

Technical Report Series

An Investigation of Random Errors in the DS86 Dosimetry Using Data on Chromosome Aberrations and Severe Epilation

Richard Sposto, Ph.D.; Daniel O. Stram, Ph.D.;
Akio A. Awa, Ph.D.



Radiation Effects Research Foundation

A Cooperative Japan-United States Research Organization

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve as the basis for publication in the open scientific literature, in part or in toto. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Editorial Office, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

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.

染色体異常と強度脱毛のデータに基づく DS86 線量 計算方式の確率誤差に関する検討[§]

An Investigation of Random Errors in the DS86 Dosimetry Using Data on Chromosome Aberrations and Severe Epilation

Richard Sposto¹; Daniel O. Stram¹; 阿波章夫²

¹統計部及び ²遺伝学部

要 約

広島・長崎の原爆被爆者の培養末梢血リンパ球の中で染色体異常を有する細胞の割合を解析した。その結果、1) DS86線量に基づく線量反応関係の勾配については、被爆後強度の脱毛を呈した者は、脱毛のなかった者よりも、勾配が有意に急であり、また、2) 高線量被曝者では、染色体異常を有する細胞の割合は、個人間の線量反応に異質性がないと仮定した場合の期待値に比べ、かなり大きなばらつきを示した。これらの影響は、DS86線量計算方式における確率誤差に一部負うところがあるので、これを用いてDS86線量計算における確率誤差の程度を推定することを考えた。しかし、この推定を導くに当たり、これらの影響が放射線感受性の個人差によって生じた可能性もあり、被曝線量が同じでも、強度の脱毛に対する感受性が高い者では、染色体異常も誘発されやすいという可能性がある。この推定作業は複雑になる。

本報では、後述の一連の線量計算誤差モデルを用いて解析を行い、線量計算方式にどの程度の確率誤差があれば、強度脱毛の有無によって認められた

[§] 全文の日本語訳は別に発行する。

線量反応の差異のすべてと、染色体異常を有する細胞の割合にみられた過大なばらつきのすべてを説明し得るかを推定した。ここでは、これらの影響が確率誤差によってのみ生じたと仮定した。いくつかの線量計算誤差モデルを用いてデータの解析を行った結果、線量計算における確率誤差が真の線量の45%から50%の範囲であれば、二つの脱毛群間における線量反応の差を完全に説明できるという結論に至った。また、線量計算における誤差の範囲がこの程度であれば、染色体異常を有する細胞の割合にみられた過大なばらつきも説明できる。線量計算における確率誤差が40%程度でも、放射線感受性に個人差はないという仮定と矛盾しない。こうして求めた線量計算における誤差と、他の研究者が独立に求めたものとの比較を示す。さらに、放射線感受性の差による寄与は極めて小さいことを示す知見を紹介し、これらの影響は、線量計算における確率誤差によって生じた可能性が最も高いことを示す。今回試みたような解析を、各種の影響の指標について行えば、DS86における線量計算確率誤差の程度に関して理解が深められるとともに、放影研データに基づいて線量反応関係のより正確な推定が得られると思われる。

Technical Report Series

An Investigation of Random Errors in the DS86 Dosimetry Using Data on Chromosome Aberrations and Severe Epilation[§]

Richard Sposto, Ph.D.¹; Daniel O. Stram, Ph.D.¹;
Akio A. Awa, Ph.D.²

Departments of ¹Statistics and ²Genetics

Summary

An analysis of the proportion of cells with chromosome aberrations (CA) in cultured blood lymphocytes from atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki reveals 1) that the dose-response relationship using DS86 assigned dose is significantly steeper in the subsample of individuals who reported severe epilation after the bombings than among those who did not report severe epilation, and 2) there is substantially more variation among individuals exposed at higher doses in the proportion of cells with CA than would be expected if there were no heterogeneity in dose response among individuals. Since these effects are due to some extent to random errors in the DS86 dose assignments, one might envision using them to estimate the magnitude of random errors in the DS86 dosimetry. However, such an attempt is complicated by the fact that these effects could also be due to individual differences in sensitivity to radiation, so that at a given level of exposure, individuals who are more sensitive to induction of severe epilation are also more prone to induction of CA.

In this paper, working within a class of dosimetry error models which will be described below, we estimated the magnitude of random dosimetry errors which would be required to account for *all* of the difference in the observed dose response between persons who did and did not report severe epilation, and for all of the overdispersion in the proportion of cells with CA, under the assumption that random dosimetry error is the only cause of these effects. By performing analyses of these data over a range of dosimetry error models, we conclude that random dosimetry errors in the range 45% to 50% of true dose are necessary to explain completely the difference in dose response between the two epilation groups. This level of dosimetry error also accounts for the overdispersion in the proportion of cells with CA. Random dosimetry errors as small as 40% are consistent with the assumption that there are no differences in radiation sensitivity among individuals. We compare these dosimetry error figures with those obtained inde-

[§]Full Japanese text will be available separately.

pendently by others. We also discuss evidence that the contribution of differences in radiation sensitivity may be quite small, so that random dosimetry errors may be the most likely cause of these effects. Additional analyses of the type we have undertaken, using different endpoints, could lead to a better understanding of the amount of random dosimetry error associated with the DS86 dosimetry, and thus more accurate estimation of dose-response relationships based on RERF data.

Introduction

The A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, who have been followed since the early 1950s by RERF (formerly the Atomic Bomb Casualty Commission [ABCC]), are one of the most important sources of information about the health effects of exposure to ionizing radiation. However, a major technical difficulty arises in analyzing data from this cohort because A-bomb survivors were exposed to relatively imprecisely known doses of radiation.

Jablon¹ first studied errors in dosimetry in the T65D dose estimates used by ABCC and estimated the magnitude of these errors by examining errors in the input parameters to the dosimetry system. Later, Gilbert,² and most recently Pierce et al,³ investigated the effect of dose errors on inference based on RERF data. In both recent papers, the authors noted that ignoring random dosimetry errors will result in underestimates of the radiation risk at a given dose and also distortion of the dose-response function. Pierce et al³ suggested that 35% dosimetry errors be used for performing adjustments for dosimetry errors, although their justification for this figure was admittedly uncertain. They also noted that random dosimetry errors can induce spurious positive associations between two radiosensitive endpoints at a given assigned dose. (In Pierce et al³ and in the current paper, "X% dosimetry error" refers to a lognormal distribution of dose with scale parameter $X/100$. Thus about 68% of assigned doses will be within X% of the true dose, and about 95% will be within 2X% of the true dose.)

Figure 1 illustrates the data on chromosome aberrations (CA) and severe epilation for individuals from the RERF Adult Health Study (AHS). The mean proportion of stable CA per 100 lymphocytes is plotted against mean assigned radiation dose in each of 11 dose categories, separately for individuals who did and who did not report severe epilation. There is a highly significant difference in dose response between the "epilation" and the "no-epilation" groups, with the epilation group showing a steeper dose response than the no-epilation group. In Figure 2, the estimated variance of the proportion of cells with CA is plotted as a function of assigned radiation dose. Also plotted is the variance derived from a simple binomial statistical model which would be valid if there were no heterogeneity in dose response among individuals. There is more variability (i.e., overdispersion) in the proportion of cells with CA at higher doses than would be expected from the binomial model.

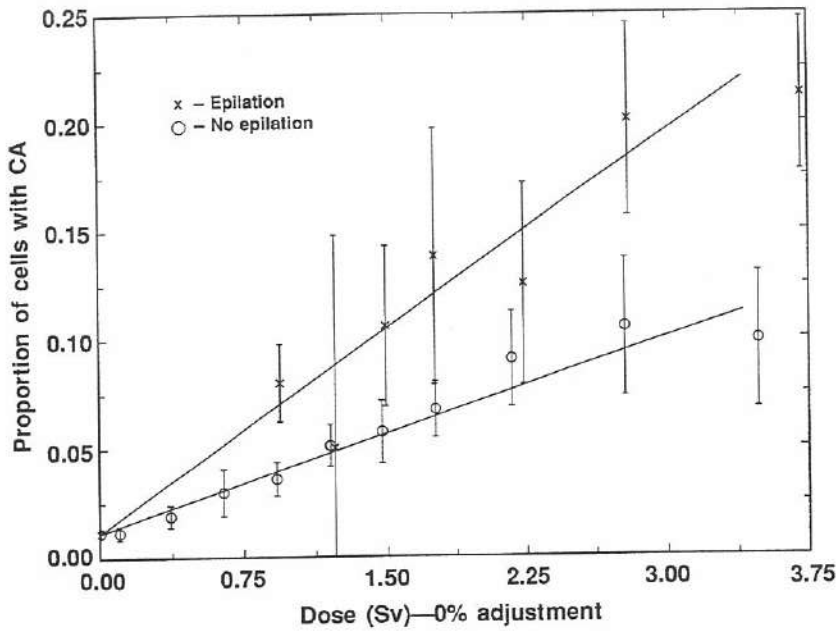


Figure 1. Chromosome aberration (CA) dose response within epilation groups. No adjustment for dose errors.

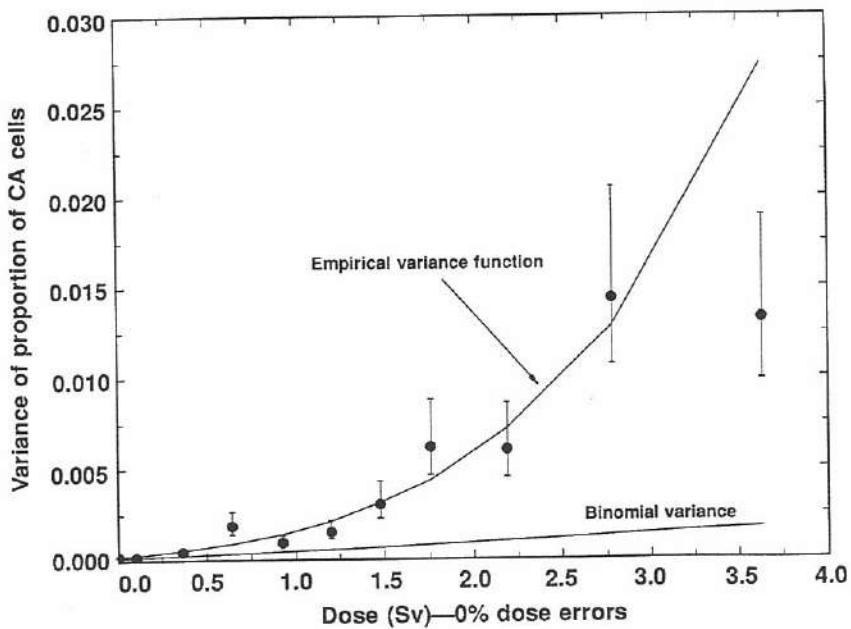


Figure 2. Variance of the proportion of cells with chromosome aberrations (CA): Observed variance within dose categories vs empirical variance function.

These two effects must be to some extent due to random errors in the estimates of radiation dose. Consider two survivors with identical DS86 dose assignments, one of whom reported severe epilation. Given that there is error in the dose assignments, an individual reporting epilation is more likely to have a true dose higher than the assigned dose as compared to someone who does not report epilation, and therefore also a higher proportion of cells with CA. Uncertainty in dose assignments would also be evident as overdispersion, because individuals at a given assigned dose would comprise individuals with a range of true doses, and therefore a range of mean CA response levels.

One can try to exploit these two observations to obtain estimates of the amount of random dosimetry error. However, this is complicated by the potential contribution to these effects of differences in radiation sensitivity among individuals. Individuals who experienced epilation at a given dose may be more sensitive to radiation induction of CA than those without epilation. The existence of subgroups of individuals with different dose responses for CA would lead to overdispersion in an analysis which does not distinguish between these groups. However, the estimate of dosimetry error which one obtains by attributing these effects only to random dosimetry error will be reasonable if the contribution of radiation sensitivity is small.

In this report, we use two different approaches to estimate the amount of random errors in the DS86 dosimetry. First we determine the amount of error necessary to by itself account for the difference between the CA dose response in the two epilation groups. We also put a confidence interval on the amount of dosimetry error. In a second analysis not using the epilation data, we estimate the amount of dosimetry error necessary to account for the overdispersion in the proportion of CA cells. Our methods are derived from, but include significant modifications to, the methods used by Pierce et al.³ and Neriishi et al.⁴ We compare our dosimetry error estimates to those of others, and describe how this method might be used to obtain a better understanding of the amount of dosimetry error present in the DS86 dose assignments.

Materials and Methods

Description of the sample

Following the 1950 Japanese census, a cohort of approximately 120,000 inhabitants of Hiroshima and Nagasaki at the time of the bombings (ATB) was identified. These individuals have been followed continuously since then for mortality, and constitute the RERF Life Span Study (LSS). The LSS includes, as controls, about 26,000 nonexposed individuals who were not in either city ATB. In the late 1950s, four subsets, totaling approximately 20,000 individuals, were identified, and constitute the primary cohort of the AHS. The four subsets were 1) proximally exposed individuals (<2,000 m from the hypocenter) with acute radiation symptoms, 2) proximally exposed without radiation symptoms, 3) distally

exposed (>3,000 m), and 4) not in city ATB. The last three groups were matched to the first with respect to age and sex. In Hiroshima, an attempt was made to match the first two groups also within wide categories of distance from the hypocenter. We will comment on this in the discussion. AHS participants were invited to participate in a program of biennial physical examinations, which still continues. The details of the sample selections are given elsewhere.^{5,6}

DS86 dosimetry. In 1987 an extensive reevaluation of the radiation dosimetry of A-bomb survivors was completed. The details of the dosimetry system, called DS86, which resulted from this reevaluation are given in Roesch.⁷ At the time of our analysis, 76,091 individuals from the LSS cohort, or 81%, had been assigned DS86 dose estimates. Doses assigned using the DS86 dosimetry system rely on survivor shielding histories and location data obtained from interviews conducted in the 1950s. Errors in survivor location and shielding histories are considered to be the greatest source of random errors in the dose assignments.^{1,8}

The doses used in this report were based on "kerma" doses in gray (Gy). Kerma is defined as the sum of the initial kinetic energies of all the charged particles liberated by uncharged ionizing radiation (neutrons and photons) in a sample of matter, divided by the mass of the sample. This dose takes into account shielding by terrain and structures and represents tissue kerma at the survivor's location. The neutron component (D_n) and gamma component (D_γ) of kerma were combined using an "RBE factor" of 10, so that the total dose used in analysis was $D_\gamma + 10D_n$, with units in sievert (Sv). Note that although organ dose to the marrow may be more appropriate than kerma dose for making risk estimates for CA induction, kerma is probably most appropriate for epilation. Our choice of kerma over marrow dose is unlikely to have had a significant effect on our results below.

Epilation data. Data on acute radiation effects, including epilation, for individuals in the LSS were collected by interview before or at the time shielding histories were obtained. Epilation was based on personal reports and classified as none, minor, moderate, and severe, the latter representing scalp hair loss of more than 67%. It should be noted that, since the epilation data were not clinically verified, they are subject to error. The effect of these errors on our conclusions is considered in the discussion. In this paper, the term "epilation" will be synonymous with the severe epilation category above; individuals in the other three categories will be collectively analyzed as a no-epilation group, following the convention of Stram and Mizuno.⁹ Of 76,091 LSS members with DS86 dosimetry, 63,053 had interpretable data on epilation occurrence.

Chromosome aberration data. Between 1968 and 1980, three sets of blood samples were collected to study the frequency of CA in blood lymphocytes obtained from members of the AHS cohort. The detailed descriptions of the methods and samples given in Awa et al¹⁰ and Preston et al¹¹ can be summarized as follows. Blood samples obtained from AHS participants were considered usable for CA studies if

they were obtained from individuals who had not received radiation or radioisotope treatment at any time in the past, and from which a successful culture with at least 30 cells scorable for CA was obtained. A total of 2,199 usable samples was obtained from 1,497 subjects. By retaining only the latest result from individuals with more than one sample, and by excluding individuals without DS86 dosimetry, 1,287 individual CA readings resulted. The data used in this study were a subset of these 1,287 cases.

In this report we consider "stable type" CA, which are primarily reciprocal translocations and inversions. Stable CA are considered to have persisted in the body for many years after induction and are presumed to remain essentially unchanged in their aberration frequency.^{10,12}

Description of the analysis set. Of the 1,287 cases with data on stable CA and DS86 dose estimates, 182 were excluded from the analysis because of unknown epilation status. Three additional cases were excluded because they reported severe epilation despite having negligible DS86 dose estimates. Including these three cases makes negligible differences in the results we present.

In order to avoid problems related to individuals who had a very high assigned dose, as well as to simplify the models used in analyses, we excluded 74 individuals with $D_\gamma + D_n$ above the value 3 Gy. (Note that since an RBE factor of 10 was used to compute the dose used in analysis, there are individuals in the analysis set with a $D_\gamma + 10D_n$ dose greater than 3 Sv.) It is unlikely that this restriction had a significant effect on our results. The restriction is justifiable on a number of bases. First, as noted by Pierce et al,³ truncating a sample on estimated dose has no effect on the appropriateness of the dosimetry error methods which we will use. Second, the lower dose ranges are most useful for the purposes of assessing radiation risk. Last, there is a perception that the DS86 dose error distribution is not the same over the entire dose range. Thus, our truncation of the sample is an effort to make the dosimetry error distribution in the remaining sample more uniform.

The characteristics of the remaining 1,028 cases which are the subject of this report are summarized in Table 1. Sixty-three percent of the sample is from Hiroshima. The samples from the two cities are comparable in composition with respect to sex but differ with respect to the other variables shown in the table. The sample from Hiroshima has a higher proportion of older people, a higher proportion of individuals in the higher dose ranges, and a correspondingly higher proportion of individuals reporting epilation.

Two analyses for estimating the amount of random dosimetry error

This section is a description of two types of statistical analyses used to estimate the amount of random dosimetry error in the DS86 dose estimates. In the first and main analysis, we estimate the amount of random dosimetry error which would be

Table 1. Characteristics of analysis set. Frequency (percent)

Characteristic	Hiroshima	Nagasaki	Total
Sex			
Male	258(40)	135(36)	393(38)
Female	394(60)	241(64)	635(62)
Age ATB (yr)			
0-10	21(3)	47(13)	68(7)
10-20	175(27)	107(28)	282(27)
20-30	103(16)	63(17)	166(16)
30-40	187(29)	105(28)	292(28)
40-50	135(21)	49(13)	184(18)
>50	31(5)	5(1)	36(4)
DS86 total ($D_\gamma + 10D_n$) kerma (Sv)			
0-0.005	264(40)	182(48)	446(43)
0.005-0.5	61(9)	58(15)	119(12)
0.5-1	54(8)	46(12)	100(10)
1-2	136(21)	63(17)	199(19)
2-3	71(11)	24(6)	95(9)
3-4	56(9)	3(1)	59(6)
>4	10(10)	0(0)	10(1)
Individuals reporting severe epilation			
Yes	106(16)	15(4)	121(12)
No	546(84)	361(96)	907(88)
Total	652	376	1028

needed to produce the different regression lines within epilation groups shown in Figure 1 assuming that random dosimetry error alone produces the difference. In the second analysis, we estimate the amount of random dosimetry error necessary to induce the overdispersion which is observed in the measured proportions of CA cells, again assuming that random dosimetry errors are the primary cause of the overdispersion. To further motivate the statistical analysis, Appendix A gives a hypothetical example for the interested reader to gain a better appreciation of the basic ideas involved in this section. To simplify the presentation below, the analysis will be described using statistical models which are simpler than those actually used. Complete technical details are included in Appendix B.

Estimating the amount of random dosimetry error by comparing regressions. We will be using the idea, motivated in Appendix A, of estimating the level, σ , of dosimetry error in the lognormal measurement error model by searching for adjustments to the assigned DS86 dose which make the regression lines relating CA and dose the same in both epilation groups. The adjustment we use is the

expected value of true dose for individuals with a given estimated dose and epilation status.

If Y represents the proportion of cells with CA, X the true radiation dose, and Z the estimated radiation dose, then one simple regression model of Y on true dose is

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 X + \varepsilon, \quad (1)$$

where ε is experimental error. Now let $\text{Avg}(X|Z, E, \sigma)$ be the average true dose X for individuals with estimated dose Z and epilation group E , for level σ of random dosimetry error, where large values of σ imply more random dosimetry error. We will thus be treating $\text{Avg}(X|Z, E, \sigma)$ as a function in all three variables Z , E , and σ . We can fit one of the two following models to the data:

Model H_0

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 \text{Avg}(X|Z, E, \sigma) + \varepsilon$$

Model H_1

$$\begin{aligned} Y &= \alpha_0 + \alpha_{10} \text{Avg}(X|Z, E, \sigma) + \varepsilon \text{ in the no-epilation group,} \\ Y &= \alpha_0 + \alpha_{11} \text{Avg}(X|Z, E, \sigma) + \varepsilon \text{ in the epilation group.} \end{aligned} \quad (2)$$

The first model assumes that one regression line is sufficient to describe the data, which should be true provided that the correct value of σ is assumed. The second model assumes that a different regression line is needed in each epilation category. If one fits these models over a range of values of σ , some values of σ will result in a statistically significant difference between these two models, implying that the assumed value of σ is incorrect. Figure 1 is an example in which the assumption of 0% dosimetry error, i.e., $\sigma = 0$, implies that two regression lines rather than one are required to describe the data. Other values of σ will adjust the doses in the epilation group upward and those in the no-epilation group downward so that one regression line is sufficient. In this case there is no evidence from the data that the value of σ is incorrect. Hence by performing such an analysis for different values of σ , a range of values which are consistent with the data is obtained. This range will be a 95% confidence interval if significance is defined at $p < .05$ for a two-sided test.

The regression model used in the analysis is more complicated than (1) above in that it includes a squared term in dose so that estimates of $\text{Avg}(X^2|Z, E, \sigma)$ are also required, and also includes terms to account for changes in mean CA proportion due to time of assay. The complete technical details of the analysis are given in Appendix B. The basic approach described above is, nevertheless, the same.

Estimating the amount of dosimetry error by measuring overdispersion in the CA data. Assuming that there are random errors in the DS86 dose assignments, the variation in the proportion of cells with CA which is seen among individuals at a

given estimated dose Z results from a number of sources. One is simple binomial variation, i.e., the statistical variation of counts of CA cells out of the total cells counted. A second source of variation is random dosimetry error; individuals at a given estimated dose will differ in their true doses, and therefore in their average rates of CA induction. A third category combines all other sources of variation such as differences in individual radiosensitivity, changes in assay techniques over time, random laboratory errors, etc. If one assumes that the last category is either small or is accounted for by including additional covariates in the regression model, then one can gauge the amount of random dosimetry error by comparing the observed total variation in the data to that which would be predicted by the dosimetry error model, which is greater for greater values of the dosimetry error parameter σ .

Specifically, in the absence of random dosimetry error, let the regression model of CA on dose be

$$\begin{aligned} Y &= \alpha_0 + \alpha_1 X + \varepsilon \\ &= p(X) + \varepsilon \end{aligned} \quad (3)$$

Then the variance of Y given estimated dose Z is

$$\begin{aligned} \text{Var}(Y|Z) &= \frac{p_0(1-p_0)}{n} + \text{Var}[p(X)|Z] \\ &= \frac{p_0(1-p_0)}{n} + \alpha_1^2 [\text{Avg}(X^2|Z, \sigma) - \text{Avg}(X|Z, \sigma)^2] \end{aligned} \quad (4)$$

which will be called the "theoretical variance." Here

$$p_0 = \text{Avg}[p(X)|Z, \sigma] = \alpha_0 + \alpha_1 \text{Avg}(X|Z, \sigma) \quad (5)$$

is the average mean response of people at a given estimated dose. The first term on the righthand side of (4) is the usual binomial variance, and the second is the contribution of random dosimetry errors.

Preston et al¹¹ showed that the function

$$\frac{p_0(1-p_0)}{n} + \tau p_0^2, \quad (6)$$

with τ estimated from the data, provides a good description of $\text{Var}(Y|Z)$ in this data set. This will be called the "empirical variance function." We compare the empirical variance function (6) with the theoretical variance function (4) evaluated at various σ s to see which value makes them most nearly coincide.

The models used in the analysis are more complex than these, and are described completely in Appendix B.

Dosimetry error model. In the analyses described above, estimates of the average true dose at a given estimated dose are required in each epilation group for a given value of the dosimetry error parameter σ . The methods used to obtain these estimates are essentially those developed by Pierce et al.,³ with some notable modifications. Complete technical details of the methods are given in Appendix C. The methods can be summarized as follows.

Recall that X represents true dose, Z DS86 estimated dose, and E epilation status. The statistical distribution of X given Z and E , $f(x|z,e)$, is required to compute the average X for given values of Z and E . We estimate this in one of two ways.

Method 1. This distribution can be expressed as:

$$f(x|z,e) = h(z|x)g(x)P(e|x)K(z,e) \quad , \quad (7)$$

where $h(z|x)$ is the distribution of dose estimates Z around the true value X , $g(x)$ is the distribution of true doses X in the population, and $P(e|x)$ is the probability of having epilation status $E = e$ for a true exposure $X = x$. $K(z,e)$ is constant for fixed z and e , which makes the right-hand side of (7) integrate to 1.

We assume that $h(z|x)$ is a lognormal distribution, which implies that the natural logarithm of the estimated doses are normally distributed with mean $\ln(x)$ and standard deviation σ , the dose error parameter. The lognormal assumption also implies that the magnitude of errors is proportional to the dose. We will refer to a model which assumes $\sigma = 0.35$ as a 35% error model, etc. The distribution of true doses in the population, $g(x)$, is modeled as a Weibull distribution, which captures the essential characteristic of the population that the number of people exposed at a given dose declines rapidly as the dose increases. $P(e|x)$ is the function used by Stram and Mizuno,⁹ which assumes a severe epilation rate of 1% below 0.75 Sv, a maximum of 75% at 4 Sv, and a linear relationship between the severe epilation rate and dose between 0.75 Sv and 4 Sv. For a fixed value of σ , the other parameters in $g(x)$ and $h(z|x)$ are chosen to obtain close agreement between the distribution of estimated doses in the LSS (Appendix Table C.1) and that which is predicted by these two distributions. In Method 1, the estimation is performed separately for Hiroshima and Nagasaki.

Method 2. The distribution $f(x|z,e)$ can also be expressed as

$$f(x|z,e) = h(z|x)g(x|e)K'(z,e) \quad ,$$

where $h(z|x)$ is the same as above, $K'(z,e)$ is the proportionality constant, and $g(x|e)$ is the distribution of true doses *within epilation groups*. Here, $g(x|e)$ is assumed to be Weibull with different parameters depending on epilation status. The estimation of parameters of $h(z|x)$ and $g(x|e)$ is similar to above, except that the AHS sample

is used as a basis (Appendix Table C.2), and the estimation is performed separately within epilation groups.

We used both of these methods in order to assess the sensitivity of our results to some of the modeling assumptions. There are some qualitative differences between the two approaches. Method 2 explicitly assumes Weibull distribution $g(x|e)$ in the epilation groups, but Method 1 makes this assumption only in terms of $g(x)$, so that distribution $g(x|e)$ computed from Method 1 will not be Weibull. In addition, Method 2 makes an implicit assumption that the probability of epilation increases from 0 to 1 as dose increases, whereas Method 1 assumes that this rate reaches a maximum of 75% from a minimum of 1%. In addition, there are slight differences in the population used to obtain the parameter estimates in the two methods, and the criteria used to determine the best estimates.

Figures 3 and 4 are plots of $\text{Avg}(X|Z, E, \sigma)$ vs Z (i.e., $\text{Avg}(X|Z, E, 0)$) for 45% and 65% errors obtained using the two methods. One can see that the estimates are similar for 45% errors, but exhibit some notable differences for 65% errors.

Estimates of $\text{Avg}(X|Z, \sigma)$ and higher moments for the overdispersion analysis are obtained from an estimate of $f(x|z)$ using $h(z|x)$ and $g(x)$ obtained in Method 1.

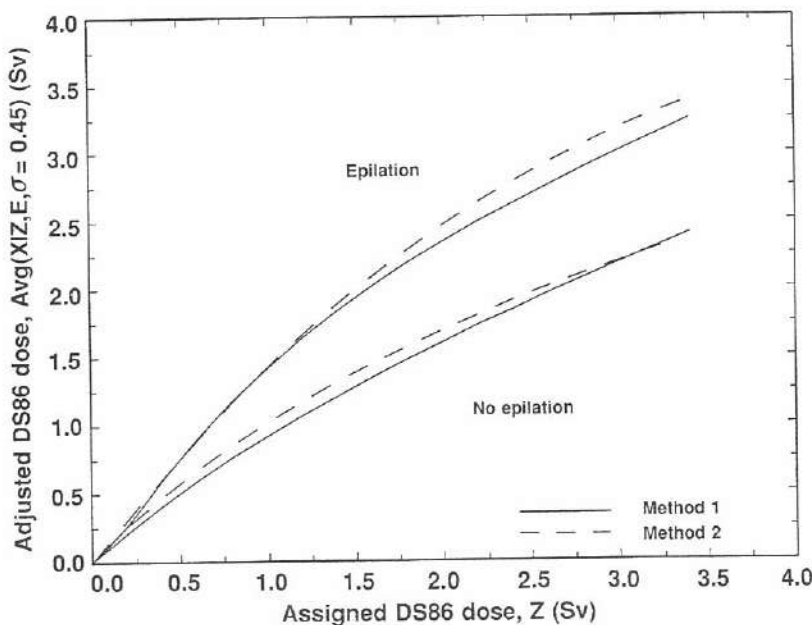


Figure 3. Comparison of two methods of computing dose adjustments. Adjustment for 45% random dosimetry errors.

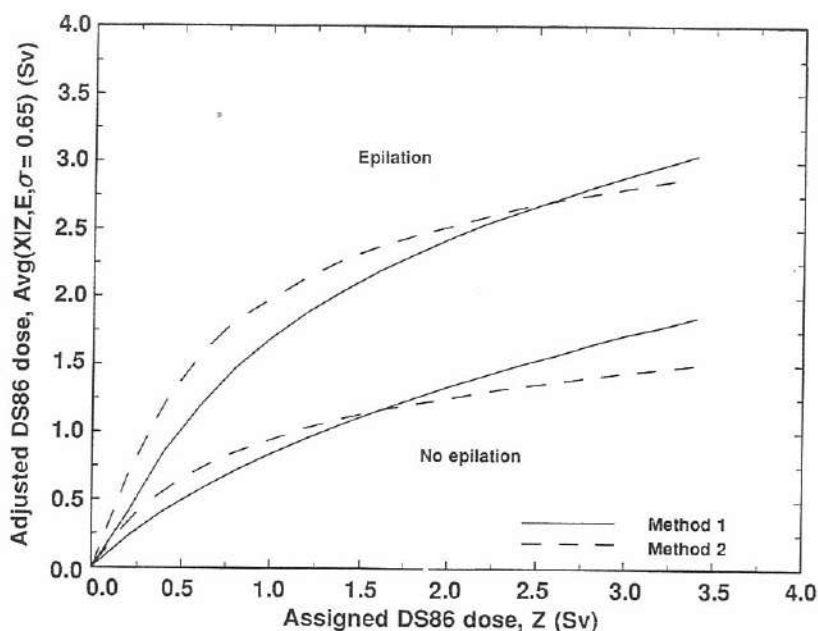


Figure 4. Comparison of two methods of computing dose adjustments. Adjustment for 65% random dosimetry errors.

Results

Figure 5 presents the estimated proportion of CA cells obtained from a linear-quadratic model of the form

$$p(Z) = \gamma_t(1 + \alpha_1 Z + \alpha_2 Z^2) , \quad (8)$$

where γ_t reflects differences in overall detection rate of CA for four different time periods. The dose-response-modifying effect of time period was significant, with $\chi^2_3 = 186$ ($p < .001$). Changes in CA dose response through time are presumably due to technical improvements in the ability to detect CA. All models used in the analysis below incorporate this time-effect parameter.

Regression analysis of proportion CA cells conditional on dose and epilation.

Figure 1 shows a plot of the estimated proportion of CA cells against the mean assigned dose within 11 dose categories for epilation (x) and no-epilation (O) subgroups. Superimposed on this is the iteratively reweighted least squares fit of the regression model in equation (8) averaged over time periods.

A similar regression analysis with doses adjusted using a 45% dosimetry error model obtained under Method 1 is shown in Figure 6. The X-axis is $\text{Avg}(X|Z, E, \sigma)$. Whereas assuming no dosimetry errors (Figure 1) predicts very different dose

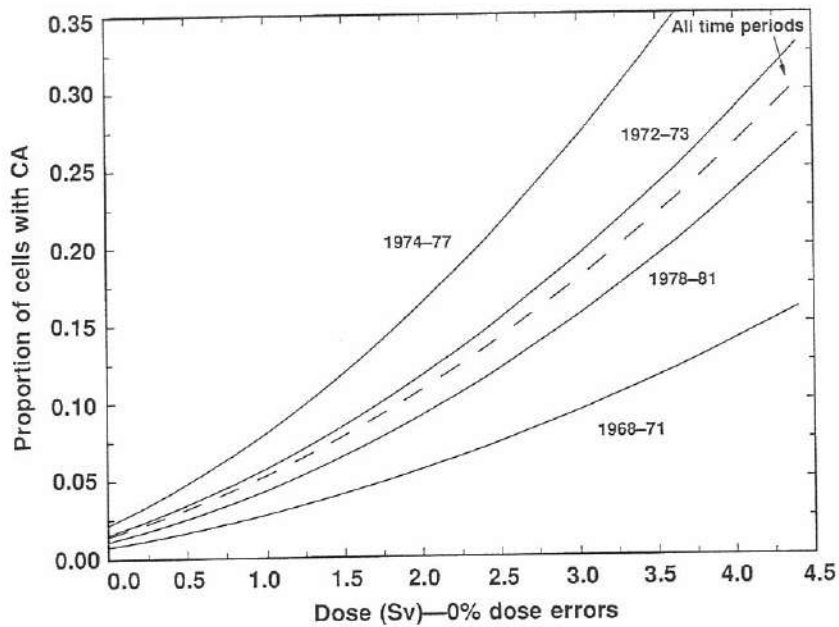


Figure 5. Estimated chromosome aberration (CA) dose response within assay time periods. No adjustment for dosimetry error.

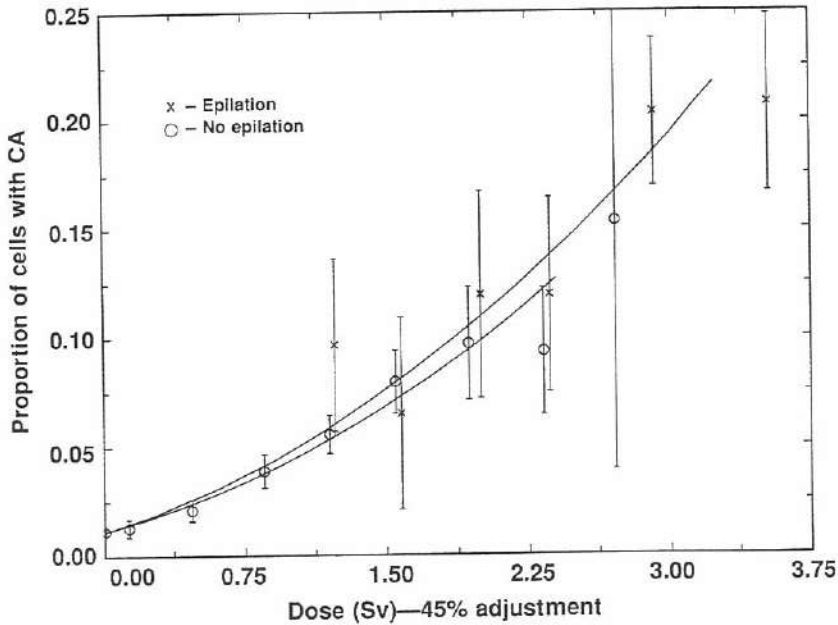


Figure 6. Chromosome aberration (CA) dose response within epilation groups. Doses adjusted for 45% errors.

responses in the two epilation groups, assuming 45% dosimetry errors virtually eliminates this difference.

In Figure 7, the values of the one degree of freedom chi-square test of the difference in the two regression lines are plotted against the dosimetry error parameter σ . Tests were performed for σ between 0.35 and 0.70 in increments of 0.05. Values at intermediate σ s are interpolations. Different curves are presented for the two ways in which the dosimetry error densities $f(x|z,e)$ were estimated.

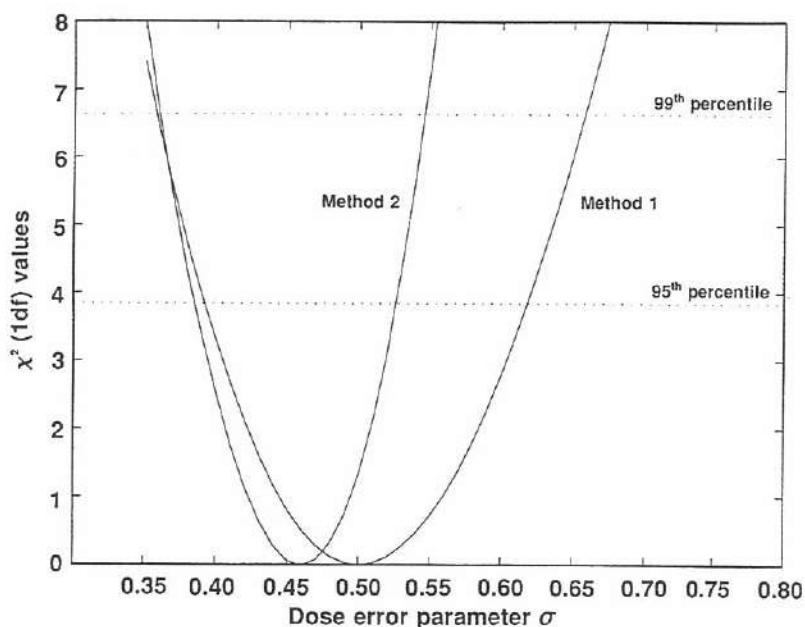


Figure 7. Values of one degree of freedom chi-square test of the difference in chromosome aberration dose response between epilation groups.

Tests obtained from either method are significant at the 0.05 level for about 39% dosimetry errors. The "best" value of σ , where the test statistic is zero, is obtained at approximately 50% for Method 1 and 46% for Method 2. The tests are significant at upper values of 62% and 53%, respectively. The range of values between 39% and 62% for Method 1, and 39% and 53% for Method 2 can be regarded as nominal 95% confidence intervals for the parameter σ . The lower bound of these intervals did not depend much on the method used to estimate the densities, although the upper bounds did depend on the method used.

Overdispersion analysis. Figure 8 shows the empirical variance function and theoretical variance, evaluated for 0%, 35%, 45%, 55%, and 65% dosimetry errors, plotted against the estimated proportion of CA cells. The relationship between the CA proportion and empirical variance function was identical for all time periods

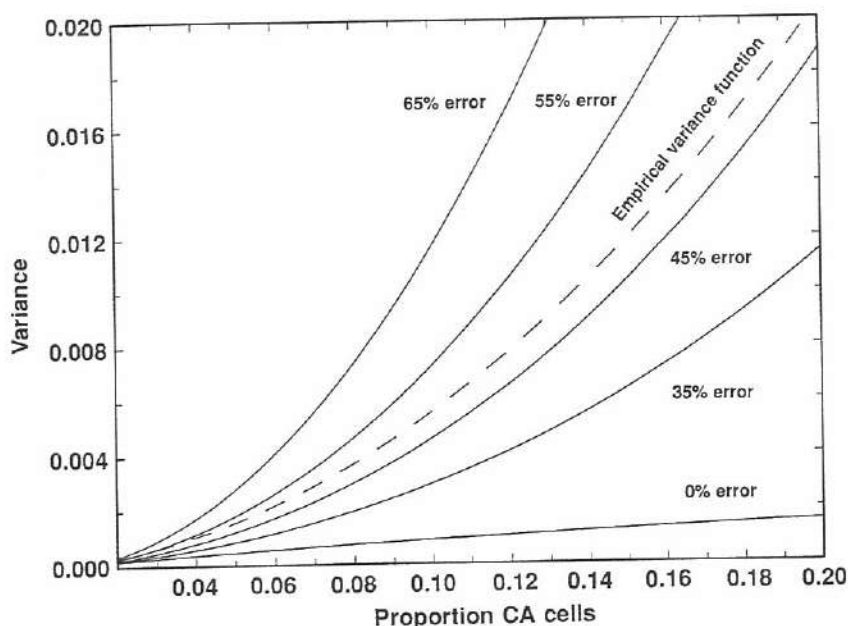


Figure 8. Comparison of empirical and theoretical variance estimates at several levels of dosimetry error.

and dose error levels, and thus is represented by a single dashed line. The theoretical variance curves shown are the average over the four time periods. The figure indicates that between 45% and 55% random dosimetry error is consistent with the amount of overdispersion in the proportion of CA cells. Note that the theoretical variance function tends to predict more overdispersion for greater CA proportions than does the empirical variance function, so that at lesser CA proportions the 55% theoretical variance curve agrees more closely with the empirical variance. But at higher CA proportions, agreement is better with the 45% error curve.

Effect of other variables. With the exception of time of assay, we have so far ignored the effect of the other potentially important covariates sex, age, and city. In order to assess their effect on our results, we used a model similar to that in equation (8) as a basis for testing whether sex, city, or age ATB group (<17, 18–29, 30–38, ≥39) significantly modified the dose response. Chi-square tests were computed in a way similar to that described for the one-degree of freedom chi-square for the epilation effect (Appendix B). Neither age nor sex had a significant dose-response-modifying effect in this model. However, the modification of dose response by city was significant with $\chi^2_1 = 6.7$. The dose response was approximately 25% smaller in Nagasaki than Hiroshima. However, this city effect made a negligible difference in our results. For example, the χ^2_1 value for epilation effect at 0% dosimetry error was 43 without the city effect in the model, and 42 with the city effect in the model.

Robustness to Method 1 assumptions. In the analysis of epilation dose response given by Stram and Mizuno,⁹ differences by city, sex, and age are evident in the epilation data. In order to determine the robustness of the results reported here to such inhomogeneities in epilation response, several additional analyses were performed which modified the form of the epilation response used in Method 1. In these analyses, the slope term of the epilation dose response (equation C.4 of Appendix C) was replaced by a term which differed by city, age ATB, and sex as shown below.

	Hiroshima			Nagasaki		
Age ATB	0-19	20-49	≥50	0-19	20-49	≥50
Males	0.160	0.182	0.061	0.173	0.198	0.152
Females	0.192	0.255	0.152	0.168	0.173	0.170

These numbers are weighted averages, over shielding category, of the numbers reported in Appendix A of Stram and Mizuno.⁹

A related issue in the direct use of the Stram and Mizuno⁹ epilation results is that no correction was made in that paper for attenuation in the epilation dose response due to dosimetry errors. An ideal solution to this problem would be to use dose error adjusted doses in a reanalysis of the epilation data, but this was felt to be beyond the scope of this paper. A rough first-order correction was made by multiplying the numbers in the above table by a correction factor which itself depended upon the amount of dose error assumed in the lognormal dose error model $h(z|x)$. The correction factors used were 1.125 for 35% dose errors and 1.303 for 45% dose errors. These were arrived at by a least square fit of $(z - 0.75)^+$ to values of $\text{Avg}[(x - 0.75)^+ | z]$ calculated from the densities $f(x|z)$ over the range of z found in the CA data set. (Here $(x)^+$ equals x if $x > 0$ and is 0 otherwise).

The result of using this modified epilation model in Method 1, with factors depending on age, sex, and city, and with this correction for attenuation in the epilation response, was only minimally different than that obtained when these terms were ignored. For example, the chi-square test for a remaining "epilation effect" in the CA response was equal to 6.09 when 35% errors were assumed and equaled 0.1405 for 45% errors. These results are qualitatively very similar to those shown in Figure 7.

We also investigated the effect of increasing from 0.75 the maximum allowable proportion of epilation cases. However, such a change made only negligible differences in the dose adjustments obtained.

Robustness to Model 2 assumptions. One assumption made in Method 2 was that performing separate estimations of the dosimetry error densities between cities was unnecessary. As a check of this, separate estimations using Method 2 were performed for the 35% error level and the 60% error level, and the test of epilation

effect was repeated. The χ^2 values for the tests of epilation were 8.30 and 20.00 at the 35% and 60% error levels, respectively. This compares with the values 8.03 and 19.06, respectively, when the densities were not estimated separately for each city.

Discussion

Within the framework of a lognormal dosimetry error model, we have estimated the magnitude of random dosimetry error in the DS86 dose assignments by determining the amount of error necessary to account for the difference in dose response in the proportion of cells with CA between individuals who did and did not report severe epilation in a sample of individuals from the RERF AHS. Our analyses indicate that dosimetry errors of 45% to 50% explain the difference under the assumption that random dosimetry errors alone are the cause. An analysis of the magnitude of dosimetry error necessary to explain the overdispersion in the proportion of CA cells also indicated 45% or more dosimetry errors. Our analyses further show that a lower bound of about 40% random dosimetry errors is consistent with no differences between epilation groups. Although the results from the two methods we used in the regression analysis differed somewhat for higher levels of dose errors, they agreed well for dose errors less than about 50%. In this range, our results are apparently not sensitive to modeling assumption. The agreement between the regression and overdispersion analyses further emphasizes that these estimates of the magnitude of random dosimetry errors accurately reflect a real characteristic of these data.

The observed difference in dose response between epilation groups, as well as the overdispersion in the proportion of CA cells, could be manifestations of differences in radiation sensitivity among individuals, as well as be caused by random dosimetry errors, and in fact are probably due to both to some extent. Therefore, the validity of our approach to estimating the DS86 dosimetry error depends on the important assumption that the contribution of differential radiation sensitivity is small. To the extent this is not true, our estimates of dosimetry error can be regarded as overestimates.

How much individuals differ in their radiosensitivity would be very difficult to answer within the RERF cohort of A-bomb survivors alone because of the confounding effect with random dosimetry errors. However, there are reasons to believe that the contribution of radiation sensitivity to the effects we observe may be small. There are two requirements for sensitivity effects to result in the difference in CA dose response between epilation groups in these data: 1) That there be differences among subgroups of individuals in sensitivity to induction of both CA and epilation; and 2) that there be an association between the sensitivity to CA induction and epilation induction. Roughly speaking, the last requirement implies that the same individuals who exhibit increased sensitivity to CA induction also exhibit increased sensitivity to epilation induction. We have not performed an extensive review of the literature on radiation sensitivity, as this is beyond the scope of this paper.

However, it may be useful to consider the following selected points. With respect to requirement 1) above, although cell survival studies have demonstrated that there are individuals whose cells are extremely sensitive to radiation, there is some evidence that these individuals are only a small proportion of the population. For example, it is known that homozygotes of the recessive disorder ataxia telangiectasia (AT) exhibit two- to threefold higher sensitivity to radiation as measured by cell survival in cultured skin fibroblasts than do individuals without this disorder,¹³ but AT heterozygotes display radiation sensitivity closer to normal individuals than to AT homozygotes.¹⁴ Swift et al¹⁵ estimated the minimum frequency of a hypothetical AT gene at 0.17% and the most likely heterozygote frequency at 2.8% in the US population, although nothing is known about this gene frequency in Japan. As another example, although at least one study of cell survival in cultured skin fibroblasts from presumably normal individuals showed differences in radiation sensitivity corresponding with a coefficient of variation of approximately 0.16 (based on our analysis of data presented in Little et al¹⁶), a similar study on peripheral blood T-lymphocytes, on which our chromosome studies were performed, showed no difference in sensitivity among normal individuals.¹⁷ With respect to point 2) above, it is quite possible that the sensitivity to induction of CA also implies sensitivity to induction of epilation, since the latter is caused by reproductive death of basal cells in the hair follicle, probably through DNA damage.¹⁸ For example, Woods¹⁹ did show unusual sensitivity of skin fibroblasts in one apparently normal patient who exhibited sensitive clinical response to X-ray therapy. On the other hand, Weichselbaum et al²⁰ showed that skin fibroblasts from four individuals who had exhibited unusually sensitive or resistant clinical responses to ionizing radiation during radiotherapy did not show unusual in vitro responses as measured by cell survival. The most that one can safely say about the second point is that it is not clear whether radiosensitivity with respect to one endpoint necessarily implies sensitivity with respect to another.

Our estimation of the dosimetry error level based on overdispersion in the proportion of CA cells is on less solid ground than the analysis based on differences between epilation groups. Although overdispersion can be caused by dosimetry error as well as sensitivity effects, anything that has an effect on CA response which is not accounted for adequately in the model will result in overdispersion. In addition, this analysis depends on estimates of the higher moments of the distribution of true dose X given estimated dose Z , which are probably more sensitive to modeling assumptions than estimates of the lower moments. The overdispersion analysis can be regarded as reassuring in conjunction with the result of the regression analysis, but not conclusive in itself.

We consider our results broadly consistent with magnitudes of dosimetry errors suggested by others, although our results imply somewhat larger values. Other investigators^{1,21} have expressed the size of multiplicative dosimetry errors in terms

of the coefficient of variation (CV), which, when related to our dose error parameter in the case of the lognormal density, is

$$CV = \sqrt{(e^{\sigma^2} - 1)} \quad .$$

There is a fairly close correspondence between σ and CV for values of σ up to 0.5, after which σ is noticeably less than CV, as the table below shows.

Correspondence between σ and the CV

σ	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70
CV	0.36	0.42	0.47	0.53	0.59	0.66	0.73	0.80

Jablon¹ suggested that the CV for random dosimetry error was at least 0.30 by considering uncertainties in input parameters in the T65D dosimetry system. Kaul²¹ summarized the uncertainty assessment of the DS86 system conducted by Science Applications International Corporation (SAIC). The SAIC findings suggest that a CV from 0.25 to 0.42 for random dosimetry error may apply to the DS86 dose assignments. Kaul points out that this error is not constant, but depends on shielding category. According to SAIC estimates, proximal survivors, who have the highest doses, have a CV in the range 0.25 to 0.30, whereas for distal survivors, whose shielding is poorly characterized, and whose doses are almost all less than 0.1 Gy, the CV is approximately 0.42. We could not demonstrate a difference between shielding categories based on our data.

Neriishi et al⁴ compared leukemia mortality dose response in the RERF LSS in the epilation and no-epilation groups, and obtained results similar to ours regarding the amount of dosimetry error required to explain the difference under the assumption of no difference in radiation sensitivity. Their analysis of nonleukemia cancer mortality revealed no significant difference in dose response between epilation and no-epilation groups. The latter finding is not necessarily inconsistent with our result or their result for leukemia mortality, because the nonleukemia mortality data may simply lack the precision necessary to detect these effects.

A number of other caveats to interpreting our results deserve mention. First of all, we made no effort to assess additional variability in the CA dose-response models from estimating the parameters either in the dosimetry error distributions or in the epilation models. The estimation of these parameters was based on greater numbers of individuals than the 1,028 in the analysis data set, so it may be reasonable to assume that this source of variation is small compared with the variability in the CA data.

Our results may depend on the form of the prior distribution assumed, as well as on the form of the distribution of dosimetry errors. We used two very different methods of modeling the density of true dose in an attempt to assess sensitivity to modeling assumptions. The results obtained with the two methods were similar

for dosimetry error values up to about 50%, but differed somewhat for dosimetry errors greater than 50%. It is unlikely that this difference at higher dose error levels is due to the slight differences in the populations used. More likely the difference arises because of different degrees of agreement between the observed and theoretical distributions of estimated doses, either because the models we used are not flexible enough or because the criteria for estimation are somewhat different. This question requires some further study.

As was noted earlier, groups 1) and 2) of the AHS cohort were crudely matched in Hiroshima based on distance from the hypocenter. This matching is unlikely to substantially affect our results, since it was performed using three wide distance intervals, and the matching was not successful at the closer distances, where the majority of individuals with substantial exposure were. Nevertheless, matching on reported distance is equivalent to matching to some extent on estimated dose. If there is matching on estimated dose, and this is ignored in the Method 2 type analysis, the result is dose adjustments which are too small for a given level of dosimetry error, and therefore an overestimate of the amount of dosimetry error necessary to account for the difference in CA dose response between epilation groups.

We have used a constant RBE of 10 to combine gamma and neutron components into the dose used in our analysis. However, for induction of CA by gamma and neutron radiation, it is well established that the RBE of neutron decreases with gamma dose.^{11,22} Although our approach is not strictly valid from a biological point of view, the assumption of a constant RBE is unlikely to have a substantial effect on our results.

Since the epilation data were obtained from interviews conducted sometime after the bombing, it is clear that they are subject to errors. It can be shown, however, that if reported epilation is statistically independent of assigned dose given true dose and true epilation status, these misclassifications do not bias our conclusion. Purely random misclassification errors, such as coding errors, satisfy this condition. Jablon¹ has pointed out that because of provisions of the welfare laws, or for social reasons, interviewees may have intentionally under- or overstated their distance from the hypocenter. If this applies similarly to their reports of severity of acute effects, then the above condition would not be satisfied. Unfortunately, no data are available to investigate such reporting bias.

In principle, these or similar statistical techniques can be applied to many other data sets to obtain point estimates and confidence bounds for the percent dosimetry error. One would expect that if random dosimetry errors were the primary cause of associations of this type, most such analyses would be consistent with a given level of dosimetry error. Hence, performing a series of analyses of this type would be useful as an independent measure of the amount of dosimetry error inherent in

the DS86 dosimetry assignments. One must avoid performing such analyses only on data sets which exhibit a significant association between the endpoints, because the aggregate impression from such analyses would be biased toward higher percent dosimetry errors. A reasonable criterion for selecting data sets would be to analyze those in which both endpoints have demonstrable dose response by themselves, regardless of the size of the association observed between the pairs of endpoints which will be considered.

Appendix A. Hypothetical example of the effect of random dosimetry errors

Consider the following hypothetical example. Assume that 1,000 individuals are exposed to an A-bomb radiation dose of 1 Sv, and 250 to a dose of 2 Sv. This is consistent with the important characteristic of the RERF data that many fewer people were exposed at higher than lower doses. Assume also that the proportion of individuals who experience epilation is 0.2 for those exposed at 1 Sv and 0.4 for those exposed at 2 Sv. In addition, assume that the proportion of individuals with a high rate (by some definition) of CA is 0.2 at 1 Sv and 0.4 at 2 Sv, and that this proportion would be zero without radiation exposure. We will make the critical assumption that occurrence of CA and occurrence of epilation are independent, so that the individuals irradiated at a given dose who show high CA rates do not necessarily experience epilation more frequently than individuals with a low CA rate.

In the hypothetical population, the average number of individuals in each epilation dose and CA category is shown in Table A.1.

Table A.1. Average numbers of individuals and estimated CA proportion in each epilation, CA, and true dose category in the hypothetical population

	No epilation, true dose		Epilation, true dose	
	1 Sv	2 Sv	1 Sv	2 Sv
No. with high CA rate	160	60	40	40
No. with low CA rate	640	90	160	60
Estimated CA proportion*	0.200	0.400	0.200	0.400

* Proportion of individuals with a high CA rate.

The last row is the proportion of individuals with a high CA rate for each epilation and true dose category.

Now assume that random errors in dose estimation cause 10% of individuals at each true dose level to be misclassified into the other dose category. Table A.2 shows what one would see on the average if the population is then grouped according to estimated dose. The number of individuals who are in the incorrect dose category is shown in parentheses.

Table A.2. Average numbers of individuals, estimated CA proportion, and average true dose assuming 10%, 5%, and 15% dose error in each epilation, CA, and estimated dose category in the hypothetical sample

	No epilation, estimated dose		Epilation, estimated dose	
	1 Sv	2 Sv	1 Sv	2 Sv
No. with high CA rate	150(6)	70(16)	40(4)	40(4)
No. with low CA rate	585(9)	145(64)	150(6)	70(16)
Estimated CA proportion	0.204	0.326	0.211	0.364
Average true dose assuming 10% error	1.020	1.628	1.053	1.818
Average true dose assuming 5% error	1.010	1.781	1.026	1.905
Average true dose assuming 15% error	1.032	1.515	1.081	1.739

NOTE: The number of individuals who are misclassified into the incorrect dose category is shown in parentheses.

There are a few important differences between these two situations. From the third line of Table A.1 one sees that when individuals are classified by true dose the increase in CA proportion for increase in dose is 0.2/Sv in the population regardless of epilation group or dose. However, when individuals are classified by estimated dose, two things happen. First, the increase in CA proportion per unit dose now depends on the dose; the increase in the CA rate is greater between 0 Sv (where the CA rate is 0) and 1 Sv than between 1 Sv and 2 Sv. Second, this change per unit dose now also depends on the epilation group; between 0 and 1 Sv the slope is 0.204/Sv in the no-epilation group and 0.211/Sv in the epilation group, and between 1 and 2 Sv, these rates are 0.122/Sv and 0.153/Sv, respectively. In other words, individuals with epilation have greater changes per sievert than those without epilation.

The change in apparent dose response occurs because the average true dose of individuals at a particular estimated dose is different from the numeric value of estimated dose. The average true dose in each category is shown in the fourth line of Table A.2. The computation is straightforward; the first number is

$$\frac{[(150 + 585) \times 1 \text{ Sv} + (6 + 9) \times 2 \text{ Sv}]}{(150 + 585 + 6 + 9)} = 1.020 \text{ Sv} .$$

It is important to note that the average true dose also depends on epilation status.

The average true dose is a better indication of the radiation exposure for the collected individuals in an estimated-dose category than is the estimated dose itself. In fact, if lines 3 and 4 of Table A.2 are plotted against each other, the points for the epilation and no-epilation groups would lie along the same straight line with slope 0.2/Sv, which is the true dose response. However, note that when line 3 is

plotted against estimated true dose calculated assuming too little dosimetry error (e.g., 5% error, line 5 of the table) or too much dosimetry error (e.g., 15% error, line 6 of the table), then the points for the epilation and no-epilation categories will again not fall on the same line. In the former case, the epilation group will show a steeper dose response than the no-epilation group, but in the latter case the no-epilation group will show the steeper response.

Without additional information, one cannot know the shape of the true CA dose-response function. However, the response function should be the same regardless of epilation status provided that there is no biological association between epilation induction and CA induction in people exposed to the same true dose of radiation. This suggests that if one could estimate the average true dose for each estimated dose for different amounts of random dosimetry error, then a reasonable estimate of the correct amount of random dosimetry error is that which makes the estimated regression lines relating CA and dose the same in both epilation groups. This is the approach taken in our first analysis.

Appendix B. Statistical analysis

The statistical analyses used in this report can be divided logically into two parts. The first and main part uses linear-quadratic regression models of the proportion of cells with CA, conditional on assigned dose and epilation status, to compute a one-degree-of-freedom chi-square test of the difference in dose response between the epilation and no-epilation groups. This test is used to assess whether an assumed level of dosimetry error explains the dose-response difference between the two epilation groups. The second part of the analysis is a comparison of the observed overdispersion in the proportion of cells with CA to that which would be expected if random dosimetry errors were the primary cause of the overdispersion.

Regression analysis of the proportion of CA cells. CA and epilation both have probabilities of occurrence which increase monotonically with radiation exposure.^{9,11} When there are random dosimetry errors, individuals at a particular assigned dose who report severe epilation are more likely to have higher true dose than those who do not report epilation, and therefore also higher average proportion of CA cells. Thus, in a regression model of the proportion of CA cells on assigned dose, it is expected that two different regression lines would be observed, such as in Figure 1.

If $f(x|z,e)$ were known, it would be possible to make adjustments to the independent variables in the regression so that consistent estimates of the parameters in the true regression of proportion of CA cells on dose are obtained. Assuming that the true regression of the proportion of CA cells on dose is independent of epilation status (i.e., there is no differential radiation sensitivity), this regression is by definition independent of epilation status. Hence, one can estimate the dosimetry error parameter σ by finding the value which makes the regression functions of CA response between epilation and no-epilation groups coincide.

Consider the quadratic model for the proportion of CA cells:

$$y = p(x) + \varepsilon , \quad (B.1)$$

where $p(x) = \gamma_t(1 + \alpha_1 x + \alpha_2 x^2)$. The variable x represents true dose, and y the proportion of CA cells out of n total cells. A model quadratic in dose provides reasonable fits to the proportion of CA cells in the dose ranges we consider, as shown by Preston et al.¹¹ The parameters γ_t for $t = 1, \dots, 4$ are included to model a large effect of time of CA assay, which appears to act multiplicatively on the dose response. If the number of CA cells out of n cells is $\text{Binom}[p(x), n]$, then

$$E(Y|x) = p(x) \quad (B.2)$$

$$V(Y|x) = v(x) = \frac{p(x)[1 - p(x)]}{n} . \quad (B.3)$$

Now, assume that the true dose X has density $f(x|z, e)$ conditional on assigned dose $Z = z$ and epilation status $E = e$. Then

$$p_0(z, e) = E(Y|z, e) = E[p(X)|z, e] = \gamma_t[1 + \alpha_1 E(X|z, e) + \alpha_2 E(X^2|z, e)] . \quad (B.4)$$

The independent variables are moments of the density $f(x|z, e)$. Note that when 0% dosimetry errors are assumed, these first and second moments are replaced with z and z^2 , respectively. Provided that the dosimetry error model is correct, estimates of the parameters γ_t , α_1 , and α_2 are obtained using iterative reweighted least squares on the regression function in equation (B.4). The variance function which we used in the estimation,

$$V(Y|z, e) = \frac{p_0(1 - p_0)}{n} + \tau p_0^2 \frac{n - 1}{n} , \quad (B.5)$$

where $p_0 = p_0(z, e)$, is a minor modification of the empirical one proposed by Preston et al.¹¹ The parameter τ was estimated using method of moments; τ was chosen so that the weighted residual sum of squares (deviance) equals the degrees of freedom.²³

Another more complex regression model,

$$E(Y|z, e) = \gamma_t[1 + (1 + \delta e)[\tilde{\alpha}_1 E(x|z, e) + \tilde{\alpha}_2 E(x^2|z, e)]] , \quad (B.6)$$

was used to model the difference between the epilation and no-epilation groups, which is reflected in the parameter δ (> -1). This parameter would be consistently estimated as zero if the correct dosimetry error model were assumed.

Chi-square test with one degree of freedom. A one-degree-of-freedom chi-square test of the hypothesis $H_0: \delta = 0$ in (B.6) was obtained by first performing iteratively reweighted least-squares estimation of the parameters in the model in (B.4). The

one-degree-of-freedom chi-square value is the difference in residual sum of squares (deviance) resulting between the fitted model (B.4) and fitting the model in (B.6) using the weights obtained in (B.4).

Overdispersion analysis. Given the model in equation (B.1), the expected value of Y conditional only on assigned dose $Z = z$ is

$$p^*(z) = E(Y|z) = \gamma_t [1 + \alpha_1 E(X|z) + \alpha_2 E(X^2|z)] . \quad (B.7)$$

This regression was estimated using iteratively reweighted least squares with a variance function on the righthand side of equation (B.5), but with p_0 replaced by p .

If one assumes that all overdispersion in the proportion of CA cells is caused by random dosimetry errors of the type considered in this paper, the variance of Y conditional on $Z = z$ is

$$\begin{aligned} V(Y|z) &= V[p(X)|z] + E[v(X)|z] \\ &= \frac{p^*(1-p^*)}{n} + \left(1 - \frac{1}{n}\right) V[p(x)|z] . \end{aligned} \quad (B.8)$$

In reality, the variance of Y at 0 dose is about 1.4 times that expected from the binomial assumption. However, this will have little effect on our result.

Thus an assessment of the size of the dosimetry error parameter σ can be obtained by finding σ which makes the theoretical variance function from (B.8) agree with the empirical variance in (B.5), with regression parameters replaced by their estimates.

Appendix C. Dosimetry error model

The methods we used to estimate the dosimetry error distributions are essentially those developed by Pierce et al.,³ with some notable modifications, including estimating to a lower bound of 0.1 Gy rather than 0.5 Gy, making an explicit allowance for an RBE factor of 10, incorporating epilation data into the estimation, and performing a complete reestimation of the Weibull parameters in the distribution of true dose for each dosimetry error level. The methods can be summarized as follows.

Let X represent true dose and Z the dose assigned by the DS86 dosimetry system. Let $f(x|z)$ be the conditional density of X given $Z = z$, and $f(x|z,e)$ the density of X conditional on $Z = z$ and epilation status $E = e$ ($e = 1$ for severe epilation, $e = 0$ for no severe epilation). An estimate of $f(x|z)$ was obtained by modeling the density of Z given X , $h(z|x)$, as a lognormal density with location parameter $\ln(x)$ and scale parameter σ , which reflects the amount of dosimetry error. All dosimetry error densities were estimated for values of the parameter σ between 0.35 and 0.70 in increments of 0.05. We will refer to a model which assumes $\sigma = 0.35$ as a 35% error model, etc.

We make the simplifying assumptions that the random dosimetry error is negligible for X below 0.1 Gy, and that true doses above 0.1 Gy have assigned doses also greater than 0.1 Gy. The density of true doses in the population, $g(x)$, is modeled as a Weibull for $x > 0.1$ Gy. Therefore,

$$f(x|z) = Kh(z|x)g(x) \quad x, z > 0.1, \quad (C.1)$$

where the constant K is that which makes (C.1) integrate to 1. As was done in Pierce et al,³ the scale and shape parameters of the Weibull density $g(x)$ were estimated separately for Hiroshima and Nagasaki for a given value of σ by minimizing the criterion

$$\sum \frac{|p_i - P_i|}{P_i}, \quad (C.2)$$

where $P_i = P(Z > z_i)$ is obtained from the marginal density of Z ,

$$h(z) = \int h(z|x)g(x)dx, \quad (C.3)$$

for selected cutpoints z_i , and p_i are estimates of the P_i obtained from the empirical distribution of the assigned doses in the RERF LSS sample (Table C.1). The criterion (C.2) was chosen so that the tail of the density $h(z)$ would fit the observed data closely.

Table C.1. Distribution of LSS sample for $D_7 + 10D_n > 0.1$ Gy, by city and epilation status

Dose (Gy)	No severe epilation		Severe epilation	
	Hiroshima	Nagasaki	Hiroshima	Nagasaki
0.1-1.0	11680	2409	157	40
1.0-2.0	1345	466	183	66
2.0-3.0	350	106	214	54
3.0-4.0	122	30	171	26
4.0-5.0	54	14	107	11
5.0-6.0	20	10	41	13
>6.0	65	31	101	18
Total	13645	3066	974	228

An estimate of $f(x|z,e)$ was obtained in two ways, with both results being used in the following analyses. Method 1 used the estimates of the parameters of $g(x)$ obtained during estimation of $f(x|z)$ above, and assumed in addition a model for the probability of epilation given x .

$$P(E = 1 | x) = \begin{cases} 0.01 & x < 0.75 \text{ Gy} \\ 0.01 + 0.228(x - 0.75) & 0.75 \text{ Gy} < x < 4 \text{ Gy} \\ 0.75 & x > 4 \text{ Gy} \end{cases} \quad (\text{C.4})$$

which is an approximation to the function estimated, without regard to dosimetry errors, by Stram and Mizuno.⁹ The density $f(x|z,e)$ is obtained in a straightforward way. This is essentially the approach used by Neriishi et al.⁴

Because the AHS sample was chosen from the LSS with stratification in part on acute effects, including but not confined to epilation, there was some question as to the appropriateness of using the LSS cohort for estimating the dosimetry error distributions. Therefore, in Method 2 separate densities of true dose were estimated within the two epilation subgroups of 6,719 individuals from the AHS with assigned dose above 0.1 Gy (Table C.2). Separate estimates were not produced for each city, as in Method 1, because although the distribution of estimated doses in the two cities was somewhat different, the difference did not appear to be great enough to affect the results substantially. An expression for $f(x|z,e)$ is obtained by substituting $g(x|e)$ for $g(x)$ in equation (C.1). Here, $g(x|e)$ is assumed to be Weibull, with shape and scale parameters chosen which maximized a multinomial likelihood function based on grouped assigned doses, using the relationship that

$$h(z|e) = \int h(z|x)g(x|e)dx \quad (\text{C.5})$$

Table C.2. Distribution of AHS sample for $D_\gamma + 10D_n > 0.1$ Gy, by city and epilation status

Dose (Gy)	No severe epilation		Severe epilation	
	Hiroshima	Nagasaki	Hiroshima	Nagasaki
0.1-1.0	3094	810	132	33
1.0-2.0	958	389	159	53
2.0-3.0	269	81	201	48
3.0-4.0	91	21	157	22
4.0-5.0	43	10	97	10
5.0-6.0	15	5	34	13
>6.0	51	18	90	15
Total	4521	1334	870	194

Tables C.3 and C.4 give the moments of the dosimetry error density for a 45% error model, and the Weibull parameters used in the dosimetry error models for all dose levels.

Table C.3. Moments of the dosimetry error densities for Methods 1 and 2,
45% dosimetry error

Moments from Method 1								
Hiroshima—no epilation								
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000	
$E(X z, e = 0)$	0.1149	0.5055	0.9221	1.604	2.181	2.712	3.226	
$E(X^2 z, e = 0)$	0.0152	0.3012	1.009	3.007	5.520	8.633	12.09	
$E(X^3 z, e = 0)$	0.0025	0.2154	1.300	6.576	16.39	32.29	52.59	
$E(X^4 z, e = 0)$	0.0005	0.1824	1.948	16.66	56.74	140.2	262.1	
Hiroshima—epilation								
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000	
$E(X z, e = 1)$	0.1148	0.7606	1.423	2.341	3.003	3.594	4.211	
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0155	0.6879	2.392	6.257	10.13	14.56	19.33	
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0026	0.7529	4.736	19.26	38.89	66.26	97.82	
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0005	0.9656	10.74	66.35	164.6	325.7	524.2	
Nagasaki—no epilation								
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000	
$E(X z, e = 0)$	0.1176	0.5167	0.9362	1.614	2.178	2.691	3.185	
$E(X^2 z, e = 0)$	0.0160	0.3150	1.038	3.035	5.498	8.501	11.85	
$E(X^3 z, e = 0)$	0.0027	0.2292	1.346	6.610	16.14	31.25	50.68	
$E(X^4 z, e = 0)$	0.0006	0.2013	2.036	16.68	55.32	131.6	243.7	
Nagasaki—epilation								
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000	
$E(X z, e = 1)$	0.1171	0.7828	1.435	2.333	2.981	3.554	4.142	
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0162	0.7289	2.427	6.209	9.979	14.20	18.66	
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0028	0.8104	4.767	18.81	37.71	63.22	92.71	
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0006	1.072	10.70	63.75	158.3	302.9	492.8	
Moments from Method 2								
No epilation								
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000	
$E(X z, e = 0)$	0.1530	0.5770	1.020	1.689	2.194	2.596	2.926	
$E(X^2 z, e = 0)$	0.0260	0.3950	1.214	3.260	5.427	7.517	9.447	
$E(X^3 z, e = 0)$	0.0050	0.3210	1.676	7.149	15.02	24.04	33.31	
$E(X^4 z, e = 0)$	0.0010	0.3060	2.669	17.68	46.13	84.05	126.9	
Epilation								
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000	
$E(X z, e = 1)$	0.1690	0.7590	1.427	2.461	3.168	3.647	3.980	
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0330	0.6970	2.416	6.924	11.12	14.41	16.90	
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0080	0.7710	4.809	21.93	42.56	60.81	75.58	
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0020	1.022	11.14	76.97	175.0	270.7	352.7	

Table C.4. Weibull scale (γ_1) and shape (γ_2) parameters used in dose error model

σ	Method 1				Method 2			
	Hiroshima		Nagasaki		No epilation		Epilation	
	γ_1	γ_2	γ_1	γ_2	γ_1	γ_2	γ_1	γ_2
0.35	2.560	0.4433	2.189	0.5069	1.280	0.921	0.124	1.520
0.40	2.545	0.4526	2.185	0.5150	1.270	0.970	0.120	1.610
0.45	2.550	0.4570	2.171	0.5277	1.260	1.020	0.114	1.730
0.50	2.540	0.4660	2.167	0.5384	1.250	1.090	0.104	1.889
0.55	2.560	0.4700	2.159	0.5506	1.250	1.180	0.091	2.080
0.60	2.570	0.4750	2.150	0.5631	1.259	1.307	0.073	2.372
0.65	2.580	0.4800	2.150	0.5722	1.283	1.472	0.052	2.752
0.70	2.590	0.4850	2.158	0.5781	1.330	1.730	0.029	3.400

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Seymour Abrahamson and Dr. Nori Nakamura for many helpful discussions during the course of this work.

References

1. Jablon S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
2. Gilbert ES: Some effects of random dose measurement errors on analyses of atomic bomb survivor data. RERF TR 12-82, 1982 (Radiat Res 98:591-605, 1984)
3. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
4. Neriishi K, Stram DO, Vaeth M, Mizuno S, Akiba S: The observed relationship between the occurrence of acute radiation sickness and subsequent cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 18-89
5. Ishida M, Beebe GW: Joint JNIIH-ABCC study of life span in atomic bomb survivors; Research plan. ABCC TR 4-59
6. Beebe GW, Fujiwara H, Yamasaki M: ABCC-JNIIH Adult Health Study. Reference papers. 1. Selection of the sample. 2. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
7. Roesch WC (ed): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report.* Volumes 1 and 2. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1987
8. Woolson WA, Egbert SD, Gritzner ML: Dosimetry System 1986. In *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki, Final Report.* Vol. 1. Ed by W.C. Roesch. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1987
9. Stram DO, Mizuno S: Analysis of the DS86 atomic bomb radiation dosimetry methods using data on severe epilation. RERF TR 1-88 (Radiat Res 117:93-113, 1989)

10. Awa AA, Sofuni T, Honda T, Itoh M, Neriishi S, Otake M: Relationship between radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 19:126-40, 1978 (RERF TR 12-77)
11. Preston DL, McConney ME, Awa AA, Ohtaki K, Itoh M, Honda T: Comparison of the dose-response relationship for chromosome aberration frequencies between the T65D and DS86 dosimetries. RERF TR 7-88
12. Bender MA, Awa AA, Brooks AL, Evans HS, Groer PG, Littlefield LG, Pereira C, Preston RJ, Wachholz BV: Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mutat Res* 196:103-59, 1988
13. Lewis PD: Variation in individual sensitivity to ionizing radiation. In *Radiation and Health: The Biological Effects of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation*. Ed by R.R. Jones and R. Southwood. New York, John Wiley and Sons, Ltd., 1987. pp 167-77
14. Arlett CF, Green MHL, Priestly A, Harcourt SA, Mayne LV: Comparative human cellular radiosensitivity: I. The effect of SV40 transformation and immortalisation on the gamma-irradiation survival of skin derived fibroblasts from normal individuals and from ataxia-telangiectasia patients and heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 54:911-28, 1988
15. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlain AR, Akolnick MH, Bishop DT: The incidence and gene frequency of ataxia telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 39:573-583, 1986
16. Little JB, Nove J, Strong LC, Nichols WN: Survival of human diploid skin fibroblasts from normal individuals after X-irradiation. *Int J Radiat Biol* 54:899-910, 1988
17. Nakamura N, Kushihiro J, Sposto R, Akiyama M: Is variation in human radiosensitivity real or artifactual? A study by colony formation method using peripheral blood lymphocytes. RERF TR 15-89
18. Potten CS: *Radiation and skin*. London, Taylor and Frances, 1985
19. Woods WG: Sensitivity of cultured cells to gamma radiation in a patient exhibiting marked in vivo radiation sensitivity. *Cancer* 62:2341-5, 1988
20. Weichselbaum RR, Epstein J, Little JB: In vitro radiosensitivity of human diploid fibroblasts derived from patients with unusual clinical responses to radiation. *Radiology* 121:479-82, 1976
21. Kaul DC: Uncertainty analysis of the DS86 dosimetry System. RERF Update 1(2):4, 1989
22. Abrahamson S: A radiobiological rationale for applying RBE to neutron exposure in A-bomb data. RERF Update 1(1):3, 1989
23. Moore DF: Method of moments estimation for overdispersed counts and proportions (Ph.D. dissertation). Seattle, University of Washington, 1985

染色体異常と強度脱毛のデータに基づく DS86 線量
計算方式の確率誤差に関する調査

An Investigation of Random Errors in the
DS86 Dosimetry Using Data on Chromosome
Aberrations and Severe Epilation

Richard Sposto, Daniel O. Stram, Akio A. Awa

放 影 研 業 績 報 告 書 シ リ ー ズ

RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部又は全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり、参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書の入手を希望される場合は、〒732 広島市南区比治山公園5-2 放影研 出版・資料センターあてにお申し込み下さい。

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。その経費は日米両国政府の平等分担とし、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充てる。

染色体異常と強度脱毛のデータに基づく DS86 線量 計算方式の確率誤差に関する調査[§]

An Investigation of Random Errors in the DS86 Dosimetry Using Data on Chromosome Aberrations and Severe Epilation

Richard Sposto, Ph.D.¹, Daniel O. Stram, Ph.D.¹, Akio A. Awa, Ph.D.²

¹統計部及び²遺伝学部

要 約

広島・長崎原爆被爆者の末梢血培養リンパ球に認められる染色体異常を有する細胞の比率について解析した結果、1) DS86 線量を用いた線量反応関係の勾配率が、被爆後強度脱毛を呈した者の方が、脱毛のなかった者より有意に高いこと、2) 各個人の線量反応に異質性がないと仮定した場合、染色体異常を有する細胞の比率は、高線量被曝者において、予測よりかなり大きなばらつきを示すことがわかった。これらの影響は、DS86 線量計算方式における確率誤差にある程度負うところがあるので、これを DS86 線量計算における確率誤差の大きさの推定に用いることができると考えられる。しかし、上記の影響は放射線感受性における個人差によって生じた可能性もある。すなわち、被曝線量が同じでも、強度脱毛発生に関する放射線感受性が高い者は、染色体異常もまた誘発しやすいという可能性があるために、この推定作業は複雑になる。

本報では、以下に説明する一連の線量誤差モデルを用いた解析を行い、線量計算方式にどの程度の確率誤差があれば、強度脱毛の有無にみられる線量反応の差異のすべてを、あるいは染色体異常を有する細胞の比率にみられる過大なばらつきのすべてを説明し得るかを推定した。ここでは、これらの影響は線量の確率誤差によってのみ生じると仮定した。線量計算誤差モデルを幾つか用いて、これらのデータの解析を行い、線量計算における確率誤差が、

[§] 本報告の英語版は別に発行した。

真の線量の45%から50%の範囲であれば、強度脱毛の有無による2群間の線量反応の差は完全に説明できるという結論に至った。また、線量計算における誤差の範囲がこの程度であれば、染色体異常を有する細胞の比率にみられる過大なばらつきもまた説明できる。線量計算における確率誤差が40%程度でも、放射線感受性に個人差はないという仮定と一致する。こうして求めた線量計算における誤差と、他の研究者が独自に求めたものとの比較を示す。更に、放射線感受性の差による寄与は極めて小さいことを示す知見を紹介し、これらの影響は、線量計算における確率誤差によって生じた可能性が高いことを示す。今回試みたような解析を、様々な指標について行えば、DS86に伴う線量計算確率誤差の大きさに関して理解を深め、放影研データに基づく線量反応関係のより正確な推定が得られることになると思われる。

緒 言

ABCC-放影研は、1950年代以来広島と長崎の原爆被爆者の追跡調査を行っており、これらの被爆者は、電離放射線被曝の健康への影響に関する重要な情報源の一つとなっている。しかし、原爆被爆者の受けた放射線量はある程度不正確さを含んでいるため、この集団から得たデータを解析するとき、技術的に困難が生じる。

Jablon¹ は、ABCCが使用していたT65D線量推定方式から生ずる誤差について最初の検討を行い、線量方式への入力パラメータの誤差を調べることにより、これらの誤差の大きさを推定した。後に、Gilbert,² 更にごく最近、Pierceら³ も、線量誤差が放影研のデータに基づく推定に与える影響を調べた。これらの新しい報告書のいずれにおいても著者は、線量計算の確率誤差を無視すれば、付与された線量における放射線リスクを過小評価することになり、また、線量反応関数を歪めることになることと述べている。Pierceら³ は、数字の根拠は不確実であると認めながらも、線量誤差に対する補正を行う場合、35%の線量計算誤差を見込むことを提唱している。更に、線量計算における確率誤差のために放射線の影響を示す二つの指標の間に、間違っただけの関係があるようにみえることがあることを指摘している。(Pierceら³ の報告と本報で“X%の線量計算誤差”というのは、尺度パラメータ $X/100$ をもつ線量の対数正規分布のことである。すなわち、付与された推定線量の約68%は、真の線量のX%の範囲にあり、また約95%は、真の線量の $2X\%$ 内にある。)

図1は、放影研成人健康調査対象者の染色体異常(chromosome aberration, CA)と強度脱毛のデータを示す。推定放射線量の11線量区分ごとの平均値に対し、リンパ球100個当たり安定型CAの比率の平均値を、強度脱毛の報告の有無別にプロットした。“脱毛を呈した者(=脱毛例)”の方が、“脱毛を呈さなかった者(=非脱毛例)”よりも線量反応の勾配率が高く、この2群の間の線量反応には、非常に有意な差がある。図2では、CA細胞の比率の

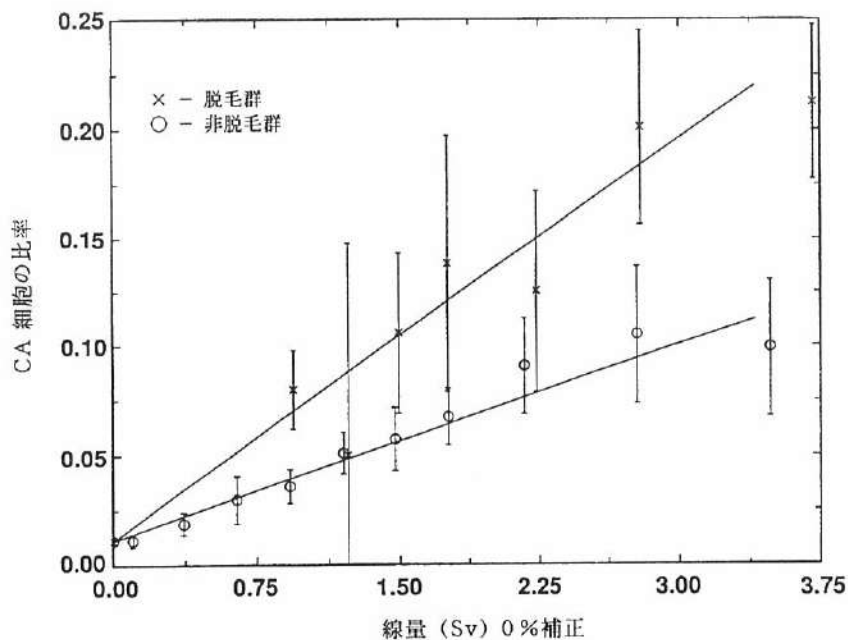


図1. 脱毛群における染色体異常(CA)線量反応, 線量計算誤差への補正なし

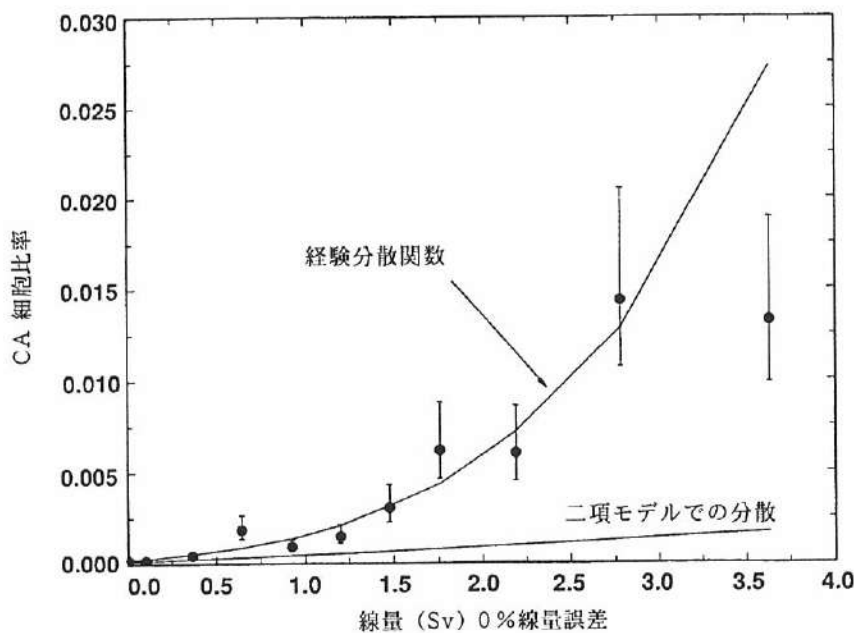


図2. 染色体異常(CA)をもつ細胞比率の分散, 線量区分による観察分散と経験分散関数

推定分散を、付与された推定放射線量の関数としてプロットしている。また、対象者間の線量反応に異質性がない場合には有効となる単純二項モデルから得た分散もプロットしている。高線量におけるCA細胞の比率は、二項モデルを用いた場合の予測より大きな変動(つまり過度のばらつき)を示す。

これら二つの影響には、放射線量推定における確率誤差がある程度寄与しているに違いない。同じDS86線量が付与されたある二人の被爆者がおり、そのうち一人が、強度の脱毛のあったことを報告したとする。線量決定に誤差があるとする、脱毛を報告しなかった人と比べれば、脱毛を報告した人の真の線量は決められた線量より高い可能性があり、したがって、CA細胞の比率も高いことになる。ある決められた線量を有する対象者の中には、ある範囲の真の線量、つまりある範囲の平均CA反応をもつ人がいるので、線量決定の不確実性はまた、過度のばらつきとなっても現れる。

これら二つの観察を利用して、線量計算における確率誤差の大きさを推定することはできるが、個人レベルの放射線感受性の違いによって影響を受けることがあるために、この作業は複雑になる。ある線量で脱毛を呈した人の放射線誘発性CAに対する感受性は、非脱毛例よりも高いかもしれない。CAに対し異なる線量反応を示す人たちが集団の一部にいれば、その違いを識別しないで解析を行った場合、過度のばらつきをもたらす。しかし、放射線感受性の影響が小さいとすれば、これらの影響を単に線量計算における確率誤差によるとみなして得た線量計算誤差推定値は妥当であろう。

本報では、DS86線量計算における確率誤差の大きさを推定するために、異なる二つの方法を用いた。第一の方法では、脱毛の有無による2群間のCA線量反応の違いを、線量計算誤差だけで説明する場合に必要な誤差の大きさを決定し、更に線量計算誤差の大きさの信頼区間も設定する。脱毛データを使用しない第二の解析では、CA細胞比率における過度のばらつきを説明するために必要な線量計算誤差の大きさを推定する。本報では、Pierceら³や鍊石ら⁴の方法に大幅な修正を加えて用いた。我々が得た線量計算誤差推定値を他の誤差推定値と比較し、DS86線量決定に存在する線量計算誤差の大きさについて理解を深めるためには、今回の方法をどのように利用できるか考察する。

材料と方法

標本の説明

1950年の国勢調査に基づき、広島及び長崎に被爆当時(ATB)居住していた約120,000人の集団が設定された。この集団は、放影研寿命調査集団(LSS)の対象者で、以来その死亡追跡調査が継続されている。LSSには、ATBにいずれの市内にもいなかった26,000人の非

被爆者が、対照者として含まれている。1950年代後半に、全体で約20,000人の四つの小集団が設定され、これらが成人健康調査（AHS）集団の母体を形成している。四つの小集団とは、1)近距離被爆者（爆心地から2,000 m 以内で被爆）で急性放射線症状を呈した者、2)近距離被爆者で放射線症状を呈さなかった者、3)遠距離被爆者（3,000 m 以遠）、4)原爆時に市内にいなかった者の4群である。2)、3)、4)の3群の年齢及び性を、1)群と一致させた。更に、広島では、最初の2群については、爆心地からの距離別の広い区分を設け、各区分内で2群を対比する試みがなされた。これについては考察で見解を述べる。AHS 対象者は、2年ごとの健康診断プログラムへの協力を呼びかけられ、このプログラムは現在も継続中である。標本の選定に関しては、別報^{5,6} に詳しく説明されている。

DS86 線量. 1987年に原爆被爆者の放射線量計測の大規模な再評価作業が完了した。この再評価の結果生まれた DS86 と呼ばれる線量方式については、Roesch が詳しく報告している。⁷ 本解析を行った時点で、LSS 集団の81%にあたる76,091人の DS86 線量の推定値が決定していた。DS86 線量方式で決定される線量は、被爆者の遮蔽状況と1950年代に行った面接調査から得た被爆位置に関する情報に基づいている。被爆位置と遮蔽情報の誤りが、線量決定の際の最大の確率誤差源となっていると考えられる。^{1,8}

本報で使用する線量は、gray (Gy)を単位とする“kerma”線量を基にした。Kerma とは、非電荷電離放射線（中性子及び光子）によって物質内で放出される全荷電粒子の初期運動エネルギーの和を、その物質の質量で割った値であると定義される。この線量は、地勢や建物による遮蔽を考慮して決定されており、被爆位置での組織 kermaを表す。Kerma の中性子成分(D_n)とガンマ成分(D_γ)は、“RBE 係数”の10を用いて合計した。すなわち、解析で使った総線量は、sievert (Sv)単位の $D_\gamma + 10D_n$ である。CA 誘発のリスク推定には、骨髄の臓器線量の方が kerma 線量より適しているかもしれないが、脱毛に関しては、おそらく kerma が最適であることに留意されたい。本解析で骨髄線量でなく kerma を選んだことが、以下に報告する結果に重大な影響を与えたとは思えない。

脱毛に関するデータ. LSS 対象者の脱毛など、急性放射線症状についてのデータは、遮蔽に関する情報を得たとき、またはそれ以前の面接調査で収集した。脱毛は自己報告に基づいており、脱毛症状なし、軽度、中程度、強度に分類され、頭髮の67%以上を失った場合、強度の脱毛と分類された。ここで注意したいのは、脱毛に関するデータは、臨床的に確認されていないため、誤差があるかもしれないということである。これらの誤差が解析の結論へ与える影響は考察で検討する。Stram 及び Mizuno⁹ に従い、本報で“脱毛”という場合、上記分類中の強度の脱毛を意味し、残りの3群に含まれる対象者は、まとめて非脱毛群として解析を行った。DS86 線量を有する LSS 対象者76,091人のうち、63,053人は脱毛発生の有無

のデータを有していた。

染色体異常に関するデータ。AHS 集団の対象者から得た血液リンパ球の CA 頻度を調べるため、1968年から1980年の間に3セットの血液標本が収集された。阿波ら¹⁰とPrestonら¹¹はその方法と標本を詳しく報告しており、これを以下に要約する。すなわち、過去に放射線または放射性同位体による治療を受けていない AHS 集団対象者から採血を行い、CA が検定できる細胞を少なくとも30個培養することができた場合に、この集団から得た血液標本は、CA 調査に使用できるとみなされた。1,497 人の対象者から、全部で2,199 個の使用可能な標本を得た。複数の標本をもつ対象者の場合は、最新の結果のみを残し、また DS86 線量のない対象者を除外すると、最終的に1,287 人の対象者の CA を読み取ることができた。本報で使用したデータセットは、この1,287 例である。

本報では、相互転座と逆位が主体である“安定型”CAを考慮した。安定型CAは、誘発後何年も体内に残存すると考えられ、本質的に異常頻度は変わらないと考えられている。^{10,12}

解析を行った集団の説明。安定型 CA に関するデータと DS86 線量推定値のある1,287 例のうち、182 例は脱毛状態が不明であったため解析から除外した。更に、3 例は、DS86 線量推定値が極めて低いにもかかわらず強度の脱毛を報告しており、これも解析から除いた。この3 例を含めたとしても、本報で報告する結果はほとんど変わらない。

非常に高い線量が付与された対象者に関連する問題を避け、同時に本解析で使用するモデルを単純にするため、 $D_T + D_N$ が 3 Gy 以上の対象者74人を除外した。(解析に使用した線量の計算にはRBE係数として10を用いたので、解析を行った集団には、 $D_T + 10D_N$ が3 Sv 以上の対象者がいることに留意していただきたい。) このような制約を設けたことが本解析の結果に重大な影響を与えたとは考えられない。この制約については、幾つかの根拠があるので正当であるといえる。まず、Pierceら³が述べているように、標本の推定線量の切捨てを行っても、本報で使用する線量計算誤差モデルの適正さに何ら影響を与えないこと。次に、放射線のリスクを評価するためには、低線量域が最も有用であること。最後に、DS86線量計算誤差分布は、線量全域で同じではないという認識があることである。したがって、前述のように標本の線量切捨てにより、残りの標本の線量計算誤差分布がより均一になるようにした。

本報告の対象となった残る1,028 例の特徴を表1に要約する。広島からの標本が63%を占める。両市の標本構成は、性別に関しては比較ができるが、表に示すその他の変数に関しては比較できない。広島の標本には、高齢者が多く、また高線量に被曝した対象者の割合も

表 1. 解析を行ったデータセットの特徴及び頻度 (パーセント)

特 徴	広 島	長 崎	計
性			
男	258(40)	135(36)	393(38)
女	394(60)	241(64)	635(62)
原爆時年齢(年)			
0-10	21(3)	47(13)	68(7)
10-20	175(27)	107(28)	282(27)
20-30	103(16)	63(17)	166(16)
30-40	187(29)	105(28)	292(28)
40-50	135(21)	49(13)	184(18)
>50	31(5)	5(1)	36(4)
DS86 合 計 (D + 10D _n) カーマ (Sv)			
0-0.005	264(40)	182(48)	446(43)
0.005-0.5	61(9)	58(15)	119(12)
0.5-1	54(8)	46(12)	100(10)
1-2	136(21)	63(17)	199(19)
2-3	71(11)	24(6)	95(9)
3-4	56(9)	3(1)	59(6)
>4	10(10)	0(0)	10(1)
重度脱毛を報告したもの			
有	106(16)	15(4)	121(12)
無	546(84)	361(96)	907(88)
合 計	652	376	1028

高く、それに対応して脱毛を報告した対象者の割合も高い。

線量計算確率誤差の大きさを推定するために行った二つの解析

この項では、DS86 線量推定値における線量計算確率誤差の大きさを推定するために用いた2種類の統計解析の説明を行う。最初のそして主要な解析では、差を生じさせるのは線量計算確率誤差だけであると仮定した上で、図1に示された脱毛群間の回帰直線の差を生じさせるに必要な確率誤差の大きさを推定する。同様に、第2の解析では、線量計算確率誤差が過度のばらつきを生じさせる主因であると仮定し、CA 細胞の比率に見られる過度のばらつきをもたらす線量計算確率誤差の大きさを推定する。統計解析を更に促進するために、仮説の例を付録Aに示し、関心を有する読者がこの項の基本概念をより深く理解できるようにした。本文では説明内容を簡単にするため、実際に用いた統計モデルより単純なモデルを利用して解析の説明を行う。技術的な詳細のすべてを付録Bに述べる。

回帰の比較による線量計算確率誤差の大きさの推定。本解析は、CA と線量の関係を示す回帰直線が二つの脱毛群間で等しくなるように DS86 線量の補正值を探り、対数正規誤差モデルにおける線量計算誤差 σ を推定するという、付録 A に述べる概念に基づいている。本解析で使用する補正值は、線量が推定され、脱毛状態が判明している対象者の真の線量の期待値である。

Y が CA 細胞の比率、X が真の放射線量、Z が推定放射線量であれば、真の線量への Y の単純回帰モデルの一つは、次のようになる。

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 X + \varepsilon \quad (1)$$

ε は実験誤差である。今、 $\text{Avg}(X | Z, E, \sigma)$ を、線量計算確率誤差が σ 、推定線量が Z、脱毛に関する群が E である対象者における、真の線量 X の平均とする。ここでこの σ の値が大きければ線量計算確率誤差も大きいことを意味する。こうして、 $\text{Avg}(X | Z, E, \sigma)$ を、3 個の変数 Z、E、及び σ の関数として取り扱う。次の二つのモデルのうち一つをデータに適合させることができる。

モデル H_0

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 \text{Avg}(X | Z, E, \sigma) + \varepsilon$$

モデル H_1

$$Y = \alpha_0 + \alpha_{10} \text{Avg}(X | Z, E, \sigma) + \varepsilon \quad (\text{非脱毛群}) \quad (2)$$

$$Y = \alpha_0 + \alpha_{11} \text{Avg}(X | Z, E, \sigma) + \varepsilon \quad (\text{脱毛群})$$

最初のモデルでは、データは一つの回帰直線で十分説明できるという考えの上に立っており、正しい σ 値が仮定されるならば、正しいとするモデルである。第二のモデルでは、脱毛の両群に対しそれぞれ異なる回帰直線が必要であるとされている。ある範囲の σ 値にこれら二つのモデルを適合させると、 σ 値の幾つかはモデル間に統計的有意差をもたらす。これは仮定された σ 値が正しくないことを意味する。図 1 は線量計算誤差を 0%，すなわち $\sigma = 0$ と仮定すると、データを説明するためには、一つではなく二つの回帰直線が必要となるという一つの例である。 σ に他の値を与えると、脱毛群の線量を増加方向に、非脱毛群の線量を減少方向に修正するので、回帰直線は一つで充分である。この場合、データからは、 σ 値が正しくないとする根拠は得られない。したがって、このような解析をさまざまな σ 値について行うことにより、データと一致する σ 値の範囲が得られる。この範囲は、有意性を両側検定の

$p < .05$ と定義すれば、95%の信頼区間である。

実際に解析で用いた回帰モデルは、線量を二乗した項を含むため、 $\text{Avg}(X^2 | Z, E, \sigma)$ の推定値も必要とする。また分析時期による CA 比率の平均値の変化を説明する項も含んでいる。このような点において上記(1)のモデルより複雑である。技術的な詳細は、そのすべてを付録 B に説明する。いずれにしても上述した基本的な方法は同じである。

CA データの過度のばらつきによる線量計算誤差の大きさの推定。DS86 線量に確率誤差があるとすれば、ある推定線量 Z を有する対象者に観察される CA 細胞比率の変動源は幾つかある。一つは、単なる二項変動、すなわち総細胞数に対する CA 細胞数の統計的変動である。第二の変動源は、線量計算確率誤差である。すなわち、ある推定線量における真の線量は人によって異なるので、平均 CA 誘発率も違ってくる。第三は、個人の放射線感受性の差、分析技術の変遷、測定誤差などその他すべての変動源の組合せである。第三の分類に入る変動源を小さいと仮定するか、あるいは、回帰モデルに別の共変量を加えることで説明されるとすれば、線量計算誤差モデルにより予測される変動、つまりそれは、誤差パラメータ σ が大きくなるに従い大きくなる変動と、実際のデータで観察される全体的な変動を比較することにより、線量計算確率誤差の大きさを求めることができる。

線量計算確率誤差がないときに、線量に対する CA の回帰モデルを以下の式で表せるとする。

$$\begin{aligned} Y &= \alpha_0 + \alpha_1 X + \varepsilon \\ &= p(X) + \varepsilon \end{aligned} \quad (3)$$

そのとき、

$$\begin{aligned} \text{Var}(Y | Z) &= \frac{p_0(1-p_0)}{n} + \text{Var}[p(X) | Z] \\ &= \frac{p_0(1-p_0)}{n} + \alpha_1^2 [\text{Avg}(X^2 | Z, \sigma) - \text{Avg}(X | Z, \sigma)^2] \end{aligned} \quad (4)$$

となる。これを、“理論分散”と呼ぶ。ここで、

$$p_0 = \text{Avg}[p(X) | Z, \sigma] = \alpha_0 + \alpha_1 \text{Avg}(X | Z, \sigma) \quad (5)$$

であり、ある推定線量における平均反応をその推定線量が与えられている対象者全体で平均したものである。式(4)の右側の第1項は、通常の二項分散、第2項は、線量計算確率誤差の寄与を表す。

Preston ら¹¹ が示した関数

$$\frac{p_0(1-p_0)}{n} + \tau p_0^2, \quad (6)$$

は、データから推定される τ を含み、このデータセットにおける $\text{Var}(Y|Z)$ をよく説明している。これを、“経験分散関数”と呼ぶ。この経験分散関数(6)と、さまざまな σ 値での理論分散関数(4)とを比較し、どの σ 値が、この二つの関数を最もよく一致させるかをみる。

解析で実際に用いるモデルは、上記のモデルより複雑であり、その詳細をすべて付録Bに述べる。

線量計算誤差モデル。上記の解析では線量計算誤差パラメータ σ に対して各推定線量における真の線量の平均値の推定が各々の脱毛群で必要である。このような推定値を得る方法は、Pierce ら³の開発した方法と本質的には同じだが大幅な修正を加えて用いる。この方法についての詳細のすべては、付録Cに説明する。要約すると以下のとおりである。

Xが真の線量、ZがDS86推定線量、Eが脱毛状態であるのは、上記と同様である。あるZ値及びE値におけるXの平均を計算するためには、ZとEが与えられた場合のXの分布 $f(x|z,e)$ が必要である。これを、二つの方法うちの一つを用いて推定する。

方法1。この分布は以下のように表すことができる。

$$f(x|z,e) = h(z|x)g(x)P(e|x)K(z,e) \quad (7)$$

ここで、 $h(z|x)$ は、真の値Xに対応する線量推定値Zの分布、 $g(x)$ は、集団における真の線量Xの分布、 $P(e|x)$ は、真の被曝線量 $X=x$ に対し脱毛状況 $E=e$ の生じる確率である。 $K(z,e)$ は、Z及びeの値を固定すれば定数となり、(7)の右側を積分すれば1になる。

我々は、 $h(z|x)$ を対数正規分布であると仮定する。このことは推定線量の自然対数が、平均 $\ln(x)$ と線量計算誤差のパラメータである標準偏差 σ をもつ正規分布であることを意味し、また、誤差の大きさが線量に比例していることをも意味する。我々は、 $\sigma = 0.35$ と仮

定するモデルを35%誤差モデルなどと呼ぶ。集団内の真の線量分布 $g(x)$ を、Weibull 分布としてモデル化する。この分布は、線量の増加に伴い、線量があるレベルに達すれば被曝した対象者数は急速に減少するという集団の本質的な特徴を表している。 $P(e|x)$ は、Stram と Mizuno² が使用した関数では、被曝線量が 0.75 Sv 未満の場合、強度脱毛は1%、4 Sv の場合最大75%に達し、0.75 Sv から 4 Sv までの線量には強度脱毛との間に線形比例の関係があると仮定している。 $g(x)$ 及び $h(z|x)$ におけるほかのパラメータは、ある固定された σ に対して、LSS(付録表C.1) の推定線量の分布と、これら二つの分布により予測される分布とができるだけ一致するように選ぶ。方法1では、広島と長崎の推定を別々に行った。

方法2. $f(x|z,e)$ は、以下のようにも表すことができる。

$$f(x|z,e) = h(z|x)g(x|e)K'(z,e),$$

ここで、 $h(z|x)$ は、上記と同じであり、 $K'(z,e)$ は比例定数、 $g(x|e)$ は各脱毛群内の真の線量分布である。また、 $g(x|e)$ は、脱毛状態のいかんにより異なるパラメータをもつ Weibull 分布であると仮定する。 $h(z|x)$ 及び $g(x|e)$ のパラメータ推定は、AHS 集団を基盤(付録表C.2)として用いることを除き上記と同様の方法で、それぞれの脱毛群内で別々に行った。

モデル化に用いた仮定に対する本解析の結果の鋭敏性を評価するために、これらの方法を二つとも使用した。この二つの方法の間には、質的な相違がいくらかある。方法2では、Weibull 分布 $g(x|e)$ を各脱毛群に対して明白に仮定している。これに対し、方法1では、 $g(x)$ のみこの仮定を行っている。したがって、方法1で計算される分布 $g(x|e)$ は、Weibull 分布ではない。更に、方法2では、線量の増加と共に脱毛の確率が0から1に増加することを間接的に仮定するが、方法1では、この率が最低1%から最高75%までに達すると仮定している。また、パラメータの推定値を得るために用いた集団と、最適の推定値を決定するために用いた基準とに、二つの方法で若干の相違がある。

図3及び図4には、45%と65%誤差それぞれの場合、二つの方法を用いて得られる $Avg(X|Z,E,\sigma)$ のプロットを Z 、すなわち $Avg(X|Z,E,0)$ 、に対して示している。これらのプロットが示すとおり、得られる推定値は45%誤差の場合ほぼ同様となり、65%誤差では、顕著な差が見られる。

過度のばらつきについての解析における $Avg(X|Z,\sigma)$ と、高次モーメントは、 $h(z|x)$ と $g(x)$ を用いる方法1によって $f(x|z)$ の推定値から求めた。

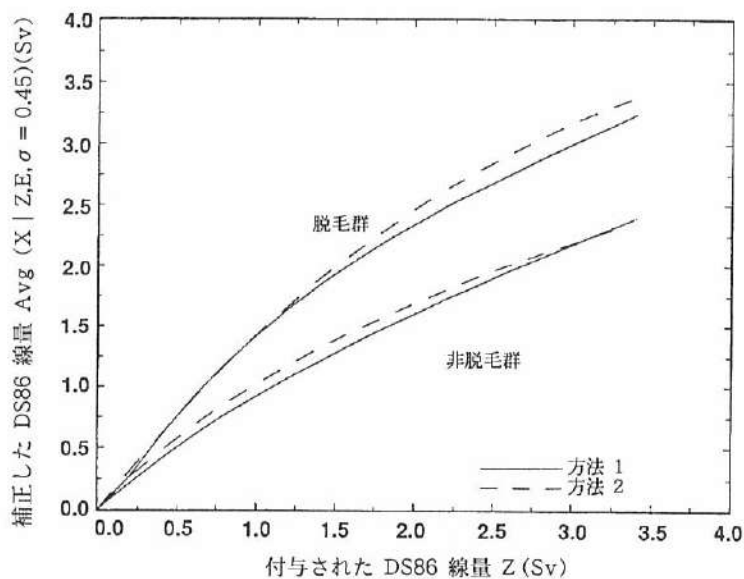


図 3. 線量補正計算の 2 方法の比較, 45 % 線量計算確率誤差に対する補正

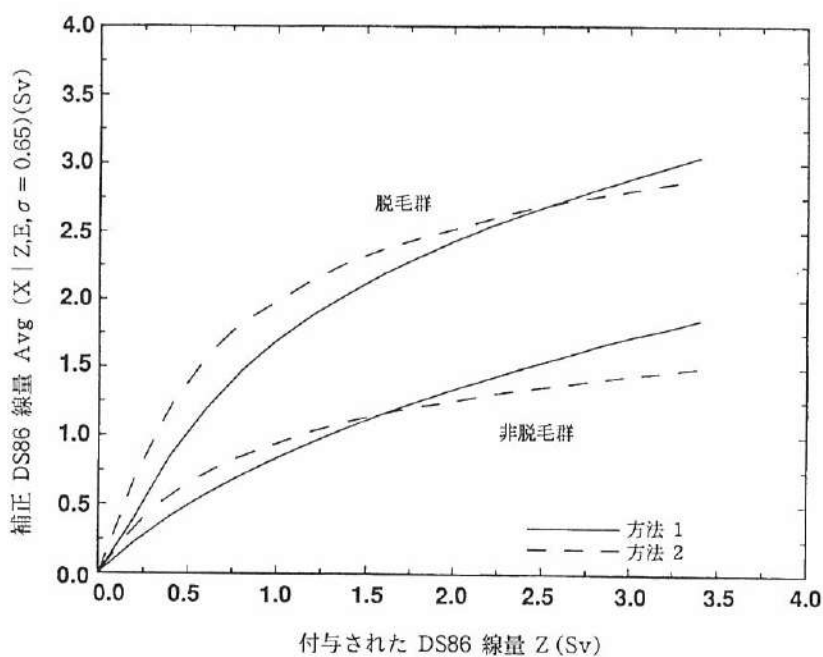


図 4. 線量補正計算の 2 方法の比較, 65 % 線量計算確率誤差に対する補正

結 果

図5には、次の式で表される線形二次モデルから得たCA細胞の推定比率を示す。

$$p(Z) = \gamma_1(1 + \alpha_1 Z + \alpha_2 Z^2), \quad (8)$$

ここで、 γ_1 は、異なる4期間における全体的なCA検出率の差を表している。線量反応を修飾する時間の影響は、 $\chi^2_3 = 186$ ($p < .001$) で有意であった。CA線量反応の時間による変化は、CA検出技術の進歩によるものと考えられる。以下の解析で用いるモデルにはすべて、時間による影響であるこのパラメータが組み込まれている。

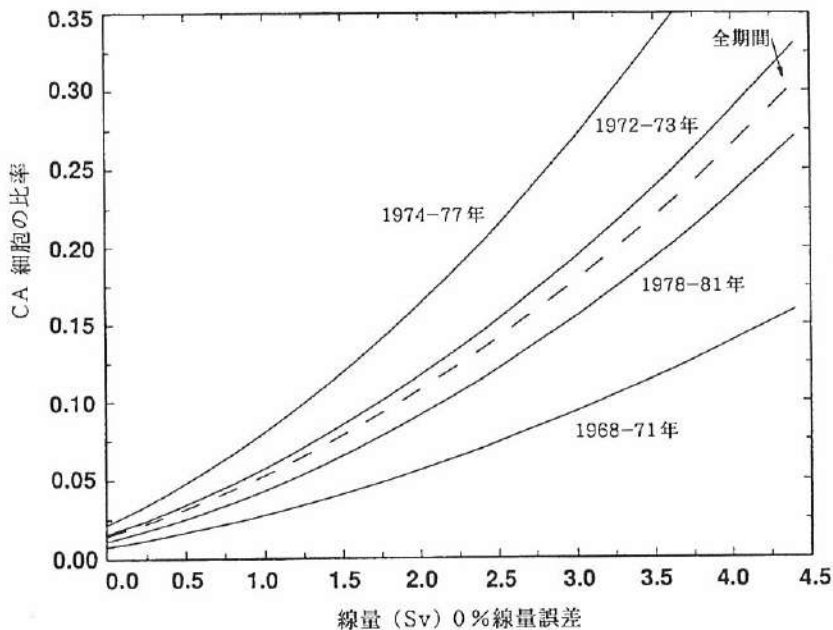


図5. 分析期間による染色体異常(CA)線量反応の推定、線量計算誤差への補正なし

線量及び脱毛を条件とするCA細胞率の回帰解析。図1には、脱毛群(X)及び非脱毛群(O)の11個の線量区分内の平均決定線量に対するCA細胞の推定比率のプロットを示す。(8)式における回帰モデルの全期間にわたる平均的な反復加重最小二乗適合値もプロットしている。

45%線量計算誤差モデルを用い方法1で線量を補正して行った同様の回帰解析結果を図6に示す。X軸は、 $\text{Avg}(X | Z, E, \sigma)$ である。線量計算誤差がないと仮定すると(図1)、脱毛の2群間で、非常に異なる線量反応があると予測されるが、45%の線量計算誤差を仮定すると、この差はほとんどなくなる。

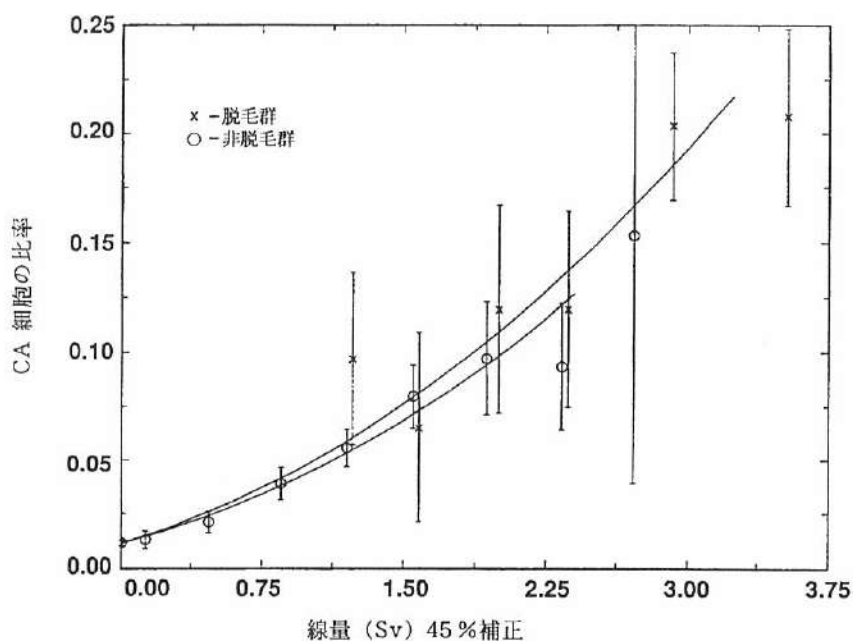


図6．脱毛群における染色体異常(CA)線量反応, 45%線量計算誤差補正

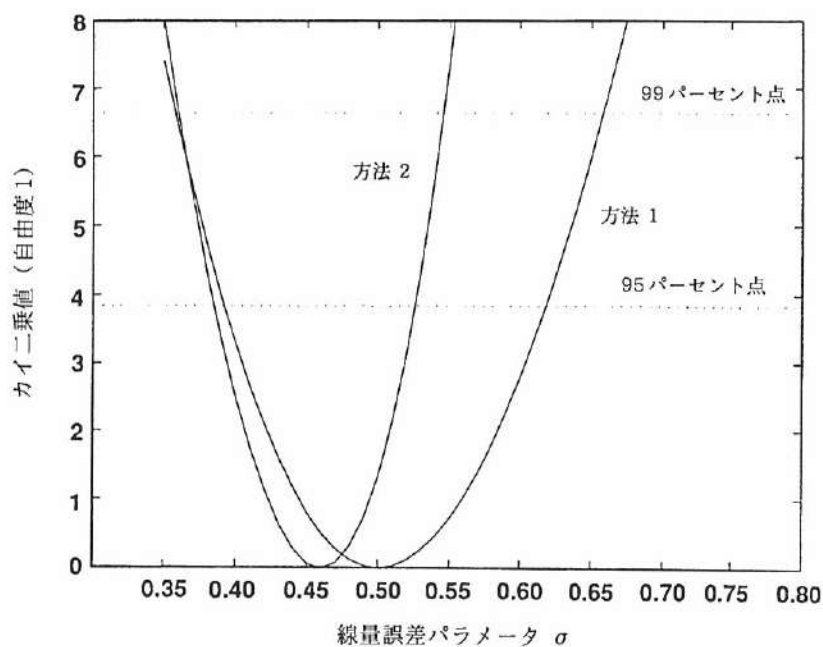


図7．脱毛群間の染色体異常線量反応の差に対する自由度1のカイ二乗検定値

図7では、二つの回帰直線の差についての自由度1のカイ二乗検定値を線量計算誤差パラメータ σ に対してプロットしている。 σ 値が0.35から0.70の間で0.05ずつ増加させて検定値を求めた。 σ の中間値は、補間法によって得た。線量計算誤差の密度関数 $f(x | z, e)$ を推定する二つの方法はそれぞれ異なった曲線で示されている。

いずれの方法においても、約39%線量計算誤差と仮定するとき、検定は0.05のレベルで有意となる。検定統計値を0にする“最善”の σ 値は、方法1では約50%，方法2では46%であった。検定を有意にする σ の上限値はそれぞれ62%，53%である。方法1の場合39%から62%，方法2においては39%から53%という値の範囲は、パラメータ σ の95%信頼区間とみなすことができる。これらの区間の上限は密度の推定に用いた方法によって左右されたが、下限は余り左右されなかった。

過度なばらつきについての解析。図8では、経験分散関数と、線量計算誤差0%，35%，45%，55%，65%についてそれぞれ評価した理論分散を、CA細胞の推定比率に対してプロットした。CA比率と経験分散関数の関係は、期間及び線量計算誤差レベルにかかわらず同一であり、したがって1本の点線で表されている。図内の理論分散曲線は、4期間の平均である。図によれば、45%から55%の間の線量計算確率誤差はCA細胞比率の過度なばらつきの大きさと一致している。理論分散関数は、経験分散関数よりも、CA細胞比率が大きいほど大きなばらつきを予測する傾向があり、55%の理論分散曲線は、CA比率が低いほど経験分散曲線に近似している。しかし、CA比率が高くなると、45%誤差曲線の方がより近似する。

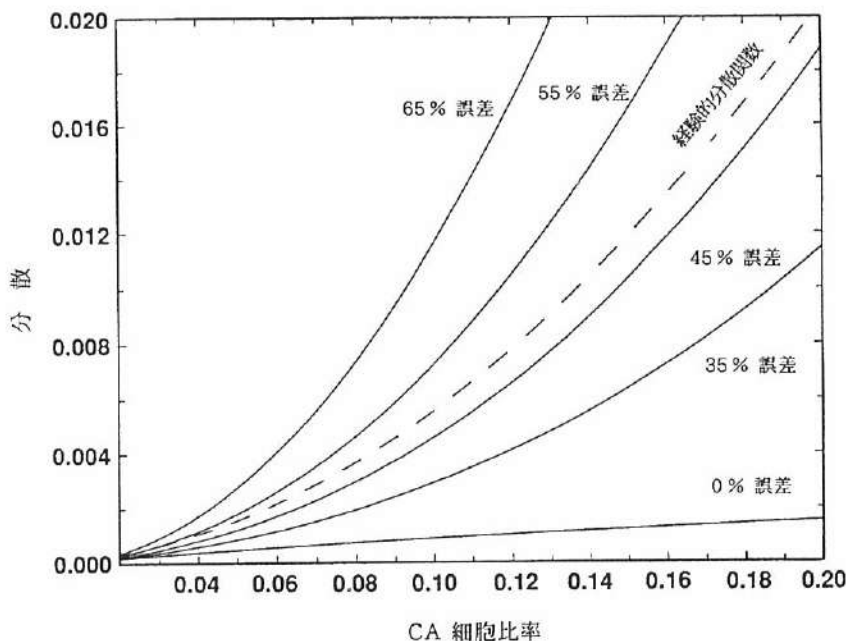


図8. 経験分散及び理論分散の推定の比較，線量計算誤差値別

その他の変数の影響. 分析時期以外の, 性, 年齢, 市といった潜在的に重要な共変量の影響をこれまで無視してきた. これらの共変量が本解析結果に及ぼす影響を評価するために, 性, 市, または ATB 年齢群(< 17, 18-29, 30-38, ≥ 39)が線量反応に有意な変化をもたらすかどうかを検定するモデルとして, 等式(8)と同様のモデルを用いた. 脱毛の影響をみるための自由度1のカイ二乗(付録B)について述べた検定法と同様の方法でカイ二乗検定を行った. このモデルでは, 年齢と性のいずれも線量反応を変えるような有意な影響をもたなかった. しかし, 市別による線量反応への影響は $\chi^2_1 = 6.7$ で有意であった. すなわち, 長崎の線量反応の方が広島より約25%小さかった. しかし本解析結果における市の違いによる影響は皆無に等しい. 例えば, 市による影響をモデルに含まない場合, 脱毛の影響を表す χ^2_1 値は線量計算誤差0%で43であり, 市の影響を考慮した場合でも42である.

方法1の仮定に対する頑健性(robustness). Stram 及び Mizuno⁹ による脱毛線量反応の解析において, 脱毛データに市, 性, 年齢による差があることは明らかである. 脱毛反応におけるこのような不均一性に対して, 今回報告する結果が, どの程度まで頑健であるかを調べるため, 更に解析を加えた. そのため方法1で用いた脱毛反応の形が修正された. これらの解析では, 脱毛線量反応(付録Cの等式C.4)の勾配項が, 下に示すように市, ATB 年齢及び性により異なる項に置き換えられた.

ATB 年齢	広 島			長 崎		
	0-19	20-49	≥ 50	0-19	20-49	≥ 50
男	0.160	0.182	0.061	0.173	0.198	0.152
女	0.192	0.255	0.152	0.168	0.173	0.170

この表の数値は, Stram 及び Mizuno⁹ の付録Aで報告された数値を遮蔽分類によって加重平均したものである.

Stram 及び Mizuno⁹ の脱毛結果を直接使用することで生じるもう一つの問題は, その報告書では, 線量計算誤差による脱毛線量反応の減衰が補正されていないことである. 脱毛データの再解析を行い, これに線量計算誤差補正線量を用いれば, この問題に対する理想的な解決となるだろうが, これは, 本報告書の解析範囲を超えるものであると考える. 対数正規線量計算誤差モデル $h(z|x)$ で仮定される線量誤差の大きさに依存する補正係数を, 上記の表の数値にかけることにより, おおまかで簡単な補正を行った. 使用した補正係数は, 35%線量計算誤差で1.125, 45%線量計算誤差で1.303であった. CA のデータセットか

ら得られる z 値の範囲について、密度 $f(x|z)$ から計算した $\text{Avg} [(x - 0.75)^+ | z]$ の値に、 $(z - 0.75)^+$ を最小二乗法で適合させることにより、この値を得た。(ここで、 $(x)^+$ は $x > 0$ のとき x に等しく、それ以外るとき 0 である。)

年齢、性、市に左右される因子と、脱毛反応の減衰に対して補正した脱毛モデルを方法 1 で用いた結果は、これらの条件を無視したときに比べると、ほんのわずかしき差がない。例えば、CA 反応における脱毛の影響に対するカイ二乗検定は、誤差を 35 % と仮定したときに 6.09 に等しく、45 % と仮定したときには 0.1405 に等しかった。この結果は、図 7 に示す結果と質的に非常に似ている。

我々は更に、脱毛率の最大を 0.75 以上にしたときの影響を調べた。しかし、このような変更は、得られた線量補正值に無視しうるほどの違いしか生じさせなかった。

モデル 2 の仮定に対する robustness. 線量計算誤差密度の推定を各市で別々に行う必要はないというのがモデル 2 の仮定の一つであった。これを確認するために、モデル 2 を用いて誤差レベルが 35 % と 60 % の場合の推定をそれぞれ行い、脱毛による影響の検定を繰り返した。脱毛検定の χ^2_1 値は、それぞれ 8.30 と 20.00 であった。これは、各市で別々の密度推定を行わなかった場合の値、8.03 と 19.06 に匹敵する。

考 察

放影研成人健康調査集団対象者で、強度の脱毛を報告した人たちとこれを報告しなかった人たちの間に、CA を有する細胞の比率に線量反応の差があることを説明するために必要な誤差の大きさを調べ、対数正規誤差モデルの枠内で、DS86 線量計算確率誤差の大きさを推定した。本解析は、線量計算確率誤差だけが線量反応の差を生じさせているのであれば、45 % から 50 % の線量計算誤差によって、この差は説明できることを示している。CA 細胞率の過度のばらつきを説明できるような線量計算誤差の大きさについての解析でも、45 % 以上の線量計算誤差が示された。更に、本解析は、約 40 % の線量計算確率誤差は、脱毛群間に差がないことの下限であることを示している。線量計算誤差が大きくなると、回帰解析で使った二つの方法から得た結果に幾分差が生じるが、50 % 以下の線量誤差では一致した。本解析結果は、この範囲ではモデル化に用いる仮定に鋭敏ではないように思える。回帰解析と過度のばらつきについての解析が一致したことは、これらの線量計算確率誤差の大きさの推定値が、データの本質を正確に反映していることを一層明らかに示している。

脱毛群間で観察される線量反応の差は、CA 細胞比率における過度のばらつきと同様、個人における放射線感受性の差の現れである可能性がある。また、同様にこの差は、線量計算

確率誤差により生じた可能性もある。実際には、おそらくある程度両方が関わっているであろう。したがって、DS86 線量計算誤差の推定に我々の用いた方法の有効性は、放射線感受性による差は小さいという重要な仮定の是非による。この仮定が当てはまらない度合に応じて、我々の線量計算誤差推定値は過剰推定と見なすことができる。

線量計算確率誤差には交絡影響があるので、放影研の原爆被爆者集団だけでは、放射線感受性における個人差を解明することは難しい。しかし、我々が観察する影響への放射線感受性の寄与は小さいと信ずるに足る理由がある。感受性の個人差がこれらのデータに見られる脱毛群間におけるCA線量反応の差をもたらすには、次の二つの必要条件を充さなければならない。1) CA及び脱毛の双方を誘発する感受性に小集団間の差があること。2) 脱毛誘発とCA誘発に対する感受性の間に関連があること。大ざっぱに言えば、2)の必要条件は、CA誘発に対し高い感受性を示す人は、脱毛誘発に対する感受性も高いことを意味している。放射線感受性に関する文献を広く検討することは、本報の調査範囲を超えるので、そのような検討はしなかった。しかし、以下の幾つかの点を考察することは有用であろう。上記必要条件の1)についていえば、細胞の生存性に関する研究は、放射線に対し非常に感受性が高い細胞を有する人がいることを明らかにした。しかしこの人たちが、集団に占める割合は極めて小さいことが証明されている。例えば、劣性疾患である毛細血管拡張性運動失調(AT)の同型接合体は、その放射線感受性を培養皮膚線維芽細胞の生存率により測定すると、この疾患をもたない人より2倍から3倍も高い放射線感受性を示す。¹³ しかし、ATの異型接合体の放射線感受性は、ATの同型接合体よりも、正常な人に近い。¹⁴ 日本におけるこの遺伝子発現頻度は判明していないが、Swiftら¹⁵の推定によれば、米国人の集団における仮説的なAT遺伝子の最小出現頻度は0.17%であり、最も事実に近いと思われる異型接合体の頻度は2.8%である。また、別の例を挙げれば、おそらくは正常な人たちから得た培養皮膚線維芽細胞の生存率に関する少なくとも一つの研究は、約0.16 (Littleら¹⁶が発表したデータに基づいて我々が算出した)の変動係数に相当する放射線感受性の違いがあることを示したが、我々が染色体研究を行った末梢血Tリンパ球を用いた同様の研究では、正常な人の間には放射線感受性に差はなかった。¹⁷ 上記の2)についていえば、脱毛は、おそらくはDNAの損傷により、毛包の基底細胞が再生不能になることで生じるので、¹⁸ 脱毛を誘発する感受性が、CAを誘発する感受性と同じである可能性は極めて高い。例えば、Wood¹⁹は、X線治療の臨床反応で高い感受性を示した正常と思われる一人の患者の皮膚線維芽細胞が異常な感受性を示したことを報告した。一方、Weichselbaumら²⁰によれば、電離放射線を用いた放射線治療の臨床反応で、異常に高い感受性、あるいは抵抗力を示した4人の患者の皮膚線維芽細胞は、その細胞生存率を測定したところ、試験管内の反応では異常性を示さなかった。したがって、この時点で、第2の点に関連して間違いなく言えることは、ある指標に関連する放射線感受性が、必ずしも別の指標に関連するかどうかは明確ではないということである。

CA 細胞比率の過度のばらつきを基にした線量計算誤差レベルに関する我々の推定は、脱毛群間の差に基づく解析に比べ、その基盤はより弱い。過度のばらつきは、感受性による影響だけでなく、線量計算誤差によっても生じ得るが、モデルで適切に表現されていない CA に影響を与えるものすべては過度のばらつきをもたらす。更に、この解析は、推定線量を Z とする場合の真の線量 X の分布における高次のモーメントの推定値に依存する。このような推定値は、低次のモーメント推定値よりモデル化に用いる仮定の影響を受けやすい。過度のばらつきに関する解析は、回帰解析の結果と関連させれば、我々の結果を支援すると考えられるが、それ自体では結論を導くことはできない。

今回の結果は、他の報告で示唆された線量計算誤差より幾分大きい値を示しているが、大体において一致していると考える。別の調査では、^{1,21} 変動係数(CV)で線量計算誤差の大きさを示している。これを、対数正規密度の場合の線量計算誤差パラメータ σ に関連させて表せば、

$$CV = \sqrt{(e^{\sigma^2} - 1)}$$

である。 σ と CV は、 σ 値が 0.5 までの範囲でかなり密接に対応しており、下の表に示すように 0.5 を超えると σ 値は CV より顕著に小さくなる。

σ と CV の対応

σ	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70
CV	0.36	0.42	0.47	0.53	0.59	0.66	0.73	0.80

Jablon¹ によれば、T65DR 線量方式の入力パラメータの不確実性を考慮すると、線量計算確率誤差の CV は少なくとも 0.30 になると示唆している。Kaul²¹ は、Science Application International Corporation (SAIC) が行った DS86 方式の不確実性評価の結果をまとめた。DS86 線量の決定には、線量計算確率誤差で 0.25 から 0.42 の CV が存在しているかもしれないというのが SAIC の見解である。Kaul は、この誤差は一定ではなく、遮蔽分類に依存することを指摘している。SAIC の推定に従えば、高線量に被曝した近距離被爆者の CV 値は 0.25 から 0.30 の範囲にあるが、遠距離被爆者は、一般に遮蔽情報が不明瞭で、被曝線量が大体 0.1 Gy 以下であり、その CV は、約 0.42 である。我々のデータからは両者の遮蔽分類に差があることを示すことはできなかった。

鍊石ら⁴ は、放影研 LSS 集団の脱毛群と非脱毛群における白血病死亡率の線量反応を比較し、放射線感受性に差がないと仮定して、線量反応の差を説明するために必要な線量計算誤

差の大きさについて、本報と同様の結果を得ている。また彼らによる白血病以外の癌死亡率についての解析では、脱毛と非脱毛群の間の線量反応に有意な差はみられなかった。これは、我々の結果や、また白血病死亡率に関する彼らの結果に一貫性がないことを意味しているのではない。なぜならば、白血病以外の死亡率データは、単にこれらの影響を検知するのに必要な精度に欠けているだけかもしれないからである。

その他、本解析の結果の解釈に対する幾つかの異議に触れておきたい。まず、線量計算誤差分布か、あるいは脱毛モデルの幾つかのパラメータを推定することによって付加される CA の線量反応モデルの変動性について評価する努力を払わなかった。これらのパラメータ推定は、本解析に用いたデータセット 1,028 例より大きい集団を基にしており、この変動源は、CA データにおける変動性に比べると小さいと考えるのが妥当であると思われる。

我々の結果は、線量計算誤差の分布形だけでなく、事前分布にも依存している可能性がある。我々は、モデル化に用いた仮定に対する鋭敏性を評価するという意味においても、真の線量の密度をモデル化するに当たり二つの非常に異なる方法を用いた。この二つの方法によって得た結果は、線量計算誤差の値が約 50 % に達するまでは近似しており、50 % を越えると幾分か異なった。高い線量計算誤差レベルにおいてこのような差があるのは、解析に用いた集団間のわずかな違いに起因するとは思えない。むしろ、この差が生じるのは、推定線量の観察分布と理論分布の一致の度合が異なること、または使用したモデルが柔軟性に欠けること、あるいは、推定規準が幾分異なっていること、のいずれかの原因による可能性が高い。この疑問に答えるには更に研究を行う必要がある。

前述したように、AHS 集団の第 1 群と第 2 群にあっては、広島県の爆心地からの距離に応じたマッチングは不十分である。このマッチングには、三つの大きな距離区分が用いられており、被曝線量の大きい対象者の大多数が所属する近距離区間では十分なマッチングができなかった。マッチングが我々の結果に大きな影響を及ぼしているとは考えられない。とはいっても、報告された距離によるマッチングは、推定線量によるマッチングとある程度一致する。マッチングが推定線量に関して行われ、方法 2 のような解析でこれが無視されれば、結果として得られるのは、与えられた線量計算誤差レベルに対して小さすぎる線量補正值である。したがって、脱毛群間の CA 線量反応の差を説明する線量計算誤差の大きさを過剰推定することになる。

我々はガンマ線及び中性子線を合わせた線量として解析するために、RBE として定数 10 を使用した。しかし、ガンマ線及び中性子線による CA 誘発においては、ガンマ線量と共に中性子線の RBE が減少するというのが定説である。^{11,22} 我々の解析方法は、生物学的見地か

ら見ると、厳密には妥当とはいえないが、一定の RBE を仮定したことが、解析結果に大きな影響を与えるとは考えられない。

脱毛データは、被爆後のある時期に実施された面接調査を通じて入手したので、誤りがあることは免れがたい。しかし、ある真の線量と真の脱毛状態が与えられたとき、報告される脱毛状態と、推定される線量とが統計的に独立であれば、これらの分類上の誤りが我々の結論を歪めることはない。コード化の際の誤りなど純粋に無作為な分類上の誤りは、この条件を満たしている。Jablon¹ の指摘によれば、被面接者は、福祉法上のあるいは社会的な理由から、爆心地からの距離に関し、過剰あるいは過小の申告を故意に行った可能性がある。もし強度の急性症状の報告についてもこのことがいえるのであれば、上記の条件を満たしていないといえる。残念ながら、このような報告における歪みの調査に必要なデータはない。

原則として、パーセント線量計算誤差の点推定や、信頼区間を得るために、このような統計技法を他の多くのデータセットに応用することができる。線量計算確率誤差がこの種の関連をもたらす主因であるとすれば、このような解析は、ある一定レベルの線量計算誤差に一致すると考えられる。したがって、このような一連の解析を行うことは、DS86 線量決定に内在する線量計算誤差の大きさを測る上で独立した手段として有効であろう。しかし、指標間に有意な関連性があることを示すデータセットのみにこのような解析を行うことは避けなければならない。そのような解析が与える印象が積み重なると、パーセント線量計算誤差を大きくする歪みをもたらすからである。考察対象の二つの指標間に見られる関連性の大きさにかわらず、両方の指標がそれ自体線量反応を示し得るデータセットを解析することが、データセット選択の妥当な基準になるといえるであろう。

付録 A. 線量計算確率誤差の影響に関する仮説的な例

次の仮説的な例を考察する。1,000 人が 1 Sv、250 人が 2 Sv の原爆放射線に被曝したと仮定する。これは、高線量に被曝した人の方が低線量に被曝した人よりも遥かに少ないという放影研のデータの重要な特徴と一致するものである。また、脱毛を経験する人の割合を 1 Sv で 0.2、2 Sv で 0.4 と仮定する。更に、CA の高い(何らかの定義による)人の割合を 1 Sv で 0.2、2 Sv で 0.4 とし、この割合を放射線被曝のない場合は、0 と仮定する。ここで、CA の発生と脱毛の発生は無関係であるという重要な仮定を行う。この仮定によれば、ある線量に被曝し、高い CA 率を示す人は低い CA 率を示す人より脱毛を呈する頻度が必ずしも高くはないといえる。

仮説集団の脱毛、線量及び CA の各区分における平均人数を表 A.1 に示す。

表 A.1 仮説集団における脱毛, CA, 真の線量の各区分における平均人数と推定 CA 比率

	非脱毛群, 真の線量		脱毛群, 真の線量	
	1 Sv	2 Sv	1 Sv	2 Sv
高い CA 率を有する群	160	60	40	40
低い CA 率を有する群	640	90	160	60
推定 CA 率の割合*	0.200	0.400	0.200	0.400

*高い CA 率を有する人の割合

表の最下列は, 脱毛及び真の線量区分のそれぞれについて高い CA 率を示す人の割合である。

ここで, 線量推定に確率誤差があるために, 真の線量の各レベルの対象者の 10% が, 他の線量区分に間違っ て分類されると仮定する. 表 A.2 には, 集団が推定線量で分類されたときに平均値がどうなるかを示している. 誤った線量区分にいる人数を括弧内に示す.

表 A.2 仮説標本の脱毛, CA, 推定線量の各区分における平均人数, 推定 CA 比率, 線量誤差を 10%, 5%, 15% と仮定したときの真の線量平均

	非脱毛群, 推定線量		脱毛群, 推定線量	
	1 Sv	2 Sv	1 Sv	2 Sv
高い CA 率を有する群	150 (6)	70 (16)	40 (4)	40 (4)
低い CA 率を有する群	585 (9)	145 (64)	150 (6)	70 (16)
推定 CA 率の割合	0.204	0.326	0.211	0.364
平均, 真の線量 線量誤差 10% を仮定	1.020	1.628	1.053	1.818
平均, 真の線量 線量誤差 5% を仮定	1.010	1.781	1.026	1.905
平均, 真の線量 線量誤差 15% を仮定	1.032	1.515	1.081	1.739

注: 適正でない線量区分に誤って分類された人数を括弧内に示す.

これら二つの状況には幾つか重要な相違点がある. 表 A.1 の第 3 行をみると, 真の線量によって対象者を分類すれば, 脱毛の有無や線量区分にかかわらず, CA 比率は線量が増加すれば 0.2/Sv 増加することがわかる. しかし, 推定線量で分類すると, 次の二つのことが生じる. まず, 単位線量当たりの CA 比率の増加は線量に依存する. すなわち, CA 率の増加は, 0 Sv (この場合 CA 比率は 0) と 1 Sv の間の方が 1 Sv と 2 Sv の間における増加より大

きい。次に、単位線量当たりのこの変化は、脱毛群にも依存する。すなわち、0 Sv から 1 Sv の間で、非脱毛群の勾配は 0.204/Sv であり、脱毛群の勾配は、0.211/Sv である。1 Sv から 2 Sv の間で、この率はそれぞれ 0.122/Sv と 0.153/Sv である。言い換えれば、脱毛を呈した人は、そうでない人に比べ、シーベルト当たりの変化が大きい。

線量反応における見掛け上の変化は、ある特定の推定線量に対応する真の線量の平均が、推定線量の数値と異なるために生じる。各線量区分における真の線量平均は、表 2.A の第 4 行に示す。計算は明解である。最初の数字は、

$$\frac{[(150 + 585) \times 1 \text{ Sv} + (6 + 9) \times 2 \text{ Sv}]}{(150 + 585 + 6 + 9)} = 1.020 \text{ Sv}$$

で求めた。ここで、真の線量平均もまた、脱毛状態に左右されることに留意する必要がある。

真の線量平均は、推定線量区分に分類された集団の放射線被曝状態を、推定線量そのものよりよく表わしている。実際、表 2.A の第 3 行及び 4 行をお互いにプロットすれば、脱毛群と非脱毛群の各点は、真の線量反応である勾配 0.2/Sv の直線と同じ位置に並ぶ。しかし、線量計算誤差が非常に小さいと仮定した場合（例えば、表の第 5 行では 5 % の誤差を仮定している）、または非常に大きいと仮定した場合に（表の第 6 行では 15 % の誤差を仮定している）推定される真の線量に対して第 3 行をプロットすると、脱毛群及び非脱毛群の各点は、同じ直線上に並ばない。線量計算誤差が非常に小さい場合、脱毛群の線量反応の勾配は、非脱毛群より急であり、大きい場合、非脱毛群の方が急である。

他に補足的な情報がなければ、真の CA 線量反応関数の形を知ることはできない。しかし、脱毛誘発と CA 誘発の間に生物学的関連がないという条件の下では、同じ真の放射線量に被曝した人々において、反応関数は脱毛状態にかかわらず同じはずである。これは、以下のことを示唆する。種々の線量計算確立誤差を考えれば、与えられている推定線量に対応する真の線量の平均が推定できるであろう。そのとき線量計算確率誤差の妥当な推定値とは、二つの脱毛群における CA と線量を関連づける二つの推定回帰直線を同一のものにする値である。これが我々の最初の問題の解析方法である。

付録 B. 統計的解析

本報で用いた統計解析は、論理的に二つの部分に分けることができる。最初のそして主たる部分では、推定線量と脱毛状態で条件付けられる CA 細胞比率の線形二次回帰モデルを用いて、脱毛群と非脱毛群の間の線量反応の差を自由度 1 のカイ二乗検定で計算する。この検

定では、線量計算誤差の仮定値が二つの脱毛群間の線量反応の差を説明するかどうかを評価する。もう一つの解析では、観察される CA 細胞比率の過度のばらつきと、線量計算確率誤差がこのばらつきの主因であると仮定した場合に期待される過度のばらつきとの比較を行った。

CA細胞比率の回帰解析. CA 及び脱毛のいずれもその発生率は、放射線被曝とともに単調に増加する。^{9,11} 線量計算確率誤差がある場合、ある決定線量が付与された人で強度の脱毛を報告した人は、脱毛を報告しなかった人より真の線量が高く、したがって、CA 細胞比率も平均的に高い可能性がある。このように、推定線量に対する CA 細胞比率の回帰モデルを考えると、図 1 に示すように二つの異なる回帰直線が観測される。

$f(x|z,e)$ がわかっていれば、回帰の独立変数を補正することができ、線量に対する CA 細胞比率の真の回帰におけるパラメータについて一貫した推定ができる。線量に対する CA 細胞比率の真の回帰が、脱毛状態と無関係であるとすれば(すなわち、放射線感受性に差がないとすれば)、CA 反応の回帰関数を脱毛群と非脱毛群とで一致させる値を見いだすことによって、線量計算誤差パラメータ σ を推定することができる。

CA 細胞比率の二次モデルを考察する。

$$y = p(x) + \varepsilon \quad (\text{B.1})$$

ここで、 $p(x) = \gamma_1(1 + \alpha_1 x + \alpha_2 x^2)$ である。変数 x は、真の線量、 y は全細胞 n に対する CA 細胞の割合である。線量の二次モデルは、Preston ら¹¹ が示したように、我々が考えている線量の範囲で、CA 細胞比率によく適合する。CA 分析の時期的要素の大きな影響をモデル化するために、 $t = 1, \dots, 4$ のパラメータ γ_t を含める。これは、線量反応に相乗的に作用するように思われる。 n 個の細胞のうちの CA 細胞数が $\text{Binom}[p(x), n]$ であれば、

$$E(Y|x) = p(x) \quad (\text{B.2})$$

$$V(Y|x) = v(x) = \frac{p(x)[1 - p(x)]}{n} \quad (\text{B.3})$$

ここで、与えられた推定線量 $Z = z$ と脱毛状態 $E = e$ の条件下で、真の線量 X が密度関数 $f(x|z,e)$ をもつと仮定すると、次のようになる。

$$p_0(z,e) = E(Y|z,e) = E[p(X)|z,e] = \gamma_1[1 + \alpha_1 E(X|z,e) + \alpha_2 E(X^2|z,e)] \quad (\text{B.4})$$

独立変数は、密度 $f(x|z,e)$ のモーメントである。0%の線量計算誤差を仮定する場合、これらの一次及び二次のモーメントは、それぞれ z と z^2 に置き換えられる。線量計算誤差モデルが正しければ、パラメータ γ_1 , α_1 , 及び α_2 の推定値は、等式(B.4)の回帰関数における反復再加重最小二乗を用いて得られる。我々が推定に用いた分散関数は、

$$V(Y|z,e) = \frac{p_0(1-p_0)}{n} + \tau p_0^2 \frac{n-1}{n} \quad (\text{B.5})$$

である。ここで、 $p_0 = p_0(z,e)$ であり、この関数は、Prestonら¹¹によって提唱された経験的関数をわずかに修正したものである。パラメータ τ は、モーメント法を用いて推定された。すなわち、加重残差二乗和 (deviance) が自由度と等しくなるように τ を選択した。²³

更に複雑な回帰モデルである

$$E(Y|z,e) = \gamma_1 \{1 + (1 + \delta e)[\tilde{\alpha}_1 E(x|z,e) + \tilde{\alpha}_2 E(x^2|z,e)]\} \quad (\text{B.6})$$

を用いて、脱毛群と非脱毛群の間にある差をモデル化した。これは、パラメータ $\delta (>-1)$ に反映されている。このパラメータは、線量計算誤差モデルが正しければ、常に0と推定される。

自由度1のカイ二乗検定。 (B.6)の $\delta = 0$ とする仮説 H_0 の自由度1のカイ二乗検定は、(B.4)のモデルのパラメータの反復再加重最小二乗推定をまず行うことにより求めた。そこで自由度1のカイ二乗検定の値は、適合されたモデル (B.4) と、(B.4) で得た加重値を用いて (B.6) のモデルに適合させることから生じる残差二乗和 (deviance) の差である。

過度のばらつきについての解析。等式 (B.1) のモデルを仮定すれば、決定線量が $Z = z$ だけを条件とする Y の期待値は、

$$p^*(z) = E(Y|z) = \gamma_1 [1 + \alpha_1 E(X|z) + \alpha_2 E(X^2|z)] \quad (\text{B.7})$$

である。この回帰は、等式(B.5)の右側の分散関数の p_0 を p^* に置き換えて、反復再加重最小二乗を利用して推定した。

CA 細胞比率における過度のばらつきすべてが、本報で考察した種類の線量計算確率誤差により生じると仮定すると、 $Z = z$ を条件とした Y の分散は、

$$\begin{aligned}
 V(Y|z) &= V[p(X)|z] + E[v(X)|z] \\
 &= \frac{p^*(1-p^*)}{n} + \left(1 - \frac{1}{n}\right) V[p(X)|z] \quad (B.8)
 \end{aligned}$$

である。現実には、線量0におけるYの分散は、二項仮定から期待される値の1.4倍である。しかしこれが本解析の結果に与える影響はほとんどない。

ゆえに、線量計算誤差パラメータ σ の大きさを調べるには、回帰パラメータをそれらの推定値で置き換えて、(B.8)から得た理論分散関数を(B.5)の経験分散と一致させるような σ を見つければよい。

付録C. 線量誤差モデル

我々が線量計算誤差分布推定に用いた方法は、Pierceら³が開発した方法に大幅な修正を加えたが本質的には同じである。すなわち、推定を行った下限を0.5 Gyではなく0.1 Gyにしたこと、RBE係数には10を明示したこと、脱毛に関するデータを推定に組み込んだこと、各線量計算誤差レベルに対する真の線量の分布におけるWeibullパラメータを完全に再推定したことである。この方法を以下に要約する。

Xが真の線量、ZがDS86線量方式により決定された推定線量とする。 $f(x|z)$ は $Z=z$ を与えたときのXの条件付密度、 $f(x|z,e)$ は $Z=z$ 及び脱毛状態が $E=e$ （強度の脱毛を呈した場合 $e=1$ で、脱毛のなかった場合 $e=0$ とする）であるときのXの条件付密度とする。あるXを与えたときのZの密度 $h(z|x)$ を位置パラメータ $\ln(x)$ と線量計算誤差の大きさを示す尺度パラメータ σ をもつ対数正規密度として、モデル化し、 $f(x|z)$ の推定値を求めた。0.35と0.70の間を0.05の幅で増加するパラメータ σ の値各々に対して、すべての線量計算誤差密度を推定した。 $\sigma=0.35$ を仮定するモデルを35%の誤差モデルということにする。

単純化のため0.1 Gy以下のXの線量計算確率誤差は無視でき、0.1 Gy以上の真の線量には、やはり0.1 Gy以上の推定線量が決定されていると仮定する。集団の真の線量の密度、 $g(x)$ を、 $x > 0.1$ GyについてWeibullとしてモデル化した。したがって、

$$f(x|z) = Kh(z|x)g(x) \quad x, z > 0.1 \quad (C.1)$$

となる。ここでKは、(C.1)を積分すれば1にする定数である。Pierceら³が行ったように、ある特定の σ 値に対し、Weibull密度 $g(x)$ の尺度パラメータ及び形状パラメータを広島と長崎で別々に、次の規準を最小にすることにより推定した。

$$\sum \frac{|p_i - P_i|}{P_i} \quad (C.2)$$

ここで、 $P_i = P(Z > z_i)$ は、幾つか特定の z_i について、 Z の周辺密度から求めた。

$$h(z) = \int h(z|x)g(x)dx \quad (C.3)$$

p_i は P_i の推定値であり、放影研 LSS 集団(表C.1)における推定線量の経験分布から求めた。規準として(C.2)を選んだのは、密度 $h(z)$ の末尾部分を観察データと緊密に一致させるためである。

表 C.1. $D_T + 10D_n > 0.1$ Gy の LSS 集団の分布、市及び脱毛状態別

線量 (Gy)	非強度脱毛		強度脱毛	
	広島	長崎	広島	長崎
0.1-1.0	11680	2409	157	40
1.0-2.0	1345	466	183	66
2.0-3.0	350	106	214	54
3.0-4.0	122	30	171	26
4.0-5.0	54	14	107	11
5.0-6.0	20	10	41	13
> 6.0	65	31	101	18
計	13645	3066	974	228

$f(x|z,e)$ の推定は、二つの方法で求め、いずれの結果も以下の解析に用いた。方法1では、上記 $f(x|z)$ の推定の途中で得た $g(x)$ のパラメータの推定値を用い、更に、ある x における脱毛の確率を次のように仮定した。

$$P(E=1|x) = \begin{cases} 0.01 & x < 0.75 \text{ Gy} \\ 0.01 + 0.228(x - 0.75) & 0.75 \text{ Gy} < x < 4 \text{ Gy} \\ 0.75 & x > 4 \text{ Gy} \end{cases} \quad (C.4)$$

これは、線量計算誤差を考慮しないで Stram 及び Mizuno⁹ が推定した関数に近似している。密度 $f(x|z,e)$ を求める方法は簡単である。これは、基本的には鍊石ら⁴ が用いた方法と同じである。

AHS 集団は、脱毛症状その他の急性影響について行った層化により、LSS 集団から抽出されているので、LSS 集団を線量計算誤差分布の推定に用いることが適切であるかどうか

疑問であった。したがって、方法2では、0.1 Gy 以上の推定線量をもつ AHS 集団から選んだ二つの脱毛群6,719人に限定して、真の線量密度を各群それぞれ推定した（表C.2）。両市における推定線量分布はいくらか異なるが、その差は、結果に影響を与えるほどには大きくないと思えたので、方法1で行ったような市別の推定は行わなかった。等式（C.1）の $g(x)$ を $g(x|e)$ で置き換えることにより、 $f(x|z,e)$ を得る。ここで、 $g(x|e)$ は、Weibull であると仮定する。この分布の形状パラメータ及び尺度パラメータをは推定線量を区分し、それに基づく多項尤度関数が最大になるように選んだ。このとき、次の関係を利用する。

$$h(z|e) = \int h(z|x) g(x|e) dx \quad (C.5)$$

表 C.2 $D_T + 10D_n > 0.1$ Gy の AHS 集団の分布，市及び脱毛状態

線量 (Gy)	非強度脱毛		強度脱毛	
	広島	長崎	広島	長崎
0.1-1.0	3094	810	132	33
1.0-2.0	958	389	159	53
2.0-3.0	269	81	201	48
3.0-4.0	91	21	157	22
4.0-5.0	43	10	97	10
5.0-6.0	15	5	34	13
> 6.0	51	18	90	15
計	4521	1334	870	194

表C.3 及び C.4 には、45 %の誤差モデルでの線量計算誤差密度のモーメントと、線量計算誤差モデルで使用された Weibull パラメータを示す。

表 C.3. 45 %線量計算誤差における線量計算誤差密度のモーメント,
方法 1 及び 2

方法 1 によるモーメント							
広島非脱毛群							
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000
$E(X z, e = 0)$	0.1149	0.5055	0.9221	1.604	2.181	2.712	3.226
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0152	0.3012	1.009	3.007	5.520	8.633	12.09
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0025	0.2154	1.300	6.576	16.39	32.29	52.59
$E(X^4 z, e = 0)$	0.0005	0.1824	1.948	16.66	56.74	140.2	262.1
広島脱毛群							
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000
$E(X z, e = 0)$	0.1148	0.7606	1.423	2.341	3.003	3.594	4.211
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0155	0.6879	2.392	6.257	10.13	14.56	19.33
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0026	0.7529	4.736	19.26	38.89	66.26	97.82
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0005	0.9656	10.74	66.35	164.6	325.7	524.2
長崎非脱毛群							
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000
$E(X z, e = 0)$	0.1176	0.5167	0.9362	1.614	2.178	2.691	3.185
$E(X^2 z, e = 0)$	0.0160	0.3150	1.038	3.035	5.498	8.501	11.85
$E(X^3 z, e = 0)$	0.0027	0.2292	1.346	6.610	16.14	31.25	50.68
$E(X^4 z, e = 0)$	0.0006	0.2013	2.036	16.68	55.32	131.6	243.7
長崎脱毛群							
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000
$E(X z, e = 1)$	0.1171	0.7828	1.435	2.333	2.981	3.554	4.142
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0162	0.7289	2.427	6.209	9.979	14.20	18.66
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0028	0.8104	4.767	18.81	37.71	63.22	92.71
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0006	1.072	10.70	63.75	158.3	302.9	492.8
方法 2 によるモーメント							
非脱毛群							
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000
$E(X z, e = 1)$	0.1530	0.5770	1.020	1.689	2.194	2.596	2.926
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0260	0.3950	1.214	3.260	5.427	7.517	9.447
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0050	0.3210	1.676	7.149	15.02	24.04	33.31
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0010	0.3060	2.669	17.68	46.13	84.05	126.9
脱毛群							
z	0.1000	0.5000	1.000	2.000	3.000	4.000	5.000
$E(X z, e = 1)$	0.1690	0.7590	1.427	2.461	3.168	3.647	3.980
$E(X^2 z, e = 1)$	0.0330	0.6970	2.416	6.924	11.12	14.41	16.90
$E(X^3 z, e = 1)$	0.0080	0.7710	4.809	21.93	42.56	60.81	75.58
$E(X^4 z, e = 1)$	0.0020	1.022	11.14	76.97	175.0	270.7	352.7

表 C.4. 線量誤差モデルで使した Weibull 尺度 (γ_1) 及び形 (γ_2) のパラメータ

σ	方法 1				方法 2			
	広 島		長 崎		非脱毛群		脱毛群	
	γ_1	γ_2	γ_1	γ_2	γ_1	γ_2	γ_1	γ_2
0.35	2.560	0.4433	2.189	0.5069	1.280	0.921	0.124	1.520
0.40	2.545	0.4526	2.185	0.5150	1.270	0.970	0.120	1.610
0.45	2.550	0.4570	2.171	0.5277	1.260	1.020	0.114	1.730
0.50	2.540	0.4660	2.167	0.5384	1.250	1.090	0.104	1.889
0.55	2.560	0.4700	2.159	0.5506	1.250	1.180	0.091	2.080
0.60	2.570	0.4750	2.150	0.5631	1.259	1.307	0.073	2.372
0.65	2.580	0.4800	2.150	0.5722	1.283	1.472	0.052	2.752
0.70	2.590	0.4850	2.158	0.5781	1.330	1.730	0.029	3.400

謝 辞

本研究に多くの有益な助言をくださった Dr. Seymour Abrahamson 及び中村 典研究員に感謝の意を表する。

参考文献

1. Jablon S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
2. Gilbert ES: Some effects of random dose measurement errors on analyses of atomic bomb survivor data. RERF TR 12-82, 1982 (Radiat Res 98:591-605, 1984)
3. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
4. Neriishi K, Stram DO, Vaeth M, Mizuno S, Akiba S: The observed relationship between the occurrence of acute radiation sickness and subsequent cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 18-89
5. Ishida M, Beebe GW: Joint JNIIH-ABCC study of life span in atomic bomb survivors; Research plan. ABCC TR 4-59
6. Beebe GW, Fujiwara H, Yamasaki M: ABCC-JNIIH Adult Health Study. Reference papers. 1. Selection of the sample. 2. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
7. Roesch WC (ed): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report.* Vols. 1 and 2. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1987

8. Woolson WA, Egbert SD, Gritzner ML: Dosimetry System 1986. In *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki, Final Report*. Vol. 1. Ed by W.C. Roesch. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1987
9. Stram DO, Mizuno S: Analysis of the DS86 atomic bomb radiation dosimetry methods using data on severe epilation. RERF TR 1-88 (Radiat Res 117:93-113, 1989)
10. Awa AA, Sofuni T, Honda T, Itoh M, Neriishi S, Otake M: Relationship between radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. J Radiat Res 19:126-40, 1978 (RERF TR 12-77)
11. Preston DL, McConney ME, Awa AA, Ohtaki K, Itoh M, Honda T: Comparison of the dose-response relationship for chromosome aberration frequencies between the T65D and DS86 dosimetries. RERF TR 7-88
12. Bender MA, Awa AA, Brooks AL, Evans HS, Groer PG, Littlefield LG, Pereira C, Preston RJ, Wachholz BV: Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. Mutat Res 196:103-59, 1988
13. Lewis PD: Variation in individual sensitivity to ionizing radiation. In *Radiation and Health: The Biological Effects of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation*. Ed by R.R. Jones and R. Southwood. New York, John Wiley and Sons, Ltd., 1987. pp 167-77
14. Arlett CF, Green MHL, Priestly A, Harcourt SA, Mayne LV: Comparative human cellular radiosensitivity: I. The effect of SV40 transformation and immortalisation on the gamma-irradiation survival of skin derived fibroblasts from normal individuals and from ataxia-telangiectasia patients and heterozygotes. Int J Radiat Biol 54:911-28, 1988
15. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlain AR, Akolnick MH, Bishop DT: The incidence and gene frequency of ataxia telangiectasia in the United States. Am J Hum Genet 39:573-83, 1986
16. Little JB, Nove J, Strong LC, Nichols WN: Survival of human diploid skin fibroblasts from normal individuals after X-irradiation. Int J Radiat Biol 54:899-910, 1988
17. Nakamura N, Kushi J, Sposto R, Akiyama M: Is variation in human radiosensitivity real or artifactual? A study by the colony formation method using peripheral blood lymphocytes. RERF TR 15-89
18. Potten CS: *Radiation and Skin*. London, Taylor and Frances, 1985
19. Woods WG: Sensitivity of cultured cells to gamma radiation in a patient exhibiting marked in vivo radiation sensitivity. Cancer 62:2341-5, 1988
20. Weichselbaum RR, Epstein J, Little JB: In vitro radiosensitivity of human diploid fibroblasts derived from patients with unusual clinical responses to radiation. Radiology 121:479-82, 1976
21. Kaul DC: Uncertainty analysis of the DS86 dosimetry system. RERF Update 1(2):4, 1989
22. Abrahamson S: A radiobiological rationale for applying RBE to neutron exposure in A-bomb data. RERF Update 1(1):3, 1989
23. Moore DF: Method of moments estimation for overdispersed counts and proportions (Ph.D. dissertation). Seattle, University of Washington, 1985