

ATOMIC BOMB EXPOSURE AND THE PREGNANCIES OF BIOLOGICALLY RELATED PARENTS

A PROSPECTIVE STUDY OF THE GENETIC EFFECTS OF IONIZING RADIATION IN MAN

原爆被爆と血族関係のある両親における妊娠

人間における電離放射線の遺伝的影響に関して将来へ向って行なう研究

WILLIAM J. SCHULL, Ph.D. and JAMES V. NEEL, M.D., Ph.D.*

The concepts and particularly the technics of modern epidemiology are surprisingly similar to those which the geneticist associates with what he terms population genetics. It is one of the purposes of this presentation to indicate this parallelism in approaches through a consideration of a study of the genetic effects of ionizing radiation in man. While the data to be reported have not previously appeared in the literature, we shall emphasize methodology here rather than data.

The prospects for genetic damage following exposure to ionizing radiations have been admirably summarized in the reports of the U. S. National Academy of Sciences-National Research Council (1956), the British Medical Research Council (1956), the World Health Organization (1957), and more recently, the United Nations Scientific Committee on the Effects of Radiation (1958). We shall assume that the substance of these reports is now a matter of common knowledge and, we shall, therefore, not review the experimental observations from which one argues that a genetic risk will accrue from the exposure of human beings to ionizing radiations. Assessment of this risk in man has been hampered by a lack of basic information regarding such variables as spontaneous rates of mutation, selection pressure, average overdominance of nominally recessive mutant genes, and others.

現代疫学における諸概念と特にその技法は、遺伝学者のいう集団遺伝学における諸概念および技法と驚くほど類似している。本書の目的の一つは、人間における電離放射線の遺伝的影響に関する研究を取り上げてこの2つの分野における研究方法の類似性を示すことにある。ここに報告する資料は未発表のものであるがここでは資料よりもその方法を強調する。

電離放射線照射後の遺伝的障害に関する見通しについては米国学士院—学術会議(1956)、英国医学研究会議(1956)、世界保健機構(1957)および更に最近では、放射線影響に関する国連科学特別委員会(1958)の諸報告に実に立派に総括されている。われわれは、これらの報告内容が今では一般によく知られていると仮定して、人間に対する電離放射線照射には遺伝的危険があるという議論の根拠となる実験結果については再検討しないことにする。人間におけるこの危険の評価は諸種の変数例えば突然変異の自然発生率、淘汰による圧迫や名目上、劣性である突然変異遺伝子が概して超優性であること等に関する基本的知識の欠如のため困難である。

Reprinted, by permission from the American Journal of Public Health, 49: 1621-1629, 1959.

* Associated with the Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Mich.

ミシガン大学医学部人類遺伝学教室

Furthermore, and fortunately so, the number of human populations exposed to high or moderately high amounts of ionizing radiations are few. One such population, however, comprises the survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. The bulk of the results of a comprehensive study of the effect of exposure to the atomic bombs on this population has been reported elsewhere.^{1,2} In the major report, attention was confined to observations on pregnancies occurring to unrelated parents. During the same interval of time, namely, 1948-1953, observations were also obtained on some 5,163 registered pregnancies occurring in Hiroshima and Nagasaki to parents who were related as first cousins, first cousins once removed, or second cousins. There are a number of reasons why the geneticist is inclined to view the latter pregnancies of related parents as potentially a more sensitive index of radiation-induced genetic damage. In its simplest terms, the main line of the argument is that the addition of radiation-induced mutants to the more homozygous, and presumably less elastic, genetic back-ground of inbred children may produce a relatively greater effect than would be apparent if the same mutants were superimposed on the more heterozygous genetic background of noninbred children, that is, children born to unrelated parents. It seemed unwise, therefore, in the analysis of the data from Hiroshima and Nagasaki, to simply pool the present observations with those on noninbred children, particularly since the inbred children were not uniformly distributed over the various exposure classes to be described shortly. The present report serves then to complete the picture of the effects of parental exposure to the atomic bombing of these two cities.

Brief Description of the Program In the years immediately following World War II, a ration system existed in Japan which permitted pregnant women to acquire certain rationed items by registering the fact of their pregnancy some time after the fifth month of gestation. The economic milieu of Japan in this period was such that registration was virtually complete. There existed, then, a set of circumstances which afforded an opportunity to launch a comprehensive prospectively oriented study of pregnancy terminations following parental

その上、幸いではあるが、大量または中等度の電離放射線照射を受けた人口集団の数は少ない。しかしながらそのような人口集団の1つに、広島および長崎の被爆生存者がある。この人口集団に対する被爆影響の広範囲に及ぶ研究結果の大部分は別に報告した^{1,2}。

そのうちの主要報告では、血縁のない両親における妊娠の観察のみに注意が向けられた。同期間中に、すなわち、1948-1953年の間に広島および長崎で両親がいとこ或いは、またいとこである約5,163件の妊娠も登録され観察が行なわれた。遺伝学者が後者の血縁関係のある両親における妊娠が放射線誘発遺伝的損傷のより感度の高い指標となる可能性があると考えた理由は多分にある。その論旨の主要点を簡単にいえば次の通りである。近親結婚の両親に生まれた子供の遺伝的背景は他の子供よりも同型接合状態に近く、かつ恐らく順応性も少ないと思われるので、放射線によって誘発された突然変異体が付加された場合には血族関係のない両親の子供の異型接合性の遺伝的背景に同一の突然変異体が付加された時に比べて比較的大きな影響が生じるであろうと云うのである。特に近親結婚による子供は、後述の各被爆分類群に均一に分布していないので、以前の報告では広島および長崎からの資料の解析に当って、これらの観察結果と血族関係のない両親の子供に関する資料とを簡単に加え合わせることは賢明ではないように思われた。本報告は両都市における両親の原子爆弾被爆の影響に関する以前の資料を補足完成しようとするものである。

研究計画の簡単な説明

第二次世界大戦の直後、日本には食糧配給制度があって、これによって妊娠第5カ月目以後に妊娠の事実を登録すれば、妊婦はある種の物品の加配を受けられるようになっていた。この時期の日本の経済状態は非常に悪かったため妊婦は殆んど全部登録されていた。これらの条件が揃っていたことは両親が放射線照射を受けた後の妊娠終結について将来に向って総合的な研究を開始する機会を提供した。1948年広島および長崎

irradiation. With the cooperation of the municipal authorities in Hiroshima and Nagasaki, a system was instituted in 1948 whereby at the time of her registration for rations, each pregnant woman or her representative also registered with the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC), an agency of the National Academy of Sciences-National Research Council working in cooperation with the National Institute of Health of Japan. At the time of registration, the first two thirds of a questionnaire was completed which included such items as identifying information, a brief radiation history of the husband and wife, a short summary of the past reproductive performances, and pertinent details concerning the present pregnancy. Upon the termination of the pregnancy, the attending midwife or physician notified the ABCC, and completed the previously mentioned questionnaire. Irrespective of the type of termination, a Japanese physician in the employ of the ABCC or the Japanese National Institute of Health called to examine the child as promptly after birth as possible. The completeness of this system of reporting and follow-up was checked periodically; these checks revealed that approximately 93 per cent of the births occurring in Hiroshima, and a somewhat higher figure in Nagasaki, were known to the commission. A large proportion of the 7 per cent not ascertained through this scheme subsequently came to our attention through other channels. The latter, unregistered births, while not included in the results to be reported, permit an appraisal of the representativeness of the registered births.

In the event that a pregnancy terminated abnormally as in a stillbirth or a child with a congenital malformation, a supplementary questionnaire was completed in the patient's home by the examining physician. This questionnaire was designed to obtain more detailed information on the gynecologic history, maternal illness during pregnancy, past reproductive performance, and economic status. In addition to this questionnaire, blood was drawn from the mother for a serological test for syphilis (on the average, some 5 per cent of these tests were positive). The same supplementary questionnaire was routinely completed on every registration where the terminal digit in the registration number was zero.

で、市当局の協力を得て妊婦またはその代理が特別配給のための登録をする際に原爆傷害調査委員会（ABCC）にも登録される制度が設けられた。ABCCとは米国学士院一学術会議の現地機関で国立予防衛生研究所と協力して調査活動を行なっている。登録の際質問書の内容の3分の2について記入が行なわれ、身元確認のための資料、夫妻の簡単な原爆被爆歴、既往の出産の概要および現在の妊娠に関する細かい関係資料などが求められた。妊娠終結と同時に、付添いの助産婦または医師はABCCに通知し、さきに記入された質問書が完成された。出産の種類に拘らず、ABCCまたは日本国立予防衛生研究所の日本人医師は、出生後出来るだけ早く家庭訪問を行なってその小児を診察した。この通告および経過観察の制度の完全さについては定期的に調べたが、この結果ABCCに通知された出産の割合は広島で約93%、長崎では、これよりも多少高率であると認められた。この機構によって確認されなかった7%の大部分は、その後他の径路を通じて確認した。後者の登録制度に基づかない調査によって確認された出産は、ここに報告する結果には入っていないが、その調査によって、登録された出産の代表性を評価することが出来る。

死産または先天性奇形のように、妊娠終結が異常であった場合には、患者の宅で診察医は追加質問書を記入した。この質問書は婦人科病歴、妊娠中の妊婦の疾患、過去の妊娠、および経済的狀態に関する更に詳しい資料を得るために考案された。この質問書の他に、血清梅毒検査を行なうため、母親から採血した。（平均してこれ等検査の約5%が陽性であった）さらに登録番号の最後の桁が零である者についても、この追加質問書の記入が行なわれた。

A more complete description of the program will be found in Neel and Schull.¹ Information bearing on the reliability of the consanguinity data, and the importance of certain socioeconomic concomitants on the data to be presented has been given elsewhere.³

Parental Radiation Exposure Clearly to extract the maximum information from the situation we have described, an experimental design more sophisticated than the simple dichotomy, exposed-not-exposed, was needed. Available to estimate the exposure of a given individual was information on (1) his or her distance from ground zero at the time of the bombing, (2) the occurrence of epilation, gingivitis and petechiae, symptoms highly correlated with radiation sickness, and (3) the shielding he or she may have experienced. Available also was some knowledge regarding the neutron and gamma dose, in air, at specified distances from ground zero. The latter information was considerably less precise than could be desired, or than is frequently imagined. The distance-dosage relationships have been repeatedly revised in the intervening 13 years, and will most probably undergo further revision. This, then, was the background on which one had to decide how best to recognize varying degrees of radiation exposure.

In general, two solutions to the problem of estimating degree of exposure were available. On the one hand, one could attempt to assign a score to each exposed individual, this score being a function of distance, shielding, and symptomatology. If applicable, this approach would permit the use of somewhat more elegant procedures for estimating the dose-genetic effect relationships than could be used with the second alternative. It has the disadvantage, in practice, of requiring a value judgment in the assignment of almost every score, and as a consequence, the apparent precision in estimating the genetic effect may well be spurious. On the other hand, one could adopt a classificatory scheme. The principal advantage of the latter, perhaps, is that it is the more conservative of the two procedures, and less subject to dating by revisions in the basic distance-dosage

研究計画については Neel および Schull の報告¹⁾に詳しく説明してある。血族結婚の資料の信憑性およびここに報告する資料に対し、特定の社会経済的要素が有する重要性に関しては別に報告がある³⁾。

親の放射線照射

上述の状態から最大限の資料を引き出すためには、被爆者と非被爆者の2つを簡単に比較する方法よりも更に精密な実験方法が必要である。特定の1個人に対する放射線照射を評価するのに利用し得る資料は、(1) 原爆時の爆心地点からの距離 (2) 脱毛、歯齦炎および点状出血など放射線疾患と相関の高い症状の発生、および (3) 遮蔽状態であった。又爆心地からの各距離における中性子およびガンマー空中線量に関する若干の知見も利用できた。後者の資料は、希望するほど正確ではなく、また、しばしば想像されているよりも相当不正確である。距離—線量関係は過去13か年間に幾度も修正されているが恐らく、今後も修正されると思われる。従って、これらの資料を基にして種々の程度の放射線照射を評価する最良の方法を決定せねばならなかった。

一般的に放射線照射の程度を推定する問題に対し、2つの解決法を用いることが出来る。1つの方法は各被爆者に対し、被爆距離、遮蔽および症候に従って評価値を与えることである。この方法が、もし適用出来れば線量と遺伝的影響との関係を評価するのに第2の方法を用いた場合よりも幾分すぐれた処理が可能になる。しかし、実行に当たり殆んど全部の評価値に対して価値判断をしなければならない欠点があり、従って遺伝的影響の評価におけるその外見上の正確さは、単に見せかけであるかも知れない。他の方法とは分類法を採用することである。後者の主な利点はこの2つの処理方法のうち、より保守的な方法であり、基本的な距離—線量関係の修正のために時代遅れになることが

relationships. The classificatory scheme evolved to take into account distance, shielding, and symptomatology was as follows :

1. Not present in Hiroshima or Nagasaki at the time of the bombings.

2. Present in one or the other of the two cities, but asymptomatic, and at a distance from ground zero (a) greater than 3,000 meters, or (b) 0-3,000 meters and heavily shielded, or (c) 1,500-3,000 meters and moderately shielded, or (d) 2,000-3,000 meters and lightly shielded.

3. Present but asymptomatic, and at a distance of (a) 2,000-3,000 meters and unshielded, or (b) 1,000-2,000 meters and lightly shielded, or (c) 0-1,000 meters and moderately shielded.

4. Present but asymptomatic, and at a distance of (a) less than 2,000 meters and unshielded, or (b) less than 1,000 meters and lightly shielded.

5. Present but less than 3,000 meters from ground zero, and reporting epilation a/o gingivitis, a/o petechiae.

The structures which were defined as affording heavy, moderate, or light shielding are given in Neel and Schull.^{1,14} From a variety of sources of evidence, it has been estimated that these five categories of exposure correspond to doses of approximately 0.5-10, 40-80, 100-150, and 200-300 roentgens equivalent physical respectively.

The Data Of the 5,163 registered pregnancies of related parents which were observed, 382 were rejected prior to analysis for a variety of reasons, among these reasons being (1) incomplete information on birth weight, birth rank, maternal age, or parental exposure, (2) relationship of uncertain degree, more remote than second cousins, or closer than first cousins, (3) induced pregnancy terminations, and (4) multiple births. Table 1 gives the distribution of the remaining 4,781 births to related parents by parental exposure and city. Because of the paucity of individuals falling into exposure categories 4 and 5, these individuals are combined with group 3 in all subsequent tables (the estimated mean exposure for the combined groups (3-5) is about 100 reps).

少ないことであろう。被爆距離遮蔽および症候を考慮に入れて考案した分類法は次の通りであった。

1. 爆撃時広島または長崎にいなかった者

2. 二都市のいずれかにいたが無症候で爆心地からの距離が (a) 3000m よりも大であった者, (b) 0-3000m で強度の遮蔽があった者, (c) 1500-3000m で中等度の遮蔽があった者および (d) 2000-3000m で軽度の遮蔽があった者

3. 市内にいたが無症状で被爆距離が (a) 2000-3000m で遮蔽がなかった者, (b) 1000-2000m で軽度の遮蔽があった者および (c) 0-1000m で中等度の遮蔽があった者

4. 市内にいたが無症候で被爆距離が (a) 2000m 以下で遮蔽がなかった者, (b) 1000m 以下で軽度の遮蔽があった者

5. 市内にいたが爆心地からの距離が3000m以下で脱毛, 歯齦出血または点状出血があったと報告した者

強度, 中等度および軽度の遮蔽と定義した建造物については Neel および Schull の報告に説明されている。^{1,14} 種々の出所からの証拠によれば, これ等5つの被爆分類群における線量は, それぞれ約0.5-10, 40-80, 100-150 および 200-300 r と推定されている。

資 料

血縁関係のある両親における妊娠は5,163件登録され観察が行なわれたがそのうち, 382例は種々の理由のために解析を行なう前に除外した。その理由は次の通りである。(1) 出生時体重, 出生順位, 母親の年齢, または親の被爆に関する資料の不備, (2) 近親結婚の程度が不明, あるいは, またいとこよりも遠い, あるいはいとこよりも近い者 同士の結婚, (3) 人口妊娠中絶および, (4) 多産などである。表1は血縁関係のある両親における残りの出産4,781例について親の被爆程度別および都市別分布を示す。被爆分類第4および第5の者は少数であるから, その他の総ての表では, 第3群と合計されている。(第3-5群を合計したものの推定平均線量は約100 rep である)

Table 1 The Distribution of Births to Parents Related as First Cousins, First Cousins Once Removed, or Second Cousins by City and Parental Exposure

表 1 いとこ同士および、またいとこ同士の近親結婚の子供の都市別両親の被爆程度別分布

a. Hiroshima 広島

		Mother's Exposure 母親の被爆				Total 計
		1	2	3	4~5	
Father's Exposure 父親の被爆	1	1,141	293	89	71	1,594
	2	91	108	22	9	230
	3	40	23	16	6	85
	4~5	22	16	3	5	46
Total 計		1,294	440	130	91	1,955

b. Nagasaki 長崎

		Mother's Exposure 母親の被爆				Total 計
		1	2	3	4~5	
Father's Exposure 父親の被爆	1	1,481	670	65	33	2,249
	2	204	286	13	10	513
	3	13	22	7	—	42
	4~5	8	8	4	2	22
Total 計		1,706	986	89	45	2,826

Table 2 Mean Coefficient of Inbreeding Among the Offspring of Related Parents by Parental Exposure. The Numbers of Observations on Which These Means Rest Are Given in Parentheses

表 2 近親結婚の子供の平均近交係数の両親の被爆程度別分布
平均値の基礎となる観察数は()に示す

		Mother's Exposure 母親の被爆			Total 計
		1	2	3~5	
Father's Exposure 父親の被爆	1	0.0457 (2,622)	0.0466 (963)	0.0451 (258)	0.0459 (3,843)
	2	0.0453 (295)	0.0468 (394)	0.0391 (54)	0.0457 (743)
	3~5	0.0444 (83)	0.0501 (69)	0.0421 (43)	0.0459 (195)
Total 計		0.0457 (3,000)	0.0468 (1,426)	0.0438 (355)	0.0459 (4,781)

Ideally in the analysis of these data, the precise relationship of the parents would be taken into account by a procedure, say, such as regressing the variable in question on the coefficient of inbreeding within each of the various exposure cells, and then testing the homogeneity of the intercepts and regression coefficients so obtained. Unfortunately, the data are insufficient, particularly at the higher combined parental exposures, to make this approach feasible. A less sensitive procedure is to pool the various types of parental relationship within each of the exposure cells, and then contrast the pooled observations. The validity of this latter approach rests on several assumptions, the most important of which is that the average coefficient of inbreeding, as well as the variances of these coefficients, is the same in each of the exposure cells. Table 2 presents the weighted average coefficient of inbreeding for the nine exposure cells. It will be noted that these values range from 0.0391 to 0.0501, but in general, cluster fairly tightly around the mean over-all exposure cells, namely, 0.0459. The within exposure cell variances exhibit a comparable range of variation to that observed among the means. Thus, it would seem that the related marriages encountered in the exposure cells are sufficiently similar in type and frequency that to pool the observations on the various degrees of relationship within exposure cells would not lead to significant confounding of inbreeding effect with the effects due to parental exposure.

Information is available on the following variables presumably indicative of genetic radiation damage, the sex ratio, the frequency of major congenital malformations, the frequency of stillbirths, the frequency of death in the first week of life among liveborn children, birth weight, and certain anthropometric data obtained approximately nine months post partum on a sample of those surviving to this age. The observations on the sex ratio have been presented elsewhere² as has the information on birth weight and the anthropometric measurements.⁴ No significant differences among exposure cells in the birth weights (means or variances) or among the anthropometric measurements were

これら資料の解析において理想的には、ある処理によって、両親の正確な血族関係を考慮すべきである。例えば、被爆状態別の各箱における問題の近交係数を変数とした回帰解析を行ない、このようにして求めた切片と回帰係数の均等性を検討することである。残念ながら、強度の放射線を受けた両親を合計した群については資料が特に不十分であるのでこの方法は不可能である。もっと感度の低い方法は、各被爆状態別箱ごとに種々の程度の血族関係のある両親に関する観察結果を合計して比較を行なうことである。この後述の方法の妥当性は、いくつかの仮定に基づいて居り、その中最も重要なものは、各被爆状態別箱において平均近交係数およびその係数の分散が相等しいという仮定である。表2は9つの被爆状態別箱における近交係数の重みつき平均を示す。これ等の値は0.0391から0.0501までの範囲にあるが、一般的に総合計の平均値すなわち、0.0459にかなり近い値をとる。被爆状態別の各箱内の分散は、平均値に見られた分散の範囲とほぼ同程度である。従って、各被爆状態別箱における血族結婚の種類とその頻度はお互いに十分似て居るので、各被爆状態別箱内の種々の程度の近親結婚に関する観察結果を合計しても両親の被爆による影響と血族結婚の影響との著しい混同が起ることはないだろうと思われる。

遺伝的放射線損傷を示すと思われる下記の変数について資料が集められている。すなわち性比、主要先天性奇形の頻度、死産の頻度、生産児の生後1週間以内の死亡の頻度、出生時体重および生後約9カ月の時にそれまで生き残っていた乳児の標本について求めた特定の人体計測値。性比についての観察²⁾と出生時体重および人体計測値⁴⁾に関する資料についてすでに報告した。それによると出生時体重(平均値および分散)並びに人体計測値には、各被爆状態別箱間に、何等有意の差異は証明出来なかった。又血族結婚の両親の子供のみに関する性比の資料には有意の被爆影響は認められなかった。しかしながら血縁関係のない両親に関

demonstrable. The sex ratio data on the offspring of the related parents alone did not reveal a significant exposure effect. However, when taken in conjunction with the data presented on the unrelated parents, there emerged small, but consistent differences in the sex ratio compatible with the effects to be expected if sex-linked lethal genes were induced by the radiation. We present here the observations on the frequencies of major congenital anomalies and perinatal mortality (stillbirths plus deaths in the first week of life).

The specific malformations defined as major are tabulated in Neel and Schull¹; in substance, any malformation which was incompatible with life, or, if compatible, seriously limited the function of the individual, was defined as a major malformation. The distribution by parental exposure and city of birth of children with major congenital malformations born to related parents is given in Table 3. In the analysis of these data, observations from Hiroshima and Nagasaki have been pooled to increase the numbers of entries in the exposure cells. This assumes that there is no heterogeneity between cities, an assumption which may not be strictly true. However, in an analysis of the effects of inbreeding on pregnancy termination in Japan based upon children born to parents who were either unexposed or lightly exposed (category 2), Schull³ found no evidence of heterogeneity between Hiroshima and Nagasaki in the regression coefficients when the frequency of major congenital malformations was regressed on the coefficient of inbreeding F (including $F=0$, that is, the offspring of unrelated parents). There was, however, evidence of heterogeneity in the regression of "early deaths" on the coefficient of inbreeding. The term "early death" does not cover a period of time equal to that encompassed by "perinatal death." The former includes death from the seventh day of life to the end of the first month. Since most deaths in the first month occur, in fact, in the first week, it is reasonable to assume that heterogeneity would also exist between cities with regard to perinatal mortality, and this can be shown to be true.

する資料と共に検討した処、放射線によって伴性致死遺伝子が誘発される場合に予期される影響と一致した性比の差異が軽度ながら一貫して認められている。本報告では主要な先天性奇形および分娩時死亡率（死産並びに生後1週間以内の死亡）を取り上げる。

強度の奇形と定義されたものの一覧表は Neel および Schull¹ によって作成されて居る。要は生存を不可能にする奇形または、生命の維持には差し支えないが機能をひどく制限する奇形はすべて強度の奇形と定義した。血縁関係のある両親に生まれた子供の強度の先天性奇形の出生都市別、親の被爆状態別の分布は表3に示す。これらの資料の解析に当って、各被爆状態別箱内の例数を増加するため広島および長崎の観察結果を合計した。これは両都市の間に差異はないと仮定しているが、この仮定は厳密には正しくないかも知れない。しかし Schull³ は非被爆者および軽度の被爆者（分類2）である両親に生まれた子供に基づいて日本における妊娠終結に対する血族結婚の影響の解析を行なった結果、強度の先天性奇形の頻度の近交係数 F ($F=0$, すなわち血縁関係のない両親の子孫も含む) への回帰を求めた場合、回帰係数には、広島と長崎との間には何等差異は見い出されなかった。しかし「早期死亡」の近交係数への回帰には差があった。「早期死亡」という用語は「分娩時死亡」とは別の時期の死亡を指すものである。すなわち前者は生後第7日目から生後1ヵ月末までの死亡を含む。生後1ヵ月以前の死亡の多くは事実上、生後1週間以内であるから、分娩時死亡率についても、両都市間に差異があるだろうと推定するのは妥当であり、且つ真実そうであることが証明出来る。

Analysis of the observations on major congenital anomalies by either the method of Roy and Kastenbaum⁵ or regression technics failed to reveal a significant effect of maternal or paternal exposure on the frequency of major congenital malformations. The regression model used was of the following general form :

$$E(p_{ij}) = \bar{p} + b_1 (F_i - \bar{F}) + b_2 (M_j - \bar{M})$$

where $E(p_{ij})$ is the expected proportion of malformed infants in the ij^{th} exposure cell, \bar{p} is the average proportion of malformed infants, b_1 and b_2 are regression coefficients, F_i and F (M_j and M) are respectively the average exposure of fathers (mothers) in the i^{th} (j^{th}) exposure category and the mean paternal (maternal) exposure. In actual computation, a weighted regression was fitted using the arc sin transformation rather than the observed proportions. It must, of course, be borne in mind that the application of regression methods to these data involve an element of approximation. As might be surmised from inspection of Table 3, the regression coefficients are both negative in sign although neither is significantly different from zero. The surprise with which one greets this failure to demonstrate significant differences among the exposure groups will be in part a function of whether one views natural selection as primarily favoring homozygotes or heterozygotes. At the present time such is the paucity of data on man that one can defend either of these alternatives with equal vigor. In this connection, Neel⁶ has recently presented evidence which can be interpreted as suggesting that some congenital malformations in man may represent the phenodeviants from balanced homeostatic systems. There may, then, be no contradiction between the apparent effect of parental exposure on the sex ratio, and the failure to observe an effect of parental exposure on the frequency of congenital defects.

Table 4 presents the distribution, by city of birth and parental exposure, of infants dying in the perinatal period. It is worth emphasizing that perinatal deaths include those pregnancies terminating after 21 weeks of gestation in a stillborn infant or a child failing to survive the first week

強度の先天性異常に関する観察結果の解析は、Roy および Kastenbaum⁵⁾ の方法または回帰解析法の何れによっても、強度の先天性奇形の頻度に母親ないし父親の被爆のための有意な影響を認めることは出来なかった。使用した回帰数式は、次の一般的形式のものであった。

ここでは、 $E(p_{ij})$ は、 ij 番目の被爆状態別箱における奇形児の割合の期待値であり、 \bar{p} は奇形児の割合の平均値、 b_1 と b_2 は回帰係数、 F_i および F (M_j および M) はそれぞれ i 番目 (j 番目) の被爆分類群における父親 (母親) の平均被爆程度とすべての父親 (母親) の平均被爆程度である。実際の計算では、観察された比率よりも寧ろ弧正弦変換を用いて加重回帰を求めた。勿論これらの資料に回帰解析法を応用することは、近似の要素が入ることに留意せねばならぬ。表 3 を見れば分るように回帰係数は、何れも 0 とは有意な差はないが、符号は双方とも負である。各被爆分類群の間に有意な差異を証明し得ないことに対する驚きも自然淘汰において、同形接合体または異形接合体の何れが主に有利であるかの考え方によって幾分か違うだろう。現在の処、人間に関する資料が非常に少ないためいずれの説も同じように強力に弁護出来る。これに関して Neel⁶⁾ は最近人間における若干の先天性奇形は生体の正常平衡体系の表現型の異常を表わすかも知れぬと云うことを示唆していると解釈できる証拠を提出している。しからば両親の被爆のために性比に影響が見られるのに対し、先天性異常の頻度に両親の被爆影響を観察することの出来ないことの間には何も矛盾はないかも知れぬ。

表 4 は分娩時死亡例の出生都市別および両親の被爆状態別の分布を示す。分娩時死亡には、妊娠 21 週間以後の死産または、生後 1 週間生きることの出来なかった者で、しかも肉眼的に異常が観察されなかった者が含まれることを強調する価値がある。異常のある死産

Table 3 The Distribution by City of Birth and Parental Exposure of Infants with Major Congenital Anomalies Born to Parents Who Were Biologically Related

表 3 血縁関係のある両親に生まれた強度の先天性奇形児の出生都市別及び両親の被爆程度別分布

a. Hiroshima 広島

			Mother's Exposure 母親の被爆			
			1	2	3~5	Total 計
Father's Exposure 父親の被爆	1	N 観察数 m 奇形児数 p 率	1,141 18 0.0158	293 4 0.0137	160 1 0.0063	1,594 23 0.0144
	2	N 観察数 m 奇形児数 p 率	91 0 —	108 1 0.0093	31 0 —	230 1 0.0043
	3~5	N 観察数 m 奇形児数 p 率	62 1 0.0161	39 0 —	30 0 —	131 1 0.0076
Total 計		N 観察数 m 奇形児数 p 率	1,294 19 0.0147	440 5 0.0014	221 1 0.0045	1,955 25 0.0128

b. Nagasaki 長崎

			Mother's Exposure 母親の被爆			
			1	2	3~5	Total 計
Father's Exposure 父親の被爆	1	N 観察数 m 奇形児数 p 率	1,481 25 0.0169	670 7 0.0104	98 1 0.0102	2,249 33 0.0147
	2	N 観察数 m 奇形児数 p 率	204 3 0.0147	286 4 0.0140	23 0 —	513 7 0.0136
	3~5	N 観察数 m 奇形児数 p 率	21 0 —	30 0 —	13 1 0.0769	64 1 0.0156
Total 計		N 観察数 m 奇形児数 p 率	1,706 28 0.0164	986 11 0.0112	134 2 0.0149	2,826 41 0.0145

of life, and where the child in question did not have a visible, gross abnormality. The elimination of stillborn children or those dying in the first seven days of life with known abnormality precludes the possibility of measuring any genetic damage twice, a situation which might otherwise prevail in view of the high probability that a grossly deformed child will be either stillborn or succumb in the first week of life.

On inspection, the most striking aspect of Table 4 is the apparent heterogeneity between cities. One not only observes a fairly marked difference in

児または生後7日以内の死亡者を除外することは、遺伝的損傷を2回数える可能性を未然に防止する。肉眼的な奇形があれば死産するか生後1週間以内に死亡する確率が高いので、もしこのような例を除外しなければ、重複が起こることが多いであろう。

表4の検討で最も顕著な点は、両都市間の明白な差異である。両都市における分娩時死亡にかなり顕著な差異が観察されるばかりでなく、広島では両親の被爆

Table 4 The Distribution by City of Birth and Parental Exposure of Infants Dying in the Perinatal Period Born to Parents Who Were Biologically Related

表 4 血縁関係のある両親における分娩時死亡の出生都市別及び両親の被爆程度別分布

a. Hiroshima 広島

				Mother's Exposure 母親の被爆			
				1	2	3~5	Total 計
Father's Exposure 父親の被爆	1	N d p	観 死 率	1,123 48 0.0427	289 15 0.0519	159 4 0.0252	1,571 67 0.0426
	2	N d p	観 死 率	91 4 0.0440	107 3 0.0280	31 4 0.1290	229 11 0.0480
	3~5	N d p	観 死 率	61 2 0.0328	39 8 0.2051	30 2 0.0667	130 12 0.0923
Total 計				1,275 54 0.0424	435 26 0.0598	220 10 0.0455	1,930 90 0.0466

b. Nagasaki 長崎

				Mother's Exposure 母親の被爆			
				1	2	3~5	Total 計
Father's Exposure 父親の被爆	1	N d p	観 死 率	1,456 41 0.0282	663 22 0.0332	97 1 0.0103	2,216 64 0.0289
	2	N d p	観 死 率	201 8 0.0398	282 3 0.0106	23 0 —	506 11 0.0217
	3~5	N d p	観 死 率	21 0 —	30 1 0.0333	12 0 —	63 1 0.0159
Total 計				1,678 49 0.0292	975 26 0.0267	132 1 0.0076	2,785 76 0.0273

perinatal death rates in the two cities, but the increase in mortality with parental exposure which seems to occur in Hiroshima is countered by a decreasing mortality with increasing exposure in Nagasaki. Analysis of these data readily confirms that the heterogeneity is significant. When these data are explored further, one finds that the differences between the nine exposure groups in Nagasaki are not significant whereas in Hiroshima the groups are significantly different. However, when the model previously described is fitted to the Hiroshima data, one finds that though the regression removes a significant amount of variation

の程度に比例して死亡率の増加があるように見えるのに対し、長崎では被爆程度の増加と共に死亡率の減少があるという逆な結果が出ている。これ等資料の解析でこの差が有意であることを容易に確認できる。これ等の資料を更に探究する場合、長崎では9つの被爆分類群間の差異は有意ではないが、広島では有意の差異があることが分る。しかし、さきの数式を広島の資料に当てはめる場合、線形回帰解析により変動量はかなり減少するが、回帰によって除去されない変動量も有意に大であることが分る。つまり線形数式では観察される変動の小部分以外の説明をするには不十分である

the variation not removed by the regression is also significantly large. In short, the linear model would appear inadequate to account for more than a small fraction of the observed variation. Interesting too, is the finding that on the linear model the regression coefficients associated with mother's exposure and father's exposure differ in sign. In most circles, the latter would not be considered consistent with our present knowledge of genetic damage following parental radiation. It must be borne in mind that these seemingly anomalous findings may be due to confounded concomitant variation. Unfortunately, such is the paucity of data that it seems unlikely that uncontrolled concomitant variation can be satisfactorily removed. To briefly summarize the findings, there is no demonstrable, consistent effect of parental exposure on the frequency of malformed infants or perinatal deaths among the children born to related parents.

Before we examine the conclusions which seem justified from these data, permit us to restate, for comparative purposes, the findings with reference to the frequency of congenital malformations and of perinatal mortality obtained from the study of offspring of unrelated parents. These were as follows¹: "Analysis of the frequency of malformed infants by city and parental exposure reveals no significant, consistent effect of parental exposure." "Analysis of the stillbirth data fails to reveal significant differences between cities or consistent significant effects of parental exposure." Finally, "No consistent, significant effect of parental exposure on neonatal mortality emerges from the data obtained in Hiroshima and Nagasaki on deaths occurring in the first six days post partum." The present findings are not, then, at variance with those previously reported for pregnancy terminations to unrelated parents.

What now are the conclusions which we can draw from these data? Can we assert that no genetic damage has accrued from exposure of the populations of Hiroshima and Nagasaki to ionizing radiations? The answer to this question is "no" since it can easily be shown that, with the present numbers, the differences which would have to

ようである。また、線形数式では母親の被爆および父親の被爆と関連した回帰係数の符号が異なると云う所見も興味あることである。後者の所見は両親の放射線照射後の遺伝的損傷についての現在の知識と一致していないと考える者が多いだろう。この所見は一見異例であるように思えるが、そのほかの変異が付随混同しているためかも知れぬことに注意せねばならない。遺憾なことには、資料が少ないため制御されない変異の付随を十分除去できないように思われる。所見を簡単に要約すれば、血縁関係のある両親における奇形児また分娩時死亡の頻度には、両親の被爆に起因する一貫した影響は証明されない。

これ等の資料から導かれる結論を述べる前に、比較のために血縁関係のない両親の子孫の研究により求められた先天性奇形の頻度、および分娩時死亡率に関する所見をここに述べたいと思う。これは次の通りである¹。すなわち、「奇形児の頻度の都市別および両親の被爆別解析では、両親の被爆による一貫した有意な影響は認められない」「死産の資料の解析では、両都市間に有意差はなく、また両親の被爆による一貫した有意の影響を認めることが出来ない」最後に「生後6日間以内の死亡について広島および長崎で入手した資料からは、新生児死亡率に両親の被爆のための一貫した有意な影響は見い出されない」しからば血縁関係のない両親に見られる妊娠終結について以前に報告した所見と、今回の所見との間には矛盾はない。

これ等の資料から導き出し得る結論は何であろうか、広島および長崎の人口集団が電離放射線を受けても遺伝的損傷は生じなかったと断言出来るであろうか。この質問に対する答は「否」である。なぜならば現在の例数では、各被爆分類間に有意差が証明されるためには、遺伝的根拠に基づいて予期される差異より

obtain among exposure groups for significance to result are considerably larger than those expected on a genetic basis. This body of data does not, then, afford an adequate test of the genetic hypothesis. In much the same fashion, one is led to the conclusion that these data do not afford a very sharp test of the basic premise that inbred children because of their increased homozygosity are a more sensitive indicator of radiation induced genetic damage than noninbred children since a several-fold difference in response between these groups could go undetected. Must we conclude, then, that these data contribute little, if anything to our understanding of the genetic hazards of ionizing radiation in man? Fortunately no; in point of fact, each "negative" study serves to further isolate the "critical range," that is, that area wherein we must search for genetic differences. A corollary of this would be that each "negative" study further refines the experimental design from which we may ultimately answer our basic problem. Advances in this area of human biology, important and as necessary as they are, will not come easily nor inexpensively, but they will come. Unhappily, however, we are called upon even now to make decisions regarding "permissible doses." These decisions can affect the practice of medicine. Our thinking on these matters is not aided either by those who with head in sand deny the existence of a danger nor those who see in each new increment of fallout x new monsters. Wisdom would certainly dictate that in so far as is consistent with the sagacious practice of medicine we should keep at a minimum the exposures to which we are subject.

While it may seem that in these closing comments we have strayed somewhat afield from our objective of indicating the similarity of approaches in epidemiology and in population genetics, this is really not so. In both areas, we are frequently confronted with problems of such moment that objectivity is difficult to attain. Yet only in an atmosphere of impartiality can we hope to sort fact from fancy, be this with reference to smoking and lung cancer, or ionizing radiation and our "load of mutations."

も相当に大きな差がなければならない。しかれば、この資料からは遺伝学的仮説について十分なテストを行なうことが出来ない。同じように近親結婚の子供と他人結婚の子供との間に数倍の差異があっても発見されないこともあり得るので近親結婚の小児の方が、同型接合性が強いいため、他人結婚の小児よりも放射線によって誘発される遺伝的損傷のより敏感な指標となると云う基本的な前提に対し、これ等の資料では厳しいテストはできないとの結論に到達する。しかれば、これ等の資料は人間における電離放射線の遺伝的危険についての知識に殆んど又は全く寄与しないと結論せねばならないのであろうか。幸いにも答は否であり、事実上、各研究によって陰性的結果が出ることにより「危険範囲」すなわち、遺伝的差異を探索しなければならぬ範囲をもっと限定するのに役立つ。さらにこれから言えることは、各「陰性的」な研究は、基本的な問題に対し、最終的な解答を求めようとする実験計画をさらに改善する上に役立つということである。人類生物学のこの分野の進歩は重要かつ必要である。それは容易には出来ないし、また安価には得られないが、何れ達成できる。しかし、不幸にして現在「許容線量」について決定するよう要請されている。この決定は今後の医療活動に影響を及ぼし得る。現実から逃れて危険の存在を否定する者や降下物が新しく蓄積する毎に新しく怪物がX例生まれ出るとする者の言はこの問題に対する考察を益するものではない。賢明な医療活動の目的に副う限りは、照射線量は常に最低量に保持すべきであることは当然である。

上記の結語は、疫学および集団遺伝学における研究法の類似点を示そうとする本書の目的から幾分隔りがあると思えるかも知れぬが、実際はそうではない。両分野において、客観性を維持することが困難なような重要な問題に直面することが、しばしばである。しかし喫煙と肺臓癌との関係であれ、はたまた、電離放射線と「突然変異加重」との関係であれ、何れにも偏しない公平な立場においてのみ空想と事実との選別が出来るのである。

REFERENCES

参考文献

- 1 Neel, James V. and Schull, William J. : The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki. National Academy of Sciences-National Research Council Publ. 461, 1956.
- 2 Schull, William J. and Neel, James V. : Radiation and the Sex Ratio in Man. Science 128 : 343 (Aug.), 1958.
- 3 Schull, William J. : Empirical Risks in Consanguineous Marriages; Sex Ratio, Malformation, and Viability. Am. J. Human Genet. 10 : 294 (Sept.), 1958.
- 4 Morton, Newton E. : Empirical Risks in Consanguineous Marriages; Birth Weight, Gestation Time, and Measurements of Infants. Ibid. 10 : 344 (Sept.), 1958.
- 5 Roy, S. N. and Kastenbaum, Marvin A. : A Generalization of Analysis of Variance and Multivariate Analysis to Data Based on Frequencies in Qualitative Categories or Clan Intervals. Ann. Math. Statist. 27 : 749 (Sept.), 1956.
- 6 Neel, James V. : A Study of Major Congenital Defects in Japanese Infants. Am. J. Human Genet. 10 : 398 (Dec.), 1958.

This paper was presented before a Joint Session of the Epidemiology and Maternal and Child Health Sections of the American Public Health Association at the Eighty-Sixth Annual Meeting in St. Louis, Mo., October 29, 1958.

本論文は1958年10月29日 Missouri の St. Louis で開かれた第86回米国公衆衛生学会，疫学と母子の健康についての合同会議に提出された。