

Title	放射線と寿命についての考察(1)
Author(s)	菅原, 努; 佐藤, 文昭; 江藤, 秀雄 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 20(11), p. 2463-2469
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20249">https://hdl.handle.net/11094/20249</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 放射線と寿命についての考察 (1)

放射線医学総合研究所障害基礎研究部

菅原 努 佐藤 文昭 江藤 秀雄  
武田 好子 完倉 孝子

(昭和35年12月7日受付)

## 1. 緒 論

放射線が動物の寿命を短縮し、その線量効果関係が直線的であるということは、放射線障害として極めて重要なことで、国際放射線防護委員会 (ICRP)<sup>1)</sup>においても、最大許容量を決定する上の重要な因子と見做している。しかし、人類では未だ十分信頼するに足る証拠はなく、動物実験でも小線量域では十分証明された訳ではない。従って、人類への適用はすべて比較的大線量の動物実験の結果からの外挿によるので、この外挿を基礎づけるためには、十分なつとくのいく理論的裏づけが必要である。

## 2. 問題の展望

そこでこの方面の問題を展望しながら、情報理論を応用した一つの解釈を試みた。放射線の寿命短縮についての直線的な線量効果関係というのも学者により必ずしも同じ意味には使用されていない。多くの場合は平均 (又は中央) 生存日数の照射による減少率が線量に対して直線関係にあるということである。この場合にも、実際には平均だけではなく、その集団の死亡率曲線がどのように影響されるかを知る必要があり、理論的にもそこまで追求する必要がある。一部の学者はこれと違つた意味で線量効果関係を述べている。例えば Kamb<sup>3)</sup> らは  $^{90}\text{Sr}$  の内部照射の場合について、単位時間に於ける死亡の確率がそれまでに受けた全線量に比例して増加するとして、線量と寿命短縮率との関係を導き出し、実験とよい一致を与えている。

実験的に小線量の寿命への影響を調べることは勿論大切であるが、小線量による小さい変化を調

べるためには確率的なバラツキをへらすために動物の数を大きくすることが必要である。他方現在の実験技術では、同じ性質の動物を多数作りそれを同一の条件の下で長期にわたつて飼育することの困難さは、動物の数が増せば増す程飛躍的に大きくなる。このような点から考えれば動物数を増して統計的な意味で実験の精度を上げることにはある限度があると考えられる。

以上のような理由から、放射線の寿命に対する影響は、実験と併行して理論的に研究することが動物実験から人類へ、また大量照射から微量照射への外挿を必要とする障害対策の面から望まれる。一方生物の寿命という生物学的には興味はあるが手がかりのつかみにくい問題が放射線を手だてとして少しづつほぐれていきそうだという点でも多くの学者の関心をひいていると言えるだろう。

現在までのところ、放射線による寿命短縮の機序についての理論としては、放射線による障害曲線の解析にもとづく Blair<sup>4)</sup> の説、これを少し複雑にした Mewissen らの説<sup>5)</sup>、体細胞突然変異との関係を強調する Failla<sup>6)</sup>、Henshaw<sup>7)</sup> および Szilard<sup>8)</sup> の説、Gompertz 函数の Failla<sup>9)</sup> の解析、情報理論から死亡率曲線を導く Yockey<sup>10)</sup>、Quastler<sup>11)</sup> の説、確率過程から Gompertz 函数を導く Sacher<sup>12)</sup> の説など種々のものがある。何れも現在のところ試みの程度にすぎず、事実との照合についても、理論の結果が傾向として実験の結果と一致するというだけで、理論の中のパラメーターも殆んどきまらず、出発点の仮定に対しては、これを常識的に認めることは出来ても、実験

的根拠は非常に貧弱である。

このような点からは急性死を目標にした障害恢復曲線と、年齢による  $LD_{50}$  の変化を根拠にした Blair<sup>4)</sup> の説が、最もしつかりした実験的根拠をもっているようである。しかし、これも寿命短縮を定性的に示しうるだけで、結果の実験成績との一致は定量的にはよくなく、またすべて平均値のみについて論じているという不備がある。

著者らは実験との対応を考えて、急性照射の致死効果を目標とした感受性から出発し、情報理論を応用して、これを Gompertz 函数または生存率曲線と結びつけることを試みた。これについての実験は目下準備の段階であるので、文献からいくつかのデータを引用し、それとの照合を試みて或程度成功をおさめた。本報では非照射の対照動物の場合を主とし、照射例については目下文献中のデータを整理しつつあるので、その検討を待つて次報に詳しく述べたい。

### 3. 我々の理論式の導き方

情報理論に従って、個体の放射線に対する感受性は個体の持つ情報量と線型の関係があり、放射線照射のような障害によつて情報量は減少し、それがある限界  $H_d$  以下になるとその個体の死を来すと仮定する。このようにすると、ある生物集団における個体差は情報量の差と見做されるし、照射も老化も共に情報量を減少させるものとして互に関係づけることができる。

さて、ある生物集団中の情報量の頻度の分布を分散  $\sigma^2$ 、平均値  $H\mu$  の正規分布と仮定した。  $H_0$  を個体が持っている情報量の初期値とし、集団におけるその頻度を  $F(H_0)$  とすれば、

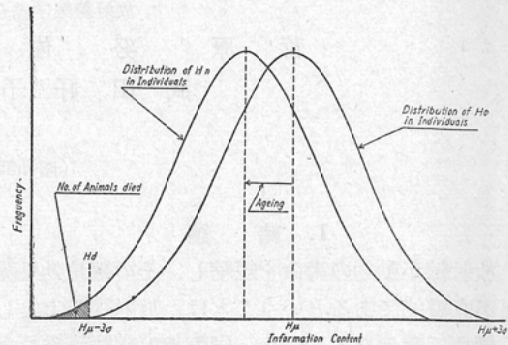
$$F(H_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(H_0 - H\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (1)$$

となるが便宜上この分布を  $U = \frac{H_0 - H\mu}{\sigma}$  なる変換を施して標準正規分布

$$f(U) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{U^2}{2}} \quad (2)$$

として取り扱う。数値計算はこの形で行う。尚正規分布は長く裾を引くので、平均値の両端  $\pm 3\sigma$  までを考慮した。これは全生物集団の99.7%を

Fig. 1. Distribution of information content in individuals. It will be shifted to the left due to decrease of the information content when any disturbance takes place.



含む。

図1に示すように  $H_d$  は初め  $H\mu - 3\sigma$  のところにあるとし、妨害によつて  $H\mu$  が段々左方に移動し、 $H_d$  の左に出たものから順次死亡すると考える。死亡率は個体の情報量の時間的変化と上に仮定した個体差の分布から求められる。任意の時刻の情報量  $H$  は

$$H = H_0 - H_n \quad (3)$$

と表わされ、 $H_n$  は個体に対する妨害による情報量の減少量を示している。  $H$  の時間依存性として、

$$\frac{dH}{dt} = -\frac{dH_n}{dt} = -a, \quad (4)$$

$a : a > 0$  なる定数

を仮定する。これから死亡率は次の式で表わされる。

$$M(t) = -\frac{d}{dt} \left( \log \int_{H_d + at}^{H\mu + 3\sigma} F(H_0) dH_0 \right) \quad (5)$$

この式は解析的に積分不能で Galton 曲線の表を利用して数値計算する。

なお(4)式の導き方は次の通りである。すなわちこのいう死亡率とは各瞬間における死亡率で次の式で定義される。

$$M(t) = -\frac{1}{N(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = -\frac{d}{dt} \log N(t) \quad (6)$$

但し  $N(t)$  は時刻  $t$  に於ける生存数で

$$N(t) = \int_{H_d + at}^{H\mu + 3\sigma} F(H_0) dH_0$$

で表わされ(4)式が求まる。

### 4. 理論式中の各種の値の意義

個体の持っている情報量が生物集団について正規分布をなすと仮定したが、これは次に述べるような意味での所謂放射線感受性と対応させて考えたものである。この対応の適否については今後更に実験的に検討する必要がある。

#### (1) 感受性の分布の形

放射線感受性の分布が近似的に正規分布をなすことは、一回照射による急性死については、線量死亡率曲線がS字状をなし、しかもプロビット分析で直線になることから、それを動物の感受性の差にもとづくとするれば自ら承認されるであろう。

勿論見掛け上のS字状曲線は弾説にもとづいて、多ヒットの場合と考えても説明できないこともないが、この場合プロビットは直線にならないし、哺乳動物の致死効果のような複雑な事象では簡単な弾説はそのまゝあてはめにくいし、更に同種の動物でも場合によつて曲線の傾きが非常に異なるという点から、このS字状曲線は広い意味での感受性の差にもとづくものと考えべきであろう。

分割あるいは連続照射のような場合にもほぼ同様のことが言えるが、その場合の分布の定数の比較はこれからの問題である。

情報量と対応するもう一つのものとして動物の生存率曲線が年齢に対してS字状をなすことである。しかし、これにはきれいなシグモイド曲線をなす時と、歪のある時とがある。このことはこの理論と密接な関係があるので、後に更に論じる。

#### (2) 感受性の安定性

個体の持つ情報量と放射線感受性とが対応するとすれば、動物の各個体について放射線感受性は固有の相対値を有しなければならない。勿論これらの値は現在の段階では予め知ることはできないので、例えば照射によつて死亡して初めてその感受性がはかれるものであるから、その不変性を直接検定することはできない。逆にこの理論から導かれる色々の場合の死亡率曲線から間接的に証明するより仕方がない。この場合に照射に対応する情報量の減少  $H_n$  のとり方がしばしば同時に問題となることが考えられる。

以上のことを考慮して、感受性の安定性について次のような実験的検討が必要であろう。

(i) 色々の動物集団での一回照射による急性致死の場合の線量死亡率曲線と非照射の場合の年齢生存曲線との対比。

(ii) 照射により一部の動物を死亡せしめた時の残存動物の線量死亡率曲線の変化。

(iii) 年齢による線量死亡率曲線の変化

#### (3) 情報量分布の分散

情報量の分布曲線の分散をあらわす値  $\sigma$  は **Grahn**<sup>13)</sup> の結果にこの理論を適用することによつて、その集団の放射線感受性をあらわすパラメーターの一つである  $LD_{50}(30)$  と一定の関係があることがわかる。すなわち、**Grahn** によれば、ハツカネズミについて  $LD_{50}$  の異なるいくつかの系統について、夫々非照射の場合の平均生存日数と  $LD_{50}$  とは比例関係にあるので、 $\sigma$  は  $LD_{50}$  に比例することになる。

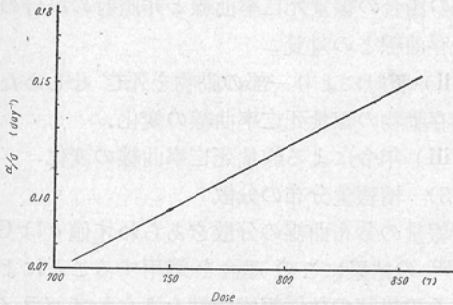
#### (4) 情報量の減少率 $a$ の推定

著者らの考えで重要なパラメーターは(4)式にあらわれる情報量の減少率  $a$  で、老化を考慮する場合には老化の速度に対応するものであり障害を考慮する場合には、障害の線量依存性や回復を決めるものであり、以下三つの場合について、実験から推定する方法について述べる。

(i) 対照群：情報量の減少率  $a$  は平均寿命から計算される。情報量の分布は平均値  $H\mu$  の前後  $\pm 3\sigma$  をとつたので、 $3\sigma$  を平均寿命で割れば  $a$  が求められる。

(ii) 一回照射の急性死の場合：放射線は情報量の減少率  $a$  を大きくするように働き、各線量に対する死亡率がどれだけの情報量の減少に対応しているかを求め、それを30日で割れば各線量に対する  $a$  が求められる。 $a$  の線量依存性は線量・死亡率プロビットが線型関係にあることから当然図2の如く線型になる。但しこの場合は実際にとりあつて居るのは30日間の死亡で、その死亡の山はその中間にあるが、これを仮に30日目に死亡するものと見做しているので、この意味ではこゝでえられた値は活用の可能性はあるが、架空のも

Fig. 2. Dependency of "a" on dose estimated from data<sup>22)</sup> of acute lethality on mice. Rate of decrease on information content will increase linearly with dose.



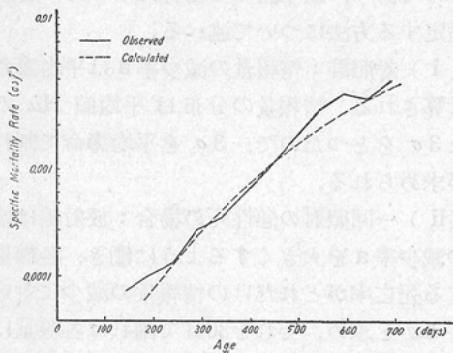
のであることに注意しなければならない。

(iii) その他の場合：恢復現象や「Waste Radiation」の問題を伴う一回低線量照射や長期照射の現象では a を線量と時間の函数として求めなければならないが今後の問題として残されている。

5. 文献上の結果との照合

(1) 動物実験の Gompertz 函数での照合  
ハツカネズミを用いた Brues<sup>14)</sup> らの対照群の

Fig. 3. Comparison with the experiment<sup>14)</sup> on mice. Calculation was done by assuming the mean survival time of 650 days, and did not give straight line.



結果との照合を試みた。その結果を図3に示した。

情報量の老化による減少の割合を示す定数 a を、平均生存日数を 650日として計算すると、実験値とよい一致を見た。但し Gompertz 函数は直線にならない。又このデータからは実験上平均生存日数が 650日であったかどうかは明らかでな

Fig. 4. Survival curve of mice<sup>15)</sup> showing percentage of survivors at 30-day intervals. There is a good agreement.

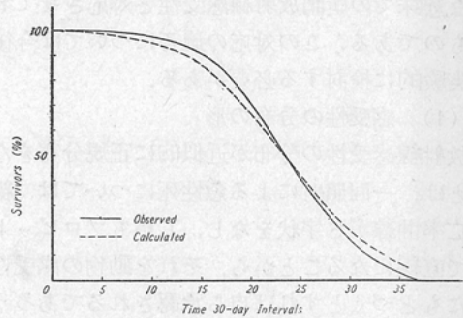


Fig. 5. Survival curve of mice<sup>16)</sup> showing long-continued 100% survival. The agreement was not good. Further modification in calculation was needed.

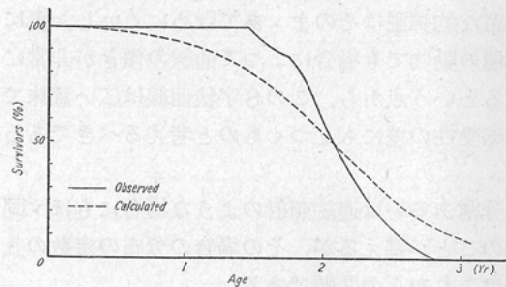


Fig. 6. Gompertz function of human<sup>19)</sup>. It shows remarkable linearity beyond 40 years.

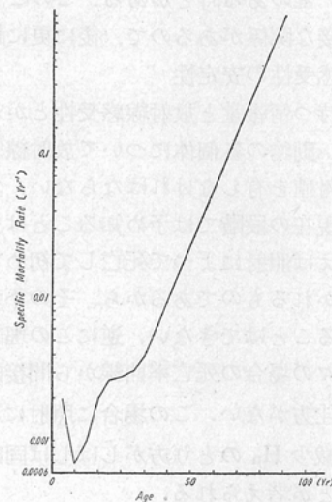
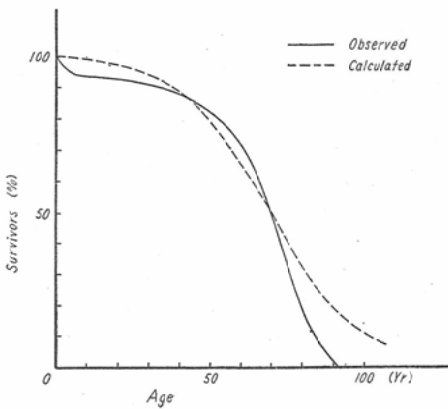


Fig. 7. Survival curve of human<sup>19)</sup> showing rapid falling-off after 50% survival time.



い。

(2) 動物実験の生存率曲線での照合

非照射の場合について、ハツカネズミの生れた時を100%とした生存率曲線について照合を試みた。50%生存の点に対して曲線が点対称のものと、そうでないもの、二種類の生存率曲線が実験的に得られている<sup>15)16)17)18)</sup>。この理論による計算値を50%生存日数で合せたものを図4に示した。これは点対称の場合で、理論値と実験値との一致は良く、この際は生存率はプロビットで直線になり、Gompertz 函数は直線にならない。図5は同様に点対称の生存率曲線を示しているが、100%の生存率が異常に長く続く例で、 $H_{\mu} - 3\sigma$  を生存の限界値にしないで  $H_{\mu} < H_{\mu} - 3\sigma$  とおくことで更に良い実験との一致が得られると思う。

生存率曲線が点対称でない場合は当然良い一致は得られない。

(3) 人間の場合

図6に我国の人口統計の値<sup>19)</sup>を例示したように、40才以後で Gompertz 函数は直線になる。従つてこれを生存率曲線であらわすと、当然のことながら点対称ではなく、50%生存の点をすぎると急激に生存率が減少することは図7に示した通りである。この場合にはこの理論における変数の調節のみでは実験値との一致は得られない。

6. 考 按

こゝで述べた理論では、非照射対照群について

Brues ら<sup>14)</sup>や Lorenz ら<sup>15)</sup>の結果とよく一致する曲線が得られた。一般に、生後の日数(年齢)に対して、各時期の当初に生存するものに対するその期間内の死亡率(Specific mortality rate)の対数をとると、直線が得られるということが古く Gompertz<sup>20)</sup> の発見以来、人類については勿論動物についても正しいとされ<sup>21)</sup>、多くの理論はこの形を導き出すことを目的としている。

しかし、Brues らの結果は厳密にはこれから外れているし、他の動物実験の例も必ずしもこの通りにはならない。これに対して、人類のものは或る年齢以上は非常によくこの法則に一致する。我々の理論によると、死亡数分布は正規分布になり、従つて生存率曲線をプロビットで目盛つた時には直線になることが期待され、一部の動物実験はこれを示している。これに反して Gompertz の法則から期待される生存率曲線は50%生存以後において急激な減少を示す点においてこれと異なる。この二つの型のどちらをとつて理論に合せるべきか、問題である。

動物実験は人間の場合に較べて、集団の組成も均一であるし、環境も一定しているのでより理想型に近く、人類の場合はこれを修飾する複雑な因子が加わる為の歪であると考えるのが正しいとすれば、この理論をそのまま発展させればよいことになる。

この理論は元来放射線照射の場合に拡張すべきものであるが、この場合は線量率、照射期間等の多くの因子が問題となるので、それをどのような形で組入れるかをこれから検討しなければならない。そのためには前照射の感受性に対する影響なども実験的に検討する必要がある。例えば連続照射の場合の実験結果としては Lorenz<sup>15)</sup>のものが広く利用されているが、これを Gompertz 函数にして直線にしているのも、最小自乗法によるので実際の点はむしろ我々の理論から直接予想されるものに近い曲りを示している。

次に他の関連する理論との関係を論じよう。感受性の個体差又はそれに類したものについて集団に対してある分布を考えるというものとして Sa-

cher<sup>12)</sup>, Yockey<sup>10)</sup>のものがある。Sacherは平均の生理的状态からの変異が修正された正規分布になり、個体の状態はその間を変動し、その変動がある値をこえたものから死亡して行くとした。この場合この cut off が進んで行くときに分布に鋭い端が残らないように工夫している。Yockeyは初期の分布を考え、これに情報理論を応用し、変化を受けた後は修正された正規分布をなすとしているが、この分布の型は理論の本質には関係がない。Quastler<sup>11)</sup>は同じく情報理論を応用しているが、集団に対して一律な死亡の確率を与えていて、こゝでというような個体差は考えていない。これらと対比して我々の理論では分布が cut off 後に鋭い端を長期間にわたって保っているかどうかの点に問題がありそうで、この点長期にわたつての実験的検討を必要とする。

他の有力な説としての寿命短縮の体細胞突然変異説とこの理論とは一見無関係なように見えるが、情報量の初期値が遺伝的にきめられ、その減少が突然変異によると考えればこれは我々の理論にそのまま当てはめられる。

これらの理論を通じて、我々のものもそうであるが、取扱っているのは不可逆的な変化のみである。しかし、急性致死をも問題にするとどうしても少なくとも外見上可逆的な回復現象が含まれねばならない。これをどのようにとりあつかうか大きな問題として残されている。

## 7. 結 び

こゝでは主として非照射の動物の生存率曲線を中心として、情報理論を応用した解釈を試みた。しかし、その理論の出発点には動物の放射線感受性から出発したいくつかの特性が含まれているので、非照射の場合の寿命がすでに放射線との関連において理解されるし、更に種々の条件での放射線照射を適当に情報量の減少に対応させる方式がみつければ、放射線による寿命短縮を理解する一つの手がかりになり得るであろう。生物の持つ情報量そのものは必ずしも明瞭な具体性を持ったものとは言えないが、それから色々の生物学的現象の相互の関係を探りうるとすれば、それは決して

無意味な空想の所産ではないだろう。

## 文 献

- 1) ICRP, Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, Pergamon Press, London, 1959. —2) Blair, H. A.: Data pertaining to shortening of life span by ionizing radiation, UR-442, 1956. —3) Kamb, B. and L. Pauling: The effects of strontium-90 on mice, Proc. Nat'l. Acad. Sci. 45 : 54—69, 1959. —4) Blair, H. A.: The shortening of life span by injected radium, polonium and plutonium, UR-274, 1953. —5) Mewissen, D.J., C.L. Comar and C.F. Trum: A formula for chronic radiation versus shortening of life span: Application to a large mammal, Rad. Res. 6 : 450—459, 1957. —6) Failla, G.: Considerations bearing on permissible accumulated radiation doses for occupational exposure, the ageing process and cancerogenesis, Radiology 69 : 23—29, 1957. —7) Henshaw, P. S.: Genetic transition as a determinant of physiologic and radiologic ageing and other conditions, Radiology 69 : 30—36, 1957. —8) Szilard, L.: On the nature of the aging process, Proc. Nat'l. Acad. Sci. 45, No. 1 : 30—45, 1959. —9) Failla, G. and P. McClement: The shortening of life by chronic whole-body irradiation, Amer. J. Roentgenol. 78 : 946—960, 1957. —10) Yockey, H. P.: On the role of information theory in mathematical biology, Radiation Biology and Medicine, ed. by W. D. Claus: 250—282, 1958, Addison-Wesley Publishing Co. Inc. —11) Quastler, H.: Information theory in radiology. Annual Review of Nuclear Science 8 : 387—400, 1958. —12) Sacher, G. A.: On the statistical nature of mortality, with especial reference to chronic radiation mortality, Radiology 67, No. 2 : 250—258, 1956. —13) Grahn, D.: The genetic factor in acute and chronic radiation toxicity, 2nd United Nation Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy 22 : 394—399, 1959. —14) Brues, A. M. and G. A. Sacher: Analysis of mammalian radiation injury and lethality, Symposium on Radiobiology ed. by J.J. Nickson: 441—465, 1950, John Wiley Sons, New York. —15) Lorenz, E., L. O. Jacobson, W.E. Heston, A.B. Eschenbrenner, M.K. Deringer, J. Doniger and R. Schweisthal: Effects of long continued total-body gamma irradiation on mice, guinea pigs, and rabbits, III Effects on life span, weight, blood picture and

carinogenesis and the role of the intensity of radiation, *Biological Effects of External X and Gamma Radiation*, ed. by R.E. Zirkle: 24—148, 1954. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York. —16) Chai, C. K.: Lifespan in inbred and hybrid mice, *J. Heredity* 50: 703—708, 1955. —17) Maisin, J.A. Dunjic, P. Mal-dague and H. Maisin: Delayed effects observed in rats subjected to a single dose of X rays, 2nd United Nation Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy 22: 57—64, 1959. —18) Finkel, M. P., B. O. Bishis and G. M. Scribner: The influence of strontium-90 upon life span and neoplasms of mice, 2nd United Nation Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy 22: 65—70, 1959. —19) 厚

生省, 人口問題研究所, 最近の人口に関する統計資料, 1958. —20) Gompertz, B.: On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining value of life contingencies, *Phil. Trans. Roy. Soc.*: 513—585, 1825, London. —21) Jones, H.: The nature of radioactive fallout and its effects on man, Hearings before the Special Subcommittee on Radiation of the Joint Committee on Atomic Energy Congress of the United States. Eighty-Fifth Session, Part, 2, 1957. —22) Cronkite, E.P., V.P. Bond, W.H. Chapman and R.H. Lee: Biological effects of atomic bomb gamma radiation. *Science* 122, 3160: 148—150, 1955.

Theoretical Approach to Life Span Shortening induced  
by Radiation, Preliminary Report (I).

By

T. Sugahara, F. Sato, H. Eto, Y. Takeda and T. Kankura  
Div. of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences.

Curves for mortality rate v.s. age were analysed in terms of information theory. Differences of radiosensitivity in different animals were interpreted as the differences of information content which will be decreased by any kind of disturbances, e.g., natural aging, irradiation, intoxication etc.

Assumptions used in the present theory are as follows:

- 1) There is a certain minimum value of the information content for every animal to survive.
- 2) The form of the distribution of the information content for animals is of normal type at the beginning.
- 3) For natural aging, the decrease of the information content is linear with age.

Results of calculation were referred to the experiment on mice by Brues et al. For control group only adjustable parameter was a median survival time which was taken as 650 days, and the mortality calculated was in good agreement with the experimental one. Several survival curves by other authors were also analysed in the same way, some being in good agreement and others in disagreement with the theory. Differences in survival curves by different authors should be studied further.