

CHROMOSOME ABERRATION ANALYSIS BASED ON A
BETA-BINOMIAL DISTRIBUTION

ベータ2項分布に基づく染色体異常解析

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳
ROSS L. PRENTICE, 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

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors wish to thank Dr. Donovan J. Thompson, Chief of Research, RERF, for valuable comments and a careful review of the work presented here. They are also grateful to Dr. Akio A. Awa, Acting Chief, Department of Clinical Laboratories, and Dr. Takeo Honda, Chief, Nagasaki Cytogenetics Laboratory, for use the chromosome data upon which this study is based.

本論文に貴重な助言と慎重な検討をいただいた放影研研究担当理事 Donovan J. Thompson 博士に深謝する。また、本論文に使用した染色体データを提供していただいた臨床検査部部長代理の阿波章夫博士、長崎支所細胞遺伝学室研究主任の本田武夫博士に謝意を表す。

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。

CHROMOSOME ABERRATION ANALYSIS BASED ON A BETA-BINOMIAL DISTRIBUTION

ベータ2項分布に基づく染色体異常解析

MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳); ROSS L. PRENTICE, Ph.D.*

Department of Epidemiology & Statistics

疫学統計部

SUMMARY

Analyses carried out here generalized on earlier studies of chromosomal aberrations in the populations of Hiroshima and Nagasaki, by allowing extra-binomial variation in aberrant cell counts corresponding to within-subject correlations in cell aberrations. Strong within-subject correlations were detected with corresponding standard errors for the average number of aberrant cells that were often substantially larger than was previously assumed. The extra-binomial variation is accommodated in the analysis in the present report, as described in the section on dose-response models, by using a beta-binomial (B-B) variance structure. It is emphasized that we have generally satisfactory agreement between the observed and the B-B fitted frequencies by city-dose category. The chromosomal aberration data considered here are not extensive enough to allow a precise discrimination between competing dose-response models. A quadratic gamma ray and linear neutron model, however, most closely fits the chromosome data.

INTRODUCTION

A strong relationship between radiation exposure and chromosome aberrations has been established, based upon in vitro and in vivo studies in man and other mammalian species.¹⁻³ These studies tend to support dose-response curves

要約

異常細胞の個人内相関に対応する染色体異常細胞数に特殊な2項変量を与えることによって前回の方法を一般化した解析がここで試みられた。前回仮定したものよりも実質的により大きい平均異常細胞数の標準誤差によって強い個人内相関があることを検出した。特殊な2項変量はベータ2項分散構造を用いることによって線量反応モデルの章で記述した方法で考慮される。都市と線量区分による観測細胞数とベータ2項分布の期待細胞数との間には十分に満足する一致が認められる点を強調する。ここに利用した染色体異常資料は競合する線量反応モデルを正確に判別することができる程大きくない。しかし、染色体異常資料によく一致するモデルは2乗ガンマ線と線型中性子線(Q-L)モデルであった。

緒言

放射線被曝が染色体異常に深く関係があることはヒト及びほかの哺乳類の試験管内及び生体内研究で証明されている。¹⁻³ 特に識別しやすい二動原体及び

**Department of Biostatistics, University of Washington*

Washington 大学生物統計学部

that are linear in neutron dose and quadratic in gamma ray or X-ray dose, especially with regard to readily identifiable dicentrics and rings. In studies of the Hiroshima and Nagasaki populations, Awa et al⁴ found a substantially higher incidence of chromosome aberrations in Hiroshima than in Nagasaki at a specified total (estimated) radiation exposure level, suggesting a particular role for neutrons in inducing chromosome aberrations. Otake⁵ in 1979 applied several dose-response regression models to the Hiroshima and Nagasaki chromosome data: 1) $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^h + \beta_2 Dn_{ij}$, 2) $P_{ij} = 1 - \exp(-\alpha_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^h - \beta_2 Dn_{ij})$, and 3) $P_{ij} = 1 / [1 + \exp(-\alpha_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^h - \beta_2 Dn_{ij})]$ where P_{ij} denotes the frequency of chromosomally aberrant cells (y_{ij}) in city or age group ($i=1, \dots, c$) and dose group ($j=1, \dots, m$), α_i is the event in the nonexposed control groups in the i -th category, h is the extrapolation number of the gamma ray dose, $D\gamma_{ij}$ and Dn_{ij} are the mean gamma dose and mean neutron dose of the (i,j) th cell, β_1 and β_2 are constants expressing dose-response characteristics common to the c categories. In these analyses it was assumed that the numbers of chromosomally aberrant cells, y_{ij} , are mutually independent binomial variates. Based on these analyses a model was proposed that depends linearly on (estimated) neutron dose and cubically on (estimated) gamma dose. An important refinement of this method would allow the possibility that cells from an individual study subject are more alike in their response to radiation than are cells from distinct subjects with common exposure estimates and city. Such a within-subject correlation may arise on the basis of differences in individual susceptibilities to chromosome aberrations, from individual differences in response to a specified radiation exposure level or from (random) errors in the dose estimation procedure.

Compound distributions provide a natural means for accommodating within-subject correlations. Such distributions arise from regarding the response of cells (chromosomally aberrant or not) in an individual subject to be independent and allowing the cell aberration rate (probability) to vary among subjects according a specified class of distributions. A logarithmic distribution for the cell aberration rate yields a negative binomial (N-B) distribution^{6,7} for the number of aberrant cells (in a specified number examined)

環状染色体に関するこれらの研究は、中性子線量に対して線型で、ガンマ線又はX線量に対して2次関数的である線量反応曲線を支持する傾向にある。阿波ら⁴は、広島及び長崎対象集団の研究で、特定の総(推定)放射線被曝水準では染色体異常頻度は長崎より広島の方が実質的に高いことを認めた。このことは中性子が染色体異常誘発に特別な役割を果たすことを示唆する。1979年に大竹⁵は広島及び長崎の染色体データに幾つかの線量反応モデルを適用した。すなわち、1) $P_{ij} = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij}^h + \beta_2 Dn_{ij}$, 2) $P_{ij} = 1 - \exp(-\alpha_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^h - \beta_2 Dn_{ij})$ 及び 3) $P_{ij} = 1 / [1 + \exp(-\alpha_i - \beta_1 D\gamma_{ij}^h - \beta_2 Dn_{ij})]$ である。ただし、 P_{ij} は都市又は年齢群 ($i=1, \dots, c$) 及び線量群 ($j=1, \dots, m$) 別の染色体異常細胞数 (y_{ij}) の頻度、 α_i は i 番目の区分の非被曝対照群での事象、 h はガンマ線量の補外数、 $D\gamma_{ij}$ 及び Dn_{ij} は (i,j) 番目の細胞の平均ガンマ線量及び平均中性子線量、 β_1 及び β_2 は c 区分に共通な線量反応の特性を示す定数である。これらの解析では、染色体異常細胞数 y_{ij} は互いに独立な2項変量であると仮定した。これらの解析に基づいて、(推定)中性子線量は線型に、(推定)ガンマ線量は3次効果反動的に依存するモデルが提案された。この方法に重要な改良を加えるとすると、同一の対象者から得られた細胞の方が、推定被曝線量及び都市の一致するほかの対象者から得られた細胞よりも、放射線への反応がより類似する可能性も考えられる。このような個人内相関は、染色体異常に対する感受性の個人差、又は、特定の放射線被曝水準に対応する反応の個人差、あるいは、線量推定の過程での(確率的)誤差によっても起こると考えられる。

複合分布は、個人内相関を調べるための一つの自然な手法と考える。このような分布は、個々の対象者の細胞反応(染色体異常の有無にかかわらず)を独立なもののみなし、細胞異常率(確率)が分布の特定区間で個人の間で変動するとの考えから生ずる。異常細胞数(特定の被検査数)についての細胞異常率の対数分布は負の2項(N-B)分布になり、^{6,7} 一方、細胞異常率に対するベータ分布はベータ2項(B-B)

while a beta distribution for the cell aberration rate yields the B-B distribution.^{8,9} In applications it probably does not matter much which of these two compound distributions is used. In view of the central role that the chromosome data play in human radiation dose-response estimation, it thus seems important to reanalyze the data using a more flexible statistical model.

MATERIALS AND METHODS

N-B Distribution. Let λ denote the expected number of aberrations in an individual when N cells are examined. If the aberration rate is reasonably small, the number of aberrations, Y , will adhere closely to a Poisson distribution

$$\Pr(Y=y|\lambda) = \lambda^y e^{-\lambda} / y!, \quad y=0, 1, 2, \dots,$$

assuming that, given λ , cells can be regarded as independent. Instead of assuming λ to be common to all individuals, however, permit the expected number to vary among individuals according to the distribution

$$\Pr(\lambda) = \frac{1}{\Gamma(k)} \left(\frac{1}{P}\right)^k \lambda^{k-1} e^{-\lambda/P}, \quad 0 < \lambda < \infty, 0 < k, 0 < P$$

where k and P are parameters to be estimated. It follows easily that under random sampling, the induced distribution for Y is the N-B distribution

$$\begin{aligned} \Pr(Y=y; P, k) &= \int_0^\infty \Pr(Y=y|\lambda) \Pr(\lambda) d\lambda \\ &= \frac{\Gamma(y+k)}{\Gamma(k)y!} \frac{P^y}{(1+P)^{y+k}} \end{aligned}$$

which has mean $kP = \mu$ and variance $kP(1+P) = \mu + \mu^2/k$. Consequently, for large samples, the moment estimates are easily derived by $\tilde{P} = (s^2 - \bar{y})/\bar{y}$ and $\tilde{k} = \bar{y}^2/(s^2 - \bar{y})$, where \bar{y} and s^2 are the sample mean and variance of y_1, \dots, y_m . Maximum likelihood (ML) estimates (\hat{P}, \hat{k}) can

be obtained by maximizing $L = \prod_{i=1}^n \Pr(Y=y_i; P, k)$ using, for example, a Newton-Raphson iteration with starting values (\tilde{P}, \tilde{k}) .

B-B Distribution. The number of aberrant cells Y among N examined cells is assumed to follow a positive binomial distribution

分布になる。^{8,9} 適用に際して、これら二つの複合分布のうちどちらを用いるかは余り問題ではないと思われる。ヒトの放射線量反応推定において染色体データは主要な役割を果たすことを考えれば、より融通性のある統計的模型を用いてデータ解析を行うことが重要であろう。

材料及び方法

負の2項分布. 検査細胞数 N である個人の期待異常数を λ とする。異常率がかなり低い場合、異常数 Y は、一定の λ 細胞をもって独立であると仮定すると近似的にポアソン分布

に従う。しかし、 λ がすべての対象者に共通であると仮定せずに、期待数が分布

に従って個人間で変動するとする。ただし、 k 及び P は推定されるパラメータである。無作為抽出法のもとで、 Y に対する帰納分布は負の2項分布

であるということは容易に分かる。ただし、平均 $kP = \mu$ 、分散 $kP(1+P) = \mu + \mu^2/k$ である。したがって、大標本での推定積率は $\tilde{P} = (s^2 - \bar{y})/\bar{y}$ 及び $\tilde{k} = \bar{y}^2/(s^2 - \bar{y})$ によって容易に導かれる。ただし、 \bar{y} 及び s^2 は y_1, \dots, y_m の標本平均と分散である。最尤 (ML) 推定値 (\hat{P}, \hat{k}) は、例えば、 (\tilde{P}, \tilde{k}) を初期値として Newton-Raphson 反復法を用いて $L = \prod_{i=1}^n \Pr(Y=y_i; P, k)$ を最大にすることによって求められる。

ベータ2項分布. 検査細胞数 N のうちの異常細胞数 Y は異常細胞確率 P をもって正の2項分布

$$\Pr(Y=y|P) = \binom{N}{y} P^y (1-P)^{N-y}$$

with aberrant cell probability P , while P is allowed to vary from subject to subject according to the beta density

$$\Pr(P) = \frac{1}{B(a,b)} P^{a-1} (1-P)^{b-1}, \quad 0 \leq P \leq 1$$

with parameters a and b , where $B(a,b) = \int_0^1 P^{a-1} (1-P)^{b-1} dP$.

The probability distribution for Y is given by

$$\begin{aligned} \Pr(Y=y;a,b) &= \int_0^1 \Pr(Y=y|P) \Pr(P) dy \\ &= \binom{N}{y} \frac{B(a+y, N-y+b)}{B(a,b)}. \end{aligned}$$

The mean and variance of Y from this B-B distribution are $Na(a+b)^{-1}$ and $Nab(a+b+N)(a+b)^{-2}(a+b+1)^{-1}$, respectively. Based on observations y_1, \dots, y_n , we can readily compute moment estimates of a and b according to

$$\tilde{a} = \frac{(\bar{y}N - \bar{y}^2 - s^2)\bar{y}}{\bar{y}^2 + Ns^2 - \bar{y}N}, \quad \tilde{b} = \frac{(N - \bar{y})(\bar{y}N - \bar{y}^2 - s^2)}{\bar{y}^2 + Ns^2 - \bar{y}N}$$

where \bar{y} and s^2 are sample mean and variance of y_1, \dots, y_n . ML estimates (\hat{a}, \hat{b}) can be similarly obtained by maximizing $L = \prod_{i=1}^n \Pr(Y=y_i; a, b)$ using a Newton-Raphson iteration with initial values (\tilde{a}, \tilde{b}) .

Chromosome Data and the N-B and B-B Distributions. Table 1 shows the frequency distribution for chromosome aberrations by city and total estimated dose levels. As is evident from Table 1, the aberration rate is not small, but rather varies over a comparatively wide range from 0% to 42% with increase of dose. The N-B distribution is generally applied to a body of data when the aberration rate is reasonably small, as it is well known as a compound Poisson distribution. However, the number of aberrant cells is not rare in the Hiroshima and Nagasaki

に従うとする。ただし P はパラメータ a と b をもってベータ密度関数、すなわち、

に従って個人から個人へと変動すると仮定する。ただし $B(a,b) = \int_0^1 P^{a-1} (1-P)^{b-1} dP$ である。

Y の確率分布は

で与えられる。このベータ 2 項分布の平均は $Na(a+b)^{-1}$ であり、分散は $Nab(a+b+N)(a+b)^{-2}(a+b+1)^{-1}$ である。 a 及び b の積率推定値は観察値 y_1, \dots, y_n に基づき

によって容易に計算できる。ただし \bar{y} と s^2 は y_1, \dots, y_n の標本平均と分散である。最尤推定値 (\hat{a}, \hat{b}) も同様に (\tilde{a}, \tilde{b}) を初期値として Newton-Raphson 反復法を用いて $L = \prod_{i=1}^n \Pr(Y=y_i; a, b)$ を最大にすることによって求められる。

染色体データ及び負の 2 項分布とベータ 2 項分布。表 1 に都市別、総推定線量水準別の染色体異常の頻度分布を示す。表 1 から明らかなように、異常率は低くはないが、線量の増加に伴い 0% から 42% まで比較的広範囲にわたってかなり変動する。一般的に負の 2 項分布は複合ポアソン分布としてよく知られているように異常率が十分低いデータに適用される。しかしながら、広島・長崎の研究対象集団における

populations. Cultured blood lymphocytes were examined microscopically for each study subject, and usually $N=100$ cells were counted, but with a small number of subjects (about 4%) as few as 30 cells were counted. Taking these items into consideration, the B-B distribution is to be preferred in the analysis of the chromosomal aberration data for the Hiroshima and Nagasaki populations.

Suppose, for an individual in this small group of subjects, that $N^* < 100$ cells are counted and that Y^* aberrations occur. Hereafter, we make a simple approximation by regarding the data as if 100 cells had been counted and $Y=100Y^*/N^*$ occurred. Matsui¹⁰ reported that the number of aberrant cells Y among N cells examined is assumed to follow a B-B distribution with random aberrant cell probability, and that there was a good agreement between the observed and expected unstable aberrant cells (dicentrics, rings, acentric fragments, or deletions) in Hiroshima.

Dose-response Models. Supposed now that subscript i indexes study subject confounding factors, such as city or age, while subscript j indexes (estimated) dose level classes. Let $D\gamma_{ij}$ and Dn_{ij} denote the average (estimated) gamma and neutron dose levels for all subjects in category (i,j) . We will assume that the dose classification is fine enough so that each subject in category (i,j) can be viewed as having dose levels of $D\gamma_{ij}$ and Dn_{ij} . Among subjects in category (i,j) the number of aberrant cells Y_{ij} (among N cells examined) will be assumed to have a B-B distribution with parameters a_{ij} and b_{ij} . Dose-response models were introduced by allowing the expectation of Y_{ij} to be of the form, i.e.,

$$E(Y_{ij}) = \alpha_i + \beta_1(D\gamma_{ij}) + \beta_2(D\gamma_{ij})^2 + \beta_3(D\gamma_{ij})^3 + \beta_4(Dn_{ij}).$$

Of special interest are the linear-linear (L-L) model given by $\beta_2 \equiv \beta_3 \equiv 0$, the (pure) quadratic-linear (Q-L) model given by $\beta_1 \equiv \beta_3 \equiv 0$, the (pure) cubic-linear (C-L) model given by $\beta_1 \equiv \beta_2 \equiv 0$, and the linear-quadratic gamma and linear neutron (L-Q-L) model given by $\beta_3 \equiv 0$.

These dose-response models were fitted by noting that the sample mean \bar{y}_{ij} in the category (i,j) has expectation $E(Y_{ij})$ as specified above

異常細胞数は少なくない。各対象者の培養血中リンパ球の顕微鏡検査では、細胞数は通常 $N=100$ を数えたが、一部の対象者(約4%)では30を数えたにすぎない。これらの点を考慮して、広島・長崎の研究対象集団の染色体異常データの解析にはベータ2項分布を用いるのがより望ましい。

この少数の対象者の細胞数が $N^* < 100$ で、 Y^* の異常が起こる場合、データを、あたかも100の細胞数が数えられ、 $Y=100Y^*/N^*$ が得られたとみなして単純な近似を行う。松井¹⁰ は、検査細胞数 N のうちの異常細胞数 Y は、無作為異常細胞確率をもってベータ2項分布に従い、広島不安定型異常細胞(二動原体、環状染色体、染色体断片又は欠失)の観察値と期待値がよく一致することを報告している。

線量反応模型. 添字 i は都市や年齢などの研究対象者の交絡因子を表し、添字 j は(推定)線量区分を示す。 $D\gamma_{ij}$ 及び Dn_{ij} は (i,j) 区分内の全対象者の平均(推定)ガンマ線量及び中性子線量である。線量区分は十分細分化されており、 (i,j) 区分の各対象者の線量水準は $D\gamma_{ij}$ 及び Dn_{ij} であるとみなすことができるとする。この (i,j) 区分の対象者のうち異常細胞数 Y_{ij} (検査細胞数 N のうち)はパラメータ a_{ij} 及び b_{ij} をもってベータ2項分布に従うと仮定する。 Y_{ij} の期待値が

の型をとると考えて、線量反応模型を適用した。特に興味がある模型は $\beta_2 \equiv \beta_3 \equiv 0$ によって与えられる線型-線型(L-L)模型、 $\beta_1 \equiv \beta_3 \equiv 0$ によって与えられる(単純)2次-線型(Q-L)模型、 $\beta_1 \equiv \beta_2 \equiv 0$ によって与えられる(単純)3次-線型(C-L)模型及び $\beta_3 \equiv 0$ によって与えられる線型-2次ガンマ線及び線型中性子線(L-Q-L)模型である。

(i,j) 区分の標本平均値 \bar{y}_{ij} は上述の期待値 $E(Y_{ij})$ 及び分散 $V_{ij} = Na_{ij}b_{ij}(a_{ij}+b_{ij}+N)(a_{ij}+b_{ij})^{-2}$

and variance $V_{ij} = Na_{ij}b_{ij}(a_{ij} + b_{ij} + N)(a_{ij} + b_{ij})^{-2}(a_{ij} + b_{ij} + 1)^{-1}m_{ij}^{-1}$ where m_{ij} is the number of subjects in the (i, j) cell. A weighted least squares procedure, with weights derived by the ML estimates \hat{a}_{ij} and \hat{b}_{ij} in the B-B parameters $\hat{w}_{ij} = \hat{V}_{ij}^{-1}$, was then utilized to estimate the dose-response parameters $\alpha_i, \beta_1, \dots, \beta_4$ and their standard errors.

RESULTS

Evaluation of Chromosome Aberrations. Recently effects of age at the time of the bomb (ATB) and examination date on the number of aberrant cells were assessed as confounding factors.¹¹ It was determined that evidently neither age ATB nor examination date is strongly related to total dose level. Accordingly, no provision is made for including age ATB or examination date in subsequent analyses.

Table 2 gives average gamma and neutron dose estimates by city and total dose group and also gives the sample mean and sample variance of the number of exchange aberrant cells. Note that in each city and total dose group the sample variance is considerably in excess of the sample mean, indicating the presence of extra-binomial variation and the need for a compound distribution such as the B-B distribution. Table 3 gives ML estimates of the B-B parameters, a and b , for each city and total dose group. Table 4 shows generally satisfactory agreement between the observed frequencies and the B-B fitted frequencies.

The results of fitting dose-response models, as described, are given in Table 5. For each of the L-L, Q-L, C-L, and L-Q-L parameter estimates, the corresponding estimated standard error and χ^2 test of fit for the model are given. The most noteworthy feature of these analyses, compared to earlier analyses of this data, is that there is no evidence, based on the present data, against any of the four models. Specifically, the extra-binomial variability acknowledged in the B-B variance structure gives rise to substantially larger standard error for the average number of aberrant cells in specified city-dose groups, compared to the earlier analyses that did not allow for such variability. These enlarged

$(a_{ij} + b_{ij} + 1)^{-1}m_{ij}^{-1}$ をもつとして、これらの線量反応モデルを適合した。ただし、 m_{ij} は (i, j) 区分の対象者数である。ベータ 2 項パラメータにおける $\hat{w}_{ij} = \hat{V}_{ij}^{-1}$ の最尤推定値 \hat{a}_{ij} 及び \hat{b}_{ij} から得られた加重値による加重最小二乗法を用いて、線量反応パラメータ $\alpha_i, \beta_1, \dots, \beta_4$ 及びその標準誤差を推定した。

結 果

染色体異常の評価。 最近、被爆時年齢及び検査日時
の染色体異常細胞数に対する影響を交絡因子として
検討した。¹¹ 被爆時年齢も検査日時も総線量水準に
密接に関連していないことが明らかになった。した
がって、以下の解析には被爆時年齢及び検査日時を
含めない。

表 2 に、都市別、総線量群別の推定平均ガンマ線量
と推定中性子線量、並びに、交換型染色体異常細胞
数の標本平均と標本分散を示す。いずれの都市及び
総線量群においても、標本分散が標本平均よりかなり
大きいことが注目される。これは、特殊 2 項変量の
存在と、ベータ 2 項分布のような複合分布の必要性
を示唆するものである。表 3 に都市別及び総線量群
別のベータ 2 項パラメータ a, b の最尤推定値を
示す。表 4 は、観察頻度とベータ 2 項適合頻度が
全般的によく一致することを示すものである。

先に述べたように、線量反応モデルを適合した結果を
表 5 に示す。この表には L-L, Q-L, C-L 及び L-Q-L
の各パラメータの推定値と対応する推定標準誤差
及びモデルへの適合度のカイ二乗検定を示している。
このデータの以前の解析と比較して今回の解析に
おいて最も注目すべき特徴は、現在のデータに基づけ
ば、この四つのモデルのいずれにもよく適合する
ということである。特に、ベータ 2 項分散構造で認め
られた特殊 2 項変量を加えたために、このような
変量を考慮しなかった従来解析に比べて、特定の
都市一線量群の平均染色体異常細胞数に対して実質
的に大きな標準誤差を生じた。これらの大きい

TABLE 2 MEAN AND VARIANCE FOR CELLS WITH EXCHANGE ABERRANT CELLS BY CITY AND DOSE

表2 交換型異常細胞の平均及び分散，都市及び線量別

Dose in rad	Mean dose in rad			Subjects	Exchange aberrant cells	
	Total	Gamma	Neutron		Mean	Variance
Hiroshima						
Control	.0	.0	.0	263	.82	1.21
1-99	38.0	30.4	7.6	70	2.07	6.70
100-199	143.9	112.5	31.5	138	4.04	13.02
200-299	244.1	186.4	57.7	70	8.29	30.76
300-399	346.9	261.8	85.1	43	10.95	56.57
400-499	440.7	332.8	108.0	31	12.39	73.91
500-999*	666.6	482.3	184.3	34	14.65	127.14
Total	-	-	-	649	4.39	39.66
Nagasaki						
Control	.0	.0	.0	154	.88	1.57
1-99	48.5	48.1	.4	60	1.25	4.43
100-199	148.9	147.0	1.9	65	1.25	4.16
200-299	253.5	249.1	4.4	58	2.31	6.67
300-399	347.2	341.9	5.3	28	3.11	6.54
400-499	448.2	439.2	9.0	21	6.38	43.15
500-999*	637.8	620.6	17.2	17	11.06	98.93
Total	-	-	-	403	2.07	14.61

T65DR estimates are used. 1965年暫定改訂推定線量を用いた。

*Dose estimates of 1000+ rad are combined with the 500-999 rad group.

推定線量1,000+rad 群は500-999rad 群に含めた。

TABLE 3 MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATES OF THE PARAMETERS a AND b BY CITY AND DOSE

表3 パラメータ a 及び b の最尤推定値，都市及び線量別

Dose in rad	Exchange aberrant cells			
	\hat{a}	\hat{b}	Mean	Variance
Hiroshima				
Control	1.63	198.03	.82	1.21
1-99	.87	41.07	2.07	6.70
100-199	1.66	39.37	4.04	13.02
200-299	2.61	28.92	8.28	30.71
300-399	2.15	17.48	10.95	56.57
400-499	1.98	14.05	12.38	73.87
500-999*	1.43	8.36	14.59	126.84
Total	.47	10.25	4.40	39.65
Nagasaki				
Control	1.06	120.14	.88	1.57
1-99	.47	36.80	1.25	4.43
100-199	.51	40.12	1.25	4.16
200-299	1.15	48.44	2.31	6.67
300-399	2.59	80.77	3.11	6.54
400-499	.94	13.86	6.37	43.34
500-999*	1.09	8.83	11.01	98.63
Total	.31	14.64	2.07	14.61

*See Table 2. 表2 参照

TABLE 4 RELATIONSHIP BETWEEN OBSERVED AND EXPECTED VALUES OF EXCHANGE ABERRANT CELLS BASED ON A BETA-BINOMIAL DISTRIBUTION, HIROSHIMA & NAGASAKI

表4 ベータ2項分布に基づく交換型異常細胞の観察値及び期待値との関係、広島・長崎

Aberrant cells	Dose in rad													
	Control		1-99 rad		100-199		200-299		300-399		400-499		500-999*	
	O	E	O	E	O	E	O	E	O	E	O	E	O	E
	Hiroshima													
0	139	135.08	20	23.94	23	17.12	2	1.49	1	.76	0	.52	3	.90
1	66	74.23	23	14.84	12	20.52	2	3.05	1	1.40	0	.90	1	1.20
2	35	32.68	6	9.87	20	19.66	5	4.29	1	1.89	1	1.19	2	1.36
3	17	13.14	7	6.70	23	17.23	5	5.13	1	2.24	1	1.40	2	1.45
4	3	5.02	3	4.59	6	14.38	3	5.59	3	2.46	3	1.54	2	1.49
5	2	1.85	2	3.15	12	11.63	14	5.72	3	2.58	4	1.62	0	1.50
6	1	.99	5	2.17	12	9.19	3	5.61	3	2.62	1	1.66	1	1.49
7	$\chi^2 [5]=3.15$		2	1.49	12	7.14	2	5.32	3	2.60	0	1.66	0	1.47
8	NS		0	1.03	5	5.47	4	4.92	3	2.53	2	1.63	1	1.43
9			1	.70	2	4.14	3	4.45	3	2.42	1	1.59	0	1.39
10			0	.48	5	3.11	5	3.95	3	2.28	3	1.53	0	1.34
11			0	.33	1	2.31	2	3.46	1	2.13	1	1.45	1	1.29
12			0	.22	0	1.70	2	2.99	1	1.97	1	1.37	1	1.23
13			0	.15	0	1.25	7	2.55	3	1.81	2	1.28	1	1.17
14			1	.33	1	.91	3	2.15	2	1.64	2	1.19	1	1.12
15			$\chi^2 [13]=15.21$		1	.65	1	1.80	0	1.48	1	1.10	0	1.06
16			NS		2	.47	2	1.49	0	1.33	1	1.02	3	1.00
17					1	1.12	2	1.22	2	1.19	1	.93	4	.94
18							0	1.00	4	1.06	0	.85	0	.89
19					$\chi^2 [16]=27.76$		0	.81	2	.93	0	.77	1	.83
20					p<.05		0	.65	1	.82	1	.70	1	.78
21					$\chi^2 [8]=12.36$		1	.52	0	.72	0	.63	1	.73
22					NS		0	.41	1	.62	1	.56	1	.68
23					(due to two		0	.32	0	.54	0	.50	1	.63
24					groups		1	.25	0	.47	0	.45	1	.59
25					combined)		1	.85	0	.40	1	.40	1	.54
26									0	.34	0	.35	0	.50
27							$\chi^2 [24]=33.96$		0	.29	0	.31	0	.47
28							p<.05		0	.25	1	.27	0	.43
29									0	.21	1	.24	1	.39
30									0	.18	0	.21	0	.36
31							$\chi^2 [12]=12.88$		0	.15	0	.18	0	.33
32							NS		0	.12	0	.16	0	.30
33							(due to two		0	.10	0	.13	0	.28
34							groups		0	.09	0	.12	1	.25
35							combined)		0	.07	0	.10	0	.23
36									0	.06	0	.09	0	.21
37									0	.05	1	.43	0	.19
38									0	.04			0	.17
39									0	.03			0	.16
40									0	.03	$\chi^2 [36]=22.70$		1	.14
41										.02	NS		0	.13
42									1	.08			1	.95
43									$\chi^2 [41]=32.06$				$\chi^2 [41]=40.96$	
44									NS				NS	
45														
46														
47														

Numbers within [] in χ^2 [] show degrees of freedom. χ^2 [] の [] 内の数値は自由度を示す。

*See Table 2. 表2参照

TABLE 4 Continued 表 4 続き

Aberrant cells	Dose in rad													
	Control		1-99 rad		100-199		200-299		300-399		400-499		500-999*	
	O	E	O	E	O	E	O	E	O	E	O	E	O	E
	Nagasaki													
0	77	80.97	29	32.47	29	34.44	15	16.10	6	3.53	2	2.88	1	1.10
1	41	39.25	17	11.13	18	12.53	15	12.51	2	5.08	3	2.41	2	1.11
2	25	18.37	5	5.99	6	6.77	11	9.07	6	5.05	1	2.07	0	1.08
3	6	8.46	3	3.61	8	4.04	4	6.41	3	4.26	2	1.79	0	1.03
4	4	3.86	3	2.28	2	2.52	2	4.46	2	3.26	1	1.56	2	.98
5	0	1.74	0	1.49	1	1.62	2	3.07	3	2.35	2	1.36	3	.92
6	0	.78	0	.98	0	1.05	3	2.10	3	1.62	3	1.19	0	.86
7	0	.35	0	.66	0	.69	2	1.42	2	1.07	3	1.04	0	.81
8	0	.15	0	.44	0	.46	1	.96	0	.69	0	.90	1	.75
9	0	.06	3	.94	0	.30	3	1.90	1	1.10	0	.79	1	.70
10	1	.02			0	.20					1	.69	0	.65
11	$\chi^2 [9]=54.49$		$\chi^2 [8]=11.99$		0	.13	$\chi^2 [8]=4.88$		$\chi^2 [8]=7.51$		0	.60	0	.60
12	p<.001		NS		0	.09	NS		NS		0	.52	0	.56
13					0	.06					0	.45	0	.52
14	$\chi^2 [4]=4.81$				1	.11					1	.39	0	.48
15	NS				$\chi^2 [13]=17.97$						0	.34	1	.44
16	(combined 5+)				NS						0	.29	2	.41
17											0	.25	1	.37
18											0	.22	0	.34
19											0	.19	0	.31
20											1	.16	0	.29
21											0	.14	0	.26
22											0	.12	1	.24
23											0	.10	1	.22
24											0	.09	0	.20
25											0	.07	0	.18
26											1	.40	0	.17
27													0	.15
28											$\chi^2 [25]=19.40$		0	.14
29											NS		0	.12
30													0	.11
31													0	.10
32													0	.09
33													0	.08
34													0	.07
35													0	.07
36													0	.06
37													1	.43
38													$\chi^2 [36]=29.99$	
39													NS	
40														

TABLE 5 ESTIMATED REGRESSION COEFFICIENTS FOR EXCHANGE CHROMOSOME
ABERRATIONS BY MODEL

表5 交換型染色体異常の推定回帰係数，模型別

Model	Estimated regression coefficients						χ^2 (df)
	$\hat{\alpha}_1$ (Hiroshima)	$\hat{\alpha}_2$ (Nagasaki)	$\hat{\beta}_1$ (Linear gamma)	$\hat{\beta}_2$ (Quadratic gamma)	$\hat{\beta}_3$ (Cubic gamma)	$\hat{\beta}_4$ (Linear neutron)	
Model I: $E(Y_{ij}) = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_4 Dn_{ij}$	8.43×10^{-1} (6.40×10^{-2})	8.33×10^{-1} (9.44×10^{-2})	$5.00 \times 10^{-3***}$ (9.53×10^{-4})				$8.91 \times 10^{-2**}$ (6.29×10^{-3}) 10.06 (10) NS
Model II: $E(Y_{ij}) = \alpha_i + \beta_2 D\gamma_{ij}^2 + \beta_4 Dn_{ij}$	8.59×10^{-1} (6.61×10^{-2})	9.03×10^{-1} (8.96×10^{-2})		$1.56 \times 10^{-5***}$ (2.90×10^{-6})			$9.25 \times 10^{-2***}$ (5.93×10^{-3}) 5.07 (10) NS
Model III: $E(Y_{ij}) = \alpha_i + \beta_3 D\gamma_{ij}^3 + \beta_4 Dn_{ij}$	8.58×10^{-1} (6.62×10^{-2})	9.70×10^{-1} (8.66×10^{-2})			$3.32 \times 10^{-8***}$ (6.62×10^{-9})	$9.68 \times 10^{-2***}$ (5.68×10^{-3})	5.15 (10) NS
Model IV: $E(Y_{ij}) = \alpha_i + \beta_1 D\gamma_{ij} + \beta_2 D\gamma_{ij}^2 + \beta_4 Dn_{ij}$	8.53×10^{-1} (6.63×10^{-2})	8.61×10^{-1} (9.69×10^{-2})	$2.28 \times 10^{-3}NS$ (2.02×10^{-3})	$9.41 \times 10^{-6}NS$ (6.16×10^{-6})			$9.00 \times 10^{-2***}$ (6.32×10^{-3}) 5.73 (9) NS

Estimated standard error of each parameter is given in parentheses.

各パラメータの推定標準誤差を()内に示す。

standard errors give rise to an (appropriate) reduction in the ability to discriminate between competing dose-response models. One can note that, in each of the four models, there is strong evidence for a role of both gamma rays and neutrons in inducing chromosomal aberrations but that the data do not permit one to distinguish between linear, quadratic, cubic, and linear-quadratic gamma dose functions. According to the simple χ^2 test of fit criterion, the data agree most closely with a Q-L model (see Figure 1). Yet there is little ability to discriminate among the competing models.

DISCUSSION

The chromosome aberration studies of A-bomb survivors serve an important function in assessing radiation effects in humans. Awa et al⁴ indicate that lymphocytes obtained from A-bomb survivors more than three decades after radiation exposure would be anticipated to be a mixture of newer lymphocytes repopulating the blood from stem cells and long-lived lymphocytes (BEIR report¹²). The fact that the aberrant cell rate as a function of total dose level is noticeably higher in Hiroshima than in Nagasaki has been

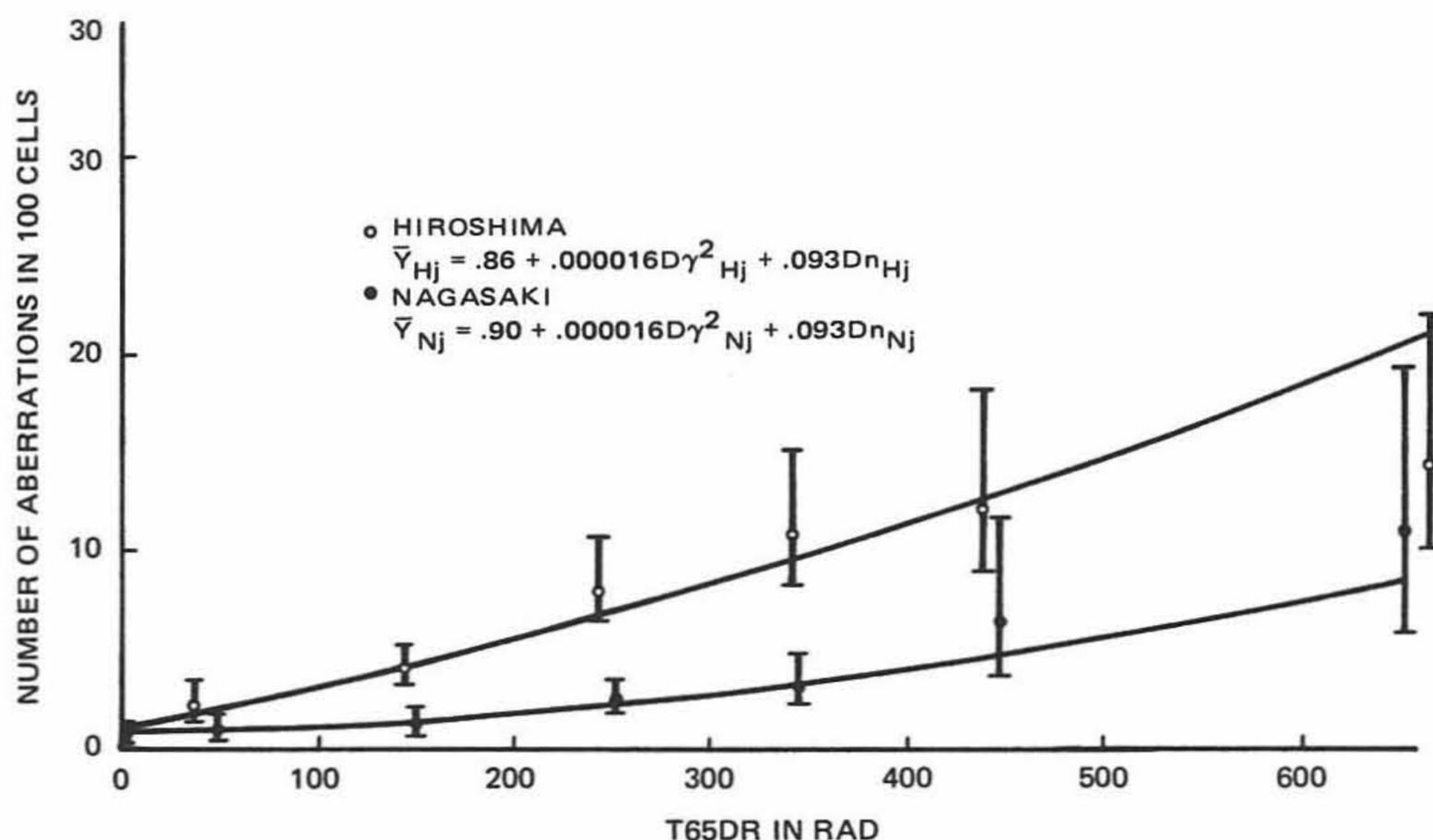
標準誤差は競合する線量反応模型間の判別力を(適度に)減少させた。これら四つの模型それぞれについて、ガンマ線量及び中性子線量の両者とも染色体異常誘発に関与しているという強力な証拠は認められるが、このデータからでは線型、2次、3次及び線形-2次のガンマ線量関数を判別することができない点に注目される。単純な χ^2 適合度検定基準によると、データは2次-線型模型と最もよく一致する(図1参照)が、競合模型の判別力はほとんどない。

考 察

原爆被爆者の染色体異常の研究は、放射線がヒトに及ぼす影響を評価する上で重要な役割を果たす。阿波ら⁴は、放射線被曝後30年以上経過後に被爆者から得たリンパ球は、幹細胞からの血液中に新しく産生されたリンパ球と長命のリンパ球の混合であると考えられると指摘している(BEIR報告¹²)。総線量水準の関数としての染色体異常細胞率が長崎より広島の方が著しく高いという事実は、中性子の推定

FIGURE 1 DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP AND 95% SIMULTANEOUS CONFIDENCE INTERVALS FOR MEAN EXCHANGE ABERRANT CELLS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

図1 平均交換型異常細胞数の線量反応関係及び95%同時信頼区間, 広島・長崎



used as an argument for determining large relative biological effectiveness (RBE) estimates for neutrons in relation to gamma rays. Recent analyses of these data⁵ exhibited precisely determined dose-response curves and large, precisely determined RBE estimates.

The analyses used here generalized on previous work by allowing extra-binomial variation in the aberrant cell counts corresponding to within-subject correlations in respect to cell aberrations. Strong within-subject correlations were detected with corresponding standard errors for the average number of aberrant cells (in a specified city and revised T65 dose category) that are often substantially (2-10 times) larger than was previously assumed. The implication of this analysis is that the chromosome aberration data considered here are not extensive enough to allow precise discrimination between competing dose-response models and therefore not extensive enough to allow precise RBE estimation. Analyses that utilize gamma and neutron exposure estimates for individual subjects, rather than merely dose estimate averages for categories (by T65DR and city) may be somewhat more

相対的生物学的効果比がガンマ線と比較して大きいことを決定する論拠として用いられてきた。これらのデータに関する最近の解析⁵により、正確に決定された線量反応曲線及び正確に決定された広範囲の推定相対的生物学的効果比が示された。

今回用いた解析は、細胞異常の個人内相関に対応する染色体異常細胞数に特殊2項変量を用いることによって従来の方法を一般化したものである。前回仮定したものよりも実質的に(2-10倍)大きい平均異常細胞数(特定の都市及び1965年暫定改訂推定線量(T65DR)区間)に対応する標準誤差によって強い個人内相関があることが発見された。この解析から、検討された染色体異常データは、競合する線量反応モデルを正確に判別できるほど広範囲なものでなく、したがって、相対的生物学的効果比を正確に推定できるほど広くないことが示唆される。個々の対象者にガンマ線及び中性子被曝推定値を用いた解析は、単なるカテゴリー(1965年暫定改訂推定線量及び都市)別の推定平均線量を用いた場合よりも、モデルを

powerful in respect to discriminating between models.

Perhaps of equal importance, analyses that formally acknowledge the random errors associated with the T65DR (or other) dose estimation procedures would be useful. Table 3 provides motivation for one or both of these maneuvers since the sample variances indicated there considerably exceed the corresponding means in the exposed groups in each city. But this is not so for the control groups. A larger number of subjects and careful attention to data analysis methodology would be expected to yield analyses with greater powers in model discrimination and RBE estimation, provided the estimated exposure levels do not themselves include substantial systematic bias. The analyses presented in this report, in spite of appreciable standard errors, do indicate that an important role of both gamma and neutron radiations is the production of chromosomal aberrations.

判別する上で幾分より強力であると考えられる。

恐らく同等に重要な点であろうが、1965年暫定改訂推定線量(その他)の線量推定に関連した確率誤差を正式に認める解析も有益であろう。表3に示す標本分散は、各都市の被曝線量群に対応する平均値を大きく上まわるので、これにより上述の方法のうち一方又は両方を試みる事が動機付けられる。しかし、これは対照群には当てはまらない。推定被曝水準自体に実質的な系統的偏りがないとすると対象者数を増し、データ解析方法に更に注意することによって、モデルの判別力と相対的生物学的効果比の推定力を備えた解析を行うことが期待されよう。本報で示した解析は、感知できる標準誤差を評価したものであるが、ガンマ及び中性子放射線が染色体異常の誘発に重要な役割を果たすことを示している。

REFERENCES

参考文献

1. United Nations: Radiation-induced chromosome aberrations in human cells. Report of United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, General Assembly 26th Session, Suppl 13 (A/7613), New York, United Nations, 1969. pp98-155
2. EVANS HJ: Dose-response relations from in vitro studies. In *Human Radiation Cytogenetics*. Ed by Evans HJ, Court Brown WM and Mclean AS. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1967. pp20-36
3. EVANS HJ: Effects of ionizing radiation on mammalian chromosomes. In *Chromosomes and Cancer*. Ed by German J. John Wiley & Sons. Inc., 1974. pp192-228
4. AWA AA, SOFUNI T, HONDA T, ITOH M, NERIISHI S, OTAKE M: Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 19:126-40, 1978 (RERF TR 12-77)
5. OTAKE M: Dose-response relationship of neutron and gamma rays to chromosomally aberrant cells among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 20:307-21, 1979 (RERF TR 19-78)
6. FISHER RA: The negative binomial distribution. *Ann Engen (Lond)* 11:182-5, 1941
7. BLISS CI, FISHER RA: Fitting the negative binomial distribution to biological data, with a note on the efficient fitting of the negative binomial. *Biometrics* 8:176-200, 1953
8. BAILEY NTJ: The use of chain-binomials with a variable chance of infection for the analysis of intra-household epidemics. *Biometrika* 40:279-86, 1953

9. ISHII G, HAYAKAWA R: On the compound binomial distribution. *Ann Inst Statist Math* 12:69-80, 1960
10. MATSUI T: A statistical analysis on the cytogenetic study. The 22nd ABCC-Hirodai Joint Seminar, 8 November 1969 (Also see ABCC TR 27-71)
11. OTAKE M, PRENTICE RL, AWA AA, SOFUNI T, HONDA T, NERIISHI S: Relationship of gamma rays and neutrons to chromosome aberrations among atomic bomb survivors based on a compound binomial distribution. Manuscript of May 18, 1982
12. National Academy of Sciences – National Research Council: Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, D.C., National Academy of Sciences, 1980