

COMPARISON OF THE DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS
FOR CHROMOSOME ABERRATION FREQUENCIES BETWEEN
THE T65D AND DS86 DOSIMETRIES

T65D 及び DS86 両線量方式に基づく染色体異常頻度の
線量反応関係の比較

DALE L. PRESTON, Ph.D.

MARY E. McCONNERY, Ph.D.

AKIO A. AWA, Ph.D. 阿波章夫

KAZUO OHTAKI, B.S. 大滝一夫

MASAHIRO ITOH, B.S. 伊藤正博

TAKEO HONDA, Ph.D. 本田武夫



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

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所業績報告書集

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

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

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

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、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。

COMPARISON OF THE DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR CHROMOSOME ABERRATION FREQUENCIES BETWEEN THE T65D AND DS86 DOSIMETRIES

T65D 及び DS86 両線量方式に基づく染色体異常頻度の
線量反応関係の比較

DALE L. PRESTON, Ph.D.¹; MARY E. McCONNERY, Ph.D.¹;
AKIO A. AWA, Ph.D. (阿波章夫)²; KAZUO OHTAKI, B.S. (大滝一夫)²;
MASAHIRO ITOH, B.S. (伊藤正博)³; TAKEO HONDA, Ph.D. (本田武夫)³

*Research Information Center*¹, *Department of Genetics*², and *Department
of Radiobiology (Nagasaki Laboratory)*³

研究情報センター¹, 遺伝学部² 及び放射線生物学部(長崎支所)³

SUMMARY

Cytogenetic data, derived from cultured lymphocytes of atomic bomb survivors and controls in the ABCC-RERF Adult Health Study cohort, have been analyzed to determine differences in the dose-response relationships for chromosome aberrations between the T65D and DS86 dose estimates and to assess differences between Hiroshima and Nagasaki. The data consist of blood samples collected between 1968 and 1980 from 1,245 individuals (788 from Hiroshima and 457 from Nagasaki), who have a DS86 kerma estimate of less than 4 Gy (678 in Hiroshima and 381 in Nagasaki) or who were not in the cities at the time of the bombings (110 in Hiroshima and 76 in Nagasaki). For each person, the number of cells with at least one structural chromosome aberration was related to dose using binomial regression models. The variability of the observed proportion of aberrant cells as a function of estimated dose is much greater than one would expect under a binomial model, consequently all models have been adjusted for extra-binomial variability.

For a linear dose-response model, the average percentage of cells with at least one chromosome aberration increases less rapidly with dose in Nagasaki than in Hiroshima. The magnitude of the intercity

要約

成人健康調査集団における原爆被爆者と対照者の培養リンパ球から得た細胞遺伝学データを解析し、染色体異常における線量反応関係の T65D と DS86 との差異、及び広島と長崎両市間の差異を調べた。このデータは、DS86 推定カーマ線量が 4 Gy 以下の者(広島 678 名、長崎 381 名)、及び原爆時に両市にいなかった者(広島 110 名、長崎 76 名)の合計 1,245 名(広島 788 名、長崎 457 名)の対象者から、1968~80 年に採取した血液標本から得た検査に基づくものである。各対象者について、少なくとも一つの染色体構造異常を有する細胞の数と線量測定との関係を二項回帰モデルを用いて検討した。推定線量の関数としての観察された異常細胞の割合の変動は、二項モデルを用いて予想したものより大きいため、すべてのモデルについて超二項分布の変動性を補正した。

線形線量モデルの場合、最低 1 個以上の染色体異常を有する細胞の割合の平均の線量に伴う増加度は、広島よりも長崎の方が低い。1 Gy 当たりの異常率の

difference in the percentage of cells with aberrations per gray is less for DS86 than for T65D, though the difference is statistically significant for both kerma and bone marrow dose with either dosimetry. The percentage of cells with aberrations per gray for DS86 kerma estimates is about 60% greater than the corresponding T65D slope. For marrow dose, however, there is very little change in slopes between the two dosimetries. Analyses to test nonlinearity in the dose-response function indicate significant departures ($p < .001$) from linearity, using both dosimetries for both kerma and marrow dose. Comparison of aberration dose-response functions for the old and new dosimetries depends heavily upon the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons; however, it is difficult to estimate separate gamma ray and neutron response functions and, hence, RBE from these data. Therefore, comparative results are presented for a range of RBE relationships under various linear (L) and linear-quadratic linear (LQ-L) models. As an illustrative result, if one assumes an LQ-L model similar to models reported in the cytogenetic literature, with a limiting RBE of 20 at zero dose, the DS86 slope (the percentage of cells with aberrations per sievert) is 120% greater than the corresponding T65D value.

INTRODUCTION

It is well established that the frequency of chromosomal aberrations induced in vivo in the peripheral blood lymphocytes increases with exposure to ionizing radiation.¹ Thus, one expects to see a dose-dependent increase in the frequency of cells having chromosomal aberrations with increasing radiation dose among A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki.^{2,3} Cytogenetic data on the A-bomb survivors have been used previously as a reliable biological endpoint for A-bomb dosimetry reassessment.³⁻⁶

Using both the T65D and DS86 dose estimates in our study, the dose-response relationships for chromosome aberration frequencies among A-bomb survivors have been compared for any differences between Hiroshima and Nagasaki.

Because A-bomb survivors received acute whole-body exposure, chromosomal aberrations that are observable now in T lymphocytes were induced at the time of the bombings (ATB) not only in

両市間の差は T65D よりも DS86 で小さいが、この差はいずれの線量方式においても、カーマ及び骨髄線量では統計的に有意である。DS86 推定カーマでの 1 Gy 当たりの異常細胞率は、対応する T65D 勾配よりも約 60% 大きい。しかし、骨髄線量においては、両方式間に勾配の差はほとんどない。線量反応関数における非線形性を調べるための解析は、両方式において、カーマ及び骨髄線量共に線形から有意に離反 ($p < .001$) していることを示している。新旧両線量方式における異常の線量反応関数の比較は、中性子の生物学的効果比 (RBE) に大きく左右される。しかし、これらのデータからガンマ線及び中性子の反応関数を別々に推定することは困難であり、したがって、RBE の推定も困難である。そこで、種々の L モデルと LQ-L モデルを用いて、ある範囲での RBE との関係と比較した結果を示す。実証的な結果を示すと、細胞遺伝学の文献に報告されているモデルと同様の LQ-L モデルで、ゼロ線量における限定的 RBE を 20 と仮定すると、DS86 勾配 (1 Sv 当たり染色体異常細胞率) は、対応する T65D 値より 120% 大きい。

緒言

電離放射線被曝によって、生体内の末梢血リンパ球染色体異常の頻度が増加することは確立されている。¹ したがって、広島・長崎の原爆被爆者において、被曝線量の増加に伴い染色体異常を有する細胞の頻度も線量に依存した増加を示すものと予測される。^{2,3} 原爆被爆者の細胞遺伝学データは、信頼性ある生物学的指標として、原爆放射線被曝線量の再評価に従来利用されてきた。³⁻⁶

本研究では、T65D と DS86 線量推定値の両方を用いて、原爆被爆者における染色体異常頻度の線量反応関係について広島と長崎両市間の差異の有無を検討した。

原爆被爆者は急性全身被曝であるため、現在 T リンパ球に観察される染色体異常は、被曝時に循環血液中

mature lymphocytes of the circulating blood, but also in other lymphocyte-producing organs, such as bone marrow, spleen, thymus, and lymph nodes. Thus, the analysis of the dose-response relationship for chromosome aberrations is presented using both tissue kerma and the dose equivalent for the active bone marrow.

MATERIALS AND METHODS

The Sample

The data consist of a subset of the usable blood samples collected between 1968 and 1980 from survivors and controls in the Adult Health Study (AHS). Usable blood samples are those from participants who had not received radiotherapy or radioisotope treatment at any time in the past, and from which a successful culture with at least 30 scorable cells was made.

Between 1968 and 1980 three programs were conducted to collect samples for chromosome aberration studies. The initial program was begun in 1968 and continued through November 1970 in Hiroshima and through March 1971 in Nagasaki. In that program, samples were collected from all cooperative AHS participants. A total of 1,402 samples were collected from 1,401 people. The number of usable blood samples from the initial program was 1,055, of which 650 were from Hiroshima survivors or controls and 405 were from Nagasaki survivors or controls. The results of analyses of these data have been discussed by Awa et al.,³ Otake,⁷ and Otake and Prentice.⁸

In 1970, a more systematic program was initiated for the collection of samples from survivors, with particular emphasis on proximally exposed survivors, i.e., persons who were within 1,600 m of the Hiroshima hypocenter or within 2,000 m of the Nagasaki hypocenter ATB, and distally exposed survivors, i.e., those who were in the cities ATB but were beyond 2,500 m from the hypocenter. This program continued from early 1970 through about 1979; however, most of the samples were collected before the end of 1971. During this second program, a total of 1,644 usable cultures were obtained from 857 people. Reported analyses of the data from this program have considered 554 usable blood samples (283 from Hiroshima and 271 from Nagasaki) obtained before 1971,⁹ or

の成熟リンパ球のみならず、骨髄、脾臓、胸腺、リンパ節などのリンパ球産生器官においても誘発されたものである。したがって、染色体異常の線量反応関係に関する今回の解析は、組織カーマと赤色骨髄吸収相当線量とを用いて行った。

材料及び方法

試料

今回のデータは、1968年から1980年の間に成人健康調査で受診した被爆者と対照者から収集した検査可能な血液標本の一部よりなる。使用可能な血液標本とは、受診者が過去に放射線治療や放射性同位元素治療を全く受けたことがなく、採取した血液標本の培養が成功し、かつ、少なくとも30個以上の観察可能な細胞が得られたものである。

1968～80年の間に、染色体異常の研究のための試料収集計画が3回にわたって実行された。第一次の計画は1968年に開始され、広島では1970年11月まで、長崎では1971年3月まで続けられ、成人健康調査受診者の中で協力の得られた全員1,401名から計1,402例の試料が収集された。このうち使用可能な血液標本の数は1,055例で、その内訳は広島の被爆者若しくは対照者から650例、長崎の被爆者若しくは対照者から405例であった。このデータの解析結果は阿波ら,³ 大竹,⁷ 並びに大竹及びPrentice⁸ により報告されている。

1970年に被爆者からの試料収集のため、より系統的な計画が開始され、特に近距離被爆者、すなわち、広島の場合は被爆時に爆心地から1,600 m以内、長崎の場合には、2,000 m以内にいた者、及び遠距離被爆者、すなわち被爆時に市内にはいたが爆心地から2,500 m以遠にいた者に重点をおいた。この計画は1970年初めから1979年ごろまで続けられたが、試料の大部分は1971年末までに収集された。この第二次の計画の期間中には、857名から計1,644例の培養成功例が得られた。この計画によるデータの中から、1971年以前に得られた554例の使用可能な血液標本（広島283例、長崎271例）について行った解析の報告⁹と、その中に含まれるT65D線量推定値10 Gy未満の

the subset of these samples from survivors with T65D estimates of less than 10 Gy which were scored in Hiroshima.¹⁰ This latter group includes 408 samples (from 229 Hiroshima survivors and 179 Nagasaki survivors) scored by two observers in Hiroshima.

The third program to collect samples for cytogenetic studies was begun in 1977 and continued through 1980. During the first two years of this program, usable blood samples were obtained from 286 proximal exposed (158 in Hiroshima and 128 in Nagasaki). Each sample was scored by two observers in Nagasaki. During the last two years of this program, samples were obtained from all but two of the survivors considered in the first two years; these samples were all scored by observers in Hiroshima. Although informal analyses of these data have been made during the past year, there have been no formal reports on the results.

A fourth program to collect samples for cytogenetics studies was begun in 1983. The scoring of these samples began recently, so these data will not be considered here.

If one combines the data from the first three programs, usable blood samples have been obtained from a total of 1,497 people. The number of usable samples per person ranges from one to five. The diagram in Figure 1 indicates the number of people from whom usable blood samples have been obtained in each of the first three programs and summarizes the overlap between the programs. For persons with more than one usable sample, only the data from the most recent sample are analyzed. Data from six samples which were selected and studied for different purposes were excluded from the analysis (Table 1).

Cytogenetic Methods

These blood samples were cultured for 52 hours and then cells were harvested for chromosome preparations using the conventional Giemsa stain procedure as described elsewhere.¹¹ This culture time was chosen, because it was assumed that most of the observed metaphases would be in their first in vitro cell division at 52 hours. Using the fluorescence plus Giemsa (FPG) method for sister-chromatid differential staining of selected cultures,¹² it was

被爆者から得た試料を抽出し広島において検査を行った結果の報告¹⁰の二つがある。後者の研究では、試料408例（広島の被爆者から229例、長崎の被爆者から179例）について広島の観察者2名が染色体検査を行った。

細胞遺伝学研究に用いる試料の収集のための第三次計画は、1977年に開始され、1980年まで続けられた。この計画の前期の2年間には、近距離被爆者286名（広島158名、長崎128名）から使用可能な血液標本が収集された。各試料は長崎において2名の観察者により検査された。この計画の後半の2年間には、前半の2年間に対象となった被爆者から2名を除く残り全員について試料を得て、広島において観察が行われた。このデータについての予備解析は過去に進められたが、その結果についての正式な報告はなされていない。

細胞遺伝学研究試料の収集の第四次計画は1983年に開始された。その試料に対する顕微鏡検査は最近始められたばかりであるので、本報ではそのデータは考慮しない。

第一次から第三次までの計画により得られたデータを合計すると、使用可能な血液標本は計1,497名から得られたことになる。受診者1名当たりの使用可能な試料数は1例から5例にわたる。図1に、各計画別に使用可能な血液標本が得られた受診者数とそれぞれの計画間における受診者の重複を示す。使用可能な試料が2例以上ある者については、最新の試料データのみを解析に用いた。他の目的の研究のために選ばれた者の試料6例からのデータは本解析から除外した(表1)。

細胞遺伝学研究方法

血液標本を52時間培養し、細胞を採取して別報¹¹で詳述したように、通常のギムザ染色法を用いて染色体標本を作成した。この培養時間(52時間)を選んだのは、この培養時間までは観察される分裂中期細胞の大部分が培養第1回目の細胞分裂期にあると思われるからである。幾つかの培養例を選んで、姉妹染色分体分染法(FPG法)により分析した結果、¹²培養第2回目の細胞分裂期にある細胞の割合は、

FIGURE 1 DATA COLLECTED FROM THE ADULT HEALTH STUDY PARTICIPANTS VIA THE CYTOGENETIC PROGRAM. A TOTAL OF 2,199 USABLE BLOOD SAMPLES HAVE BEEN COLLECTED FROM 1,497 PARTICIPANTS

図1 細胞遺伝学的研究を通じて成人健康調査対象者から収集されたデータ。対象者1,497名から使用可能な血液標本を計2,199例収集した

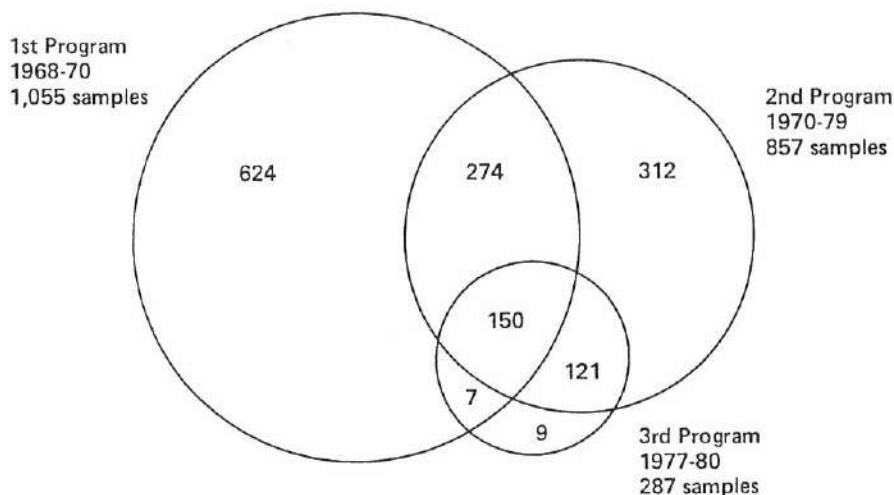


TABLE 1 NUMBER OF USABLE BLOOD SAMPLES BY EXPOSURE STATUS AND CITY

表1 使用可能な血液標本数, 被爆状態別及び都市別

Exposure Status	City		Total
	Hiroshima	Nagasaki	
Total	858	639	1497
Included in analyses:			
Not-in-city	110	76	186
DS86 < 4 Gy	678	381	1059
Subtotal	788	457	1245
Excluded from analyses:			
DS86 ≥ 4 Gy	33	9	42
T65D only	33	171	204
Cases selected for other purposes	4	2	6
Subtotal	70	182	252

Information on the distribution for samples included in these analyses is indicated in the top part of the table. The data in the bottom part of the table are for samples which were excluded from the main analyses of this paper for reasons discussed in the text.

本解析に用いた試料の分布は表の上段に示した。表の下段のデータは、本文で説明した理由により本報告の主要な解析から除外した試料を示している。

discovered that the proportion of cells in their second in vitro cell division varied from 0 to 40% with a mean of 15% of the total metaphases analyzed. However, such a small fraction of cells at the second mitosis does not alter the overall aberration frequency (Ohtaki et al, personal communication).

All slides were coded and microscopic examinations were performed without knowledge of an individual's exposure status. The chromosomes were classified into seven chromosome groups (A-G) directly under the microscope. Except for gross chromosome aberrations that are easily recognizable, structural abnormalities of the stable type were suspected when loss or gain of a chromosome(s) in any of these chromosome groups was identified in the metaphases examined. These cells were photographed for further detailed karyotype analysis and structural chromosome aberrations were classified according to the ISCN (1985).¹³ Specifically, stable aberrations that were scored included reciprocal translocations, pericentric inversions, and deletions without fragments. For each sample, the cytogenetic data used in these analyses are the total number of cells examined (usually 100 metaphases per sample) and the number of cells in which at least one stable aberration was observed. No attempt has been made to use information on unstable aberrations or on the total number of aberrations seen.

The Dose Data

Table 1 summarizes the distribution of people for whom usable blood samples are available by city and exposure status and type of dose estimate. Among the 1,491 samples, 1,305 are from survivors for whom T65D estimates are available, while 186 were obtained from people who were not in the cities (NIC) ATB. As discussed by Preston and Pierce¹⁴ and Kerr et al,¹⁵ DS86 estimates cannot be computed for all survivors with T65D estimates. The total number of usable blood samples from exposed survivors for whom DS86 estimates are available is 1,101.

To describe the impact of the change in dosimetry on those survivors included in our analysis and to provide more information on the exposure status of survivors for whom DS86 estimates are not available, Tables 2a-2b contain the city-specific

分裂中期細胞総数の0ないし40%の範囲にあり、平均して15%であると判明した。このように第2回目の細胞分裂にある細胞がわずかであることは、全体の染色体異常頻度を左右するほどのものではない(大滝ら、私信)。

すべての標本はコード化され、顕微鏡検査は各々の被検者の被爆状況が分からないようにして行った。染色体は直接顕微鏡下で七つの染色体グループ(A~G)に分類された。識別の容易な明らかな異常染色体を除いて、観察下の分裂中期細胞に、いずれかの染色体グループに染色体数の増減が認められた場合には、安定型構造異常の存在が疑われる。更に詳しい核型分析のため細胞を写真撮影し、染色体構造異常はISCN(1985)¹³に従って分類した。特に、識別される安定型異常には、相互転座、挟動原体逆位、及び断片を伴わない欠失が含まれる。今回の細胞遺伝学データ解析には、各例につき観察細胞総数(通常、一つの試料につき100個の分裂中期細胞)、並びに少なくとも一個の安定型異常が観察された細胞数を用いた。不安定型異常及び異常数についての分析は試みなかった。

線量データ

表1に、使用可能な血液標本を入手できた受診者の都市別、被爆状況別、線量推定値の種類別分布を示す。試料数1,491例中、1,305例はT65D推定値の得られている被爆者のものであり、残り186例は被爆時にいずれの市にもいなかった者(市内不在者)のものである。Preston及びPierce,¹⁴ Kerrら¹⁵が述べているように、DS86推定値は、T65D推定値のある被爆者全員についての計算はできない。DS86推定値の計算されている被爆者から得られた使用可能な血液標本の総数は1,101例である。

線量推定方式の変更が本解析の対象である被爆者に及ぼす影響を示し、また、DS86推定値のない被爆者の被爆状況についての情報を更に示すために、表2a、2bに建造物又は地形による遮蔽効果を補正

TABLE 2a COMPARISON OF THE DISTRIBUTION OF AHS PARTICIPANTS BETWEEN DS86 AND T65D KERMA ESTIMATES

表 2a 成人健康調査対象者の分布状態の比較, DS86 と T65D カーマ推定値別

Hiroshima 広島

T65DR Kerma in Gray	DS86 Kerma in Gray								Subcohort total	Unknown DS86 Gy	T65DR Kerma total	% of T65DR w/unk DS86 Kerma	
	NIC	0-.005	.005-.10	.10-.50	.50-1.00	1.00-2.00	2.00-3.00	3.00-4.00					
NIC	<u>110</u>								110	0	0	110	0.0
0-.005		<u>252</u>	<u>1</u>						253	0	0	253	0.0
.005-.10			<u>12</u>						12	0	8	20	40.0
.10-.50				<u>51</u>	5				56	0	4	60	6.7
.50-1.00				9	<u>18</u>	2			29	0	2	31	6.5
1.00-2.00					67	<u>80</u>			147	0	9	156	5.8
2.00-3.00						57	<u>25</u>	1	83	0	5	88	5.7
3.00-4.00						11	32	<u>8</u>	51	0	1	52	1.9
4.00+						2	26	19	47	33	4	84	4.8
DS86 Kerma Total	110	252	13	60	90	152	83	28	788	33	33	854	3.9

TABLE 2b COMPARISON OF THE DISTRIBUTION OF AHS PARTICIPANTS BETWEEN DS86 AND T65D KERMA ESTIMATES

表 2b 成人健康調査対象者の分布状態の比較, DS86 と T65D カーマ推定値別

Nagasaki 長崎

T65DR Kerma in Gray	DS86 Kerma in Gray									T65DR		% of T65DR w/unk DS86 Kerma	
	NIC	0-.005	.005-.10	.10-.50	.50-1.00	1.00-2.00	2.00-3.00	3.00-4.00	Subcohort total	Unknown DS86 Kerma total			
NIC	76								76	0	0	76	0.0
0-.005		173							173	0	5	178	2.8
.005-.10		2	1						3	0	0	3	0.0
.10-.50			18	16					34	0	19	53	35.8
.50-1.00				20	4				24	0	19	43	44.2
1.00-2.00				12	33	4			49	0	63	112	56.2
2.00-3.00					11	32			43	0	43	86	50.0
3.00-4.00					1	19	2	1	23	0	11	34	32.4
4.00+						6	21	5	32	9	11	52	21.2
DS86 Kerma Total	76	175	19	48	49	61	23	6	457	9	171	637	26.8

joint distributions over T65D and DS86 categories for total tissue kerma in air at the survivor location, adjusted for the effects of shielding by structures or terrain. For example, in Hiroshima the T65D kerma total cohort of persons having estimated doses ranging from 1.00 to 2.00 Gy consisted of 156 persons. It was not possible to estimate DS86 doses for nine of these persons, leaving a subcohort total of 147 individuals. Based on DS86 kerma estimates, 80 of these persons had exposures between 1.00 and 2.00 Gy, whereas 67 had doses between 0.5 and 1.00 Gy. It is clear from this table that for both cities the DS86 kerma estimates are generally less than the T65D estimates. It is also apparent that the proportion of survivors with T65D kerma estimates greater than 5 mGy for whom DS86 estimates cannot be computed is greater in Nagasaki than in Hiroshima. These patterns are similar to those noted for the Life Span Study (LSS) as a whole.¹⁴ An important reason for the heavier losses among Nagasaki survivors with relatively high doses is that the DS86 system does not currently include procedures for the estimation of doses for people exposed in factories or who were shielded by terrain.

Over the period during which these cytogenetic data were collected, changes in procedures have occurred which could affect the data quality. As a result of standardized counting procedures and more rigorous validation of results, it is felt that the data obtained during the later years of the study are the most reliable. It is beyond the scope of this report to investigate the impact of procedural changes on the estimation of chromosome aberration dose response; however, in the future efforts will be made to address this important issue using repeated measurements and other supplementary data available for some survivors.

All analyses are based on the 1,245 individuals who have a DS86 kerma estimate less than 4 Gy (1,059 people) or who were NIC ATB (186 people). Because of the relationship between T65D and DS86 kerma estimates, this is roughly equivalent to the exclusion of survivors with T65D kerma estimates in excess of 6 Gy. These high-dose cases were excluded because, given that these people survived both the actual blast and the radiation, it

した被爆者の被爆場所での空中総組織カーマを都市別に T65D と DS86 とを対比して示した。例えば、広島では、T65D カーマ推定値が 1.00～2.00 Gy の総人数は 156 名であるが、そのうち 9 名は DS86 線量を推定できないので、計 147 名から成るサブ・コホートが残る。その DS86 カーマ推定値を見れば、このうち 80 名の被曝線量は 1.00～2.00 Gy、67 名は 0.5～1.00 Gy である。両市ともに DS86 カーマ推定値が全般的に T65D 推定値より低いことがこの表から明らかである。T65D カーマ推定値が 5 mGy 以上であって DS86 推定値の計算ができない被爆者の割合は、広島より長崎が大きいことも明白である。これは寿命調査全体に見られる傾向に類似している。¹⁴ DS86 推定値の得られない者が比較的高線量の長崎被爆者に多い大きな理由は、現在の DS86 線量推定方式には工場内被爆者や地形により遮蔽されていた者の線量を推定する方法が、含まれていないためである。

細胞遺伝学データの収集が行われた期間中に検査要領の変更があったが、これがデータの精度に影響を及ぼす可能性がある。異常識別法の標準化やより厳格な観察結果の確認によって、研究後半のデータの信頼性が最も高くなってきた。染色体異常における線量反応関係に対して、方法の変更がどのような影響を及ぼしたかについて検討することは、本報の目的から外れている。しかし、今後は、被爆者の一部について重複検査成績や他の補足データを用いて、この重大な問題に取り組む努力が必要である。

本解析は DS86 カーマ推定値 4 Gy 未満の者 (1,059 名)、又は被爆時に市内不在であった者 (186 名)、計 1,245 名に基づいている。これは T65D と DS86 に基づくカーマ推定値間の関係から、T65D カーマ推定値が 6 Gy を越える被爆者を除外することとほぼ同じことである。これらの高線量被爆者を除外したのは、これらの人々が実際に爆風や放射線被曝から生き残ったことを

is likely that their true dose is substantially lower than the estimated doses.¹⁴

In our study, we wanted to relate the proportion of cells having aberrations to some measure of radiation exposure. In order to do this, it was necessary to choose an appropriate measure of the quantity of radiation received by an individual. We considered two possible measures. It was likely that most of the cells observed in our study originated from cells which were in lymphocyte-producing organs, such as the bone marrow, spleen, thymus, and lymph nodes, as well as in the circulating blood. Because of this, our primary emphasis was placed on absorbed dose to the active bone marrow. Earlier analyses of these data have generally been based on estimates of total tissue kerma in air at the survivor location, adjusted for the effects of shielding by structures or terrain, or more simply, shielded kerma; hence, the results of some analyses of the percentage of cells with aberrations as a function of shielded kerma will be presented.

The T65D system did not include procedures for estimating absorbed dose to specific organs. In this report, we use Kerr's¹⁶ estimated transmission factors for bone marrow applied to the T65D kerma estimates for each individual to get the absorbed dose estimate. DS86 provides absorbed marrow dose estimates for individual survivors. Table 3

考えると、その真の線量は推定線量よりかなり低いと思われるためである。¹⁴

本研究の狙いは、異常を有する細胞の割合を放射線被曝の何らかの指標と関係付けることであつた。このためには、各被爆者の被曝線量を表す適切な指標を選ぶ必要があつた。二つの方法が考えられた。本研究で観察された細胞の大部分は、骨髄、脾臓、胸腺、リンパ節のようなリンパ球産生器官や循環血に存在していた細胞に由来すると考えられる。このため、第一に赤色骨髄の吸収線量に重点をおいた。これらのデータの以前の解析では一般に、建造物や地形による遮蔽効果を補正した被爆者の被曝位置での空中総組織カーマ、つまり単に遮蔽カーマの推定値に基づくものであつた。したがって、異常を有する細胞の割合を、遮蔽カーマの関数として行った幾つかの解析結果を以下に示す。

T65D 方式には、特定の臓器の吸収線量を推定する方法がなかつた。本報では、各被爆者の吸収線量推定値を得るため、Kerr¹⁶ の推定骨髄透過係数を T65D カーマ推定値に当てはめた。表 3 には、骨髄線量計算のための Kerr の平均係数と本解析の対象

TABLE 3 DS86 AND T65D MARROW DOSE TRANSMISSION FACTORS

表 3 DS86 と T65D 骨髄線量透過率

Radiation	Dosimetry	
	T65D	DS86
gamma	0.56	0.79
neutron	0.26	0.33
n-gamma*	0.07	0.57

*Neutron-capture gamma rays

中性子捕獲ガンマ線

The values shown for DS86 are mean values computed from the marrow dose to kerma ratios for the survivors included in these analyses.

DS86 の値は、本解析の対象となつた被爆者の骨髄線量とカーマとの比から計算した平均値である。

contains Kerr's average marrow dose factors and information about the DS86 marrow dose factors for the survivors used in these analyses. As can be seen from this table, the DS86 marrow factor for gamma rays is considerably greater than the corresponding factor given by Kerr.

Statistical Methods

As noted above, the number of cells with aberrations and the total number of cells examined for each sample are used in describing the relationship between the proportion of aberrant cells and dose. In order to do this, binomial regression models of the form

$$E(a;n) = n \hat{p} = n \beta x \quad (1)$$

have been used, where for each sample: a is the observed number of cells with aberrations, n is the total number of cells counted, \hat{p} is the estimated proportion of cells with aberrations, x is a vector of covariates including functions of dose or kerma, and b is a vector of parameters. This linear model, which has been employed in most previous analyses of these data, was chosen instead of the logistic regression model because it has been found to provide a better fit to the data. In the standard binomial regression model, the variance of an observation depends on the true value of p , in particular

$$V(a;n) = n p (1-p) \quad (2)$$

One of the striking features of these data, which have been noted by many authors^{3,7,8} is that the variability of the observed number of cells with aberrations between persons within a dose category appears to be much greater than one would expect with a binomial model in which the aberration rate was a simple linear or quadratic function of dose. Overdispersion in the Poisson distribution of the number of chromosome aberrations per cell has been noted in other studies.¹⁷ This overdispersion would lead to overdispersion in the binomial distribution of the number of cells in a sample with at least one aberration. Failure to allow for this extra-binomial variability leads to underestimates of the variance of the parameter estimates and invalidates significance tests. In order to adjust for this overdispersion, we have assumed that, given p ,

となった被爆者の DS86 骨髄線量係数についての情報を示した。この表から分かるように、ガンマ線の DS86 骨髄係数は Kerr によって示される同係数よりかなり大きい。

統計方法

前記のように、各試料における観察細胞数と異常細胞数を用いて、異常細胞の割合と線量との関係を表した。このために次式の二項回帰モデルを用いた。

ここで各観察例につき、 a は観察される異常細胞数、 n は観察細胞数、 \hat{p} は異常細胞の推定比率、 x は線量又はカーマの関数を含む共変量ベクトル、 β はパラメータのベクトルである。この線形モデルは、本データについて以前に行われた多くの解析でも用いられており、データへの適合性がロジスティック回帰モデルよりも優れていることが判明しているため、今回も用いた。標準二項回帰モデルでは、観察値の分散は真の値 p に依存し、特に次の関係がある。

多くの研究者^{3,7,8} が認めているように、本データの顕著な特徴の一つは、同一線量区分内の対象者間に観察される異常細胞数の変動が、異常率が単純に線量の一次あるいは二次関数に従う二項モデルによって予想される変動よりもかなり大きいことである。他の研究¹⁷ でも細胞1個当たりの染色体異常数のポアソン分布に従う overdispersion (過大分散) が認められている。この過大分散は、一つの試料において少なくとも一つの異常を有する細胞の数の二項分布に過大分散をもたらすことになる。超二項変動を考慮しないとパラメータ推定値の分散を過小に推定することになり、有意性検定は無効になる。この過大分散を補正するために、 p が与えられた場合、

the variance of the number of cells with aberrations is given by

$$V(a;n) = n p (1-p) + \rho (np)^2 \quad , \quad (3)$$

where ρ is a parameter to be estimated. This formulation implies that the extra variability, over the range of interest, increases with the square of the true proportion. This model does not differ appreciably from the beta-binomial model used by Otake and others^{7,8} in analyses of these data. In the analyses presented below, the estimation of the β parameters for a fixed ρ was made using iteratively reweighted least squares with the weights at each iteration determined by the variance function.³ This corresponds to the method of quasi-likelihood.¹⁸ The method of moments suggested by Moore¹⁹ was used to estimate ρ . When estimating ρ , p was modeled as a city-specific quadratic function of dose. All computations were carried out using the GLIM77²⁰ statistical computing package.

RESULTS

Tables 4a-4d contain information on the distribution of the number of samples, cells counted, and cells with aberrations by dose (kerma) category for each city. Since the number of cells per person is not constant, the mean percentage of aberrations is not equal to the ratio of the number of cells with aberrations to the total number of cells counted in a dose category (simple mean rate). A more appropriate summary of these data is given by the mean percentage of aberrations per person. Although the analyses discussed below are based upon ungrouped data, the interested reader can use the data in these tables to carry out other analyses of this data as needed. The plots in Figure 2 summarize the percentage of cells with aberrations as a function of kerma or marrow dose estimates for both the old and new dosimetries. The points shown are the unweighted average percentage of cells with aberrations in each dose group plotted at the city-specific average doses. For each city, the zero dose group includes the samples from all survivors with dose estimates less than 5 mGy and from people in the NIC group. Data from samples for all survivors with kerma estimates in excess of 4 Gy were included in these plots, although they are excluded from all other analyses.

異常細胞数の分散を次式により得られると仮定した。

ここで ρ は推定されるパラメータである。この式では、二項以外の変動は、対象となる範囲にわたって、真の割合の二乗に従って増加することを意味する。このモデルは、大竹や他の研究者^{7,8}が本データの解析に用いたベータ二項分布とそれほど異なるものではない。以下に示す解析では、 ρ を固定にした場合の β パラメータは、分散関数による加重値を反復補正する最小二乗法を用いて推定した。³ これは擬似尤度法¹⁸に相当する。推定値 ρ は Moore¹⁹ が示した積率法を用いて求めた。 ρ の推定に際して、都市別に線量の二次関数に従うものとして p をモデル化した。すべての計算は、GLIM77²⁰ 統計計算パッケージを用いて行った。

結果

表4 a-4 d に、都市別に線量(カーマ)区分別の観察例数、観察細胞数、異常細胞数の分布に関する資料を示した。観察例1名当たりの細胞数が一定でないため、異常の平均割合は、各線量区分内における観察細胞総数に対する異常細胞数の比率(単純平均比率)とは異なる。より適切な本データの要約は、1名当たりの異常の平均的割合を示すことである。以下に述べる解析結果は、区分化していないデータに基づいているが、更に興味があれば必要に応じて表中のデータを用いて、他の解析を行うことができる。図2に示すプロットは、異常細胞の割合を、新旧両線量推定方式に基づいて、カーマ若しくは骨髄推定線量の関数として要約した。それぞれの点は、各線量群の平均線量における異常細胞の非加重平均割合を都市別にプロットしたものである。両市ともに0 Gy 線量群は、線量推定値が5 mGy 未満の被爆者と市内不在者群から求められたものを含む。カーマ推定値が4 Gy を越える被爆者から得た試料のデータは、この図には含まれているが、本研究のすべての解析からは除外された。

TABLE 4a SUMMARY OF CHROMOSOME ABERRATION DATA BY DS86 KERMA (Gray) AND CITY

表 4a 染色体異常データの要約, DS86 カーマ (Gy) 別, 都市別

Kerma group (Gy)	Mean kerma (Gy)	Usable blood samples	Total cells counted	Total aberrant cells	Mean % cells with aberrations	Standard deviation % cells with aberrations
Hiroshima						
NIC	0.0	110	9968	130	1.24	1.40
0-.005	0.0	252	24271	233	.96	1.30
.005-.10	.048	13	1188	13	1.09	1.24
.10-.50	.295	60	5624	105	1.82	1.74
.50-1.0	.779	90	8697	436	4.98	4.08
1.0-2.0	1.43	152	14500	1309	9.00	8.09
2.0-3.0	2.45	83	8057	1340	16.67	11.09
3.0-4.0	3.37	28	2643	577	21.58	12.15
Summary						
NIC-.005	0.0	362	34239	363	1.04	1.33
.005-1.0	1.42	426	40709	3780	9.22	9.74
Nagasaki						
NIC	0.0	76	7522	106	1.40	1.26
0-.005	0.0	175	17017	239	1.39	1.50
.005-.10	.070	19	1853	22	1.16	1.34
.10-.50	.299	48	4584	83	1.75	2.68
.50-1.0	.738	49	4768	140	2.87	2.91
1.0-2.0	1.42	61	5990	433	7.42	7.90
2.0-3.0	2.39	23	2215	369	16.25	12.70
3.0-4.0	3.45	6	600	111	18.50	14.12
Summary						
NIC-.005	0.0	251	24539	345	1.39	1.43
.005-4.0	1.04	206	20010	1158	5.75	8.36

Only samples from individuals with total DS86 kerma <4 Gy are included.

総 DS86 カーマが 4 Gy 未満の者の試料のみが含まれている。

The mean and standard deviations of the percentage of cells with aberrations in each dose category are computed from the results for each usable sample.

各線量区分内における異常を有する細胞の百分率の平均値及び標準偏差は、使用可能な各試料の結果から計算した。

TABLE 4b SUMMARY OF CHROMOSOME ABERRATION DATA BY DS86 MARROW DOSE (Gray) AND CITY

表 4b 染色体異常データの要約, DS86 骨髄線量 (Gy) 別, 都市別

Dose group (Gy)	Mean dose (Gy)	Usable blood samples	Total cells counted	Total aberrant cells	Mean % cells with aberrations	Standard deviation % cells with aberrations
Hiroshima						
NIC	0.0	110	9968	130	1.24	1.40
0-.005	0.0	252	24271	233	.96	1.30
.005-.10	.055	19	1788	22	1.22	1.17
.10-.50	.307	76	7116	188	2.60	3.24
.50-1.0	.749	126	12087	715	5.83	4.38
1.0-1.5	1.24	87	8348	842	10.14	9.20
1.5-2.0	1.73	63	6170	1004	16.26	10.67
2.0+	2.40	55	5200	1009	19.35	12.10
Summary						
NIC-.005	0.0	362	34239	363	1.04	1.33
.005-2.0+	1.10	426	40709	3780	9.22	9.74
Nagasaki						
NIC	0.0	76	7522	106	1.40	1.26
0-.005	0.0	175	17017	239	1.39	1.50
.005-.10	.064	24	2303	27	1.13	1.26
.10-.50	.312	58	5634	106	1.84	2.57
.50-1.0	.748	56	5359	255	4.92	6.37
1.0-1.5	1.23	35	3499	266	7.60	7.42
1.5-2.0	1.76	23	2263	397	15.29	12.75
2.0+	2.62	10	952	157	15.70	13.29
Summary						
NIC-.005	0.0	251	24539	345	1.39	1.43
.005-2.0+	.83	205	20010	1158	5.75	8.36

See footnotes of Table 4a

表 4a の脚注参照

TABLE 4c SUMMARY OF CHROMOSOME ABERRATION DATA BY T65D KERMA (Gray) AND CITY

表4c 染色体異常データの要約, T65D カーマ (Gy) 別, 都市別

Kerma group (Gy)	Mean kerma (Gy)	Usable blood samples	Total cells counted	Total aberrant cells	Mean % cells with aberrations	Standard deviation % cells with aberrations
Hiroshima						
NIC	0.0	110	9968	130	1.24	1.40
0-.005	0.0	253	24371	235	.96	1.30
.005-.10	.048	12	1088	11	1.01	1.26
.10-.50	.299	56	5274	93	1.74	1.50
.50-1.0	.796	29	2677	123	4.36	4.13
1.0-2.0	1.45	147	14118	802	5.73	4.44
2.0-3.0	2.49	83	7946	885	11.16	7.76
3.0-4.0	3.46	51	5053	933	18.69	13.06
4.0+	4.69	47	4453	931	20.57	11.34
Summary						
NIC-.005	0.0	363	34339	365	1.04	1.33
.005-4.0+	2.01	425	40609	3778	9.24	9.74
Nagasaki						
NIC	0.0	76	7522	106	1.40	1.26
0-.005	.002	173	16888	239	1.39	1.50
.005-.10	.015	3	229	0	0	0
.10-.50	.268	34	3258	35	1.03	1.22
.50-1.0	.754	24	2326	46	1.92	2.22
1.0-2.0	1.45	49	4725	143	2.95	3.48
2.0-3.0	2.51	43	4240	221	5.16	4.36
3.0-4.0	3.50	23	2248	185	8.04	9.41
4.0+	4.71	32	3113	528	17.24	12.63
Summary						
NIC-.005	.001	249	24110	345	1.40	1.43
.005-4.0+	2.10	208	20139	1158	5.69	8.34

See footnotes of Table 4a

表4aの脚注参照

TABLE 4d SUMMARY OF CHROMOSOME ABERRATION DATA BY T65D MARROW DOSE (Gray) AND CITY

表 4 d 染色体異常データの要約, T65D 骨髓線量 (Gy) 別, 都市別

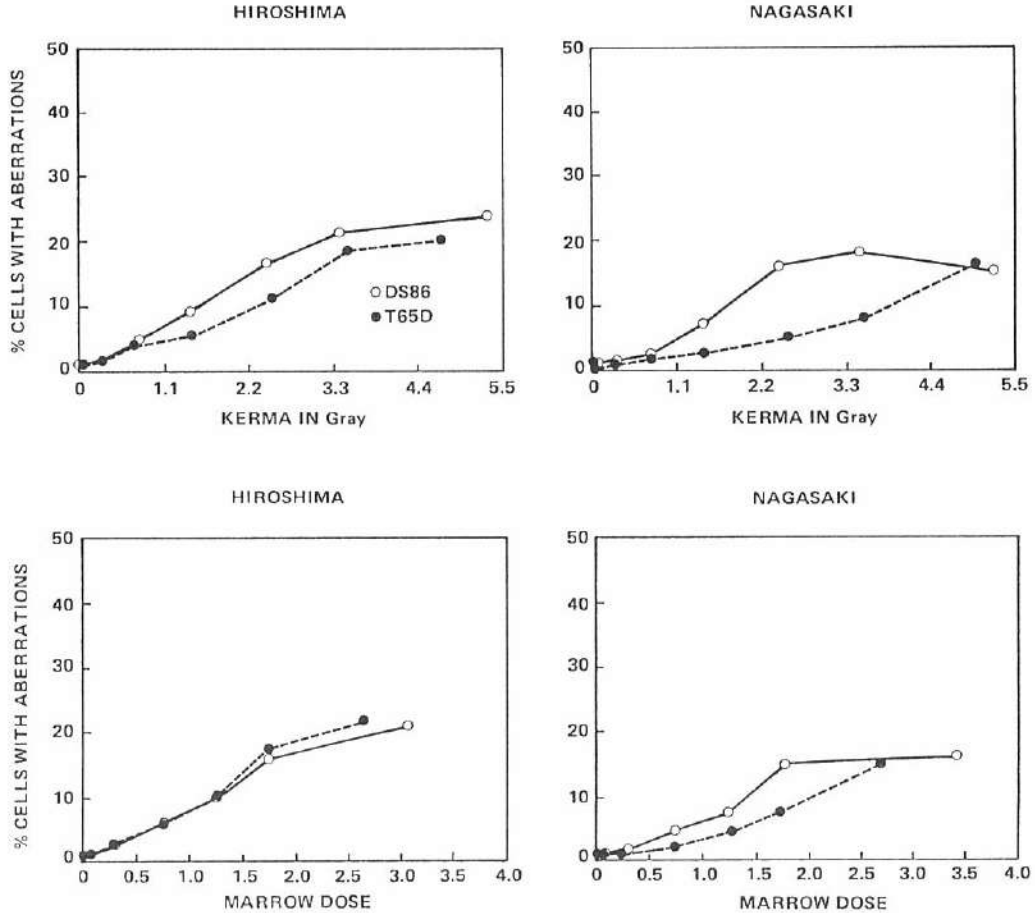
Dose group (Gy)	Mean dose (Gy)	Usable blood samples	Total cells counted	Total aberrant cells	Mean % cells with aberrations	Standard deviation % cells with aberrations
Hiroshima						
NIC	0.0	110	9968	130	1.24	1.40
0-.005	0.0	253	24371	235	.96	1.30
.005-.10	.060	32	3058	38	1.24	1.22
.10-.50	.272	63	5781	175	2.89	3.11
.50-1.0	.738	134	12898	713	5.62	4.53
1.0-1.5	1.24	87	8292	841	10.15	6.89
1.5-2.0	1.73	54	5327	942	17.83	12.89
2.0+	2.41	55	5253	1069	20.09	11.46
Summary						
NIC-.005	0.0	263	34339	365	1.05	1.33
.005-2.0+	1.06	425	40609	3778	9.24	9.74
Nagasaki						
NIC	0.0	76	7522	106	1.40	1.26
0-.005	.001	175	17017	239	1.39	1.50
.005-.10	.086	9	853	12	1.33	1.73
.10-.50	.260	45	4331	61	1.36	1.82
.50-1.0	.737	46	4456	110	2.41	3.22
1.0-1.5	1.26	38	3709	175	4.64	4.29
1.5-2.0	1.71	27	2652	212	7.85	7.77
2.0+	2.52	41	4009	588	14.92	12.51
Summary						
NIC-.005	0.0	251	24539	345	1.39	1.43
.005-2.0+	1.19	206	20010	1158	5.75	8.36

See footnotes of Table 4a

表 4 a の脚注参照

FIGURE 2 PERCENTAGE OF CELLS WITH ABERRATIONS AS A FUNCTION OF KERMA AND MARROW DOSE FOR DS86 AND T65D DOSIMETRIES. THE DATA POINTS ARE THE AVERAGE PERCENTAGE OF CELLS WITH ABERRATIONS FOR AVERAGE DOSES WITHIN A DOSE CATEGORY

図2 DS86・T65D 両線量方式に基づくカーマと骨髄線量の関数としての異常を有する細胞の百分率。図中の各点は、各線量区分の平均線量における異常を有する細胞の平均百分率



In each of these plots, the percentage of aberrations appears to be a concave upward function of dose (kerma) with the rate for a given dose (kerma) being generally lower in Nagasaki than in Hiroshima. These plots also suggest that for each city, using the DS86 estimates, there are greater differences between the response functions for shielded kerma than for total marrow dose (without regard to the RBE of neutrons). Also, for both DS86 and T65D, the response curves for the two cities appear to be more similar than the response curves for the two dosimetry methods within each city. The significance of these patterns will be discussed below.

これらプロットのいずれにおいても、異常細胞の割合は線量(カーマ)とともに上向きの凹状に増加するようであり、いずれの線量(カーマ)においてもその率は一般に広島より長崎が低い。また、各都市においてDS86推定値を用いた場合、総骨髄線量よりも遮蔽カーマに基づく反応関数の違いが大きいことを(中性子の相対的生物学的効果比を考慮しなくとも)これらのグラフは示唆している。また、それぞれの都市に観察される新旧線量方式に対する線量反応曲線の間よりも、DS86及びT65Dに対する両都市の線量反応曲線の間の方がより強い類似性がある。このパターンの意義について以下に論じる。

In the plots of DS86 data, the response appears to level off at higher estimated doses. This leveling off at DS86 kerma estimates in excess of about 4 Gy is similar to that seen for cancer mortality data¹⁴ and severe epilation²¹ in the LSS.

Although there are various reasons one might see some flattening of the response at high doses, it is likely that errors in the dose estimates play an important role in the pattern seen here. In particular, because of random errors in the dosimetry and the fact that individuals had to survive the acute effects of blast and radiation to be included in this analysis, it is likely that the true doses for survivors with high estimated doses are substantially smaller than the estimated dose. Jablon²² made similar comments regarding the impact of errors in dose estimation with regard to the T65D dosimetry. Because of concerns about the impact of such errors, samples for survivors with DS86 kerma estimates in excess of 4 Gy have been excluded from the analyses discussed below. As indicated earlier, this is roughly equivalent to the exclusion of survivors with T65D kerma estimates in excess of 6 Gy.

The plots shown in Figure 3 provide a rough indication of the amount of overdispersion in these data. Using marrow dose estimates for each dosimetry, the plots indicate: 1) the mean percentage of cells with aberrations, 2) the theoretical binomial standard deviation (assuming that the true rate for each dose group is equal to the observed mean), and 3) the observed standard deviation. The horizontal scale on these plots is not linear in the dose group means. It is clear from the information in these plots that there is appreciable overdispersion in these data and that, the relative amount of overdispersion increases rapidly with increasing dose.

Estimation of the overdispersion parameter

Using the approach discussed in the previous section, we considered various estimates of the overdispersion parameter, ρ . In these analyses it was found that for the full basic data set the moment estimator of ρ is about 0.55. Similar values were found for both kerma and marrow dose with either dosimetry. When the cities were considered separately, the estimated value of ρ was somewhat greater for the samples from Nagasaki survivors than for those from Hiroshima survivors. If the data

DS86に基づくデータのグラフでは、高線量になると曲線の平坦化がみられるようである。DS86 カーマ推定値が4 Gy を超えるあたりからの平坦化は、寿命調査の癌死亡率データ¹⁴や強度脱毛のデータ²¹にみられる傾向と同様である。

高線量域での反応曲線の平坦化には様々な理由が考えられるであろうが、線量推定値の誤差が本報告に見られるパターンにおいて重要な役割を果たしていると思われる。特に、線量推定におけるランダム誤差のため、並びに本解析に含まれた対象者は爆風や放射線の急性障害を生き延びたという事実から、推定線量の高い被爆者の実際の線量は推定線量よりかなり低いと思われる。Jablon²²も T65D 線量推定方式に関して、線量推定における誤差の影響に関する同様のコメントを述べている。そのような誤差による影響が懸念されるため、以下の解析から4 Gy を超えるDS86カーマ推定値をもつ被爆者例を除外した。前述したように、これは6 Gy を超えるT65Dカーマ推定値をもつ被爆者を除外することにほぼ等しい。

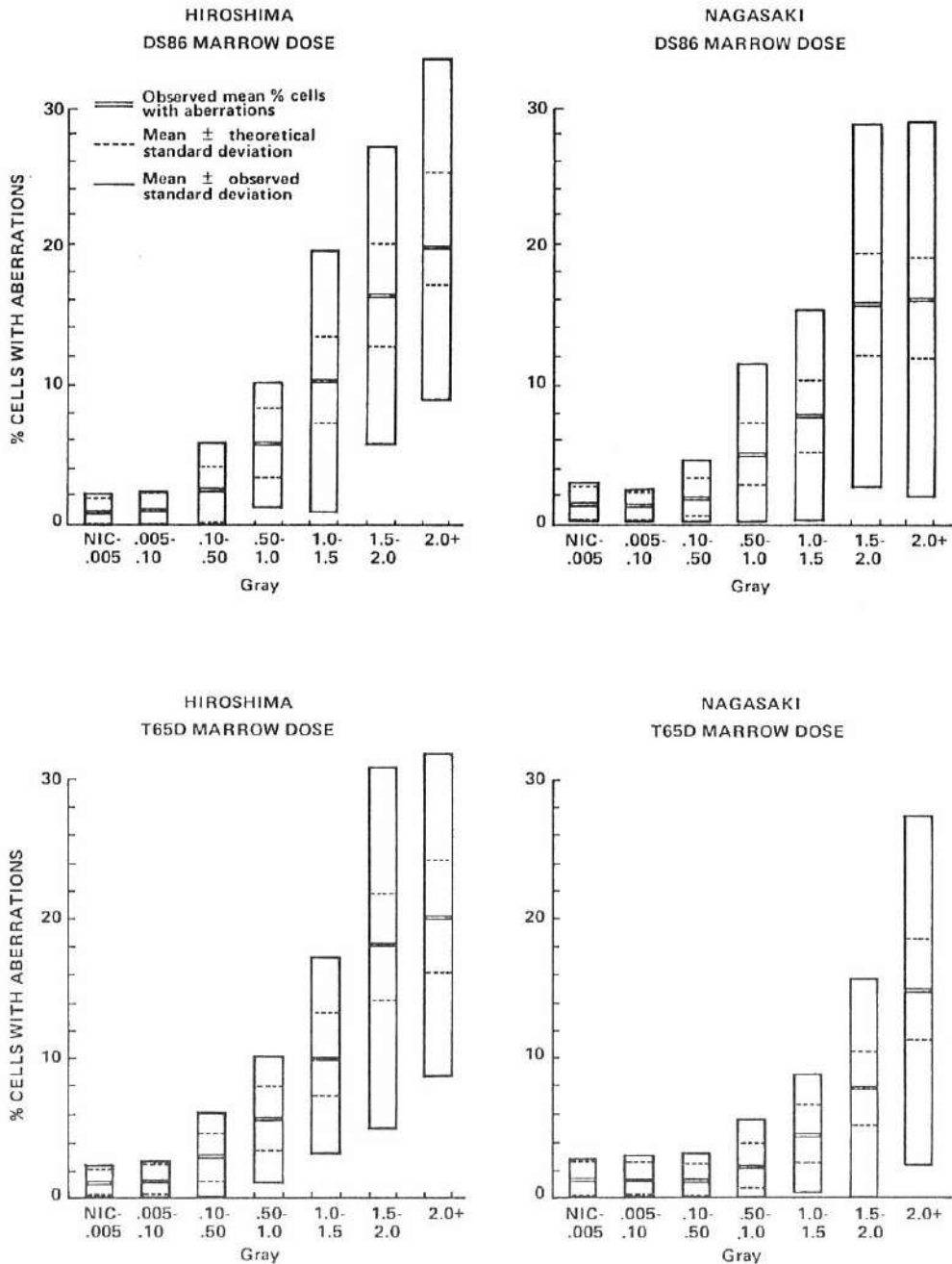
図3には本データにおける過大分散量に関する概略を示す。両線量推定方式に基づく骨髓線量推定値を用いて、1) 異常を有する細胞の平均割合、2) 理論的二項標準偏差(各線量群における真の率は観察された平均値と等しいと仮定)、並びに3) 観察標準偏差を示した。これらのプロットを示す横軸の目盛りは、線量群の平均値に対して直線関係はない。本図の資料から本データにはかなりの過大分散が認められること、また、過大分散の相対量が線量の増加に伴い急激に増加することが明らかである。

過大分散パラメータの推定

前項で述べた方法を用いて、過大分散パラメータ、 ρ の様々な推定値について考察した。本解析では、基本データ全体についての ρ の積率推定量は約0.55であると認められた。いずれの線量推定方式を用いても、カーマ及び、骨髓線量ともに同様の値が得られた。都市別に見ると、長崎の被爆者から得た結果の方が広島市の被爆者の結果よりも ρ の推定値がやや

FIGURE 3 THE MEANS, OBSERVED AND THEORETICAL STANDARD DEVIATIONS FOR BONE MARROW DOSE GROUPS. THE THEORETICAL STANDARD DEVIATION IS BASED ON THE BINOMIAL DISTRIBUTION ASSUMING THAT THE TRUE RATE FOR EACH DOSE GROUP IS THE OBSERVED MEAN

図3 各骨髄線量群の平均値, 観察標準偏差, 及び理論的標準偏差. 理論的標準偏差は各線量群における真の異常細胞率は観察平均値であると仮定した二項分布に基づいている



set was limited to those samples obtained in the third sampling program, the estimated value of ρ was about 0.3. Although it is not possible to estimate the standard error of these estimates, we feel that it is unlikely that there are any statistically significant differences in the degree of overdispersion by city or time period. A value of ρ was taken to be 0.55 for all analyses of the full basic data set discussed below.

Linear models in total dose

It is important to deal with the question of nonlinearities; however, the smoothed response functions shown in Figure 2 suggest that linear models provide much useful information about the impact of changes in dosimetry on the percentage of cells with aberration dose-response and about intercity differences in the response. Table 5 contains parameter estimates and standard errors for city-specific linear response models of the form

$$E(p|d) = \beta_{0c} + \beta_{1c} d \quad ,$$

where d denotes either kerma or marrow dose and the β_{1c} are city-specific regression parameters. Results are given for both kerma and marrow dose using both dosimetries. The parameter estimates were all obtained using the quasi-likelihood method described above with ρ equal to 0.55. The last column contains p -values for tests of the significance of intercity differences in the intercepts and slopes.

The parameter estimates in this, and all subsequent tables are given in terms of the percentage of cells with aberrations. Thus, for example, an intercept of 1.0 means that aberrations are seen in about 1% of the cells of those NIC or zero dose survivors. While an estimated slope of 6.0 means that the expected percentage of cells with aberrations increases by about six per gray.

Looking first at the intercepts, there appears to be a small, but statistically significant, difference in the background rates for the two cities. In particular, the background rate for cells with aberrations in Nagasaki is estimated to be slightly greater than that in Hiroshima. In order to gain additional insight into this question, a simple analysis was carried out using only the data on the NIC group and persons with DS86 kerma estimates of less than 5 mGy. The city-specific rate estimates for these groups are

大きい, データを第三次試料収集計画により得られた試料に限定すれば, ρ の推定値は約0.3である. これらの推定値の標準誤差を推定することは不可能であるが, 都市別や期間別に過大分散の程度に統計的に有意な差はないだろうと思われる. 以下に述べる基本データ全体についての解析すべてにおいて, ρ の値は0.55であるとした.

総線量の線形モデル

非線形性の問題を取り上げることは重要である. しかし, 異常細胞の割合に対する線量推定方式の変更の影響, 並びに線量反応における両都市間の差異について, 極めて有用な情報が線形モデルに基づいて得られることを, 図2に示した滑らかな反応曲線は示唆している. 表5に示したパラメータ推定値及び標準誤差は次式の都市別線形反応モデルに基づいている.

ここで, d はカーマ若しくは骨髄線量を示し, β_{1c} は都市別の回帰パラメータを示す. 分析結果は両線量方式に基づくカーマと骨髄線量に関するものである. パラメータ推定値はすべて, ρ を0.55として上述の擬似尤度法を用いて求めた. 最後の欄には, 切片と勾配における両都市間の差についての有意性検定の p 値を示す.

本表及び以後のすべての表中のパラメータ推定値は, 異常細胞の百分率によって示した. したがって, 例えば, 切片が1.0ということは, 市内不在者, 又は0 Gy線量群の被爆者の観察細胞の約1%に異常が見られることを意味する. 一方, 推定勾配が6.0ということは異常を有すると期待される細胞の百分率が1 Gy当たり約6倍ずつ増加することを意味する.

まず最初に切片を見ると, 両市における自然発生率に, わずかながらも統計的に有意な差がある. 特に, 長崎における異常細胞の自然発生率は, 広島よりわずかに高いと推定される. この点をもう少し詳しく検討するために, 市内不在者とDS86カーマ推定値が5 mGy未満の者のデータのみを用いて単純な解析を行った. 両者の都市別自然発生率推定値を表6に

TABLE 5 REGRESSION COEFFICIENTS AND SIGNIFICANCE TESTS IN LINEAR MODELS OF THE PERCENTAGE OF CELLS WITH CHROMOSOME ABERRATIONS

表5 染色体異常を有する細胞の百分率の線形モデルに基づく回帰係数と有意性検定

Dosimetry	Term	Regression Coefficients		p-value for Intercity Comparison
		Hiroshima	Nagasaki	
DS86 kerma				
	Intercept	1.01 ± 0.07	1.30 ± 0.09	.01
	Slope	5.6 ± 0.3	4.0 ± 0.4	<.001
T65D kerma				
	Intercept	1.03 ± 0.07	1.28 ± 0.09	.02
	Slope	3.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	<.001
DS86 marrow dose				
	Intercept	1.01 ± 0.07	1.30 ± 0.09	.01
	Slope	7.2 ± 0.4	5.1 ± 0.4	<.001
T65D marrow dose				
	Intercept	1.03 ± 0.07	1.28 ± 0.09	.02
	Slope	7.7 ± 0.4	3.5 ± 0.3	<.001

Parameter estimates and intercity significance tests are given for kerma and marrow dose risks using both the DS86 and T65D dosimetries. Separate linear models have been fit for each city. Estimates were computed using quasi-likelihood models which allow for overdispersion. The intercept is an estimate of the percentage of cells with aberrations among persons whose estimated dose is 0 Gy. The slope indicates the change in the percentage of cells with aberrations per gray.

パラメータ推定値と都市間の差異の有意性検定は、DS86・T65D 両線量方式に基づくカーマと骨髄線量リスクを用いて示した。両都市別に線形モデルを当てはめた。推定値は、過大分散を考慮に入れた擬似尤度法を用いて計算した。切片は、推定線量が0 Gyの者における異常を有する細胞の推定百分率である。勾配は、1 Gy 当たりの異常を有する細胞の百分率の変化を示す。

shown in Table 6. Based upon these estimates, it appears that the differences are due almost entirely to the low frequency of cells with aberrations in Hiroshima survivors having DS86 kerma less than 5 mGy. There is virtually no difference between the frequencies of cells with aberrations seen for members of the Hiroshima NIC group and members of either group in Nagasaki.

示す。この推定値によると、両市の自然発生率の差は、DS86 カーマが5 mGy 未満の広島に被爆者において異常細胞の頻度が低いことにはほぼ全面的に起因するようである。広島市内不在者と長崎の両群との間には、異常細胞の頻度に実質的な差はない。

TABLE 6 COMPARISON OF BACKGROUND RATES FOR CELLS WITH ABERRATIONS BY CITY AND EXPOSURE STATUS

表6 異常を有する細胞の自然発生率の比較, 都市別, 被曝状態別

Exposure Status	City	
	Hiroshima	Nagasaki
<5 mGy DS86 kerma	.96 (.07)	1.3 (.1)
Not-in-city	1.29 (.08)	1.4 (.1)

The slope estimates shown in Table 5 confirm the impression one obtains from the plots in Figure 2 that the average percentage of cells with aberrations appears to increase less rapidly with dose in Nagasaki than in Hiroshima. The magnitude of the city difference in slopes is less for the new dosimetry than with the old dosimetry; however, this difference is statistically significant for both kerma and marrow dose with either dosimetry. This difference in slopes is not an artifact of the difference in intercepts. In Table 7, the relative changes in the slope of the aberration-response functions for the new dosimetry are summarized, for each city, for both shielded kerma and bone marrow dose. For kerma, increases in the slopes are seen in both cities. For bone marrow dose, there is little change in either city. However, for both kerma and marrow dose, the changes in the Hiroshima slopes are less marked than the changes for Nagasaki.

図2のプロットから, 長崎では広島ほど異常細胞の平均割合が線量に伴って急激に増加しないという印象を受けるが, これは, 表5に示されている勾配の推定値によって確認できた. 勾配における両都市間の差は, 旧線量方式より新方式の方が小さい. しかし, この都市間の差は, 両線量方式に基づくカーマ, 骨髄線量ともに統計的には有意である. 勾配におけるこの差は, 切片の差による人為的なものではない. 表7には, 新線量方式によって染色体異常の線量反応関数の勾配にもたらされた相対的な変化を都市別に遮蔽カーマと骨髄線量別に要約した. カーマについては, 勾配の増加が両市において見られる. 骨髄線量の場合は, いずれの都市においてもあまり変化がない. しかし, カーマと骨髄線量のいずれにおいても, 広島勾配の変化が長崎よりも小さい.

TABLE 7 CHANGE IN SLOPE RELATIVE TO T65D SLOPE BY CITY AND FOR BOTH CITIES COMBINED

表7 T65Dと比べた場合の勾配の変化, 都市別及び両市合計

Comparison	Measure of Exposure	
	Shielded Kerma	Marrow Dose
Hiroshima	44%	-6%
Nagasaki	111%	46%
Average for both cities	59%	6%

Nonlinearity of the dose-response function

In order to investigate nonlinearity in the dose-response function, city-specific quadratic models for the percentage of cells with aberrations were used:

$$E(p|d) = \beta_{0c} + \beta_{1c} d + \beta_{2c} d^2$$

As with the linear models, the overdispersion parameter was assumed to be 0.55 for these models. Using the asymptotic significance level of the quadratic term in a model for both cities combined as a rough guide to the statistical significance of the nonlinearity in these models, there appear to be significant departures ($p < .001$) from linearity with both the DS86 and T65D dosimetries for both kerma and marrow dose risks. In Table 8, parameter and standard error estimates for the city-specific models are presented. The significance tests for the intercity comparisons (not shown) parallel those for the linear model. There are significant differences in both the intercepts and the dose response.

The plots in Figure 4 show the data plotted against T65D and DS86 marrow dose with the linear and quadratic fitted curves superimposed.

The effect of assumptions about the RBE of neutrons on DS86/T65D comparisons

The survivors in Hiroshima and Nagasaki were exposed to a mixture of gamma ray (low-LET) and neutron (high-LET) radiation. It has been demonstrated by many investigators^{17,23,24} that the RBE of neutrons is greater than that of gamma rays, especially for low doses. In vitro experiments involving the irradiation of human lymphocytes have also suggested that the dose-response curves for low-LET radiation exposure are linear-quadratic functions of dose, while those for high-LET radiation appear to be quite linear.

Since it is likely that the low dose RBE of neutrons is greater than 1, it is important to avoid overemphasizing the results for total-absorbed dose to the marrow obtained without regard to RBE. Unfortunately, because of the small fraction of the total dose due to neutrons, it has been difficult to make precise estimates of the RBE and hence, to arrive at adjusted estimates for the effect of gamma radiation from the LSS data even with the T65D dose estimates. An important aspect of the new dosimetry is that the fraction of the total dose

線量反応関数の非線形性

線量反応関数の非線形性について調べるため、異常細胞の割合について都市別に次の2次曲線モデルを用いた。

線形モデルの場合と同様に、本モデルにおいても過大分散パラメータは0.55と仮定した。両市を合計したモデルの2次項の漸近的有意水準を、本モデルの非線形性の統計的な有意性の大ききな指針として用いた結果、DS86、T65D両線量方式において、カーマと骨髄線量リスクはともに線形性からの有意性は離反($p < .001$)があるようである。表8に都市別モデルのパラメータと標準誤差の推定値を示す。両都市間の比較の有意性検定は(ここに示していないが)、線形モデルの検定の場合と類似している。切片と線量反応性の両方に有意な差がある。

図4は、データをT65D、DS86骨髄線量別にプロットしたもので、その上に当てはめた線形と2次曲線とを重ねて示した。

DS86・T65D比較に及ぼす中性子のRBE値の仮定の影響

広島・長崎の被爆者は、ガンマ線(低LET)と中性子(高LET)の混合照射を受けた。中性子のRBEがガンマ線のRBEに比べて、特に低線量域でかなり高いことが多くの研究者^{17,23,24}により実証されている。ヒトリンパ球の試験管内放射線照射実験でも、低LET放射線被曝の線量反応曲線は線量の線形・2次関数であるが、高LET放射線による線量反応関係は直線的であることが示されている。

低線量中性子のRBEは多分1より大きいので、RBEを無視して得られた骨髄総吸収線量による結果について過大評価することを避けることが重要である。残念ながら全線量に対する中性子の寄与分が小さいため、RBEを正確に推定することは困難であり、したがって、T65D線量推定値を用いてさえも寿命調査のデータからガンマ線被曝の影響について補正した推定値を得ることは難しい。新線量方式の重要な一面は、総線量のうち中性子の寄与部分が、旧線量

TABLE 8 REGRESSION COEFFICIENTS AND SIGNIFICANCE TESTS IN
LINEAR-QUADRATIC MODELS OF THE PERCENTAGE OF CELLS WITH ABERRATIONS

表8 染色体異常を有する細胞の百分率の線形-2次曲線モデルに基づく回帰係数と有意性検定

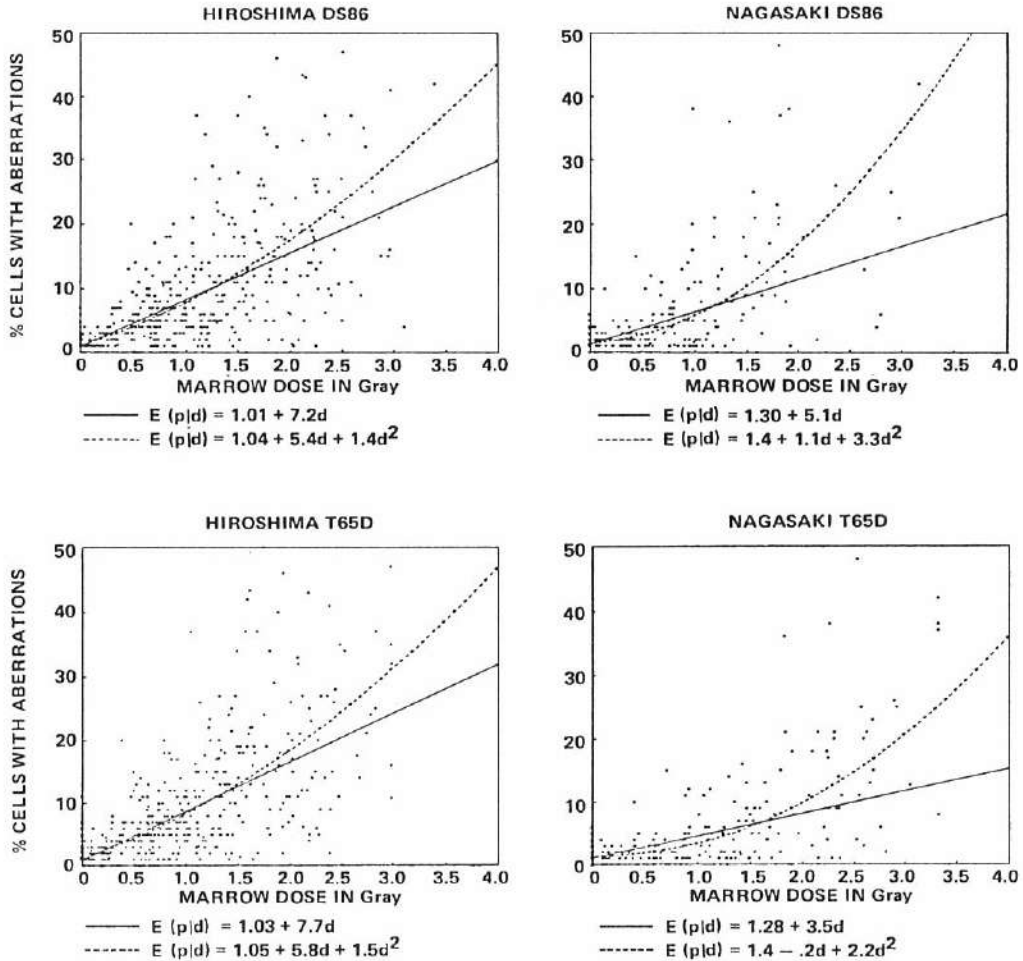
Dosimetry	Term	Regression Coefficients	
		Hiroshima	Nagasaki
DS86 shielded kerma	Intercept	1.04 ± 0.07	1.4 ± 0.1
	Linear	3.9 ± 0.6	0.5 ± 0.7
	Quadratic	1.0 ± 0.3	2.3 ± 0.5
T65D shielded kerma	Intercept	1.05 ± 0.07	1.4 ± 0.09
	Linear	3.0 ± 0.4	-0.1 ± 0.3
	Quadratic	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.1
DS86 marrow dose	Intercept	1.04 ± 0.07	1.4 ± 0.1
	Linear	5.4 ± 0.8	1.1 ± 0.9
	Quadratic	1.4 ± 0.5	3.3 ± 0.8
T65D marrow dose	Intercept	1.05 ± 0.07	1.4 ± 0.09
	Linear	5.8 ± 0.8	-0.2 ± 0.6
	Quadratic	1.5 ± 0.6	2.2 ± 0.4

Parameter estimates and inter-city significance tests are given for kerma and marrow dose risks using both the DS86 and T65D dosimetries. Separate models have been fit for each city. Estimates were computed using quasi-likelihood methods which allow for overdispersion. The intercept is the percentage of cells with aberrations among persons whose estimated dose is 0 Gy.

パラメータ推定値と都市間の差異の有意性検定は、DS86・T65D両線量方式に基づくカーマと骨髄線量リスクを用いて示した。両都市別に線形モデルを当てはめた。推定値は過大分散を考慮に入れた擬似尤度法を用いて計算した。切片は、推定線量が0 Gyの者における異常を有する細胞の推定百分率である。

FIGURE 4 PERCENTAGE OF CELLS WITH ABERRATIONS BY BONE MARROW DOSE WITH FITTED LINEAR AND QUADRATIC MODELS

図4 骨髄線量別にみた異常を有する細胞の百分率とそれに当てはめた線形モデル及び2次モデル



contributed by neutrons is much smaller than under the old dosimetry. This tends to exacerbate the difficulties in estimating RBE.

Preston and Pierce¹⁴ have attempted to quantify the difficulties in RBE estimation, based upon LSS data with either dosimetry in the context of cancer mortality. Similar comments apply to the case of RBE estimation with the chromosome data. Because of the difficulty in making precise estimates of the neutron RBE, such estimates will not be given here. Rather, DS86 and T65D dose-response curves will be compared under a variety of models.

方式よりかなり小さいということである。このため、RBE の推定が更に困難となる傾向にある。

Preston と Pierce¹⁴ は、寿命調査データを用いて癌死亡率の観点から新旧両線量方式に基づく RBE 推定の困難性の定量化を試みた。染色体データを用いて RBE を推定する場合にも同様のことが当てはまる。中性子の RBE の正確な推定が困難であるので、その推定値は本報告では示さない。むしろ、DS86 と T65D に基づく線量反応曲線を様々なモデルを用いて比較することにする。

We consider a linear-quadratic linear (LQ-L) model of the form:

$$E(p|d) = \beta_0 + \beta_1 d_g + \beta_2 d_g^2 + \beta_3 d_n$$

or, equivalently

$$E(p|d) = \beta_0 + \beta_1 (d_g + k_g d_g^2 + k_n d_n)$$

where d_g and d_n are the gamma and neutron doses, respectively, and k_g and k_n are proportionality constants whose values have been chosen on the basis of results in the cytogenetic literature. The parameter k_g is the ratio of the coefficient of the quadratic term to the linear coefficient of the gamma-ray term. As this ratio increases, the (upward) curvature of the response function increases. If k_g is zero then the response curve is linear in both gamma and neutron dose (an L-L model) and the RBE is constant. If k_g is greater than zero, then the RBE decreases with increasing gamma dose. In particular, for a given gamma dose, d , we have

$$RBE(d) = k_n / (1 + k_g d)$$

Estimates of β_0 and β_1 were computed for both dosimetries for selected values of k_g and k_n . The values of k_g used were 0, 0.4, and 1. As noted above, $k_g = 0$ corresponds to an L-L model. Results given by Lloyd et al²³ for in vitro experiments with ⁶⁰Co gamma rays suggest the use of $k_g = 0.4$. Other reports^{25,26} have assumed that k_g is approximately equal to 1. For each of these k_g 's, five values of k_n in the range 1 to 100 were used.

Figure 5 contains smoothed curves of the average percentage of cells with aberrations plotted against the dose equivalent to the bone marrow for the Lloyd et al estimate of $k_g = 0.4$ with a limiting RBE of 20. The dose groups used in this plot are the same as those used in Table 4. The average dose equivalents within each category were used to determine the horizontal plotting positions.

Table 9 summarizes the results obtained when the models described above were fit to the full data set. Although the magnitude of the slope estimates depends upon the amount of curvature, the DS86/T65D comparison essentially depends only on the limiting RBE value. While, as noted earlier, the DS86 and T65D slope estimates are about equal for

次式の線形・2次-線形(LQ-L)モデル:

あるいは、それと等しい次式を考えた。

ここで d_g と d_n は各々、ガンマと中性子線量、 k_g と k_n は比例定数で、その値は細胞遺伝学の文献に記述されている結果から選んだ。パラメータ k_g は、2次項の係数のガンマ線の項の線形係数に対する比率である。この比率の増大に伴って反応関数の(上方への)凹状曲線性も増大する。 k_g が0の場合、ガンマと中性子線量共に反応関数は線形となり(L-Lモデル)、RBEは一定となる。 k_g が0より大きい場合は、ガンマ線量の増加に伴ってRBEは減少する。特に、ガンマ線量 d が与えられれば次式のようになる。

k_g と k_n に特定の値を選んで、 β_0 、 β_1 の推定値を新旧両線量方式について計算した。用いられた k_g 値は0、0.4、1であった。上述のように、 $k_g = 0$ はL-Lモデルに相当する。Lloydら²³は⁶⁰Coガンマ線を用いた試験管内実験の結果から、 $k_g = 0.4$ の使用を提案している。その他の研究報告書^{25,26}では、 k_g はおおむね1に等しいと仮定されてきた。これらの k_g の各値に対して k_n として1~100の範囲内の五つの値を用いた。

図5に、RBEを限定的に20とし、Lloydらの推定値 $k_g = 0.4$ を用いて、骨髄線量相当量に対して異常細胞の平均百分率をプロットして求めた滑らかな曲線を示す。この図に用いた線量群は、表4と同じである。各区分内の平均線量相当量を横軸の座標を決定するのに用いた。

表9に、上述のモデルが全データセットに当てはめることができるということで得られた結果を要約して示す。勾配の推定値の大きさは曲線の程度に左右されるが、DS86とT65Dの比較は本質的にRBEの限定値にのみ左右される。前記のように、RBEの限定値が1の場合、DS86とT65Dの勾配推定値は

a limiting RBE of 1; at more reasonable values of the RBE (in excess of 20) the DS86 slopes are two to five times the T65D slopes.

ほぼ等しいが、RBE がもっと妥当な値 (20より大きい) の場合は DS86 の勾配は T65D の勾配の 2 ~ 5 倍となる。

FIGURE 5 SMOOTHED CURVES OF THE AVERAGE PERCENTAGE OF CELLS WITH ABERRATIONS BY THE DOSE EQUIVALENT TO THE BONE MARROW FOR THE LLOYD ET AL²³ ESTIMATE OF $k_g=0.4$ WITH A LIMITING RBE OF 20

図5 限定的 RBE を20とし、Lloyd らの推定値 $k_g=0.4$ を用いた場合の骨髓相当線量別の異常を有する細胞の平均百分率の平滑化した曲線

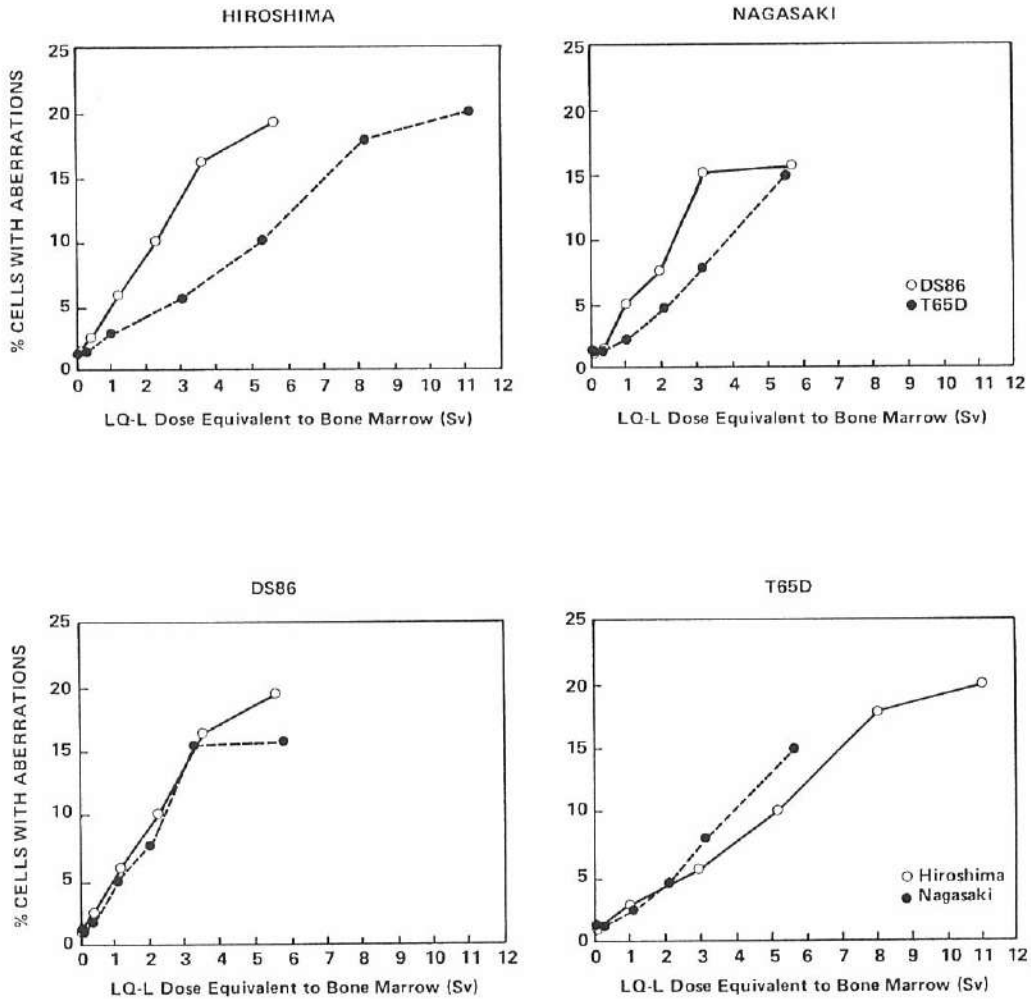


TABLE 9 COMPARISON OF DS86 AND T65D DOSE RESPONSE FUNCTIONS FOR SELECTED LINEAR-QUADRATIC LINEAR MODELS

表9 選択した線形・2次-線形モデルに基づくDS86とT65Dの線量反応関数の比較

Ratio of linear to quadratic coefficients (k_g)	Limiting RBE (k_n)	Ratio of DS86 to T65D slope	Slope	
			DS86	T65D
0	1	1.1	6.6	6.2
	10	1.8	5.9	3.2
	20	2.4	5.3	2.2
	50	3.7	4.1	1.1
	100	5.0	3.0	0.6
0.4	1	1.0	4.4	4.3
	10	1.6	4.1	2.6
	20	2.1	3.8	1.8
	50	3.1	3.1	1.0
	100	4.0	2.4	0.6
1	1	1.0	3.0	3.0
	10	1.4	2.8	2.0
	20	1.8	2.7	1.5
	50	2.6	2.3	0.9
	100	3.8	1.9	0.5

The basic model for these analyses is $p = \beta_0 + \beta_1(d_g + k_g d_g^2 + k_n d_n)$. The estimate of β_1 is compared under various assumptions regarding curvature (k_g) and the limiting value of the RBE of neutrons (k_n).

本解析の基本モデルは $p = \beta_0 + \beta_1(d_g + k_g d_g^2 + k_n d_n)$ である。曲率 (k_g) と中性子の RBE の限定値 (k_n) に関する様々な仮定のもとで、 β_1 の推定値を比較した。

It should be emphasized that the main reason for the increasing disparity between DS86 and T65D slopes with increasing assumed RBE is that the T65D slopes decrease much more rapidly with decreasing RBE than do the DS86 slopes, because of the greater neutron component in the T65D dose estimates. Over the range of RBEs considered, T65D slopes decrease by about an order of magnitude (for any of the k_g values used), while the decreases for DS86 are only about 50%.

RBE の仮定値が増加するのに伴い DS86 と T65D の勾配の離反が大きくなる主な理由は、T65D 線量推定値の中で中性子線量の占める割合が DS86 の場合より大きいために、RBE の減少に伴う T65D の勾配の減少度は DS86 の勾配の減少度よりはるかに大きいということを強調すべきであろう。ここで考慮した RBE の範囲内では、T65D の勾配は (用いられた k_g のどの値に対しても) 約 1/10 に減少するが、DS86 の方はほぼ半減するだけである。

DISCUSSION

In this paper, we have focused on the comparison of chromosome aberration dose-response curves based upon T65D dosimetry with curves based upon DS86 dose estimates. The results indicate that, in terms of shielded kerma combined for both cities, the use of the new dosimetry leads to increases of almost 60% in the change in aberration frequency per unit estimated dose averaged over the two cities. In terms of marrow dose, without regard to RBE, there is little change in the aberration dose-response when averaged over the two cities. However, under reasonable assumptions about the limiting (0 Sv) RBE for neutrons, the results presented here indicate that the slope for DS86 marrow dose equivalent is more than twice that obtained when T65D estimates were used.

These analyses indicate that with either dosimetry, even after allowing for overdispersion, there is evidence of nonlinearities in the dose response for the low dose range in both cities. Although the smoothed curves shown in Figure 2 and the parameter estimates in Tables 5 and 8 suggest that city differences in the dose-response functions are reduced with the new dosimetry, there are statistically significant differences between the cities even with the new dosimetry. Generally, these differences reflect the fact that for Nagasaki the slope of the dose-response function is somewhat less than that for Hiroshima. This pattern is similar to the (nonsignificant) city differences seen in analyses of other endpoints, viz, cancer mortality¹⁴ and epilation,²¹ for survivors in the LSS cohort.

As has been noted above, it is virtually impossible to use these data to produce a precise estimate of the RBE of neutrons. However, because of the reduction in the proportion of the total dose arising from neutrons, DS86 estimates are less sensitive to changes in the assumed (limiting) value of the RBE than were T65D estimates. In the present context, an important effect of this is to make the comparison of DS86 and T65D estimates of the dose-response curves quite sensitive to assumptions about the neutron RBE.

One of the striking features of these data is the overdispersion of the proportion of cells with aberrations relative to what one would expect under

考 察

本報では、T65D線量方式に基づく染色体異常の線量反応曲線と、DS86線量推定値に基づく反応曲線との比較を中心として述べてきた。両市を合わせた遮蔽カーマの点からみると、新線量方式を用いると、両市を平均した場合の単位推定線量当たりの異常率の変化が60%近く増加することを示している。RBEを無視して、骨髓線量についてみると、両市を平均した異常率の線量反応関係には、ほとんど変化がない。しかし、中性子線に対する限定的(0 Sv) RBEについての妥当な仮定の下では、本研究の結果は、DS86 骨髓線量相当量を用いた場合の勾配がT65D 推定値を用いた場合の2倍以上であることを示している。

本研究の解析ではどちらの線量方式の場合も、過大分散を考慮した場合でさえ、両市の低線量域における線量反応に非線形性が認められることを示している。図2に示した滑らかな曲線と表5及び8のパラメータ推定値は、新線量方式を用いた場合に線量反応関数における両都市間の差は減少するというを示しているが、新線量方式を用いた場合でも両都市間には統計的に有意な差が存在することを示している。全般的にはこのような差は、長崎の線量反応関数の勾配は広島より幾分か小さいという事実を反映するものといえる。この傾向は、寿命調査コホートの被爆者について行われたその他の解析対象、すなわち、癌死亡率¹⁴や脱毛²¹などに対する解析で見られる両市間の差異(有意ではない)と同様である。

以上から分かるように、本データを用いて中性子のRBEを正確に推定することは実際不可能である。しかし、総線量のうち中性子に起因する割合がDS86では減少しているため、DS86 推定値はT65D 推定値ほどRBEの仮定(限定)値の変化による影響を受けない。重要な影響としては中性子のRBEについての仮定が、DS86とT65Dの推定値による線量反応曲線の比較に極めて影響を及ぼしやすくなるということがある。

本データの顕著な特徴の一つは、異常細胞の割合が単純な二項モデルでの予測に対し過大分散を示す

a simple binomial model. This overdispersion is especially noticeable at high doses as seen in Figure 3. Our analyses indicate that the change in dosimetry does nothing to reduce the degree of overdispersion. This is not particularly surprising since the extra-binomial variation in these data most certainly reflects the effect of random errors in the dose estimates which are present with either dosimetry.

Biological reasons for the overdispersion remain unclear. One possible explanation is that those survivors who had a higher or lower frequency of chromosome aberrations than expected at the estimated dose may, at least in part, represent human phenotypes with extreme radiation susceptibility or resistance. Alternatively, there is evidence for the presence of clones formed by T lymphocytes with identical chromosome aberrations especially among heavily exposed survivors.³ Such an in vivo clonal expansion of cells with stable-type chromosome aberrations may be attributed to the preferential proliferation of cytogenetically impaired stem cells induced by ionizing radiation after A-bomb exposure.

All of the analyses carried out for this report have allowed for this extra-binomial variability. This adjustment is necessary since failure to allow for the overdispersion leads to standard errors which are less than one-third of those given above. Thus, significance levels in an unadjusted analysis would be substantially overstated. An additional effect of the overdispersion is to complicate attempts to use these data as a biological dosimeter in the LSS, since the uncertainties associated with any such estimated dose are increased.

ことである。この過大分散は図3で見られるように高線量で特に目立つ。我々の解析結果によると、線量推定方式の変更によって過大分散の程度が小さくなるという訳ではない。本データの超二項分布の変動性が、どちらの線量方式にも存在する線量推定値におけるランダム誤差の影響を最も確実に反映しているため、特に驚くに当たらない。

過大分散についての生物学的理由は不明である。考えられる一つの説明としては、その推定線量から予想される染色体異常の頻度より高い、あるいは低い頻度の被爆者の少なくともあるものは、極端に高い放射線感受性、あるいは抵抗性を示す表現型保有者である可能性がある。それとは別に特に高線量被爆者において同一の染色体異常を有するTリンパ球により形成されたクローンが存在するという知見がある。³ 安定型染色体異常を有する細胞のクローンが生体内で優位の増殖を行うということは、原爆被爆後に電離放射線により誘発された細胞遺伝学的な損傷を受けた幹細胞の方が増殖上の優位性を示すためかもしれない。

本報告で行った解析すべてにおいて超二項変動性を用いた。この補正が必要であるのは、過大分散を考慮しない場合は標準誤差が前述の1/3以下になり、したがって、補正前の解析の有意水準がかなり過大評価されてしまうからである。推定線量に関する不確定要素が増大するために、過大分散の附加的影響として細胞遺伝学的データを寿命調査に対する生物学的線量推定法として用いる試みを複雑化してしまうことがある。

REFERENCES

参考文献

1. UNITED NATIONS: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Annex C. Radiation-induced chromosome aberrations in human cells. General Assembly Official Records: Twenty-fourth Session, Suppl. 13(A/7613), New York, United Nations, 1969
2. AWA AA, NERIISHI S, HONDA T, YOSHIDA MC, SOFUNI T, MATSUI T: Chromosome-aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* 2:903-5, 1971 (ABCC TR 27-71)
3. 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 (Tokyo)* 19:126-40, 1978
4. SASAKI MS: Use of lymphocyte chromosome aberrations in biological dosimetry. In *Radiation-induced Chromosome Damage in Man*. Ed by T. Ishihara, M.S. Sasaki. New York, Alan R. Liss, 1983. pp 585-604
5. SASAKI MS, MIYATA H: Biological dosimetry in atomic bomb survivors. *Nature* 220: 1189-93, 1968
6. BENDER MA, WONG RMA: Biological indicators of radiation quality. In *Reevaluation of Dosimetric Factors: Hiroshima and Nagasaki*. Ed by V.P. Bond, J.W. Thiessen. Oak Ridge, Tenn, U.S. Department of Energy, Technical Information, 1982. pp 223-240
7. OTAKE M: The nonlinear relationship of radiation dose to chromosome aberrations among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 19-78
8. OTAKE M, PRENTICE RL: Chromosome aberration analysis based on a beta-binomial distribution. RERF TR 4-83
9. FUJITA S, AWA AA, PIERCE DA, KATO H, SHIMIZU Y: Re-evaluation of biological effects of atomic bomb radiation by changes of estimated dose. Proceedings of the IAEA Symposium on the Biological Effects of Low-level Radiation, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1983. pp 55-60
10. AWA AA, SOFUNI T, HONDA T, HAMILTON HB, FUJITA S: Preliminary reanalysis of radiation-induced chromosome aberrations in relation to past and newly revised dose estimates for Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors. In *Biological Dosimetry*. Ed by W.G. Eisert, M.L. Mendelsohn, Berlin, Springer-Verlag, 1984. pp 77-82
11. OHTAKI K, SHIMBA H, AWA AA, SOFUNI T: Comparison of type and frequency of chromosome aberrations by conventional and G-staining methods in Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo)* 23: 441- 9, 1982 (RERF TR 24-81)
12. PERRY P, WOLFF S: New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature* 251:156-8, 1974
13. ISCN (1985): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Ed by D.G. Harnden, H.P. Klinger; Birth Defects: Original Article Series, Vol. 21, No. 1, White Plains, N.Y., March of Dimes Birth Defects Foundation, 1985
14. PRESTON DL, PIERCE DA: The impact of changes in dosimetry on cancer mortality risks in the atomic bomb survivors. RERF TR 9-87
15. KERR GD, PRESTON DL, EBISUI H, FUJITA S: Radiation dosimetry for the survivors of the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki. (in preparation as an RERF Technical Report).
16. KERR GD: Organ dose estimates for Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys* 37:487-508, 1979

17. LLOYD DC, EDWARDS AA, PROSSER JS: Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by in vitro acute X and gamma radiation. *Radiat Prot Dosim* 15:83-8, 1986
18. McCULLAGH P, NELDER JA: *Generalised Linear Models*. London and New York, Chapman and Hall, 1983
19. MOORE DF: *Methods of moments estimation for overdispersed counts and proportions*. Ph.D. dissertation, University of Washington, Seattle, 1985
20. BAKER RJ, NELDER JA: *GLIM77: User's Guide*. Numerical Algorithms Group, Oxford, 1986
21. STRAM DO, MIZUNO S: Analysis of the DS86 atomic bomb radiation dosimetry methods using data on severe epilation. RERF TR 1-88
22. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
23. LLOYD DC, PURROTT RJ, DOLPHIN GW, BOLTON D, EDWARDS AA, CORP MJ: The relationship between chromosome aberrations and low LET radiation dose to human lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 28:75-90, 1975
24. LLOYD DC, PURROTT RJ, DOLPHIN GW, EDWARDS AA: Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by neutron irradiation. *Int J Radiat Biol* 29:169-82, 1976
25. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation*. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR-III). Washington, D.C., NAS-NRC, 1980
26. UNITED NATIONS: *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation: Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation*. General Assembly Official Records: Forty-first Session, Suppl. 16 (A/41/16), New York, United Nations, 1986