

TESTICULAR CHANGES IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被爆者における睾丸の変化

HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎

SCOTT W. JORDAN, M.D.
CARL M. HASEGAWA, M.D.
ROBERT J. KEEHN, M.S.



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

TESTICULAR CHANGES IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被爆者における睾丸の変化

HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎

SCOTT W. JORDAN, M.D.^{1†}CARL M. HASEGAWA, M.D.¹ROBERT J. KEEHN, M.S.²

Approved 承認 9 June 1966



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原爆傷害調査委員会

広島および長崎

米国学士院 - 学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

Departments of Pathology¹ and Statistics²病理部¹ および統計部²

†Surgeon, US Public Health Service, National Center for Radiological Health, Population Studies Program,
assigned to ABCC

米国公衆衛生局放射線保健センター人口調査計画部門所属医師でABCCへ派遣

A paper based on this report was published in the following journal

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した

Archives of Pathology 82:542-54, 1966

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	1
Method	方 法	1
Results	結 果	8
	Radiation Changes 放射線変化	11
	Interrelationships between Age at Death and Change, and between Types of Change 死亡時年齢と変化との間の相互関係および各種変化の間の相互関係	13
Discussion	考 察	17
	Aging Changes 加齢変化	19
Summary	要 約	20
References	参考文献	21

TABLE	<p>1. Signs or symptoms of radiation sickness, proximally exposed Hiroshima survivors with 300 rad estimated dose 推定線量 300 rad 以上の広島近距離被爆者における放射線徴候または症状</p> <p>2. Correlation coefficients between scores for paired types of change with influence of age removed 年齢の影響を除外して変化を組み合わせた場合の評価値間の相関係数</p> <p>3. Correlation coefficients between scores for paired types of change without the influence of a third type change 第3の変化の影響がない場合の組み合わせた評価値間の相関関係</p> <p>4. Incidence of acute radiation symptoms or signs by age at time of bomb Hiroshima 原爆時年齢別の急性放射線症状または徴候, 広島</p> <p>5. Symptoms by estimated whole body dose and age at time of bomb Hiroshima 推定全身線量および原爆時年齢別の症状, 広島</p>	<p>12</p> <p>14</p> <p>15</p> <p>16</p> <p>17</p>
-------	--	---

FIGURE	<p>1. Seminiferous tubules showing generalized atrophy and tubular wall thickening 図 全般的萎縮および細精管壁肥厚を示す細精管</p> <p>2. The tubules showing tubular wall thickening, interstitial fibrosis and interstitial cell hyperplasia 細精管壁肥厚, 間質線維症および間質細胞増殖を示す細精管</p> <p>3. Sclerotic tubules among relatively normal tubules 比較的正常な細精管の間の硬化細精管</p> <p>4. Higher power field of same tissue as Figure 3 図3と同一組織の高倍率視野</p> <p>5. The interstitium showing interstitial fibrosis and interstitial cell hyperplasia 間質線維症と間質細胞増殖を示す間質</p>	<p>5</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>6</p> <p>7</p>
--------	--	--

6. Hyaline vascular change in the interstitium of a testis 睾丸の間質内血管硝子様変化	7
7. Two small arteries showing hyalinization 硝子様化を認める2つの小さな動脈	8
8. Histologic change by distance category 距離区分別の組織学的変化	9
9. Histologic change by age at death 死亡時年齢別の組織学的変化	10
10. Histologic changes by distance category and city 距離区分および都市別の組織学的変化	11
11. Histologic change by distance and dose 爆心地からの距離区分および線量別の組織学的変化	13

TESTICULAR CHANGES IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被爆者における睾丸の変化

HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎

INTRODUCTION

The acute effects of ionizing radiation on the testes of atomic bomb casualties who died during the first weeks and months after the Hiroshima and Nagasaki bombs have been reported by Liebow, Warren, and DeCoursey.¹ Since then, Robinson and Engle² and Oakes and Lushbaugh³ have reported their observations of the atrophic testicular changes in humans who have suffered accidental exposure to nuclear radiation. The case reported by Oakes and Lushbaugh was followed by sequential testicular biopsies and sperm counts for more than 5 years. It was found that regeneration of the testicular germinal epithelium was extremely slow and that histologic changes in the tubules were closely correlated with sperm counts.

Previous studies of the pathologic changes in human testes following atomic bomb radiation exposure were made during the acute stage, and no information was available about long-term testicular changes.

The present study was undertaken to determine whether residual morphologic changes could be detected a decade or more after exposure to the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs.

METHOD

A total of 782 male subjects, aged 20 years or more, whose location at the time of the bomb (ATB) was known, were identified in the ABCC autopsy program in Hiroshima and Nagasaki, during 1951-63. This sample base included survivors within 1400 m from the hypocenter ATB; two groups of distally located survivors comprised of individuals located at 1400-1999 m and at 2500-9999 m, and a third comparison group of persons not in the city ATB.

緒言

Liebow, Warren および DeCoursey¹ は、広島および長崎で原子爆弾投下後、数週または数か月以内に死亡した原爆被爆者の睾丸における電離放射線の急性影響について報告している。その後、Robinson と Engle² および Oakes と Lushbaugh³ は、事故により核放射線照射を受けた人々の睾丸の萎縮性変化についての観察結果を報告した。Oakes および Lushbaugh の報告した症例では、5 年余にわたって睾丸生検および精子数計算が行なわれ、その結果、睾丸胚上皮の再生がきわめて遅く、精細管の組織学的変化と精子数との間に密接な関係があると認められた。

現在まで、原爆放射線被曝後の人間の睾丸に関する病理学的研究は、急性期について行なわれており、睾丸の長期的変化に関する資料は報告されていない。

広島・長崎の原爆被爆後10年以上を経過したのち、残存する形態学的変化を発見できるかどうかを調べるために本研究を行なった。

方法

1951年から1963年までの広島または長崎 ABCC における剖検例中に、原爆時の位置が明らかな20歳以上の男子782例を確認できた。この母集団は、原爆当時爆心地から1400 m 未満にいた被爆者、および対照として1400 m から1999 m までと2500 m から9999 m までの距離にいた2つの遠距離群、および原爆時市内にいなかった人々で構成されている。

Survivors within 1400 m from the hypocenter ATB were designated as index cases and an attempt was made to select a matching control subject for each from the more distal and not-in-city groups. Criteria for matching were: Death ± 12 months of index death; and age at death matches index case ± 10 years. A control subject was selected if both of these minimum requirements could be met. The match for age at death was quite good for selected control cases with 42.9% in Hiroshima and 13.5% in Nagasaki being matched to the same year of age. Matching the Nagasaki cases was more difficult because of the smaller numbers of control cases available for selection. Matching within 3 years of age at death was possible for 82.5% of Hiroshima controls and 69% of Nagasaki controls. Only one subject differed from the index case by as much as 10 years of age. Including the age-matched controls the entire sample consisted of 406 subjects from the Hiroshima and Nagasaki autopsy population.

All cases with adequate histologic sections available of either testis were utilized in the study. An histologic section was considered adequate if testicular tissue of 1 cm² or more was available. Adequate histologic sections were available for 85% of the Hiroshima selected cases and for 89% of the Nagasaki cases distributed as follows:

Group 群	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎
0-1399 m	69	20
1400-1999	72	15
2500-9999	76	16
Not-in-city 市内不在	66	15
Total 計	283	66

In order to assess the possibility that permanent histologic testicular changes had occurred in proximally exposed survivors, 6 histologic parameters were defined. Each of these categories was divided into 5 degrees of severity of change, from 0 through 4.

Category 1 Generalized Atrophy

- 0 Normal spermatogenesis.
- 1 Slightly reduced spermatogenesis, 50%-100% of tubules have meiotic prophase chromosomes.
- 2 Moderately reduced spermatogenesis, 10%-50% of tubules have meiotic prophase chromosomes.
- 3 Severely reduced spermatogenesis, 1%-10% of tubules have meiotic prophase chromosomes.

原爆当時爆心地より1400m未満にいた被爆者を指標症例として指定し、遠距離群および市内にいなかった群から、それぞれ指標症例に対応するような対照例を選んだ。この組み合わせの基準は次のとおりであった：すなわち、(1) 死亡年月が指標例の死亡年月の±12か月であること、および(2) 死亡時年齢が指標症例の年齢の±10歳であること。この2つの最低必要条件をともにそなえた者を対照者として選んだ。死亡時年齢についての組み合わせは良好で、選出された対照例のうち、広島では42.9%、長崎では13.5%が同一年齢であった。長崎の場合、選択の対象となりうる対照群が小さいため症例の選出が困難であった。広島の対照者の82.5%、長崎の対照者の69%は、死亡時年齢が指標症例の死亡時年齢の±3年以内の者を選ぶことができた。指標症例より年齢が10年も違っていたのはわずかに1例にすぎなかった。年齢について、調査対象として広島および長崎における剖検例の中から、組み合わせを行なった対照者を含めて合計406例のサンプルを得た。

いずれか一方の睾丸の適当な組織切片がある例をすべてこの研究に用いることにした。睾丸組織の面積が1 cm²以上であるものを適当な組織切片とした。広島例の85%、長崎例の89%から適当な組織切片が得られた。これらの症例の分布状態は次のとおりである。

睾丸の恒久的な組織学的変化が近距離被爆者に生じている可能性を検討するために、6つの組織学的パラメーターを定め、それぞれについてその変化の度合いを0から4までの5段階に分けた。

分類 1 全般的萎縮

- 0 正常な精子形成。
- 1 軽度の精子形成低下、細精管の50% - 100%に減数分裂前期染色体がある。
- 2 中等度の精子形成低下、細精管の10% - 50%に減数分裂前期染色体がある。
- 3 高度の精子形成低下、細精管の1% - 10%に減数分裂前期染色体がある。

4 Complete absence of spermatogenesis, no meiotic prophase chromosomes identified.

Category 2 Tubular Wall Thickening

- 0 'Normal'-Least observed thickness.
- 1 Minimal thickening.
- 2 Slight thickening.
- 3 Moderate thickening.
- 4 Severe thickening.

Category 3 Tubular Sclerosis

- 0 Less than 3% of tubules sclerotic.
- 1 3%-10% of tubules sclerotic.
- 2 10%-25% of tubules sclerotic.
- 3 25%-50% of tubules sclerotic.
- 4 50% or more of tubules sclerotic.

Category 4 Interstitial Fibrosis

- 0 'Normal'-Least observed interstitial fibrous tissue.
- 1 Minimal fibrosis.
- 2 Slight fibrosis.
- 3 Moderate fibrosis.
- 4 Severe fibrosis.

Category 5 Interstitial Cell Hyperplasia

- 0 'Normal'-Least observed number of interstitial cells.
- 1 Minimal increase.
- 2 Slight increase.
- 3 Moderate increase.
- 4 Marked increase.

Category 6 Vascular Hyalinization

- 0 No arteries identified to show medial hyalinization.
- 1 Rare small arteries show medial hyalinization.
- 2 A few small arteries show medial hyalinization.
- 3 Moderate numbers of small arteries show medial hyalinization.
- 4 Many small arteries show medial hyalinization.

4 精子形成欠如, 減数分裂前期染色体を認めない.

分類 2 細精管壁肥厚

- 0 正常 — 厚さが最も薄いもの.
- 1 ごく軽度の肥厚.
- 2 軽度の肥厚.
- 3 中等度の肥厚.
- 4 高度の肥厚.

分類 3 細精管硬化

- 0 細精管の3%以下が硬化.
- 1 細精管の3% - 10%が硬化.
- 2 細精管の10% - 25%が硬化.
- 3 細精管の25% - 50%が硬化.
- 4 細精管の50%以上が硬化.

分類 4 間質性線維症

- 0 正常 — 間質線維組織が最も少ないもの.
- 1 ごく軽度の線維症.
- 2 軽度の線維症.
- 3 中等度の線維症.
- 4 高度の線維症.

分類 5 間質細胞過形成

- 0 正常 — 間質細胞数が最も少ないもの.
- 1 ごく軽度の増殖.
- 2 軽度の増殖.
- 3 中等度の増殖.
- 4 高度の増殖.

分類 6 血管硝子様化

- 0 中膜硝子様化を示す動脈を認めない.
- 1 中膜硝子様化を示す小動脈がごく少数ある.
- 2 中膜硝子様化を示す小動脈が少数ある.
- 3 中膜硝子様化を示す小動脈が中等度数ある.
- 4 中膜硝子様化を示す小動脈が多数ある.

Although an attempt was made to select histologic parameters which were independent morphologic variables, it is apparent that some categories are partially interdependent. For example, grade 4 tubular sclerosis, in which 50% or more of tubules are sclerotic and hence show no spermatogenesis, would be at least grade 2 generalized atrophy. Except for these two categories, however, there appeared to be relatively little morphologic interrelationship in the definition of the categories.

The sample of cases to be studied was prepared and presented for histological grading in such a manner that neither the exposure status nor the age of the subject was known until the final histologic classification of each case had been completed. Histologic classification was done independently by both pathologists for all cases except for category 6, vascular hyalinization which was conjointly determined for each case.

組織学的パラメーターとして互いに独立した形態学的変化を選ぶようにしたが、若干の相互関係を示す分類があることは明らかである。たとえば、4度の細精管硬化では細精管の50%以上が硬化し、したがって精子形成も認められないので、少なくとも2度の全般的萎縮になる。しかし、この2つの分類を除けば、各分類の定義には、形態学的相互関係はほとんどないようである。

研究の対象となる症例のサンプルを準備し、各症例の組織学的評価が完了するまでは、検者に対象者の被爆状態と年齢がわからないようにしておいた。全例についての組織学的評価は、2人の病理学者がそれぞれ単独に行なった。ただし、分類6の「血管硝子様化」の評価については協議の上決定した。

±1 agreement between independent readings
単独評価の±1以内の合致

Category 分類 1	Generalized atrophy	全般的萎縮	93%
Category 分類 2	Tubular wall thickening	細精管壁肥厚	96%
Category 分類 3	Tubular sclerosis	細精管硬化	95%
Category 分類 4	Interstitial fibrosis	間質線維症	85%
Category 分類 5	Interstitial cell hyperplasia	間質細胞増殖	81%
Category 分類 6	Vascular hyalinization	血管硝子様化	Conjointly scored 協議の上決定

Agreement between the independent scores of a numerical difference not exceeding 1 was considered satisfactory agreement. The score of one observer was arbitrarily selected for subsequent analysis if the difference between given scores was ± 1 . If the difference between scores was more than ± 1 , a joint reading was done and a final numerical score agreed upon by the two observers, again without knowledge of exposure status or age.

The initial agreement between the independent scoring was good.

単独に行なわれた評価値の間の差が1を越えない場合は一致度が良好であると考えた。評価値間の差が ± 1 であった場合は、いずれか一方の観察者の数値を任意に選択してその後の解析に利用した。評価値間の差が ± 1 を越える場合は、協議の上2人の観察者の意見が一致した評価値を最終的に与えるようにしたが、この場合も被爆状態または年齢がわからないようにしておいた。

最初に単独で行なわれた評価値の合致は良好であると認められた。

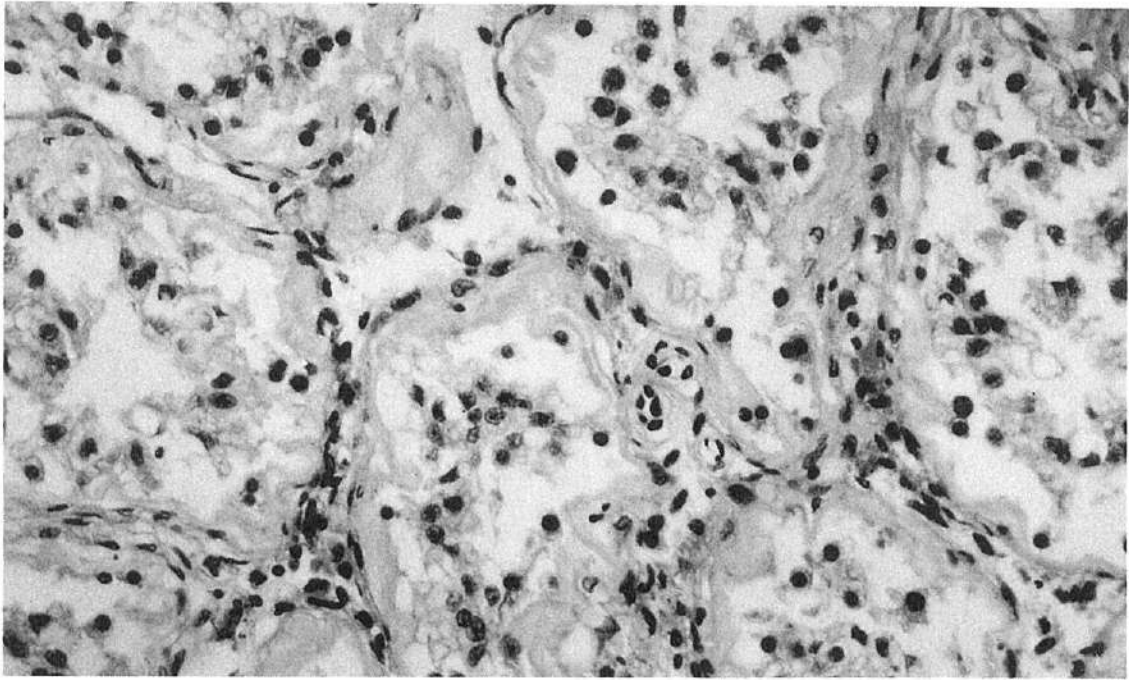


Figure 1 Seminiferous tubules showing generalized atrophy, grade 2, and tubular wall thickening, grade 2. Meiotic prophase chromosome configurations are seen in some tubules, but not in others. Only rare spermia are identified. $\times 320$. Autopsy [redacted]

図1 細精管は第2度の全般的萎縮および第2度の細精管壁肥厚を示す。減数分裂前期染色体を若干の細精管に認めるが、その他の細精管には認められない。ごく少数の精子を認めるにすぎない。

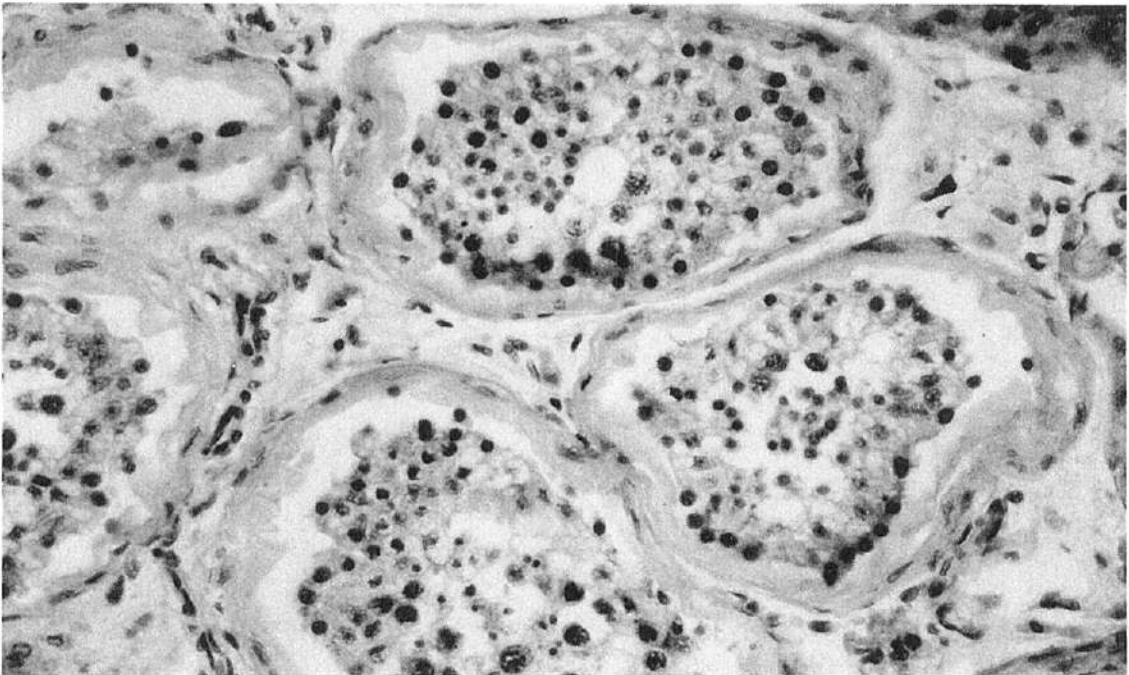


Figure 2 The tubules show tubular wall thickening, grade 2, interstitial fibrosis, grade 2, and interstitial cell hyperplasia, grade 1. $\times 320$. [redacted]

図2 細精管は第2度の細精管壁肥厚、第2度の間質線維症および第1度の間質細胞増殖を示す。

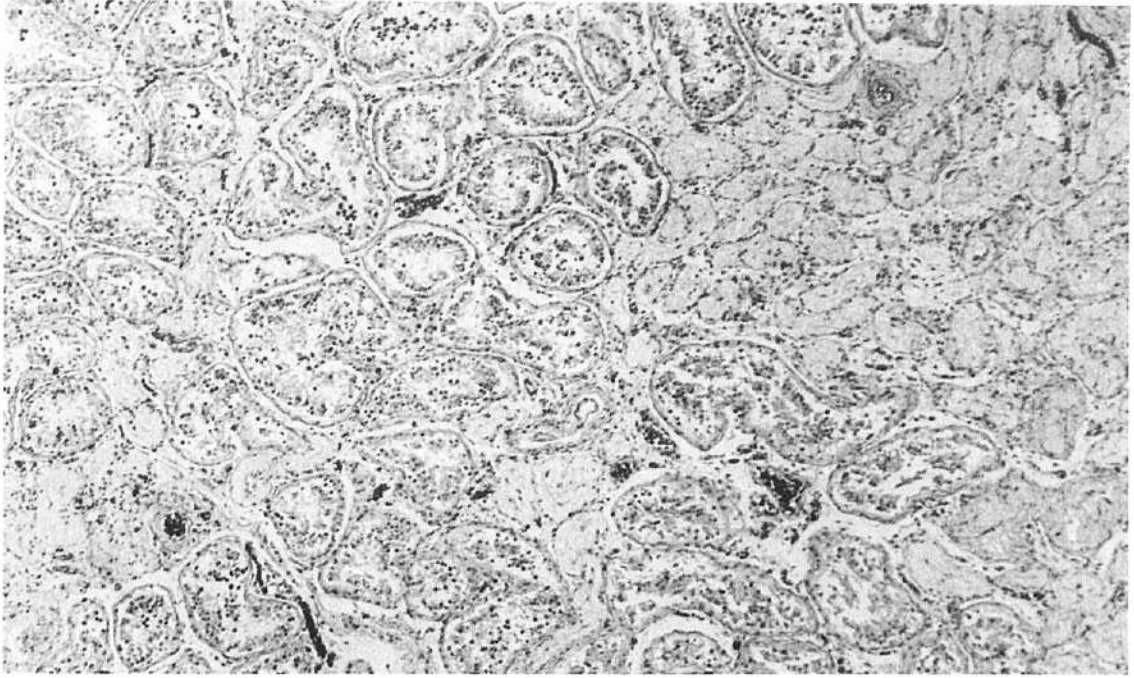


Figure 3. Sclerotic tubules tend to occur in groups among relatively normal tubules. From a subject with grade 2 tubular sclerosis. $\times 50$.

図3 比較的正常な細精管の間に、硬化が集团的に発生している傾向がある。第2度の細精管硬化症を示す対象者。

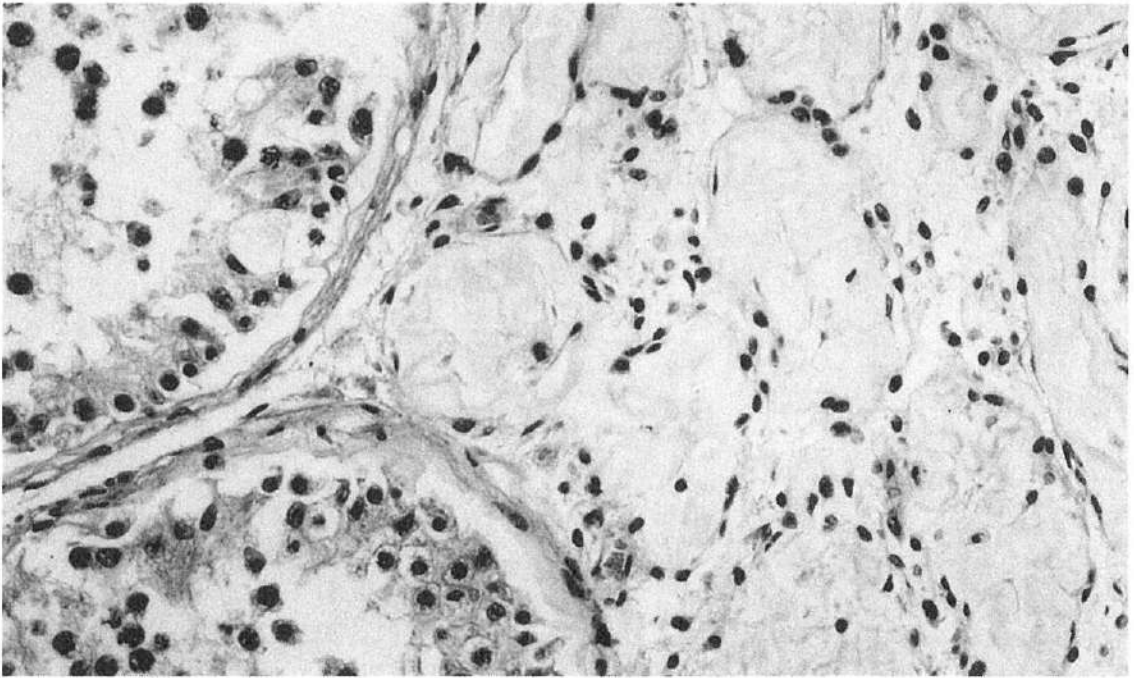


Figure 4 Higher power field of same tissue as Figure 3. There is absence of spermatogonia and sertoli cells in the sclerotic seminiferous tubules. $\times 320$.

図4 図3と同一組織の高倍率視野。硬化した細精管内に精祖細胞およびセルトリ細胞は認められない。

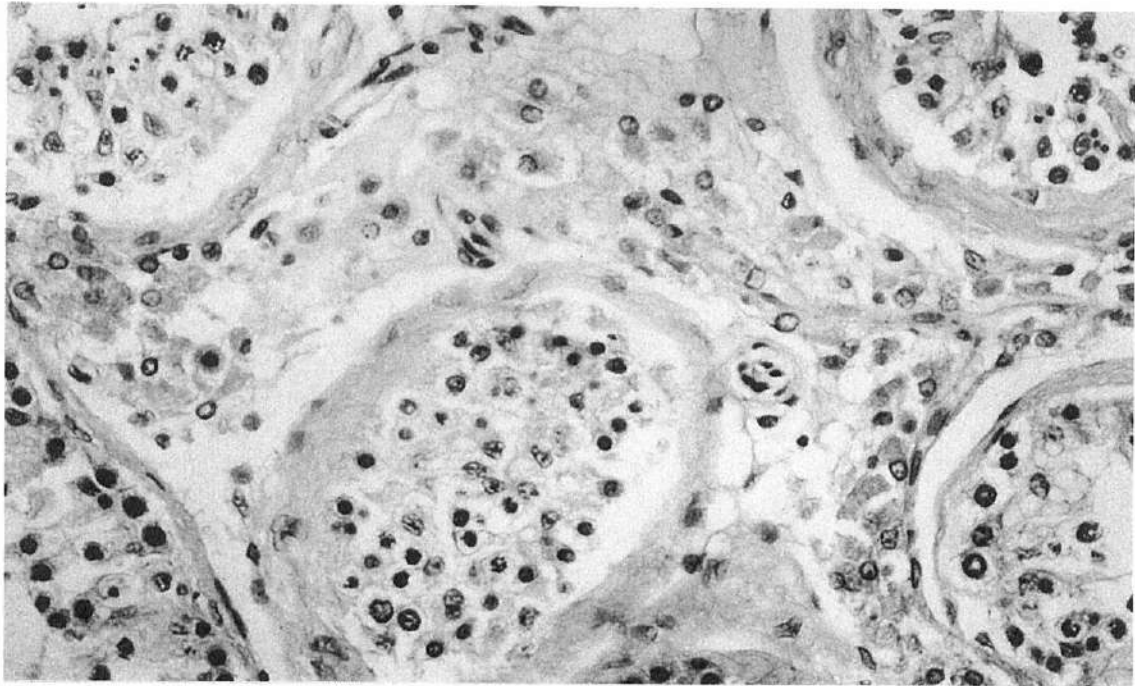


Figure 5 The interstitium shows grade 2 interstitial fibrosis and grade 2 interstitial cell hyperplasia. The generalized atrophy score was 0 in this testis. $\times 320$.

図5 間質は第2度の間質線維症と間質細胞増殖を示す。この睾丸の全般的萎縮の評価値は0であった。

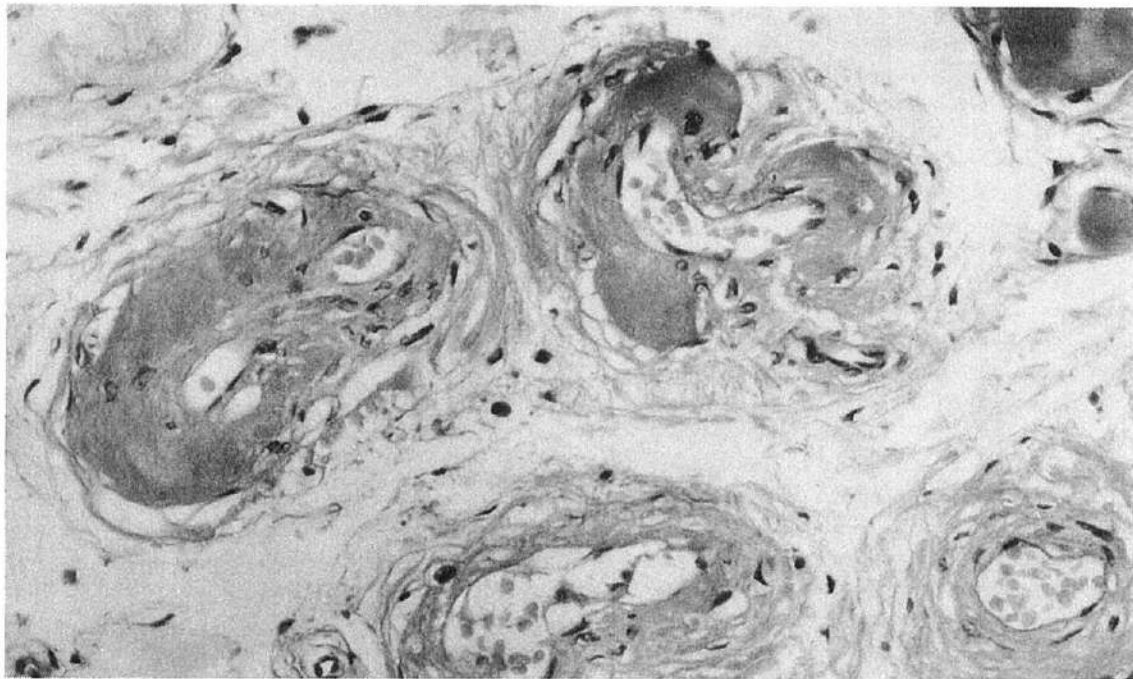


Figure 6 Hyaline vascular change in the interstitium of a testis which had a vascular hyalinization score of 3. $\times 320$.

図6 血管硝子様化の評価値が「3」であった睾丸の間質内血管硝子様変化。

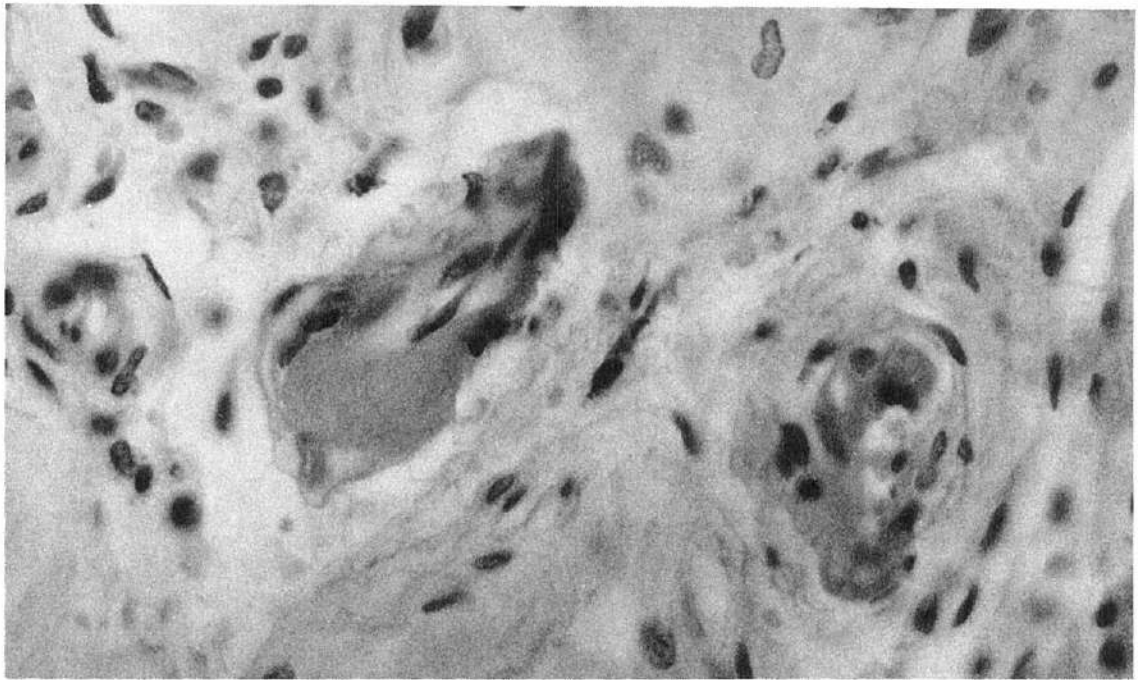


Figure 7 Two small arteries show hyalinization. From a testis with vascular hyalinization score of 2. $\times 640$. 62-AH-006

図7 2つの小さな動脈に硝子様化を認める。評価値2の血管硝子様化をもつ睾丸。 $\times 640$ 。

RESULTS

The two independently determined histologic change scores were compared for change category, 1 to 5, to determine whether the paired scores would suggest an intrinsic separation of 'normal' and 'abnormal' histology which would minimize observer disagreement. No natural separation was found, and so it was decided to consider scores 0 and 1 in each category as 'normal' and scores 2, 3 and 4 as showing definite change from normal. Histologically, score 0 was considered 'normal' and score 1 was designated when only minimal changes were present, hence this division into two groups was considered justified from an anatomic as well as a statistical point of view. A comparison of data from the three categories greater than 1400 m from the hypocenter was made for each city. Figure 8 and chi-square tests (Yates' correction) reveal no significant differences among the comparison groups not-in-city ATB, those located at 2500-9999 m, and those located at 1400-1999 m from the hypocenter. There is, however, apparent age dependence in Hiroshima for three of the histologic parameters (Figure 9). These are tubular wall thickening ($0.1 > P > 0.05$), tubular sclerosis ($P < 0.001$), and interstitial cell hyperplasia ($0.05 > P > 0.01$). The former two parameters are positively correlated with increasing age, while the latter is negatively correlated with increasing age.

結果

分類1から5までの変化について、2人の観察者の組織学的変化の単独評価を比較して、この対応する評価値から、観察者間の不一致が非常に小さいのは組織が本質的に「正常」および「異常」に分かれているためであるか否かを検討した。このような自然分離は認められなかったため、各分類の0と1度は正常と考え、2、3、4度は正常からの明らかな変化を示すものと考えことにした。組織学的には、0度は「正常」と考えられ、変化がごく軽度であるにすぎないときに1度と評価されている。したがって、このように2つの群に分けることは統計学的にも、また解剖学的見地からも妥当と考えられた。両市で爆心地から1400 m以遠にいた者で構成される3つの群を比較した。図8およびカイ2乗検定(すべて Yates の補正を用いて行なった)によれば、原爆当時市内にいなかった者、爆心地から2500-9999 mにいた者、1400-1999 mにいた者の各比較群の間に有意な差は認められない。しかし、広島の場合、3つの組織学的パラメーターに年齢による差が認められる(図9)。すなわち、細精管壁肥厚($0.1 > P > 0.05$)、細精管硬化($P < 0.001$)および間質細胞増殖($0.05 > P > 0.01$)である。初めの2つのパラメーターは年齢の増加と正の相関を示すが、最後のパラメーターは年齢の増加と負の相関を示す。

FIGURE 8 HISTOLOGIC CHANGE BY DISTANCE CATEGORY

図8 距離区分別の組織学的変化

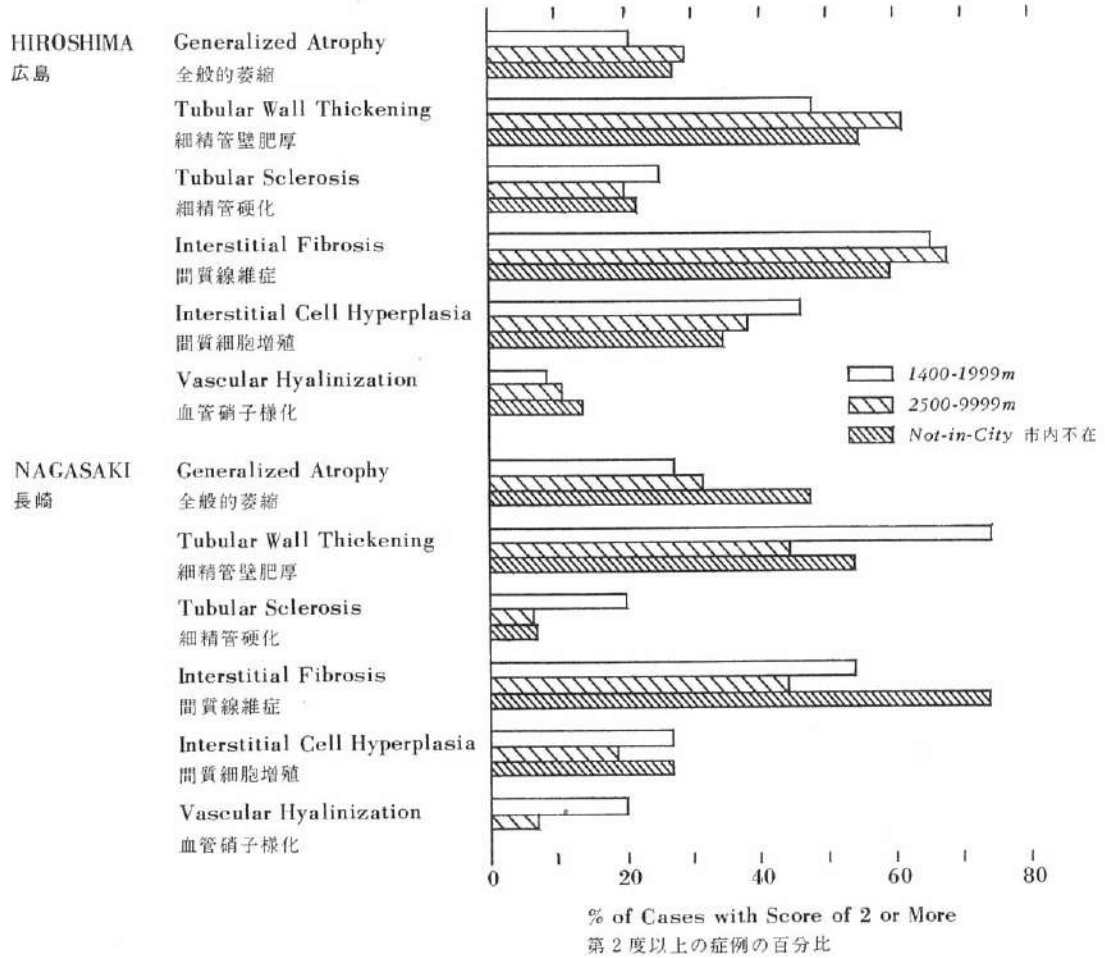
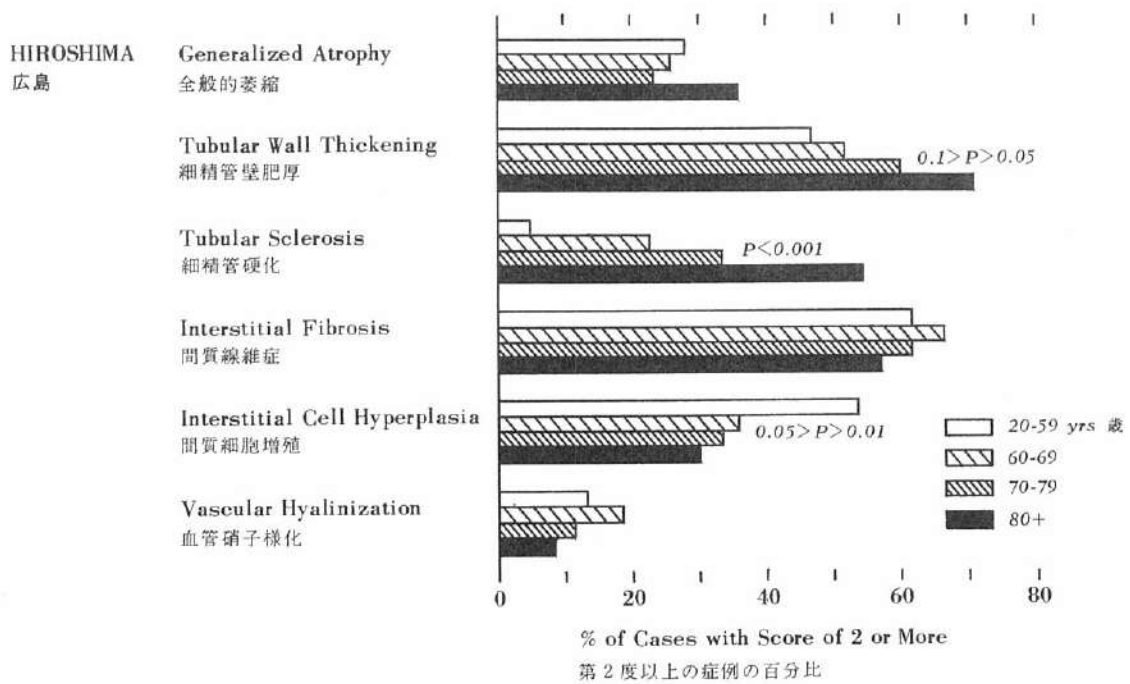


FIGURE 9 HISTOLOGIC CHANGE BY AGE AT DEATH

図9 死亡時年齢別の組織学的変化



The Nagasaki data were handled similarly, although the small number of cases in each age control category would make less likely the recognition of real differences. There were no noteworthy differences among Nagasaki control categories apparent on inspection or with chi-square tests.

Because of the lack of significant differences between the Hiroshima and between the Nagasaki control groups, the control data were pooled for each city for comparison with the subjects located within 1400m from the hypocenter.

The Nagasaki and Hiroshima data for exposed cases were not pooled for analysis, since, although the distance categories were known with equal reliability, the radiation from the two bombs differed somewhat. The gamma radiation air dose in Hiroshima at 1000m from the hypocenter was about one-quarter of the gamma air dose for Nagasaki, while the neutron air dose in Hiroshima was about five times higher than that in Nagasaki.⁴ Also, the greater numbers of Hiroshima cases would overwhelm the combined cities data.

長崎の資料も同じように検討したが、各年齢群における例数が少ないため、真の相違が発見される可能性は少なくなる。図示法による検討またはカイ2乗検定の結果、長崎の各対照群間に特記すべき相違はなかった。

広島各対照群間および長崎各対照群間に有意な差がなかったため、それぞれの市において各対照群の資料を合計して、爆心地より1400m未満にいた対象者と比較した。

被爆距離に関する資料は両市で同じように正確に求められているが、両市に落とされた2つの原爆から放出された放射線には多少の差があったので、解析にあたって長崎と広島各対照群に関する資料は合計しなかった。すなわち、爆心地から1000mの地点における広島原爆のガンマ空中線量は長崎原爆ガンマ空中線量の約4分の1であったが、広島原爆の中性子空中線量は長崎原爆の約5倍であった。⁴ また、両市の資料を合計すれば、広島例が非常に多いので資料は不均衡になる。

Radiation Changes The Hiroshima subjects within 1400 m from the hypocenter (index cases) are compared with the pooled controls in Figure 10. Calculation of probability values for each histologic category by chi-square test using age-adjusted data shows that there are no suggestive ($P \leq 0.1$) differences between index and control subjects in the categories of generalized atrophy, tubular wall thickening, interstitial fibrosis, or interstitial cell hyperplasia. Evidence of a distance effect is present in the categories of tubular sclerosis ($0.02 > P > 0.01$) and vascular hyalinization ($0.01 > P > 0.001$).

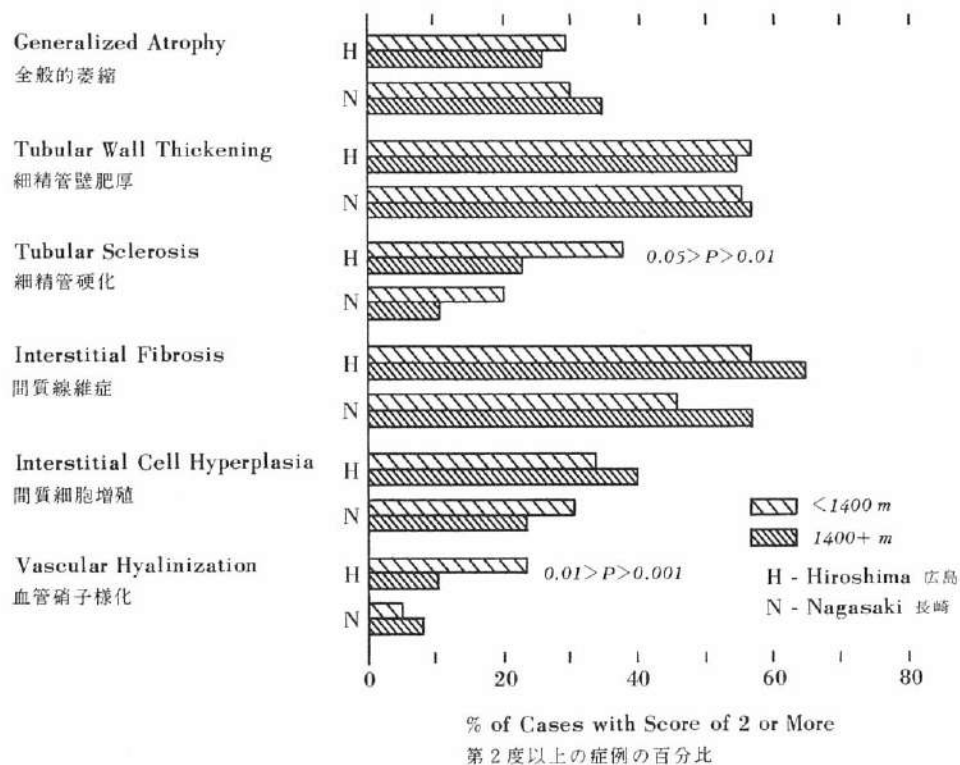
A similar comparison between proximally exposed Nagasaki subjects and pooled controls is also shown in Figure 10. There are no statistically suggestive differences ($P \leq 0.1$) between the comparison groups in any histologic category. Tubular sclerosis appears increased in the Nagasaki proximally exposed survivors, but the P-value of 0.25 cannot be considered statistically suggestive.

放射線変化 爆心地より1400 m未満にいた広島の対象者(指標例)と全対照例を比較した結果を図10に示す。それぞれの組織学的分類について、年齢を補正した資料を用いて行なったカイ2乗検定によって確率値を計算した結果、全般的萎縮、細精管壁肥厚、間質線維症、間質細胞増殖の各分類では、指標例と対照例の間に示唆的な相違($P \leq 0.1$)は認められなかった。細精管硬化($0.02 > P > 0.01$)および血管硝子様化($0.01 > P > 0.001$)の分類には距離による影響が認められた。

長崎の近距離被爆対象者と全対照例とを同様に比較した結果も図10に示す。いずれの組織学的分類においても比較群間に統計学的な相違($P \leq 0.1$)を示唆するものはない。細精管硬化が長崎の近距離被爆者に増加しているようであるが、0.25のP値では統計学的な相違が示唆されずとは考えることができない。

FIGURE 10 HISTOLOGIC CHANGES BY DISTANCE CATEGORY AND CITY

図10 距離区分および都市別の組織学的変化



To further evaluate the relationship between radiation exposure and changes in testicular histology, a comparison was made between those proximally exposed Hiroshima survivors who received an estimated⁵ whole body radiation dose of 300 rad or more, the remainder of the group within 1400 m, and the corresponding combined control subjects. Although the dosage estimates, which include adjustments for shielding, may be in error by a factor of 2 or more because of uncertainty about the Hiroshima bomb's radiation yield, these dose estimates provide a reasonably reliable basis of comparative evaluation. Of the 69 autopsied survivors who were within 1400 m from the hypocenter 25 had a radiation dose estimated at 300 rad or more. Most of the subjects (17/25) had symptoms of radiation sickness shortly after the bombing (Table 1). If an observed higher proportion of subjects within 1400 m exhibit histologic changes related

放射線被曝と睪丸の組織学的変化との関係をさらに検討するため、全身照射線量⁵が300 rad以上と推定される広島近距離被爆者と残りの1400 m未満被爆対象者およびそれに対応する対照者群の比較を行なった。遮蔽についての補整を行なってあるこの推定線量は、広島原爆の放射線放出量が不確実なために誤差係数が2あるいはそれ以上であると思われるが、かなり信頼できる比較検討の基礎となる。爆心地より1400 m未満にいた69人の剖検例のうち25人は300 rad以上の放射線にさらされたと推定される。これらの対象者の大多数(17/25)は被爆直後に放射線症状を呈した(表1)。対照例と比較して、1400 m未満の被爆対象者に被曝と関係のある組織学的変化を示す者の割合が高いと認められるとすれば、1400 m

TABLE 1 SIGNS OR SYMPTOMS OF RADIATION SICKNESS, PROXIMALLY EXPOSED HIROSHIMA SURVIVORS WITH 300+ rad ESTIMATED DOSE

表1 推定線量300 rad以上の広島近距離被爆者における放射線徴候または症状

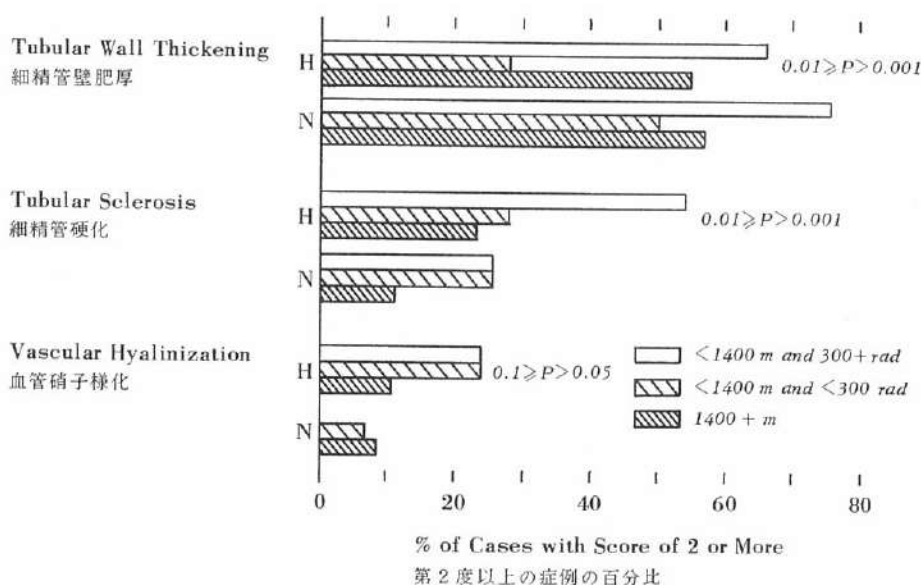
No signs or symptoms 徴候または症状なし	8
Epilation only 脱毛のみ	2
Bleeding only (purpura, petechiae, etc.) 出血のみ(紫斑, 点状出血等)	1
Epilation and bleeding 脱毛および出血	3
Epilation and oropharyngeal lesions 脱毛および口腔咽喉病変	1
Bleeding and oropharyngeal lesions 出血および口腔咽喉病変	1
Epilation, bleeding, and oropharyngeal lesions 脱毛, 出血および口腔咽喉病変	9
Total 計	25

to exposure compared with combined control subjects, then it would seem reasonable that the contrast would be accentuated by the division of the group within 1400 m into high and low dose subgroups and that the proportion would be lowest for the combined controls whose exposure to ionizing radiation was negligible or nil, intermediate for the subjects within 1400 m with low dose estimates and highest for the high dose group. This pattern is observed (Figure 11) for tubular sclerosis ($0.01 > P > 0.001$). Significant or suggestive variation between the three exposure groups appears for tubular wall thickening ($0.01 > P > 0.001$), and vascular hyalinization ($0.1 > P > 0.05$) but in the former comparison the significance is due primarily to an unusually low proportion of subjects within 1400 m and low dose subjects with change. In the vascular hyalinization contrast, both high and low dose subgroups had similar proportions of subjects with change, more than twice that for the combined control group.

未満群をさらに被曝線量の高い群と低い群に分けることによって差がはっきり現われ、変化の割合は、電離放射線被曝が無視できる程度かまたは皆無である対照例において最低で、1400 m未満群のうち低線量のもが中間を示し、高線量のもが最高を示すであろうと考えられた。検討の結果、このような傾向が細精管硬化 ($0.01 > P > 0.001$) にみられた(図11)。細精管壁肥厚 ($0.01 > P > 0.001$) および血管硝子様化 ($0.1 > P > 0.05$) については3つの被曝群間に有意または示唆的な差異が認められたが、この前者の比較における有意差は主として1400 m未満群および低線量群の中で変化を示すものの割合が非常に少ないことに原因がある。血管硝子様化についての比較では、高線量群と低線量群で変化を示すものの割合は同じで、対照群の2倍以上であった。

FIGURE 11 HISTOLOGIC CHANGE BY DISTANCE AND DOSE

図11 爆心地からの距離区分および線量別の組織学的変化



A similar analysis for Nagasaki subjects reveals suspicious patterns for tubular wall thickening and tubular sclerosis, but the numbers of subjects were too small to rule out chance as a possible cause of the observed variation.

Fractionation of the Hiroshima data into age groups for tubular sclerosis and vascular hyalinization reduced the numbers of subjects to the point that significance tests failed to detect evidence of real index vs control group difference by age beyond the 1% level of significance. However, the observed patterns of difference in each age group resembled the combined ages experience.

Following the histological grading and assignment of exposure categories, some testicular histologic sections were reviewed with knowledge of the radiation exposure or lack of it, to determine whether qualitative changes could be demonstrated in tissue from the irradiated group. No qualitative differences were found between testes of irradiated and nonirradiated individuals. It was concluded that any changes which might be present were quantitative in nature.

Interrelationships Between Age at Death and Change, and Between Types of Change The histological categories of tubular sclerosis (category 3), and interstitial cell hyperplasia (category 5) both show statistically significant ($P < 0.05$) age variation in the proportion of

長崎の対象者についても同じような解析を行なったが、細精管壁肥厚および細精管硬化に疑わしい傾向を認めた。しかし、対象者数があまりに少なく、観察された差異の原因として偶然変動を除外することはできない。

細精管硬化および血管硝子様化を検討するために広島資料を年齢群別に分けると、例数があまりにも少なくなり、有意差検定で、指標例と対照群との間の真の差が1%以上の有意水準にあるものは発見することができなかった。しかし、各年齢群内にみられた相違の傾向は全年齢群のものと同様であった。

資料の被爆群別分類と組織学的分類が完了したのち、若干の睾丸標本について放射線照射の有無別に再検討を行なって、放射線照射を受けた対象者の組織に定性的変化がみられるかどうかを調べたが、放射線照射を受けた対象者の睾丸と受けなかった者の睾丸の間に定性的相違は認められなかった。変化があるとすれば、それは定量的なものであるという結論に達した。

死亡時年齢と変化との間の相互関係および各種変化の間の相互関係 細精管硬化(分類3)および間質細胞増殖(分類5)が第2度以上の組織学的変化を示す対象者の比率には、年齢別に統計学的に有意な($P \leq 0.05$)差異がみ

subjects with histologic grades of 2 or more. The proportion of subjects showing tubular sclerosis changes ≥ 2 increased with age, while the proportion of subjects with interstitial cell hyperplasia scores ≥ 2 decreased with increasing age.

Tubular wall thickening, category 2, showed an apparent positive correlation with increasing age, but a chi-square test for significance was only suggestive ($0.1 > P > 0.05$). The term *tubular wall thickening* is used in place of the more usual designation of basement membrane thickening, because of the complex ultrastructural morphology of the tubular wall, which consists of two cellular layers, and two noncellular layers.⁶ Tubular wall thickening, as determined in the present study by light microscopy,

られる。細精管硬化の変化が第2度以上である対象者の比率は年齢とともに上昇したが、第2度以上の間質細胞増殖を示す対象者の比率は年齢が進むにつれて低下した。

分類2の細精管壁肥厚は、年齢との間に正の相関を示したが、有意性のカイ2乗検定では差が示唆される程度にすぎない ($0.1 > P > 0.05$)。細精管壁は、2つの細胞層と2つの非細胞層から成り、複雑な微細構造の形態を有するので、⁶ 基底膜肥厚という一般的な名称よりは細精管壁肥厚という用語を用いた。本研究で光学的顕微鏡検査によって認められた細精管壁肥厚は、非細胞層の両方

TABLE 2 CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN SCORES FOR PAIRED TYPES OF CHANGE WITH INFLUENCE OF AGE REMOVED

表2 年齢の影響を除外して変化を組み合わせた場合の評価値間の相関係数

First type of paired types of change 組み合わせ第1の変化	Second type of paired types of change 組み合わせ第2の変化				
	2	3	4	5	6
1 Generalized atrophy 全般的萎縮	+0.233*	+0.058	0.117*	-0.063	-0.047
2 Tubular wall thickening 細精管壁肥厚		+0.079	+0.153*	+0.012	-0.037
3 Tubular sclerosis 細精管硬化			-0.016	+0.025	-0.004
4 Interstitial fibrosis 間質線維症				+0.076	+0.073
5 Interstitial-cell hyperplasia 間質細胞増殖					+0.057
6 Vascular hyalinization 血管硝子様化					

Interpretation: +1.000 = Perfect direct relationship between paired scores. +1.000 = 組み合わせた評価値間に完全な直接的関係がある。
 註釈 0.000 = Absence of any relationship between paired scores. 0.000 = 組み合わせた評価値間に関係がない。
 -1.000 = Perfect inverse relationship between paired scores. -1.000 = 組み合わせた評価値間に完全な逆関係がある。

* $P < 0.001$ that the coefficient = 0.000
 相関係数

appeared to result from widening of either or both of the noncellular layers. No other categories showed statistically suggestive age dependent changes.

In studying the effect of the presence of change in one histologic parameter upon the likelihood of change in another category, the possible dependence of change on age had to be considered, even though age-dependence was statistically demonstrable ($P \leq 0.05$) for only two of the six types of change being studied. The absence of statistical evidence of age dependence does not rule out the possibility that dependence of a low order of magnitude exists, and if such were the case, false correlations between types of change scores might appear. Multiple regression analysis was used to estimate correlation coefficients, with age effects removed, between final scores for each of the 15 possible combinations of the types of change taken in pairs (Table 2). This method of

またはいずれか一方の拡大によるものと思われる。その他の分類には、年齢に依存する変化は示唆されなかった。

検討された6種の変化のうち、統計的に年齢の影響を示し得たのは2つにすぎなかったが ($P \leq 0.05$)、ある1つの組織学的パラメーターの変化が、他の分類における変化に対して影響を及ぼすか否かを検討する場合、その変化に対する年齢の影響の可能性を考慮しなければならなかった。年齢の影響が統計的に証明されなくても、ごく軽度の影響があるという可能性を否定することはできない。もし、そのような影響があれば、各種の変化の評価値の間に偽の相関関係が認められるかもしれない。各変化を2つずつ取り上げた場合の15組の比較で、多変量回帰解析を用いて最終的評価値間の年齢の影響をとり除いた相関係数を推定した(表2)。この解析方法によって、

analysis has also permitted a reexamination of the age-dependence of change reported. Briefly, this analysis indicates:

The previously observed dependence of the presence of a type of change upon age is considerably less than the dependence of the degree of change of one type observed upon the degree of change observed for any of the other types. The age effects were all very close to and did not differ significantly from zero;

Of the 15 possible paired combinations of change, the only significant correlations of scores were obtained for the three paired combinations of generalized atrophy, tubular wall thickening and interstitial fibrosis, all three being highly significant ($P < 0.001$);

各変化について先に認められた年齢の影響を再検討することもできた。解析の結果を要約すると次のとおりである:

ある変化に対しては、年齢によって及ぼされる影響よりは、その他のいずれかの変化の度合いによって及ぼされる影響の方がかなり大きい。年齢の影響はすべてゼロに非常に近く、しかもゼロから有意の差がない。

変化についての15組の比較のうち、全般的萎縮、細精管壁肥厚および間質線維症の3つの間に評価値の有意の相関を認め、いずれも高度に有意であった ($P < 0.001$)。

TABLE 3 CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN SCORES FOR PAIRED TYPES OF CHANGE WITHOUT THE INFLUENCE OF A THIRD TYPE CHANGE

表3 第3の変化の影響がない場合の組み合わせた評価値間の相関関係

Paired types Change 組み合わせた変化	Third type Change 第3の変化	Correlation between paired scores with influence of third type change removed 第3の変化の影響を除外した場合の組み 合わせた評価値間の相関	
General atrophy and tubular wall thickening 全般的萎縮と細精管壁肥厚	Interstitial fibrosis 間質線維症	+0.576	$P < 0.001$
General atrophy and interstitial fibrosis 全般的萎縮と間質線維症	Tubular wall thickening 細精管壁肥厚	+0.123	$0.05 > P > 0.01$
Tubular wall thickening and interstitial fibrosis 細精管壁肥厚と間質線維症	General atrophy 全般的萎縮	+0.215	$P < 0.001$

Generalized atrophy and tubular wall thickening scores are more closely related than are generalized atrophy and interstitial fibrosis or tubular wall thickening and interstitial fibrosis (Table 3). The partial correlation between generalized atrophy and interstitial fibrosis is significant ($0.05 > P > 0.01$) while the other partial correlations are highly significant ($P < 0.001$). However, these relationships only 'explain' a minor portion of the total observed variation in the scores for each type of histologic change. In other words, the observed associations between scores assigned to a patient for these three types of histologic change are not large enough to be able to predict one score for any patient on the basis of another known score even though the associations are too large to be considered due entirely to chance.

全般的萎縮と細精管壁肥厚の評価値には、全般的萎縮と間質線維症または細精管壁肥厚と間質線維症の場合より密接な関係がある(表3)。全般的萎縮と間質線維症との間の偏相関は有意である ($0.05 > P > 0.01$)。また、その他の偏相関は高度に有意である ($P < 0.001$)。しかし、これらの関係によっては各種の組織学的変化の評価値にみられる総変異のわずか一部分が「説明」できるにすぎない。換言すれば、これら3種の組織学的変化について、ある被検者に与えられた評価値の間に認められる相関の程度は、偶然と考えるにはあまりにも高いが、変化の1種がわかれば他の変化が予想できるほど相関は高くはない。

It is interesting that only one (a 60-year-old man) of the 15 Hiroshima proximal cases 60 years of age or more ATB had any record of radiation sickness including epilation (Table 4). This is in marked contrast to the findings in the proximally exposed subjects under 60 years of age ATB. The incidence of recorded radiation symptomatology in these individuals was 27/54 (50%). The difference in the incidence of radiation signs or symptoms is statistically significant at the 5% level as determined by chi-square. It therefore appears possible that men over 60 years of age may have a different biological response to radiation than their juniors.

原爆時に60歳以上であった広島の高距離被爆15例のうち1例のみが脱毛などの放射線症状を呈していたのは興味深い(表4)。これは被爆時年齢が60歳以下の高距離被爆対象者の所見と著しい対照をなしている。これらの例について記録された放射線症状の出現率は27/54(50%)であった。放射線徴候または症状の出現率にみられる相違は、カイ2乗検定で統計的に5%の水準で有意である。したがって、60歳以上の男子の放射線に対する生物学的反応は、60歳以下の者とは異なっている可能性がある。

TABLE 4 INCIDENCE OF ACUTE RADIATION SYMPTOMS OR SIGNS BY AGE AT TIME OF BOMB HIROSHIMA

表4 原爆時年齢別の急性放射線症状または徴候, 広島

Within 1400 m 未満

Age 年齢	Subjects 対象者数	Acute Radiation Sickness 急性放射線症	
		Number 数	%
<30	6	3	50.0
30-49	20	10	50.0
50-59	28	14	50.0
60+	15	1	6.7
Total 計	69	28	40.6

There are two types of biological response differences which could account for the fact that only one subject in the older age group had a record of radiation symptoms: The older individual is less likely to develop acute radiation signs or symptoms than younger subjects, given similar exposures to radiation; The older individual is more likely to succumb to radiation exposure sufficiently large to produce acute sickness than is his younger counterpart.

The incidence of radiation symptoms is, as might be expected, related to magnitude of dose. This relationship for subjects under 60 years of age is demonstrated in Table 5. It can also be noted that 21 (52%) of the 40 younger subjects with dose estimates had received 300 rad or more while 4 (31%) of the 13 subjects 60 years or older had such high doses. Although the age distribution difference between the two dose groups is not significant ($P>0.3$), the patterns revealed in Table 5 are consistent with a loss of older subjects in the high dose group and in the group with symptoms. This observation is consistent with the second proposed biological response difference. The validity of this reasoning using Hiroshima and Nagasaki data cannot be established, since data on mortality by exposure and age for the first few weeks following exposure are not available.

高年齢群中の1人だけが放射線症状の記録を持っていたということについては、次のような2種類の生物学的反応の差があると考えられる。すなわち、(1)同一放射線量にさらされた場合、高年者は年少者よりも急性放射線の徴候や症状を生ずることが少ない。(2)急性症状を生ずるほどの放射線にさらされた場合、高年者は年少者より死亡することが多い。

予想されたように放射線症状の発現率は線量と関係がある。表5では、60歳以下の対象者についてこの関係を示した。40人の年少対象者中21人(52%)および60歳以上の対象者13人中4人(31%)は300 rad以上の線量を受けていることを知り得た。この2つの線量群間の年齢分布に有意な差はないが($P>0.3$)、表5にみられる結果は、高線量群および有症状群に高年齢対象者が欠けていることと一致する。この調査結果は、上記の第2の生物学的反応の差に一致する。被爆後の数週間内に死亡した人々の被爆状態別および年齢別の死亡率に関する資料が入手できないので、広島・長崎の資料に基づくこの推計の妥当性は確かめることができない。

TABLE 5 SYMPTOMS BY ESTIMATED WHOLE BODY DOSE AND AGE AT TIME OF BOMB HIROSHIMA

表5 推定全身線量および原爆時年齢別の症状，広島

Within 1400 m 未満				
Estimated Dose 推定線量	Age ATB 原爆時年齢	Subjects 対象者数	Recorded Symptoms 記録された症状	
			Number 数	%
<300 rad	<60	19	7	36.8
	60+	9	1	11.1
300+ rad	<60	21	17	81.0
	60+	4	0	0.0
Unknown 不明	<60	14	3	21.4
	60+	2	0	0.0

DISCUSSION

The testes of proximally exposed atomic bomb survivors who died within the first 2 weeks of the Hiroshima bomb showed marked changes of incipient atrophy as early as 4 days afterward.¹ Most of the germinal epithelium had sloughed from the basement membrane, many spermatogonia had pycnotic nuclei and Sertoli cells were prominent. Many spermatocytes were in mitosis, but the numbers of spermatids and spermatozoa seemed diminished.

The testes of survivors who were heavily irradiated and died in the third and subsequent weeks had changes indicative of severe testicular atrophy. All testicular specimens from these patients showed atrophy of the germinal epithelium, and some showed thickening of tubular basement membranes. Hyaline changes in blood vessels were found in a few of these individuals. Hypophyseal 'castration cells' were identified in those dying after the first 2 weeks. The degree of hypospermia as determined by clinical sperm counts in epilated and well nourished survivors some 10 weeks after the bomb was closely correlated with distance from the hypocenter.¹ The hyaline deposits seen in the walls of small blood vessels in the testicular interstitium were very similar to the changes of vascular hyalinization, category 6 of the present investigation.

Clinical sperm counts were not available for the subjects of this autopsy study, but category 1, generalized atrophy, showed no significant differences between index (<1400 m) survivors and the other comparison groups. Since all of the subjects within 1500 m from the hypocenter listed by the Joint Commission report¹ showed marked testicular atrophy, it may be inferred that most of the proximally exposed subjects of the present report had transient

考 察

広島原爆後の最初の2週間内に死亡した近距離被爆者の睾丸の検査で、原爆4日後にはすでに初期萎縮などの著名な変化が認められている。¹ 胚芽上皮の大部分は、基底膜から剥離しており、多くの精祖細胞は核濃縮を示し、セルトリ細胞が著明に認められた。多くの精母細胞は細胞分裂を起こしていたが、精子細胞および精子の数は減少しているようであった。

多量の放射線照射を受け、第3週以後に死亡した被爆者の睾丸には、高度の睾丸萎縮を示す変化が認められた。これらの患者からとった睾丸標本は全部胚上皮の萎縮を示し、あるものはさらに細精管基底膜の肥厚を示していた。血管硝子様変化が少数例に認められた。最初の2週間以後に死亡した者に下垂体の去勢細胞が認められた。脱毛を生じた栄養状態の良好な被爆者について、被爆後10週間以上を経過した時の臨床検査で認められた精子減少の程度は、爆心地からの距離と密接な関係があった。¹ 睾丸間質の小血管壁内にみられた硝子様沈着物は、現在の調査の分類6、すなわち血管硝子様化の変化に非常によく似ていた。

この剖検調査の対象者については、臨床的精子数計算は行なわれていなかったが、分類1、すなわち全般的萎縮には指標被爆者(<1400 m)とその他の比較群の間に有意の差は認められなかった。合同調査団の報告¹に記載されている爆心地から1500 m未満の被爆者のすべてに高度の睾丸萎縮が認められており、今回の報告の近距離被爆対象者の大多数は、一時的な睾丸萎縮を生じたけれども

testicular atrophy, from which they partially or completely recovered prior to death. Most of the presently studied survivors who were within 1400 m from the hypocenter ATB died after a survival of 12 years or more, and all survived a minimum of 6 years after the bomb.

The individuals reported by Robinson and Engle² and by Oakes and Lushbaugh³ who received large whole body doses of ionizing radiation accidentally, showed severe acute testicular atrophy with gradual return of function after several years as measured by recovery of histologic changes and sperm counts. Animal experiments show a similar decrease in spermatogenesis after irradiation, the degree of diminution being a function of radiation dose, with subsequent gradual partial or complete recovery.⁷

The best available estimates of radiation air dose for unshielded atomic bomb survivors show that those exposed in Hiroshima at 1000 m received 450 rad whole body dose, and those at 1500 m received 30 rad.⁴ Nagasaki survivors at the same distances received 920 rad and 120 rad respectively.

The range of radiation dose indicated above, even if in error by a factor of 2, is certainly adequate to result in severe transient testicular atrophy.^{7,8} It is reasonable to suppose that the increased incidence of testicular tubular sclerosis in survivors within 1400 m from the hypocenter is due to incomplete recovery of seminiferous tubules following an episode of acute atrophy shortly after exposure. Whether the proximally exposed male survivors suffered resultant decreased fertility correlated with the histological changes cannot be determined from the data available. The similarity in the proportions of index and control cases with generalized atrophy (category 1), indicates that a decrease in fertility, if present, would probably not have been marked.

The significantly increased prevalence of hyaline vascular changes (category 6) in the testes of proximally exposed survivors in Hiroshima is interesting since similar changes were found in Hiroshima survivors as early as 3 weeks after exposure.¹ The long-term vascular changes are nearly identical histologically to those which occurred in survivors dying in the first weeks after exposure. These hyaline changes differ in appearance from those occurring in dermal vessels affected by radiation dermatitis.⁹ The vascular walls are not as thick, and there is apparent lack of fibrosis. The quantity of ionizing radiation received by the proximal survivors was of course much less than that required to produce radiation dermatitis. Atomic bomb survivors have not been shown to have hyaline vascular changes related to radiation in tissue other than testis.

それは死亡前に部分的にまたは完全に回復したと推測される。本調査の対象者のうち、原爆当時爆心地から1400 m未満にいた者の大多数は、被爆後12年以上を経て死亡しており、最も短い者でも被爆後少なくとも6年間は生存していた。

Robinson と Engle² および Oakes と Lushbaugh³ は事故によって全身に多量の電離放射線照射を受けた例について報告している。これらの報告例は高度の急性睾丸萎縮を呈したが、数年後には組織学的変化および精子数の改善があって徐々に機能を回復した。動物実験でも、放射線照射後に同じような精子形成低下があり、その低下の程度は、放射線線量の関数であると認められているが、これには、その後徐々に部分的なまたは完全な回復がある。⁷

遮蔽のなかった原爆被爆者が受けた放射線空中線量について現在入手できる最善の推定値によれば、広島1000 m被爆者の全身被曝線量は450 rad、1500 m被爆者の全身被曝線量は30 radであった。⁴ これと同じ距離の長崎被爆者の推定線量は920 radと120 radであった。

上記の推定値の誤差係数が2であっても、この放射線線量の範囲は高度の一時的な睾丸萎縮をひき起こすのに十分なものである。^{7,8} 爆心地から1400 m未満の被爆者に睾丸細精管硬化の出現率が高いのは、被爆直後に生じた急性細精管萎縮が完全に直っていないためと考えられる。男子近距離被爆者が組織学的変化のために妊孕力の低下を来したか否かは入手した資料からは判定できない。全般的萎縮(分類1)を有する指標例および対照例の比率が類似しているため、妊孕力の低下があった場合でも、その低下の度合いは大きくないことを示している。

広島近距離被爆対象者に睾丸血管硝子様変化(分類6)の頻度の有意な増加を認めたが、同じような変化が被爆第3週後にすでに広島被爆者に認められていることは興味深い。¹ 血管の長期的変化は、被爆後まもなく死亡した被爆者に発生した組織学的変化とほとんど同じである。これらの硝子様変化は、放射線皮膚炎の場合に皮膚血管に起こる変化とは外見上異なっている。⁹ 血管壁はそれほど肥厚しておらず、また線維症は認められない。もちろん、近距離被爆者が受けた電離放射線線量は、放射線性皮膚炎を起こすに必要な量よりはるかに少なかった。原爆被爆者の睾丸以外の組織には放射線と関係を示す血管硝子様変化は認められていない。

Aging Changes Two histological categories, tubular sclerosis and interstitial cell hyperplasia, showed statistically significant age-dependent changes. Category 3, tubular sclerosis, showed an increasing proportion of tubular sclerosis with age in Hiroshima subjects, while the proportion of subjects with interstitial-cell hyperplasia decreased with age. These data are in agreement with Sniffen's report of increased tubular sclerosis with advancing age.¹⁰

An interesting feature of the observed relationships between the presence of change and age at death is that the age effect upon the presence of any type of change is considerably less than is the presence of any one of the remaining types of changes. When multiple regression analysis is used to separate age effects from correlations between scores for pairs of histologic types of change, the estimated age effect is invariably close to zero. This would suggest that the histology of testicular tissue varies widely for subjects of a given chronological age and it is reasonable that in such a situation, the histologic pattern of a given specimen would be more highly associated with the presence of change than would chronological age.

While the association between scores for each of the 15 pair combinations of the six types of change is invariably many times greater than age association with either of the scores; in only three cases is this association between types of change significantly greater than zero. These are in descending order of degree of association: generalized atrophy and tubular wall thickening; tubular wall thickening and interstitial fibrosis; generalized atrophy and interstitial fibrosis. However, even for these most closely related types of change, the observed correlations only explain a minor portion of the total observed change score variability. Therefore, while the presence of tubular wall thickening, for example, is associated with an increase in the prevalence of generalized atrophy, an individual's general atrophy score (or even the presence of this type change) cannot be predicted with any accuracy from the tubular wall thickening score. The variations of histologic appearance of testis for a given chronological age of the subject may explain why the testis of senile subjects is known to show great individual variation in histologic appearance and why there is little agreement about age-dependent interstitial cell changes in the literature.^{10,11} Sniffen¹⁰ commented on the marked histologic variation, and indicated there was probably no decrease of interstitial cells with age. Sargent and MacDonald,¹¹ however, using a semiquantitative method, have reported decrease in the number of interstitial cells with advancing age. These investigators also noted the wide variation in testicular histology at

加齢変化 2つの組織学的分類項目、すなわち細精管硬化および間質細胞増殖に年齢による統計学的有意差が認められた。広島対象者では、細精管硬化の比率が年齢とともに上昇したが、間質細胞増殖の比率は年齢とともに低下した。この結果は、年齢が進むにつれて細精管硬化が増加すると述べた Sniffen の報告¹⁰と一致する。

変化と死亡時年齢との関係で興味深い点は、ある変化に対しては、年齢の影響よりもその他の諸変化のどれか一つがある場合の影響の方がかなり大きいことである。組にした組織学的変化の評価値間にみられる相関から年齢の影響を区別するために多変量回帰解析を行なった結果、推定される年齢の影響は常にゼロに近かった。これは、同一暦年齢の対象者の間に睾丸組織像の広範囲な差があることを示している。そして、そのような事情にあっては、与えられた標本の組織像は暦年齢よりも変化の有無の方により密接な関連をもつことは当然と考えられる。

6種の変化についての15の組み合わせのそれぞれにおける評価値間の関係は、評価値と年齢との間の関係よりも常に幾倍も高いが、この関係がゼロよりも有意に高かったのは3つだけであった。関連の高い方から順に並べると次のようになる：(1) 全般的萎縮と細精管壁肥厚、(2) 細精管壁肥厚と間質線維症、(3) 全般的萎縮と間質線維症。しかし、非常に密接な関係のあるこれらの変化の場合でさえ、これらの相関関係は変化の評価値の変動のごく一部分を説明するにすぎない。したがって、たとえば、細精管壁肥厚の存在は全般的萎縮の頻度の上昇と関係があるが、細精管壁肥厚の評価値から、全般的萎縮の評価値(あるいはこの変化の存在さえ)をあまり正確に予測することはできない。同一暦年齢の対象者に睾丸組織像の差が認められたことによって、老齢者の睾丸組織学像に大きな個人差が認められる理由が説明され、またなぜ年齢による間質細胞の変化について文献に一致をみないかについて説明できると思う。^{10,11} Sniffen¹⁰ は、組織学像に大きな差があることを報告し、年齢に伴って間質細胞の減少はおそらくないであろうと述べた。しかし、Sargent と MacDonald¹¹ は、半定量的方法による検査の結果、加齢に伴う間質細胞数の減少があると報告した。これらの研究者は、同一年齢における睾丸組織に広範囲にわた

any given age. Since interstitial cells are generally held to secrete androgens, the gradual fall in urinary androgen excretion with increasing age¹² tends to support the reduction in interstitial cell numbers with age.

Although the proportion of subjects showing tubular wall thickening tended to increase with age, chi-square analysis did not confirm a statistical significance. Larger numbers of subjects might allow statistical confirmation of this trend toward increased tubular wall thickness with age, or it is possible that Japanese differ in this respect from Caucasians, in whom tubular wall thickening has been reported to occur with age.¹³

SUMMARY

Testicular tissue of autopsied atomic bomb survivors was examined for evidence of radiation and aging changes. Survivors within 1400 m from the hypocenter were compared with distally and nonexposed subjects using several histologic parameters. Statistical tests showed significant differences in the prevalence at death of tubular sclerosis and vascular hyalinization between Hiroshima survivors within 1400 m from the hypocenter and comparison groups. Very significant ($0.01 < P < 0.001$) differences in seminiferous tubular sclerosis were found between survivors within 1400 m who received an estimated whole body radiation dose of 300 rad or more, the remainder of the group within 1400 m, and the other comparison groups. Also, significant age dependent changes were found. A smaller proportion of Hiroshima survivors within 1400 m aged 60 years or more at the time of the bomb had recorded signs or symptoms of radiation sickness than did their younger counterparts.

る差を認めた。間質細胞は一般にアンドロゲンを分泌すると考えられているので、年齢が進むにつれてアンドロゲンの尿中排出が徐々に低下することは、¹² 年齢による間質細胞数の減少を支持するものと考えられる。

細精管壁肥厚を示す対象者の比率は、年齢が進むにつれて上昇する傾向にあるが、カイ2乗検定の結果、統計的に有意差は認められなかった。多数の対象者について調査を行えば、年齢が進むにつれて細精管壁肥厚の度合いが増大する傾向を統計学的に証明できるかもしれない。また、日本人と白人(細精管壁肥厚が老化とともに発現すると報告されている)¹³とはこの点について差があるかもしれない。

要約

放射線被曝および加齢に起因する変化の有無を究明するために、原爆被爆者剖検例の睪丸組織を検査した。いくつかの組織学的パラメーターを用いて、原爆時に爆心地から1400 m未満にいた被爆者を遠距離被爆者および非被爆者と比較した。統計的検定では、広島における爆心地から1400 m未満の被爆者とその比較群の間に細精管硬化症および血管硝子様化の頻度に有意差が認められた。1400 m未満の被爆者の中で推定300 rad以上の放射線の全身照射を受けた者と、1400 m未満のその他の被爆者および比較群の間では、細精管硬化症にきわめて有意な差 ($0.01 < P < 0.001$) が認められた。また、年齢と関係のある有意な変化も認められた。原爆時に60歳以上であった広島の1400 m未満の被爆者には、同距離群における若い被爆者よりも放射線の自覚的または他覚的症狀が少なかった。

REFERENCES

参考文献

1. LIEBOW AA, WARREN S, DECOURSEY E: Pathology of atomic bomb casualties. *Amer J Path* 25:853-1027, 1949
(原爆被爆傷害の病理)
2. ROBINSON JN, ENGLE ET: Effect of neutron radiation on the human testes: A case report. *J Urol* 61:781-4, 1949
(人間の睾丸に対する中性子放射線の影響)
3. OAKES WR, LUSHBAUGH CC: Course of testicular injury following accidental exposure to nuclear radiations. *Radiology* 59:737-43, 1952
(核放射線の偶発的照射後の睾丸傷害の経過)
4. AUXIER JA, CHEKA JS, et al: Free-field radiation dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-9, 1966
(広島および長崎の原爆投下による無遮蔽放射線量分布)
5. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *New Eng J Med* 263:488-93, 1960
(広島および長崎の被爆生存者に関する放射線線量測定)
6. LACY D, ROTBLAT J: Study of normal and irradiated boundary tissue of the seminiferous tubules of the rat. *Exp Cell Res* 21:49-70, 1960
(ラットの細精管境界部組織の正常像および放射線照射後の像に関する研究)
7. ESCHENBRENNER AB, MILLER E: Effect of roentgen rays on the testes. *Arch Path* 50:736-49, 1950
(睾丸に対するレントゲン線の影響)
8. WARREN S: Effects of radiation on normal tissues: The testis. *Arch Path* 35:121-7, 1943
(放射線の正常組織に及ぼす影響: 睾丸)
9. LEVER WF: *Histopathology of the Skin*. 3rd Ed. Philadelphia, J.B.Lippincott, 1961. p 146
(皮膚の組織病理学)
10. SNIFFEN RC: The testis. 1. The normal testis. *Arch Path* 50:259-95, 1950.
(睾丸. 1. 正常な睾丸)
11. SARGENT JW, MCDONALD JR: A method for the quantitative estimate of leydig cells in the human testis. *Proc Mayo Clinic* 23:249-54, 1948
(人間の睾丸中のライデン細胞の定量的推定法)
12. KIRK JE: Steroid hormones and aging: A review. *J Geront* 6:253-62, 1951
(ステロイドホルモンと加齢)
13. ENGLE ET: In Cowdry EV (ed): *Problems of aging: Biological and medical aspects*. 3rd Ed., Baltimore, Williams and Williams, 1952
(加齢の諸問題点: 生物学および医学的分野)