

# STUDIES ON THE POTENTIAL GENETIC EFFECTS OF THE ATOMIC BOMBS

## 原爆によって起り得るとされる遺伝的影響に関する研究

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

The study to be described was undertaken as one facet of a comprehensive attempt to obtain information concerning the various possible delayed biological effects of exposure to an atomic bombing. So well known are the genetic effects of irradiation that inevitably one of the foremost questions in the minds of those considering the possible late consequences had to do with the characteristics of the children of exposed parents. We shall report on certain efforts made during the year 1946-1955 to answer the following two questions:

1. Can there be observed, during the first year of life, any differences between the children born to parents, one or both of whom were exposed to the effects of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki, and the children born to suitable control parents, and

2. If differences do exist, how are these to be interpreted?

Data pertinent to these two questions were collected through the agency of the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) of the National Academy of Sciences—National Research Council of the United States and with the assistance of the National Institute of Health of Japan. The study has involved the efforts of many, many people, to all of whom grateful acknowledgment is made in the detailed presentation now in press.

The possible observable genetic effects of irradiation upon the first generation born after an atomic bombing are many and varied. These include changes in the sex ratio, the frequency of stillbirths, the frequency of congenital malformation, infant

本報告に述べる調査は、原爆被爆の結果として起り得る種々の遅発性生物学的影響に関する資料の入手を目的とする包括的研究計画の一環として実施された。放射線照射によって遺伝学的影響の現われることは既に周知の事実であって、この際考えられる遅発性影響の研究がまず取り上げた問題の1つが、被爆した両親に生まれる子供の特性であったことは当然であった。1946~1955年の間に次の2つの疑問に答えるために行なわれた若干の努力についてここに報告する。

1. 両親の一方ないし双方が広島と長崎で被爆している場合に生まれた子供と、適当な対照を両親として生まれた子供との間に、生後1年間に何等かの相違を観察し得るか、ならびに

2. もし相違があるとすれば、それはいかに解釈されるべきか。

上記2つの疑問については、日本の国立予防衛生研究所(予研)の協力の下に米国学士院—学術会議の原爆傷害調査委員会(ABCC)の手で適切な資料が収集された。本調査は多数の人の努力によって成ったもので、現在出版準備中の詳細な報告書で、それらの人すべてに対する謝意を表す。

原爆投下後に出生した第一世代に観察し得るとされる遺伝学的影響は、その数も多くかつ多様である。それには性比、死産頻度、先天性奇形頻度、乳児死亡率等における変化が含まれる。遺伝的損傷を示すこれらの指標は、いずれも更に他の多くの因子による影響を受ける。すなわち、遺伝的損傷に対しては唯一の尺

Reprinted, by permission from the *Acta Genetica et Statistica Medica*, 6: 183-196, 1956.

\* Department of Human Genetics, Medical School, University of Michigan,

ミシガン大学医学部人類遺伝学教室

mortality, etc. Each of these indicators of genetic damage is also influenced by a number of other factors; there are no known unique yardsticks of genetic damage. Under these circumstances, the crux of any program of study was the feasibility of establishing control material which insofar as possible differed from the irradiated only with respect to the radiation factor. The kinds and quantity of data to be collected were shaped by a number of considerations, practical as well as scientific. Notable among these were the expected "smallness" of the radiation effects, and the expected "largeness" of non-radiation sources of variation.

#### Brief Description of the Program

Briefly, the plan of attack on the problem was as follows: In the post-war years there existed in Japan a ration system such that pregnant women upon registration of their pregnancy following the completion of the fifth month of gestation could acquire access to certain rationed items. With the cooperation of the city administrators of Hiroshima and Nagasaki, a system was instituted in 1948 whereby at the time of her registration for ration purposes, each pregnant woman or her representative in these two cities also registered with the ABCC and completed the first two thirds of a questionnaire which included such items as identifying information, a brief radiation history of the husband and wife, a short summary of the past reproductive performance, and pertinent details concerning the present pregnancy. At the time of the termination of the pregnancy, the midwife or physician in attendance notified the Commission and completed the aforementioned questionnaire by answering certain questions pertaining to the characteristics of the child and delivery. More specifically, information was requested on the following possible indicators of a genetic difference between the children of control and irradiated parents: sex, birthweight, stillbirth, and presence of malformation. Fig. 1 is an English translation of the questionnaire.

Regardless of the type of termination, a Japanese physician in the employ of the Commission or the Japanese National Institutes of Health called to examine the child—at once, if there was a report

度と言われるようなものはない。このような状態の下における研究計画の問題点は被爆者との相違が、なるべく放射線因子の点に限られるような対照者が設定できるかどうかということであった。収集すべき資料の種類と量の決定は、科学的な問題とともに実際的な問題をいろいろ考慮して行なわれた。その中で注目されるのは、放射線による影響が“小さく”非放射線性要因による変動が“大きい”と予想されたことであった。

#### 調査計画の概要

この問題に対する調査計画は、簡単に述べれば次の通りである。戦後日本では食糧配給制度が行なわれ妊婦が妊娠5カ月に達すれば、妊娠登録を行なって若干の特配物資を入手することができた。1948年には広島と長崎の市当局者の協力を得て両市における各妊婦、またはその代理人が配給を受ける目的で妊婦登録を行なう際にはA B C Cに対しても登録を行ない、身元確認資料、夫妻の簡単な被爆歴、過去の生殖の概略および現在の妊娠に関する適切な記入事項など各種項目を含む調査表の初め%に記入を行なわせる制度が作られた。妊娠終結時には助産婦または主治医がA B C Cに通知し、出生児と分娩の特徴に関する若干の質問に答えて、前述の調査表の記入を完了した。さらに具体的に述べるならば、対照の両親および被爆者の両親に生まれた子供の間で遺伝学的相違が現われるかも知れない次の指標、すなわち、性別、生下時体重、死産および奇形の有無について資料の提供を求めた。図1は質問表の内容である。

妊娠終結が如何なる形で行なわれても、A B C Cまたは予研の医師が出生児の診察に赴いた。この際その報告が異常妊娠終結であった場合には直ちに、また正

Fig. 1. English Translation from the Japanese  
Investigation Sheet for Births after Atom Bomb. Printing of July, 1949.

図 1 原子爆弾以後の出生調査表 (1949年7月印刷)

1. Name of city and investigation sheet number 市名と調査表番号		
2. Day, month, and year of registration 調査登録年月日		
3. Expected date of birth 出産予定年月日		
Husband (夫)		Wife (妻)
4. Name (Maiden name in case of wife) 姓名 (妻は結婚前の姓で)		
5. Birth dates of husband and wife 夫妻の生年月日		
6. Age (exact number of years and months) 年齢 (満何年何ヵ月)		
7. Present in Hiroshima or Nagasaki at time of bombing 被爆時広島か・長崎か		
8. Location at time of bombing (street and number) 被爆地点 (何町, 何丁目, 何番地か)		
9. Distance from hypocenter 爆心地よりの距離		
10. Indoors 屋内に居たか		
11. Type of building 建物の種類		
12. Did you have or not have subcutaneous bleeding 皮下溢血の有無		
13. Did you have or not have gingivitis 歯齦炎の有無		
14. Did you have or not have bloody diarrhea 血液性下痢の有無		
15. Did you have or not have epilation 脱毛の有無		
16. Did you have or not have fever 発熱の有無		
17. Did you have or not have burns 火傷の有無		
18. Did you have or not have external injuries 外傷の有無		
19. Date, month, and year of beginning cohabitation 同棲開始の年月日		
20. Number of months interruption of cohabitation 同棲生活の中絶期間月数		
21. Total number of months cohabitation 同棲の総持続期間月数		
22. Number of months cohabitation before August, 1945 昭和20年8月以前の同棲月数		
23. Number of pregnancies before August, 1945 同上 以前の妊娠回数		
24. Number of spontaneous stillbirths before August, 1945 同上 以前の自然死産回数		
25. Number of therapeutic abortions before August, 1945 同上 以前の人工的妊娠中絶回数		
26. Number of months cohabitation after August, 1945 昭和20年8月以後の同棲月数		

27. Number of pregnancies after August, 1945 (including present)  
同 上 以後の妊娠回数 (現在の妊娠を含む)

---

28. Number of spontaneous stillbirths after August, 1945  
同 上 以後の自然死産回数

---

29. Number of therapeutic abortions after August, 1945  
昭和20年8月以後の人工的妊娠中絶回数

---

30. Total number of pregnancies  
妊娠の総回数

---

31. Total number of spontaneous stillbirths  
自然死産の総回数

---

32. Total number of therapeutic abortions  
人工流産の総回数

---

33. Marriage of blood relations (first cousin, one and one-half cousins,  
second cousins, etc.)  
血族結婚 (いとこ, いとこ半, またいとこ等)

---

34. Present address and occupation of husband  
現住所と主人の職業

---

35. Day, month, and year of beginning of last menstrual period of wife  
妻の最終月経の開始年月日

---

36. Day, month, and year of birth expectation (according to calculation sheet)  
出産予定の年月日 (計算表による)

---

37. Present month of pregnancy  
現在における妊娠持続週数

---

38. Day, month, and year of termination of birth  
分娩終了年月日

---

39. Number of weeks of pregnancy  
妊娠持続週数

---

40. Course of labor: 分娩経過	Spontaneous (自然) Duration (持続時間)	Induced (誘導) Use of instruments (器具使用の有無)
------------------------------	---	--

---

41. Condition of newborn 新生児の状態 (該当欄に何週に記入)	Live birth after 38 or more weeks 38週以後の生産 Miscarriage 20 weeks or under 20週以前の流産 Stillbirth 30-38 weeks 30-38週の死産	Premature birth under and including 38 th week 38週以前の生早産 Stillbirth 21-29 weeks 21-29週の死産 Stillbirth after 38 weeks 38週以後の死産
---	---	--

---

42. Multiple birth (2, 3, etc.) 多胎分娩 (ふた子, みつ子等)	Order of birth 分娩順序
---	------------------------

---

43. Sex of newborn  
新産児の姓

---

44. Weight (gr)  
体 重 (瓦)

---

45. Presence or absence of malformation  
奇形の有無

---

46. Type of malformation (give details)  
奇形の種類とその状態 (症状を詳細に)

---



---

47. Date of death of newborn child  
新生児の死亡年月日

---

48. Date of termination of any pregnancies after January, 1948  
昭和23年1月以後の分娩終了年月日

---

49. Remarks  
備 考

---

50. Name and address of attendant at birth  
医師又は助産婦の氏名と住所

of an abnormal termination or on a somewhat more leisurely schedule if the termination was reported as normal. The completeness of this system of reporting and follow-up was checked periodically by contrasting the number of births reported to the Commission with the number of births reported to municipal authorities. These studies indicated that approximately 93 per cent of births occurring in Hiroshima, and a somewhat higher percentage in Nagasaki, were known to the Commission. A large proportion of the 7 per cent not ascertained through the registration scheme subsequently came to our attention through other channels. These latter births, which we have termed the unregistered series, are not included in the results to be reported. They have been of value, however, in determining the magnitude of any bias introduced by the failure of the registration program to be exhaustive.

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 a physician in the employ of the ABCC. This questionnaire covered in some detail gynecologic history, maternal illness during pregnancy, past reproductive performance, and economic status. In addition to this questionnaire, blood was obtained from the mother for a serological test for syphilis. This same supplemental questionnaire was routinely completed on every registration for which the terminal digit in the registration number was zero, that is to say, for every tenth registration.

The possibility had to be recognized that for a variety of reasons some malformations would not be diagnosed at birth. Accordingly, in 1950, a program was inaugurated to bring into the central clinical facility at age nine months as many of the children examined shortly after birth as possible. This afforded an opportunity to check on diagnostic oversights, to make supplementary diagnoses, and to collect more information on infant mortality. In addition, certain anthropometric measurements (height, weight, head and chest circumference) were obtained as an index of general physical development. Clinical facilities did not permit a 9-month follow-up on every registered termination, hence

常妊娠終結であった場合には若干ゆっくりした予定を組んで診察に赴いた。この方法による報告および追跡調査が完全であるか否かはA B C Cに報告された出生数と市当局に報告された出生数とを定期的に照合することによって確かめた。これらの調査の示すところによれば、広島では約93%, 長崎ではこれよりも若干高い比率で出生数がA B C Cに判明している。この登録方法によって確認されなかった残りの7%についてもその大部分は、その後他の経路を通じて我々に判明している。後者の出生は、未登録例と称し、ここで報告する結果には含めていない。しかしながら、この未登録例は登録計画が完全に行なわれなかったことによって生ずる偏りの大きさを決定する上で価値があった。

死産とか先天性奇形児出産のように妊娠終結が異常であった場合には、A B C Cの医師が患者の家庭を訪ねて追加調査表を完成した。この調査表では、婦人科既往歴、妊娠期間中の母親の疾病、過去の生殖および経済状態を若干詳しく調べた。この調査表に加えて、更に血清梅毒検査を実施するために母親の血液も入手した。登録番号が0で終わる登録者すべて、すなわち10番目毎の登録者について同様の追加調査表が通常検査過程において完成された。

種々の理由から生下時に奇形の診断が下されなかった者が若干あるのではないかということを認めざるを得なかった。そこで1950年には、出生後間もなく診察した子供が生後9カ月に達したら、できるだけ多数再診察する計画を始めた。これによって、診断上の見落しの有無を確かめ、追加診断を下し、乳児死亡率についてさらに多くの資料を収集する機会を得た。そのほか、全身発育の指標として若干の人体計測値(身長、体重、頭囲および胸囲)も得た。臨床施設の都合上、登録された妊娠終結例すべてについて生後9カ月の追跡調査を実施することは不可能であったから、妊娠終

it was necessary to sample the terminations. This was accomplished by the simple expedient of calling in babies for examination according to the terminal registration digit of the pregnancy. Where a child who was included in the sample could not be examined, an attempt was made to establish why, in an effort to detect possible sources of bias. Other evidence pertinent to the question of irradiation effects was obtained from a study of early pregnancy terminations (those pregnancies terminating before the pregnant woman was eligible to register), and from the autopsying of as many as possible of the stillborn infants and those infants dying during the first few days of life.

#### The Evaluation of Parental Radiation Exposure

To analyze the data it was necessary to classify each pregnancy termination with respect to the exposure of the two parents. Five categories of exposure were recognized for each parent; hence a given pregnancy termination could be scored in one and only one of twenty-five exposure cells, the appropriate cell being determined by the conjoint parental exposure. The five exposure classifications are as follows:

1. Not present in Hiroshima or Nagasaki at the time of the bombing.
2. Present in one or the other of the two cities but at a distance from ground zero (a) greater than 3000 meters, or (b) 0-3000 meters and heavily shielded, or (c) 1500-3000 meters and moderately shielded, or (d) 2000-3000 meters and lightly shielded.
3. Present at a distance of (a) 2000-3000 meters and unshielded, or (b) 1000-2000 meters and lightly shielded, or (c) 0-1000 meters and moderately shielded.
4. Present but at a distance (a) less than 2000 meters and unshielded, or (b) less than 1000 meters and lightly shielded.
5. Present but less than 3000 meters from ground zero and exhibiting one or more of the following three symptoms of radiation sickness: epilation, petechiae, gingivitis.

"Heavy" shielding denotes presence in concrete or brick building or air raid shelter at the time of the bombing. "Moderate" shielding includes being

結例の標本抽出を行なう必要があった。これは妊娠登録番号の末尾数にしたがって乳児を診察に招くという簡単な方法で達成された。標本に選ばれた乳児が診察できなかった場合には、あるいは生ずるかも知れない偏りの発生源を突き止める努力として、その理由を確かめる試みが行なわれた。その他初期の妊娠終結（妊娠登録資格ができる前に終結した妊娠）の調査および死産児と出生後最初の数日間における死亡児の剖検を出来るだけ多く行なって、放射線影響に関する適切な資料を入手した。

#### 両親が受けた放射線照射の評価

資料の解析を実施するためには、両親の被爆という観点から、各妊娠終結を分類する必要があった。それぞれの親に対して5つの被爆分類が認められた。従って、妊娠終結例があればそれは25の被爆小区分の中のいずれかただ1つに入れることができるが、この際該当する区分は両親の被爆を総合して決定した。5つの被爆分類は次の通りである。すなわち

1. 原爆投下時に広島又は長崎にいなかった者
2. 両市のいずれかにあって、爆心地からの距離が (a) 3000m以上か (b) 0-3000mで重遮蔽であったか (c) 1500-3000mで中遮蔽であったか、または (d) 2000-3000mで軽遮蔽であった者
3. 両市のいずれかにあって、距離が (a) 2000-3000mで遮蔽がなかったか (b) 1000-2000mで軽遮蔽であったか、または (c) 0-1000mで中遮蔽であった者
4. 両市いずれかにあって、距離が (a) 2000m以下で遮蔽がなかったか、または (b) 1000m以下で軽遮蔽があった者
5. 両市のいずれかにあって、爆心地からの距離が3000m以下であり、放射線疾患を示す次の3つの症状、すなわち脱毛、点状出血、歯齦炎の中の1つ以上の発現を見た者

"重"遮蔽とは、原爆投下時にコンクリートまたは煉瓦建物あるいは防空壕内にあったことを示す。"中"遮蔽とは市内電車、汽車または自動車内にあったか、

within a street car, train, or car, behind a wall or under the eaves of a house on the side away from the hypocenter. Finally, "light" shielding includes those individuals giving their location as in a Japanese-style building or in a trench or behind a post or tree. From a consideration of what has been published concerning the distance-dosage curves of a "nominal" atomic bomb, the degree of shielding afforded by the structures enumerated above, and the levels of irradiation necessary to induce radiation sickness and/or leucopenia, it is estimated that these five categories of exposure correspond to doses of approximately 0, 5-10, 50-100, 100-150, and 200-300 roentgens equivalent physical respectively. The distribution of registered births by parental exposure is given in Table 1. Because of the relatively few individuals falling in Categories 4 and 5, these categories were combined for purposes of analysis.

塀の後又は家屋の軒下で爆心地の反対側にあったこと。最後に“軽”遮蔽には、日本家屋または溝の中、あるいは柱や樹木の後にあったと報告した人が含まれる。“公称”原子爆弾の距離—線量曲線に関する発表、上記に列挙した建造物によって与えられた遮蔽の程度、ならびに放射線疾患ないし白血球減少を誘発するに必要な放射線照射量などから考えて、これら5つの被爆分類はそれぞれ約0, 5~10, 50~100, 100~150 および 200~300 r の線量に該当すると推定される。両親の被爆分類別に見た登録された出生の分布は表1に示す通りである。分類4および5に該当する人が相対的に少ないので、解析に当ってはこの両者を合併した。

Table 1. Distribution of births by parental exposure (all births)  
表 1 両親の被爆分類別出生の分布 (全出生)

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	20192	6089	2499	462	855	30097
	2	1726	2145	488	100	142	4601
	3	697	452	594	54	75	1872
	4	155	127	93	34	27	436
	5	290	156	87	21	63	617
Total 計		23060	8969	3761	671	1162	37623

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	16721	10398	851	121	492	28583
	2	2497	4654	314	39	97	7601
	3	269	309	118	14	22	732
	4	50	56	14	6	1	127
	5	111	138	26	2	22	299
Total 計		19648	15555	1323	182	634	37342

As has been stated, all of the possible indicators of genetic damage utilized in this study are influenced by a variety of factors other than exposure. It was necessary, therefore, to undertake a detailed comparison of the parents of the infants comprising the various exposure subclasses with respect to certain possible differences which might influence the outcome of pregnancy. Time does not permit more than the briefest sketch of the result of this comparison. Consanguinity, maternal age, parity, economic status, frequency of positive serological test for syphilis, frequency of induced abortions and dilatation and curettage of the uterus, and the frequency of repeat registrations were among the factors studied. Of these, significant differences could be shown to exist among exposure subclasses with respect to the frequency of consanguineous marriages (the rate tended to decrease with increasing parental exposure), maternal age (the mean age tended to increase with increasing parental exposure as did the variance), and parity (mean and variance increase with increasing exposure). Each of these three factors exerts a rather appreciable effect on pregnancy outcome, with any of them quite probably equaling if not exceeding as a source of variation the expected effect of irradiation. The observed differences in maternal age and parity are such as to lead to higher frequencies of malformation, stillbirths, and neonatal deaths in the cells corresponding to the parents more heavily exposed even in the absence of an effect of exposure. Hence maternal age and parity differences could in these data lead to spurious irradiation effects. On the other hand, the observed differences in the frequency of consanguineous marriages are such as to lead to an increase in indicator values in the cells corresponding to the unexposed or lightly exposed parents and hence to a possible obscuring of irradiation differences. Among the other non-radiation sources of variation only year of birth requires special comment. The bettering of the economic situation in Japan in the post-war years can be shown to be inversely correlated with the frequency of births to heavily exposed parents. To the extent that the bettering

既述の如く、本調査で利用した遺伝学的損傷の指標となり得るものにはすべて、被爆以外のさまざまな要素による影響がある。それ故、妊娠の結果に影響を及ぼすかも知れない相違点があるかないかについて、各被爆小区分群を構成する乳児の両親を詳細に比較してみる必要があった。紙面の関係上、この比較の結果については、ごく簡単にしか述べられないが、調査の対象としたのは近親結婚、母親の年齢、妊娠回数、経済状態、陽性梅毒血清反応の頻度、人工流産、子宮拡張および子宮掻爬の頻度ならびに重複登録の度数などであった。これらの中で、近親結婚の頻度（その率は両親の被爆度が強くなるにつれて減少する傾向がある）、母親の年齢（平均年齢は分散と同様に両親の被爆度が強くなるにつれて増加する傾向がある）および妊娠回数（平均値および分散は被爆度が強くなるにつれて増加する）に関して被爆小区分群の間に有意な差が認められた。これら3要素はいずれも妊娠の結果に対して相当の影響を及ぼすものであって、その各々が変動源として放射線照射に予期される影響以上ではないまでも、それに匹敵する影響を与えるということは極めてありうることである。母親の年齢および妊娠回数に観察された相違は被爆度の強い両親に該当する小区分群では、被爆の影響が認められない場合でさえも奇形、死産および新生児死亡の発現度が高くなるといった種類のものであった。それ故これらの資料では、母親の年齢並びに妊娠回数における差が放射線照射の影響らしいものとなって現われることがあるであろう。他方において、近親結婚の頻度の面から観察した差は、非被爆者または被爆度の軽い両親に該当する小区分群では、指標値を増加させる結果を導き、したがって、放射線照射による相違を不明瞭にすることもあり得る。その他の非放射線性変動源の中では、出生年についてのみ特に言及の必要がある。戦後における日本の経済状態の向上は、被爆度の強い両親の出産頻度に対して逆相関関係を示すことも考え得る。又経済状態の向上による栄養改善が認められる限りにおいて、生下時体重に対する両親の被爆の影響を決定するに際し出生年が重要な意味を持つことがあろう。



of the economic situation would be reflected in improved nutrition, year of birth can be shown to be of importance in determining the effect of parental exposure on birthweight.

In the main the differences between exposure cells with respect to these non-radiation sources of variation are most pronounced between, on the one hand, the cells in which neither or only one of the parents were exposed and, on the other hand, the cells wherein both parents were exposed. Thus limiting one's attention to those cells where both parents were exposed minimized non-radiation sources of variation, and yet affords a good measure of the effect of irradiation since mean dose will vary from approximately 10 to 400-500 roentgens equivalent physical.

#### Statistical Methods

In view of the multiple problems which arise when one attempts to employ survey data in an analytical fashion, it is doubtful whether, given a body of survey data, any two competent statisticians would evolve essentially the same approach. While the basic question to be asked of the data is a relatively simple and straightforward one, namely, is there a difference between the outcome of pregnancy in irradiated and non-irradiated parents, the attempts to answer the question are complicated by three factors: (1) the possibly overlapping nature of some of some of the indicators, (2) extraneous (concomitant) variation, and (3) disproportionate numbers of observations in the various exposure cells. The first of these factors was readily met by a pyramidal handling of the data. Under the scheme employed, the first attribute to be handled was the sex ratio. This was followed by the frequency of malformation. In this and all subsequent partitions, sex was taken into account. All grossly malformed infants were then excluded, and the frequency of stillbirths obtained. The still-born infants were discarded in turn, and birthweights distributed on the remainder. The order of the testing is indicated in Fig. 2.

But while it was relatively easy to handle the data so as to minimize the problem of overlapping indicators, making allowance for concomitant variation and disproportionate cell numbers was more

大体において、これら非放射線性変動源に関する被爆小区分群の間の差は、両親のどちらも被爆しなかったかまたはどちらか一方のみが被爆した小区分群と、両親がともに被爆した小区分群との間で最も著しい。かくして、両親がともに被爆した小区分群のみに観察の範囲を限れば非放射線性変動源は最小になり、しかも平均線量が約10 r から400~500 r の範囲にわたって、変化するのであるから、放射線照射の影響を測る十分な尺度が与えられることになる。

#### 統計学的方法

調査資料を解析しようとする場合には多くの問題を生ずる。従って一団の調査資料が与えられた際、有能な統計学者も人が違えば本質的に同一の研究方法を採用かどうかは疑わしい。資料に求める基本的問題は比較的簡単明瞭である。すなわち、被爆した両親と非被爆者である両親との妊娠の結果に相違が認められるかということであるが、これに答えようとする場合は次の3つの要素によって問題が複雑になる。すなわち、(1) 若干の指標が重複する性質を持つ可能性があること、(2) 外在性(付随的)の要因は基づく変動および(3) 各被爆小区分群における観察数の不均衡である。このうち第一の要素は、資料のピラミッド形処理により容易に対処することができた。この方法の下でまず第一の特質として処理しなければならなかったのは、性比であった。次に処理対象となったのは奇形頻度であった。この奇形頻度およびその後の調査事項においてはすべて、性別を考慮に入れた。次に肉眼的に認められた奇形児一切を除外し、死産頻度を得た。次いで死産を除き残りの者について、生下時体重の分布を調べた。検定の順序は、図2に示す。

しかし、資料処理に当って指標の重複を最小限にとどめることは比較的容易であったが、付随的要因による変動および小区分群構成員の不均衡を調整すること

difficult. Time does not permit even a sketchy presentation of the statistical techniques. of the various types of concomitant variation enumerated above, three were felt to introduce potential biases of such magnitude that some effort at statistical adjustment was necessary. These were consanguinity, maternal age, and parity. Variation as regards the amount of consanguineous marriage among the parents of the children falling into the 25 radiation subgroups was met by the simple expedient of eliminating all children of consanguineous marriages from consideration. Variation in maternal age and parity was handled by a covariance analysis or by increasing the ways of classification, depending upon whether the variable was continuously or discontinuously distributed. In the latter case, information from the different ways of classification was pooled only after such pooling could be shown to be justified by the absence of significant interaction among the ways of classification. The techniques employed in testing for interactions will be presented in detail in the full publication now in press. The numbers of observations available in testing the various indicators are presented in Table 2, a and b.

With respect to the third of the analytic complications mentioned earlier, namely, disproportionate numbers of observations and the consequent non-orthogonality of the contrasts, in analysis of variance we have relied primarily on the method of "fitting constants" described by Wilks (1938),

は困難であった。紙面の関係上、ここで採用した統計学的方法については、その概略さえもできないが、以上列挙した種々の型の付随的要因による変動のうち3つについて若干の統計学的調整を必要とする程の偏りを生ずる可能性がある。近親結婚、母親の年齢および妊娠回数がこれである。25の被爆小区分群に属する児童の両親の近親結婚数によって生ずる変動に関しては近親結婚による子供すべてを考察から除外するという簡単な手段によって対処した。母親の年齢および妊娠回数に基づいて起こる変動は、変数分布が連続的であるか、非連続的であるかによって、共分散解析または分類方法の増加によって処理した。後者の場合、諸分類方法間に有意な相互作用がなくて、資料を一緒にしても差支えないと認められた場合に限り異なった分類方法で得た資料を一緒にした。相互作用の検定に際して使用した方法は、現在出版準備中の報告書で詳細にわたって発表する。各種指標の検定に当たって行なわれた観察の数は、表2 aおよびbに示す。

先に述べた第3の解析上の複雑な問題すなわち、分散解析における観察数の不均衡とその結果として起る対照の非直交性に関しては、我々は主として Wilks (1938) が述べた "定数あてはめ" の方法に依存し、生後9カ月の子供の人体計測例においては分散の多変

Fig. 2.  
図 2

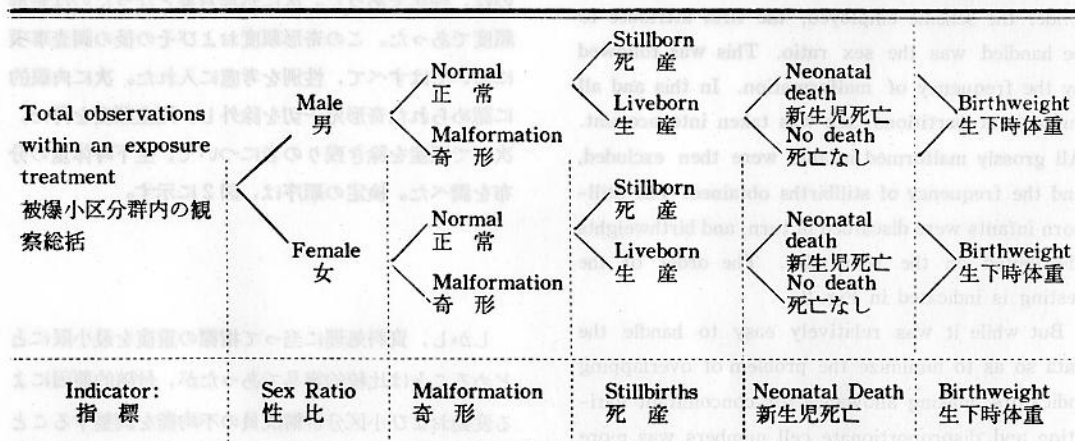


Table 2 a. An accounting of the number of observations considered at representative stages in the analysis of the "at birth" data and the number of rejected observations with the cause of rejection.

表 2 a. "生下時"資料解析の代表的段階で考察した観察数と除外理由別観察除外例数

	Available Observations 有効観察数			Rejected Observations 観察除外例数		
	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	Total 計	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	Total 計
Total infants seen..... 調査した乳児総数	38421	38205	76626			
Rejected because the pregnancy was unregistered, parental exposure was unspecifiable, consanguinity or other observations were incomplete..... 妊娠未登録、両親の被曝状態不明確、近親結婚または他の観察不完全を理由とする除外例				3478	1868	5346
Considered for consanguinity..... 近親結婚考察例	34943	36337	71280			
Rejected consanguinity..... 除外した近親結婚例				2113	2920	5033
Considered for maternal age..... 母親の年齢考察例	32830	33417	66247			
Rejected multiple births..... 除外した多産例				365	451	816*
Considered for sex ratio..... 性比考察例	32465	32966	65431			
Considered for malformations..... 奇形考察例	32465	32966	65431			
Rejected malformations..... 除外した奇形例				313	281	594
Rejected congenital heart disease..... 除外した先天性心臓疾患例				44	53	97
Total..... 計				357	334	691
Considered for stillbirths..... 死産考察例	32108	32632	64740			
Rejected stillbirths..... 除外した死産例				472	482	954
Considered for neonatal deaths..... 新生児死亡考察例	31636	32150	63786			
Rejected neonatal deaths..... 除外した新生児死亡例				414	480	894
Considered for birthweight..... 生下時体重考察例	31222	31670	62892			

\* In Hiroshima one set of registered triplets and 181 sets of registered twins occurred; in Nagasaki there was one set of registered triplets and 224 sets of registered twins.

登録例には広島で三つ児 1組と双児 181組が認められ、長崎で、三つ児 1組と双児 224組が認められた。

Table 2 b. An accounting of the number of observations considered at representative stages in the analysis of the "9-months" data, and the number of rejected observations with the cause of rejection.

表 2 b. 生後“9カ月”における資料解析の代表的段階で考察した観察数と除外理由別観察除外例数

	Available Observations 有効観察数			Rejected Observations 観察除外例数		
	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	Total 計	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	Total 計
Total infants on whom there exists some follow-up study..... 若干の追跡調査を実施した乳児総数	14768	12324	27092			
Rejected inadequate exposure history, infant not part of 9-months program, etc..... 被曝歴不十分、生後9カ月の検査計画に含まれなかったなどの理由による除外例				3422	1882	5304
Total infants considered under the 9-months program..... 生後9カ月の検査計画の下に考察を加えた乳児総数	11346	10442	21788			
Rejected consanguinity..... 除外した近親結婚例				694	828	1522
Rejected incomplete measurements..... 除外した不完全計測例				140	308	448
Considered for neonatal death..... 新生児死亡考察例	10512	9306	19818			
Rejected neonatal deaths..... 除外した新生児死亡例				484	458	942
Considered for malformation..... 奇形考察例	10028	8848	18876			
Rejected malformations..... 除外した奇形例				183	195	378
Considered for anthropometrics..... 人体計測考察例	9845	8653	18498			

with, in the case of the anthropometric studies on children aged 9 months, logical extensions of this method appropriate to the multi-variate analysis of dispersion.

This very brief description of the statistical methods, while mathematically entirely inadequate, may have at least served to indicate the main lines along which the analysis proceeded and the extremely laborious computations involved. In closing this section we would like to express our particular appreciation for statistical help from C. R. Rao and H. L. Lucas.

量分析に適切な本法による拡充解釈を加えた。

数字的説明はまことに不十分であるが、この統計学的方法に関する極めて簡単な記述によっても少なくとも解析を進めるに当って取られた基本の方針および、これに関連して行なわれた計算が、如何に困難なものであったかを知るに役立つであろう。本節における記述を結ぶに当って、C. R. Rao および H. L. Lucas 両氏の統計学的援助に対して特に謝意を表明したい。

Table 3 A summarization of the comparisons of the various indicators with parental exposure when (a) all exposure cells are considered (the 4×4 case), and (b) only those cells where both parents were exposed are considered (the 3×3 case).

表 3 (a) 全被爆小区分群の考察(4×4例)および(b)両親がともに被爆した被爆小区分群についてのみの考察(3×3例)における種々の指標と両親の被爆との関係の総括

a.

Indicator 指標	Parental Exposure 両親の被爆			
	Fathers 父		Mothers 母	
	4×4 case 例	3×3 case 例	4×4 case 例	3×3 case 例
Sex Ratio 性比.....	.30-.50 ↑	.90-.95 ↑	.10-.20 ↓	.95-.98 ↓
Malformation: at birth 奇形: 生下時.....	.50-.70 ↑	.80-.90 ↓	.50-.70 ↑	0.99 ↑
at 9 months 生後9カ月.....		.30-.50 ↓		.02-.05 ↓
Stillbirth 死産.....	.20-.30 ↑	.80-.90 ↑	.001-.01 ↑	.30-.50 ↓
"Neonatal" Death "新生児" 死亡.....	*	.20-.30 ↓	*	.02-.05 ↓
Death in 9 months..... 生後9カ月内における死亡		.95-.98 ↑		.50-.70 ↓
Birthweight Means: 生下時平均体重				
males-Hiroshima 男児-広島.....	.10-.25 ↓		>.25 ↓	
females-Hiroshima 女児-広島.....	>.25 ↓		>.25 ↓	
males-Nagasaki 男児-長崎.....	>.25 ↑		.10-.25 ↓	
females-Nagasaki 女児-長崎.....	>.25 ↑		.10-.25 ↑	
Anthropometrics: 人体計測				
generalized means 総平均.....	<.001	.25-.50	.02-.05	.05-.10

\* No general test. 一般的検査なし

b.

Indicator 指標	Combined Parental Exposure 両親とも被爆	
	4×4 case 例	3×3 case 例
Birthweight Variances: 生下時体重分散		
males-Hiroshima 男児-広島.....	.10-.25	
females-Hiroshima 女児-広島.....	<.001	
males-Nagasaki 男児-長崎.....	.10-.25	
females-Nagasaki 女児-長崎.....	.10-.25	
Anthropometrics: 身体計測		
generalized variances: 総分散		
males-Hiroshima 男児-広島.....	.10-.25	>.25
females-Hiroshima 女児-広島.....	.10-.25	>.25
males-Nagasaki 男児-長崎.....	.10-.25	>.25
females-Nagasaki 女児-長崎.....	.05-.10	.05-.10

The results of the study are summarized in Table 3. For most of the indicators, two separate analyses have been presented, one including (the 4×4 case) and one excluding (the 3×3 case) those exposure cells wherein one or both parents were unexposed. The latter was deemed necessary because of the criticisms which can be leveled at use of the unexposed parents as controls. The comparisons given in this table are, in several instances, without correction for age-parity differences between exposure subclasses, a point we will refer to from time to time.

The figures in the columns refer to probability levels. The arrows indicate the direction of the difference between irradiated and control values. The arrow is directed upwards if there exists a continuing increase in the attribute or measurement under consideration as mean exposure increases, or downwards if the converse obtains. In the event the attribute or measurement bobbles, as it were, with increasing exposure, the direction of the arrow was determined by pooling exposure classes until a decision could be reached. The observations were weighted by the mean exposure of the class from which they were drawn. It will be at once apparent that most of the analyses have failed to reveal apparently significant relationships between indicator and parental radiation history. There are, however, a few specific points that merit discussion. In the order in which they appear in the table, the first finding at the level of significance is with respect to the frequency of malformation at age 9 months in relation to maternal exposure, in the 3×3 case. The downwards-directed arrow indicates a decrease in the frequency of malformation among the children of the more heavily irradiated, a finding which under most hypotheses would not be taken as evidence for increased mutation production. The second significant finding is an apparent increase in stillbirth frequency among the children of the more heavily irradiated mothers for the 4×4 case, but not for the 3×3 case. When, however, age and parity corrections are introduced, the apparent maternal exposure effect disappears for the 4×4 case. The third finding

調査の結果は、表3に総括した。指標の大部分について、2通りの解析結果を提示した。その1つは片親あるいは両親が非被爆者である被爆小区分群を含むもの(4×4例)であり、他はそれを含まないもの(3×3例)である。後者は、非被爆者両親を対照として使用することに向けられる批判に答えるために必要と考えられた。本表に示す比較では、若干例において、被爆小区分群間の年齢-妊娠回数による差に補正が加えてないが、その点は以下折りにふれて言及する。

欄内の数字は、確率水準に関するものである。矢印は被爆者の値と対照の値の差の方向を示す。考察される属性または測定値が、平均被爆量の増大につれて継続的に増加するならば、矢印は上向きになり、逆の場合には下向きになる。属性または測定値が、被爆量の増大と共に上下の変動を示す場合には、結論が得られるまで被爆群を一緒にためておいて矢印の方向を決定した。観察の結果はそれが所属する被爆群の平均被爆量で加重した。解析の大部分が、指標と両親の被爆歴との間に明確な有意関係を示していないことが一見して明らかである。しかしながら、論議するに値する若干の特定点がある。表に現われた順序にこれを挙げれば、第1の有意所見は3×3例の母親の被爆に関連して現われた生後9カ月における奇形頻度である。下向きの矢印は、強度の被爆者に生まれた子供の奇形頻度の減少を示すものであるが、その所見は多くの仮説において突然変異増加の徴候とは考えられないであろう。第2の有意所見は、4×4例の強度の放射線を受けた母親に生まれた子供の間で死産頻度が高いと見受けられることで、これは3×3例では認められない現象である。しかしながら、年齢と妊娠回数に補正を加えると、4×4例では母親の被爆の影響と見受けられるものは消失する。第3の有意所見は、3×3例の母親の被爆に関連した新生児死亡率である。この点における有意性は、主として被爆分類群3の母親に生まれた乳児の死亡率がやや顕著に低下していることから生じたものである。ただし、被爆分類群4～5では、死

at the level of significance is neonatal death rate in relation to maternal exposure for the 3×3 case. Significance here stems largely from a rather striking depression of the death rate among the infants born to mothers in Exposure Class 3. There is, however, a slight increase in the death rate in Exposure Class 4-5. The fourth and fifth findings concern the generalized means of the anthropometric examinations conducted at age 9 months, in relation to both maternal and paternal exposure for the 4×4 case. The disappearance of these apparent effects for the 3×3 case raises questions concerning their validity. The sixth and final significant findings concerns birthweight variances among female infants born in Nagasaki, with parental exposure considered jointly for the 4×4 case. This effect is not borne out by the three other comparable analyses of birthweight variances.

In summary, then, there emerge from this analysis no really clear indications that the radiation history of the parents has affected the characteristics of their children here under consideration. It should in this connection be pointed out that 5 of the 6 findings which give some indications of significance involve the element of maternal exposure, a fact which in view of the possibility of maternal somatic effects suggest the need for particular caution in reaching conclusions. In order to avoid all possible misunderstandings we hasten to state that under no circumstances can this study be interpreted as indicating that there were no genetic consequences of the atomic bombings. The interpretation is simply that conclusive effects could not be demonstrated.

In a preliminary communication concerning this study (Neel et al. [1953]), it was reported that there appeared to be a significant relationship between sex and parental exposure history, but no other positive findings. This relationship does not appear in the present analysis, although the direction of deviation is still the same. Among possible reasons for the disparity the following should be considered: (1) the different (improved) classification of parental exposure employed in the present analysis, and (2) the accumulation of additional data.

亡率にわずかな増加が認められる。第4および第5の所見は、父母双方が被爆している場合の4×4例の生後9ヵ月における人体計測値総平均に関するものであるが、3×3例には、これらの影響が認められないから、その有効性については疑問がある。最後の第6の有意所見は、長崎で出生した女兒の間の生下時体重変動に関するもので、4×4例について、両親の被爆状態を総合して考察した。この影響は、生下時体重変動について行なわれた他の3つの同様の解析では証明されていない。

以上を要約すれば、両親の被爆歴がここに考察の対象としたその子供の特性に影響を及ぼしたという確証は、本解析からは得られなかった。これについて指摘しておかなければならないことは、若干の有意性が認められた上記6つの所見の中5つに母親の被爆という要素が含まれていた点である。それは母体を受ける影響から考えて、結論に達するには特別な注意を要することを示唆する。誤解のおそれのないように取りあえず述べておきたいことは、本調査は決して原爆投下による遺伝学的影響がないことを示すものと解してはならないということである。単に決定的影響が明らかにされなかったというだけである。

本調査に関する予報 (Neel 等 [1953]) には、性別と両親の被爆歴の間には有意な関係がうかがわれるが、ほかに陽性所見はないと述べられている。偏りの方向は依然同じであるが、この様な関係は今回の解析には現われていない。この相違が現われた理由としては、次のような事実、すなわち (1) 今回の解析で用いた両親の被爆分類の方法が以前と異なっていた (改善された) という事、および (2) 追加資料が集められていたことを考慮する必要がある。

Thus far in our analysis we have been concerned with attempts to demonstrate a positive effect of exposure to the atomic bombs on the indicators selected for study. There is, however, another aspect of these data. They permit us to place upper limits on the effects which may have been induced but not demonstrated by these studies. In other words, we can place confidence limits on our observations. The approach employed has been to compute the power functions for our several tests, having first taken several steps to simplify the statistical computations. The most important of these steps involves limiting the computation to those exposure cells with father's and mother's class 1 or 2 vs. those cells with father's and mother's class 3, 4, or 5. This step, by ignoring a portion of the data, has the effect of making our approach appear statistically less powerful than it really is. At any rate, on the basis of these computations, it can be stated that our data are adequate to give assurance at the 90 per cent level that we would be able to detect the following:

- (i) a decrease in the sex ratio, following maternal exposure, in excess of an absolute change of 1.6 per cent;
- (ii) an increase in the sex ratio, following paternal exposure, in excess of an absolute change of 4 per cent;
- (iii) an alteration of the malformation rate in excess of two times the control value; and
- (iv) an alteration of the stillbirth and neonatal death rates in excess of approximately 1.8 times the control value.

In concluding, we should like to be the first to recognize the unsatisfactory situation in which this study leaves us, with respect to drawing firm conclusions concerning radiation-induced genetic changes in human populations. There seems to be agreement at all levels that with the advent of the atomic age, one of the most pressing questions in the entire field of human biology, including medicine, concerns the genetic problems created by the exposure, for various reasons, of the human race to increasing amounts of high energy irradiation. The complexity of this problem is self-evident. The final evaluation on which a valid course of action can be based will depend on

以上解析では、調査に当って選択された指標に対する被爆の陽的影響を明らかにしようとする試みについて述べた。しかしながら、これらの資料にはもう1つの面がある。すなわち誘発はされたかも知れないが、本調査では明らかにされなかった影響に上限界を置くことができる。換言すれば、我々の解釈に信頼限界を置き得ることである。方法として採用されたものは、統計学的計算を簡単にする手段をまず講じた上、それぞれの検査に対する検定力関数を計算することであった。これ等の手段の中で最も重要なのは、計算を父母が被爆分類群1または2に属する被爆小区分群対父母が被爆分類群3、4または5に属する被爆小区分群に限定することであった、資料の1部が無視されるため、この手段は我々の方法を統計学的に実際に有する効力以下と思わせるようなところがあるが、とにかく、これらの計算に基づいて、我々の資料は次の諸項目の検出を90%保証するに足るものであるということが出来る。

- i) 母親被爆後の1.6%の絶対変化を超える性比の減少
- ii) 父親被爆後の4%の絶対変化を超える性比の増加
- iii) 対照値の2倍を超える奇形率の変化
- vi) 対照値の約1.8倍を超える死産率と新生児死亡率の変化

報告を終るに当って、人間における放射線誘発性遺伝学的変化に関する決定的な結論を得るためには、本調査の現段階が不満足なものであることをまず最初に認めたい。原子時代の到来とともに医学を含む人間生物学の全分野で最も緊急を要する問題の1つは、人間が種々の理由により高エネルギーの放射線照射をいよいよ多量に受けることによって生ずる遺伝学的問題である。この問題の複雑性は自明である。今後の有効な行動の基盤とできるような最終的評価が可能かどうかはすべて入念な評価と、相互関連させた多くの種類の研究の成果如何によって決まる。最終的に総合化された結論が出される際に本調査が、幾組かの観察



studies of many types, all carefully evaluated and cross-correlated. This study will have achieved its objective if in the ultimate synthesis it supplies one of the sets of observations to be taken into consideration.

の1つを提供し考慮されるならば本調査の目的は達成されたことになるであろう。