
Technical Report Series

Radiation Cataracts among Hiroshima Atomic-bomb Survivors, 1949–64

William J Schull, Masanori Otake, Sachiyo Funamoto



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.

広島原爆被爆者の放射線白内障, 1949–64 年^s

Radiation Cataracts among Hiroshima Atomic-bomb Survivors, 1949–64

William J Schull^a 大竹正徳^b 船本幸代^b

要 約

この報告書は, DS86 線量推定値が得られている広島原爆被爆者の 2,249 例中, 1949 年から 1964 年の間に認められた白内障(水晶体後囊下混濁)発現と電離放射線被曝の定量的関係を再検討したものである。二つの閾値が存在する場合と存在しない場合の幾つかの異なる線量反応関係のうち, 二項オッズ回帰モデルに基づいた最良のモデルは 2 種類の放射線に対して異なる閾値を仮定した線形-二次線量反応関係である。このモデルに基づいた中性子線およびガンマ線の回帰係数 199 Gy (90 %信頼区間: 28 と 473 Gy) および 5.14 Gy (95 %信頼区間: 1.38 と 14.77 Gy) は, 過去の報告よりも中性子線量に対しては示唆的に高く, ガンマ線量に対しては有意に高かった。更に二つの推定閾値はゼロから有意に異なっていた。これらの推定閾値は, 中性子線に対しては 0.06 Gy で, 95 %下限と上限推定値はそれぞれ 0.03 と 0.10 Gy であり, ガンマ線に対しては 1.08 Gy で, 95 %下限と上限推定値は, それぞれ 0.51 と 1.45 Gy であった。中性子 RBE を 18 と仮定した DS86 眼の臓器線量当量を用いた場合の放射線誘発白内障における安全領域の閾値は, 1.75 Sv で, その 95 %下限と上限推定値は 1.31 と 2.21 Sv と推定される。RBE 値は二つの閾値, すなわちガンマ線に対する 1.08 Gy と中性子線に対する 0.06 Gy の比によって求められる。

^s 本業績報告書は研究計画書 RP 16-78 に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。承認 1992 年 6 月 23 日。印刷 1994 年 6 月

放影研 ^a 前常務理事および ^b 統計部

Radiation Cataracts among Hiroshima Atomic-bomb Survivors, 1949–64[§]

William J Schull,^a Masanori Otake,^b Sachiyo Funamoto^b

Summary

This report reexamines the quantitative relationship of exposure to ionizing radiation to the occurrence of cataracts (posterior lenticular opacities) seen in the years 1949–64 among 2249 Hiroshima atomic-bomb survivors with known Dosimetry System 1986 (DS86) doses. Among several dose-response relationships with or without two thresholds, the best fit based on binomial odds-regression models is achieved with a linear-linear dose-response relationship that assumes different thresholds for the two types of radiation. The neutron and gamma-ray regression coefficients, 199 Gy (90% CI: 28–473 Gy) and 5.14 Gy (95% CI: 1.38–14.77 Gy), based on this model, are suggestively higher for the neutron dose, and significantly higher for the gamma-ray dose than previously reported. The estimates of the two thresholds also differ significantly from zero: 0.06 Gy with 95% lower and upper bounds of 0.03 and 0.10 Gy for the neutron dose and 1.08 Gy with 95% bounds of 0.51 and 1.45 Gy for the gamma-ray dose. The safety zone for radiation-induced cataracts is estimated to be a 1.75-Sv threshold with 95% lower and upper bounds of 1.31 and 2.21 Sv using DS86 eye-organ-dose equivalents, assuming a neutron relative biological effectiveness of 18, derived from the ratio of the two thresholds, that is, 1.08 Gy for gamma rays and 0.06 Gy for the neutrons.

Introduction

Radiation cataract was the first late effect recognized among individuals exposed to atomic-bomb (A-bomb) radiation in Hiroshima and Nagasaki. Since the initial descriptions in 1949 by Hirose and Fujino in Nagasaki¹ and Ikui in Hiroshima, a number of ophthalmic surveys have been conducted under the sponsorship of the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) and its successor, the Radiation Effects Research Foundation (RERF).^{2–12} The custom in each successive survey was, however, to restrict the description of the ophthalmic findings to those seen by the investigators conducting the survey, and no attempt was made to cumulate the observations over several surveys. A composite view

[§]This technical report is based on Research Protocol 16-78. The full Japanese text of this report will be available separately. Approved 23 June 1992; printed June 1994.

^aFormer permanent director, RERF; ^bDepartment of Statistics, RERF

is difficult to obtain, however, because these surveys, particularly those conducted before the selection of the Adult Health Study (AHS) sample in 1958, have often been based on different groups of survivors because the sample-selection processes differed or because individuals seen at one survey were not available for subsequent surveys.

The purpose of the present report is to determine whether an accumulation of the data on radiation cataracts over the years 1949–64 will clarify the relationship of radiation exposure to the occurrence of cataracts and, more specifically, to provide better estimates of the threshold neutron and gamma-ray doses. Characterization of the dose-response relationship for radiation-induced cataracts among A-bomb survivors is a prerequisite to predicting and quantifying the effect of radiation exposure.

Materials and Methods

Miller et al⁸ reviewed the major ophthalmologic surveys conducted at ABCC before initiating their own investigation in 1963–64 using the individuals who constitute the AHS sample.¹³ Ostensibly they assembled all of the earlier data in a file known as the CD #132 (Hiroshima [OP-36] and Nagasaki [OP-46]). However, a search of this file revealed only one case in Nagasaki, which suggests an error in transcription because more than one case has been reported in this city. Unfortunately, we have been unable to find the original ophthalmologic data from Nagasaki, and our cumulation of cases applies, therefore, only to Hiroshima. In 1982 we reviewed all of the medical records in Hiroshima and Nagasaki on the 84 individuals whom Miller and his colleagues had diagnosed as having a cataract.¹⁴ Consequently, five cases in Hiroshima and two in Nagasaki were excluded because no slit-lamp confirmation was recorded or the slit lamp revealed a cortical (including anterior subcapsular) or a nuclear opacity but no posterior subcapsular defect. In 1990, after the new dose estimates became available,¹⁵ these data were reevaluated using the Dosimetry System 1986 (DS86) eye-organ-dose estimates in Hiroshima and Nagasaki.¹⁶ The present study uses the eye-organ doses based on Version 3 of DS86. These doses were computed in July 1989 and provide better estimates for distal survivors in the open at the time of the bombings (ATB) and for survivors shielded by terrain or in factories.

Of the 1392 individuals examined in Hiroshima in the 1963–64 study, 1334 have DS86 doses. This is an increase of nine subjects for whom DS86 doses are available compared with the number given in the previous study.¹⁶ Among 1174 persons examined at least once with a slit lamp in the Hiroshima AHS population in the period 1949–62 but not seen in the 1963–64 survey, 259 have no DS86 dose estimate. Of the 915 individuals with a dose estimate, 46 were reported to have had lenticular changes. All of the medical records on these cases have been reviewed, and 10 individuals (Master File # [REDACTED] and [REDACTED]) were biomicroscopically identified as having radiation cataracts. Detailed information on these 10 cases of cataract as well as those 48 cases seen by Miller and his colleagues is given in Table 1. (See also Figure 1.) Table 2 shows the cases of radiation cataracts seen at any time from 1949–64 by dose, based on the estimated DS86 eye-organ dose.

Table 1. List of 58 cases with radiation cataracts for 1949–64

Case No.	MF#	Sex	Age ATB	DS86 eye-organ dose (Gy)			Cause of death (ICD)	ICD version	Date of death
				Total	Neutron	Gamma			
1		F	24	2.484	0.088	2.396			
2		F	32	3.890	0.115	3.775	531.0	9	14 Mar 1981
3		F	22	1.743	0.044	1.699	585	9	5 Jan 1987
4		M	6	5.261	0.283	4.978	151.9	8	5 May 1970
5		M	7	5.140	0.447	4.693			
6		F	54	1.234	0.026	1.208	431.0	8	18 May 1974
7		M	18	2.762	0.092	2.700			
8		F	12	3.330	0.096	3.234			
9		M	13	4.359	0.145	4.214	431.9	8	27 Jun 1973
10		M	53	0.579	0.008	0.571	158	7	23 Jun 1967
11		F	30	0.504	0.007	0.497	151.9	9	18 May 1990
12		M	16	4.432	0.152	4.280	571.9	8	19 Feb 1972
13		F	35	1.602	0.033	1.569			
14		M	13	3.381	0.138	3.243			
15		M	11	1.639	0.041	1.598			
16		F	33	1.540	0.029	1.511			
17		M	12	1.787	0.038	1.749			
18		F	47	3.724	0.120	3.604	887	8	27 Jan 1970
19		F	26	2.736	0.104	2.632			
20		M	7	2.490	0.114	2.376			

Continued

Table 1. Continued

Case No.	MF#	Sex	Age ATB	DS86 eye-organ dose (Gy)			Cause of death (ICD)	ICD version	Date of death
				Total	Neutron	Gamma			
21		F	0	1.286	0.032	1.254			
22		M	54	4.141	0.147	3.994	794	7	7 Jul 1956
23		F	40	4.727	0.157	4.570	151.9	9	14 Jun 1989
24		F	17	2.783	0.078	2.705			
25		F	13	3.046	0.083	2.963			
26		F	52	2.659	0.078	2.581	412.9	8	27 May 1970
27		M	40	4.205	0.154	4.051	491.9	9	23 Mar 1985
28		F	46	2.347	0.075	2.272	197.8	8	12 May 1972
29		F	22	2.821	0.072	2.749			
30		F	42	0.388	0.004	0.384	935.0	9	26 Apr 1984
31		M	40	5.278	0.200	5.078	412.9	8	3 Dec 1974
32		M	43	4.782	0.174	4.608	151.9	8	16 Mar 1977
33		M	18	1.704	0.045	1.659	155.9	9	17 Apr 1990
34		M	1	0.919	0.017	0.902			
35		F	43	0	0	0	344	8	11 Jul 1977
36		M	46	3.963	0.123	3.840	402	8	19 Nov 1974
37		M	51	5.450	0.220	5.230	436.0	8	1 May 1970
38		M	18	2.346	0.102	2.244			
39		M	18	2.259	0.065	2.194			
40		F	15	4.992	0.191	4.801	174	8	22 Aug 1969

Table 1. Continued

Case No.	MF#	Sex	Age ATB	DS86 eye-organ dose (Gy)			Cause of death (ICD)	ICD version	Date of death
				Total	Neutron	Gamma			
41		M	4	2.760	0.073	2.687			
42		M	49	4.173	0.126	4.047	151.9	8	5 Nov 1971
43		F	47	4.256	0.120	4.136	332	7	21 Feb 1965
44		F	17	3.468	0.107	3.361			
45		M	52	0.821	0.022	0.799	151	7	26 Dec 1967
46		F	29	2.710	0.069	2.641			
47		M	14	1.924	0.065	1.859			
48		F	12	2.773	0.072	2.701			
49		M	18	2.654	0.087	2.567	153.3	8	15 Jul 1978
50		F	7	6.201	0.305	5.896	410	9	8 Jul 1983
51		M	38	4.215	0.124	4.091	410.9	8	5 Dec 1973
52		F	18	2.118	0.051	2.067	162.1	8	21 Aug 1978
53		F	46	NIC	NIC	NIC	250	8	30 Apr 1969
54		F	1	5.859	0.269	5.590			
55		F	44	0.656	0.017	0.639	436.9	8	5 Feb 1970
56		F	34	0.513	0.008	0.505			
57		F	19	4.864	0.173	4.691			
58		F	38	NIC	NIC	NIC			

Note: MF# = master file number; ATB = at the time of the bombings; DS86 = Dosimetry System 1986.
ICD = International Classification of Diseases; NIC = not in city.

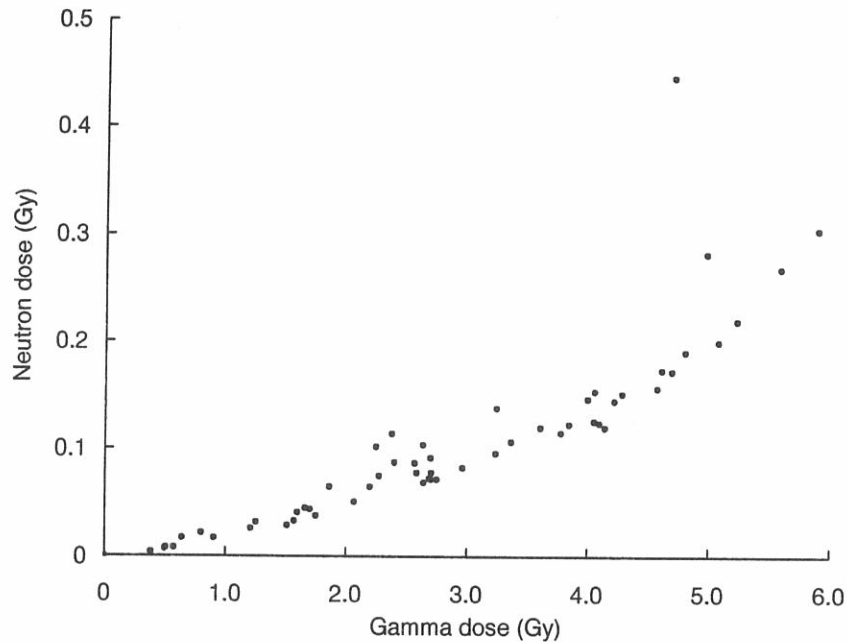


Figure 1. Distribution of Dosimetry System 1986 gamma and neutron eye-organ-dose estimates of 58 cases with radiation cataracts. Note that the neutron dose in one instance in Hiroshima (Master File # [REDACTED]) is much higher than the dose in any other case. He was exposed at Sorazaya-cho, 750 m from the hypocenter.

Statistical Considerations and Methods

The extent of the biological effects on the eye of exposure to ionizing radiation clearly depends primarily on the quantitative and qualitative nature of the radiation. However, given that the cellular events involved in human radiation-related cataractogenesis are imperfectly known, all dose-response models are conjectural to some extent. A task group of the International Commission on Radiological Protection (ICRP)¹⁷ has stated that "the dose response for cataract induction by ionizing radiation, whether of high or low LET, seems to be highly sigmoid." A second task group of Committee I of the ICRP reiterated this position. Both the Commission and the second task group assume cataract production to be a nonstochastic process that can be totally avoided with appropriate dose limits; that is, both assume a radiation threshold below which cataracts do not occur. The low-LET threshold dose, for a single acute exposure, has been commonly taken to be around 2 Gy.

One analytic approach that provides explicit estimates of risk is to fit a binomial odds regression model to the probability (P) of an individual binary response (1 for an individual with cataracts or 0 for others) with or without thresholds (T_n and T_g) of DS86 eye-organ neutron (D_n) and gamma-ray dose (D_g) estimates, including sex and age ATB as discrete and continuous variables, respectively. The binomial odds-regression model used here can be expressed as

$$[P/(1 - P)] = \text{Background} \times \text{RR} ,$$

Table 2. Radiation cataracts detected in Hiroshima in 1949–64 by dose based on Dosimetry System 1986 (DS86) eye-organ dose

Dose group (Gy)	DS86 eye-organ mean dose (Gy)			Examinees	Mean age ATB ± SE (yr)	Positive	%
	Total	Neutron	Gamma				
<0.01	0	0	0	397 (97) ^a	31.3 ± 0.78	3 (0) ^a	0.8
0.01–0.99	0.475	0.008	0.467	1042 (445)	30.9 ± 0.47	7 (0)	0.7
1.00–1.99	1.453	0.035	1.418	472 (203)	29.9 ± 0.73	9 (0)	1.9
2.00–2.99	2.461	0.071	2.390	200 (89)	27.0 ± 1.16	15 (3)	8.0
3.00–3.99	3.362	0.109	3.253	71 (20)	30.1 ± 2.15	7 (1)	11.3
≥4.00	4.944	0.197	4.747	67 (42)	29.7 ± 2.15	17 (6)	25.4
Total	-	-	-	2249 (915)	30.4 ± 0.33	58 (10)	2.7

Note: ATB = at the time of the bombings.

^aIn parentheses are the numbers of persons with Dosimetry System 1986 dose estimates who were examined with a slit lamp during the period 1949–62.

where the background includes a constant and terms for sex and age ATB and the relative risk (**RR**) is assumed to follow either a linear-linear (L-L) dose-response relationship, ie,

$$[1 + b_n(D_n - T_n) + b_g(D_g - T_g)] ,$$

or an L-LQ (linear-quadratic) one, ie,

$$[1 + b_n(D_n - T_n) + b_g(D_g - T_g) + b_{g2}(D_g - T_g)^2] .$$

The RR model holds only if $(D_n - T_n) \geq 0$ and $(D_g - T_g) \geq 0$.

Because it is reasonable, radiobiologically, to assume that two thresholds may exist, one associated with neutrons and the other with gamma-ray exposure, thresholds were included in the model fitting. Estimates of the risk parameters based on the odds-regression model can be readily obtained using the EPICURE Command.¹⁸ The smallest deviance χ^2 was selected from a number of χ^2 values obtained by assigning successive incremental values of T_g , the gamma threshold for a given T_n (the neutron threshold), where T_n was taken to be 0, 0.05, 0.10, . . . , Gy. The 95% confidence limits were determined from the same deviance statistic, ie,

$$\chi^2 = -2\log[L(X|T^*)/L(X|T)] ,$$

where $T^* = L$ (a 95% lower bound) or U (a 95% upper bound) and T is the maximum-likelihood estimate of the threshold,¹⁶ ie, $-\log L(X|T^*) = -\log L(X|T) + \chi^2/2$.

Results

Table 2 shows the number of cases of cataracts and subjects with their mean ages ATB (and standard deviations) and the mean neutron and gamma-ray dose corresponding to each DS86 eye-organ dose group. No significant differences were observed in mean ages at exposure of the six dose categories. When a binomial odds-regression model was fitted to the individual binary data, no statistically significant effect of sex or age ATB was observed (Table 3). This suggests that neither sex nor age ATB is likely to obscure the effect of radiation on the occurrence of cataract. An L-L dose-response relationship without a threshold can be fitted to the data, but the parameter estimate for gamma-ray doses is significantly negative under this model. An L-LQ dose-response relationship fits the data poorly with a significant elevation only for the quadratic term in the gamma-ray dose. To explore the dose-response relationship further, models with two thresholds were fitted to the individual binary data. Among several such models, the best fit is an L-L dose-response relationship that assumes differing thresholds for the two types of radiation. The neutron and gamma-ray regression coefficients, 199 Gy (90% CI: 28–473 Gy) and 5.41 Gy (95% CI: 1.38–14.77 Gy), based on the L-L model with two thresholds, are suggestively higher for the neutron dose and significantly higher for the gamma-ray dose than those previously reported.¹⁶ The estimates of the two thresholds were 0.06 Gy with 95% lower and upper bounds of 0.03 and 0.10 Gy for the neutron dose and 1.08 Gy with 95% bounds of 0.51 and 1.45 Gy for the gamma-ray dose. A constant neutron relative biological effectiveness (RBE) is defined by the ratio of gamma-

Table 3. The relationship of radiation exposure to the occurrence of cataracts based on Dosimetry System 1986 eye-organ neutron and gamma doses

Background estimates $\times 10^3$			Parameter estimates (Gy)					Deviance (df)
Constant	Sex	Age ATB	$\hat{b}_n(\text{Gy})$	$\hat{b}_g$	$\hat{b}_{g2}$	$\hat{T}_n$	$\hat{T}_g$	
26.5 (3.52)			-	-	-	-	-	538.80 (2248)
23.9 (4.27)	6.67 (7.43)		-	-	-	-	-	537.96 (2247)
33.9 (8.42)	5.79 (7.26)	-0.316 (0.220)	-	-	-	-	-	535.89 (2246)
3.62 (2.50)	0.15 (0.86)	-0.020 (0.029)	3.00* (1.08, 12.25)	-	-	0	-	441.11 (2245)
6.07 (3.30)	0.011 (1.51)	-0.022 (0.045)	3.26 (No converge)	-4.54* (-5.45, -0.35)	-	0	0	436.90 (2244)
8.07 (4.13)	0.22 (1.84)	-0.054 (0.059)	0.70 (-0.98 [†] , 3.36 [†])	-2.35 (-3.78 [†] , 1.19 [†])	0.0184* (0.005, 0.054)	0	0	431.94 (2243)
12.7 (3.97)	0.14 (3.02)	-0.076 (0.088)	2.82** (1.47, 5.39)	-	-	0.06* (0.03, 0.10)	-	440.27 (2244)
8.21 (3.09)	0.19 (1.92)	-0.051 (0.057)	1.99 ^{Sugg} (0.28 [†] , 4.73 [†])	5.41** (1.38, 14.77)	-	0.06* (0.03, 0.10)	1.08* (0.51, 1.45)	429.87 (2242)
8.09 (3.11)	0.16 (1.91)	-0.048 (0.058)	2.37 (No converge)	5.58* (0.32, 18.05)	-0.0053 (No converge)	0.06* (0.03, 0.10)	1.08* (0.51, 1.45)	429.84 (2241)

Note: Numbers in parentheses indicate the standard deviation of the estimated parameter or the 95% confidence limits or [†] the 90% confidence limits. Significant levels express ^{Sugg} ($p < 0.10$), * ($p < 0.05$), and ** ($p < 0.01$). ATB = at the time of the bombings.

ray and neutron thresholds that give the same safety zone for radiation cataract. We estimate the RBE for neutrons to be 18.0, from the 1.08-Gy threshold for gamma rays and 0.06-Gy threshold for neutrons. Using this RBE and DS86 eye-organ-dose equivalents in sievert (Sv), an L or L-Q dose-response model with a threshold was fitted to the individual binary data. The L-Q model gave a poor fit. In the L model, however, a highly significant difference from zero was noted for the linear regression coefficient, $5.56 (D_{ng} - 1.75) \geq 0$, with 95% confidence limits of 2.80 and 11.79 ($D_{ng} - 1.75$) Sv ≥ 0 , where D_{ng} = [gamma dose + (18 $\times$ neutron dose)] in sievert and 1.75 Sv is the threshold. Figure 2 gives the "safety zone"—a 1.75-Sv threshold with 95% lower and upper bounds of 1.31 and 2.21 Sv—and the RR and 95% confidence limits for cataracts following exposure to ionizing radiation.

Discussion

Among the lenticular changes observed in A-bomb survivors the most frequently described lesion was a posterior lenticular plaque or polychromatic sheen in heavily irradiated individuals.^{1-3,8} Miller et al^{8,9} reviewed the major ophthalmologic surveys in Hiroshima and Nagasaki conducted in 1949-62 and corroborated, with their own 1963-64 study, the occurrence of posterior lenticular lesions in the more heavily irradiated individuals. They, and Dodo,¹² noted little progression in these lesions compared with observations made about 10 years previously. Conventionally, the extent of lens opacification in either or both eyes has been classified biomicroscopically as equivocal, minimal, small, moderate, or

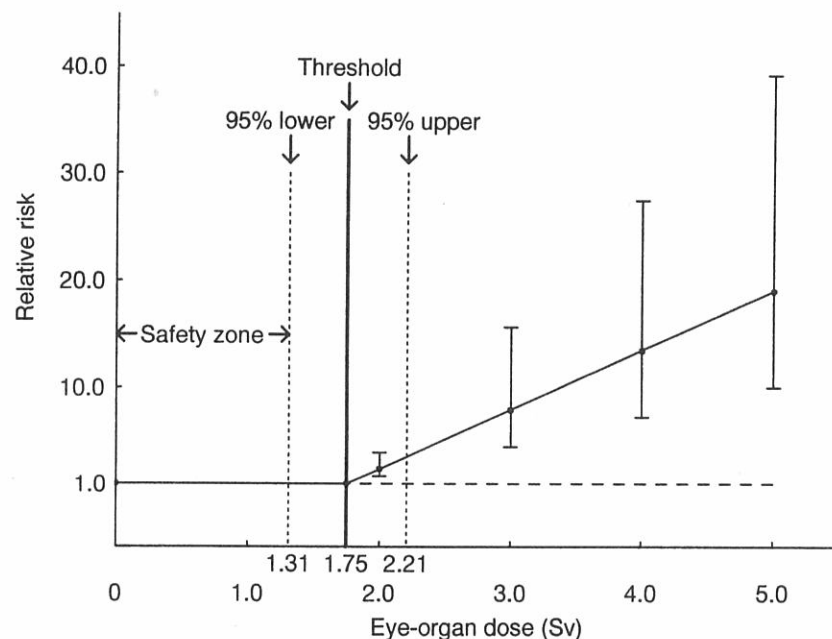


Figure 2. Relative risk of radiation cataracts and a threshold with 95% confidence limits using Dosimetry System 1986 eye-organ-dose equivalents (relative biological effectiveness = 18).

large. In most instances, as Dodo¹² observed, the degree of opacification was small or less (about 70%) and only five opacities were classified as large. Judged by human clinical studies, the time from X-irradiation to the appearance of lens opacities varies widely, from six months to 35 years, with an approximate average of 2–3 years.¹⁹ This average appears to agree with the experience with A-bomb survivors because the first such cases were not reported until 1949, about 4 years after the bombings. The threshold dose, for a single acute exposure to X rays, has been commonly taken to be around 2 Gy. However, the A-bomb survivors simultaneously received gamma and neutron doses, raising, therefore, the question of whether an interaction exists between gamma-ray and neutron radiobiological effects when simultaneous exposure occurs. Given the limited survivor data available, however, establishment of an interaction and estimation of its effect are difficult. The estimated effect is negative and not statistically different from zero, but the error inherent in the estimate is large. Nevertheless, the individual thresholds for neutron and gamma doses may not be comparable with the results from a single X-ray exposure, and consideration of both thresholds in defining a safety zone seems prudent. Otake and Schull,¹⁶ using the Hiroshima and Nagasaki cataract data, estimated a neutron RBE by the following rule: if we assume no interaction and an RBE for neutrons of 12.2, the 0.73-Gy threshold for gamma rays gives the same safety zone as the 0.06-Gy threshold for neutrons, and their joint effect leads to an estimated minimal dose of 1.46 Sv. In the present analysis, based on only Hiroshima A-bomb survivors, this joint threshold is estimated to be 1.75 Sv, with 95% lower and upper bounds of 1.31 and 2.21 Sv, using DS86 eye-organ-dose equivalents based on an assumed neutron RBE of 18. The ICRP¹⁷ gives a table of RBE values for the production of opacities of the lens with single exposures to X rays, gamma rays, or fission neutrons. These values range from 2 to 20, which encompasses the value we used. However, the BEIR report²⁰ suggests that the RBE for high-linear-energy-transfer radiation for a single cataractogenic exposure may be somewhat lower, i.e., 2–9. Otake and Schull's¹⁶ earlier analysis as well as the present study support a sigmoid dose-response relationship with a threshold (or thresholds) for lens opacification. In their 1982 and 1990 studies, Otake and Schull^{14,16} fitted binomial-regression models with or without thresholds for gamma and neutron doses to the grouped or individual binary data from Hiroshima and Nagasaki. The parameters of these models were estimated by the method of maximum likelihood, assuming the observed number in each cell or binary array to be a binomial variate having an expected value based on the model equation. In the present study, the authors used binomial odds-regression models, with or without thresholds rather than binomial or logistic-regression models. The binomial-regression models generally gave unstable estimates of the parameters of interest, whereas the logistic-regression models gave stable estimates, but the deviance values for goodness-of-fit were slightly poorer than those of the binomial odds models. Moreover, the regression coefficient for neutrons was negative in all of the logistic gamma-neutron regression models, with or without thresholds. Obviously such coefficients are difficult to interpret radiobiologically.

Many uncertainties are associated with these estimates of risk. They involve errors resulting largely from inadequacies in the information about location, posture, orientation, and shielding of individual survivors and the limited num-

ber of "heavily" exposed individuals with cataracts observed in 1949–64. The presence of nonsystematic errors in the individual radiation-dose estimates for the A-bomb survivors is known to cause underestimation of radiation effects in dose-response analyses. Estimates of the linear excess risk for cancer mortality that account for such errors are, eg, about 5%–15% greater than the estimates that do not.²¹ This suggests that, if allowance were made here for nonsystematic errors, the estimates would be somewhat higher and the threshold dose based on a higher RBE value would be still closer to the 2 Gy that has been commonly accepted.

Acknowledgment

The authors express their appreciation to Hisao Katagami, former assistant chief, Department of Epidemiology, for his help in checking and reviewing the sources of ophthalmologic data from the studies conducted in 1949–62.

References

1. Hirose K, Fujino T: Cataracts due to the atomic bomb. *Acta Ophthalmologica Japonica* 54:449–454, 1950
2. Cogan DG, Martin SF, Kimura SJ: Atomic bomb cataracts. *Science* 110:654–655, 1949
3. 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-A-59)
4. Kimura SJ, Ikui H: Atomic bomb radiation cataract: Case report with histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 34:811–816, 1951 (ABCC TR 28-B-59)
5. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB: Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 47:55–70, 1952
6. Tokunaga T: The latent period of atomic bomb radiation cataract. *J Hiroshima Med Assoc* 15:891–894, 1962
7. Hall CW, Miller RJ, Nefzger MD: Ophthalmologic findings in atomic bomb survivors, Hiroshima 1956–57. ABCC TR 12-64
8. 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)
9. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Eye findings in atomic bomb survivors, Hiroshima Nagasaki, 1963–64. *Am J Epidemiol* 89:129–138, 1969 [ABCC TR 9-68].
10. Fujinaga Y: On atomic bomb radiation cataract. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 77:305–309, 1973
11. Tokunaga T: Result of follow-up study of atomic bomb radiation cataract in Nagasaki. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 72:1174–1181, 1974
12. Dodo T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. H. Cataracts. *J Radiat Res* 16(Suppl):132–137, 1975
13. Beebe GW, Fujisawa H, Yamasaki M: ABCC-NIH Adult Health Study Reference papers. 1. Selection of the sample. 2. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60

-
14. Otake M, Schull WJ: The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 92:574–595, 1982 (RERF TR 17-81)
 15. 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, 1989
 16. 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)
 17. International Commission on Radiological Protection: Radiosensitivity and spatial distribution of dose. Appendix I, Radiation cataract in man (ICRP Publication 14). Oxford, Pergamon Press, 1969
 18. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME: EPICURE User's Guide. Seattle, Wash., HiroSoft International Corporation, 1993.
 19. Merriam GR JR, Focht EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 77:759–785, 1957
 20. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR-III). National Academy of Sciences–National Research Council. Washington DC, National Academy Press, 1980.
 21. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for atomic bomb survivors data. RERF TR 2-89

業績報告書シリーズ
Technical Report Series

広島原爆被爆者の放射線白内障, 1949-64年

Radiation Cataracts among Hiroshima
Atomic-bomb Survivors, 1949-64

William J Schull 大竹正徳 船本幸代

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から入手できる。

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が平等に分担し、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が充てられている。

業績報告書シリーズ

広島原爆被爆者の放射線白内障, 1949-64年^sRadiation Cataracts among Hiroshima
Atomic-bomb Survivors, 1949-64William J Schull^a 大竹正徳^b 船本幸代^b

要 約

この報告書は、DS86線量推定値が得られている広島原爆被爆者の2,249例中、1949年から1964年の間に認められた白内障(水晶体後囊下混濁)発現と電離放射線被曝の定量的関係を再検討したものである。二つの閾値が存在する場合と存在しない場合の幾つかの異なる線量反応関係のうち、二項オッズ回帰モデルに基づいた最良のモデルは2種類の放射線に対して異なる閾値を仮定した線形-線形線量反応関係である。このモデルに基づいた中性子線およびガンマ線の回帰係数199 Gy (90%信頼区間: 28と473 Gy)および5.14 Gy (95%信頼区間: 1.38と14.77 Gy)は、過去の報告よりも中性子線量に対しては示唆的に高く、ガンマ線量に対しては有意に高かった。更に二つの推定閾値はゼロから有意に異なっていた。これらの推定閾値は、中性子線に対しては0.06 Gyで、95%下限と上限推定値はそれぞれ0.03と0.10 Gyであり、ガンマ線に対しては1.08 Gyで、95%下限と上限推定値は、それぞれ0.51と1.45 Gyであった。中性子RBEを18と仮定したDS86眼の臓器線量当量を用いた場合の放射線誘発白内障における安全領域の閾値は、1.75 Svで、その95%下限と上限推定値は1.31と2.21 Svと推定される。RBE値は二つの閾値、すなわちガンマ線に対する1.08 Gyと中性子線に対する0.06 Gyの比によって求められる。

緒 言

放射線白内障は、広島・長崎原爆被爆者に確認された最初の後影響であった。1949年の初期に長崎の広瀬、藤野¹および広島の生井によって記述されて以来、原爆傷害調査委員会(ABCC)およびその後継組織である放射線影響研究所²⁻¹²において、多くの眼科的調査が実

^s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する。承認 1992年6月23日。印刷 1994年9月

放影研 ^a前常務理事および ^b統計部

施されてきた。しかしながら、各々の継続調査では、眼科的所見の記述は調査研究者が確認した対象者に限定するのが通例であり、種々の調査に及ぶ所見を集積する試みはなされていない。そして、これらの調査、特に1958年に成人健康調査対象者の抽出前に実施した調査は、しばしば異質な被爆者集団を基盤としていたために、包括的所見を得ることは困難であった。これらの相違は用いられた対象者抽出プロセスや、その後の調査対象者の転居または他の理由で情報を入手することが困難になったために起因している。

本報告書の目的は、1949年から1964年の間の放射線白内障のデータ集積によって、白内障の発現と放射線被曝との関係を明確にすることができるかを決定し、中性子線量とガンマ線量の閾値のより正確な推定値を提供することである。原爆被爆者に認められる放射線誘発白内障の線量反応関係の特徴を明確にすることは、放射線被曝の影響を予測し、定量化する上で本質的に必要である。

材料および方法

Millerら⁸は成人健康調査対象者¹³について1963年から1964年に独自の調査を開始する以前に、ABCCで実施した主要な眼科学的調査を検討した。表面上ではCD #132(広島[OP-36]長崎[OP-46])として知られているファイルに初期の全データを収集した。しかし、本ファイルの検索では、長崎において1症例のみが明らかにされたに過ぎない。このことは2症例以上が長崎市で報告されているので、転記上に誤りがあることを示唆する。残念ながら長崎の最初の眼科データを見つけることができておらず、したがって集積された症例は広島へのデータに適用する。Millerらが白内障と診断した84人については、1982年に広島・長崎の医療記録のすべてを検討した。¹⁴ その結果、細隙灯確認記録がなかったり、細隙灯検査によって確認された後囊下混濁ではなく、皮質(前囊下を含む)もしくは核混濁が明らかになった広島の5症例と長崎の2症例を除外した。1990年に新線量推定値が利用できるようになった後、¹⁵ 広島・長崎のDS86眼の臓器線量推定値を用いてこれらのデータを再評価した。¹⁶ 本調査はDS86線量体系の第3改定版に基づいた眼の臓器線量を用いた。これらの線量推定値は1989年7月に計算され、原爆時に戸外にいた遠距離被爆者および地形または工場内で遮蔽された被爆者のより正確な線量値を提供している。

1963年から1964年の調査で検査対象となった広島の1,392人のうち、1,334人にDS86線量がある。このDS86線量は前回の調査数と比べて9例の増加である。¹⁶ また、1963年から1964年の調査では確認されていないが、広島AHS調査集団で1949年から1962年の間に少なくとも1度細隙灯検査を受けた1,174人中、259例についてはDS86線量がなかった。線量推定値のある915例中、46例に水晶体変化の存在を報告している。これらの全症例について医療記録を検討し、生体顕微鏡に基づいて、10例(MF # XXXXXXXXXX)

の放射線白内障を確認した。Millerらの所見によって確認された48症例とこれら10症例の白内障に関する詳細は表1に示す通りである(図1)。表2はDS86眼の推定臓器線量に基づいて、線量別に1949年から1964年のいずれかの時期に確認された放射線白内障症例を示す。

統計的考察および方法

電離放射線被曝が眼に与える生物学的影響の程度は、主として電離放射線の量的、質的特質によって決定される。しかし、ヒトの放射線に関連する白内障発生に関する細胞レベルの事象は完全には把握されていないので、すべての線量反応モデルはある程度推測的なものになる。国際放射線防護委員会(ICRP)¹⁷の研究班は「高LETあるいは低LETにかかわらず電離放射線による白内障誘発に関する線量反応は、高度にS状曲線である」と報告している。ICRPの委員会Iの第2研究班はこの見解を再び確認した。ICRPとその第2研究班は、白内障の発生は非確率的現象であり、適度の線量制限内では完全に避けられ得るとみなしている。換言すると、両者ともにそれ以下では放射線白内障が発生しない閾値の存在を仮定している。単一急性被曝での低LETの閾値線量は一般に2 Gy前後とみなされている。

明確なリスク推定値を得る解析上の一つのアプローチとしては、性、被爆時年齢を各々離散変数、連続変数として含めた、DS86眼の臓器中性子線量推定値(D_n)およびガンマ線量推定値(D_g)の閾値(T_n および T_g)が存在する、あるいは存在しない個人の二値反応(白内障症例を1, その他を0)の確率(P)に二項オッズ回帰モデルを適合することである。ここで用いた二項オッズ回帰モデルは、

$$[P/(1 - P)] = \text{Background} \times \text{RR}$$

として表され、バックグラウンドには定数および性と被爆時年齢の項を含み、相対リスク(RR)は線形-線形線量反応関係、すなわち

$$[1 + b_n(D_n - T_n) + b_g(D_g - T_g)]$$

または線形-線形二次線量反応関係、すなわち

$$[1 + b_n(D_n - T_n) + b_g(D_g - T_g) + b_{g2}(D_g - T_g)^2]$$

に従うと仮定される。相対リスクモデルは $(D_n - T_n) \geq 0$ および $(D_g - T_g) \geq 0$ である場合に成立する。

表 1. 1949 年から 1964 年の放射線白内障 58 症例のリスト

番 号	MF 番号	性	被爆時年齢	DS86 眼の線量 (Gy)			死因 (ICD)	ICD 改訂版	死亡年月日
				総線量	中性子線	ガンマ線			
1		女	24	2.484	0.088	2.396			
2		女	32	3.890	0.115	3.775	531.0	9	14 Mar '81
3		女	22	1.743	0.044	1.699	585	9	5 Jan '87
4		男	6	5.261	0.283	4.978	151.9	8	5 May '70
5		男	7	5.140	0.447	4.693			
6		女	54	1.234	0.026	1.208	431.0	8	18 May '74
7		男	18	2.762	0.092	2.700			
8		女	12	3.330	0.096	3.234			
9		男	13	4.359	0.145	4.214	431.9	8	27 Jun '73
10		男	53	0.579	0.008	0.571	158	7	23 Jun '67
11		女	30	0.504	0.007	0.497	151.9	9	18 May '90
12		男	16	4.432	0.152	4.280	571.9	8	19 Feb '72
13		女	35	1.602	0.033	1.569			
14		男	13	3.381	0.138	3.243			
15		男	11	1.639	0.041	1.598			
16		女	33	1.540	0.029	1.511			
17		男	12	1.787	0.038	1.749			
18		女	47	3.724	0.120	3.604	887	8	27 Jan '70
19		女	26	2.736	0.104	2.632			
20		男	7	2.490	0.114	2.376			

表1. つづき

番 号	MF番号	性	被爆時年齢	DS86眼の線量(Gy)			死因(ICD)	ICD改訂版	死亡年月日
				総線量	中性子線	ガンマ線			
21		女	0	1.286	0.032	1.254			
22		男	54	4.141	0.147	3.994	794	7	7 Jul '56
23		女	40	4.727	0.157	4.570	151.9	9	14 Jun '89
24		女	17	2.783	0.078	2.705			
25		女	13	3.046	0.083	2.963			
26		女	52	2.659	0.078	2.581	412.9	8	27 May '70
27		男	40	4.205	0.154	4.051	491.9	9	23 Mar '85
28		女	46	2.347	0.075	2.272	197.8	8	12 May '72
29		女	22	2.821	0.072	2.749			
30		女	42	0.388	0.004	0.384	935.0	9	26 Apr '84
31		男	40	5.278	0.200	5.078	412.9	8	3 Dec '74
32		男	43	4.782	0.174	4.608	151.9	8	16 Mar '77
33		男	18	1.704	0.045	1.659	155.9	9	17 Apr '90
34		男	1	0.919	0.017	0.902			
35		女	43	0	0	0	344	8	11 Jul '77
36		男	46	3.963	0.123	3.840	402	8	19 Nov '74
37		男	51	5.450	0.220	5.230	436.0	8	1 May '70
38		男	18	2.346	0.102	2.244			
39		男	18	2.259	0.065	2.194			
40		女	15	4.992	0.191	4.801	174	8	22 Aug '69

つづく

表1. つづき

番 号	MF 番号	性	被爆時年齢	DS86眼の線量 (Gy)			死因(ICD)	ICD改訂版	死亡年月日
				総線量	中性子線	ガンマ線			
41		男	4	2.760	0.073	2.687			
42		男	49	4.173	0.126	4.047	151.9	8	5 Nov '71
43		女	47	4.256	0.120	4.136	332	7	21 Feb '65
44		女	17	3.468	0.107	3.361			
45		男	52	0.821	0.022	0.799	151	7	26 Dec '67
46		女	29	2.710	0.069	2.641			
47		男	14	1.924	0.065	1.859			
48		女	12	2.773	0.072	2.701			
49		男	18	2.654	0.087	2.567	153.3	8	15 Jul '78
50		女	7	6.201	0.305	5.896	410	9	8 Jul '83
51		男	38	4.215	0.124	4.091	410.9	8	5 Dec '73
52		女	18	2.118	0.051	2.067	162.1	8	21 Aug '78
53		女	46	NIC	NIC	NIC	250	8	30 Apr '69
54		女	1	5.859	0.269	5.590			
55		女	44	0.656	0.017	0.639	436.9	8	5 Feb '70
56		女	34	0.513	0.008	0.505			
57		女	19	4.864	0.173	4.691			
58		女	38	NIC	NIC	NIC			

注: MF = マスターファイル(基本名簿), DS86 = 線量体系 1986 年, ICD = 国際疾病分類, NIC = 市内不在。

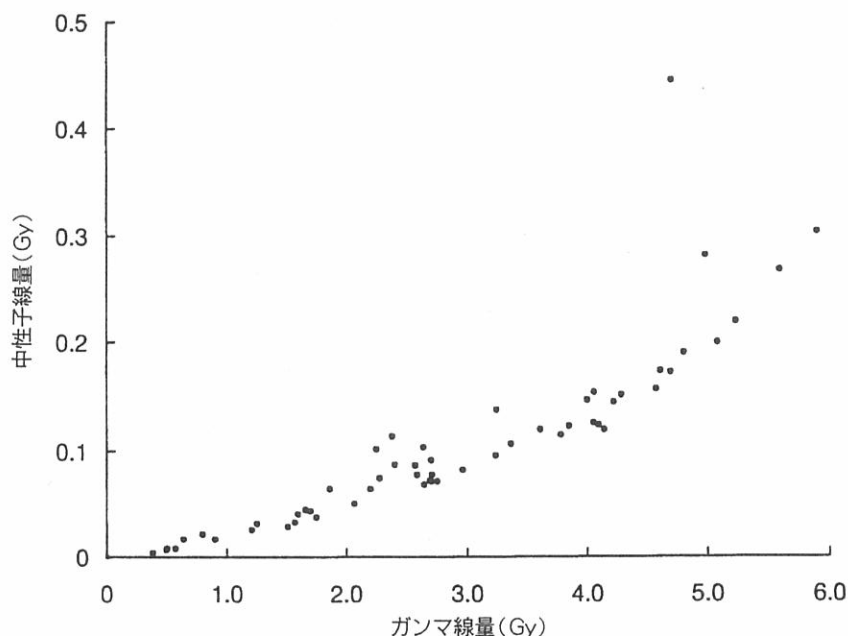


図1. 放射線白内障58症例のDS86眼のガンマ線および中性子線臓器線量推定値分布。
広島1症例(MF)の中性子線量はいかなる他の症例よりもはるかに高い。
これは爆心地から750 mの空鞆町で被爆した。

異なる2種類の閾値, すなわち中性子線被曝に関連する閾値およびガンマ線被曝に関連する閾値の存在を仮定することは, 放射線生物学的見地から妥当であるので二つの閾値モデルを適合した。オッズ回帰モデルに基づいたリスクパラメータの推定値はEPICUREコマンドを用いて容易に計算できる。¹⁸ 最小 χ^2 尤度比統計量(deviance)は, 一定の T_n (中性子線閾値)に対してガンマ線の閾値である T_g の連続する増加値を与えることによって求められた多くの χ^2 尤度比統計量から選んだ。ただし, T_n は0, 0.05, 0.10...Gyを指定する。95%の信頼限界は同じ尤度比統計量, $\chi^2 = -2\log[L(X|T^*)/L(X|T)]$ から算出した。ここでは $T^* = L(95\% \text{ 下限})$ あるいは $U(95\% \text{ 上限})$ で, T は閾値の最大尤度推定値,¹⁶ $-\log L(X|T^*) = -\log L(X|T) + \chi^2/2$ である。

結 果

表2は原爆被爆時平均年齢(および標準偏差値)と共に白内障の症例数と対象者数, および各々のDS86眼の臓器線量群に対応する中性子線とガンマ線の平均線量の値を示す。六つの線量区分群間の平均被爆時年齢において有意差は認められなかった。二項オッズ回帰モデルを個々の二値データに当てはめた場合, 性, 被爆時年齢の統計的有意な影響は観察されなかった(表3)。このことは, 性あるいは被爆時年齢が白内障の発生に与える放射線の影響を不明瞭にしないことを示唆している。閾値が存在しない線形-線形線量反応関係をデータに当てはめることはできるが, ガンマ線量に対するパラメータ推定値はこのモデルでは有意に

表2. 1949年から1964年に広島で検出された放射線白内障の発現, DS86眼の臓器線量別

線量群 (Gy)	DS86眼の平均臓器線量(Gy)			受診者	平均被爆時年齢 ± SE(年)	症例数	%
	総線量	中性子線	ガンマ線				
< 0.01	0	0	0	397 (97) ^a	31.3 ± 0.78	3 (0) ^a	0.8
0.01-0.99	0.475	0.008	0.467	1042 (445)	30.9 ± 0.47	7 (0)	0.7
1.00-1.99	1.453	0.035	1.418	472 (203)	29.9 ± 0.73	9 (0)	1.9
2.00-2.99	2.461	0.071	2.390	200 (89)	27.0 ± 1.16	15 (3)	8.0
3.00-3.99	3.362	0.109	3.253	71 (20)	30.1 ± 2.15	7 (1)	11.3
≥4.00	4.944	0.197	4.747	67 (42)	29.7 ± 2.15	17 (6)	25.4
合 計	-	-	-	2249 (915)	30.4 ± 0.33	58 (10)	2.7

^a括弧内の数は, 1949-62年に細隙灯による検査を受け, かつDS86線量が推定されている対象者数を示す。

表 3. DS86 眼の中性子線およびガンマ線臓器線量に基づいた白内障発現と放射線被曝との関係

バックグラウンド推定値 $\times 10^3$			パラメータ推定値 (Gy)					最尤比統計量 (Deviance) 自由度
偏差定数	性	被爆時年齢	$\hat{b}_n$ (Gy)	$\hat{b}_g$	$\hat{b}_{g2}$	$\hat{T}_n$	$\hat{T}_g$	
26.5 (3.52)			—	—	—	—	—	538.80 (2248)
23.9 (4.27)	6.67 (7.43)		—	—	—	—	—	537.96 (2247)
33.9 (8.42)	5.79 (7.26)	− 0.316 (0.220)	—	—	—	—	—	535.89 (2246)
3.62 (2.50)	0.15 (0.86)	− 0.020 (0.029)	3.00* (1.08, 12.25)	—	—	0	—	441.11 (2245)
6.07 (3.30)	0.011 (1.51)	− 0.022 (0.045)	3.26 (No converge)	− 4.54* (− 5.45, − 0.35)	—	0	0	436.90 (2244)
8.07 (4.13)	0.22 (1.84)	− 0.054 (0.059)	0.70 (− 0.98 [†] , 3.36 [†])	− 2.35 (− 3.78 [†] , 1.19 [†])	0.0184* (0.005, 0.054)	0	0	431.94 (2243)
12.7 (3.97)	0.14 (3.02)	− 0.076 (0.088)	2.82** (1.47, 5.39)	—	—	0.06* (0.03, 0.10)	—	440.27 (2244)
8.21 (3.09)	0.19 (1.92)	− 0.051 (0.057)	1.99 ^{Sugg} (0.28 [†] , 4.73 [†])	5.41** (1.38, 14.77)	—	0.06* (0.03, 0.10)	1.08* (0.51, 1.45)	429.87 (2242)
8.09 (3.11)	0.16 (1.91)	− 0.048 (0.058)	2.37 (No converge)	5.58* (0.32, 18.05)	− 0.0053 (No converge)	0.06* (0.03, 0.10)	1.08* (0.51, 1.45)	429.84 (2241)

注: 括弧の数値は推定されたパラメータの標準偏差, 95 %信頼限界または 90 %信頼限界([†]印)を示す。有意水準^{Sugg} ($p < 0.10$), * ($p < 0.05$)および** ($p < 0.01$)である。

負である。線形-線形二次線量反応関係ではガンマ線量に対する二次の項のみ有意な増加があるが、データへの適合はよくない。更に線量反応関係を調べるために、二つの閾値を持つモデルを個々の二値データに当てはめた。これらのいくつかの異なるモデルのうち、最良の適合は、2種類の放射線に異なった閾値の存在を仮定した線形-線形線量反応関係であった。二つの閾値を持つ線形-線形モデルに基づいた中性子線およびガンマ線の回帰係数、199 Gy (90%信頼区間: 28-473 Gy) および 5.41 Gy (95%信頼区間: 1.38-14.77 Gy) は前回の報告¹⁶と比べて、中性子線量は高く示唆的であり、ガンマ線量は有意に高い。二つの閾値の推定値は中性子線に対しては 0.06 Gy で、95%下限と上限推定値はそれぞれ 0.03 と 0.10 Gy であり、ガンマ線に対しては 1.08 Gy で、95%下限と上限推定値は、それぞれ 0.51 と 1.45 Gy であった。一定の中性子生物学効果比 (RBE) は放射線誘発白内障に同じ安全領域を与えるガンマ線と中性子線の閾値の比によって定義される。ガンマ線の 1.08 Gy 閾値と中性子線の 0.06 Gy 閾値から、中性子の RBE は 18.0 であると推定される。この RBE とシーベルト (Sv) で表した DS86 眼の臓器線量当量を用いて、一つの閾値を持つ線形あるいは線形-二次線量反応モデルを個々の二値データに適合した。線形-二次モデルの適合性はよくなかったが、線形モデルについては、 2.80 および $11.79 (D_{ng} - 1.75) \geq 0$ の 95% 信頼限界を持つ線形回帰係数、 $5.56 (D_{ng} - 1.75) \geq 0$ に関してゼロから有意に高い差が認められた。ここでの単位は Sv で $D_{ng} = [\text{ガンマ線量} + (18 \times \text{中性子線量})]$ 、閾値 1.75 Sv である。図 2 は 95%

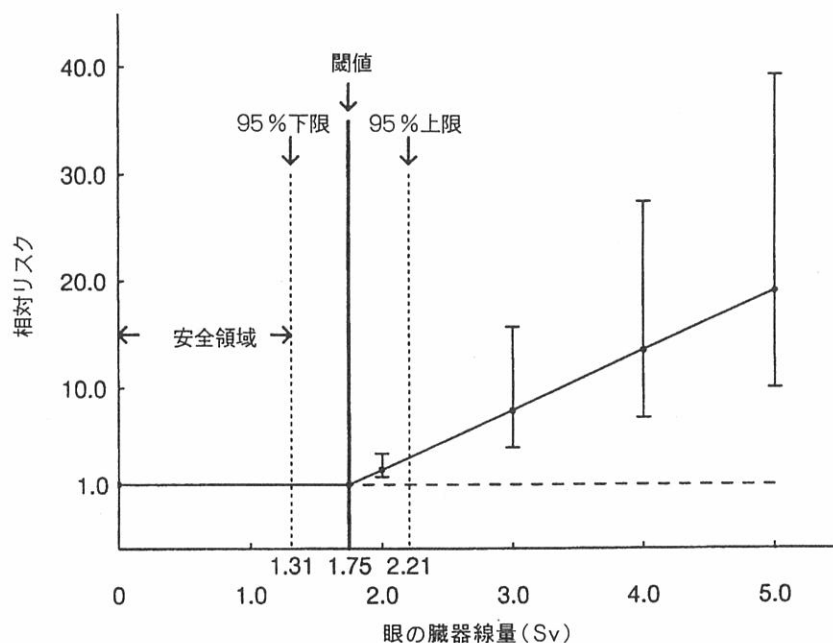


図 2. 放射線白内障の相対リスクおよび閾値と 95% 信頼限界, DS86 眼の臓器線量当量別 (RBE = 18)。

下限と上限の推定値がそれぞれ1.31 Svと2.21 Svを持つ閾値が1.75 Svである「安全領域」、および電離放射線被曝による白内障の相対リスクと95%信頼限界を示している。

考 察

被爆者に認められた水晶体変化のうち高頻度に報告された病変は、高線量被曝者における水晶体後嚢下円板状混濁や多色性光彩であった。^{1-3,8} Millerら^{8,9}は1949年から1962年に実施した広島・長崎の主要な眼科調査を検討し、1963年から1964年に自ら調査し、高線量被曝者における水晶体後嚢病変の発現について確認した。約10年前の所見と比較して、これらの病変にはほとんど進行が見られなかったことを認めた。このことは百々¹²によっても確認されている。片眼あるいは両眼の水晶体混濁の程度は、従来どおりに生体顕微鏡検査を用いて、判定不能、微小、小、中あるいは大に分類されてきた。ほとんどの場合は、百々¹²の所見が示すように、混濁の程度は小以下(約70%)であり、大と分類されたものはわずかに5症例であった。臨床調査によると、ヒトにおいてX線曝露から水晶体混濁が発現するまでの時間的感覚は6か月から35年と広範囲にわたっており、平均して2、3年である。¹⁹ 広島・長崎での最初の症例は被爆後4年を経た1949年まで報告がなかったため、後者の平均は両市の観察に一致するようである。X線の単一急性被曝の閾値線量は、一般に2 Gy前後であるとみなされてきたが、原爆被曝者はガンマ線と中性子線に同時に被曝しているため、同時被曝の場合には放射線生物学的影響に相互作用が存在するか否かに関する疑問が生じる。しかし、被爆者に関する限られたデータを利用するため、相互作用の存在の決定およびその影響の推定は困難である。推定された影響は負であり、ゼロからの差は統計的に認められないが、推定値の誤差影響は大きい。いずれにしても、中性子線量とガンマ線量の各閾値は単一X線被曝の結果と比較できないかも知れない。また、安全領域を定義づける上で両閾値を考慮することは賢明であると思われる。大竹、Schull¹⁶は広島・長崎の白内障データを用いて、以下の基準による中性子線RBEを推定した。相互作用がなく中性子線のRBEを12.2と仮定すると、ガンマ線の閾値0.73 Gyは中性子線の閾値0.06 Gyと同一の安全領域であり、両者の合計推定線量は最低1.46 Svとなる。本解析では、広島の前爆被曝者のみに基づいたものであり、後者の閾値については、中性子RBEを18と仮定したDS86眼の臓器線量当量を用いて、1.75 Svで95%下限と上限信頼区間はそれぞれ1.31 Sv、2.21 Svと推定されている。ICRP¹⁷はX線、ガンマ線、もしくは核分裂中性子線の単一曝露によって生じる水晶体混濁のRBE値を表に示している。これらの値は2から20の範囲で、これまで用いてきた値はこの範囲内にある。しかし、BEIR報告²⁰では、白内障を発生させる単一被曝の高LET放射線のRBEは、ある程度低い、2から9の範囲であると示唆している。本解析と同様に大竹とSchullの前解析¹⁶も、水晶体混濁について閾値(一つまたは二つ)のあるS字状線量反応関係を支持する。1982年および1990年の調査で大竹とSchull^{14,16}は、ガンマ線量と中性子線量の閾値が存在する場合と存在しない場合の二項回帰モデルを、広島・長崎別のグループデー

タあるいは個々の二値データに適合させた。これらのモデルのパラメータは、各区分または二値配列の観察数がモデル式に基づいた期待値を持つ二項変量であると仮定して、最尤法で推定された。本調査では、二項回帰モデルあるいはロジスティック回帰モデルよりもむしろ、閾値を持つ、または持たない二項オッズ回帰モデルを用いた。一般に二項回帰モデルは関心のあるパラメータ推定が不安定であるが、ロジスティック回帰モデルはその推定に安定しているものの適合度に関する最尤統計量は二項オッズモデルよりも少し劣っていた。更に、閾値を持つ、あるいは持たないロジスティックガンマ・中性子線回帰モデルのすべてにおいて中性子線の回帰係数は負であった。明らかにこのような係数は放射線生物学的には解釈が困難である。

これらのリスク推定値には多くの不確定要素がある。それらには、個々の被爆者の被爆場所、姿勢、身体の方角、遮蔽に関する情報が不十分な結果からの誤差、また1949年から1964年に観察された白内障の「高線量」被曝者数が少数である結果として起こる誤差を含む。原爆被爆者の個人放射線量に非系統的な誤差が存在することは、線量反応解析において放射線影響が過小推定を結果づけると言われている。例えば、これらの誤差を考慮に入れた癌死亡率の線形過剰リスクの推定値は、誤差を考慮していないものより約5%から15%高い。²¹ ここで非系統的な誤差を考慮に入れた場合、推定値はある程度高くなり、より高いRBE値に基づいた閾値も、一般に受け入れられてきた2 Gyに近似したものになるであろうことを示唆している。

謝 辞

1949年から1962年に実施された調査から得られる眼科データの情報源の確認と検討に当たり、ご尽力くださった片上久夫元疫学部次長に感謝の意を表したい。

参考文献

1. Hirose K, Fujino T: Cataracts due to the atomic bomb. *Acta Ophthalmologica Japonica* 54:449-454, 1950
2. Cogan DG, Martin SF, Kimura SJ: Atomic bomb cataracts. *Science* 110:654-655, 1949
3. 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-A-59)
4. Kimura SJ, Ikui H: Atomic bomb radiation cataract: Case report with histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 34:811-816, 1951 (ABCC TR 28-B-59)
5. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB: Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *Arch Ophthalmol* 47:55-70, 1952

6. Tokunaga T: The latent period of atomic bomb radiation cataract. *J Hiroshima Med Assoc* 15:891–894, 1962
7. Hall CW, Miller RJ, Nefzger MD: Ophthalmologic findings in atomic bomb survivors, Hiroshima 1956–57. *ABCC TR* 12-64
8. 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)
9. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Eye findings in atomic bomb survivors, Hiroshima Nagasaki, 1963–64. *Am J Epidemiol* 89:129–138, 1969 [*ABCC TR* 9-68].
10. Fujinaga Y: On atomic bomb radiation cataract. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 77:305–309, 1973
11. Tokunaga T: Result of follow-up study of atomic bomb radiation cataract in Nagasaki. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 72:1174–1181, 1974
12. Dodo T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. H. Cataracts. *J Radiat Res* 16 (Suppl):132–137, 1975
13. Beebe GW, Fujisawa H, Yamasaki M: *ABCC-NIH Adult Health Study Reference papers*. 1. Selection of the sample. 2. Characteristics of the sample. *ABCC TR* 10-60
14. Otake M, Schull WJ: The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 92:574–595, 1982 (*RERF TR* 17-81)
15. 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, 1989
16. 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)
17. International Commission on Radiological Protection: Radiosensitivity and spatial distribution of dose. Appendix I, Radiation cataract in man (*ICRP Publication* 14). Oxford, Pergamon Press, 1969
18. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME: *EPICURE User's Guide*. Seattle, Wash., HiroSoft International Corporation, 1993.
19. Merriam GR JR, Focht EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 77:759–785, 1957
20. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: *Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR-III)*. National Academy of Sciences–National Research Council. Washington DC, National Academy Press, 1980.
21. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for atomic bomb survivors data. *RERF TR* 2-89