

---

**Technical Report Series**

---

# **Radiation-related Ophthalmologic Changes and Aging among the Atomic Bomb Survivors: A Re-analysis**

**Masanori Otake, Ph.D.; Stuart C. Finch, M.D.; Kanji Choshi, M.D.;  
Isao Takaku, M.D.; Hiromu Mishima, M.D.; Tomoko Takase, M.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, in part or in toto, as the basis for publication in the open scientific literature. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from Publication and Documentation Center, 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.*

## 業績報告書シリーズ

原爆被爆者の放射線に関連する眼科的变化と加齢:  
再解析<sup>s</sup>Radiation-related Ophthalmologic Changes and Aging  
among the Atomic Bomb Survivors: A Re-analysis大竹正徳<sup>a</sup> Stuart C. Finch<sup>b</sup> 調枝寛治<sup>c</sup> 高久 功<sup>d,e</sup> 三嶋 弘<sup>c</sup> 高瀬智子<sup>d</sup>

## 要 約

広島・長崎原爆被爆生存者の1978-80年の眼科検査について、年齢に関連する眼科的所見と電離放射線との関係をDS86眼の臓器線量に基づいて再解析した。この再解析の主目的は、最近の改訂線量情報(DS86)に基づいた放射線被曝と年齢が加算的效果であるか、相乗的效果であるか、または相反的效果であるかを決定することにある。この研究データは、原爆被爆生存者に明確に放射線誘発効果が認められた水晶体軸性混濁と水晶体後囊下変化に限った。

水晶体軸性混濁データに適合する最適モデルは、線形線量反応及び線形年齢関連回帰係数の両方に有意な正の影響を示したが、線量と年齢の間には有意な負の相互作用を認めた。この負の相互作用は、放射線被曝線量に関連した相対的リスクが年齢の増加に伴って減少するという相反効果を意味する。診察時年齢40歳、50歳、60歳と70歳の人の対数相対リスクの大きさは、診察時80歳の人のリスクと比べて、それぞれ8.2、6.4、4.6及び2.8倍高い。診察時40歳での軸性混濁の相対的リスクは、1シーベルト当たり1.5、2Sv当たり2.3、3Sv当たり3.4および5Sv当たり7.8であったが、診察時80歳の相対的リスクはそれぞれ1.0、1.1、1.2及び1.3であった。この現象は、若年齢者の水晶体が高齢者の水晶体よりも放射線感受性が高いことを示唆する。一方、後囊下変化の最適関係は、線形-2次線量反応効果と線形年齢関連効果を示した。放射線量の2乗値の2次推定値は、負の傾向をもって高い

<sup>s</sup>本業績報告書は研究計画書RP16-78に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。承認1991年12月10日。印刷1993年5月。

<sup>a</sup>放影研統計部 <sup>b</sup>前放影研研究担当理事、現在 ニュージャージー州カムデン クーパー病院・大学医学センター <sup>c</sup>広島大学医学部眼科学教室 <sup>d</sup>前長崎大学医学部眼科学教室 <sup>e</sup>現在 長崎労災病院

有意な影響を示したが、2次推定値が極めて小さいために妥当な線量域内ではほとんど値に寄与しない。以上のデータは、後囊下変化の誘発について加齢と放射線量の間に加算的關係が存在することを示唆し、また、放射線誘発加齢効果の明確な証拠はないことを示す。放射線関連相対リスクは1Sv当たり1.7, 2Sv当たり3.0, 3Sv当たり5.1および5Sv当たり14.3のように対数線形で増加する。

加齢と共に増加する視力及び調節力の低下が被爆者と対照者の両方に同じように起こっており、年齢に関連する視力低下は調節力低下よりも大きかった。

---

**Technical Report Series**

---

# **Radiation-related Ophthalmologic Changes and Aging among the Atomic Bomb Survivors: A Re-analysis<sup>§</sup>**

**Masanori Otake, Ph.D.<sup>a</sup>; Stuart C. Finch, M.D.<sup>b</sup>; Kanji Choshi, M.D.<sup>c</sup>;  
Isao Takaku, M.D.<sup>d,e</sup>; Hiromu Mishima, M.D.<sup>c</sup>; Tomoko Takase, M.D.<sup>d</sup>**

## **Summary**

The relationship of ionizing radiation to the age-related ophthalmologic findings of the 1978–80 ophthalmologic examination of the atomic bomb (A-bomb) survivors of Hiroshima and Nagasaki has been reanalyzed using Dosimetry System 1986 eye organ dose estimates. The main purpose of this re-evaluation was to determine whether age and radiation exposure have an additive, synergistic, or antagonistic effect on ophthalmologic changes. The focus of this study is limited to axial opacities and posterior subcapsular changes, for which a definite radiation-induced effect has been observed among the A-bomb survivors.

The best model fitting axial opacities gives a significant positive effect for both linear dose-response and linear age-related regression coefficients and a significant negative effect for an interaction between radiation dose and age. Such a negative interaction implies an antagonistic effect in that the relative risks with relation to radiation doses decrease with increasing age. The log relative risks for persons 40, 50, 60, and 70 yr old at the time of examination (ATE) were 8.2-, 6.4-, 4.6-, and 2.8-fold higher, respectively, than those in persons 80 yr old ATE. The relative risks for axial opacities in persons 40 yr old ATE were 1.5 at 1 Sv, 2.3 at 2 Sv, 3.4 at 3 Sv, and 7.8 at 5 Sv, but the risks in persons 80 yr old ATE were 1.0, 1.1, 1.2, and 1.3, respectively. This phenomenon suggests that the lenses of younger persons are more sensitive to radiation than

---

<sup>§</sup>This technical report is based on Research Protocol 16-78. Full Japanese text will be available separately. Approved 10 December 1991; printed May 1993.

<sup>a</sup>Department of Statistics, RERF; <sup>b</sup>former chief of research, RERF, and presently Cooper Hospital/University Medical Center, Camden, New Jersey; <sup>c</sup>Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine; <sup>d</sup>formerly with the Department of Ophthalmology, Nagasaki University School of Medicine, and presently <sup>e</sup>Nagasaki Rosai Hospital.



are those of older persons. However, the best-fitting relationship for posterior subcapsular changes suggested a linear-quadratic dose response and linear age-related effects. The quadratic estimate of radiation dose squared showed a highly significant effect with a negative trend, but the negative quadratic estimate was so extremely small it had almost no contributive value within an appropriate dose area. These data suggest an additive relationship between aging and radiation for the induction of posterior subcapsular changes, and they also indicate that there is no distinct evidence of a radiation-induced aging effect. The radiation-related relative risks increase with a log linearity: 1.7 at 1 Sv, 3.0 at 2 Sv, 5.1 at 3 Sv, and 14.3 at 5 Sv.

The decrease of visual acuity and accommodation with increasing age were comparable in both exposed and control subjects, with age-related visual acuity decreasing more than accommodation.

## Introduction

The eye generally is considered to be one of the organs in which ionizing radiation is more likely to produce acute effects. Many components of the eye may be changed acutely, but persistent changes in the lens provide visible and reliable evidence of long-term effects. Miller et al<sup>1,2</sup> reviewed all previous ophthalmologic surveys conducted at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) during 1949–62 and completed an intensive clinical investigation during 1963–64 of the residual effects of ionizing radiation on the lens of the eye among exposed members of the Adult Health Study (AHS). A re-analysis of these findings for gamma and neutron effects based on the development of posterior lenticular opacities and tentative 1965 radiation dose (T65D) estimates was reported in 1982.<sup>3</sup> Recently, Otake and Schull<sup>4</sup> re-evaluated the quantitative relation between ionizing radiation and the occurrence of posterior lenticular opacities in the atomic-bomb (A-bomb) study populations of 1963–64 in Hiroshima and Nagasaki based on the Dosimetry System 1986 (DS86) revised eye organ dose estimates. The difference observed between the cities in mean age at exposure in this re-analysis remained highly significant, and in neither city was age related systematically with radiation dose. Their findings also showed that the mean age in the higher-exposure groups was significantly less than in the lower-exposure groups in both cities, suggesting that age at the time of the bombings (ATB) may contribute spuriously to the effect of radiation. They suggested a constant relative biological effectiveness (RBE) of 12.2 from the ratio of the 0.73-Gy threshold for gamma rays to the 0.06-Gy threshold for neutrons, assuming no interaction between the two doses.

It is now clear that posterior lenticular changes are not radiation specific. The posterior lenticular changes may be seen in healthy individuals at any age without a history of radiation exposure, but their incidence appears to be greatly increased among the heavily exposed survivors. The latent period for the development of lenticular changes may vary inversely with dose<sup>5</sup> and may be related to age at the time of the bombings (ATB).

An interesting and important issue in basic radiation biology is to determine whether an individual's radiation exposure induces aging effects and life-shortening from causes other than radiation-induced cancer. There are some early reports from studies with animals<sup>6,7</sup> that radiation accelerates aging and short-

ens life span, whereas some reports<sup>8,9</sup> on A-bomb survivors suggest little or no relationship between radiation exposure and aging. Long-term studies of A-bomb survivors have demonstrated significant increases in the occurrence of leukemia and multiple myeloma and cancers of the thyroid, lung, stomach, esophagus, female breast, urinary tract, and colon.<sup>10-13</sup> However, it is not yet known whether any life shortening occurs in humans due to radiation exposure as a result of the physiological acceleration of aging or from other confounding factors. Kishikawa et al<sup>14</sup> describe aging as essentially a process of progressive reduction in organ and tissue function that eventually decreases ability to maintain health. It has been difficult to identify reliable tests or indices that can accurately quantitate the subtle biological changes that occur as human beings age.

This study was designed to determine the effect of ionizing radiation on the characteristics of age-related ophthalmologic changes and on the prevalence of age-related ophthalmologic findings. We also examined the possible effects of interactions between age and radiation exposure, namely, the possibility of an acceleration of aging due to previous exposure to ionizing radiation.

## Materials and Methods

In 1983 Choshi et al<sup>15</sup> investigated ophthalmologic changes related to radiation exposure and age among AHS subjects in Hiroshima and Nagasaki. Their study population consisted of all persons in the AHS sample exposed to  $\geq 1.00$  Gy and their controls in both cities. The controls were selected through simple random stratified sampling, by sex and by age as close as was possible to the index subjects, from among those in the distal exposure group ( $<0.01$  Gy). In Nagasaki it was necessary to select persons from the not-in-city (NIC) group to equalize the size of the control population to that of the index subjects. Choshi et al examined 1106 (33.2%) of the 3335 index subjects in the combined ophthalmologic study populations of the two cities, namely 768 (43.6%) of 1761 in Hiroshima and 338 (21.5%) of 1574 in Nagasaki. They also examined 1125 (33.5%) of 3363 control subjects in the two cities, namely, 772 (43.6%) of 1769 in Hiroshima and 353 (22.1%) of 1594 in Nagasaki.

No difference was observed in the ophthalmologic examination participation rates between the index and control groups in either city alone or with the cities combined. However, there were highly significant differences between the two cities in the examination participation rates. Choshi et al reported that larger absolute and relative numbers of AHS subjects were examined in Hiroshima than in Nagasaki because of the greater availability of ophthalmologists in Hiroshima. Ophthalmology study refusal rates, however, were about 40% in Hiroshima and 30% in Nagasaki. Many persons in Nagasaki who refused the ophthalmologic examination were recorded as "dropped" because of the limited availability of ophthalmologists during normal AHS examination times. Nonparticipation in the study was mostly due to refusal or to the impossibility of arranging an ophthalmologic examination. It should be emphasized, however, that the loss of participants in both the index and control groups of either city did not change systematically with increasing age.

## **Dosimetry**

Eye organ doses for proximally exposed persons can be computed using the DS86 if pertinent shielding information, including posture and burst point orientation, is known.<sup>16</sup> These estimates are termed "direct." At distances beyond 1600 m in Hiroshima or 2000 m in Nagasaki, where the doses are much smaller and detailed shielding information usually is not available, individual doses are assigned in most instances by regression methods. These methods involve the use of average transmission factors derived from information obtained on individuals exposed between 1000 m and 1600 m in Hiroshima (or between 1000 m and 2000 m in Nagasaki). Such estimates are termed "indirect."

The DS86 could not be applied to all A-bomb survivors. Frequently excluded were persons exposed in nonwooden structures or with shielding histories insufficiently detailed to allow direct modeling of their exposures. In July 1989 the DS86 dose estimates in both Hiroshima and Nagasaki were updated for distal survivors in both cities who were in the open ATB and for Nagasaki survivors who were either shielded by terrain or were in factories ATB.<sup>17</sup> This permitted computation of indirect radiation dose estimates for an additional 6.2% of AHS members (799 of 12,913) for whom DS86 dose estimates previously had not been available. In all instances, if the total (gamma and neutron) DS86 kerma dose exceeded 6 Gy, it was truncated to 6 Gy. On the basis of the DS86 eye organ dose estimates derived from the 1990 Otake and Schull<sup>4</sup> re-analysis of the radiation-related posterior lenticular opacities in the Miller et al study<sup>2</sup> of 1963-64, an RBE of 12 was used in this report for the somatic eye effects of neutrons.

## **Statistical considerations and models**

Table 1 shows the distribution of examinees by T65D kerma and DS86 eye organ dose estimates in the 1978-80 study and the mean gamma and neutron estimates of DS86 eye organ doses in the corresponding dose groups. Of the 1106 index examinees with a T65D dose estimate, 174 (15.7%) did not have a DS86 dose estimate. The remainder of the index examinees had DS86 eye organ dose estimates that were widely dispersed in the direction of lower organ dose. However, 65 (5.8%) of the 1125 control subjects with a T65D dose estimate in Hiroshima were shifted from the group with < 0.01 Gy to the group with 0.01-0.09 Gy, and 15 did not have DS86 organ dose estimates. A minor change was made for consistency in the adjustment of decimal fractions in the T65D dosimetry system after the ophthalmologic sample was selected in 1978. This resulted in T65D dose estimates for all 65 subjects in the range of 0.005 to 0.009 Gy and in DS86 eye organ dose estimates that were only slightly increased, from 0.005 to 0.020 Gy. The distribution of DS86 eye organ dose estimates for examinees noted in Table 1 indicates that ophthalmologic findings should be analyzed by individual data, rather than by group data. The ophthalmologic findings in this study were limited to axial opacities and posterior subcapsular changes, both of which previously have been observed in A-bomb survivors to have been radiation induced.<sup>2,15</sup>

The goodness of fit of different models for the interactions between dose and age was compared to determine whether an additive, synergistic, or antagonistic relationship is more appropriate for an analysis of age-related changes. In this



**Table 1.** Distribution of ophthalmologic examinees based on Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose estimates

		DS86 eye organ dose (Gy)						DS86 dose unknown
T65D (Gy)	Total	<0.01	0.01–0.09	0.10–0.49	0.50–0.99	1.00–1.99	≥2.00	
Both cities combined								
Control (<0.01)	1125	1045	65					15
Index (≥1.00)	1106			28	356	360	188	174
Total	2231	1045	65	28	356	360	188	189
Gamma (Gy)	—	0.00	0.01	0.41	0.76	1.36	2.97	—
Neutron (Gy)	—	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.10	—
Hiroshima								
Control	772	703	65					4
Index	768			3	245	265	171	84
Total	1540	703	65	3	245	265	171	88
Gamma (Gy)	—	0.00	0.01	0.47	0.78	1.38	2.99	—
Neutron (Gy)	—	0.00	0.00	0.01	0.02	0.03	0.10	—
Nagasaki								
Control	353	342						11
Index	338			25	111	95	17	90
Total	691	342		25	111	95	17	101
Gamma (Gy)	—	0.00	—	0.40	0.74	1.32	2.79	—
Neutron (Gy)	—	0.00	—	0.00	0.00	0.01	0.02	—

NOTE: T65D = tentative 1965 radiation dose estimates.

cohort, age-related comparisons are available only from the 1978–80 cross-sectional data, not from follow-up data. An assumption may be made that the binary array of an individual with ophthalmologic changes, ( $y$ : 1 or 0), has an independent binomial distribution with parameters  $P$  and  $n$ , where  $y$  is 1 for an individual with ophthalmologic changes and 0 for others. Let us suppose that parameter  $P$  for the binomial observation  $y$  has logistic regression models simply defined by logit transformation. The logistic models differ by modeling of covariates composed of city, sex, age, age<sup>2</sup>, dose, dose<sup>2</sup>, and so on. The odds ratio estimate is easily obtained as a measure of the degree of association between control and exposed effects.<sup>18</sup> A series of estimates of risk parameters is readily calculated using the GLIM program.<sup>19</sup>

## Results

Table 1 shows the relationship between T65D and DS86 eye organ dose estimates and mean DS86 eye organ dose estimates by city for 2231 ophthalmologic examinees during 1978–80. DS86 dose estimates were not available for 189 subjects (88 in Hiroshima and 101 in Nagasaki), and eye findings were not recorded for 17 subjects with axial opacities and 33 with posterior subcapsular changes. Information for the analysis of age-related findings was available for 2231 examinees, of whom 2025 (90.8%) were available for analysis of axial opacities and 2009 (90.0%) for analysis of posterior subcapsular changes. In Hiroshima, among 1540 examinees, 1436 (93.2%) had data available for analysis of axial opacities and 1423 (92.4%) had data available for analysis of posterior subcapsular changes. In Nagasaki, the figures for the 691 examinees were 589 (85.2%) with data available for axial opacities and 586 (84.8%) for posterior subcapsular changes. The prevalence of axial opacities and posterior subcapsular changes is indicated by age ATE and DS86 eye organ dose in Appendix Table 1 and Figure 1. Comparing the prevalence trends by age ATE and DS86 eye organ dose estimate in Table 2 and Figure 1, a highly significant relationship is observed with increasing age and DS86 eye organ dose. In particular, the dose-related prevalence of axial opacities shows a strong effect in all but the group  $\geq 70$  yr old ATE, whereas that for posterior subcapsular changes indicates an increasing trend with greater dose in all age groups.

The deviance values and degrees of freedom, based on five models, are given in Appendix Table 2 for the goodness of fit of each model to the individual binary data based on the DS86 eye organ dose in both gray (for a neutron RBE of 1) and sievert (for a neutron RBE of 12). The deviance values of dose-response models fitted to the data based on the sievert doses are moderately better than those based on the gray doses. Model 3 has been selected as the best-fitting model for axial opacities and Model 4 as the best-fitting one for posterior subcapsular changes, based on the model fitness of deviances in accordance with the sievert data. Model 3 is a linear-dose and linear-age-effect model with interaction between dose and age, and Model 4 is a linear-quadratic dose and linear-age effect model with no interaction between dose and age.

### *Dose-response relationships and age-related effects*

The dose-response and age-related patterns and estimates of other parameters for axial opacities and posterior subcapsular changes in Models 3 and 4 are shown in Table 2. As is evident from Table 2, the deviance of Model 3 to axial opacity data is relatively smaller than that of Model 4, whereas the deviance of Model 4 to posterior subcapsular changes data is much smaller than that of Model 3. The model that best fits the axial opacity data gives a significant positive effect for both linear dose-response and linear age-related regression coefficients, but a significant negative effect for the interaction between dose and age. Such a negative interaction represents an antagonistic effect; that is, younger persons have higher lens radiosensitivity than older persons. Figure 2 shows the relative risk for axial opacities by age ATE and DS86 eye organ dose equivalents (in sievert) based on an assumed neutron RBE of 12. The relative risks in persons 40 yr old ATE were 1.5 at 1 Sv, 2.3 at 2 Sv, 3.4 at 3 Sv, and 5.2 at 4 Sv, and the

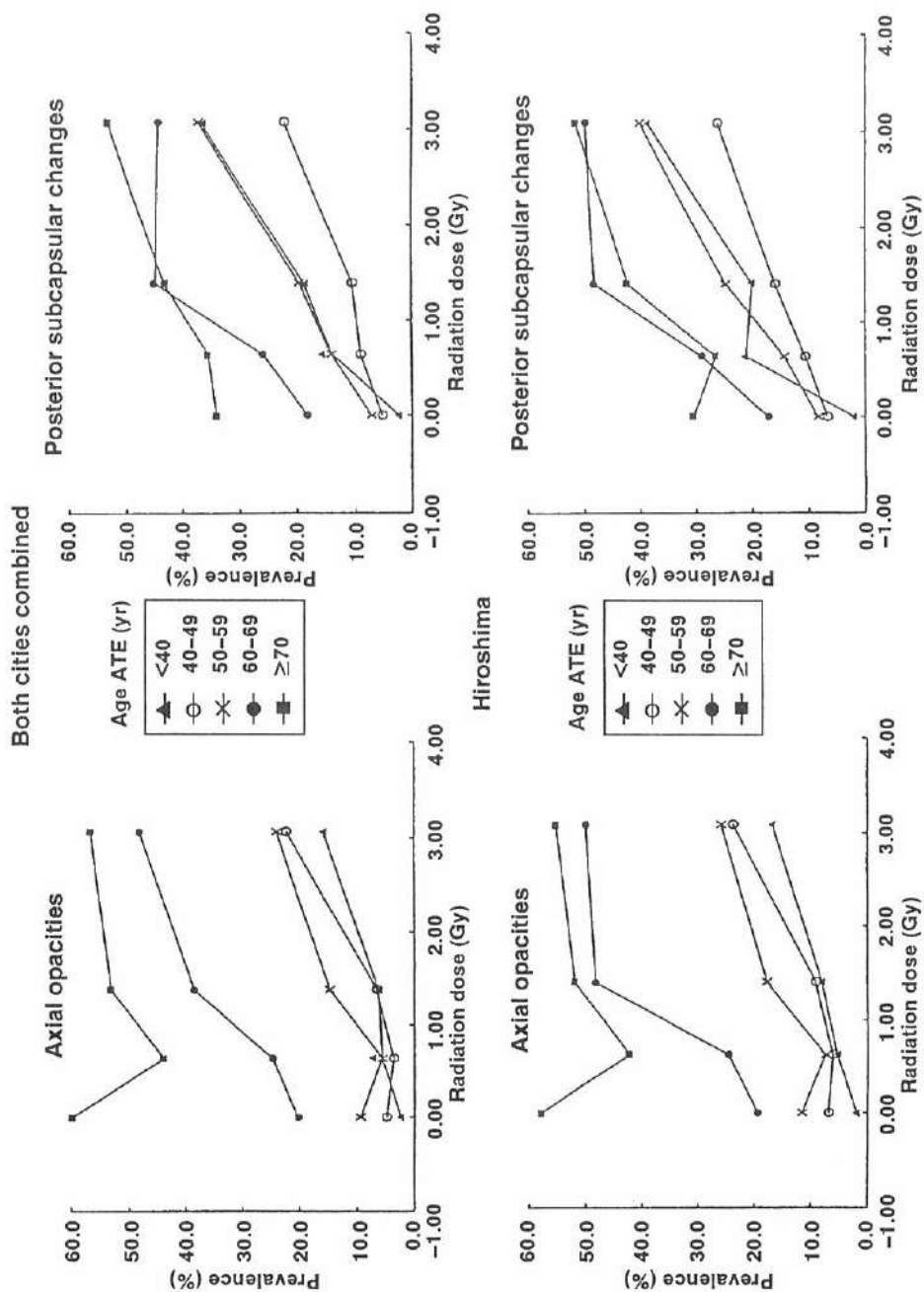


Figure 1. Prevalence of axial opacities and posterior subcapsular changes by age at the time of examination (ATE) and Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose.

**Table 2.** Increments and decrements of axial opacities and posterior subcapsular changes based on Dosimetry System 1986 dosimetry equivalents with a neutron RBE of 12 assumed

	Model 3		Model 4	
Item	Est.	SE	Est.	SE
Axial opacities				
Constant	-8.35	0.45	-7.77	0.36
City ( $10^{-1}$ )	2.90 <sup>Sug</sup>	1.57	2.93 <sup>Sug</sup>	1.56
Sex ( $10^{-1}$ )	-1.26	1.32	-1.01	1.32
Age ( $10^{-2}$ )	10.94**	0.69	9.95**	0.58
Dose ( $10^{-1}$ Sv)	7.70**	1.81	2.91**	0.94
Age $\times$ dose ( $10^{-3}$ Sv)	-9.00**	3.06	—	—
Dose <sup>2</sup> ( $10^{-5}$ Sv)	—	—	-0.70	1.53
Deviance (df)	1593.3 (2019)		1601.1 (2019)	
Posterior subcapsular changes				
Constant	-5.44	0.39	-5.36	0.34
City ( $10^{-1}$ )	2.22	1.48	2.11	1.49
Sex ( $10^{-1}$ )	0.43	1.25	0.61	1.25
Age ( $10^{-2}$ )	5.94**	0.61	5.57**	0.52
Dose ( $10^{-1}$ Sv)	5.38**	1.73	6.20**	0.89
Age $\times$ dose ( $10^{-3}$ Sv)	-3.51	3.01	—	—
Dose <sup>2</sup> ( $10^{-5}$ Sv)	—	—	-4.97**	1.44
Deviance (df)	1738.2 (2003)		1727.0 (2003)	

NOTE: df = degrees of freedom; SE = standard error; and Est. = estimates.

<sup>Sug</sup> $P < .10$ ; \* $P < .05$ ; \*\* $P < .01$ .

risks in persons 80 yr old ATE were 1.0, 1.1, 1.2, and 1.2, respectively. As is evident from Figure 2, the magnitude of log relative risks in persons 40, 50, 60, and 70 yr old ATE were 8.2-, 6.4-, 4.6-, and 2.8-fold higher, respectively, than those in persons 80 yr old ATE.

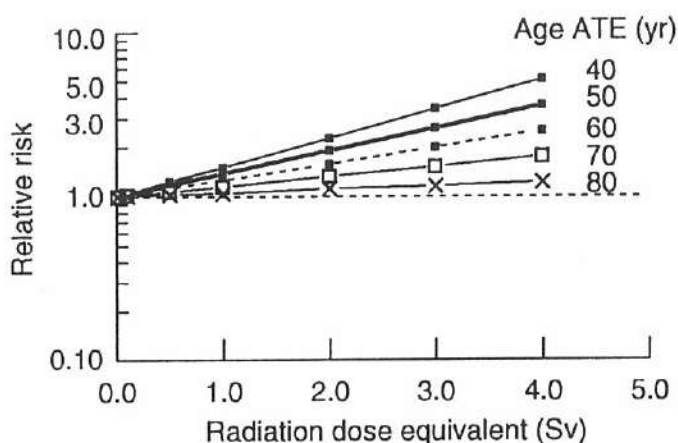
The best-fitting relationship for posterior subcapsular changes, as noted in Model 4, suggests a linear-quadratic dose response and a linear age-related effect. The quadratic dose response of Model 4 was highly significant with a negative trend, but the negative power of  $10^{-5}$  Sv had almost no contributive value for the estimate of relative risks within 5.0 Sv. The relationship to aging appears to be additive for radiation-induced posterior subcapsular changes. The relative risk of posterior subcapsular changes and the 95% confidence limits by DS86 eye organ dose equivalents based on an assumed RBE of 12 are given in Figure 3. The relative risks increase with a log linearity, as 1.7 at 1 Sv, 3.0 at 2 Sv, 5.1 at 3 Sv, and 14.3 at 5 Sv.

### Relationship of visual acuity and accommodation to age ATE

Increased lenticular opacities and posterior subcapsular changes, and decreased visual acuity and accommodation occurred with increasing age in both exposed and control subjects as manifestations of the normal aging process. The relationship of posterior subcapsular changes and visual acuity to refractive error was examined by city, age, and dose (Figure 4). There was a close correlation between corrected visual acuity of less than 0.6 and age ATE. The correlation coefficients between age ATE and corrected visual acuity and refractive error were 0.502 and 0.156, respectively, indicating a strong relationship between aging and decreased visual acuity and a much weaker relationship with increased refractive error. Figure 4 illustrates the weak relationship between radiation dose and both visual acuity and refractive error.

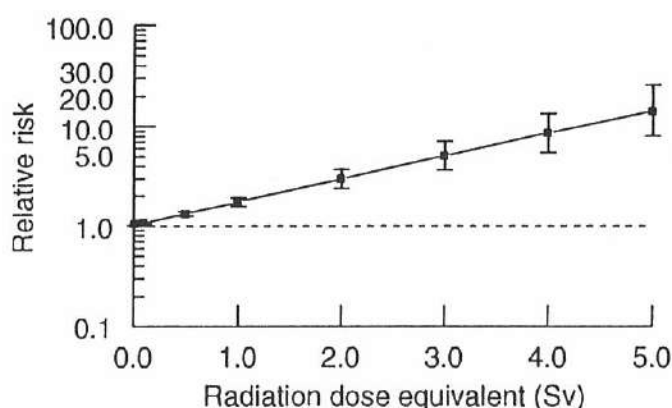
### Discussion

Radiation cataract was the first late effect unequivocally recognized among the A-bomb survivors. Many clinical, histopathological, and statistical ophthalmologic findings have been reported<sup>1,2,20-23</sup> since Cogan et al first described radiation-related cataracts among the A-bomb survivors in 1949.<sup>20,21</sup> These studies, as well as others, show clearly that a radiation-induced cataract in its early stages is a quite characteristic lesion, usually defined as a central, posterior subcapsular opacity, easily visible with a slit-lamp biomicroscope or an ophthalmoscope. The most frequently described lesion in heavily exposed persons was a posterior lenticular plaque or polychromatic sheen. Few discreet radiation cataracts were observed in this population. Miller et al,<sup>1,2</sup> in a comprehensive ophthalmologic study, corroborated the increased occurrence of posterior lenticular lesions in more heavily irradiated persons and noted that almost no progression of these



**Figure 2.** Relative risk of axial opacities by age at the time of examination (ATE) and Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose equivalents based on an assumed relative biological effectiveness of 12. The relative risk was derived from a linear dose-response relationship with age  $\times$  dose interaction based on Model 3 in Table 2.



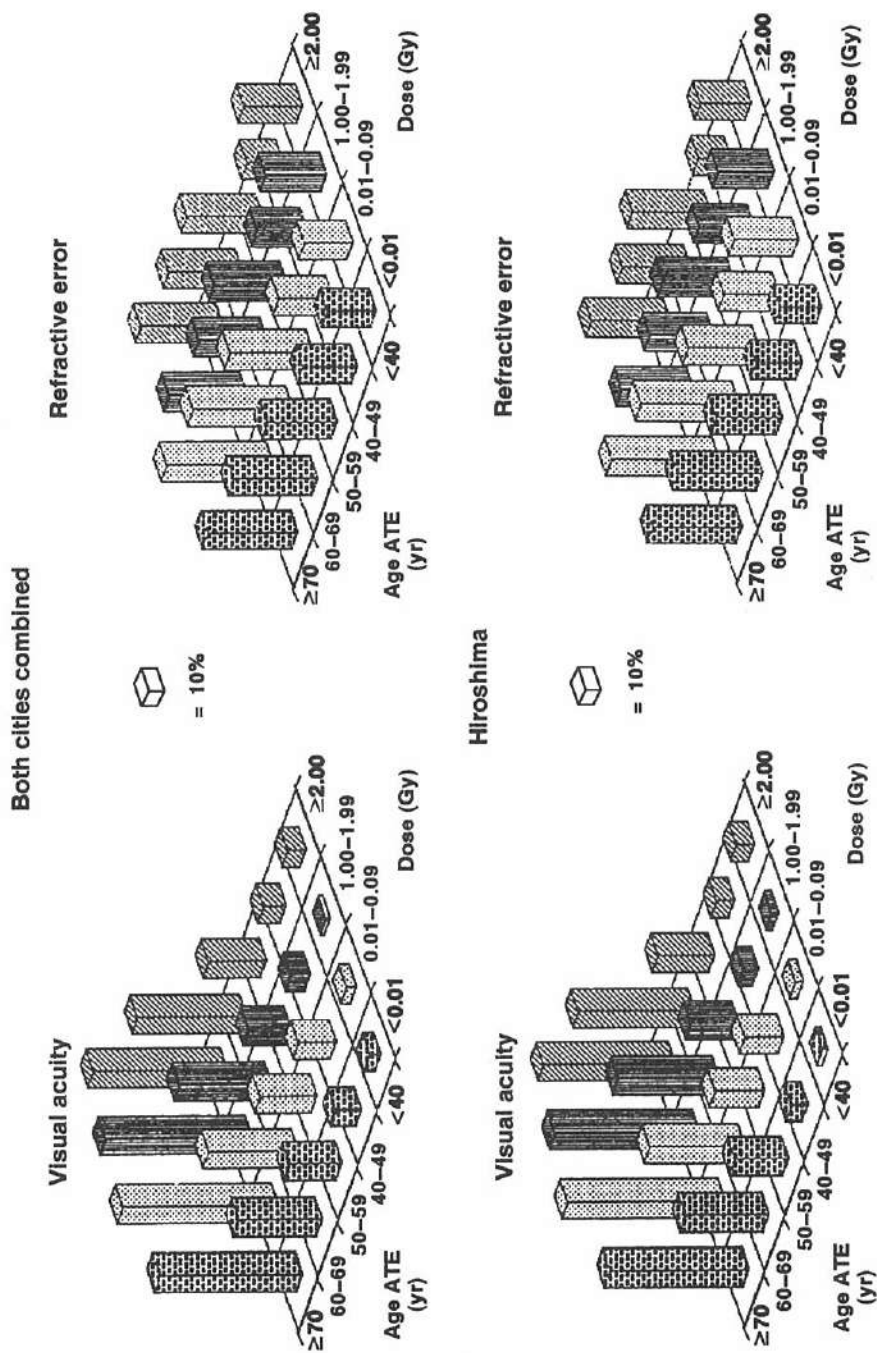


**Figure 3.** Relative risk of posterior subcapsular changes and 95% confidence limits by Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose equivalents based on an assumed relative biological effectiveness of 12. The relative risk was derived from a linear-quadratic dose-response relationship based on Model 4 in Table 2.

radiation-related lesions had occurred in about 10 yr. Furthermore, Miller et al<sup>2</sup> reported that the most characteristic feature of a radiation cataract is its initial axial opacity, which ophthalmoscopically appears as a dot, usually in the posterior polar region. As it enlarges, the dot becomes surrounded by many small granules and vacuoles. The opacity develops a relatively clear center, giving it a doughnut shape, as it continues to enlarge to a diameter of 3 mm to 4 mm.

Radiation damage to the human lens usually appears after a latent period of several months to several years. Sometimes radiation-related changes first appear later in life. The latent period from the time of treatment with X rays or gamma rays to the appearance of lens opacities varies from 6 mo to 35 yr, with an approximate average of 2 to 3 yr.<sup>24</sup> Unfortunately, the latent period for radiation-induced lenticular opacities among A-bomb survivors is uncertain because ophthalmologic observations were conducted at irregular intervals rather than in a systematic longitudinal fashion.

In this study, there are two major problems of interest: are the lenses of younger persons particularly susceptible to radiation-induced accelerated aging, and is there an excess risk of axial opacification at doses less than 2.0 Gy? Choshi et al<sup>15</sup> suggested in 1983 that persons in Hiroshima under age 15 ATB (< 50 yr old ATE) exposed to over 2.0 Gy incur an increased radiation-induced aging effect for lenticular changes. The difference in radiation-related risks in the current study between the group < 50 yr old ATE and the group  $\geq$  70 yr old ATE based on the prevalence of axial opacities was significantly higher, 1.34-fold ( $P = .02$ ) in the  $\geq 2.0$ -Gy group. The trend was similar to that observed for lens radiosensitivity in the younger groups of both cities combined. The risk difference in Hiroshima, however, was only 1.28-fold higher ( $P = .04$ ). Risk differences of 1.24 in the group 50 yr to 59 yr old ATE and 1.27 in the group 60 yr to 69 yr old ATE were only suggestive ( $P = .07$ ). However, the 1.21-fold difference in dose-response estimate between the younger and older groups with respect to the prevalence of



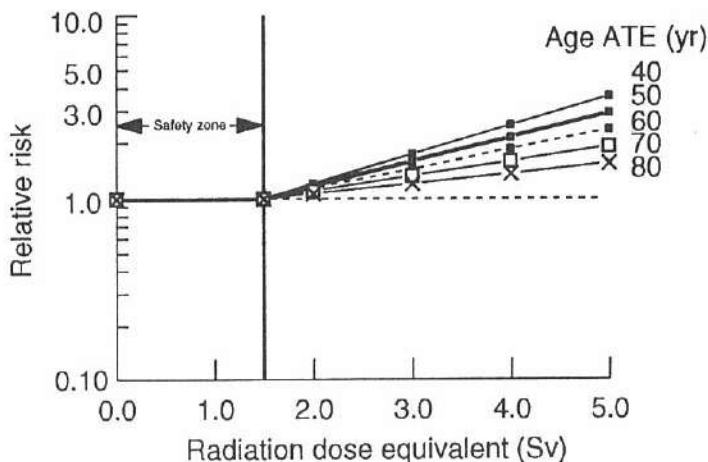
**Figure 4.** Proportion of subjects with corrected visual acuity less than 0.6 and refractive error exceeding 1.00 diopter associated with posterior subcapsular changes by age at the time of examination (ATE) and Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose. The height of the white block in each panel is equivalent to 10%.

posterior subcapsular changes was suggestive only in those under age 50 ATE ( $P = .09$ ); no statistically significant excess risk was observed in the two older groups. The results of Choshi et al<sup>15</sup> were derived from the marginal risks seen in a two-group comparison based on T65D kerma estimates. In the current study, more-precise individual DS86 eye organ dose estimates have been used to allow more-powerful statistical evaluations of possible risks. The DS86 estimated doses are lower (than the T65D doses) for the high-dose groups and higher for some members of the control group.

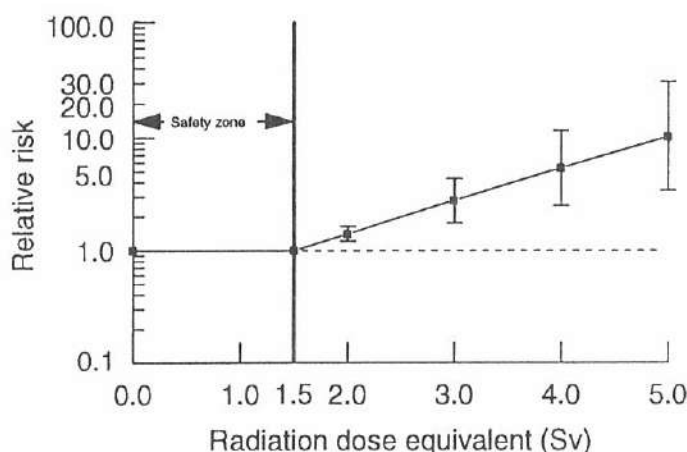
In 1990 Otake and Schull<sup>4</sup> suggested a value of 12.2 as a constant RBE for neutrons, based on previous ophthalmologic studies and assuming no interaction between gamma and neutron doses. This value derives from the observation that the 0.73-Gy threshold for gamma rays gives the same "safety" zone as the 0.06-Gy threshold for neutrons and that their combined effect results in an estimated minimal dose of 1.46 Sv (146 rem). The data of Otake and Schull definitely indicate a sigmoid dose-response relationship with an apparent threshold for lens opacification. The International Commission on Radiological Protection (ICRP)<sup>25</sup> has suggested, based on a few mature cataracts detected among A-bomb survivors, that a highly sigmoid dose response exists for radiation with high linear energy transfer (LET). The ICRP also has reported that the threshold dose for a cataract following a single acute exposure to low-LET gamma radiation is about 2 Gy. The analysis of RERF cancer data by Preston and Pierce<sup>12</sup> and the BEIR V report<sup>26</sup> have been based on DS86 organ dose equivalents with an assumed constant RBE of 10 or 20. Therefore, it is impossible to obtain precise estimates of the neutron RBE from RERF cancer data. Unbiased estimates of linear excess risk for cancer mortality are about 5%–15% greater than the estimates with no allowance for such errors.<sup>27</sup> If the gamma and neutron threshold estimates by Otake and Schull<sup>4</sup> are assumed to be 5%–15% lower than the unbiased values derived from DS86, the threshold ranges from 1.54 to 1.68 Sv. The threshold based on the 1978–80 data used in this report has not been evaluated because of the small sample selection for the two dose groups (0 Gy versus  $\geq 1.0$  Gy) based on the T65D estimates of the Adult Health Study A-bomb survivors. The distribution of eye examinees based on DS86 dose estimates in the range of 0.01–0.50 Gy was even more limited. Therefore, a constant neutron RBE of 12 was assumed. Furthermore, the results of Model 3, which were determined by their maximum constant RBE of 25 (ratio of gamma/neutron thresholds: 1.53/0.06), were  $10.81 \times 10^{-2}$  ( $P < .01$ ) for age ATE,  $5.37 \times 10^{-1}$  Sv ( $P < .01$ ) for DS86 dose equivalents, and  $-6.07 \times 10^{-3}$  ( $P < .01$ ) for age  $\times$  dose interaction with the same deviance value of 1593.3, degrees of freedom (df) = 2019.

The estimates of parameters of the best model derived from the limited eye data based on the age  $\times$  dose interaction for DS86 dose equivalents of an assumed RBE of 12 are 0.50 Sv for threshold (deviance = 1591.6; df = 2019),  $10.63 \times 10^{-2}$  ( $P < .01$ ) for age ATE,  $7.44 \times 10^{-1}$  Sv ( $P < .01$ ) for DS86 dose equivalents, and  $-7.94 \times 10^{-3}$  ( $P < .01$ ) for age  $\times$  dose interactions. Similar data for an RBE of 25 give estimates of 0.58 Sv for threshold (deviance = 1591.9; df = 2019),  $10.57 \times 10^{-2}$  for age ATE,  $5.23 \times 10^{-1}$  Sv for DS86 dose equivalents, and  $-5.45 \times 10^{-3}$  Sv ( $P < .05$ ) for age  $\times$  dose interaction. These restricted eye data suggest that high-LET cataractogenesis is nonstochastic with a threshold. The fit based on an assumed RBE of 12 and a

threshold of 0.50 Sv for the axial opacity data reduces the deviance by 1.7. However, such an estimate of threshold for the restricted data in which the individuals with low dose (0.01–0.99 Gy in T65D kerma) are not considered would be too low to infer a true target in a population. Consequently, we assumed a threshold value of 1.50 Sv for the high-LET contribution,<sup>4</sup> and, with this threshold, the fit of Model 3 to axial opacity data (deviance = 1613.6) and of Model 4 to posterior subcapsular change data (deviance = 1774.0) is poorer for both models, compared with the fit using a threshold of 0 Gy. However, the fit using a threshold of 2.0 Sv is worse than either the Model 3 (deviance = 1622.6) or Model 4 (deviance = 1794.9) using a threshold of 1.50 Sv. Figure 5 shows relative risks for axial opacities by age ATE and DS86 eye organ dose equivalents based on an assumed RBE of 12 and threshold of 1.50 Sv as a “safety zone.” The relative risk for axial opacities in persons age 40 ATE decreased from 2.3 at 2 Sv, 3.4 at 3 Sv, 5.1 at 4 Sv, and 7.8 at 5 Sv for a 0-Gy threshold to 1.2 at 2 Sv, 1.7 at 3 Sv, 2.5 at 4 Sv, and 3.6 at 5 Sv, respectively, for a 1.5-Sv threshold. The log relative risks in persons age 40, 50, 60, and 70 yr ATE decreased from 8.2, 6.4, 4.6, and 2.8 for a 0-Gy threshold to 3.0, 2.5, 2.0, and 1.5, for a 1.5-Sv threshold, respectively, compared with persons age 80 yr ATE. The relative risk for axial opacities in persons age 40 yr ATE decreased from 2.3 at 2 Sv, 3.4 at 3 Sv, 5.2 at 4 Sv, and 7.8 at 5 Sv for a 0-Gy threshold to 1.2 at 2 Sv, 1.7 at 3 Sv, 2.5 at 4 Sv, and 3.6 at 5 Sv, respectively, for a 1.5-Sv threshold. Figure 6 shows the relative risk for posterior subcapsular changes by DS86 eye organ dose equivalents with an assumed RBE of 12 and a safety zone of less than 1.5 Sv. The log relative risks similarly decrease from 3.2 at 2 Sv, 5.1 at 3 Sv, 8.6 at 4 Sv, and 14.3 at 5 Sv for a 0-Gy threshold to 1.4 at 2 Sv, 2.8 at 3 Sv, 5.3 at 4 Sv, and 10.2 at 5 Sv for a 1.5-Sv threshold. The 1983 ophthalmologic study did not specify whether the opacities found were radiation lenticular opacities or senile lenticular opacities. In addition, it is difficult to determine whether cataracts are radiation related or age related from



**Figure 5.** Relative risk of axial opacities by age at the time of examination (ATE) and Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose equivalents based on an assumed relative biological effectiveness of 12 and threshold of 1.5 Sv. The relative risk was derived from a linear dose-response relationship with a negative interaction (age  $\times$  dose).



**Figure 6.** Relative risk of posterior subcapsular changes and 95% confidence limits by Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose equivalents based on an assumed relative biological effectiveness of 12 and threshold of 1.5 Sv. The relative risk was derived from a linear-quadratic dose-response relationship based on Model 4 in Table 2.

the medical records of that time. In a statistical evaluation, a model with an assumed threshold of 1.5 Sv fits poorly compared with a model with a 0-Gy threshold. This discrepancy may be due to the large number of persons with senile opacities in the low-dose group.

Results suggestive of radiation-related accelerated aging or nonspecific life shortening have come from animal experimentation rather than from observation of human populations.<sup>28</sup> A hypothesis based on animal experiments has been advanced that excessive radiation may induce dose-dependent nonspecific life shortening in humans.<sup>6,26,29</sup> Walburg,<sup>7</sup> however, has emphasized that aging is extremely difficult to define and probably can best be described as a progressive loss of functional capacity after individuals have reached reproductive maturity, resulting in an increased probability of disease and death. We examined the possibility of an age  $\times$  dose interaction in radiation-induced axial opacities or posterior subcapsular changes, using the 1978–80 study data. Application of logistic regression models with and without an age  $\times$  dose interaction to the binary-array data of axial opacities and posterior subcapsular changes, respectively, have shown a definite radiation-induced effect. The best fit for ionizing-radiation exposure and age for the prevalence of axial opacities suggested a linear dose-response relationship with a significantly negative interaction between radiation dose and age, a so-called antagonistic effect. The estimation of such an antagonism suggests that the lenses of younger persons are more radiosensitive than the lenses of older persons. The relationships for posterior subcapsular changes, however, were linear-quadratic for dose and linear for age. A logistic model applied to continuous data, using individual DS86 eye organ doses, is more powerful than models applied to marginal or discrete data. However, both previous and current analyses suggest greater radiosensitivity in younger (vs older) persons for the development of axial opacities.



Merriam and Szechter<sup>30</sup> in 1975 investigated in rats the effect of age on the development of lenticular radiation cataracts. They made three interesting observations: (1) with doses of 2–3 Gy, early lens changes occurred sooner and progressed faster in adults than in the young; (2) at doses of 3–9 Gy, lens opacities developed sooner in the young, but progression was more rapid, and severe opacities developed sooner in adults; and (3) at doses of about 9 Gy, cataracts again appeared sooner in the young and progressed faster to severe opacification. Merriam and Szechter's data, however, could not statistically support the hypothesis that the lenses of younger persons are more radiosensitive than the lenses of older persons. Two studies in humans showed that about 70% of a group of patients who received 5.50–9.90 Gy of X or gamma rays to the eye, fractionated over periods of 3 wk to 3 mo, developed a lenticular opacity, with about 30% progressing to impairment of vision.<sup>5,31</sup> Our current study supported statistically the finding that the lenses of younger persons were more sensitive to radiation for development of axial opacities than were the lenses of older persons.

The rates of prevalence of axial opacities by age group, that is, age ATE <40, 40–49, 50–59, 60–69, and ≥70, are 5.3% (9/171), 6.5% (31/479), 10.9% (73/668), 27% (99/362), and 55.4% (191/345), respectively. Of 403 axial opacity cases, 191 (47.4%) were over age 70 ATE. As plotted in Figure 1, several data sets have been analyzed to determine if radiation dose has less effect on this age group. The results of analyses with 0-Gy threshold (deviance = 402.7, df = 447, in the RBE of 12, and deviance = 402.4 in the RBE of 25) or with 1.5-Sv threshold (deviance = 406.9 in the RBE of 12, and deviance = 404.1 in the RBE of 25), omitting individuals with both dose less than 1.0 Gy and age ATE over 70 yr, showed a highly significant effect for age but a nonsignificant difference for the likelihood estimates, which were all positive dose-response and all negative age × dose interaction. When we fit this age group data to Model 4 with 0-Gy threshold (deviance = 399.1, for df = 447, in the RBE of 12), a highly significant difference was noted for all estimates of age and dose, but a suggestively negative effect was observed for the dose squared. Also, for a 1.5-Sv threshold (deviance = 400.4 in the RBE of 25), the results gave a highly significant difference for age, a weakly significant difference for dose, and a nonsignificant difference for the negative effect of dose-squared. These analyses with 1.5-Sv threshold also showed almost the same results (deviance = 407.4 in the RBE of 12, and deviance = 404.4 in the RBE of 25). Additionally, the likelihood estimates of Model 3 analyses of 0-Gy threshold (deviance = 1112.7, df = 1674, in the RBE of 12, and deviance = 1112.3 in the RBE of 25) or 1.5-Sv threshold (deviance = 1137.9 in the RBE of 12, and deviance = 1128.0 in the RBE of 25), omitting only individuals over age 70 ATE, revealed a highly significant effect for age but nonsignificance for the likelihood estimates, which were all positive dose-response and all negative age × dose interaction. All deviances of Model 4 derived from individuals less than age 70 ATE are better than the deviances of Model 3, and highly significant effects were observed not only for age but also for dose. However, all estimates of dose squared were suggestively negative for either the 0- or 1.5-Sv threshold with an RBE of 12 but were not significant for the individuals with an RBE of 25. The goodness of fit for models and the significance of estimated parameters depend upon data and modeling. These results are strongly influenced by inclusion or exclusion of individuals of age 70 yr or over ATE. This age category has greater prevalence

than all higher-dose groups. Radiation exposure may have less effect than a strong effect of aging. Clearly, there may be room for radiobiological arguments in the analysis in which the group of individuals over age 70 yr ATE were excluded, which accounts for about 50% of the 403 total cases of axial opacities. The prevalence of axial opacities is more than 55% in this age group. In any case, an analysis based on continuous data of the whole sample is more powerful than a group data analysis. It is emphasized that the restricted data might be due to the lack of knowledge of the true RBE and threshold and also that there are many other uncertainties. These risk-estimate data unquestionably have their share of uncertainties. One problem is the small numbers of "lightly" and "heavily" exposed individuals with lens opacities observed in the 1978-80 study. Other problems include errors due to inadequate information concerning location, posture, orientation, and shielding of individuals at the time of exposure. Because the development of lens opacity may depend on individual sensitivity and the angular distribution of flash radiation upon the lens, such exposure information is potentially important. The DS86 eye organ dose estimates are based on 12 mean angles to the A-bomb burst point, but the lens opacities among A-bomb survivors are not entirely consistent with this DS86 angular distribution of the flash. Nonsystematic random errors in individual radiation exposure estimates result in underestimation of radiation effects in dose-response analyses.

## References

1. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Lens findings in atomic bomb survivors: A review of major ophthalmic surveys at the Atomic Bomb Casualty Commission (1949-1962). *Arch Ophthalmol* 78:697-704, 1967 (ABCC TR 26-66)
2. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Lens findings in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1963-64. *Am J Epidemiol* 89:129-38, 1969 (ABCC TR 9-68)
3. Otake M, Schull WJ: The relation of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 92:574-95, 1982 (RERF TR 17-81)
4. Otake M, Schull WJ: Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res* 121:3-13, 1990 (RERF TR 4-89)
5. Merriam GR Jr, Szechter A, Focht EF: The effects of ionizing radiations on the eye. *Front Radiat Ther Oncol* 6:346-85, 1972
6. Upton AC: Ionizing radiation and the aging process. A review. *J Gerontol* 12:306-13, 1957
7. Walburg HE Jr: Radiation-induced life-shortening and premature aging. *Adv Radiat Biol* 5:145-79, 1975
8. Anderson RE, Yamamoto T, Ishida K, Threshold T: Aging in Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: Accumulation of cardiac lipofuscin. *J Am Geriatr Soc* 19:193-8, 1971 (ABCC TR 4-70)

9. Wollmann RL, Mitsuyama Y, Webber LS: A morphologic study of central nervous system aging, Hiroshima, 1961-72. ABCC TR 22-75
10. Ishimaru T, Otake M, Ichimaru M, Mikami M: Dose-response relationship of leukemia incidence among atomic bomb survivors and their controls by absorbed marrow dose and two types of leukemia, Hiroshima and Nagasaki, October 1950-December 1978. RERF TR 14-77
11. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto S, Keehn RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
12. Preston DL, Pierce DA: The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates on the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 114:437-66, 1988 (RERF TR 9-87)
13. Shimizu Y, Kato K, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA: Life Span Study Report 2. Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
14. Kishikawa M, Otake M, Kobuke T, Iseki M, Kondo H, Tokunaga M, Fujii H, Nishimori I: Senile changes of the brain in Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors. RERF RP 8-89
15. Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch SC, Otake M: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 96:560-79, 1983
16. 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
17. Thiessen JW: Interoffice memorandum: Revision of DS86 working file, RERF Dosimetry Task Force to professional staff, Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 3 July 1989
18. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1: The Analysis of Case-control Studies* (Sci. Pub. No. 32). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1980
19. Payne CD (ed): *The GLIM System Release 3.77 Manual*—Edition 2. Oxford, UK, Numerical Algorithms Group, 1987
20. Cogan DG, Martin SF, Kimura SJ: Atomic bomb cataracts. *Science* 110:654-5, 1949
21. Cogan DG, Martin SF, Kimura SJ, Ikui H: Ophthalmological survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. *Trans Am Ophthalmol Soc* 48:62-87, 1950 (ABCC TR 28-59)
22. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB: Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *Arc Ophthalmol* 47:55-70, 1952
23. Dodo T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. H. Cataract. *J Radiat Res* 16 (Suppl):132-7, 1975
24. Merriam GR Jr, Focht EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 77:759-85, 1957
25. International Commission on Radiological Protection: *Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose. Appendix I. Radiation Cataract in Man* (Pub. No. 14). Oxford, UK, ICRP, 1969

26. National Research Council: *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation* (BEIR V). Washington, DC, National Academy Press, 1990
27. Pierce DA, Stram DO, Vaeth MV: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
28. National Research Council: *Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation* (BEIR III). Washington, DC, National Academy Press, 1980
29. Covelli V, Majo VD, Bassani B, Rebessi M, Coppola M, Silini G: Influence of age on life shortening and tumor induction after X-ray and neutron irradiation. *Radiat Res* 100:348-64, 1984
30. Merriam GR Jr, Szechter A: The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat Res* 62:488-97, 1975
31. Langham WH (ed): *Radiobiological Factors in Manned Space Flight*. Washington, DC, National Academy of Sciences-National Research Council, pp 134-47, 1967

## Appendix

**Appendix Table 1.** Prevalence of axial opacities and posterior subcapsular changes for cities combined by age at the time of the bombings (ATE) and Dosimetry System 1986 (DS86) eye organ dose estimates

Age ATE (yr)	DS86 eye organ dose (Gy)														
	Total			<0.01			0.01–0.99			1.00–1.99			≥2.00		
	Exam	Pos	%	Exam	Pos	%	Exam	Pos	%	Exam	Pos	%	Exam	Pos	%
Axial opacities															
<40	171	9	5.3	84	2	2.4	36	2	5.6	32	2	6.3	19	3	15.8
	(116	7	6.0)	(54	1	1.9)	(19	1	5.3)	(25	2	8.0)	(18	3	16.7)
40–49	479	31	6.5	247	12	4.9	111	4	3.6	76	5	6.6	45	10	22.2
	(297	27	9.1)	(149	10	6.8)	(66	4	6.1)	(44	4	9.1)	(38	9	23.7)
50–59	668	73	10.9	350	33	9.4	142	8	5.6	109	16	14.7	67	16	23.9
	(466	63	13.5)	(227	26	11.5)	(98	7	7.4)	(79	14	17.7)	(62	16	25.8)
60–69	362	99	27.3	172	35	20.3	85	21	24.7	78	30	38.5	27	13	48.2
	(277	82	29.6)	(124	24	19.4)	(69	17	24.6)	(60	29	48.3)	(24	12	50.0)
≥70	345	191	55.4	187	112	59.9	66	29	43.9	62	33	53.2	30	17	56.6
	(280	150	53.6)	(145	84	57.9)	(52	22	42.3)	(54	28	51.9)	(29	16	55.2)
Total	2025	403	19.9	1040	194	18.7	440	64	14.5	357	86	24.1	188	59	31.4
	(1436	329	22.9)	(699	145	20.7)	(304	51	16.8)	(262	77	29.4)	(171	56	32.7)
Posterior subcapsular changes															
<40	171	20	11.7	84	2	2.4	36	5	13.9	32	6	18.8	19	7	36.8
	(116	17	14.7)	(54	1	1.9)	(19	4	21.1)	(25	5	20.0)	(18	7	38.9)
40–49	479	41	8.9	247	13	5.3	111	10	9.0	76	8	10.5	45	10	22.2
	(297	34	11.4)	(149	10	6.7)	(66	7	10.6)	(44	7	15.9)	(38	10	26.3)
50–59	665	91	13.7	349	25	7.2	142	20	14.1	107	12	19.6	67	25	37.3
	(464	77	16.6)	(227	19	8.4)	(98	14	14.3)	(77	19	24.7)	(62	25	40.3)
60–69	360	100	27.8	170	31	18.2	85	22	25.9	78	35	44.9	27	12	44.4
	(275	82	29.8)	(122	21	17.2)	(69	20	29.0)	(60	29	48.3)	(24	12	50.0)
≥70	334	126	37.7	182	62	34.1	62	22	35.5	60	26	43.3	30	16	53.3
	(271	93	34.3)	(141	43	30.5)	(49	13	26.5)	(52	22	42.3)	(52	22	42.3)
Total	2009	378	18.8	1032	133	12.9	436	79	18.1	353	96	27.2	188	70	37.2
	(1423	303	21.3)	(693	94	13.6)	(301	58	19.3)	(258	82	31.8)	(171	69	40.4)

Note: The values in parentheses are the number of subjects and prevalence in Hiroshima. The mean DS86 organ dose estimates corresponding to each dose group from <0.01 to ≥2.00 Gy are 0.00, 0.64, 1.39, and 3.07 Gy, respectively. Exam = number of individuals examined; Pos = number of cases diagnosed.



**Appendix Table 2.** Deviance and degrees of freedom (df) of Models 1–4 for axial opacities and posterior subcapsular changes based on DS86 eye organ doses in gray and sievert

Item	df	Deviance, fit based on gray	Deviance, fit based on sievert (RBE = 12)
Model 1: $\text{Logit}(P) = \beta_0(\text{constant}) + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s$			
Axial	2022	1990.8	1990.8
Posterior	2006	1921.8	1921.8
Model 2: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_d Z_d$			
Axial	2020	1604.1	1601.3
Posterior	2004	1739.7	1739.6
Model 3: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_d Z_d + \beta_{ad} Z_{ad}$			
Axial	2019	1594.8	1593.3
Posterior	2003	1738.0	1739.2
Model 4: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_d Z_d + \beta_{d2} Z_d^2$			
Axial	2019	1604.0	1601.1
Posterior	2003	1729.3	1727.0
Model 5: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_{a2} Z_a^2 + \beta_d Z_d + \beta_{d2} Z_d^2$			
Axial	2018	1600.6	1597.9
Posterior	2002	1729.3	1726.9

NOTE:  $Z_c$ ,  $Z_s$ ,  $Z_a$ ,  $Z_a^2$ ,  $Z_d$ ,  $Z_d^2$ , and  $Z_{ad}$  denote covariates composed of city, sex, age, age<sup>2</sup>, dose, dose<sup>2</sup>, and age × dose interaction; df = degrees of freedom; RBE = relative biological effectiveness.

---

業績報告書シリーズ  
**Technical Report Series**

---

## 原爆被爆者の放射線に関連する眼科的变化と加齢： 再解析

### Radiation-related Ophthalmologic Changes and Aging among the Atomic Bomb Survivors: A Re-analysis

大竹正徳 Stuart C Finch 調枝寛治 高久 功 三嶋 弘 高瀬智子

## 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、その一部また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。報告書は放影研出版・資料センター、〒732 広島市南区比治山公園5-2で入手できる。

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。

## 業績報告書シリーズ

原爆被爆者の放射線に関連する眼科的变化と加齢：  
再解析<sup>§</sup>Radiation-related Ophthalmologic Changes and  
Aging among the Atomic Bomb Survivors:  
A Re-analysis大竹正徳<sup>a</sup> Stuart C Finch<sup>b</sup> 調枝寛治<sup>c</sup> 高久 功<sup>d,e</sup> 三嶋 弘<sup>c</sup> 高瀬智子<sup>d</sup>

## 要 約

広島・長崎の原爆被爆者の1978年から1980年の眼科検査について、年齢に関連する眼科的所見と電離放射線との関係を、1986年線量測定方式(DS86)による眼の臓器線量推定値を用いて再解析した。この再解析の主目的は、年齢および放射線被曝が眼科的变化に対して加算的效果であるのか、相乗的效果であるのか、または相反的效果であるのかを調べることにある。本研究の主眼は、原爆被爆者に明確に放射線誘発効果が認められている水晶体軸性混濁と水晶体後嚢下変化に限定する。

水晶体軸性混濁データに適合する最良モデルは、線形線量反応および年齢に関連する線形回帰係数の両方に有意な正の効果を示し、放射線量と年齢の相互作用については有意な負の効果を示す。このような負の相互作用は、放射線被曝線量に関連する相対リスクが年齢に伴って減少するという相反的效果があることを意味する。検査時年齢40歳、50歳、60歳、70歳の人の対数相対リスクは、検査時80歳の人よりもそれぞれ8.2倍、6.4倍、4.6倍、2.8倍高かった。検査時40歳の水晶体軸性混濁の相対リスクは、1Svで1.5、2Svで2.3、3Svで3.4、5Svで7.8であったが、検査時80歳の水晶体軸性混濁の相対リスクは、それぞれ1.0、1.1、1.2、1.3であった。この現象は、若年者の水晶体は高齢者の水晶体よりも放射線に対する感受性が高いことを示唆している。しかし、水晶体後嚢下変化の最良の適合関係

<sup>§</sup> 本業績報告書は研究計画書RP 16-78に基づく。本報告の英語版は別に発行した。承認1991年12月10日。印刷1993年8月。

<sup>a</sup>放影研統計部 <sup>b</sup>元放影研研究担当理事、現在 ニュージャージー州カムデン クーパー病院・大学医学センター <sup>c</sup>広島大学医学部眼科学教室 <sup>d</sup>元長崎大学医学部眼科学教室 <sup>e</sup>現在 長崎労災病院

は、線形-二次線量反応および線形年齢効果を示唆する。放射線量を二乗した二次推定値は、負の傾向を持って高い有意な効果を認めたが、負の二次推定値は極めて小さく、妥当な線量範囲内ではほとんど値に寄与しない。これらのデータでは、水晶体後囊下変化の誘発は加齢と放射線量の間に加算的關係があることを示唆すると同時に、放射線誘発加齢効果が存在する明白な証拠もないことを示唆する。放射線と関連した相対リスクは、1 Svで1.7, 2 Svで3.0, 3 Svで5.1, 5 Svで14.3というように、対数線形的に増加する。

加齢に伴う視力および調節力の低下は被爆者と対照者の両方に同程度に起こっており、年齢に関連する視力低下は調節力低下よりも大きかった。

## 緒 言

眼は一般的に、電離放射線の急性影響を受けやすい臓器の一つと見なされている。眼の多くの成分は急性変化を起こすこともあるが、水晶体の持続的变化は長期的影響を認める可視的で確実な証拠である。Millerら<sup>1,2</sup>は、1949年から1962年までABCCで実施された眼科的調査をすべて検討し、成人健康調査(AHS)の被爆者を対象にして、1963年から1964年までに電離放射線が眼の水晶体に及ぼす後遺障害について集中的に臨床調査を実施した。水晶体後囊下混濁の発現と1965年暫定線量(T65D)推定値に基づくガンマ線および中性子の影響について、これらの所見の再解析の結果を1982年に報告した。<sup>3</sup> 最近、大竹およびSchull<sup>4</sup>は、1986年改訂線量推定方式(DS86)による眼の臓器線量推定値に基づき、1963年から1964年に広島・長崎の原爆被爆者の水晶体後囊下混濁の発現と電離放射線との定量的関係を再評価した。その再解析で認められた原爆時平均年齢の両市間の差は高く有意であったが、両市共に年齢と放射線量との系統的な関係は認められなかった。その所見は、高線量被曝群の平均年齢は両市とも低線量被曝群よりも有意に低く、原爆時年齢が放射線の影響に見かけ上、寄与することを示唆した。ガンマ線量および中性子線量間には相互作用はないと仮定すると、ガンマ線の閾値0.73 Gyと中性子の閾値0.06 Gyの比率から一定の相対的生物効果比(RBE)は12.2であることを示唆した。

今日では、水晶体後囊下変化は放射線に特異なものでないことは明らかである。水晶体後囊下変化は、放射線被曝歴のないどの年齢の健常人においても見られるが、その発生率は、高線量被曝者に極めて高いようである。水晶体変化が発現するまでの潜伏期間は線量と反比例して変化し、<sup>5</sup> 原爆時年齢に関連するかも知れない。

基礎放射線生物学において興味深くかつ重要な問題は、個人の放射線被曝が加齢効果および放射線誘発癌以外の原因による寿命短縮を引き起こすかどうかということである。放射線が加齢を促進し、寿命を短縮するという動物を用いた初期の調査報告<sup>6,7</sup>もある。一方、放



放射線被曝と加齢にはほとんど、または全く関連性がないことを示唆する原爆被爆者に関する報告<sup>8,9</sup>もある。原爆被爆者の長期的調査は、白血病、多発性骨髄腫、甲状腺癌、肺癌、胃癌、食道癌、女性乳癌、尿管癌、および大腸癌の発現に有意な増加を示した。<sup>10-13</sup>しかし、ヒトの寿命短縮は、放射線被曝に基づく生理学的加齢促進の結果として起こるのか、または他の交絡因子によるものかは依然不明である。岸川ら<sup>14</sup>は、加齢現象の本質は、最終的には健康維持能力を低下させる臓器および組織の漸進的機能低下のプロセスのひとつであると述べている。ヒトの加齢に伴って起こる微妙な生物学的変化を正確に定量化できる信頼のおけるテストまたは指標を確定することは、困難である。

本調査の目的は、電離放射線が、年齢と関連した眼科的变化の特徴と発現率に及ぼす影響を調べることにある。更に、年齢と放射線被曝との相互作用の影響、すなわち、過去の電離放射線被曝に起因する加齢促進の可能性についても調べる。

## 材料および方法

1983年に調枝ら<sup>15</sup>は、広島・長崎の成人健康調査対象者における放射線被曝および年齢に関連した眼科的变化を調べた。調査集団は、1.00 Gy以上に被曝した成人健康調査集団の被爆者全員と両市の対照者から構成されている。対照者は、単純無作為層化抽出により性別および年齢別構成をできる限り指標被爆者のそれに近いように、遠距離被爆者群(<0.01 Gy)から抽出した。長崎においては、対照集団と指標被爆者の標本サイズを等しくするために、市内不在者(NIC)群から対照者を抽出する必要があった。調枝らは、両市の眼科的調査集団を合わせた指標被爆者3,335人のうちの1,106人(33.2%)、すなわち、広島の1,761人中768人(43.6%)と長崎の1,574人中338人(21.5%)を調べた。彼らは、両市の対照者3,363人中1,125人(33.5%)、すなわち、広島の1,769人中772人(43.6%)と長崎の1,594人中353人(22.1%)についても調べた。

眼科検査の受診率は市別の場合においても両市合計した場合にも、指標群と対照群との間で差は認められなかったが、両市間では高い有意差があった。調枝らは、長崎に比べ広島では検査に参加できる眼科医が多く、成人健康調査対象者で眼科検査を受けた人の絶対数も相対数も広島の方が多いことを報告している。しかし、眼科検査の拒否率は、広島で約40%、長崎で30%であった。通常の成人健康調査時に協力できる眼科医の数は限られていたので、眼科検査を拒否した長崎の多数の人は「脱落」と記録された。調査に参加しなかった主な理由は、眼科検査の拒否または眼科検査の手配が不可能であったためである。しかし、いずれの市も指標群および対照群の被検者数が加齢に伴い系統的に減少しなかったことを強調すべきであろう。

## 線量測定

近距離被爆者の眼の臓器線量は、姿勢および炸裂地点への方向を含む関連遮蔽情報が判明している場合にはDS86線量推定方式を用いて算出できる。<sup>16</sup> これらの線量推定値を「直接」推定線量と呼ぶ。線量もずっと少なく、通常、詳細な遮蔽情報が得られない場合、広島では1,600 m以遠、長崎では2,000 m以遠のとき、個人線量のほとんどは回帰法によって求められた。これらの方法では、広島においては1,000 mから1,600 m(長崎においては1,000 mから2,000 m)の間の被爆者に関する情報に基づいた平均透過係数を使用している。このような推定値を「間接」推定線量と呼ぶ。

DS86は原爆被爆者全員に適用することはできなかった。木造でない建造物の中の被爆者または遮蔽情報が不十分で被爆の直接モデル化が不可能な被爆者はしばしば除外された。原爆時野外にいた両市の遠距離被爆者と、原爆時に地形または工場で遮蔽された長崎被爆者について、1989年7月に、DS86線量推定値が新しく追加された。<sup>17</sup> これによって、更に、それまでDS86線量推定値が不明であった成人健康調査受診者の6.2%(12,913人中799人)の間接放射線線量推定値の算出を可能にした。DS86総カーマ線量(ガンマ線および中性子)が6 Gyを超える場合には、すべて6 Gyに固定した。1963年から1964年のMillerらの調査<sup>2</sup>から放射線と関連した水晶体後囊下混濁について、1990年に大竹およびSchull<sup>4</sup>がDS86眼の臓器線量推定値に基づいて再解析した。本報では中性子の眼の身体的影響についてはその結果得られたRBE12を使用した。

## 統計的考察およびモデル

表1は、1978年から1980年の調査におけるT65DカーマおよびDS86眼の臓器線量推定値別の被検者分布、ならびに対応する線量群のDS86眼の臓器線量の平均ガンマおよび平均中性子の推定値を示している。T65D線量推定値が判明している指標被検者1,106人のうち174人(15.7%)のDS86線量推定値は不明であった。残りの指標被検者の、DS86眼の臓器線量推定値は低い臓器線量の方向に広く分散していた。しかし、広島でのT65D線量推定値の判明している対照者1,125人のうち65人(5.8%)は、 $< 0.01$  Gy群から0.01–0.09 Gy群に移動し、15人はDS86臓器線量推定値が不明であった。1978年に眼科検査標本の抽出後に、T65D線量推定方式における小数点以下の端数を、若干変更を加えて調整した。この結果、65人の対照者全員のT65D線量推定値は0.005–0.009 Gyとなり、DS86眼の臓器線量推定値は0.005 Gyから0.020 Gyとわずかに増加した。表1の被検者のDS86眼の臓器線量推定値の分布は、眼科的所見はグループデータでなくむしろ個人データによって解析すべきであることを示している。本調査の眼科的所見は以前、原爆被爆者に確認された放射線誘発による水晶体軸性混濁および水晶体後囊下変化に限定した。<sup>2,15</sup>

年齢に関連する変化についての解析から加算的、相乗的または相反的關係が妥当であるかどうかを決定するために、線量と年齢との相互作用について異なるモデルの適合度を比較した。このコホートは、追跡調査データではなく、1978年から1980年の横断調査データとして年齢に関連した比較を可能にする。眼科的变化のある個人の二値配列 ( $y$ : 1 または 0) はパラメータ  $P$  および  $n$  をもつ独立な二項分布に従うと仮定する。ただし、 $y$  は眼科的变化を有する人を 1、そうでない人を 0 とする。二項観察値  $y$  のパラメータ  $P$  はロジット変換により簡単に定義されるロジスティック回帰モデルに従うと仮定しよう。ロジスティックモデルは、市、性、年齢、年齢の二乗、線量、線量の二乗などから構成される共変量のモデル化によって異なる。オッズ比の推定値は、対照者の効果と被爆者の効果との関連の程度を調べる尺度として容易に求められる。<sup>18</sup> リスクパラメータの一連の推定値は GLIM プログラムを用いて容易に算出できる。<sup>19</sup>

## 結 果

表 1 は、1978 年から 1980 年までに検査を受けた眼科検査被検者 2,231 人について、T65D および DS86 眼の臓器線量推定値と眼の平均 DS86 臓器線量推定値との関係を市別に示している。対象者 189 人 (広島 88 人および長崎 101 人) の DS86 線量推定値は不明であり、水晶体軸性混濁の 17 人と水晶体後囊下変化の 33 人の眼の所見は記録されていなかった。年齢と関連した所見の解析は被検者 2,231 であったが、そのうち 2,025 人 (90.8%) が軸性混濁の解析に利用可能で、2,009 人 (90.0%) が後囊下変化の解析に利用できた。広島では、被検者 1,540 人中 1,436 人 (93.2%) が軸性混濁、1,423 人 (92.4%) が後囊下変化の解析に有効であった。長崎では、被検者 691 人中 589 人 (85.2%) が軸性混濁、586 人 (84.8%) が後囊下変化の解析に利用できた。軸性混濁および後囊下変化の発現率は付表 1 および図 1 に検査時年齢および DS86 眼の臓器線量別に示されている。表 2 および図 1 にある検査時年齢および DS86 眼の臓器線量推定値について発現率の傾向を比較すると、年齢および DS86 眼の臓器線量の増加のいずれとも高い有意な関係を認める。特に、線量に関連する水晶体軸性混濁の発現率は、検査時 70 歳以上群を除く他の年齢群のすべてに強い影響を認めるが、一方、後囊下変化の発現率は年齢群のすべてに線量の増加と共に増加する傾向を示している。

グレイ (中性子 RBE が 1 の場合) およびシーベルト (中性子 RBE が 12 の場合) 両単位の DS86 眼の臓器線量に基づく個人の二値データに対する各モデルの適合度について五つのモデルの最大尤度比統計量 (deviance) および自由度を付表 2 に示した。シーベルト線量データに適合した線量反応モデルの最大尤度比統計量は、グレイ線量に基づく最大尤度比統計量よりも適合度は良い。シーベルトデータによる最大尤度比統計量のモデル適合性に基づいた軸性混濁の最良の適合モデルはモデル 3 であり、後囊下変化の最良の適合モデルはモデル 4 であった。モデル 3 は、線量と年齢との相互作用を認める線形線量および線形年齢効果モデル

表 1. 1986 年線量推定方式 (DS86) による眼の臓器線量推定値に基づく眼科的被検者分布

DS86 眼の臓器線量 (Gy)								DS86 線量 不明
T65D (Gy)	合計	< 0.01	0.01－ 0.09	0.10－ 0.49	0.50－ 0.99	1.00－ 1.99	≥2.00	
両市合計								
対 照 ( <0.01)	1125	1045	65					15
指 標 ( ≥1.00)	1106			28	356	360	188	174
合 計	2231	1045	65	28	356	360	188	189
ガンマ (Gy)	—	0.00	0.01	0.41	0.76	1.36	2.97	—
中性子 (Gy)	—	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.10	—
広 島								
対 照	772	703	65					4
指 標	768			3	245	265	171	84
合 計	1540	703	65	3	245	265	171	88
ガンマ (Gy)	—	0.00	0.01	0.47	0.78	1.38	2.99	—
中性子 (Gy)	—	0.00	0.00	0.01	0.02	0.03	0.10	—
長 崎								
対 照	353	342						11
指 標	338			25	111	95	17	90
合 計	691	342		25	111	95	17	101
ガンマ (Gy)	—	0.00	—	0.40	0.74	1.32	2.79	—
中性子 (Gy)	—	0.00	—	0.00	0.00	0.01	0.02	—

注: T65D = 1965 年暫定線量推定値

であり、モデル 4 は、線量と年齢との相互作用を認めない線形-二次線量および線形年齢効果モデルである。

#### 線量反応関係および年齢関連効果

モデル 3 および 4 の軸性混濁および後囊下変化についての線量反応および年齢に関連したパターンならびに他のパラメータの推定値を表 2 に示した。表 2 から明らかなように、軸性混濁データに対するモデル 3 の最大尤度比統計量はモデル 4 のそれよりも比較的に小さい。一方、後囊下変化データに対するモデル 4 の最大尤度比統計量はモデル 3 のそれよりもかなり小さい。軸性混濁データの最良の適合モデルは、線形線量反応および年齢に関連した線形回帰係数の両方に有意な正の効果を確認するが、線量と年齢との相互作用については有意な負の効果を示す。このような負の相互作用は相反的效果、すなわち若年者は高齢者よりも水晶体の放射線感受性が高いことを示す。図 2 は、中性子の RBE 12 を仮定した場合の軸性混濁

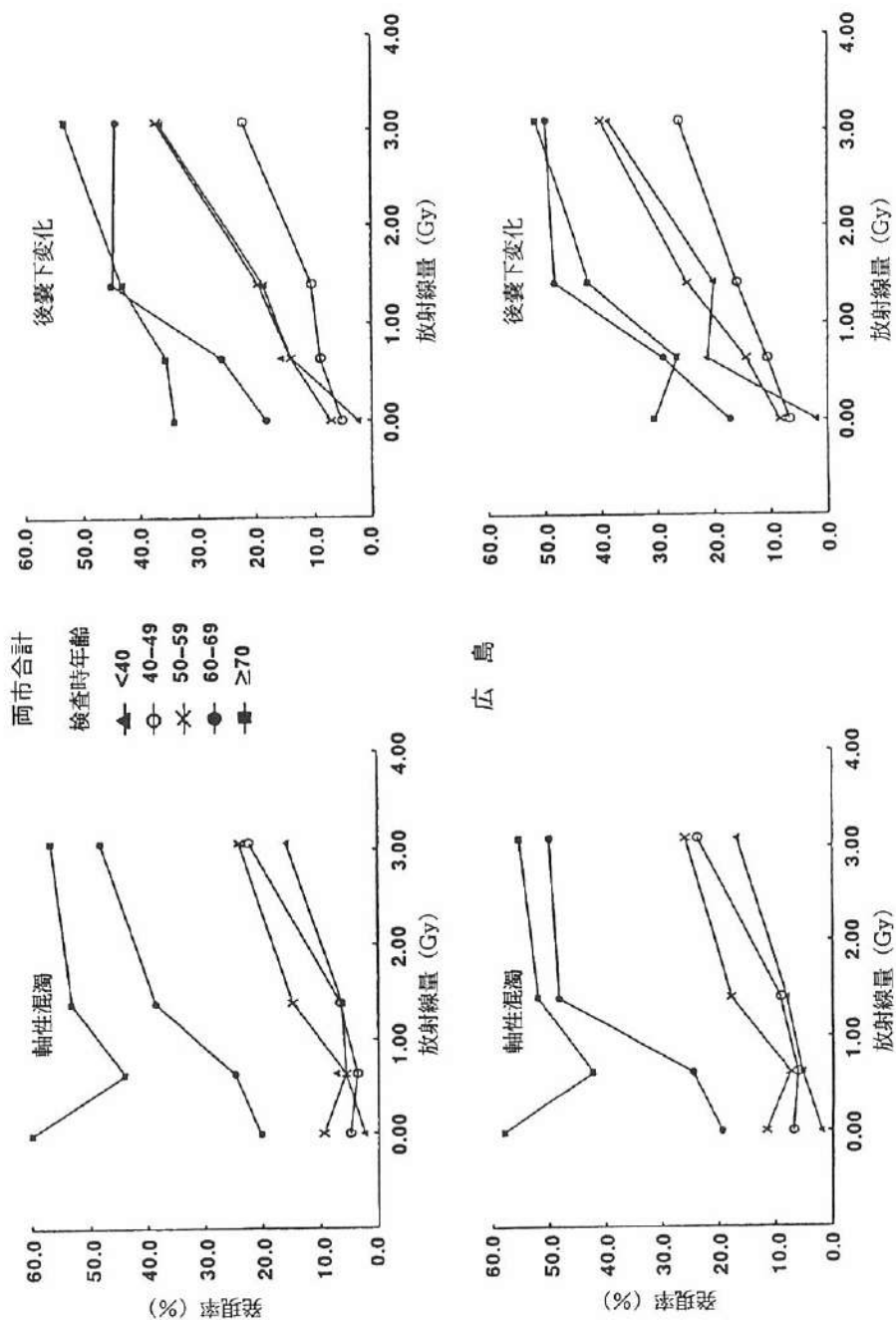


図1. 軸性混濁および後囊下変化の発現率, 検査時年齢および1986年線量推定方式眼の臓器線量別



表2. 中性子RBE12を仮定した場合の1986年線量推定方式による線量当量に基づいた軸性混濁および後囊下変化の増減

項目	モデル3		モデル4	
	推定値	標準誤差	推定値	標準誤差
軸性混濁				
定数	- 8.35	0.45	- 7.77	0.36
市 ( $10^{-1}$ )	2.90 <sup>Sug</sup>	1.57	2.93 <sup>Sug</sup>	1.56
性 ( $10^{-1}$ )	- 1.26	1.32	- 1.01	1.32
年齢 ( $10^{-2}$ )	10.94 <sup>**</sup>	0.69	9.95 <sup>**</sup>	0.58
線量 ( $10^{-1}$ Sv)	7.70 <sup>**</sup>	1.81	2.91 <sup>**</sup>	0.94
年齢×線量 ( $10^{-3}$ Sv)	- 9.00 <sup>**</sup>	3.06	—	—
線量の二乗 ( $10^{-5}$ Sv)	—	—	- 0.70	1.53
最大尤度比統計量(自由度)	1593.3 (2019)		1601.1 (2019)	
後囊下変化				
定数	- 5.44	0.39	- 5.36	0.34
市 ( $10^{-1}$ )	2.22	1.48	2.11	1.49
性 ( $10^{-1}$ )	0.43	1.25	0.61	1.25
年齢 ( $10^{-2}$ )	5.94 <sup>**</sup>	0.61	5.57 <sup>**</sup>	0.52
線量 ( $10^{-1}$ Sv)	5.38 <sup>**</sup>	1.73	6.20 <sup>**</sup>	0.89
年齢×線量 ( $10^{-3}$ Sv)	- 3.51	3.01	—	—
線量の二乗 ( $10^{-5}$ Sv)	—	—	- 4.97 <sup>**</sup>	1.44
最大尤度比統計量(自由度)	1738.2 (2003)		1727.0 (2003)	

<sup>Sug</sup> $p < .10$ ; <sup>\*\*</sup> $p < .01$

の相対リスクを検査時年齢およびDS86眼の臓器線量当量(シーベルト)別に示している。検査時年齢が40歳の相対リスクは、1 Svで1.5, 2 Svで2.3, 3 Svで3.4, 4 Svで5.2であったが、検査時80歳の相対リスクは、それぞれ1.0, 1.1, 1.2, 1.2であった。図2から明らかのように、検査時40歳, 50歳, 60歳および70歳の対数相対リスクの大きさは検査時80歳のリスクよりもそれぞれ8.2, 6.4, 4.6, 2.8倍大きい。

モデル4が示しているように、後囊下変化に最良の適合モデルは、線形-二次線量反応および線形年齢効果を示唆する。モデル4の二次線量反応は負の傾向があり高い有意性を認め、 $10^{-5}$  Svの負の推定値は5.0 Sv以内の相対リスク推定値にほとんど影響を与えなかった。加齢との関係は、放射線誘発後囊下変化については加算的であるようである。RBE 12を仮定した場合の後囊下変化の相対リスクとDS86眼の臓器線量当量別の95%信頼限界を図3に示した。相対リスクは、1 Svで1.7, 2 Svで3.0, 3 Svで5.1および5 Svで14.3というように対数線形的に増加する。

## 視力および調整力と検査時年齢の関係

正常な加齢プロセスとして、被爆者においても対照者においても、加齢に伴い水晶体混濁と水晶体後嚢下変化は増加し、視力と調整力は低下した。後嚢下変化および視力の屈折誤差との関係を市、年齢および線量別に調べた(図4)。0.6以下の矯正視力と検査時年齢との間には密接な相関関係がある。検査時年齢と矯正視力および屈折誤差との相関係数はそれぞれ0.502と0.156であり、加齢と視力低下との関係は強く、屈折誤差の増加は極めて弱い関係を認めた。図4は、放射線線量と視力ならびに屈折誤差との弱い関係を図示している。

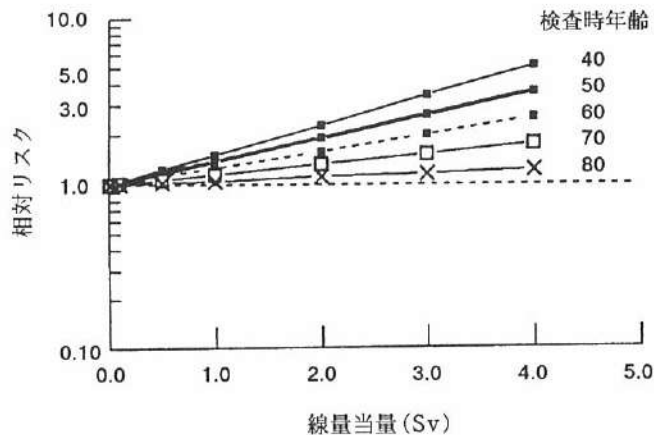


図2. 軸性混濁の相対リスク, 検査時年齢および相対的生物効果比12を仮定した場合の1986年線量推定(DS86)眼の臓器線量当量別。相対リスクは、表2のモデル3に基づいた年齢と線量との相互作用との線形線量反応関係から求めた。

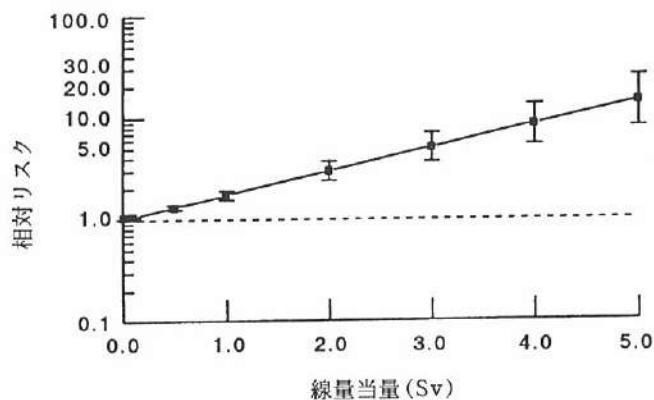


図3. 後嚢下変化の相対リスクおよび95%信頼限界, 相対的生物効果比12を仮定した場合の1986年線量推定(DS86)眼の臓器線量当量別。相対リスクは、表2のモデル4に基づいた線形-二次線量反応関係から求めた。

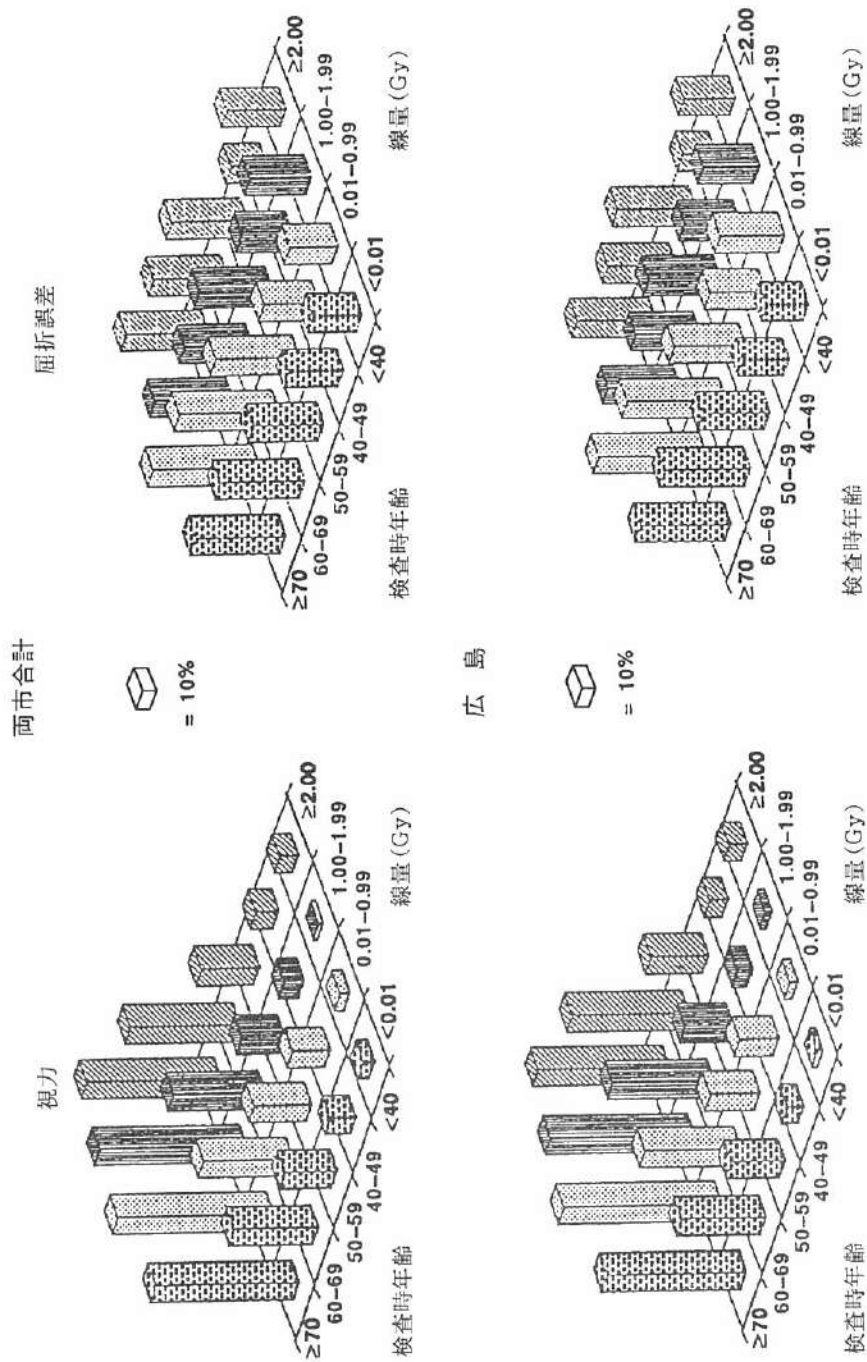


図 4. 矯正視力 0.6 以下で後衰下変化に関連した屈折誤差が屈折度 1.00 を超える対象者の割合、検査時年齢および 1986 年線量推定方式眼の臓器線量別。両パネルの白ブロックの高さは 10 % に相当する。

## 考 察

放射線白内障は原爆被爆者に明確に認められた最初の後影響である。1949年に最初に Cogan らが原爆被爆者の放射線関連白内障を報告して以来、<sup>20,21</sup> 多数の臨床学的、組織病理学および統計的眼科的所見を報告している。<sup>1,2,20-23</sup> 他の調査と同様にこれらの調査も、初期の放射線誘発白内障はきわめて特徴的な病変であり、普通、中心性の後囊下混濁と定義され、細隙灯生体顕微鏡または検眼鏡で容易に確認することができることを明らかにしている。高線量被爆者において最もよく認められた病変は、後囊下水晶体斑または多色性光彩であった。この集団では離散性放射線白内障はほとんど認められなかった。Miller ら<sup>1,2</sup> は、総括的な眼科的調査において、高線量被爆者ほど水晶体後囊下病変の発現が増加していることを確認し、これらの放射線関連病変は約10年間ほとんど進展しなかったことを指摘している。更に、Miller ら<sup>2</sup> は、放射線白内障の最も顕著な特徴は、初めに軸性混濁が現れ、検眼鏡検査では通常、後極部に斑点として認められることを報告した。その斑点が拡大するにつれて、その周囲に小さな顆粒および空胞が現れる。中心部の混濁は拡大し、その中心が比較的清楚になって直径3-4 mm のドーナツ形様相を呈する。

ヒトの水晶体放射線障害は普通、数か月から数年の潜伏期後に発現する。放射線関連変化は晩年に初めて現れることもある。X線またはガンマ線治療から水晶体混濁の発生までの潜伏期は6か月から35年まで多様であるが、平均は約2-3年である。<sup>24</sup> あいにく、眼科的観察が系統的、長期的ではなく不規則に実施されたために、原爆被爆者の放射線誘発水晶体混濁の潜伏期は未確定である。

本調査には、若年者の水晶体は特に放射線誘発加齢促進の影響を受けやすいが、2.0 Gy 以下の線量で軸性混濁の過剰リスクが存在するかという、二つの興味深い主要な問題がある。1983年、調枝ら<sup>15</sup> は、2.0 Gy 以上に被爆した原爆時15歳未満(検査時50歳未満)の広島被爆者の場合に、水晶体変化に及ぼす放射線誘発加齢の影響は増大することを示唆した。本調査において、検査時50歳未満群と検査時70歳以上群との放射線関連リスクの差は、軸性混濁の発現率によると2.0 Gy 以上群のほうが有意に高く、1.34倍( $P=.02$ )であった。この傾向は、両市合計の若年者群に認められた水晶体の放射線感受性の傾向と類似していた。しかし、広島のリスクの差は1.28倍高い( $P=.04$ )に過ぎない。検査時50-59歳群のリスク差1.24と検査時60-69歳群のリスク差1.27は単に示唆的であった( $P=.07$ )。しかし、後囊下変化の発現率についての若年者群と高齢者群との線量反応推定値の1.21倍の差は、検査時50歳未満の人においてのみ示唆的であった( $P=.09$ )が、二つの高齢者群間では統計的に有意な過剰リスクは認められなかった。調枝ら<sup>15</sup> の調査結果は、T65Dカーマ推定値に基づく二群間の比較で認められた周辺リスクから導かれたものであった。本調査においては、起こり得るリスクをより検定力の強い統計的評価によって、より正確な個人のDS86

眼の臓器線量推定値を用いた。すなわち、T65D線量からDS86線量に改訂されたとき、高線量群では線量が低くなり、対照群の幾人かは低い線量値となったためである。

1990年、大竹およびSchull<sup>4</sup>は、過去の眼科的調査に基づき、かつガンマ線量と中性子線量の間に相互作用がないと仮定して、中性子のRBE12.2を提案した。この値は、ガンマ線の閾値0.73 Gyは中性子の閾値0.06 Gyと同じ「安全」領域であること、および合わせた両効果から推定した最小線量は1.46 Sv (146 rem)になるという観察結果から求めた。大竹およびSchullのデータは、水晶体混濁の閾値の存在するシグモイド形線量反応関係であることを明確に示している。国際放射線防護委員会(ICRP)<sup>25</sup>は、原爆被爆者に認められた少数の成熟白内障の症例に基づいて、線エネルギー付与(LET)の高い放射線には高度のシグモイド形線量反応が存在することを示唆した。ICRPは、低LETガンマ放射線に単一急性被曝後の白内障の閾値線量は約2 Gyであることも報告している。PrestonおよびPierce<sup>12</sup>による放影研の癌データ解析およびBEIR V報告<sup>26</sup>は、RBE10または20を仮定した場合のDS86臓器線量当量に基づいている。したがって、放影研の癌データから中性子RBEの正確な推定値を求めることは不可能である。癌死亡率の線形過剰リスクの不偏推定値は、このような誤差を容認しない場合の推定値よりも約5-15%大きい。<sup>27</sup> 大竹およびSchull<sup>4</sup>によるガンマおよび中性子閾値の推定値がDS86から求めた不偏推定値よりも5-15%小さいとすれば、閾値は1.54-1.68 Sv値となる。本報での1978-80年データに基づいた閾値は成人健康調査の原爆被爆者のT65D推定値に基づいた二つの線量群(0 Gy群と1.0 Gy以上群)の限られた標本抽出であるために評価しなかった。0.01-0.50 GyのDS86線量推定値の被検者分布は更に限定されたものであった。かかる状況が一定の中性子RBE12を仮定した。更に、最大RBE 25(ガンマ閾値/中性子閾値の比: 1.53/0.06)を仮定して求めたモデル3の結果は、検査時年齢  $10.81 \times 10^{-2} (P < .01)$ , DS86線量当量  $5.37 \times 10^{-1} \text{ Sv} (P < .01)$ , 年齢と線量との相互作用  $-6.07 \times 10^{-3} (P < .01)$ であり、いずれも同じ最大尤度比統計量1593.3, 自由度(df) = 2019であった。

RBE 12を仮定したDS86線量当量について、年齢と線量との相互作用に基づき制限された眼のデータから導かれた最良の適合モデルのパラメータの推定値は、閾値(最大尤度比統計量 = 1591.6; df = 2019) 0.50 Sv, 検査時年齢  $10.63 \times 10^{-2} (P < .01)$ , DS86線量当量  $7.44 \times 10^{-1} \text{ Sv} (P < .01)$ , 年齢と線量との相互作用  $-7.94 \times 10^{-3} (P < .01)$ であった。RBE 25を仮定した同様のデータでは、閾値(最大尤度比統計量 = 1591.9; df = 2019) 0.58 Sv, 検査時年齢  $10.57 \times 10^{-2}$ , DS86線量当量  $5.23 \times 10^{-1} \text{ Sv}$ , 年齢と線量との相互作用  $-5.45 \times 10^{-3} \text{ Sv} (P < .05)$ であった。眼に関するこれらの制限されたデータでは、高LET白内障発生は閾値の存在する非確率的関係を示唆している。RBE 12を仮定し、閾値0.50 Svとした場合の軸性混濁データの適合度は最大尤度比統計量を1.7程度低下させる。しかし、低線量



被爆者(T65Dカーマで0.01–0.99 Gy)を考慮しない制限されたデータによるこのような閾値の推定値は、低すぎて集団の真の目標を推論できない。したがって、高LET寄与の閾値を1.50 Svと仮定した。<sup>4</sup> この閾値を用いた場合、モデル3の軸性混濁データへの適合度(最大尤度比統計量=1613.6)とモデル4の後囊下変化データへの適合度(最大尤度比統計量=1774.0)は、両モデルとも閾値0 Gyを用いた適合よりも劣る。しかし、閾値2.0 Svを用いた適合度は閾値1.50 Svを用いたモデル3(最大尤度比統計量=1622.6)またはモデル4(最大尤度比統計量=1794.9)のいずれの適合度よりも劣る。図5は、検査時年齢別、およびRBE12を仮定し、「安全領域」としての閾値を1.50 Svとした場合のDS86眼の臓器線量当量別に軸性混濁相対リスクを示している。検査時年齢40歳の軸性混濁相対リスクは、閾値0の場合、2 Svで2.3、3 Svで3.4、4 Svで5.1、5 Svで7.8から、閾値1.5 Svの場合、それぞれ1.2、1.7、2.5、3.6に減少した。検査時40歳、50歳、60歳、および70歳の対数相対リスクは、検査時80歳と比較すると、閾値0の場合の8.2、6.4、4.6、2.8から、閾値1.5 Svの場合、それぞれ、3.0、2.5、2.0、1.5に減少した。検査時40歳の軸性混濁相対リスクは閾値0の場合、2 Svで2.3、3 Svで3.4、4 Svで5.2、5 Svで7.8から、閾値1.5 Svの場合それぞれ1.2、1.7、2.5、3.6に減少した。図6は、1.5 Sv以下の「安全領域」の存在とRBE12を仮定した場合の後囊下変化の相対リスクをDS86眼の臓器線量当量別に示している。対数相対リスクの大きさは同じように閾値0の場合の2 Svで3.2、3 Svで5.1、4 Svで8.6、5 Svで14.3から、閾値1.5 Svの場合のそれぞれ1.4、2.8、5.3、10.2に減少した。1983年の眼科的調査では、確認された混濁は放射線による水晶体混濁なのか老人性水晶体混濁なのかを特定できない。更に、当時の医療記録から放射線に関連した白内障なのか年齢に関連した白内障なのかを決定することは困難である。統計学的評価において、閾値1.5 Svを仮定したモデルは、閾値0を仮定したモデルと比べて適合性が悪い。この不一致は、低線量群に老人性混濁を有する人が多数含まれているためかもしれない。

放射線に関連する加齢促進または非特異的寿命短縮を示唆する結果は、ヒトの集団による観察ではなく動物実験から得たものである。<sup>28</sup> 動物実験に基づく仮説はヒトにおける過剰放射線が線量依存性非特異的寿命短縮を誘発するかもしれないということを提唱した。<sup>6,25,29</sup> しかし、Walburg<sup>7</sup>は、加齢は極めて定義しにくいことを強調し、恐らく集団全員が生殖的に成熟した後に機能容量が漸進的に低下し、その結果、疾病確率および死亡確率が増加するという説明も的を得ていると言っている。1978年から1980年の調査データを用いて、放射線誘発の軸性混濁または後囊下変化に年齢と線量との相互作用が認められるかどうかを検討した。年齢と線量との相互作用を含むロジスティック回帰モデルとその相互作用を含まないロジスティック回帰モデルを軸性混濁および後囊下変化の二値データにそれぞれ適用した結果、明確な放射線誘発効果を認めた。軸性混濁の発現率について電離放射線被曝と年齢との最良モデルは、放射線量と年齢との間には有意な負の相互作用、すなわち、相反効果

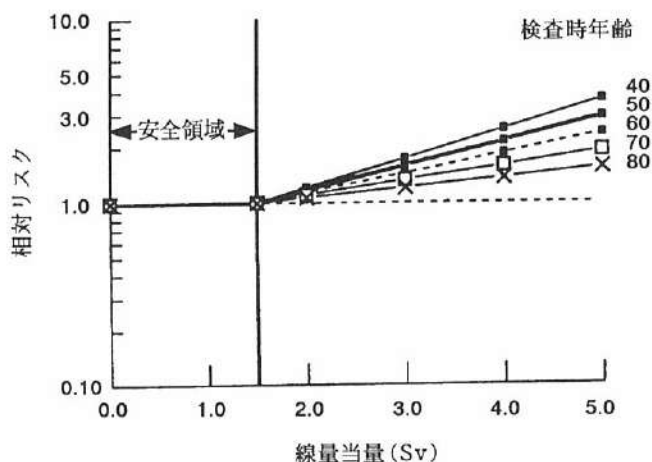


図5. 軸性混濁の相対リスク，検査時年齢および相対的生物効果比12を仮定し，閾値1.5 Svとした場合の1986年線量推定(DS86)眼の臓器線量当量別。相対リスクは，負の相互作用(年齢×線量)との線形線量反応関係から求めた。

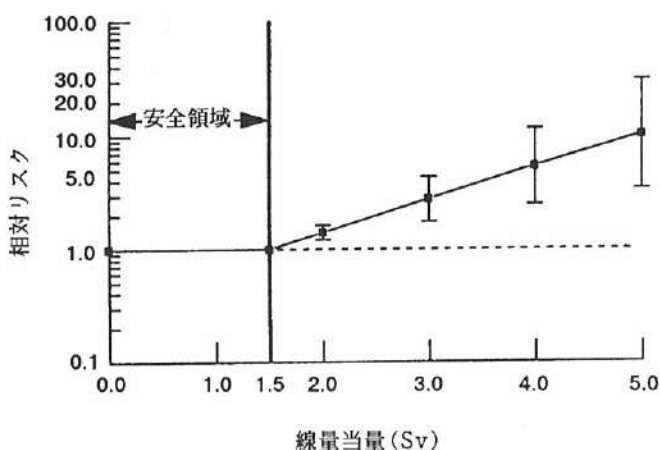


図6. 後嚢下変化の相対リスクおよび95%信頼限界，相対的生物効果比12を仮定し，閾値1.5 Svとした場合の1986年線量推定(DS86)眼の臓器線量当量別。相対リスクは，表2のモデル4に基づいた線形-二次線量反応関係から求めた。

のある線形線量反応関係を示唆した。このような相反性は，若年者の水晶体は高齢者の水晶体よりも放射線感受性が高いことを示唆している。しかし，後嚢下変化と線量との関係は線形-二次的であり，後嚢下変化と年齢との関係は線形的であった。DS86眼の臓器線量を用いて個人連続データに適用したロジスティックモデルは，周辺または離散データに適用するモデルよりも検出力が高い。しかし，以前の解析も今回の解析も，軸性混濁の発現については(高齢者に比べ)若年者の方が放射線感受性が高いことを示唆する。

1975年に、MerriamおよびSzechter<sup>30</sup>は、ラットを用いて年齢が水晶体の放射線白内障の発現に及ぼす影響を調査した。彼らは、三つの興味深い観察、すなわち(1)線量2-3 Gyの場合は、初期の水晶体変化は若年者よりも成人のほうが発現は早く、進行も速かった、(2)線量3-9 Gyの場合は、若年者の方が水晶体混濁の発現も早く、進行も速かったが、成人の方は重度の混濁の発現が早い、および(3)線量が約9 Gyの場合では、白内障の発現は若年者の方が早く、重度混濁への進行も速かった。しかし、MerriamおよびSzechterのデータは、若年者の水晶体は高齢者の水晶体よりも放射線感受性が高いという仮説を統計学的に実証できなかった。ヒトを対象とした二つの調査は、3週間から3か月にわたり、眼に5.50-9.90 GyのX線またはガンマ線を分割照射された患者群の約70%に水晶体混濁を発現し、約30%は視覚障害にまで進行したことを明らかにした。<sup>5,31</sup> 今回の調査は、軸性混濁の発現については若年者の水晶体は高齢者の水晶体よりも放射線感受性が高いという所見を統計学的に支持した。

検査時40歳未満、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70歳以上の年齢群別の軸性混濁の発現率は、それぞれ5.3%(9/171)、6.5%(31/479)、10.9%(73/668)、27.3%(99/362)、55.4%(191/345)である。軸性混濁403症例のうち191例(47.4%)は検査時70歳を超えていた。図1にプロットしているように、放射線線量がこの年齢群に及ぼす影響が小さいかどうかを調べるためにいくつかのデータセットを解析した。被曝線量が1.0 Gy以下でかつ検査時年齢が70歳以上の人を除いた、閾値0(RBE 12を仮定した場合、最大尤度比統計量=402.7, df=447, およびRBE 25を仮定した場合、最大尤度比統計量=402.4)、または閾値1.5 Sv(RBE 12の場合、最大尤度比統計量=406.9およびRBE 25を仮定した場合、最大尤度比統計量=404.1)を用いた場合の解析結果から、年齢効果は有意に高いが、尤度推定値には有意差はなく、その線量反応はすべて正であり、年齢と線量との相互作用はすべて負であった。この年齢群のデータを閾値0(RBE 12の場合、最大尤度比統計量=399.1, df=447)のモデル4に適合すると、年齢および線量の推定値すべてについて高い有意差を認めたが、線量を二乗した場合には負の効果が示唆的に認められた。また、閾値1.5 Sv(RBE 25の場合、最大尤度比統計量=400.4)を仮定した場合、年齢については高い有意差を認め、線量についてはわずかな有意差を観察し、線量の二乗の負の効果については有意差はないという結果である。閾値1.5 Svを用いたこれらの解析もほとんど同じ結果である(RBE 12の場合、最大尤度比統計量=407.4およびRBE 25の場合、最大尤度比統計量=404.4)。更に、検査時年齢が70歳以上の人を除く、閾値0(RBE 12の場合、df=1674の最大尤度比統計量=1112.7, およびRBE 25の場合、最大尤度比統計量=1112.3)または閾値1.5 Sv(RBE 12で最大尤度比統計量=1137.9およびRBE 25で最大尤度比統計量=1128.0)を用いたモデル3の解析の尤度推定値は、年齢効果は高く有意であるが、尤度推定値に有意な差はなく、線量反応はすべて正であり、年齢と線量との相互作用はすべて負であった。検査時70歳以下

の人から求めたモデル4の最大尤度比統計量はすべてモデル3の最大尤度比統計量よりも適合性が良く、年齢のみならず線量についても高い有意な影響を認めた。しかし、線量を二乗した推定値はすべて、RBE 12を仮定した閾値0 Svまたは1.5 Svいずれの場合も負であるが、RBE 25とした場合は示唆的であった。モデルの適合度と推定パラメータの有意性はデータおよびモデル化に左右される。これらの結果は、検査時70歳以上の人を含めるか除外するかによって大きく影響される。この年齢カテゴリーの発現率はすべての高線量群よりも高い。放射線被曝の障害は加齢の強い影響による障害より弱いかもしれない。水晶体軸性混濁を有する総数403例の約50%を占める検査時70歳以上のグループを除外した解析は、放射線生物学的議論の余地があることは明らかであろう。軸性混濁の発現率は70歳以上の年齢群では55%以上である。いずれにしても、全標本の個人データに基づく解析はグループデータ解析よりも検出力は高い。この限定されたデータは真のRBEや閾値の情報が欠けているためであるかもしれないこと、また、他の多くの不確定要素が存在するためであるかもしれないことを強調する。これらのリスク推定値データは不確定要素が内在していることに疑いはない。問題のひとつは、1978-80年の調査で水晶体混濁を有する「低」線量被曝者と「高」線量被曝者が少数であることであり、他の問題は、被曝時の個人の位置、姿勢、方向および遮蔽に関する情報が不十分であるための誤差があるという点である。また水晶体混濁の発現は感受性への個人差および水晶体への閃光放射線の角度分布により左右される可能性があるため、このような被曝情報は重要となるものである。DS86眼の臓器線量推定値は原爆の炸裂点に対する12の平均角度に基づいて求められているが、原爆被曝者の水晶体混濁がこのDS86閃光角度分布と完全に一致しているわけではない。個々人に放射線被曝推定値の非系統的確率誤差があるために、線量反応解析において放射線の影響が過小評価される。

## 参考文献

1. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Lens findings in atomic bomb survivors: A review of major ophthalmic surveys at the Atomic Bomb Casualty Commission (1949–1962). *Arch Ophthalmol* 78: 697–704, 1967 (ABCC TR 26-66)
2. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Lens findings in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1963–64. *Am J Epidemiol* 89:129–38, 1969 (ABCC TR 9-68)
3. Otake M, Schull WJ: The relation of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 92:574–95, 1982 (RERF TR 17-81)
4. Otake M, Schull WJ: Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res* 121:3–13, 1990 (RERF TR 4-89)
5. Merriam GR Jr, Szechter A, Focht EF: The effects of ionizing radiations on the eye. *Front Radiat Ther Oncol* 6:346–85, 1972
6. Upton AC: Ionizing radiation and the aging process. A review. *J Gerontol* 12:306–13, 1957
7. Walburg HE Jr: Radiation-induced life-shortening and premature aging. *Adv Radiat Biol* 5:145–79, 1975
8. Anderson RE, Yamamoto T, Ishida K, Threshold T: Aging in Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: Accumulation of cardiac lipofuscin. *J Am Geriatr Soc* 19:193–8, 1971 (ABCC TR 4-70)
9. Wollmann RL, Mitsuyama Y, Webber LS: A morphologic study of central nervous system aging, Hiroshima, 1961–72. ABCC TR 22-75
10. Ishimaru T, Otake M, Ichimaru M, Mikami M: Dose-response relationship of leukemia incidence among atomic bomb survivors and their controls by absorbed marrow dose and two types of leukemia, Hiroshima and Nagasaki, October 1950–December 1978. RERF TR 14-77
11. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, Kawamoto S, Keehn RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958–71. *Ann Intern Med* 80: 600–4, 1974 (ABCC TR 5-73)
12. Preston DL, Pierce DA: The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates on the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 114:437–66, 1988 (RERF TR 9-87)
13. Shimizu Y, Kato K, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA: Life Span Study Report 2. Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
14. Kishikawa M, Otake M, Kobuke T, Iseki M, Kondo H, Tokunaga M, Fujii H, Nishimori I: Senile changes of the brain in Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors. RERF RP 8-89
15. Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch SC, Otake M: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 96:560–79, 1983
16. 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



17. Thiessen JW: Interoffice memorandum: Revision of DS86 working file, RERF Dosimetry Task Force to professional staff. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 3 July 1989
18. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1: The Analysis of Case-control Studies* (Sci Pub No. 32). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1980
19. Payne CD (ed): *The GLIM System Release 3.77 Manual—Edition 2*. Oxford, UK, Numerical Algorithms Group, 1987
20. Cogan DG, Martin SF, Kimura SJ: Atomic bomb cataracts. *Science* 110:654–5, 1949
21. Cogan DG, Martin SF, Kimura SJ, Ikui H: Ophthalmological survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. *Trans Am Ophthalmol Soc* 48:62–87, 1950 (ABCC TR 28-59)
22. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB: Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *Arc Ophthalmol* 47:55–70, 1952
23. Dodo T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. H. Cataract. *J Radiat Res* 16 (Suppl):132–7, 1975
24. Merriam GR Jr, Foelt EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 77:759–85, 1957
25. International Commission on Radiological Protection: *Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose. Appendix I. Radiation Cataract in Man* (Pub No. 14). Oxford, UK, ICRP, 1969
26. National Research Council: *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation* (BEIR V). Washington, DC, National Academy Press, 1990
27. Pierce DA, Stram DO, Vaeth MV: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
28. National Research Council: *Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation* (BEIR III). Washington, DC, National Academy Press, 1980
29. Covelli V, Majo VD, Bassani B, Rebessi M, Coppola M, Silini G: Influence of age on life shortening and tumor induction after X-ray and neutron irradiation. *Radiat Res* 100:348–64, 1984
30. Merriam GR Jr, Szechter A: The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat Res* 62:488–97, 1975
31. Langham WH (ed): *Radiobiological Factors in Manned Space Flight*. Washington, DC, National Academy of Sciences–National Research Council, pp 134–47, 1967

## 付 録

付表1. 両市を合計した軸性混濁および後囊下変化の発現率, 原爆時年齢および1986年線量推定(DS86)眼の臓器線量推定値別

原爆時 年齢	DS86眼の臓器線量 (Gy)														
	合計			<0.01			0.01-0.99			1.00-1.99			≥2.00		
	被検者	発現者	%	被検者	発現者	%	被検者	発現者	%	被検者	発現者	%	被検者	発現者	%
軸性混濁															
<40	171	9	5.3	84	2	2.4	36	2	5.6	32	2	6.3	19	3	15.8
	(116)	7	6.0)	(54	1	1.9)	(19	1	5.3)	(25	2	8.0)	(18	3	16.7)
40-49	479	31	6.5	247	12	4.9	111	4	3.6	76	5	6.6	45	10	22.2
	(297	27	9.1)	(149	10	6.8)	(66	4	6.1)	(44	4	9.1)	(38	9	23.7)
50-59	668	73	10.9	350	33	9.4	142	8	5.6	109	16	14.7	67	16	23.9
	(466	63	13.5)	(227	26	11.5)	(98	7	7.4)	(79	14	17.7)	(62	16	25.8)
60-69	362	99	27.3	172	35	20.3	85	21	24.7	78	30	38.5	27	13	48.2
	(277	82	29.6)	(124	24	19.4)	(69	17	24.6)	(60	29	48.3)	(24	12	50.0)
≥70	345	191	55.4	187	112	59.9	66	29	43.9	62	33	53.2	30	17	56.6
	(280	150	53.6)	(145	84	57.9)	(52	22	42.3)	(54	28	51.9)	(29	16	55.2)
合計	2025	403	19.9	1040	194	18.7	440	64	14.5	357	86	24.1	188	59	31.4
	(1436	329	22.9)	(699	145	20.7)	(304	51	16.8)	(262	77	29.4)	(171	56	32.7)
後囊下変化															
<40	171	20	11.7	84	2	2.4	36	5	13.9	32	6	18.8	19	7	36.8
	(116	17	14.7)	(54	1	1.9)	(19	4	21.1)	(25	5	20.0)	(18	7	38.9)
40-49	479	41	8.9	247	13	5.3	111	10	9.0	76	8	10.5	45	10	22.2
	(297	34	11.4)	(149	10	6.7)	(66	7	10.6)	(44	7	15.9)	(38	10	26.3)
50-59	665	91	13.7	349	25	7.2	142	20	14.1	107	12	19.6	67	25	37.3
	(464	77	16.6)	(227	19	8.4)	(98	14	14.3)	(77	19	24.7)	(62	25	40.3)
60-69	360	100	27.8	170	31	18.2	85	22	25.9	78	35	44.9	27	12	44.4
	(275	82	29.8)	(122	21	17.2)	(69	20	29.0)	(60	29	48.3)	(24	12	50.0)
≥70	334	126	37.7	182	62	34.1	62	22	35.5	60	26	43.3	30	16	53.3
	(271	93	34.3)	(141	43	30.5)	(49	13	26.5)	(52	22	42.3)	(52	22	42.3)
合計	2009	378	18.8	1032	133	12.9	436	79	18.1	353	96	27.2	188	70	37.2
	(1423	303	21.3)	(693	94	13.6)	(301	58	19.3)	(258	82	31.8)	(171	69	40.4)

注: 括弧内の値は広島の対象者数と有病率である。<0.01 Gyから≥2.00 Gyまでの各線量群に対応するDS86臓器線量平均推定値は, それぞれ0.00 Gy, 0.64 Gy, 1.39 Gy, 3.07 Gyである。

付表 2. グレイおよびシーベルトで示すDS86眼の臓器線量に基づいた軸性混濁および後囊下変化についてのモデル1-4の最大尤度比統計量および自由度(df)

項目	df	最大尤度比統計量 グレイに基づく最適合	最大尤度比統計量 シーベルトに基づく最適合 (RBE = 12)
モデル1: $\text{Logit}(P) = \beta_0(\text{constant}) + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s$			
軸性混濁	2022	1990.8	1990.8
後囊下変化	2006	1921.8	1921.8
モデル2: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_d Z_d$			
軸性混濁	2020	1604.1	1601.3
後囊下変化	2004	1739.7	1739.6
モデル3: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_d Z_d + \beta_{ad} Z_{ad}$			
軸性混濁	2019	1594.8	1593.3
後囊下変化	2003	1738.0	1739.2
モデル4: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_d Z_d + \beta_{d2} Z_d^2$			
軸性混濁	2019	1604.0	1601.1
後囊下変化	2003	1729.3	1727.0
モデル5: $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_c Z_c + \beta_s Z_s + \beta_a Z_a + \beta_{a2} Z_a^2 + \beta_d Z_d + \beta_{d2} Z_d^2$			
軸性混濁	2018	1600.6	1597.9
後囊下変化	2002	1729.3	1726.9

注:  $Z_c$ ,  $Z_s$ ,  $Z_a$ ,  $Z_a^2$ ,  $Z_d$ ,  $Z_d^2$ ,  $Z_{ad}$  は, 都市, 性, 年齢, 年齢の二乗, 線量, 線量の二乗および年齢と線量との相互作用から成る共変量を表す。RBE = 相対的生物効果比。