

POSSIBLE BETWEEN-CITY INCONSISTENCY OF DOSE-MORTALITY
RELATIONSHIP IN A-BOMB SURVIVORS USING T65DR AND
LLNL DOSE ESTIMATES

T65推定線量とLLNL推定線量を用いた原爆被爆者の
線量-死亡率関係における広島・長崎間の差異

ARTHUR V. PETERSON, Ph.D.
ROSS L. PRENTICE, Ph.D.

with the assistance of
技術協力

MIEKO KODA
幸田美枝子



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

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

We thank Seymour Jablon, William H. Ellett, Gilbert W. Beebe, William J. Schull, Charles E. Land, and Hiroo Kato for careful reading of the manuscript and numerous helpful comments.

本報の原稿を熟読し、多くの有益な御意見を寄せられた Seymour Jablon, William H. Ellett, Gilbert W. Beebe, William J. Schull, Charles E. Land 及び加藤寛夫の各氏に謝意を表す。

In the continued interest of accurately defining the late effects of the atomic bombs, the qualitative and quantitative characteristics of the A-bomb radiation exposure doses are periodically refined. If warranted by future dose assessments, the data reported here will be reanalyzed and subsequently reported.

原爆の後影響を引き続いて正確に究明する目的をもって、原爆放射線被曝線量の質的・量的特質について定期的に改良を加えている。今後線量評価によって、その必要性が起これば、本報の資料を再解析の上、改めて報告する。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究報告書集

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

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

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

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



POSSIBLE BETWEEN-CITY INCONSISTENCY OF DOSE-MORTALITY
 RELATIONSHIP IN A-BOMB SURVIVORS USING T65DR AND
 LLNL DOSE ESTIMATES

T65 推定線量と LLNL 推定線量を用いた原爆被爆者の
 線量-死亡率関係における広島・長崎間の差異

ARTHUR V. PETERSON, Ph.D.*; ROSS L. PRENTICE, Ph.D.*

with the assistance of
 技術協力

MIEKO KODA
 幸田美枝子

Department of Epidemiology & Statistics

疫学統計部

SUMMARY

In light of recent suggestions of a differential bias in the revised T65 dose (T65DR) estimates between Hiroshima and Nagasaki, data on cancer mortality from the mortality follow-up of Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors were used to compare the T65DR-cancer mortality relationship between the two cities. Significant differences in the T65DR-cancer mortality relationships were found between the two cities. Specifically, the estimated T65DR gamma ray coefficient for cancer mortality is significantly higher in Hiroshima than in Nagasaki. When the Lawrence Livermore National Laboratory dose is used, the Hiroshima estimated gamma ray coefficient remains somewhat higher than that for Nagasaki, but the difference is much less than with T65DR and not statistically significant. It is argued that these findings support the recent suggestions of a differential bias in the T65DR estimates between Hiroshima and Nagasaki.

要 約

最近、T65改訂推定線量(T65DR)の広島・長崎間における差に偏りがあると示唆されたので、両市の原爆被爆者の死亡追跡調査から得た癌死亡率のデータを用いて、T65DRと癌死亡率の関係を両市間で比較した。T65DRと癌死亡率の関係では両市間に有意な差が認められた。殊に、癌死亡率に対する推定T65DRガンマ線量係数は、長崎よりも広島の方が有意に大きい。Lawrence Livermore研究所の線量を用いた場合、広島推定ガンマ線量係数の方が長崎よりも多少大きい、その差はT65DRを用いた場合よりはるかに小さく、統計的に有意でない。これらの結果はT65DRの広島と長崎の間における差に偏りがあるとの最近の提言を支持するものである。

*Department of Biostatistics, School of Public Health and Community Medicine, University of Washington, Seattle, and Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
 Washington州Seattle市Washington大学公衆衛生及び地域医療学部生物統計学教室
 並びに同市Fred Hutchinson癌研究センター

INTRODUCTION

The ABCC/RERF follow-up studies of the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors provide an important data source on the relationship between radiation dose and late health effects and mortality. Knowledge of the individual radiation doses received by the survivors is crucial to this research. The T65 dose calculations¹ have provided estimates of gamma ray and neutron shielded doses for exposed individuals based on a calculated kerma-in-air dose vs distance relationship²⁻⁵ and estimated individual shielding factors⁶ for houses and surrounding buildings.

Because of different conditions of the atomic explosions in Hiroshima and Nagasaki, notably the radically different design and construction of the bombs themselves, there has always existed the possibility of a differential bias in the estimation of radiation doses between the two cities. Furthermore, no tests of the Hiroshima-type weapon were ever conducted, and so considerably less direct experimental evidence is available about the yield, spectra and attenuation of leakage neutrons, and other characteristics of the Hiroshima weapon.

A bias in dose estimation would have adverse implications for the analysis of the relationship between radiation dose and late health effects and mortality. First, it would bias the estimated magnitude of the radiation dose-response relationship. Secondly, a differential bias between cities would seriously hinder the ability to distinguish between the gamma ray dose effect and the neutron dose effect, a distinction that is crucial for both scientific and regulatory purposes. Because gamma ray dose and neutron dose are highly correlated within city, analyses on each city separately have inherent difficulties in distinguishing between the gamma ray and neutron effects. Estimates of neutron effect from only within-city analyses are especially uninformative. Thus, analyses of both cities together (with proper adjustment for city effect) are especially helpful in determining the separate effects of gamma ray and neutron doses. The possibility of a between-city bias in dose estimates, however, would hinder the interpretation of such analyses.

That a between-city differential bias in the T65DR estimates might exist has been suggested both by Kerr,^{7,8} and by Loewe and Mendelsohn⁹ at the

緒言

広島及び長崎の原爆被爆者に関するABCC-放影研の追跡調査により、放射線量と人体における後影響及び死亡率との関係について重要な資料が得られている。被爆者が受けた個人別放射線量に関する情報は、このような研究にとって極めて重大である。T65線量の計算¹では、空中 kerma 線量の計算値対被爆距離の関係²⁻⁵並びに家屋及び周囲の建物による個人別推定遮蔽係数⁶を基に、各被爆者のガンマ線及び中性子の遮蔽線量推定値が求められている。

広島と長崎の間では原爆爆発の条件の差、とりわけ原爆自体の設計及び構造に根本的な差があるために、両市間には常に放射線量推定値に差異のある可能性があった。しかも、広島型の爆弾の爆発実験は一回も実施されていないので、同爆弾については、出力、スペクトル及び漏洩中性子の減弱並びにその他の特徴に関する直接実験による知見は極めて少ない。

線量推定に偏りがあれば、放射線量と人体における後影響及び死亡率との関係の解析に悪影響を与える。第一に、それは放射線量反応関係の大きさの推定値に偏りをもたらす。第二に、両市間の差における偏りは、ガンマ線量効果と中性子線量効果との差を判別する能力を著しく低下させ、科学及び規制の目的のために極めて重大な影響を与える。ガンマ線量及び中性子線量は同一市内では相関性が強いので、両市個別の解析では、ガンマ線量効果と中性子線量効果の区別に困難性がある。一方、両市内の解析のみから得られた中性子効果の推定値には、信頼性がない。したがって、それぞれの市の影響について適切な調整を施した上で両市ともに解析することは、ガンマ線と中性子線量の個々の効果を決定するのに特に有益である。しかし、線量推定値に両市間の偏りがある可能性は、そのような解析の解釈を妨げる。

T65改訂推定線量(T65DR)の両市間における差に偏りがあるかもしれないということは、Kerr^{7,8}及び

Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). In particular, Kerr⁸ states that the Los Alamos National Laboratory (LANL) theoretical calculations¹⁰ indicate that the spectrum of neutrons from the Hiroshima weapon was substantially softer (with consequent greater attenuation in air) than used up to now (based on the Health Physics Research Reactor) in constructing the T65 air dose vs distance relationship. Because of the greater attenuation, which is mainly due to (neutron-gamma ray) interactions, lower neutron dose and greater gamma ray dose estimates result for Hiroshima.^{9,11-14} Also contributing to greater attenuation of neutrons is a new account of the atmospheric conditions, notably moisture content in the air, at the time of the explosion. In addition, Loewe and Mendelsohn have suggested that the yield of the Hiroshima weapon was larger (15 vs 12.5 kilotons) than used up to now. In support of the new calculations, Kerr⁷ cites direct experimental evidence from neutron-induced sulfur radioactivity^{15,16} and neutron-induced cobalt radioactivity.¹⁷ Even though substantial uncertainties still exist (e.g., the magnitude of the contribution to total gamma ray dose from delayed (fission product) gamma rays, and the possibility of an asymmetry in the Hiroshima leakage neutrons) current conclusions as summarized by Kerr,⁸ and Loewe and Mendelsohn⁹ support a between-city differential bias in T65DR estimation, particularly gamma ray dose. Straume and Dobson¹⁸ report preliminary results of average mortality rates of various cancers for certain dose groups, based on approximate average doses in the dose groups from the dose calculations of Loewe and Mendelsohn.⁸

It has been well established from the follow-up of cohorts of Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors that T65DR is related to cancer mortality.¹⁹ Also, as a result of the Japanese family registration system,^{20,21} mortality data in these cohorts are virtually complete. The follow-up data are substantial, resulting from a follow-up of 80,000 survivors for over 30 years. Thus, it seems appropriate, and timely in light of the ongoing activity in reconsidering the T65DR estimates, to use the cancer mortality data on Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors to investigate whether any between-city differential bias in dose estimates is suggested by the cancer mortality data.

Lawrence Livermore 研究所 (LLNL) の Loewe 及び Mendelsohn⁹ によって示唆された。特に Kerr⁸ によれば、Los Alamos 研究所 (LANL) の理論的計算¹⁰ では、広島型爆弾による中性子スペクトルは、T65空気線量対距離の関係を推定する際、これまで用いられてきたもの (Health Physics Research Reactor に基づく) よりも、かなり軟らかいものである (その後の空中における著しい線量減弱があった) ことを示している。主として (中性子-ガンマ線) 相互作用による減弱が大きいために、広島の場合は結果として中性子線量は低く、ガンマ線量は高いものであったと推定されている。^{9,11-14} また、中性子の減弱が大きくなった他の要因としては、爆発時の大気の状態、特に空中の湿度の問題がある。それに加えて Loewe 及び Mendelsohn は、広島型原爆の出力は現在まで用いられてきた値よりも大きかった (12.5 kt に対して 15 kt) と示唆している。この新しい計算を支持するために、Kerr⁷ は中性子誘発性の硫黄放射能、^{15,16} 及び中性子誘発性のコバルト放射能¹⁷ からの直接の実験結果を引用している。かなりの不安定要素 [例えば、遅発ガンマ線 (核分裂生成物) の総ガンマ線量に対する寄与の大きさ並びに広島の中性子漏洩に関する非対称性の可能性] はなお存在するとしても、Kerr⁸ 並びに Loewe 及び Mendelsohn⁹ が要約した現在の結論は、T65DR 推定値、特にガンマ線量の両市間における差に偏りがあることを支持している。Straume 及び Dobson¹⁸ は、Loewe 及び Mendelsohn⁸ の線量計算から得られた各線量群における平均線量の近似値を基に、特定の線量群における種々の癌の平均死亡率の予備的解析を行った結果を報告した。

T65DR が癌死亡率に関連のあることは、広島・長崎における原爆被爆者集団の追跡調査によって十分に確認されている。¹⁹ また、日本の戸籍制度^{20,21} を利用することによって、これらの集団における死亡資料はほとんど完全である。この追跡調査の資料は膨大であり、80,000人の被爆者に対して30余年間の経過観察を行った結果得られたものである。したがって、広島・長崎の原爆被爆者に関する癌死亡率の資料を用いて、両市間の線量推定の差に偏りが示唆されるかどうかを調べることは、適切なことであり、また現在 T65DR 推定値の再評価作業が進行中であることを考慮しても、時宜を得たものであると思われる。

The aim of this study is then to investigate possible city differences in the relationship between T65DR and cancer mortality that might support the suggestions of between-city differential bias in the T65DR estimates. The possibility of between-city differences in the relationship between the LLNL proposed dose⁹ and cancer mortality is also investigated.

MATERIALS AND METHODS

A cohort of 61,911 Hiroshima and 20,331 Nagasaki A-bomb survivors (RERF Life Span Study, LSS) was selected from the 1 October 1950 National Census Supplementary Schedules, and has been followed to study the relationship between radiation exposure and possible late effects on mortality. The selection of the cohort is described elsewhere.^{20,22,23} The survival experience of this cohort has been ascertained from the Japanese family registration system^{20,21}; date and cause of death are obtained from transcripts of death certificates for virtually all deaths in the cohort. From periodic analysis of these data, the latest¹⁹ covering the period through 31 December 1978, relationship between radiation dose and cancer mortality has been established for several cancers, including leukemia, lung cancer, stomach cancer, breast cancer, and colon cancer.

This study is restricted to those persons for whom shielding data were available (60,482 in Hiroshima and 19,374 in Nagasaki, the not-in-city persons are not included). From 1 October 1950 to 31 December 1978 in this cohort there have been 18,471 deaths in Hiroshima and 5,031 deaths in Nagasaki of which 3,800 and 956 were cancer deaths.

In light of the uncertainty in the high dose estimates of those persons near the hypocenter, for purposes of conservatism most (but not all) analyses are further restricted to those persons (60,349 in Hiroshima and 19,217 in Nagasaki) with gamma ray dose estimates less than 600 rad and neutron dose estimates less than 300 rad. Some analyses were further restricted to those persons with estimated exposures of less than 400 rad and 200 rad of gamma ray dose and neutron dose, respectively, and these are also reported.

したがって本調査の目的は、T65DR 推定値の両市間の差について示唆されている偏りを支持することにもなり得る T65DR と癌死亡率の関係における両市間の差を調べることである。また、LLNL が発表した線量⁹ と癌死亡率との関係における両市間の差についても検討する。

材料及び方法

1950年10月1日の国勢調査の付帯票から広島61,911人、長崎20,331人の原爆被爆者(放射線寿命調査)の集団を選定し、放射線被曝と死亡率に及ぼす後影響との関係を調べるために追跡調査を行ってきた。この調査集団の選定については別報に述べられている。^{20,22,23} この集団における生死は日本の戸籍資料^{20,21}によって確認されており、死亡年月日と死因は、集団内のほとんどすべての死亡例について死亡診断書の転写によって入手されている。これらの資料の定期的な解析(最新の解析¹⁹は1978年12月31日までの期間を扱ったもの)により、白血病、肺癌、胃癌、乳癌及び結腸癌など幾つかの癌について、放射線量と癌死亡率との関係が確認されている。

本研究の対象は、遮蔽資料が得られている者(市内不在者を除く広島60,482人、長崎19,374人)に限定した。この集団では、1950年10月1日から1978年12月31日までに広島18,471例、長崎5,031例の死亡があり、そのうちそれぞれ3,800例及び956例は癌による死亡であった。

爆心地付近で被曝した者の高い線量推定値に不安定要素があることを考慮して、控え目にするために、ほとんど(全部ではない)の解析は、ガンマ線量推定値が600 rad 未満、中性子線量が300 rad 未満である者に更に限定して行っている(広島60,349人、長崎19,217人)。幾つかの解析では更に控え目に、ガンマ線及び中性子線量の推定被曝線量がそれぞれ400 rad 及び200 rad 未満である者に限定しており、これについても報告する。

Because mortality data consist of time-to-event (death) data with censoring (follow-up through 1978), methods for censored survival data are appropriate. Such methods take into account the length of follow-up on each individual, as well as whether or not death has occurred. Furthermore, these methods can accommodate follow-up data where the type (cause) of death is specified. For example, such analyses can consider a specified site-specific cancer mortality, say stomach cancer mortality, while properly adjusting for the presence of mortality from other causes (competing risks). Further introductions to such methods are available.²⁴⁻²⁶

A method of the censored-survival-data variety that is particularly useful in the current application is the regression method suggested by Cox.²⁷ This method, based on the proportional hazards regression model, permits estimation of the relationship between specified variables and the mortality rate, allows convenient control for other variables, and can conveniently accommodate competing risks and the censoring nature of follow-up mortality data. Characteristically of regression methods, categorization of variables is unnecessary when investigating the effects of continuous variables such as radiation dose and age at the time of the bomb (ATB). The proportional hazards model is expressed most directly in terms of the mortality rate, or more generally²⁶ the site- j specific (e.g., stomach cancer) mortality rate $\lambda_j(t; \underline{z})$, defined formally as

$$\lambda_j(t; \underline{z}) \equiv \lim_{\Delta t \rightarrow 0} [P(t \leq T < t + \Delta t, J = j | T \geq t, \underline{z})] / \Delta t,$$

where T denotes the follow-up year of death, J denotes the cause of death, and $\underline{z} = (z_1, \dots, z_p)$ denotes a vector of covariate information that includes the variables on level of radiation exposure. The expression $\lambda_j(t; \underline{z})$ is just the rate of site- j cancer deaths, at follow-up year t , per year and per person alive at t ; it is the quantity commonly estimated in life tables (mortality tables). The notation emphasizes that $\lambda_j(t; \underline{z})$ is allowed to depend on both the follow-up year t and covariate vector \underline{z} .

死亡率資料は、観察(1978年までの追跡調査)に基づく原爆時から死亡までの資料から成るので、観察された生存率資料のために考えられた方法が妥当である。この方法は各対象者に対する追跡調査の長さ、並びに死亡の有無を考慮に入れたものである。更に、これらの方法では死亡の種類(死因)が明記されている追跡調査資料を含めることもできる。例えば、このような解析では、その他の死因による死亡率(競合リスク)の存在を適当に調整しながら、特定部位の癌の死亡率、例えば胃癌の死亡率を考慮することができる。この方法を紹介する資料が他にもある。²⁴⁻²⁶

本研究への適用に特に役立つ生存率調査法の一つとしては、Cox²⁷が示唆した回帰法がある。比例ハザード回帰モデルに基づくこの方法では、特定の変数と死亡率との関係が推定され、その他の変数を都合よくコントロールすることができ、また、競合リスク及び追跡調査死亡率資料から観察された特性を都合よく処理することもできる。回帰法の特性からいえば、放射線量及び原爆時年齢などの連続変数の影響を調べる場合には、変数の項目による分類は不必要である。比例ハザードモデルは、死亡率に関して最も直接的に表される。あるいは、更に一般的には²⁶特定部位 j (例えば胃癌)における死亡率 $\lambda_j(t; \underline{z})$ によって表され、正式には次のように定義される。

ただし、 T は追跡調査中の死亡年、 J は死因、 $\underline{z} = (z_1, \dots, z_p)$ は放射線被曝のレベルに関する変数を含む共変量のベクトルを示す。 $\lambda_j(t; \underline{z})$ は、追跡調査年 t における、年当たり及び t において生存していた者当たりの部位 j における癌死亡率であり、これは、生命表(死亡率表)で通常推定される量である。この表記法は、 $\lambda_j(t; \underline{z})$ が追跡調査年 t 及び共変量ベクトル \underline{z} の双方に依存し得ることを強調している。

The Cox proportional hazards regression model as applied to type-specific mortality rates²⁶ specifies that

$$\lambda_j(t; \underline{z}) = \lambda_{0j}(t) \cdot g(\underline{z} \underline{\beta}), \quad [1]$$

where $\lambda_{0j}(\cdot) \geq 0$ is a completely unspecified underlying type-j cancer rate, $g(\cdot)$ is the specified form of the covariate factor, and $\underline{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ is a vector of regression coefficients to be estimated from the data. As in other regression models, this model puts no restrictions on the kinds of covariate information that may be included in \underline{z} . This model specifies that the ratio of site-j cancer mortality rates at any two levels of covariates $\underline{z}_1, \underline{z}_2$ is just $\lambda_j(t; \underline{z}_1) / \lambda_j(t; \underline{z}_2) = g(\underline{z}_1, \underline{\beta}) / g(\underline{z}_2, \underline{\beta})$, which does not depend on follow-up time. Also, it follows that relative mortality rate is conveniently expressed in terms of $\underline{\beta}$ as $g(\underline{z}_1, \underline{\beta}) / g(\underline{z}_2, \underline{\beta})$.

A significant feature of this model is that both follow-up time and covariate (e.g., radiation exposure) are modeled simultaneously. Also, the factor $\lambda_0(\cdot)$ that incorporates the dependence on follow-up is completely arbitrary; in particular, inference on the parameters $\underline{\beta}$ proceeds without any assumption about the shape or form of the dependence of mortality on follow-up time.

The model and analysis are flexible with respect to the choice of the form of the function $g(\cdot)$ of the covariate factor $g(\underline{z} \underline{\beta})$. To be consistent with other work on radiation dose-cancer response, and with several biological and statistical models, the function $g(\underline{z} \underline{\beta})$ was chosen here to be the additive one

$$g(\underline{z} \underline{\beta}) = 1 + \underline{z} \underline{\beta},$$

so that model [1] is specified to be

$$\lambda_j(t; \underline{z}) = \lambda_{0j}(t) \cdot (1 + \underline{z} \underline{\beta}). \quad [2]$$

種別死亡率に適用されたCox比例危険回帰モデル²⁶は、次のようになる。

ただし、 $\lambda_{0j}(\cdot) \geq 0$ は完全に非特定の原発j型癌の率であり、 $g(\cdot)$ は共変量係数の特定の形式であり、 $\underline{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ は資料から推定される回帰係数のベクトルである。他の回帰モデルの場合と同様、このモデルでは \underline{z} に含まれる可能性のある共変量の種類を制限しない。このモデルは、任意の共変量 $\underline{z}_1, \underline{z}_2$ の二つの値における部位jの癌死亡率の比率が、 $\lambda_j(t; \underline{z}_1) / \lambda_j(t; \underline{z}_2) = g(\underline{z}_1, \underline{\beta}) / g(\underline{z}_2, \underline{\beta})$ であり、これは追跡調査の時間には依存しないことを明示している。また、相対死亡率は好都合にも $\underline{\beta}$ を用いて $g(\underline{z}_1, \underline{\beta}) / g(\underline{z}_2, \underline{\beta})$ と表される。

このモデルの顕著な特徴は、追跡調査時間及び共変量(例えば放射線被曝)がいずれも同時にモデル化されることである。また、追跡調査への依存性を含む係数 $\lambda_0(\cdot)$ は完全に任意のもので、特にパラメーター $\underline{\beta}$ に関する推定は、追跡調査時間に対する死亡率の依存性の形状又は形式について何らの仮定をも行うことなく進行する。

モデル及び解析は、共変量係数 $g(\underline{z} \underline{\beta})$ の関数 $g(\cdot)$ の形式の選定については柔軟性がある。放射線量-癌反応に関するその他の調査、並びに幾つかの生物学的及び統計学的モデルと一致させるために、ここでは関数 $g(\underline{z} \underline{\beta})$ を次のように加法関数とした。

それゆえ、モデル[1]は次のように表される。

Thus, for example, in the case where $\underline{z} = (z_1, z_2)$ includes a linear term $z_1 = d_\gamma$ in gamma ray dose and an additional linear term $z_2 = d_n$ in neutron dose, the model [2] becomes

$$\lambda_j(t; \underline{z}) = \lambda_{0j}(t) \cdot (1 + \beta_1 d_\gamma + \beta_2 d_n).$$

In this case the effects of gamma ray and neutron dose on relative risk are additive. The coefficient β_1 measures the linear effect of gamma ray dose, and β_2 measures the linear effect of neutron dose, on relative cancer mortality.

With proper specification of the covariate \underline{z} , the data on follow-up time at death and cause-of-death are sufficient for estimation of all the parameters in [2], including the coefficients $\underline{\beta}$. It is pertinent to note that the corresponding model without time, that is, with time integrated out in [2] is approximately

$$P_j(\underline{z}) = P_{0j} \cdot (1 + \underline{z} \underline{\beta}),$$

where $P_j(\underline{z})$ is the probability of a type- j death within the study period. The approximation is good if the mortality rate is not too high. This model is the same as the occasionally used model $P_j(\underline{z}) = P_{0j} + \underline{z} \underline{\beta}^*$, in which dose contributes an additive term to the 0 rad dose probability of type- j death. The new parameter $\underline{\beta}^*$ is identified with $P_{0j} \cdot \underline{\beta}$ above.

The results reported below use a generalization of [2] that permits an arbitrary function $\lambda_0(\cdot)$ for each of many strata $s = 1, 2, \dots$, of individuals:

$$\lambda_j(t; \underline{z}, s) = \lambda_{0j}^s(t) \cdot (1 + \underline{z} \underline{\beta}), \quad [3]$$

where $\lambda_j(t, \underline{z}, s)$ is the type- j cancer mortality rate for individuals in strata s , and where $\lambda_{0j}^s(\cdot)$, $s = 1, 2, \dots$, denote arbitrary underlying type- j cancer rates for each of the strata. The fact that the analysis uses only within-stratum information provides a nonparametric control for factors included in the stratum definition. A complete description of the Cox proportional hazards regression model, including how the parameters $\underline{\beta}$ are estimated, is given by Kalbfleisch and Prentice.²⁵

したがって、例えば $\underline{z} = (z_1, z_2)$ が、ガンマ線量の一次式 $z_1 = d_\gamma$ 並びに中性子線量の一次式 $z_2 = d_n$ を含む場合は、モデル[2]は次のようになる。

ただし、相対リスクに対するガンマ線及び中性子線量の効果は加法的なものである。係数 β_1 は、相対癌死亡率に対するガンマ線量の一次的效果を測定し、 β_2 は中性子線量の一次的效果を測定する。

共変量 \underline{z} を適切に特定化すれば、死亡時における追跡調査時間及び死因に関する資料は係数 $\underline{\beta}$ を含め、[2]におけるすべてのパラメーターの推定に関しては十分なものである。対応するモデルで時間を伴わないもの、すなわち、時間が[2]に含められていないモデルは、大体次のようになると考えるのが妥当である。

ただし、 $P_j(\underline{z})$ は調査期間内の j 型死亡の確率である。死亡率があまり高くない場合はこの近似計算の結果は良好である。このモデルはときどき用いられたもので、線量が j 型死亡の 0 rad 線量の死亡確率に加法式を与えるモデル $P_j(\underline{z}) = P_{0j} + \underline{z} \underline{\beta}^*$ と同じである。新しいパラメーター $\underline{\beta}^*$ は上記の $P_{0j} \cdot \underline{\beta}$ と同一である。

下記の報告結果では、各対象者における多くの層 $s = 1, 2, \dots$ の各々について任意の関数 $\lambda_0(\cdot)$ を可能にする [2] の一般化式を用いている。

ただし、 $\lambda_j(t, \underline{z}, s)$ は層 s における各対象者の j 型癌死亡率であり、 $\lambda_{0j}^s(\cdot)$, $s = 1, 2, \dots$ は各層における任意の原発 j 型癌率を表す。解析では層内の資料のみが用いられるので、層の定義に含まれる係数に対し非パラメトリック的コントロールが行われる。Kalbfleisch 及び Prentice²⁵ は、パラメーター $\underline{\beta}$ の推定法を含め、Cox 比例ハザード回帰モデルについての完全な記述を行っている。

Because age ATB, follow-up year, and sex are related to cancer mortality, it is important to control for these factors in analyses investigating the dose-mortality relationship. In the analyses below, which use model [3], this is accomplished by specifying the argument t of the underlying mortality rate $\lambda_0(t)$ to be follow-up year, and by defining 32 strata, $s = 1, 2, \dots, 32$, based on sex and 16 5-year age ATB categories.

The analyses reported below use Cox proportional hazards model [3], with various definitions of covariate z in terms of gamma ray and neutron dose, to make overall comparisons of the dose-cancer mortality relationship between Hiroshima and Nagasaki.

The main limitation of these analyses is that they necessarily depend to some extent on the modeling assumptions, in particular the assumption that radiation contributes additively to the cancer mortality rate, and that the relevant radiation covariates are linear and quadratic functions of gamma ray and neutron dose. Our aim of comparing dose-mortality relationships between cities would be expected, however, to be less sensitive to modeling assumptions than the city-specific results themselves.

Individual T65DR estimates used in these analyses are from the calculations of Milton and Shohoji¹ and Kato and Schull.¹⁹ For the analyses using LLNL-proposed dose, the estimated kerma-in-air LLNL gamma ray and neutron doses were computed for each individual based on the distance from the epicenter, by linear interpolation between 15 equally-spaced points of the log [kerma-in-air dose \times (slant distance)²] vs slant distance curves of Loewe.²⁸

In the absence of new shielding factors, now in preparation, for those analyses using LLNL-proposed dose the T65D shielding factors were used in conjunction with the LLNL estimates of kerma in air. As both new shielding factors and revised organ doses, not considered here, are expected to differ from previously published values, the risk coefficients derived below should not be used for purposes of risk analysis. They do, however, allow comparisons to be made between the two cities, which is the chief purpose of this study.

原爆時年齢、追跡調査年及び性別は癌死亡率と関係があるので、線量-死亡率関係を調べる解析でこれらの因子をコントロールすることは重要である。これは、モデル[3]を用いる下記の解析では、原死亡率 $\lambda_0(t)$ の独立変数 t が追跡調査年であることを明示し、また性及び16の原爆時5歳年齢分類に基づいて32の層($s = 1, 2, \dots, 32$)を定義することによって実施できる。

下記の解析では、Cox 比例ハザードモデル[3]を用いて、ガンマ線及び中性子線量の式については共変量 z に種々の定義を行い、広島・長崎間の線量-癌死亡率関係の全般的な比較を行う。

これらの解析における主な制限は、それらが当然、ある程度までモデル設定に当たっての仮定、特に放射線が相加的に癌死亡率に寄与し、また関連する放射線の共変量がガンマ線及び中性子線量の一次関数及び二次関数であるという仮定に依存するという点にある。しかしながら、我々の目的とする両市間の線量-死亡率関係の比較は、都市別の結果自体よりもモデル作成上の仮定による影響が少ないと考えられる。

これらの解析に用いた T65DR の個人別推定値は、Milton 及び正法地¹並びに加藤及び Schull¹⁹の算定から得たものである。LLNL 提案の線量を用いた解析の場合、推定空中 kerma LLNL ガンマ線量及び中性子線量は、爆央からの距離に基づいて、Loewe²⁸の爆央からの直線距離曲線に対する対数[空中 kerma 線量 \times (爆央からの直線距離)²]の15の等間隔点の間の線形補間法によって、計算された。

新しい遮蔽因子は現在計算中でまだ使用できないので、LLNL 提案の線量を用いる解析では、LLNL による空中 kerma 推定値とともに T65D 遮蔽因子を用いた。ここでは考慮されていないが、新しい遮蔽因子と改訂臓器線量は、いずれも以前に発表された値と異なることが予想されるので、下記で得られるリスク係数は、リスク解析には用いるべきでない。しかし、このリスク係数によって本調査の主要目的である両市間の比較は可能である。

RESULTS

For Hiroshima and Nagasaki, the Cox²⁷ proportional hazards regression methodology was used to investigate the relationship between cancer mortality and both gamma ray and neutron dose, with the aim to compare the relationships in Hiroshima with those in Nagasaki. Regression analyses were performed separately by city to investigate possible between-city inconsistencies in the relationship between radiation exposure and cancer mortality of the following sites: 1) all cancer deaths except leukemia (3,647 in Hiroshima and 904 in Nagasaki); 2) two specific nonleukemia sites, stomach cancer deaths (1,439 in Hiroshima and 304 in Nagasaki) and lung cancer deaths (351 in Hiroshima and 105 in Nagasaki); and 3) leukemia deaths (137 in Hiroshima and 36 in Nagasaki).

A test that the pair of gamma ray and neutron dose coefficients (β_1, β_2) is the same in both cities is afforded by an approximate χ^2_2 test. The significant value 7.67 ($p < .025$) of the χ^2_2 test statistic (column 3, line 1 of Table 1) indicates that the joint relationship of T65DR gamma ray and neutron dose with nonleukemia cancer mortality is not the same in both cities. The analyses of leukemia mortality (last line) show mild evidence ($.10 < p < .25$) that the relationship between gamma ray and neutron dose and cancer mortality differs between cities for leukemia mortality also.

The estimated regression coefficients (per 100 rad) for gamma ray and neutron dose are shown in columns 1 and 2 of Table 1, and the between-city differences in the estimated coefficients are shown in columns 4 and 5. As shown in line 1 of columns 4 and 5, the significant difference in the joint relationship of T65DR gamma ray and neutron dose with nonleukemic cancer mortality is accounted for by a difference in estimated gamma ray coefficients (difference = .292, $p = .049$), but not by a difference in estimated neutron coefficients (difference = 1.12, $p = .83$). The estimated neutron coefficients are not well determined from these within-city analyses; the standard errors of the estimated neutron coefficients are large for both cities, especially for Nagasaki. The magnitude of the estimated gamma ray coefficient (.391) for Hiroshima is substantially different from that for Nagasaki (.099); the ratio between them is almost 4 (.391/.099=3.95, column 6). For the individual

結果

Cox²⁷ 比例ハザード回帰法を用いて、広島・長崎における癌死亡率とガンマ線、及び中性子線量との関係を調べ、両市間の比較を行った。両市別々に回帰分析を行って、放射線被曝と下記の部位の癌死亡率との関係における両市間の差異を調べた：

- 1) 白血病を除くすべての癌による死亡 (広島 3,647例, 長崎 904例);
- 2) 二つの特定の非白血病性部位, すなわち胃癌による死亡 (広島 1,439例, 長崎 304例) 及び肺癌による死亡 (広島 351例, 長崎 105例); 並びに
- 3) 白血病による死亡 (広島 137例, 長崎 36例).

一対のガンマ線係数及び中性子線係数 (β_1, β_2) が両市とも同じであるかどうかを調べるため、近似 χ^2_2 検定を行った。 χ^2_2 検定統計量の有意な値 7.67 ($p < .025$, 表 1 の第 3 欄, 第 1 行) は、T65DR のガンマ線及び中性子線量の双方と非白血病性癌の死亡率との関係が、両市で同じでないことを示す。白血病死亡率 (最後の行) の解析では、ガンマ線及び中性子線量と癌死亡率との関係において、白血病死亡率の場合にも両市間に差があることがわずかに認められた ($.10 < p < .25$)。

ガンマ線及び中性子線量の (100 rad 当たりの) 推定回帰係数を表 1 の第 1 及び第 2 欄に示し、推定係数における両市間の差は第 4 及び第 5 欄に示した。第 4 及び第 5 欄の第 1 行に示すとおり、T65DR のガンマ線及び中性子線量の両者と非白血病性癌の死亡率との関係における有意な差は、推定ガンマ係数の差 (差=.292, $p=.049$) によって説明されるが、推定中性子係数の差 (差=1.12, $p=.83$) によっては、説明されない。推定中性子係数はこれらの都市内解析によっては十分に決定できない。推定中性子係数の標準誤差は両市ともに大きい、特に長崎では顕著である。広島の推定ガンマ線係数の大きさ (.391) は、長崎のそれ (.099) とは有意に異なる。両者の比率はほぼ 4 (.391/.099=3.95, 第 6 欄) である。部位別にみると、胃癌、肺癌及び

TABLE 1 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY, ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND T65DR KERMA RADIATION EXPOSURE

表1 癌死亡率と T65DR kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果、都市別

Radiation exposure covariates: T65DR gamma ray dose and neutron dose

放射線被曝の共変量: T65DR ガンマ線量及び中性子線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性別(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (n/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (n/100)$

Cancer Site	City	Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors		Comparison of dose-cancer mortality relationship between cities			
		(1) gamma ray $\hat{\beta}_1$	(2) neutron $\hat{\beta}_2$	(3) χ^2 test statistics for testing $(\beta_1) = (\beta_1)_{H/N}$	(4) Difference between Hiroshima and Nagasaki estimated dose coefficients (with 95% confidence interval and p-value)		(6) Ratio of estimated Hiroshima & Nagasaki gamma ray coefficients
					gamma ray	neutron	
All cancer except leukemia	Hiroshima	.391 ± .107	-.324 ± .292	7.67 (p < .025)	.292 (.002, .582)	1.12 (-9.21, 11.44)	3.95
	Nagasaki	.099 ± .1025	-1.44 ± 5.26		p=.049	p=.83	
Stomach	Hiroshima	.203 ± .162	-.120 ± .438	1.49 (.25 < p < .50)	.256 (-.169, .681)	-3.89 (-19.3, 11.6)	-
	Nagasaki	-.053 ± .144	3.77 ± 7.87		p=.24	p=.62	
Lung	Hiroshima	1.32 ± .406	-2.04 ± .811	5.67 (.05 < p < .10)	1.04 (-.02, 2.10)	-.67 (-40.3, 38.9)	4.71
	Nagasaki	0.28 ± .359	-1.37 ± 20.18		p=.055	p=.976	
Leukemia	Hiroshima	2.066 ± 1.87	10.39 ± 6.28	3.92 (.10 < p < .25)	2.97 (-1.33, 7.26)	-166.9 (-337.68, 3.82)	-
	Nagasaki	-0.90 ± 1.14	177.32 ± 86.89		p=.18	p=.055	

sites, stomach cancer, lung cancer, and leukemia, the estimated gamma ray coefficient is consistently larger for Hiroshima than for Nagasaki. Furthermore, the result for lung cancer mortality provides by itself mild evidence ($\chi^2 = 5.67$, $.05 < p < .10$) of a differing dose-mortality relationship.

Additional analyses were performed using a richer modeling of gamma ray dose. Table 2 reports the results of analyses in which a quadratic term in gamma ray dose has been included as an additional covariate. Again, from column 4 the dose-mortality relationship for all cancer except leukemia is mildly significantly different in the two cities ($\chi^2 = 6.95$, $.05 < p < .10$), and different also for leukemia, but not significantly so ($\chi^2 = 3.42$, $.25 < p < .50$). Column 5 shows that, for each of all cancer except leukemia, stomach cancer, and lung cancer, the gamma ray contribution to relative mortality rate at 100 rad and at 200 rad is consistently higher for Hiroshima than for Nagasaki. It is significantly higher for all cancer mortality except leukemia ($p = .048$), but not for leukemia mortality ($p = .16$).

白血病の場合、推定ガンマ線係数は一貫して広島の方が長崎よりも大きい。更に、肺癌死亡率推定の結果は、単独に若干異なる線量-死亡率関係を示している ($\chi^2 = 5.67$, $.05 < p < .10$)。

ガンマ線量をより詳しくモデル化することにより、更に解析を行った。表2は、ガンマ線量の二次式を付加的な共変量として含めた解析の結果を示したものである。この場合も、第4欄によれば白血病を除くすべての癌の線量-死亡率関係は、両市でわずかながら有意な差がある ($\chi^2 = 6.95$, $.05 < p < .10$) が、白血病の場合は同様に差はあるが、それほど有意なものではない ($\chi^2 = 3.42$, $.25 < p < .50$)。第5欄は白血病、胃癌及び肺癌を除くすべての癌において、100rad及び200radでの相対死亡率に対するガンマ線の寄与は、広島の方が長崎よりも一貫して高いことを示している。この寄与は白血病を除くすべての癌の死亡率について有意に高い ($p = .048$) が、白血病死亡率の場合は有意ではない ($p = .16$)。

TABLE 2 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY,
ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND T65DR KERMA RADIATION EXPOSURE

表2 癌死亡率と T65DR kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果, 都市別

Radiation exposure covariates: T65DR gamma ray dose and (gamma ray dose)², neutron dose

放射線被曝の共変量: T65DR ガンマ線量, (ガンマ線量)², 中性子線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (\gamma/100)^2 + \beta_3 (n/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1(\gamma/100) + \beta_2(\gamma/100)^2 + \beta_3(n/100)$

Cancer Site	City	(1) (2) (3)			(4)	(5)		
		Estimated dose coefficients per 100 rad and standard errors				χ^2 test statistics for testing	Comparison between cities of estimated gamma ray contribution to relative mortality rate	
		gamma ray	(gamma ray) ²	neutron	$\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix}_H = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix}_N$	Relative mortality rate (with 95% confidence interval)		Differences in relative mortality rate at 100 rad (with 95% confidence interval and p-value)
		$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\beta}_3$		100 rad	200 rad	
All cancer except leukemia	Hiroshima	.430 ± .134	-.018 ± .037	-.311 ± .294	6.95	1.41	1.79	.316 (.004, .628) p=.048
	Nagasaki	.100 ± .132	-.0004 ± .033	-1.43 ± 5.45	(.05 < p < .10)	1.10	1.18	
Stomach	Hiroshima	.258 ± .192	-.032 ± .060	-.054 ± .458	3.52	1.23	1.39	.401 (-.055, .857) p=.09
	Nagasaki	-.242 ± .194	.067 ± .054	2.04 ± 7.55	(.25 < p < .50)	0.83	0.78	
Lung	Hiroshima	1.58 ± .539	-.124 ± .147	-1.98 ± .835	5.60	2.46	3.66	1.19 (-.002, 2.39) p=.05
	Nagasaki	.251 ± .470	.013 ± .125	-1.61 ± 20.31	(.10 < p < .25)	1.26	1.55	
Leukemia	Hiroshima	1.73 ± 2.06	.186 ± .539	10.25 ± 6.24	3.42	2.92	5.20	2.90 (-1.13, 6.94) p=.16
	Nagasaki	-2.02 ± .97	1.034 ± .541	61.10 ± 72.73	(.25 < p < .50)	0.01	1.10	

Additional analyses were performed that omitted the neutron dose covariate, effectively ignoring a possible contribution of neutron dose to the relative cancer mortality rate. As shown in Tables 3 and 4, in these analyses the discrepancy persists between the dose-cancer mortality relationships of the two cities.

A limited investigation was made into whether the difference in the dose-mortality relationship between cities can be detected at the lower doses also. The lower portion of Table 5 shows that in analyses restricted to persons with radiation exposure estimates less than 400 rad gamma rays and less than 200 rad neutrons, a significant ($\chi^2_2 = 9.95, p < .01$) difference persists between the two cities in the relationship between radiation dose and cancer mortality except leukemia. The difference in estimated gamma ray coefficients (.412, $p = .01$) is even more pronounced when the analyses are restricted to the lower doses.

中性子線量の共変量を省略した相対癌死亡率に対する中性子線量の寄与を事実上無視して追加の解析を行った。表3及び4に示すように、これらの解析では、両市間の線量-癌死亡率関係には依然として差異が認められる。

両市間の線量-死亡率関係における差が低線量でも探知できるかどうかについて、限定調査を行った。表5の下部は、ガンマ線被曝線量が400rad未滿、中性子線被曝線量が200rad未滿である者に限定した解析では、放射線量と白血病を除いた癌死亡率との関係は両市間に有意な差($\chi^2_2 = 9.95, p < .01$)が存続することを示している。解析を低線量に限定して行う場合は、推定ガンマ線量係数の差(.412, $p = .01$)は更に顕著に現れる。

TABLE 3 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY, ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND T65DR KERMA RADIATION EXPOSURE
表3 癌死亡率と T65DR kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果、都市別

Radiation exposure covariates: T65DR gamma ray dose

放射線被曝の共変量: T65DR ガンマ線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1(\gamma/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1(\gamma/100)$

Cancer Site	City	Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors	Comparison of dose-cancer mortality relationship between cities		
			(1)	(2)	(3)
		(1)	(2)	(3)	(4)
		gamma ray $\hat{\beta}_1$	χ^2_1 test statistics for testing $(\beta_1)_H = (\beta_1)_N$	Difference between Hiroshima & Nagasaki gamma ray coefficients (with 95% confidence interval and p-value)	Ratio of estimated Hiroshima & Nagasaki coefficients
All cancer except leukemia	Hiroshima	.291 ± .052	9.46 (p=.002)	.216 (.079, .353) p=.002	3.88
	Nagasaki	.075 ± .047			
Stomach	Hiroshima	.164 ± .074	3.03 (p=.08)	.153 (.044, .350) p=.13	14.81
	Nagasaki	.011 ± .068			
Lung	Hiroshima	.666 ± .221	2.03 (p=.16)	.402 (-.152, .956) p=.16	.252
	Nagasaki	.264 ± .176			
Leukemia	Hiroshima	5.15 ± 1.15	4.82 (p=.03)	3.17 (.332, 6.01) p=.03	2.60
	Nagasaki	1.98 ± .88			

TABLE 4 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY, ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND T65DR KERMA RADIATION EXPOSURE
 表4 癌死亡率と T65DR kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果, 都市別

Radiation exposure covariates: T65DR gamma ray dose and (gamma ray dose)²

放射線被曝の共変量: T65DR ガンマ線量及び (ガンマ線量)²

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1(\gamma/100) + \beta_2(\gamma/100)^2$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1(\gamma/100) + \beta_2(\gamma/100)^2$

Cancer Site	City	(1) Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors		(2) (gamma ray) ² $\hat{\beta}_2$	(3) χ^2 test statistic (and p-value) for testing $\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}_H = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}_N$
		gamma ray $\hat{\beta}_1$			
All cancer except leukemia	Hiroshima	.342 ± .102	—	.022 ± .036	8.36 (p < .025)
	Nagasaki	.083 ± .114	—	.003 ± .032	
Stomach	Hiroshima	.245 ± .161	—	.034 ± .058	4.83 (.05 < p < .10)
	Nagasaki	— .216 ± .172	—	.070 ± .054	
Lung	Hiroshima	1.02 ± 0.41	—	.151 ± .134	2.45 (.25 < p < .50)
	Nagasaki	.230 ± .379	—	.012 ± .119	
Leukemia	Hiroshima	4.69 ± 1.59	—	.233 ± .595	14.40 (p < .005)
	Nagasaki	—1.67 ± .99	—	1.29 ± 0.49	

The analyses reported in Tables 1 through 4 for T65DR estimates were repeated using the LLNL-proposed dose of Loewe and Mendelsohn⁹ (together with T65D shielding factors). The analyses were restricted to persons with the LLNL gamma ray dose estimates less than 600 rad and LLNL neutron dose estimates less than 300 rad. The results, shown in Tables 6-9 for various combinations of dose covariates, reveal no significant differences in the relationship between LLNL-proposed radiation dose and cancer mortality between Hiroshima and Nagasaki. In particular, there is no evidence that with LLNL dose the estimated gamma ray coefficients for all cancer mortality except leukemia differ between cities (difference = .149, p = .20, from column 4, line 1, Table 6). The estimated gamma ray coefficient for Hiroshima is substantially less when using LLNL dose (.239, from column 1, Table 6) than when using T65DR (.391, from column 1, Table 1). Even with LLNL dose, however, the estimated gamma ray coefficient is higher for Hiroshima (.239) than for Nagasaki (.090), but not significantly so (p = .20).

表1~4に示した T65DR 推定値に関する解析は, Loewe 及び Mendelsohn⁹ の LLNL 提案線量 (並びに T65D 遮蔽係数) を用いて繰り返し実施した。この解析は, LLNL のガンマ線量推定値が 600 rad 未満, LLNL 中性子線量推定値が 300 rad 未満である者に限定して行った。線量の共変量を様々に組み合わせて行った解析結果を表6~9に示したが, LLNL 提案の放射線量と癌死亡率との関係に, 広島・長崎間で有意な差は認められない。特に LLNL 線量では, 白血病以外のすべての癌による死亡率に関する推定ガンマ線係数が両市間で異なるという証拠はない (表6, 第1行, 第4欄によれば, 差=.149, p=.20)。広島の推定ガンマ線係数は, T65DR を用いる場合 (表1, 第1欄では.391) よりも, LLNL 線量を用いる場合 (表6, 第1欄では.239) の方が相当低い。しかし, LLNL 線量を用いた場合でも, 推定ガンマ線係数は長崎 (.090) より広島 (.239) の方が高いが, 有意ではない (p = .20)。

TABLE 5 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY,
ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND T65DR KERMA RADIATION EXPOSURE
表5 癌死亡率と T65DR kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果、都市別

Radiation exposure covariates: T65DR gamma ray dose and neutron dose

放射線被曝の共変量: T65DR ガンマ線量及び中性子線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性別(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (n/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (n/100)$

Cancer site: All sites except leukemia

癌の部位: 白血病を除くすべての部位

Persons excluded with		City	Number at risk	Number of cancer except leukemia	(1) Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors		(3) Comparison of dose-cancer mortality relationship between cities		
gamma ray dose	neutron dose				gamma ray $\hat{\beta}_1$	neutron $\hat{\beta}_2$	χ^2 test statistics for testing $\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}_H = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}_N$	Difference between Hiroshima & Nagasaki estimated dose coefficients (with 95% confidence interval and p-value)	
						gamma ray		neutron	
> 600 rad	> 300 rad	Hiroshima	60349	3647	.391 ± .107	-.325 ± .292	7.67 (p<.025)	.292 (.002, .582) p=.049	1.12 (-9.21, 11.44) p=.82
		Nagasaki	19217	904	.099 ± .1025	-1.44 ± 5.26			
> 400 rad	> 200 rad	Hiroshima	60182	3635	.426 ± .121	-.327 ± .351	9.95 (p<.01)	.412 (.093, .731) p=.011	-4.20 (-16.37, 7.97) p=.50
		Nagasaki	19009	892	.014 ± .109	3.871 ± 6.20			

TABLE 6 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY,
ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND THE PROPOSED LLNL KERMA RADIATION EXPOSURE

表6 癌死亡率と提案された LLNL kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果, 都市別

Radiation exposure covariates: LLNL gamma ray dose and neutron dose

放射線被曝の共変量: LLNL のガンマ線量及び中性子線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (n/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1(\gamma/100) + \beta_2(n/100)$

Cancer Site	City	Comparison of dose-cancer mortality relationship between cities					
		Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors		(3) χ^2 test statistics for testing $\left(\frac{\beta_1}{\beta_2}\right)_H = \left(\frac{\beta_1}{\beta_2}\right)_N$	(4) Difference between Hiroshima and Nagasaki estimated dose coefficients (with 95% confidence interval and p-value)		(6) Ratio of estimated Hiroshima & Nagasaki gamma ray coefficients
		(1) gamma ray $\hat{\beta}_1$	(2) neutron $\hat{\beta}_2$		gamma ray	neutron	
All cancer except leukemia	Hiroshima	.239 ± .058	-.758 ± .915	2.06 (.25 < p < .50)	.149 (-.08, .38) p=.20	-4.95 (-24.5, 14.6) p=.62	2.67
	Nagasaki	.090 ± .102	4.19 ± 9.95				
Stomach	Hiroshima	.165 ± .094	-1.02 ± 1.50	1.86 (.25 < p < .50)	.250 (-.11, .61) p=.18	-16.45 (-52.5, 19.6) p=.37	-
	Nagasaki	-.085 ± .160	15.4 ± 18.3				
Lung	Hiroshima	.709 ± .239	-3.34 ± 2.87	1.06 (.50 < p < .75)	.369 (-.58, 1.32) p=.45	-5.99 (-97.2, 85.2) p=.90	2.09
	Nagasaki	.340 ± .423	2.65 ± 46.5				
Leukemia	Hiroshima	1.62 ± 1.00	38.0 ± 21.6	1.27 (.50 < p < .75)	1.32 (-2.53, 5.17) p=.50	-273.58 (755.5, 208.4) p=.27	5.40
	Nagasaki	0.30 ± 1.69	311.0 ± 245.0				

TABLE 7 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY,
ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND THE PROPOSED LLNL KERMA RADIATION EXPOSURE

表7 癌死亡率と提案された LLNL kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果, 都市別

Radiation exposure covariates: LLNL gamma ray dose, (gamma ray dose)², and neutron dose

放射線被曝の共変量: LLNL ガンマ線量, (ガンマ線量)² 及び中性子線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたものは: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1(\gamma/100) + \beta_2(\gamma/100)^2 + \beta_3(n/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1(\gamma/100) + \beta_2(\gamma/100)^2 + \beta_3(n/100)$

Cancer Site	City	(1) (2) (3)			(4)	(5)		
		Estimated dose coefficients per 100 rad and standard errors				χ^2 test statistics for testing	Comparison between cities of estimated gamma ray contribution to relative mortality rate	
		gamma ray $\hat{\beta}_1$	(gamma ray) ² $\hat{\beta}_2$	neutron $\hat{\beta}_3$	$\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix}_H = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix}_N$	Relative mortality rate (with 95% confidence interval)	100 rad	200 rad
All cancer except leukemia	Hiroshima	.175 ± .077	.030 ± .025	-1.17 ± 0.84	2.67 (.25 < p < .50)	1.21 (1.08, 1.33)	1.47 (1.26, 1.68)	0.131 (-.111, .373) p=.29
	Nagasaki	.057 ± .127	.017 ± .042	2.02 ± 11.25		1.07 (0.86, 1.28)	1.18 (0.78, 1.58)	
Stomach	Hiroshima	.113 ± .119	.027 ± .045	-1.52 ± 1.72	3.01 (.25 < p < .50)	1.14 (0.95, 1.33)	1.33 (0.96, 1.71)	.329 (-.063, .721) p=.10
	Nagasaki	-.274 ± .211	.085 ± .071	8.28 ± 18.82		0.81 (0.47, 1.15)	0.79 (0.15, 1.43)	
Lung	Hiroshima	.588 ± .291	.070 ± .115	-4.75 ± 3.88	1.23 (.50 < p < .75)	1.66 (1.18, 2.14)	2.46 (1.49, 3.42)	.319 (-.645, 1.28) p=.53
	Nagasaki	.332 ± .478	.007 ± .178	1.54 ± 55.03		1.34 (0.50, 2.18)	1.69 (0, 3.44)	
Leukemia	Hiroshima	1.42 ± 1.00	.282 ± .460	26.8 ± 26.6	2.85 (.25 < p < .50)	2.70 (0.78, 4.62)	4.97 (0.43, 9.51)	1.72 (-1.51, 4.95) p=.30
	Nagasaki	-1.41 ± 1.49	1.39 ± 0.81	90.4 ± 209.3		0.98 (0, 3.58)	3.74 (0, 10.06)	

TABLE 8 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY,
ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND THE PROPOSED LLNL KERMA RADIATION EXPOSURE

表 8 癌死亡率と提案された LLNL kerma 放射線被曝との関係に関する Cox 比例ハザード回帰分析の結果、都市別

Radiation exposure covariates: LLNL gamma ray dose

放射線被曝の共変量: LLNL のガンマ線量

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1 (\gamma/100)$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1 (\gamma/100)$

Cancer Site	City	Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors (1) gamma ray $\hat{\beta}_1$	Comparison of dose-cancer mortality relationship between cities		
			(2) χ^2_1 test statistics for testing $(\beta_1)_H = (\beta_2)_N$	(3) Difference between Hiroshima & Nagasaki gamma ray coefficients (with 95% confidence interval and p-value)	(4) Ratio of estimated Hiroshima & Nagasaki coefficients
All cancer except leukemia	Hiroshima	.202 ± .036	1.20 (p=.27)	.076 (-.059, .214) p=.27	1.60
	Nagasaki	.126 ± .059			
Stomach	Hiroshima	.114 ± .052	0.48 (p=.48)	.069 (-.125, .263) p=.48	2.53
	Nagasaki	.045 ± .084			
Lung	Hiroshima	.537 ± .161	0.41 (p=.52)	.176 (-.363, .715) p=.52	1.49
	Nagasaki	.361 ± .223			
Leukemia	Hiroshima	3.27 ± 0.76	0.224 (p=.64)	0.65 (-2.04, 3.34) p=.64	1.25
	Nagasaki	2.62 ± 1.14			

TABLE 9 RESULTS OF COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSES BY CITY,
ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER MORTALITY AND
THE PROPOSED LLNL KERMA RADIATION EXPOSURE

表9 癌死亡率と提案された LLNL kerma 放射線被曝との関係に関する

Cox 比例ハザード回帰分析の結果、都市別

Radiation exposure covariates: LLNL gamma ray dose and (gamma ray dose)²

放射線被曝の共変量: LLNL のガンマ線量及び(ガンマ線量)²

Controlled for were: Age ATB and sex (by strata) and attained age (by time argument in the mortality function)

コントロールしたもの: 原爆時年齢及び性(層別)並びに死亡時年齢(死亡率関数における時間独立変数別)

Model for the relative mortality rate: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (\gamma/100)^2$

相対死亡率のモデル: $1 + \beta_1 (\gamma/100) + \beta_2 (\gamma/100)^2$

Cancer Site	City	(1)	(2)	(3)
		Estimated dose coefficients per 100 rad, and standard errors		χ^2 test statistic (and p-value) for testing
		gamma ray $\hat{\beta}_1$	(gamma ray) ² $\hat{\beta}_2$	$\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}_H = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}_N$
All cancer except leukemia	Hiroshima	.153 ± .075	.018 ± .024	1.34 (.50 < p < .75)
	Nagasaki	.063 ± .121	.021 ± .037	
Stomach	Hiroshima	.091 ± .116	.008 ± .036	2.21 (.25 < p < .50)
	Nagasaki	-.235 ± .192	.096 ± .068	
Lung	Hiroshima	.561 ± .293	-.009 ± .087	0.42 (.75 < p < .90)
	Nagasaki	.338 ± .439	.009 ± .151	
Leukemia	Hiroshima	1.84 ± 0.98	.606 ± .370	3.09 (.10 < p < .25)
	Nagasaki	-1.10 ± 1.39	1.55 ± 0.75	

DISCUSSION

This investigation was motivated by the possibility of a between-city differential bias in the T65DR estimates. This possibility has always existed because of the different conditions of the atomic explosions in Hiroshima and Nagasaki, notably weather and the different design, construction, and yield of the bombs, and the special uncertainty of various characteristics of the Hiroshima explosion. The immediate motivation is that the radiation dose calculations of Kerr^{7,8} and Loewe and Mendelsohn⁹ have suggested that the T65DR estimates are differentially biased between city.

The results of the analyses reported here of the Hiroshima and Nagasaki cancer mortality data are consistent with a between-city differential bias in the T65DR estimates. The relationship between T65DR and cancer mortality except leukemia is significantly different between the

考 察

今回の調査は、T65DR 推定値の両市間の差に偏りがある可能性があるために実施したものである。この可能性は以前から存在していたが、それは広島・長崎の間に原爆爆発の条件の差、特に天候並びに爆弾の設計、構造及び出力に差があり、また広島爆発における各種の特徴に特別不明確な要因があったためである。直接の動機は、Kerr^{7,8}並びに Loewe 及び Mendelsohn⁹の放射線量計算によって、T65DR 推定値の両市間の差に偏りが示唆されたことである。

広島・長崎の癌死亡率資料について本報で述べた解析結果では、T65DR 推定値の両市間の差における偏りと同様の偏りが見られた。T65DR 線量と白血病以外の癌死亡率との関係は、両市間で有意に異なっ

two cities ($\chi^2 = 7.67, p < .025$, from Table 1). Despite the small number of leukemia deaths, especially in the smaller Nagasaki cohort, a similar difference between-cities is suggested also for leukemia mortality, but the difference for leukemia is not statistically significant ($.10 < p < .25$).

In particular, our results suggest that the relationship between T65DR gamma ray dose and cancer mortality differs between the two cities. When controlling for T65DR neutron dose, a significant difference (.391 vs .099, from Table 1) is revealed between the gamma ray coefficients of Hiroshima and Nagasaki. This difference is consistent over different cancer sites.

No difference in T65DR neutron coefficients is revealed. Accurate comparisons of the neutron coefficients are prevented, however, by the large standard errors for the neutron coefficients in each city, especially in Nagasaki but also in Hiroshima. These large standard errors, well known for these data, are due to the relatively small variation in neutron dose and the high degree of collinearity between gamma ray dose and neutron dose in each city. It is well known that near collinearity among covariates can lead to instability of the estimated coefficients (see the two recent texts^{29,30} that discuss collinearity in regression). This instability is reflected in relatively large standard errors of the estimates, high correlations between estimates, and sometimes even the signs of the estimated coefficients that are different from the signs of the true coefficients (e.g., negative estimates in Table 1 of neutron coefficients that are undoubtedly positive). In light of the instability of the estimated neutron coefficient, further work would be useful, especially for estimating the gamma ray coefficient, in using methods of inference in which the neutron coefficient is subject to various explicit constraints within the positive region. Also, there is no provision in these analyses for taking into account measurement error of a nonsystematic (random) nature in the dose estimates. This introduces the possibility of bias and further instability in the estimated coefficients.³¹

The direction and magnitude of the difference in estimated T65DR gamma ray coefficients for Hiroshima and Nagasaki are consistent with the calculations of Loewe and Mendelsohn. One

いる(表1では $\chi^2 = 7.67, p < .025$)。白血病死亡例数が少ないにもかかわらず、広島より小規模な長崎集団では特に少ないが、同様な都市間の差が示唆された。しかし、その差は統計的に有意なものではない($.10 < p < .25$)。

特に本調査の結果は、T65DR ガンマ線量と癌死亡率との関係が両市間で異なることを示唆している。T65DR 中性子線量を計算すると、広島・長崎間にガンマ線係数の有意な差(表1によれば、.391対.099)が認められる。この差は他の部位の癌にも一貫して認められる。

T65DR 中性子係数に差は認められない。しかし、両市とも中性子係数の標準誤差が大きい(特に長崎において顕著であるが広島でも認められる)ので、中性子係数の正確な比較は困難である。これらの資料に特徴的なこのように大きな標準誤差は、中性子線量における比較的小さい変動と、両市のガンマ線量と中性子線量との共線形性が高いことによる。各共変量間の類似した共線形性が、推定係数に不安定性をもたらし得ることはよく知られている(回帰における共線形性を論じた最近の二つの論文^{29,30}を参照)。この不安定性は推定値の標準誤差が比較的大きいこと、推定値間の高い相関性、並びにときには真の係数の符号とは異なる推定係数の符号(例えば表1に見られるように、明らかにプラスであるべき中性子の係数がマイナスとなっている)にさえも反映される。推定中性子係数の不安定性を考慮すれば、中性子係数がプラスの範囲内にあるとする制限を設ける推定法を用いる際には、特にガンマ線係数の推定に関しては更に検討を行う方がよいであろう。また、これらの解析では、線量推定値の非系統的な(任意の)性質に関する測定誤差を考慮に入れる取り決めはない。このため偏りが生じ、推定係数が更に不安定なものになる可能性がある。³¹

広島と長崎における T65DR ガンマ線係数の差の方向及び大きさは、Loewe 及び Mendelsohn の計算と一致している。広島の T65DR ガンマ線量推定値が

possible explanation for the consistently higher T65DR gamma ray dose estimates in Hiroshima compared with Nagasaki is an underestimation of gamma ray dose in Hiroshima, or an overestimation of gamma ray dose in Nagasaki, or both. In fact, Loewe and Mendelsohn⁹ and Kerr^{7,8} have suggested that T65DR underestimates gamma ray dose in Hiroshima, and overestimates gamma ray dose in Nagasaki. The ratio of the estimated gamma ray coefficient for Hiroshima to that for Nagasaki (e.g., column 6, Table 1) can be related quantitatively to the proposed changes in dose in Hiroshima and Nagasaki. For example, in the (oversimplified) event that it were proposed that gamma ray dose be estimated at a factor f_H times T65DR dose for everyone in Hiroshima, and f_N times T65DR dose for everyone in Nagasaki, then the ratio statistic in column 6 of Table 1 would be estimating f_H/f_N . Loewe and Mendelsohn are proposing f_H from 1.3 to 2.0, depending on range, and f_N about .7, independent of range. Taking $f_H = 1.5$, $f_N = .7$ yields $f_H/f_N = 2.14$. The statistics (ratios of gamma ray effect on cancer mortality between Hiroshima and Nagasaki) in column 6 are consistent with such a value of f_H/f_N . This quantitative discussion is subjected to the caution that it is oversimplified; the gamma ray dose factors proposed for modifying the T65DR estimates are not in fact constant, and the effect of the change in neutron dose estimates on the gamma ray coefficients also needs to be considered. Moreover, changes in the shielding factors and organ dose estimates have as yet to be accounted for.

The preceding qualitative discussion is strengthened by the results of the analyses, reported in Tables 6-9, that use the proposed LLNL dose. The results of these analyses indicate that there is no statistically significant difference between-cities in the relationship between the proposed LLNL dose estimates and cancer mortality. The estimated gamma ray coefficient is still somewhat higher for Hiroshima than for Nagasaki, but not significantly so.

One limitation in interpreting our results as actually supporting between-city differential bias in the T65DR estimates is that the results by themselves do not distinguish between a differential bias in the T65DR estimates and the possibility that the effect of radiation dose on cancer mortality might actually differ between

長崎に比べて一貫して高いことの説明として考えられるのは、広島ガンマ線量の過小評価か、又は長崎ガンマ線量の過大評価か、若しくはその兩者である。事実、Loewe及びMendelsohn⁹並びにKerr^{7,8}は、T65DRが広島ではガンマ線量を過小評価し、長崎では過大評価していることを示唆している。広島の推定ガンマ線係数と長崎のそれとの比率(例えば表1の第6欄)は、広島及び長崎の線量について提起された変化と量的に関係があり得る。例えば、(極めて簡略化したものであるが)ガンマ線量を、広島についてはT65DR線量の f_H 倍、長崎の場合はT65DRの f_N 倍の係数であるとした場合、表1の第6欄における比率統計量は f_H/f_N を推定することになる。Loewe及びMendelsohnは、線量範囲に応じて f_H を1.3から2.0、また線量範囲に関係なく f_N を約.7とすることを提案している。 $f_H=1.5$, $f_N=.7$ とすれば、 $f_H/f_N=2.14$ となる。第6欄における統計量(癌死亡率に及ぼすガンマ線効果の広島・長崎間の比率)は、このような f_H/f_N の値と一致する。この定量的な考察は、簡略化し過ぎているということで留意する必要がある。すなわちT65DR推定値の修正のために提案されているガンマ線量係数は、実は一定したものでなく、中性子線量推定値の変動がガンマ線係数に及ぼす効果をも考慮する必要がある。その上、遮蔽因子や臓器線量推定値の変化についても、これまでのところ考慮されていない。

前述の質的考察は、提案されたLLNL線量を用いた表6~9の解析結果によって補強されている。これらの解析結果は、提案されたLLNL線量推定値と癌死亡率との関係において両市間に統計的に有意な差がないことを示している。推定ガンマ線量係数は依然として長崎よりも広島の方が若干高いが、有意なものではない。

今回の結果を、T65DR推定値における両市間の差の偏りを実際に支持するものとしてみなす上での一つの制約は、この結果のみでは、T65DR推定値における差の偏りと、癌死亡率に及ぼす放射線量の効果が実際には広島・長崎間で異なるかもしれないという

Hiroshima and Nagasaki. However, the latter possibility seems unlikely, for several reasons. First, any such factor differing between Hiroshima and Nagasaki not merely would have to be a risk factor for cancer, but rather would have to interact with radiation dose in its effect on cancer mortality. Secondly, the difference in estimated gamma ray coefficients between Hiroshima and Nagasaki is substantial (.391 in Hiroshima vs .099 in Nagasaki), so that any such interaction would have to be substantial. Lastly, no reason for any difference in biological response to radiation dose between Hiroshima and Nagasaki has been suggested.

A limitation in interpreting our results as evidence of a difference in gamma ray coefficients is that any such conclusion requires that other factors, most notably neutron dose, have been properly controlled for, or at least that the method of control does not itself lead to bias in one city different from that in the other city. Our analyses have controlled for T65DR neutron dose, but it is conceivable that such control for T65DR neutron dose does not adequately control for the actual neutron dose if the T65DR neutron dose were seriously in error and if the relative error were highly variable as a function of distance. While this possibility exists, it seems remote, since both the motivations for a possibility of biases in the dose estimates, and the calculations of Kerr^{7,8} and Loewe and Mendelsohn⁹ do not suggest biases in T65DR neutron dose of such a nature that controlling for T65DR neutron dose would be inadequate.

In summary, significant differences in the T65DR-cancer mortality relationship are suggested between Hiroshima and Nagasaki. In particular, a significant inconsistency between the estimated T65DR gamma ray coefficients for cancer mortality is suggested between Hiroshima and Nagasaki. Although the Hiroshima estimated gamma ray coefficient remains somewhat higher than that for Nagasaki when the proposed LLNL dose is used, the difference is less than with T65DR, and is far from statistically significant.

Possible future work in the following areas is suggested by these findings: 1) Between-city comparison of estimated gamma ray coefficients based on T65DR for other biological endpoints (e.g., chromosome aberrations, lens opacities, and acute events). Such analyses could be helpful in

可能性とを区別できないことである。しかし、後者は幾つかの理由で可能性が少ないように思われる。第一に、広島・長崎間で異なるこのような因子は癌のリスク因子であるはずであるのみならず、むしろ癌死亡率に及ぼす効果の点で放射線量と相互作用がなければならない。第二に、推定ガンマ線係数の広島・長崎間の差はかなり大きいので(広島.391に対して長崎.099)、そのような相互作用はいずれもかなり大きいはずである。最後に、広島と長崎の間には、放射線量に対する生物学的反応に差がなければならぬ理由が、何ら示唆されていない。

本調査結果を、ガンマ線係数に差が認められることの証拠とみなす上での制約は、このような結論を下すには他の因子(特に中性子線量)を適当にコントロールするか、又は少なくともコントロールの方法自体が、両市間に異なる偏りをもたらさないことが必要である。今回の解析では T65DR 中性子線量をコントロールしたが、T65DR 中性子線量に重大な誤差があり、また相対誤差が距離の関数として極めて変動しやすいものであるとすれば、T65DR 中性子線量に関する今回のようなコントロールでは、実際の中性子線量の適切なコントロールはできないものと考えられる。このような可能性はあるが、それは少ないように思われる。なぜなら線量推定値における偏りの可能性についての動機と Kerr^{7,8} 並びに Loewe 及び Mendelsohn⁹ の計算はそのような T65DR 中性子線量における特徴、つまり T65DR 中性子線量のコントロールが不適當であるということを示してはいないからである。

要約すれば、広島と長崎の間には T65DR と癌死亡率との関係に有意な差のあることが示唆されている。特に癌死亡率に関する推定 T65DR ガンマ線係数に、両市間で有意な不一致が示唆されている。提案された LLNL 線量を用いる場合にも、広島と長崎の推定ガンマ線係数は長崎のものよりも依然としてやや高いが、その差は T65DR の場合よりも小さく、統計的有意性からは程遠い。

本報で得られた所見に基づき、将来次の領域における調査を行うことを提案する。1) その他の生物学的影響(例えば染色体異常、水晶体混濁、及び急性症状)に関して、T65DR に基づく推定ガンマ線量係数を両市間で比較すること。T65DR 推定値における

determining what further evidence based on radiation effects exists for a between-city bias in T65DR estimates. 2) Repetition of these analyses for the new gamma ray and neutron dose estimates determined from the ongoing US-Japan dose review. Subjecting the new dose estimates to consistency tests with respect to biological endpoints would seem an important part of the overall validation of the new estimates.

両市間の偏りについてはそのほかに、放射線影響に基づくどのような証拠があるかを調べる上で、このような解析は役立つと考えられる。2) 進行中の日米合同の線量再評価によって決定された新しいガンマ線及び中性子線量推定値に関して、これらの解析を繰り返して実施すること。新しい線量推定値について、生物学的影響との一致性を検定することは、新推定値の総合的確認における重要な部分であると思われる。

REFERENCES

参考文献

1. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors. ABCC TR 1-68
2. RITCHIE RH, HURST GS: Penetration of weapons radiation. Application to the Hiroshima-Nagasaki studies. Health Phys 1:390-404, 1959 (ABCC TR 26-59)
3. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JH: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys 12:425-9, 1966
4. PACE N, SMITH RE: Measurement of the residual radiation intensity at the Hiroshima and Nagasaki atomic bomb sites. Naval Medical Research Institute, National Naval Center, Bethesda, Maryland, 1946 (Reprinted as ABCC TR 26-59)
5. AUXIER JA: Ichiban, Radiation dosimetry for the survivors of the bombings of Hiroshima and Nagasaki. ERDA Technical Report, Oak Ridge, 1977
6. CHEKA JS, SANDERS FW, JONES TD, SHINPAUGH WH: Distribution of weapons radiation in Japanese residential structures. USAEC Report CEX-62.11, 1965
7. KERR GD: Letter to C.W. Edington (DOE), 18 August 1980
8. KERR GD: Review of dosimetry for the atomic bomb survivors. Fourth Symposium on Neutron Dosimetry, Gesellschaft für Strahlen-und Umweltforschung, München-Neuherberg, 1-5 June 1981
9. LOEWE WE, MENDELSON E: Revised estimates of dose at Hiroshima and Nagasaki, and possible consequences for radiation-induced leukemia (Preliminary) (1980); and Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki, Health Phys 41:663-6, 1981
10. PREEG WE: Letter (LASL) to C.P. Knowles, RDA, 5 April 1976
11. PACE JV: ORNL memorandum to G.D. Kerr, 4 March 1977
12. PACE JV: Personal communication to G.D. Kerr, April 1981
13. KAUL DC, JARKA R: DNA 442-F, October 1977
14. KAUL DC: Letter (SAI) to G.D. Kerr, ORNL, 4 March 1981

15. YAMASAKI F, SUGIMOTO A: Radioactive ^{32}P produced in sulfur in Hiroshima. In *Collection of Investigative Reports on Atomic Bomb Disaster*, ed by Japan Science Council, 1953. pp 18-19
16. PACE N, SMITH RE: Measurement of the residual radiation intensity at the Hiroshima and Nagasaki atomic bomb sites. Naval Medical Research Institute, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland (ABCC TR 26-59)
17. HASHIZUME T, MARUYAMA T, SHIRAGAI A, TANAKA E, IZAWA M, KAWAMURA S, NAGAOKA S: Estimation of the air dose from the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys* 13:149-61, 1967 (ABCC TR 6-67)
18. STRAUME T, DOBSON PL: Implications of new Hiroshima and Nagasaki dose estimates: cancer risks and neutron RBE. *Health Phys* 41:666-71, 1981
19. 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)
20. 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)
21. NARUGE T: *The Koseki: Theory and Practice*. Tokyo, Nihon Kajo Shuppan, 1961
22. 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)
23. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-66. *Radiat Res* 48:613-49, 1971 (ABCC TR 11-70)
24. LAWLESS JF: *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. New York, Wiley, 1982
25. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, Wiley, 1980
26. PRENTICE RL, et al: The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 34:541-54, 1978
27. COX DR: Regression models and life tables (with discussion). *JR Statist Soc B* 34:187-220, 1972
28. LOEWE WE: Letter to R.L. Prentice, RERF, 23 April 1981
29. WEISBERG S: *Applied Linear Regression*. New York, Wiley, 1980
30. BELSLEY DA, KUH E, WELSCH RE: *Regression Diagnostics*. New York, Wiley, 1980
31. PRENTICE RL: Covariate measurement errors and parameter estimation in a failure time regression model. *Biometrika* 69:331-42, 1982