力及び推定効率をも減少させる)。最後に、推定値の標準誤差が極めて大きい場合、あるいは、測定線量に大きな系統的偏りがある場合、ここで検討した無作為(すなわち系統的でない)誤差による中程度の偏りはあまり重要ではないと思われる。

高い推定線量を解析から除外することは偏りを減少させるのに資するが、検出力にかなりの低下をもたらしことを観察した。このことは、影響の検定のためには完全な資料を用いるべきであるが、パラメータを推定し、線量反応関係の性質を検討するためには、高線量を除外した補完的解析を行うのが望ましいということを示唆している。結果が完全な

in which large doses are excluded. If results differ greatly from those obtained using the full data set, this may be an indication that measurement error is distorting results. However, differing results could also result from a non-linear dose-response relationship, from various systematic biases, or simply from sampling variation.

A point related to the above discussion is that because some doses in the LSS data are thought to be estimated more reliably than others, analyses have sometimes been restricted to subjects with such doses. For example, analyses have been conducted on persons in Japanese type houses or on those whose dose estimates are judged by certain criteria to be Class 1.<sup>1</sup> Calculations have been carried out to examine the relative merits of restricting analyses to these groups under the assumption that remaining subjects have larger dose measurement errors. These calculations (not shown) indicate that power is not reduced by including the full population, but that the inclusion of subjects with large dose measurement errors can certainly increase bias and possibly distort the shape of the dose-response curve. Unfortunately quantification of these effects depends heavily upon facts unknown. The only recommendation that can be made is similar to that made previously, that is, for estimating parameters and investigating the shape of the dose-response relationship, it is probably desirable to perform some analyses on those segments of the population thought to have the most accurately estimated dose.

Some additional words regarding the relative merits of grouping and not grouping exposure data may be in order. Most analyses of the LSS data have been based on grouped data largely for practical reasons. Even though modern computers now provide the option of analyzing ungrouped doses, grouped data may still afford greater flexibility for extensive exploration of the data set. In addition, since the average dose for a group is more stable than individual doses, it might appear that grouping doses would offer some advantage when doses are subject to measurement error. Thus the very similar deflation factors and ARE values for procedures 4 and 5, as well as for procedures 1 and 2, may surprise some readers.

資料を用いて得られたものと大きく異なる場合、それは、測定誤差が結果をゆがめていることを示している。しかし、異なる結果は、非線形線量反応関係、種々の系統的偏り、あるいは単に標本変動によっても起こり得る。

上記の考察に関連して考えられるのは、寿命調査資料における幾つかの推定線量はその他の線量よりも信頼できるものなので、解析がしばしば、そのような線量を有する対象者に限定されたという点である。例えば、日本式家屋にいた人、又は、幾つかの基準により、線量推定値が Class 1 である<sup>1</sup>と判断された人に対して解析が行われた。その他の対象者はより大きな線量測定誤差をもつものと仮定して、上記の群に解析を限定することの相対的利点を検討するため算出を行った。この算出(ここには示していない)は、全対象者を含めることによって、検定力は減少しないが、大きな線量測定誤差を示す対象者を含めることが、確かに誤差を増加させ、恐らく線量反応曲線の形状をゆがめるということを示唆している。残念ながら、これらの影響の定量化は、不明の事実が大きく依存している。ここでできる唯一の提案は、先に述べたのと同様である。すなわち、パラメータを推定し、線量反応関係の形状を検討するためには、恐らく、最も正確な推定線量を有すると考えられる対象者群に対して幾つかの解析を行うことが望ましい。

被爆資料を区分けをする方法としない方法の相対的利点について、2、3述べる必要がある。寿命調査資料の解析のほとんどは、実際的な理由から、おおむね区分けした資料に基づいている。現在、最新式コンピューターでは、区分けしない線量を解析することも可能であるが、資料の広範な利用のためには、区分けした資料の方になおより大きな柔軟性が期待できる。これに加えて、一つの群に対する平均線量の方が、個人線量より安定しているので、線量が測定誤差を含む場合は、区分けした線量の方がやや優れていると思われる。したがって、方法4及び5における極めて類似した収縮係数並びに漸近相対効率の値が、方法1及び2の場合も含めて、読者を驚かすことになるかもしれない。

The explanation for this result is that unless the dose categories are very broad, many persons will be misclassified in the presence of measurement error. This is illustrated in Table 6 in which the probability of falling into each of the standard categories is given for several true doses  $d$  (taken to be the means of the various exposure categories). In tests and estimates based on grouped data, a given true dose can result in several possible exposure scores. Thus the continuous lognormal error distribution is replaced by a discrete error distribution. The variance of this discrete distribution is not necessarily smaller than that of the original continuous distribution. If, on the other hand, the dose categories are very broad, grouping doses results in what can be regarded as an additional source of error in that the average for a category replaces the actual observed dose. This can result in loss of power as with procedure 6, but does not seem to be a problem with the standard groupings used for procedures 2 and 5. In summary, the choice between analyses using the standard (or finer) groupings and analyses using ungrouped data must be based on considerations other than the impact of measurement error.

こういう結果になった説明としては、線量区分があまり広くなければ、測定誤差があるとき、多くの対象者が誤って分類されるという点が挙げられる。このことは表6に示されているが、ここでは、それぞれの標準区分に分類される確率が、幾つかの真の線量  $d$  (種々の被曝線量群の平均とされる) に対して与えられる。区分けした資料に基づく検定及び推定値では、一定の真の線量が幾つかの被曝評価値となり得る。したがって、連続的な対数正規誤差分布は、離散誤差分布と置き換える。この離散分布の分散は、必ずしも本来の連続的分布の分散より小さいということはない。一方、線量区分が極めて広い場合、線量の区分けは、一つの区分の平均が実際の観察線量の代わりとなる新たな誤差源を導くことになる。これは、方法6の場合と同じく、検定力の損失を導く結果となるが、方法2及び5で用いられた標準区分の場合は問題にならないと思われる。要するに、標準(又はより細分した)区分を用いて解析するか、又は、区分けしない資料を用いて解析するかは、測定誤差の影響以外の考察に基づきべきである。

TABLE 6 PROBABILITIES OF VARIOUS OBSERVED CATEGORIES GIVEN TRUE DOSE  $d$   
FOR  $\sigma=30\%$  AND  $50\%$

表6  $\sigma=30\%$ 、 $50\%$ のときの真の線量  $d$  における種々の観察区分の確率

True Category (rad)	Mean $d$	Observed Category						
		1-9	10-49	50-99	100-199	200-299	300-399	400+
$\sigma=30\%$								
1-9	3	1.000	-	-	-	-	-	-
10-49	22	0.004	0.993	0.003	-	-	-	-
50-99	70	-	0.128	0.752	0.120	-	-	-
100-199	138	-	-	0.141	0.751	0.104	0.005	-
200-299	239	-	-	0.002	0.273	0.500	0.182	0.044
300-399	343	-	-	-	0.036	0.292	0.368	0.303
400+	563	-	-	-	-	0.018	0.110	0.872
$\sigma=50\%$								
1-9	3	0.985	0.016	-	-	-	-	-
10-49	22	0.057	0.892	0.049	-	-	-	-
50-99	70	-	0.248	0.512	0.222	0.016	0.002	-
100-199	138	-	0.021	0.238	0.511	0.169	0.044	0.017
200-299	239	-	0.001	0.046	0.319	0.315	0.174	0.152
300-399	343	-	-	0.007	0.134	0.254	0.226	0.379
400+	563	-	-	-	0.019	0.085	0.143	0.752

Results of this investigation have been limited for the most part to consideration of a dose-response function which is linear on total dose. It can however be expected that evaluation of quadratic effects will be even more seriously distorted than linear ones since errors will be exaggerated when doses are squared. Excluding higher doses would undoubtedly reduce this bias, but the resulting reduction in power for detecting quadratic effects would probably be even greater than that found for linear effects. If measurement errors are large, the potential for detecting and estimating quadratic effects may be quite limited. Further work is needed to assess the effect of error on nonlinear functions.

Additional work is also needed using a model in which the effects of errors in both gamma and neutron doses are considered. Since many of the measurements required (i.e., distance from the hypocenter and shielding information) are the same for the calculation of both gamma and neutron doses, it can be expected that the measurement errors for the two radiation types will be highly correlated. Further investigation is required to determine the manner in which these correlated errors will affect the resulting regression coefficients as well as estimates of the relative biological effectiveness of neutrons to gamma doses.

Even in the relatively simple situation in which the dose-response function is assumed to be linear on total dose, it has not been possible to achieve definitive answers to many questions of interest. This is largely due to the fact that results are dependent on the error distributions as well as the true dose distributions, both of which are unknown. The conclusions of this paper are also limited in that the criteria used for evaluating procedures probably do not fully account for the fact that it is not uncommon for one or two observations at large doses to greatly affect statistical procedures. To investigate the effect of measurement error on single influential cases, a Monte Carlo type investigation would probably be required.

In spite of the limitations noted above, it is possible to make some general recommendations. First, the widely applied practice of truncating doses at 600 rad appears to be a desirable one which should be continued. Secondly, since

本解析の結果は、大部分、総線量に対して線形を示す線量反応関数の検討に限定した。しかしながら、線量が2乗されると誤差が誇張されるので、二次影響の評価の方が線形影響よりも大きくゆがめられることが期待される。高線量を除外すると、明らかにこの偏りは減少するが、その結果起こる二次影響の検出力の低下は、線形影響の場合よりも、恐らくはるかに大きいであろう。測定誤差が大きければ、二次影響の検出並びに推定の能力は極めて制限されると思われる。非線形関数に対する誤差の影響を評価する研究が更に必要である。

ガンマ線量及び中性子線量の両方における誤差の影響を考慮したモデルを用いた解析も必要である。必要な測定値の大部分(すなわち、爆心地からの距離及び遮蔽に関する資料)は、ガンマ線量及び中性子線量を算出した場合と同じなので、両種の放射線に対する測定誤差は高い相関関係を示すことが期待される。これらの相関誤差が回帰係数並びにガンマ線量に対する中性子線量の相対的生物学的効果比の推定値に対してどのような影響を及ぼすのかを更に検討しなくてはならない。

線量反応関数が総線量に対して線形を示すような比較的単純な場合においても、懸案の多くの問題に対して決定的な答えを得ることは不可能であった。これは、概して、不明の状態にある誤差分布及び真の線量分布に結果が依存しているという事実による。本報の結論は、方法を評価するために用いた基準が、恐らく、高線量における1ないし2個の観察が統計学的方法に大きな影響を与えるということがまねなことではないという事実を十分には考慮に入れていない点で、制限される。単独の影響力の大きな例に対する測定誤差の影響を調査するためには、Monte Carlo型の調査が恐らく必要であると思われる。

上述したような制限はあるが、幾つか一般的な提案を行うことはできる。第一に、広く適用されている600radで線量を打ち切る方法が望ましいと思われるので、これを継続するべきである。第二に、(区分け

the effects of error on analysis of grouped and ungrouped doses are quite similar (providing the grouping is at least as fine as that used in recent analyses of the LSS data), the decision as to whether or not to group must be based on considerations other than the impact of error. Thirdly, it is probably desirable to conduct some supplementary analyses which exclude larger doses and/or doses thought to be subject to greater measurement errors. Finally, it may be desirable to conduct some analyses using the optimal method making a variety of assumptions about the error structure. Such analyses could serve to give the investigator a general idea of the possible impact of error on results that have been obtained.

が少なくとも寿命調査資料の最近の解析のように細かいものであれば) 区分けした線量及び区分けしない線量の解析に対する誤差の影響は極めて類似しているので、区分けするか否かの決定は、誤差の影響以外の考察に基づいたものでなくてはならない。第三に、高線量ないしは大きな測定誤差を含むと考えられる線量を除外した補足的解析を行うことが、恐らく望ましい。最後に、誤差の構造について種々の仮定を立てる最適方法を用いた解析を行うことが望ましいと思われる。このような解析によって、調査者は、得られた結果に及ぼしている誤差の影響について一般的な認識をもつことができる。

## APPENDIX

## 付 録

## 1. Notation

As defined earlier we will let  $d_i$  denote the true dose for person  $i$  ( $i=1, \dots, N$ ) where the true dose distributions are approximated as described in the text, that is, by dividing the estimated doses of LSS extended subjects by the assumed bias  $\omega$ . In addition,  $z_i$  will denote the estimated dose for person  $i$ , and  $t_i$  will denote the number of years person  $i$  has been followed within the period 1 October 1950 to 1 January 1979. Finally  $x_i$  will denote the dose that is used for a particular procedure. For example, with the 600 rad truncation procedure,  $x_i=z_i$  for  $z_i < 600$ , while  $x_i=600$  for  $z_i \geq 600$ . It is assumed that the  $\log z_i$ , conditional on  $d_i$ , follow normal distributions with means  $\log d_i$  and variance  $\sigma^2$ .

## 2. Moments of the Error Distributions for Specific Procedures

It has been noted that in the presence of error, the simple linear coefficient will be biased downward. For a procedure based on the doses  $x_i$ , the deflation factor will be given by  $\text{Cov}(x, d) / \text{Var } x$ . In this section, expressions for the moments required to calculate these deflation factors will be derived for several procedures.

We will later see that in order to calculate the required quantities, it is necessary to evaluate the probability (over the entire population) that  $z$  lies in a particular range as well as the expected values of  $d$ ,  $z$ ,  $dz$ , and  $z^2$  conditional on  $z$  lying in a certain range. This was done as follows: The range of estimated doses was divided into 70 intervals defined by the cut points  $b_1, \dots, b_{69}$ . These cutpoints were chosen to include certain values that are used in various procedures (e.g., 10, 50, 100, 200, 300, 400, 600), and so that  $\log b_{q+1} - \log b_q$  was approximately 0.10. The estimated dose associated with each interval was taken to be its geometric midpoint. That is  $z_q = (b_q b_{q+1})^{1/2}$ . For each interval, the quantities

## 1. 表記法

以前に定義したように、 $d_i$  は対象者  $i$  ( $i=1, \dots, N$ ) の真の線量を示すものとする。このとき、真の線量の分布は、本文で述べたように、寿命調査拡大対象者の推定線量を仮の偏り  $\omega$  で割ることにより近似した。更に、 $z_i$  は対象者  $i$  の推定線量を示し、 $t_i$  は、対象者  $i$  が1950年10月1日から1979年1月1日の期間に追跡された年数を示す。最後に、 $x_i$  は、特定の方法を用いたときの線量を示す。例えば、600radで打ち切る方法の場合、 $z_i < 600$  のとき  $x_i = z_i$  で、 $z_i \geq 600$  のとき  $x_i = 600$  である。 $d_i$  を条件とする対数  $z_i$  は、平均対数  $d_i$  及び分散  $\sigma^2$  をもつ正規分布を示すと考えられる。

## 2. 特定の方法に対する誤差分布の積率

誤差が存在する場合、単純線形係数は下方へ偏ることが示された。線量  $x_i$  に基づく方法では、その収縮係数は  $\text{Cov}(x, d) / \text{Var } x$  で示される。本章では、収縮係数の算出に必要な積率の式を幾つかの方法について求める。

必要な量を算出するためには、 $z$  が特定の範囲に入る(全対象集団に対する)確率、並びにある範囲に入る  $z$  で条件付けされた期待値  $d, z, dz$  及び  $z^2$  を評価する必要がある。これは次のように行われた。推定線量の範囲を、区分点  $b_1, \dots, b_q, \dots, b_{69}$  で定められた70区間に分割した。種々の方法で用いられた幾つかの値(例えば、10, 50, 100, 200, 300, 400, 600)を含む区分点が選定され、 $\log b_{q+1} - \log b_q$  は約0.10であった。各区間に関連した推定線量は、その幾何的中点であるとされた。すなわち、 $z_q = (b_q b_{q+1})^{1/2}$  である。各区間で、次の量

$$D_q^{(k)} = \sum_{i=1}^N t_i d_i^k \left[ \Phi\left(\frac{\log b_{q+1} - \log d_i}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{\log b_q - \log d_i}{\sigma}\right) \right]$$



were calculated for  $k=0, 1, 2$ , where  $\Phi(y)$  denotes the probability that a standard normal variable exceeds  $y$ .<sup>\*</sup> Note that  $D_{\rho}^{(0)}/D_{\rho}^{(0)}$  (where  $D_{\rho}^{(0)} = \sum_{\rho} D_{\rho}^{(0)}$ ) is the probability that  $z$  is in the interval  $(b_{\rho}, b_{\rho+1})$  and can be thought of as a discrete approximation to  $f(z_{\rho})$ , the density function for  $z$ . The  $D_{\rho}^{(k)}/D_{\rho}^{(0)}$  provide an approximation to the integrals over  $d$  of  $d^k f(z_{\rho}, d)$  where  $f(z, d)$  denotes the joint density of  $d$  and  $z$ . Quantities of the form  $E(d^k z^{k'} | b_{\rho} \leq z \leq b_{\rho+m})$  can then be approximated by

$$\sum_{j=0}^{m-\rho-1} z_{\rho+j}^{k'} D_{\rho+j}^{(k)} / \sum_{j=0}^{m-\rho-1} D_{\rho+j}^{(k)}$$

Below, expressions for the required expectations are given for the six procedures described in the results section. For all procedures

を、 $k=0, 1, 2$  について算出した。ここで、 $\Phi(y)$  は、標準正規分布に従う確率変数が  $y$  以上になる確率を示す。<sup>\*</sup> ( $D_{\rho}^{(0)} = \sum_{\rho} D_{\rho}^{(0)}$  のとき)  $D_{\rho}^{(0)}/D_{\rho}^{(0)}$  は、 $z$  が区間  $(b_{\rho}, b_{\rho+1})$  に入る確率であり、 $z$  の確率密度関数  $f(z_{\rho})$  に対する離散近似であると考えられる。 $D_{\rho}^{(k)}/D_{\rho}^{(0)}$  は、 $d^k f(z_{\rho}, d)$  (このとき、 $f(z, d)$  は  $d$  と  $z$  の同時確率密度を示す) の  $d$  に対する積分の近似を与える。式、 $E(d^k z^{k'} | b_{\rho} \leq z \leq b_{\rho+m})$  の量は、したがって、次の式で近似される。

下記に、結果の章で述べた六つの方法について、必要な期待値の式を示した。すべての方法において、次の式となる。

$$E(d^k) = \sum_{i=1}^N t_i d_i^k / \sum_{i=1}^N t_i$$

Procedure 1: A more extensive discussion of the optimal treatment of dose in the presence of error seems in order since this topic has not been treated in detail elsewhere.

Procedure 2: Calculations for this procedure are similar to those for procedure 5 below except that the quantities  $E(d|c_j < z < c_{j+1})$  are substituted for the  $s_j$ .

Procedure 3: Here  $E(x) = E(d)$ ,  $E(dx) = \omega E(d^2)$ , and  $E(x^2) = \omega^4 E(d^2)$  as discussed in the text.

Procedure 4: For this procedure, estimated doses  $z_i$  which exceed 600 rad are replaced by the value 600. Thus

$$\begin{aligned} E(x) &= \omega E(d) - P(z \geq 600) \{E(z|z \geq 600) - 600\} \\ E(dx) &= \omega E(d^2) - P(z \geq 600) \{E(dz|z \geq 600) - 600E(d|z \geq 600)\} \\ E(x^2) &= \omega^4 E(d^2) - P(z \geq 600) \{E(z^2|z \geq 600) - 600^2\} \end{aligned}$$

方法 1: 誤差が存在する場合の最適な線量処理に関する問題については詳細に取り扱われたことはないので、より広範な検討を行う必要があると思われる。

方法 2: 量  $E(d|c_j < z < c_{j+1})$  が  $s_j$  と置き換えられている以外は、この方法における算出は下記の方法 5 と類似している。

方法 3: 本文で述べたように、 $E(x) = E(d)$ ,  $E(dx) = \omega E(d^2)$  及び  $E(x^2) = \omega^4 E(d^2)$  とする。

方法 4: この方法では、600 rad 以上の推定線量  $z_i$  は 600 rad で置き換える。したがって、次の式となる。

<sup>\*</sup>Since most analyses of cancer mortality and incidence weight observations by the number of years of follow-up  $t_i$ , these weights were used in calculating the moments required for the deflation factor and for power calculations. However, results with and without these weights are very similar.

癌死亡率及び発生率に関するほとんどの解析では、観察値に追跡年数  $t_i$  で加重値を与えるので、これらの加重値を用いて、収縮係数算出及び検定力算出に必要な積率を算出した。しかし、これらの加重値を用いた場合と用いない場合の結果は極めて類似している。

Procedure 5: For this grouped analysis, the estimated doses  $z$  are replaced by the mean  $s_j$  of the group in which they fall. Let  $c_1, \dots, c_J$  designate the cutpoints for the groups; let  $p_j = P(c_j \leq z \leq c_{j+1})$  and  $s_j = E(z | c_j \leq z \leq c_{j+1})$  for  $j=0, \dots, J-1$  ( $c_0=0$ ). For the highest dose group, we have (providing  $c_J \leq 600$ ):

$$s_J = \{E(z | c_J \leq z < 600)P(c_J \leq z < 600) + 600P(z \geq 600)\} / P_J \text{ where } P_J = P(z \geq c_J).$$

ただし

$$\text{Then } E(x) = \sum_{j=0}^J p_j s_j,$$

ゆえに、

$$E(dx) = \sum_{j=0}^J p_j s_j E(d | c_j \leq z \leq c_{j+1}),$$

$$\text{and } E(x^2) = \sum_{j=0}^J p_j s_j^2. \quad \text{となる。}$$

及び

方法 5: この区分けによる解析では、推定線量  $z$  を、それが所属する群の平均値  $s_j$  で置き換える。  $c_1, \dots, c_J$  を各群の区分点とし、  $p_j = P(c_j \leq z \leq c_{j+1})$  及び  $s_j = E(z | c_j \leq z \leq c_{j+1})$  を  $j=0, \dots, J-1$  ( $c_0=0$ ) の区分点とする。最高線量群では、 ( $c_J \leq 600$  のとき) 次の式となる。

Procedure 6: This procedure is a special case of procedure 3.

Procedure 7: For this procedure, the analysis is restricted to those estimated doses which are less than 200 rad. Thus the required moments are  $E(x) = E(z | z < 200)$ ,  $E(dx) = E(dz | z < 200)$ , and  $E(x^2) = E(z^2 | z < 200)$ . For the grouped analysis restricted to less than 200 rad, required quantities are calculated in a manner similar to procedure 5.

方法 6: この方法は、方法 3 の特殊例である。

方法 7: この方法では、解析は、200rad 未満の推定線量に限定される。したがって、必要な積率は、  $E(x) = E(z | z < 200)$ ,  $E(dx) = E(dz | z < 200)$  及び  $E(x^2) = E(z^2 | z < 200)$  となる。200rad 未満に限定した区分けによる解析の場合、必要な量は、方法 5 と同様な方法で算出される。

### 3. The Optimal Procedure for Treating Doses in the Presence of Measurement Error

In this section, we consider the optimal treatment of doses if full knowledge of the error structure (i.e., the joint distribution of  $d$  and  $z$ ) were available. Let  $\lambda_i(t, d_i)$  denote the hazard (instantaneous mortality or incidence rate) for a particular event for individual  $i$  at time  $t$ . Our goal is to make inferences about this hazard or dose-response relationship based on the observed doses  $z_i$ .

Prentice<sup>6</sup> discusses the problem of making inferences about  $\lambda_i(t, d_i)$  based on  $\lambda_i(t, z_i)$ , which is the hazard given the estimated dose  $z_i$ . He notes that meaningful inferences are possible only if it is assumed that measurement errors are independent of the occurrence of the event of interest, an assumption which seems quite reasonable for most analyses of the Japanese data.

### 3. 測定誤差がある場合の最適線量処理法

本章では、誤差の構造(すなわち、 $d$  と  $z$  の同時分布)に関する完全な情報が得られるものとして、線量の最適処理について検討する。  $\lambda_i(t, d_i)$  を、  $t$  時における対象者  $i$  の特定の事象に対する危険度(自然死亡率又は発生率)とする。我々の究極の目的は、観察線量  $z_i$  に基づいて、この危険度又は線量反応関係について推定を行うことである。

Prentice<sup>6</sup> は、推定線量  $z_i$  におけるハザード  $\lambda_i(t, z_i)$  に基づく  $\lambda_i(t, d_i)$  についての推定に関する問題を検討している。彼の検討によれば、測定誤差が問題の事象の発生に影響されないと考えられる場合にのみ有意な推定ができる。これは、日本の資料のほとんどの解析の上で極めて適切な仮定である。

In general, the appropriate hazard function based on  $z_i$  will be a weighted average of the hazards due to all possible  $d_i$  that could have given rise to the observed  $z_i$ , where the weights are the probabilities (or densities) of each  $d_i$  occurring. More precisely,

$$\lambda_i(t, z_i) = \int \lambda_i(t, d_i) f(d_i | z_i) dd_i \quad (1)$$

where  $f(d_i | z_i)$  is the density function of  $d_i$  given  $z_i$ . Roughly  $f(d_i | z_i)$  can be thought of as the probability that  $d_i$  is the true dose that gave rise to the observed dose  $z_i$ . Prentice notes that the specification of  $\lambda(t, z_i)$  should also take account of the fact that  $f(d_i | z_i)$  may depend on time in that those with larger true doses will be more likely to be removed through death. However, this dependence on time is unlikely to be important in the LSS data and will be ignored in this paper.

For the case in which  $\lambda_i(t, d_i)$  is a linear function, equation (1) takes a particularly simple form; namely,  $\lambda_i(t, z_i) = \lambda_i(t) + \beta E(d_i | z_i)$  for an additive linear model and

$$\lambda_i(t, z_i) = \lambda_i(t) [1 + \beta E(d_i | z_i)]$$

for a multiplicative linear model, where  $\lambda_i(t)$  denotes the "spontaneous" risk for person  $i$  at time  $t$ . Thus for a linear model the optimal treatment of doses in the presence of error is to replace the  $z_i$  by  $E(d_i | z_i)$ .  $E(d_i | z_i)$  can be thought of as a weighted average of all possible true doses that could have resulted in the observed dose  $z$ . Similarly, the optimal treatment for a quadratic model is to replace  $z_i^2$  by  $E(d_i^2 | z_i)$ .

Under the assumption of the model described in the text,  $E(d^k | z_0)$  can be approximated by  $D_0^{(k)} / D_0^{(0)}$  as defined earlier. It follows directly from the definition of a conditional expectation that  $E[E(d|z)] = E(d)$  and that  $E[dE(d|z)] = E[E^2(d|z)]$ . Thus there is no bias using this procedure and the latter quantity can be approximated by  $D_0^{(0)-1} \sum (D_0^{(1)})^2 / D_0^{(0)}$ .

概して、 $z_i$ に基づく適当なハザード関数は、 $z_i$ の由来となったと思われるすべての $d_i$ によるハザードの加重平均となる。このとき、加重値は発生する $d_i$ の確率(又は確率密度)である。更に正確に言えば、次の式となる。

このとき、 $f(d_i | z_i)$ は $z_i$ における $d_i$ の確率密度関数である。大づかみに言えば、 $f(d_i | z_i)$ は、 $d_i$ が観察線量 $z_i$ を与える真の線量となる確率と考えられる。Prenticeは、真の線量が高い被曝者は、死亡によって対象者から外れる頻度が高いので、 $\lambda(t, z_i)$ の指定の際も、 $f(d_i | z_i)$ が時間に依存するという事実を考慮すべきであると指摘している。しかし、この時間依存性は、寿命調査資料には重要でないと思われ、したがって、本報では対象にはしないこととする。

$\lambda_i(t, d_i)$ が線形関数である場合、式(1)は特に単純な形をとる。すなわち、相加線形モデルでは $\lambda_i(t, z_i) = \lambda_i(t) + \beta E(d_i | z_i)$ であり、相乗線形モデルでは次の式となる。

このとき、 $\lambda_i(t)$ は、 $t$ 時における対象者 $i$ の"自然"リスクを示す。このように、線形モデルの場合、誤差が存在するときの線量の最適処理は、 $z_i$ を $E(d_i | z_i)$ と置き換えることである。 $E(d_i | z_i)$ は、観察線量 $z$ となり得るすべての真の線量の加重平均と考えられる。同様に、二次モデルのための最適処理は、 $z_i^2$ を $E(d_i^2 | z_i)$ と置き換えることである。

本文中に述べたモデルの仮定のもとで、 $E(d^k | z_0)$ は、前に定義したように $D_0^{(k)} / D_0^{(0)}$ によって近似できる。これは、 $E[E(d|z)] = E(d)$ 及び $E[dE(d|z)] = E[E^2(d|z)]$ という条件付き期待の定義から直接導かれるものである。したがって、この方法を用いた場合偏りはなく、後者の量は $D_0^{(0)-1} \sum (D_0^{(1)})^2 / D_0^{(0)}$ によって近似される。

#### 4. Power Calculations

The power calculations in this paper are based on a procedure which can be derived from Cox's proportional hazards model<sup>15</sup> and which serves as the basis for most of the standard analyses which have been conducted on the LSS data. This procedure can be described as comparing the dose of subjects who have experienced an event of interest (such as death from a particular cause) with other subjects who were at risk at the time the event occurred and who were similar with respect to such variables as sex, city, and age ATB. Let  $\mu_i(t)$  and  $\sigma^2(t)$  denote the mean and variance of the doses of subjects similar to subject  $i$  and at risk at time  $t$ , and let  $\delta_i(t)$  be an indicator variable which is one if subject  $i$  experiences the event of interest at time  $t$  and zero otherwise. Then the test statistic can be written as

$$Y = \sum_{i=1}^N \sum_{t=1}^{t_i} \delta_i(t) [x_i - \mu_i(t)]$$

where  $i$  indexes subjects,  $t$  indexes follow-up time (in one-year intervals so that the sum is over person-years),  $x_i$  is the dose used for subject  $i$ . In addition let

$$s_y^2 = \sum_{i=1}^N \sum_{t=1}^{t_i} \delta_i(t) \sigma_i^2(t). \quad \text{とする.}$$

Under the null hypothesis of no radiation effect, it can be shown that asymptotically  $Y/s_y$  will have a standard normal distribution. As described earlier the  $x_i$  are the doses that are used in a particular analysis. They might be the estimated doses  $z_i$ , the estimated doses with 600 rad replacing doses which exceed 600 rad, or scores based on grouped data. In this latter case, the procedure is similar to the Mantel<sup>16</sup> test for linear trend, a test which has been used in many analyses of the LSS data.

A normal approximation is used to evaluate the power of procedures based on the statistic  $Y/s_y$ . If we let  $\mu_\beta$  and  $\sigma_\beta^2$  denote the respective expectation and variance of  $Y/s_u$  given a true radiation effect  $\beta$ , then the power of a one-tailed test carried out at the  $\alpha$  level is given approximately by  $\Phi\{(y_\alpha - \mu_\beta)/\sigma_\beta\}$  where  $\Phi(y)$  denotes

#### 4. 検出力の算出

本報における検出力の算出は、Cox 比例ハザードモデル<sup>15</sup>により得られる方法に基づいており、この方法は、寿命調査資料に対して行われているほとんどの標準解析にとって基本的方法となる。この方法は、問題の事象(特定の死因による死亡など)を経験した対象者の線量と、その事象が発生した時点でリスクをもっており、性、都市及び被曝時年齢などの変数が類似しているその他の対象者の線量との比較である。 $\mu_i(t)$ 及び $\sigma^2(t)$ を、対象者  $i$  に類似した、 $t$ 時にリスクのあった対象者の線量の平均及び分散を示すものとし、 $\delta_i(t)$ を、対象者  $i$  が  $t$ 時に問題の事象を経験する場合 1 となり、その他の場合 0 となる指標変数とする。このとき、検定統計量は、

となり、この場合、 $i$  は対象者を指標し、 $t$  は追跡期間(1年区間で算出するので合計は人年に対するものである)、 $x_i$  は対象者  $i$  に用いた線量である。これに加えて、

放射線の影響はないものとする帰無仮説に基づけば、 $Y/s_y$  は漸近的に、標準正規分布を示すことが示される。前述のように、 $x_i$  は特定の解析に用いられる線量である。この線量は、推定線量  $z_i$ 、600rad 以上の線量を600radで置き換えた推定線量又は区分けした資料に基づく評価値である。この後者の場合、この方法は、線形傾向に対する Mantel<sup>16</sup> 検定法と類似している。Mantel 法は、寿命調査の多くの解析に用いられた検定方法である。

統計量  $Y/s_y$  に基づく方法の検出力を評価するため、正規近似を用いる。 $\mu_\beta$  及び  $\sigma_\beta^2$  を、それぞれ真の放射線影響  $\beta$  における  $Y/s_u$  の期待と分散を示すものとする、 $\alpha$  レベルで行われる片側検定の検出力は、おおよそ、 $\Phi\{(y_\alpha - \mu_\beta)/\sigma_\beta\}$  で示される。この

the probability that a standard normal variable exceeds  $y$ , and  $y_\alpha$  is the  $(1-\alpha)$  percentile of the standard normal distribution; i.e.,  $\Phi(y_\alpha) = \alpha$ . Thus, to evaluate power, we need expressions for the mean and variance of the test statistic  $Y/s_y$ . These will be approximated by  $E(Y)/[E(s_y^2)]^{1/2}$  and  $\text{Var}(Y)/E(s_y^2)$ , respectively.

In the derivations that follow, the  $\delta_i(t)$  are treated as independent Poisson variables with parameters  $\lambda_i(t) + \beta d_i$ . This assumption is not strictly valid since it does not take into account the fact that the follow-up time is itself a random variable, or that a given subject can experience the event of interest only once. However, provided the quantities  $\lambda_i(t) + \beta x_i$  are small, results should not be seriously distorted.

In deriving  $E(Y)$  and  $\text{Var}(Y)$  it is assumed as noted previously that the distribution of  $x_i$  given  $d_i$  is independent of  $\delta_i$ , and that measurement errors for different individuals are uncorrelated. Error in the  $\mu_i$  (other than bias) is ignored since such error can be expected to be small relative to error in the individual  $x_i$ . Finally, it is assumed that the expected value of  $\mu_i(t)$  is independent of  $t$ ; for simplicity we substitute  $\mu_i$ , the mean of the doses, weighted by person-years  $t_i$ , of subjects similar to subject  $i$  with respect to city, sex, and age ATB.

It then follows that

$$E(Y) = \sum_{i=1}^N E\left(\sum_{t=1}^{t_i} \delta_i(t)\right) E(x_i - \mu_i) = \sum_{i=1}^N (\epsilon_i + \beta t_i d_i) E(x_i - \mu_i)$$

where  $\epsilon_i = \sum_{t=1}^{t_i} \lambda_i(t)$  is the accumulated spontaneous hazard for individual  $i$ . Next we have

$$\begin{aligned} \text{Var } Y &= \sum_{i=1}^N E[\sum \delta_i(t)]^2 E[x_i - \mu_i]^2 + E^2[\sum \delta_i(t)] E^2[x_i - \mu_i] \\ &= \sum_{i=1}^N \text{Var}[\sum \delta_i(t)] E[x_i - \mu_i]^2 + E^2[\sum \delta_i(t)] \text{Var}[x_i - \mu_i] \\ &= \sum_{i=1}^N (\epsilon_i + \beta t_i d_i) E(x_i - \mu_i)^2 + \sum_{i=1}^N (\epsilon_i + \beta t_i d_i)^2 \text{Var}(x_i - \mu_i). \end{aligned}$$

This expression can be approximated by the first term alone provided the  $\epsilon_i + \beta t_i d_i$  are small. Finally we have

$$E(s_y^2) = \sum_{i=1}^N E\left[\sum_{t=1}^{t_i} \delta_i(t)\right] E(\sigma_i^2) = \sum_{i=1}^N (\epsilon_i + \beta d_i) E(\sigma_i^2).$$

とき、 $\Phi(y)$ は、標準正規分布に従う確率変数が  $y$  を超える確率を示し、 $y_\alpha$ は標準正規分布の  $(1-\alpha)$  百分位数である。すなわち、 $\Phi(y_\alpha) = \alpha$ となる。このように、検出力を評価するためには、検定統計量  $Y/s_y$  の平均及び分散のための式を必要とする。これらは、それぞれ、 $E(Y)/[E(s_y^2)]^{1/2}$ 及び  $\text{Var}(Y)/E(s_y^2)$ で近似される。

以下の議論では  $\delta_i(t)$ は、パラメーター  $\lambda_i(t) + \beta d_i$  を有する独立したポアソン変数として処理される。この仮定は厳密に言って妥当なものではないが、それは、追跡期間それ自身が任意の変数であるという事実、あるいは、ある対象者が、問題の事象を経験できるのは1回限りであるという事実を考慮していないからである。しかし、量  $\lambda_i(t) + \beta x_i$  が小さければ、結果が顕著にゆがめられることはない。

$E(Y)$ 及び  $\text{Var}(Y)$ を算出する際、前述したように、 $d_i$ における  $x_i$ の分布が  $\delta_i$ とは独立であり、異なる対象者に対する測定誤差に相関関係はないものとする。 $\mu_i$ における(偏り以外の)誤差は、対象者  $x_i$ における誤差と比較して小さいと思われるので、考慮に入れない。最後に、 $\mu_i(t)$ の期待値は  $t$ の影響を受けないと仮定する。単純にするために、都市、性及び被曝時年齢が類似した対象者の、人年  $t_i$ により加重された線量の平均、 $\mu_i$ を代わりに用いる。

ゆえに、

となり、このとき、 $\epsilon_i = \sum_{t=1}^{t_i} \lambda_i(t)$ は、対象者  $i$  の累積自然ハザードである。次に、

となる。 $\epsilon_i + \beta t_i d_i$ が小さければ、この式は、最初の項のみで近似できる。最後に次の式となる。

Because of the manner in which the LSS sample was selected, the dose distributions do not vary greatly by sex and age ATB. Thus if results are calculated separately for the two cities, for the purposes of this paper at least, we can substitute the overall means  $\mu$  and  $\sigma^2$  for  $\mu_i$  and  $\sigma_i^2$  and write

$$E(Y) = \beta \sum t_i \{E(dx) - E(d)E(x)\} \quad (1)$$

$$\text{Var}(Y) = \sum_{i=1}^N \epsilon_i \{E(x^2) - E^2(x)\} + \beta \sum_{i=1}^N t_i \{E(dx^2) - 2E(dx)E(x) + E(d)E^2(x)\} \quad (2)$$

$$\text{and } E(s_y^2) = \sum_{i=1}^N \epsilon_i \{E(x^2) - E^2(x)\} + \beta \sum_{i=1}^N t_i E(d) \{E(x^2) - E^2(x)\}$$

where the expectations on the right hand side of the equations are taken over the joint distribution of  $d$  and  $x$ . Expressions for these expectations based on specific analytic procedures are given in section 2 of this Appendix.

A quantity which is very useful for the purpose of comparing two procedures is the asymptotic relative efficiency (ARE). The ARE can be thought of as the limiting relative efficiency as the sample size increases and  $\beta$  approaches zero, where relative efficiency is the reciprocal of the ratio of the sample sizes required for a given performance. These concepts are discussed in Kendall and Stuart.<sup>13</sup> It is shown in Kendall and Stuart that the ARE of one procedure to another requires the calculation of  $c = \frac{\partial}{\partial \beta} E(y) / [\text{Var}(y|\beta=0)]^{1/2}$  for each procedure. From (1) and (2) we can see that

$$c = \frac{(\sum_i t_i) \{E(dx) - E(d)E(x)\}}{[(\sum_i \epsilon_i) \{E(x^2) - E^2(x)\}]^{1/2}}$$

where the expressions for the moments of the joint distribution of  $d$  and  $x$  will depend on the particular procedure and are given in section 2 of this Appendix. The ARE of procedure  $j$  to procedure  $j'$  can be shown to be  $(c_j/c_{j'})^2$ . This ratio will be free of  $t_i$  and  $\epsilon_i$ .

寿命調査対象者が選定された方法のために、線量分布は性及び被爆時年齢によって大きく異なることはない。したがって、結果が都市別に、算出されれば、少なくとも本報においては総平均 $\mu$ 及び $\sigma^2$ を、 $\mu_i$ 及び $\sigma_i^2$ と置き換え、

と表すことができる。このとき、各式の右側の期待値は、 $d$ 及び $x$ の同時分布についてとられた。特定の解析方法に基づくこれらの期待値を与える式は、付録の2章に示した。

二つの方法を比較するのに極めて有益な量は、漸近相対効率である。この漸近相対効率は、標本の大きさが増大し、 $\beta$ が0に近づくときの極限における相対的効率と考えられる。このとき、相対効率は、ある特定の統計操作に必要な標本の大きさの比率の逆数である。このような考えは、KendallとStuart<sup>13</sup>によって考察されている。KendallとStuartは、一つの方法の他の方法に対する漸近相対効率を求めるためには、各方法について、 $c = \frac{\partial}{\partial \beta} E(y) / [\text{Var}(y|\beta=0)]^{1/2}$ を計算をしなければならないことを示している。(1)及び(2)より、

であることが分かる。このとき、 $d$ 及び $x$ の同時分布の積率の式は、特定の手法に依存する。これは、付録の2章に示した。方法 $j$ の方法 $j'$ に対する漸近相対効率は、 $(c_j/c_{j'})^2$ で示される。この比率は、 $t_i$ 及び $\epsilon_i$ の影響を受けない。

Suppose that we wish to compare the power using the estimated doses  $z$  with the power obtained using true doses  $d$ . In this case the ARE is the squared ratio of

推定線量  $z$  を用いた検定力と真の線量  $d$  を用いた検定力とを比較すると仮定する。この場合、漸近相対効率率は、

$$\frac{\omega \sum t_i \{E(d^2) - E^2(d)\}}{(\sum \varepsilon_i)^{1/2} \{\omega^4 E(d^2) - \omega^2 E^2(d)\}^{1/2}} \quad \text{and} \quad \frac{\sum t_i \{E(d^2) - E^2(d)\}^{1/2}}{(\sum \varepsilon_i)^{1/2}}$$

and can be approximated by  $\omega^{-2}$ .

の比の二乗であり、 $\omega^{-2}$  で近似できる。

## REFERENCES

### 参考文献

1. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
2. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
3. LOEWE WE, MENDELSON E: Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki. Health Phys 41:663-6, 1981
4. KERR GD: Findings of a recent ORNL review of dosimetry for the Japanese atomic bomb survivors, Oak Ridge National Laboratory technical report TM-8078, 1981. (Available from National Technical Information Service, US Department of Commerce, 5285 Part Royal Road, Springfield, Virginia 22161)
5. MARCUM J: House attenuation factors for radiation at Hiroshima and Nagasaki. Preliminary report prepared for Defense Nuclear Agency. 15 May 1981 (Available from R & D Associates, PO Box 9695, Marina del Rey, California, 90291)
6. PRENTICE RL: Covariate measurement errors and parameter estimation in Cox's failure time regression model. Biometrika 69:331-42, 1982
7. KENDALL MG, STUART A: The Advanced Theory of Statistics, Vol. 1. Distribution Theory. New York, Hafner, 1963. pp 168-9
8. 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)
9. 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)
10. COCHRAN WG: Errors of measurement in statistics. Technometrics 10:637-65, 1968
11. LINDLEY DV: Regression lines and the linear functional relationship. J Roy Stat Soc B 9:218-24, 1947

12. 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)
13. KENDALL MG, STUART A: *The Advanced Theory of Statistics. Vol. 2. Inference and Relationship.* New York, Hafner, 1963. pp 265-76
14. BAKER RJ, NELDER JA: *The GLIM system. Numerical Algorithms Group. 7 Banbury Road, Oxford OX2, 6NN, 1978*
15. COX DR: Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc B* 34:187-220, 1972
16. MANTEL N: Chi-square tests with one degree of freedom. Extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc* 58:690-700, 1963