

SPLEEN SHIELDING IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMB
原爆被爆生存者における脾臓遮蔽

PETER B. GREGORY, M.D.

ROY C. MILTON, Ph.D.

MARIE-LOUISE T. JOHNSON, M.D., Ph.D.

TADASHI TAURA, M.D. 田浦 直



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。

SPLEEN SHIELDING IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMB

原爆被爆生存者における脾臓遮蔽

PETER B. GREGORY, M.D.^{1†}ROY C. MILTON, Ph.D.²MARIE-LOUISE T. JOHNSON, M.D., Ph.D.¹TADASHI TAURA, M.D.¹ 田浦 直*Approved 承認 7 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 Medicine¹ and Statistics²*臨床部¹ および統計部²

†Surgeon, US Public Health Service, The 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 has been accepted for publication by *Radiation Research*.

本報告に基づく論文は Radiation Research に受理された。

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	1
Methods and Materials 方法および材料	2
Results 結果	4
Discussion 考察	8
Summary 要約	10
Appendix 付録	
Sequential analysis of spleen shielding data 脾臓遮蔽資料の逐次解析	11
List of Cases 症例一覧	16
References 参考文献	18

TABLES 表

1. Population evaluated for study 調査対象として検討された者	4
2. Study sample by age, sex, and quadrant 調査標本: 年齢・性・照射区分別	6
3. Hiroshima sample by distance and quadrant 広島標本: 被爆距離・照射区分別	6
4. Hiroshima sample by age, sex, quadrant, and distance 広島標本: 年齢・性・照射区分・被爆距離別	7
5. Hiroshima sample with acute radiation symptoms 急性放射線症状を呈した広島標本	7

FIGURES 図

1. Cross section of body at epigastrium level showing quadrants 体の照射区分を示す心窩部横断面図	3
2. Sequential test of hypothesis C for distance group <1300 m 距離群<1300 mについて行なった仮説Cの逐次検定	15

SPLEEN SHIELDING IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMB

原爆被爆生存者における脾臓遮蔽

INTRODUCTION

In 1949, Jacobson¹ first reported that lead shielding of the exteriorized mouse spleen would increase the LD₅₀ of ionizing radiation from 550 R to 925 R. Increased survival in the spleen-shielded mouse was later found to parallel a rapid return of bone marrow function, not seen in the control group.^{2,3} Both the migration of splenic hematopoietic cells to the bone marrow and the production of a 'myelostimulatory factor'³⁻⁶ by the nonirradiated spleen have been postulated to explain this phenomenon. Transplantation of spleens to splenectomized and intact mice enhanced their survival after irradiation,⁷ further confirming the radioprotective ability of the normal mouse spleen. Spleen-shielding experiments in other species demonstrated enhancement of survival in the rat, but not in the rabbit or dog.^{7,8}

Surgical removal of the spleen prior to irradiation failed to reduce survival in the mouse⁹ and increased survival in the guinea pig.¹⁰ These findings, at odds with the demonstrated radioprotective effect of the shielded mouse spleen, may be explained by the known myelodepressive effect of splenic irradiation.¹¹⁻¹³

Although the enhancement of survival in the spleen-shielded, irradiated mouse varies with age, this is considered to reflect an age dependent susceptibility to radiation rather than a variation in the radioprotective ability of the spleen.⁷

The above work suggests that the spleen, whether shielded or not, can influence the recovery of some experimental animals after irradiation. The splenic influence may be complicated and considerably modified by species variation. Any implication derived from these data that the human spleen functions in a similar manner must of necessity be tenuous.

This paper reports the results of efforts to detect an influence of the spleen on the recovery of persons exposed to ionizing radiation in Hiroshima and Nagasaki. Included in this study are 291 such persons. The results indicate that Hiroshima survivors with scars who were under 30 years of age at the time of the bomb (ATB) and exposed within 1300 m from the hypocenter tolerated splenic

緒言

1949年, Jacobson¹ はマウスの電離放射線照射に際し, 脾臓を体外に取り出し, これを鉛で遮蔽した場合, LD₅₀ が550 Rから925 Rに上昇することをはじめて発表した. その後脾臓を遮蔽したマウスの生存率の増加は骨髓機能の急速な回復と平行していることがわかった. このことは対照群には認められなかった.^{2,3} この現象は脾臓造血細胞の骨髓への移行, および照射されていない脾臓からの「骨髓刺激因子」³⁻⁶ の生成によって説明できるという仮説がなされている. 脾臓別出を行なった正常なマウスへ, 放射線照射後に脾臓を移植すると, その生存率が上昇した.⁷ これにより正常なマウスの脾臓に放射線防護能力があることがさらに確認された. 他の動物について行なわれた脾臓遮蔽実験では, ラットの生存率は上昇するがウサギまたはイヌの生存率は上昇していない.^{7,8}

放射線照射に先立って, 脾臓を外科的に除去してもマウスの生存率は低下しなかったが,⁹ モルモットの場合は生存率は上昇した.¹⁰ これらの所見は遮蔽されたマウスの脾臓にみられた放射線防護効果に反するが, これは脾臓照射によって起こる骨髓抑制効果によって説明できると考えられる.¹¹⁻¹³

脾臓を遮蔽して放射線照射を受けたマウスの生存率上昇は年齢によって変化するが, これは脾臓の放射線防護能力の変化というよりむしろ年齢による放射線に対する感受性の変化を反映していると考えられる.⁷

上記の研究の結果, 脾臓は遮蔽の有無にかかわらず, 放射線照射後において, ある種の実験動物の回復に影響を及ぼしうることがわかった. 脾臓の影響は複雑で動物の種類によってかなり異なるかもしれない. これらの資料からは人間の脾臓の場合にも同じような機能を果たすかどうかということは不明であるといわざるをえない.

この報告書は広島および長崎において電離放射線照射を受けた者の回復に及ぼす脾臓の影響に関する調査結果について述べたものである. この調査の対象者は291人の電離放射線照射を受けた者で, その結果は次のとおりである. 原爆時年齢が30歳以下で爆心地から1300 m未満で被爆し, 熱火傷瘢痕を有する広島対象者の脾臓照射に対

irradiation poorly. In addition, splenic irradiation was accompanied by more frequent epilation and fever in survivors with scars over age 30 ATB.

The conclusions drawn are based on the assumptions that the orientation of scarred survivors with respect to the hypocenter ATB was random, that distance from the hypocenter is a reliable index of exposure, that any shielding was either negligible or distributed uniformly among the scarred population and finally that any observed effects were actually due to an influence of the spleen.

METHODS AND MATERIALS

This investigation was undertaken with the knowledge that the body itself is an effective shield,¹⁴ that the spleen is located far to one side in the human and that the flash burn scars of some persons exposed to radiation established their orientation with respect to the hypocenter with reasonable accuracy ($\pm 45^\circ$). Insofar as most thermal energy and radiation reached each survivor rapidly, and before the shock wave,¹⁵ it was assumed that the area of scarring indicated both the survivors' position relative to the bomb and the general direction from which they received the bulk of the ionizing radiation. Through internal shielding, the dose to the spleen was considered to vary inversely with the thickness of body tissue interposed between it and the ionizing radiation. It was proposed that fewer people would have survived if irradiated directly over the spleen. Survivors with flash burns indicating body protection to the spleen would be more numerous by comparison.

The method was simply to estimate the survivor's orientation towards the hypocenter from the position and extent of his scarring. Only survivors whose body scarring was extensive and consistent with a reasonable posture or attitude towards the source of radiation could be considered.

This evaluation was made during routine dermatological examination of ABCC-JNIH Adult Health Study¹⁶ members seen at ABCC from 24 August 1964 to 3 March 1966 in Hiroshima and from 16 December 1964 to 10 January 1966 in Nagasaki. The dermatological evaluation team was composed of three members conversant with the purpose and method of the study. On occasions, separate evaluations of the same subject were made by two or three investigators. These estimates agreed within $\pm 45^\circ$.

For the purposes of analysis, a cross section of the body at the level of the epigastrium was divided into four quadrants, (Q_1 , Q_2 , Q_3 , and Q_4) one of which (Q_3) included the spleen (Figure 1). The location of

する耐性は低く、原爆時年齢が30歳以上で熱火傷瘢痕を有する被爆生存者においては、脾臓照射の結果、脱毛と発熱の頻度がより高かった。

結論は次のような仮定に基づいている。すなわち、熱火傷瘢痕を有する被爆生存者の原爆時における爆心地に対する方向位置は任意であり、爆心地からの距離が信頼できる被爆状態の指針である。瘢痕のある被爆者では遮蔽は無視できるか、または均一的に分布しており、観察された結果は実際に脾臓の影響によるものであるとした。

方法および材料

体自身が有効な遮蔽物であり、¹⁴ 脾臓が人体の片側に偏しており、また若干の被爆者にみられる熱火傷瘢痕がこれらの人々の爆心地に対する方向位置を比較的正確($\pm 45^\circ$)に示しているという考えのもとにこの調査を実施にうつした。熱エネルギーおよび放射線の大部分は急速にしかも衝撃波が到達する以前に各被爆者に達しているので、¹⁵ 熱火傷瘢痕の部位が原子爆弾に対する被爆者の位置、および電離放射線照射を受けた概略の方向を示すと仮定した。臓器による体内遮蔽により、脾臓へ達する線量は脾臓と電離放射線の間を介する体組織の厚さに反比例して変化すると考えた。脾臓のある側に直接放射線照射を受けながら生存する人の数は少ないと考えられる。これに反し、脾臓遮蔽を示すような熱火傷瘢痕を有する人の数は多いと思われる。

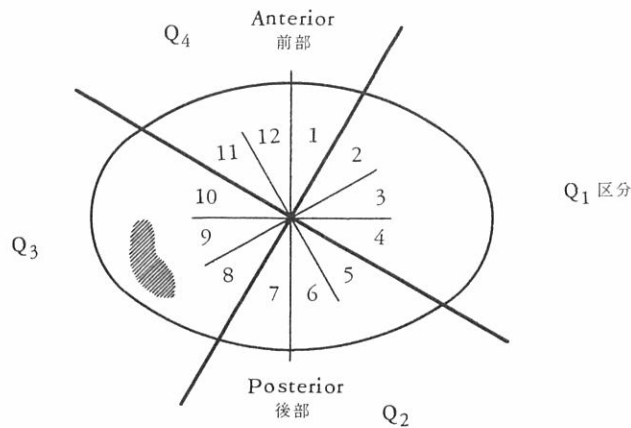
用いた方法は単に身体の熱火傷瘢痕の部位と程度からのみで被爆者の爆心地に対する方向位置を推定し、身体の熱火傷瘢痕が広範囲にわたり、その箇所が放射線源に対し妥当と思われる姿勢あるいは身体の向きに一致している被爆者のみを対象とした。

この調査は広島 ABCC では1964年8月24日から1966年3月3日まで、また長崎 ABCC では1964年12月16日から1966年1月10日までの期間に受診した ABCC 予研成人健康調査対象者について通常の皮膚科診察時に行なわれた。¹⁶ 皮膚科調査班は本研究の目的および方法に精通している者3人で構成された。同一対象者について2人または3人の調査担当医により別々に診察を行なった例も若干あったが、この例の推定値は $\pm 45^\circ$ の範囲内で一致した。

解析のために、体の心窩部横断面を4区分し、 Q_1 , Q_2 , Q_3 , および Q_4 とした。脾臓はそのうちの1区分、 Q_3 に含まれる(図1)。この調査で採用された日本人の脾臓の

FIGURE 1 CROSS SECTION OF BODY AT EPIGASTRIUM LEVEL SHOWING QUADRANTS

図1 体の照射区分を示す心窩部横断面図



the spleen in the Japanese is based on the best estimates of the internists and pathologists at ABCC. Survivors were then assigned to four groups corresponding to the quadrant of the body in which they received their irradiation. Those survivors for whom the estimated direction of the hypocenter fell on a line between quadrants were considered to be half in one quadrant and half in the other.

For purposes of discussion, survivors irradiated in Q₁, Q₂, or Q₄ are considered a 'spleen-shielded' group and those irradiated in Q₃ are considered as 'spleen-irradiated.'

The analysis compares survivors by quadrant, age ATB, sex, and distance from the hypocenter. The analysis further compares the survivors in quadrants with respect to the presence and type of radiation symptoms, occurring less than 2 months after exposure. Probability estimates are presented where significant. A preliminary analysis based on sequential methods provided no additional information.

For ease of comparison, the proportions,

$$P_1 = \frac{Q_1}{Q_1 + Q_3} \text{ および } P_2 = \frac{Q_1 + Q_2 + Q_4}{Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4}$$

are included in most tables in the text. The quantities Q₁ through Q₄ are the number of persons exposed in quadrants 1 through 4 respectively.

P₁ compares the number of survivors irradiated in the quadrant containing the spleen, Q₃, to the number irradiated in the quadrant opposite to the spleen, Q₁. This ratio compares survivors in whom internal shielding of the spleen was maximal to those in

位置はABCC内科医および病理医により最もよいとされた推定位置にした。放射線照射を受けた区分に応じて、被爆者を4群に分け、爆心地の方向が区分間の線上にあると考えられた被爆者は2つの区分に半分ずつ属するとした。

便宜上、Q₁, Q₂またはQ₄の区分に放射線照射を受けた被爆者を「脾臓遮蔽群」と考え、Q₃の区分に放射線照射を受けた被爆者を「脾臓照射群」と考えた。

この解析では、区分別、原爆時年齢別、性別、および爆心地からの距離別で被爆者の比較を行なっている。さらに被爆後2か月以内に発現した放射線症状の有無および種類についても、各区分別に被爆者の比較を行なっている。確率推定値が有意である場合はそれぞれ逐次解析法に基づいて予備的解析を行なったが、追加すべき資料は得られなかった。

比較を容易にするために比率、

として、本文中の大部分の表に含めた。Q₁からQ₄までの値は区分1から区分4のそれぞれにおいて照射を受けた人の数である。

P₁は脾臓を含む区分Q₃に放射線照射を受けた被爆者の数と、脾臓の反対側の区分Q₁に照射を受けた者の数とを比較したものである。この比率は脾臓の体内遮蔽が最大である被爆者と脾臓の体内遮蔽が最小である被爆者と

whom it was minimal and does not include those in Q₂ and Q₄. P₁ will equal 0.50 if there are an equal number of survivors in both quadrants, and it will be greater than 0.50 if there are fewer survivors in the quadrant containing the spleen.

P₂ compares the number of survivors irradiated in the quadrant containing the spleen to those irradiated in all other quadrants. It includes all survivors in the study sample. P₂ will equal 0.75 if 25% of all survivors were irradiated in the quadrant containing the spleen and it will be greater than 0.75 if less than 25% is in the spleen quadrant.

Although the data from both cities are presented, the subsequent analyses do not include data from Nagasaki, because the numbers in this city were considered too small to be meaningful. Analyses of combined Hiroshima and Nagasaki data were not warranted because the radiation spectrum from the two bombs differed.¹⁷

を比較したものであって、Q₂およびQ₄に照射を受けた者は含まれていない。両区分の被爆者数が同じであればP₁は0.50に等しく、脾臓を含む区分に照射を受けた被爆者の数が少なければP₁は0.50より大きくなる。

P₂は脾臓を含む区分に照射を受けた被爆者の数と他の区分に照射を受けた被爆者の数とを比較したものである。これには本調査の対象となる全被爆者が含まれている。脾臓を含む区分に照射を受けた者が全被爆者の25%であればP₂は0.75に等しく、25%以下であれば0.75より大きい。

両市の資料は集めたけれども、長崎市の対象者数はあまりに少ないので意味をなさないと考え、以後の解析には含めなかった。両市に投下されたそれぞれの原子爆弾から放出された放射線スペクトルが異なっていたので、広島と長崎の資料を合わせた解析を行なう根拠がなかった。¹⁷

TABLE 1 POPULATION EXPOSED WITHIN 2000 m FROM THE HYPOCENTER EVALUATED FOR SPLEEN SHIELDING STUDY

表1 爆心地から2000m未満で被爆し脾臓遮蔽調査の対象として検討された者

Category 区分	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎			Total 合計		
	Male 男	Female 女	Total 合計	Male 男	Female 女	Total 合計	Male 男	Female 女	Total 合計
Dermatologic examination 皮膚科診察	1167	2125	3292	370	580	950	1537	2705	4242
Subjects with scars (10 + cm) 癬痕(10+cm)を有する対象者	194	306	500	35	45	80	229	351	580
Subjects included in study 本調査対象者	99	156	255	16	20	36	115	176	291

RESULTS

During the period of study 4242 survivors exposed to ionizing radiation within 2000 m from the hypocenter were examined in both cities. Of these, 580 were found to have scars over 10 cm in size. From this group, 291 were scarred in such a manner as to allow an accurate estimate of their position relative to the hypocenter. Table 1 presents the number of survivors examined, the number with scars over 10 cm in size and the number included in this study in each city. It is apparent that relatively few survivors exposed within 2000 m were heavily scarred and that survivors selected for this study represent only a small fraction of the total exposed population.

結果

調査期間中に、両市で、爆心地から2000m未満で電離放射線にさらされた4242人の被爆生存者の診察が行なわれた。これらの被爆者のうち、580人に10cmを越える癬痕があった。このうち291人は癬痕の状態で爆心地に対する方向を正確に推定できた。表1は診察を受けた被爆者の数と10cm以上の癬痕を有する被爆者の数、およびこの調査に含まれた両市の被爆者の数を示す。2000m未満で被爆した者に重篤な癬痕が比較的少ないこと、またこの調査のために抽出された被爆者は全被爆者標本の一小部分にすぎないことはいうまでもない。

Table 2 gives the age ATB, sex, and quadrant distribution of the survivors in both cities. In Hiroshima, the survivors, age and sex groups combined, are almost equally divided among the four quadrants and the ratios, P_1 and P_2 , closely approximate the figure expected from random distribution. The findings in Nagasaki parallel those in Hiroshima, although the distribution within quadrants is less even. There appears to be no consistent difference between age and sex groups in either city.

Table 3 presents survivors grouped cumulatively by distance from the hypocenter and by quadrant. The only significant difference between the observed and expected values of P_1 and P_2 in these distance groups is found for P_2 for the 60 survivors exposed within 1300 m ($P < 0.10$). Other groupings either demonstrate no difference or are too small to be conclusive.

In Table 4, the data are separated into two distance groupings by age ATB, sex, and quadrant. The group of 136 survivors exposed at 1500 m or more from the hypocenter fails to deviate significantly or consistently from a random distribution. In contrast, the distribution of survivors in the group within 1300 m is skewed with fewer exposed in the quadrant containing the spleen than expected on a random basis. The ratios P_1 and P_2 demonstrate this finding for the group within 1300 m and emphasize that it is restricted to both sexes who were under 30 years of age ATB. Although the numbers are small, the male survivor under 30 ATB appears less likely to have received radiation in the spleen quadrant than the female.

For those under 30 years of age ATB (sexes combined), who were exposed within 1300 m, the difference between the observed and expected values of P_2 is significant ($P < 0.05$). Although a similar difference for all ages combined can also be shown to be significant ($P < 0.10$), this is due solely to the large difference displayed by the younger age groups.

Survivors under age 30 ATB were less likely to have received irradiation in the spleen quadrant in most distance groups within 1300 m. Beyond this distance, survivors of any age, sex, or distance from the hypocenter received radiation randomly in all quadrants.

The average age of survivors under age 30 ATB who were exposed within 1300 m was somewhat lower in those exposed in Q_3 (15.4 years of age ATB) when compared to those exposed in Q_1 , Q_2 , and Q_4 (20.2, 20.8, and 18.5 years of age ATB, respectively), but the difference was not statistically significant.

表2は両市の被爆者の原爆時年齢・性および脾臓照射区分を示す。広島では男女ならびにその年齢群を1つにまとめた場合4区分にはそれぞれほぼ同数の被爆者がおり、その比率 P_1 と P_2 は無作為分布から予想される数値に非常に近似している。長崎の調査結果は広島の調査結果に類似しているが区分内の分布は広島ほど均等ではない。両市のいずれにも、年齢および性別群の間に一貫した差異はないようである。

表3は被爆者の爆心地からの距離別および照射区分別の累積分類を示す。これらの距離別群における P_1 と P_2 の観察値および期待値間の有意の差は1300 m未滿で被爆した60人の被爆者の P_2 値に認められたにすぎない ($P < 0.10$)。その他の群では差異を示さないか、または群が小さくて結論が出せない。

表4では、資料を原爆時年齢・性および区分により2つの距離群に分けた。爆心地から1500 m以遠で被爆した136人の被爆者群は無作為分布から有意なまたは一貫したかたよりを示さない。反対に、爆心地から1300 m未滿で被爆した者の分布はかたよっており、脾臓を含む区分に照射を受けた者が無作為分布で期待される数より少なかった。1300 m未滿で被爆した群の比率 P_1 と P_2 にこのことが認められ、特にこれは原爆時年齢が30歳以下の男女に限定されていることを示している。例数は少ないが、原爆時年齢が30歳以下の男性被爆者が女性よりも脾臓区分に放射線照射を受けたという可能性は少ないようである。

1300 m未滿で被爆し、原爆時年齢が30歳以下の男女(合計)の P_2 の観察値と期待値との間に有意の差が認められた ($P < 0.05$)。全年齢群合計にも同じく有意の差が認められるが ($P < 0.10$)、これはすべて若年齢群が示す大きな差によるものである。

1300 m未滿の大部分の距離群において、原爆時年齢が30歳以下の被爆者は、脾臓のある区分に放射線照射を受けた可能性は少なかった。1300 m以遠では、年齢・性・爆心地からの距離に関係なく、被爆者は全脾臓区分に無作為に放射線照射を受けた。

1300 m未滿で被爆し、原爆時年齢が30歳以下の被爆者の平均年齢は、 Q_1 、 Q_2 および Q_4 に放射線照射を受けた者(原爆時年齢はそれぞれ、20.2歳、20.8歳および18.5歳である)に比べ、 Q_3 に放射線照射を受けた者においてやや低かった(原爆時年齢は15.4歳)が、統計学的には有意の差はなかった。

TABLE 2 SPLEEN SHIELDING STUDY SAMPLE BY AGE ATB, SEX, AND QUADRANT <2000 m

表2 脾臓遮蔽調査標本：原爆時年齢・性・照射区分別，<2000 m

Sex 性	Age 年齢	Quadrant 区分				Total 合計	P ₁ *	P ₂ **
		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		Q ₁	Q ₁ + Q ₂ + Q ₄
Hiroshima 広島								
Male 男	<30	10.5	9.0	10.5	13.0	43	.50	.76
Male 男	30 +	20.5	10.5	13.0	12.0	56	.61	.77
Total 合計		31.0	19.5	23.5	25.0	99	.57	.76
Female 女	<30	17.0	32.5	20.0	21.5	91	.46	.78
Female 女	30 +	15.5	16.0	16.5	17.0	65	.48	.75
Total 合計		32.5	48.5	36.5	38.5	156	.47	.77
Male and Female 男および女	<30	27.5	41.5	30.5	34.5	134	.47	.77
Male and Female 男および女	30 +	36.0	26.5	29.5	29.0	121	.55	.76
Total 合計		63.5	68.0	60.0	63.5	255	.51	.76
Nagasaki 長崎								
Male 男	<30	0	3.0	4.0	4.0	11	-	.64
Male 男	30 +	0.5	1.0	1.0	2.5	5	.33	.80
Total 合計		0.5	4.0	5.0	6.5	16	.09	.69
Female 女	<30	3.0	1.5	2.5	4.0	11	.55	.77
Female 女	30 +	2.0	2.0	2.0	3.0	9	.50	.78
Total 合計		5.0	3.5	4.5	7.0	20	.53	.78
Male and Female 男および女	<30	3.0	4.5	6.5	8.0	22	.32	.70
Male and Female 男および女	30 +	2.5	3.0	3.0	5.5	14	.45	.79
Total 合計		5.5	7.5	9.5	13.5	36	.37	.74

If direction of hypocenter was on a line between quadrants subject was considered to be half in one quadrant and half in another. 爆心地の方向が区分間の線上にある場合は対象者は両方の区分に半分ずつ属すると考えた。

* If $P_1 = 0.50$; random distribution 任意な分布
 $P_1 > 0.50$; less in Q_3 than expected Q_3 内は期待より小
 $P_1 < 0.50$; more in Q_3 than expected Q_3 内は期待より大

** If $P_2 = 0.75$; random distribution 任意な分布
 $P_2 > 0.75$; less in Q_3 than expected Q_3 内は期待より小
 $P_2 < 0.75$; more in Q_3 than expected Q_3 内は期待より大

TABLE 3 HIROSHIMA SAMPLE GROUPED CUMULATIVELY BY DISTANCE AND QUADRANT

表3 広島標本の累積分類：被爆距離・照射区分別

Distance 距離 m	Quadrant 区分				Total 合計	P ₁ *	P ₂ **
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		Q ₁	Q ₁ + Q ₂ + Q ₄
<1000	4.0	3.5	1.5	1.0	10.0	.73	.85
<1100	5.0	7.5	5.0	4.5	22.0	.50	.77
<1200	9.0	13.5	9.0	7.5	39.0	.50	.77
<1300	16.0	20.0	10.5	13.5	60.0	.60	.83†
<1400	22.5	26.5	19.5	16.5	85.0	.54	.77
<1500	25.5	36.5	27.5	29.5	119.0	.48	.77
<1600	36.5	42.0	44.5	43.0	166.0	.45	.73
<1700	49.0	49.0	51.0	53.0	202.0	.49	.75
<1800	56.5	58.5	54.5	58.5	228.0	.51	.76
<1900	63.0	61.5	58.0	60.5	243.0	.52	.76
<2000	63.5	68.0	60.0	63.5	255.0	.51	.76

* ** Footnote Table 2 表2の脚註に同じ

† The probability of a value this large or larger under random behavior is less than 0.10 (Binomial Test)

確率分布において値がこれ以上である確率は0.10より小さい(2項検定)

TABLE 4 HIROSHIMA SAMPLE BY AGE ATB, SEX, AND QUADRANT <1300 m vs 1500 + m

表4 広島標本の被爆時年齢・性別および照射区分別分類, <1300m対1500+m

Sex 性	Age 年齢	Quadrant 区分				Total 合計	P ₁ *	P ₂ **
		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		Q ₁	Q ₁ + Q ₂ + Q ₄
							Q ₁ + Q ₃	Q ₁ + Q ₂ + Q ₃ + Q ₄
<1300 m								
Male 男	<30	3.5	2.5	0.5	1.5	8.0	.88	.94
Male 男	30 +	6.0	5.0	4.0	2.0	17.0	.60	.77
Total 合計		9.5	7.5	4.5	3.5	25.0	.68	.81
Female 女	<30	6.0	9.0	3.5	7.5	26.0	.63	.87
Female 女	30 +	0.5	3.5	2.5	2.5	9.0	.17	.72
Total 合計		6.5	12.5	6.0	10.0	35.0	.52	.83
Male and Female 男および女	<30	9.5	11.5	4.0	9.0	34.0	.70	.88†
Male and Female 男および女	30 +	6.5	8.5	6.5	4.5	26.0	.50	.75
Total 合計		16.0	20.0	10.5	13.5	60.0	.60	.83
1500 + m								
Male 男	<30	5.0	3.5	5.5	7.0	21.0	.48	.74
Male 男	30 +	10.5	3.5	6.5	6.5	27.0	.61	.76
Total 合計		15.5	7.0	12.0	13.5	48.0	.56	.75
Female 女	<30	10.5	17.0	9.0	11.5	48.0	.54	.81
Female 女	30 +	12.0	7.5	11.5	9.0	40.0	.51	.71
Total 合計		22.5	24.5	20.5	20.5	88.0	.52	.77
Male and Female 男および女	<30	15.5	20.5	14.5	18.5	69.0	.52	.79
Male and Female 男および女	30 +	22.5	11.0	18.0	15.5	67.0	.56	.73
Total 合計		38.0	31.5	32.5	34.0	136.0	.54	.76

*** Footnote Table 2 表2の脚注に同じ

†The probability of a value this large or larger under random behavior is less than 0.05 (Binomial Test)

確率分布において値がこれ以上である確率は0.05より小さい(2項検定)

TABLE 5 PROPORTION OF SAMPLE WITH ACUTE RADIATION SYMPTOMS BY AGE ATB AND QUADRANT

表5 急性放射線症状を呈した対象者の被爆時年齢別, 照射区分別比率, 広島

Symptom 症状	Age 年齢	Q ₁ , Q ₂ , Q ₄		Q ₃		Test 検定 *
		Number 数	%	Number 数	%	
Oropharyngeal Lesions 口内咽頭病変	<30	25.5	25	2.5	8	0.02
	30+	14.0	15	6.0	14	NS
Purpura 紫斑	<30	34.5	33	8.5	28	NS
	30+	27.5	30	8.5	29	NS
Epilation 脱毛	<30	54.0	52	16.0	52	NS
	30+	46.5	51	21.5	73	0.05
Fever 発熱	<30	58.0	56	14.0	46	NS
	30+	48.0	52	22.0	75	0.05
Vomiting 嘔吐	<30	37.0	36	9.0	30	NS
	30+	30.5	33	10.5	36	NS
Nonbloody Diarrhea 非血性下痢	<30	27.5	27	6.5	21	NS
	30+	27.5	30	9.5	32	NS
Bloody Diarrhea 血性下痢	<30	6.0	6	6.0	20	0.10
	30+	8.5	9	3.5	12	NS
Total Population 全対象者	<30		103.5		30.5	
	30+		91.5		29.5	

* Significance values for observed difference between % with symptoms, determined by application of the Aspin-Welch test.²⁶

比率間の差異に Aspin-Welch 検定を適用させて測定した。²⁶

NS - Not significant 有意でない

The proportion of survivors demonstrating acute radiation symptoms by age ATB and quadrant of exposure is presented in Table 5. Oropharyngeal lesions were less common and bloody diarrhea more common in those less than 30 years of age ATB who were irradiated in Q₃, in comparison to those irradiated in Q₁, Q₂ and Q₄. In survivors 30 years of age or over ATB, both fever and epilation were more frequent in those irradiated in Q₃. Other symptoms were not influenced by age or quadrant of exposure. These findings were similar in both sexes for most symptoms and age groups. Where the sexes differed, the male irradiated in Q₃ was usually more symptomatic than the female.

The quadrant of exposure did not appreciably modify the frequency of acute radiation symptoms when distance from the hypocenter was the sole variable considered.

DISCUSSION

The distribution of the Hiroshima study population within quadrants approaches closely the expected (Table 2). That an effect of splenic irradiation or spleen shielding was not demonstrated in this group is not surprising because all survivors exposed at 1300 m or more from the hypocenter received a total dose probably no greater than 90 rad.¹⁸ In the mouse, at least, this dose would be insufficient to interfere with the radioprotective ability of the spleen.³ The demonstrated random distribution of all survivors within quadrants is reassuring, moreover, because bias in subject selection and quadrant assignment would appear to be small.

Disproportionately few survivors exposed within 1300 m were irradiated in Q₃ which suggests that irradiation over the spleen was detrimental to survival. The absence of a similar distribution in other distance groups and the low degree of statistical significance for the observed difference make this isolated finding uncertain. When survivors exposed within 1300 m are compared to those exposed at 1500 m or more from the hypocenter with respect to age, sex, and quadrant of exposure, the findings are somewhat more conclusive. These data (Table 4) emphasize that irradiation in the quadrant containing the spleen (Q₃) was uncommon only in those survivors within 1300 m who were less than age 30 ATB and the finding is statistically significant.

Insofar as all investigators were ignorant of the survivors' exposure status and not aware of an age or sex influence on the spleen shielding effect at the time of examination, this finding is free of observer bias. Because this is not seen in survivors beyond

急性放射線症状を呈した被爆者の被爆時年齢別および照射区分別比率を表5に示す。被爆時年齢が30歳以下の対象者のうち、Q₃に照射を受けたものには、Q₁, Q₂, Q₄に照射を受けた者に比べ、口腔咽頭病変は少なく血性下痢が多く認められた。被爆時年齢が30歳以上の対象者のうち、Q₃に照射を受けた者に発熱と脱毛が多く認められた。他の症状には年齢または照射区分による影響はなかった。この所見は大部分の症状群および年齢群において男女間の差異があまりなかった。男女間に認められる差異としては、Q₃に照射を受けた男性は、一般に女性よりも多くの症状を呈した。

爆心地からの距離を唯一の変数と考えた場合は、照射区分によって急性放射線症状の頻度が大きく変わることはなかった。

考 察

広島調査対象者の各区分内における分布は期待値に近い(表2)。脾臓照射または脾臓遮蔽の影響がこれらの群に認められなかったのは、爆心地から1300 m以遠で被爆した全員が総線量90 rad以上の放射線を受けていないからで驚くに当たらない。¹⁸ この程度の線量は少なくともマウスの脾臓放射線防護能力に干渉するに十分な量ではない。³ さらに、全被爆生存者が各区分内に任意に分布できたことは心強い。したがって患者選択および区分決定上のかたよりは小さいと考えられる。

1300 m未満の被爆生存者でQ₃に放射線照射を受けた者が不釣り合いなほど少ないことから脾臓照射が生存に対し有害だといえるかもしれない。他の距離群に同じような分布がみられないこと、および観察された差が統計的に有意性が低いことからこの所見には確実性がない。年齢、性および照射区分について、1300 m未満の被爆生存者と1500 m以遠の被爆生存者を比較すると、これらの所見はさらにいくらか確定的となる。これらの資料(表4)は放射線照射が、原爆時年齢30歳以下で1300 m未満において脾臓を含む区分(Q₃)に照射を受けた者のみにおいて変化していたこと、およびその所見が統計的に有意であるということを強調している。

調査担当医全員は診察時に被爆生存者の被爆状態について何も知らされておらず、年齢や性の脾臓遮蔽効果に及ぼす影響について何も知らなかったため、この所見には観察者によるかたよりはなし。上記の影響は1500 m以遠の

1500 m, it might be concluded that the total dose beyond 1300 m (estimated at less than 90 rad¹⁸) was too low to demonstrate this effect.

Assuming a random orientation to the hypocenter ATB, the results suggest either decreased survival in persons under age 30 ATB who were irradiated in Q₃ and exposed within 1300 m, or increased survival in those exposed in other quadrants. Whether the results reflect an influence on acute or long-term survival cannot be determined.

The reason for this difference in age response in the human is not known, although one might speculate that splenic irradiation in those survivors under age 30 ATB destroyed immunologically functioning cells, thereby rendering them more susceptible to overwhelming infection and early death. The radiosensitivity of antibody-forming spleen cells has been previously demonstrated.¹⁹ The relative immunologic incompetence²⁰ of the immature organism and the suspected susceptibility of splenectomized children to severe infection²¹ are evidence in support of the contention that those under age 30 ATB would tolerate the loss of the immunologic function of the spleen less well than those 30 years of age or over ATB. The finding that survivors under age 30 ATB who were irradiated in Q₃ were somewhat younger than those irradiated in the other quadrants makes the preceding explanation less likely, however, because only the youngest irradiated in Q₃ would be expected not to survive, thus those who did survive irradiation in Q₃ would be older on the average than those irradiated in the other quadrants.

A more likely explanation for these findings might be that bone marrow depression and failure with consequent death was responsible for decreased survival of those under age 30 ATB who were irradiated in Q₃. The known myelodepressive effect of splenic irradiation¹¹ in man is consistent with this contention. Furthermore, if epilation and purpura are considered to reflect a severe leukopenia and thrombocytopenia in the survivor,²² the finding that these two symptoms were comparably frequent in survivors under age 30 ATB in all quadrants of exposure could be interpreted to reflect failure of symptomatic persons irradiated in Q₃ to survive. Definitive support for this explanation requires knowledge of the survivor's bone marrow status shortly after irradiation, which is unfortunately not available.

And finally, it may be that these findings reflect an enhancement of survival, comparable to that in the spleen-shielded mouse, in survivors under age 30 ATB who were irradiated in any quadrant but that containing the spleen. If we consider man's response to radiation to correspond with that of the larger

被爆生存者にはみられないので、1300m以遠における総線量(90 rad以下と推定される¹⁸)は、このような効果を示すに低すぎるという結論がでると思う。

原爆時における爆心地に対する位置方向が無作為であったと仮定した場合、調査から得られた結果より、爆心地から1300m未満でQ₃に照射を受けた30歳以下の被爆者に生存率の低下、または他の区分に照射を受けた者に生存率の上昇があったことを示唆する。この結果が短期または長期的に生存に影響を及ぼしているかどうかは確認できない。

人間における年齢による反応に差異が認められる理由は不明であるが、原爆時年齢が30歳以下の被爆生存者の場合は、脾臓照射は免疫機能をもつ細胞を破壊し、そのため被爆者は重篤な感染症にかかりやすくなり、早く死亡したと推測される。抗体を形成する脾細胞の放射線感受性についてはすでに報告されている。¹⁹ 未成熟生物に比較的免疫作用²⁰が無効であることおよび脾臓切除術を受けた子供が重篤な感染症にかかりやすいのではないかという疑いから、²¹ 被爆時年齢が30歳以下のものは30歳以上のものよりも脾臓の免疫機能喪失に耐える能力がないという主張を裏づけている。30歳以下の被爆生存者でQ₃に照射を受けた者が他の区分に照射を受けた者よりやや年齢的に若いという事実は、さきの説明にやや反するが、Q₃に照射を受けた者のうち最も若い年齢の者だけが生き残らないと考えられるので、Q₃に照射を受けて、なお生き残った者は他の区分に照射を受けた者より平均年齢が上回ることになる。

被爆時年齢が30歳以下でQ₃に照射を受けた者の生存率が低かったのは、骨髄機能低下および機能不全に原因するという説明がより適当であろう。人間において脾臓照射が骨髄機能を低下させることはすでに知られており、¹¹ これは上記の点とも一致する。さらに、被爆生存者における、脱毛と紫斑の出現が強度の白血球減少症および血小板減少症の存在を反映するものであると考えるならば、²² これら2つの症状が全照射区分にわたり被爆時年齢が30歳以下の者に比較的多くみられたということは、Q₃に照射を受け症状を生じた者が生存できなかったことを示していると解釈することができる。この説明の確定的裏づけには、照射直後の被爆者の骨髄状態に関する資料を必要とするが、これは残念ながら入手できない。

結局、この調査結果は30歳以下で脾臓を含む区分を除いた区分において放射線照射を受けた被爆者の生存率が、脾臓遮蔽マウスの場合と同様に上昇を示すものであるということを意味するかもしれない。人間の放射線に対する反応が大きな実験動物の放射線に対する反応と同じで

experimental animal,²³ the failure to demonstrate a radioprotective effect of spleen-shielding in the dog⁸ makes this last explanation unlikely.

That the spleen may nonetheless influence symptomatology is suggested by an increase in epilation and fever in survivors 30 years of age or over ATB who were irradiated in Q₃, rather than Q₁, Q₂ and Q₄. Because a comparable increase in those two symptoms was not found in subjects under 30 years ATB, the older age group was apparently more sensitive to this 'splenic influence.' Although a spleen shielding effect on symptoms per se has not been reported, increased sensitivity to other effects of radiation in the older experimental animal has been demonstrated.²⁴ Other symptoms either show no effect of age or quadrant of exposure or contradictory results in those under 30 years ATB. This contradiction may reflect the failure to include symptomatic survivors under 30 years ATB irradiated in Q₃ who did not survive, rather than demonstrating any influence of the spleen.

Although there is justification for the assumption that the spleen, rather than the splenic area, is responsible for these findings,^{7,13} it is recognized that other unknown factors essential to survival, may also have been influenced by the orientation of the survivor to the source of radiation. It is not felt, however, that other radioprotective tissues were important, because many are bilaterally represented in the body and others exert comparatively little radioprotective effect.^{3,7,25}

Because this study was necessarily restricted to a small group of heavily scarred survivors, the results cannot be interpreted as applying to the entire exposed population without considerable caution.

SUMMARY

The orientation towards the hypocenter of 291 heavily scarred survivors of the atomic bombs was determined on routine dermatological examination in Hiroshima and Nagasaki. Assuming that the area of scarring indicated the general direction from which they received the bulk of the ionizing radiation, it was expected that disproportionately few people, who were irradiated directly over the spleen, would have survived if spleen shielding had been radioprotective or splenic irradiation harmful. The results suggest that both sexes who were less than 30 years of age ATB tolerated splenic irradiation poorly. This observation depends on a number of assumptions stated in the text. Bone marrow depression and failure secondary to splenic irradiation is offered as the most likely explanation for this finding.

あると考えるならば,²³ イヌにおいて脾臓遮蔽の放射線防護効果が得られなかったことから,⁸ この最後の説明は成立しない。

しかしながら、脾臓が症状の有無に影響を及ぼすことは、被爆時年齢が30歳以上で Q₁, Q₂, Q₄ よりもむしろ Q₃ に照射を受けた被爆者に脱毛および発熱等の増加がみられたことにより示唆される。これに比べて被爆時年齢が30歳以下の対象者にこの2症状が増加していないことは、高年齢群の方がこの「脾臓の影響」に敏感であったためであると考えられる。これらの症状に対して脾臓遮蔽が影響するということはまだ報告されていないが、他種の放射線に対して年齢のすすんだ実験動物が感受性を増したことはすでに報告されている。²⁴ その他の症状については年齢または照射区分による影響は認められないし、被爆時年齢が30歳以下の者には反対の結果も認められなかった。この矛盾した結果は脾臓の影響を示すというよりも、むしろ30歳以下で Q₃ に放射線照射を受け、症状を発現し、死亡した者が含まれていないためによるものであると考えられる。

脾臓周辺よりもむしろ脾臓そのものがこれらの所見に直接関係があるという推定を正しいとする根拠もあるが、^{7,13} 生存に必要な他のいまだ不明の要因も、放射線源に対する被爆者の体の方向位置に影響されそうだということも認められている。しかし、他の放射線防護組織の多くが体の左右両側にあったり、比較的わずかな放射線防護効果しか示さないで、さして重要であるとは思われない。^{3,7,25}

この調査は必然的に重篤な癍痕を有する被爆者の一小群に限定して行なわれたので、この結果を全被爆者集団に適用するにはかなりの注意を払わなければならない。

要約

重篤な癍痕を有する原爆被爆者 291 人の爆心地に対する体の方向位置を、広島および長崎において行なわれた皮膚科診察の際に調査した。癍痕部位が電離放射線の大部分を受けた概略の方向を示すと仮定するならば、脾臓の遮蔽が放射線防護に効果があるか、あるいは脾臓照射が有害であったならば、脾臓のある体側に直接照射を受けてなお生存できるものは少ないと推測された。調査の結果は、男女両性において被爆時年齢が30歳以下の者では、脾臓照射に対する抵抗力が弱いことを示唆している。この観察は本文に述べられているいくつかの仮定に依存している。脾臓照射に続発する骨髄機能低下および不全はこの結果を最もよく説明するものであると考えられる。

APPENDIX SEQUENTIAL ANALYSIS OF SPLEEN SHIELDING DATA
 付録 脾臓遮蔽資料の逐次解析

Introduction The originally planned procedure for this study was based on Wald's sequential analysis.* Use of this method was suggested by the sequential nature of the observations as obtained during the regular Adult Health Study examination schedule. An appealing feature of sequential analysis is that it provides for continuous monitoring of the progress of the experiment and that it is possible to reach a conclusion using fewer observations than required for fixed sample size procedures.

If there is a beneficial effect from spleen shielding in humans, somewhat comparable to that in mice, it may act in one of several ways:

Spleen shielding may reduce early mortality (death from acute radiation injury within 1 or 2 months of exposure), at all levels of exposure, or at high levels of exposure;

Spleen shielding may produce lower long-term mortality (death during 1946-65) compared to unshielded mortality, at all levels of exposure, or at high levels of exposure.

Let p be the proportion of scarred persons examined who were exposed from the three quadrants that do not include the spleen (Q_1, Q_2, Q_4). Suppose it is desired to be able to detect a p -value which exceeds $P_0 = .75$ (the value expected under random behavior) by .10 or more. The situation is that of testing the hypothesis H_0 of no difference from random behavior, against the hypothesis H_1 of a departure from random behavior by .10 or more:

$$H_0 : p = P_0 \leq .75 \quad \text{vs} \quad H_1 : p = P_1 \geq .85$$

対

The conclusion will be either $p \leq .75$ or $p \geq .85$.

If this test is used on observations on all scarred persons, the conclusion $p \geq .85$ infers that the effect of spleen shielding is to reduce the combined effects of radiation on early and long-term mortality, independent of dose. The conclusion $p \leq .75$ infers that no spleen shielding effects exist or that those which exist mask or counterbalance each other in this sample.

緒言 当初、本研究の解析は Wald の逐次解析法*に基づいて行なうよう計画された。成人健康調査定期診察時に入手される観察結果の継続的性質にかんがみ、この方法の採用が示唆された。逐次解析のおもな特徴は実験の経過を継続的に観察することができ、しかも固定標本に要するよりも少ない観察結果を用いて結論に達することができるということである。

もし、脾臓遮蔽の効果が人間においてもマウスと同じ程度あるならば、それは次のいずれかの形を示すと思われる。すなわち、

脾臓遮蔽は照射線量の全程度にわたって、あるいは高線量のみを受けた場合において、初期の死亡率(被爆後 1-2 か月以内に起こる急性放射線障害による死亡)を低下させる。

脾臓遮蔽は照射線量の全程度にわたって、あるいは高線量のみを受けた場合において、長期死亡率(1946-65年間の死亡)を、非遮蔽の場合の死亡率に比較して低下させる。

脾臓を含まない腹部の 4 分の 3 (Q_1, Q_2, Q_4) に照射を受け、熱火傷瘢痕のある者で診察を受けたものの占める割合を p とする。ここで $p_0 = .75$ (無作為標本によって予想される値) を、.10 またはそれ以上の p 値をみいだすことが望ましい。ということは、無作為標本を用いた場合における差が、.10 またはそれ以上であるという仮説 H_1 に対して無作為標本との差がないという H_0 を検定することである。すなわち、

結論はすべて $p \leq .75$ または $p \geq .85$ である。

もし、瘢痕を有するもの全員についての観察結果に対してこの検定法を用いると、結論 $p \geq .85$ の場合には、脾臓遮蔽の効果は線量に関係なく初期および長期死亡率に対する放射線の総合的影響を減少させることが推測できる。また、結論 $p \leq .75$ の場合には脾臓遮蔽の影響は全くないか、あるいはあったとしても、この標本においては互いに隠蔽または相殺するという推論に達する。

* Wald A: *Sequential Analysis*. New York, J. Wiley & Sons, 1947

Ideally, subjects would be divided into high and low dose groups for the sequential analysis, but this requires twice as many observations and may extend the study too long. If the test is done separately for persons with high dose and persons with low dose, the possible conclusions are:

Conclusion 結論	High Dose 高線量	Low Dose 低線量
1	$p \geq .85$	$p \geq .85$
2	$p \geq .85$	$p \leq .75$
3	$p \leq .75$	$p \leq .75$
4	$p \leq .75$	$p \geq .85$

Conclusion 1 gives the same inference as for $p \geq .85$ in the combined sample. Conclusion 2 infers that spleen shielding for persons with high dose reduces the combined effect of early and long-term mortality, while shielding in low dose cases has no effect or its effects mask or counterbalance each other. Conclusion 3 gives the same inference as $p \leq .75$ in the combined sample except that the inference is now dose-independent. Conclusion 4 infers the same as Conclusion 2 but with the reversal of the roles of high and low dose.

The expected (or average) number of observations, N , required to reach a conclusion in this procedure, with Type I and Type II errors α and β equal to .05, is shown for three possible true values of p :

$P \leq P_0$	$N = 80$
$P_0 \leq P < P_1$	$N = 140$
$P \geq P_1$	$N = 90$

Note that it is possible for the procedure to terminate with N smaller or larger than these numbers, according to sequential theory. Using the estimates that about 1100 persons with scars would be seen during the current Adult Health Study examination cycle in Hiroshima and 290 persons in Nagasaki; and that about 50% of those examined would have scarring which enables a determination of direction of the bomb, it was expected that about 20 observations per month in Hiroshima and 6 in Nagasaki would be added to the sample under study.

Adjusting these estimates to the actual examination periods employed (18 months in Hiroshima and 13 months in Nagasaki) and comparing the results with Table 1, it is seen that the estimate of the number of scarred persons to be examined was too large,

理想的な方法としては、逐次解析にあたって対象者を高線量および低線量群に分けることであるが、これには2倍の観察結果を要し、しかも調査を長びかせるおそれがある。高線量および低線量を受けたものに対して別々に検査を行なった場合に予想される結論は次のとおりである。

結論1は全標本における $p \geq .85$ と同じ推論に達する。結論2からは、高線量を受けたものにおける脾臓遮蔽は効力をもたないこと、あるいはその効力が互いに隠蔽または相殺することが推測できる。結論3からは、線量に無関係であることを除いては、全標本における $p \leq .75$ と同じ推論に達する。結論4からは結論2と同じことが推測できるが、高線量と低線量の役割りが逆になっている。

この解析法で結論を出すために必要な観察所見の期待(あるいは平均)数 N を、第1種および第2種の過誤 α , β をそれぞれ .05 とし、 p の3つの可能な真の値に対して示すと次のようになる。

この検定法は逐次解析の理論から、 N がこれらの3つの値より小さくなくても大きくなくても終結できることに注目する必要がある。現在実施中の成人健康調査診察周期中に、広島で約1100人、長崎で約290人の熱火傷瘢痕を有するものが検診され、受診者の約50%は爆弾の方向を決定することができる熱火傷瘢痕を有するとの2つの推定を用いれば、広島で1か月約20件、長崎で約6件の観察所見が現在調査中の標本に追加できると思われる。

これらの推定値を実際に診察を実施した期間(広島18か月、長崎13か月)に調整し、その結果を表1と比較すると、熱火傷瘢痕を有する者で診察を受けるべきものの数の推定値が大きすぎることがわかった。これは熱火傷瘢

probably because of a difference in criteria for reporting scars. However, about 50% of the subjects examined with scars over 10 cm in size were included in the study, as was originally estimated. Consequently, an average of 14 subjects in Hiroshima and 3 in Nagasaki were added to the study each month.

The Procedure Various modifications of Wald's open sequential procedure have been suggested in the statistical literature, but it is doubtful that they possess advantages over the standard procedure for this study. The procedure used is as follows. The null and alternative hypotheses, as previously mentioned, are denoted

$$H_0 : p = p_0 \quad \text{and} \quad H_1 : p = p_1, p_0 < p_1.$$

および

Let $A = (1 - \beta) / \alpha$ and $B = \beta / (1 - \alpha)$ where $0 < B < 1 < A$ and α and β are Type I and II errors, respectively. If d_n is the number of subjects exposed in Q_3 out of the first n subjects observed ($n = 1, 2, 3$, etc.), then the probability of obtaining any given value of d_n , when H_0 is true, is

$$P_{0n} = \binom{n}{d_n} p_0^{d_n} (1 - p_0)^{n - d_n}$$

and when H_1 is true,

$$P_{1n} = \binom{n}{d_n} p_1^{d_n} (1 - p_1)^{n - d_n}.$$

The logarithm of the likelihood ratio is

$$x = \log \left(\frac{P_{1n}}{P_{0n}} \right) = d_n \log \left(\frac{p_1}{p_0} \right) + (n - d_n) \log \left(\frac{1 - p_1}{1 - p_0} \right)$$

After each subject is examined (that is, for $n = 1, 2, 3$, etc.), one of the following actions is taken:

- i) if $x \leq \log B$, accept H_0 ,
- ii) if $x \geq \log A$, accept H_1 , and
- iii) if $\log B < x < \log A$, examine another subject.

It is sometimes convenient to express the inequalities i) and ii) in a slope-intercept form to facilitate a graphical application of the test:

痕の報告基準の相違によるものと思われる。しかし、最初に予測したように、診察を受けたもので10cm以上の癬痕を有する対象者の約50%がこの研究に含まれた。その結果、広島では平均14人、長崎では3人の対象者が毎月調査に加えられた。

方法 統計学の文献にWaldの開逐次解析法 (Open sequential analysis) のいろいろな変法が示されているが、それらの変法が、この調査に用いた基本的方法よりも優れているとは考えられない。この調査で用いられた方法は次のとおりである。前述の帰無仮説および対立仮説は次のように示される:

$0 < B < 1 < A$ であり、 α 、 β がそれぞれ1型および2型の誤りであれば、 $A = (1 - \beta) / \alpha$ 、 $B = \beta / (1 - \alpha)$ となる。 d_n を観察した最初の n 対象者 ($n = 1, 2, 3$ 等) のうち Q_3 に照射を受けたものの数とすれば、与えられた値 d_n を得る確率は、 H_0 が正しければ

H_1 が正しければ、

となり、尤度の対数は

となる。各対象者の診察を行なったのち (すなわち、 $n = 1, 2, 3$ 等について)、次の処置のうちの1つを行なう。

- i) $x \leq \log B$ であれば H_0 をとる。
- ii) $x \geq \log A$ であれば H_1 をとる。
- iii) $\log B < x < \log A$ であれば別の対象者を診察する。

この検定のグラフ適用を容易にするために、場合によっては不等式 i) および ii) を Slope-Intercept 様式で表わすのが便利である。

$$i) d_n \leq \frac{\log B}{c} - \frac{n \log \left(\frac{1 - p_1}{1 - p_0} \right)}{c}$$

and ii) $d_n \geq \frac{\log A}{c} - n \log \left(\frac{1 - p_1}{1 - p_0} \right)$
 および

where $c = \log \left(\frac{p_1}{p_0} \right) - \log \left(\frac{1 - p_1}{1 - p_0} \right)$
 ただし

The only problem remaining is to choose values of p_0 , p_1 , α and β . This is not always an easy task for it can be very difficult to so formalize one's evaluation of an experimental situation. The values used in this study were:

残る唯一の問題は p_0 , p_1 , α , および β の値を選ぶことである。実験的問題を評価することは非常な困難を伴うこともあるので、値を選ぶことは必ずしも容易なことではない。この調査に用いた値は次のとおりである。

	p_0	p_1	α	β
Hypothesis 仮説 A	.75 vs 対	.85	.05	.05
Hypothesis 仮説 B	.75 vs 対	.85	.10	.20
Hypothesis 仮説 C	.70 vs 対	.80	.10	.20

The choice of distance groups for the test was somewhat arbitrary and based on two competing factors - the desire to have as many observations as possible included in the test and the desire to include only high dose cases when looking for a possible dose relationship.

検定のための各距離間の選択はいくらか任意的にそして相反する2つの要因, すなわち, 検定にできるだけ数多くの観察結果を含めたいという希望と, 線量との関係を求める場合は, 高線量を受けた例のみを含めたいという希望に基づいて行なった。

Results Since the number of subjects in Nagasaki was so small, only the Hiroshima data is discussed here. When testing without regard to sex the sequential procedure led to the following:

結果 長崎の対象者は非常に少なかったので, ここでは広島資料についてのみ検討を加えた。性と無関係に検定を行なった場合は逐次解析法により次のような結論を得た。

i) for subjects within 1300 m, accept $p = p_1 = .80$ (Hypothesis C); (Figure 2)

i) 1300m未満の被爆者では $p = p_1 = .80$ (仮説C) (図2)。

ii) for subjects within 2000 m, accept $p = p_0 = .75$ (Hypothesis B).

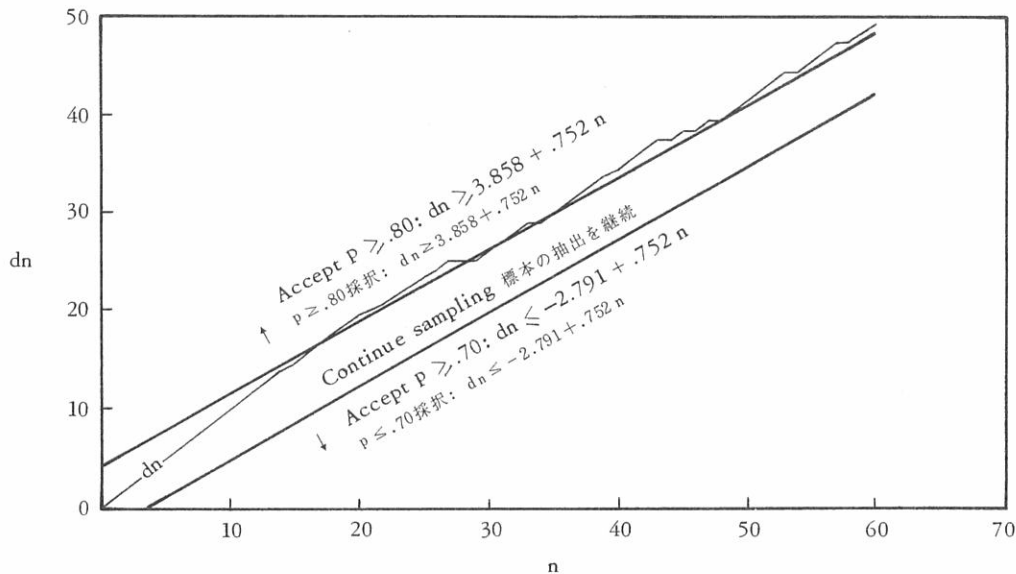
ii) 2000m未満の被爆者では $p = p_0 = .75$ (仮説B)。

No other distance divisions led to conclusions. Since the sequential collection of data was allowed to continue in order to get as many observations as possible in the low distance (high dose) groups, it is necessary to qualify statement ii). This sequential series first went into the region for accepting $p = p_1 = .85$ (Hypothesis B) but then fell decisively back into the region for accepting $p = p_0 = .75$.

他の距離群については結論は得られなかった。近距離(高線量)群について, できるだけ多くの観察例を得るために資料の逐次収集を継続させたので, ii)に限定を設ける必要がある。この逐次解析は最初 $p = p_1 = .85$ (仮説B)の範囲に属したが, 結局は $p = p_0 = .75$ の範囲に戻った。

FIGURE 2 SEQUENTIAL TEST OF HYPOTHESIS C FOR DISTANCE GROUP <1300 m

図2 距離群<1300mについて行なった仮説Cの逐次検定



When testing males and females separately, the sequential procedure provided similarly few conclusions:

- iii) for females within 1500 m, accept $p = p_0 = .75$ (Hypothesis B);
- iv) for females within 2000 m, accept $p = p_0 = .75$ (Hypothesis A); and
- v) for males within 2000 m, accept $p = p_0 = .75$ (Hypothesis B).

Again, no other distance groups led to conclusions.

Summary The sequential test generally supports the hypothesis of no dose-independent spleen shielding effect, and hints at the possibility of a spleen shielding effect for high dose. However, due to the small number of observations and the apparently small difference (if any) between the true value of p and .75, the tests are regarded at best as merely suggestive. The 1300 m distance group, corresponding to a total air dose of about 90 rad, showed the largest difference from expected random behavior. If there is a real high dose effect it is unfortunate that the number of subjects in the 1200 m group (total air dose greater than 150 rad) was too small to substantiate this fact.

男女別の検定では、逐次解析で同様に2, 3の結論しか得られなかった。

- iii) 1500m未満の女性, $p = p_0 = .75$ (仮説B)
- iv) 2000m未満の女性, $p = p_0 = .75$ (仮説A)
- v) 2000m未満の男性, $p = p_0 = .75$ (仮説B)

ここでも他の距離群については結論は得られなかった。

要約 逐次解析検定は、線量と脾臓遮蔽は無関係であるという仮説を一応裏づけるが、高線量については脾臓遮蔽効果の可能性があることを示唆する。しかし、観察例数が少ないことと、 p の真の値と.75の値との間に差があるとしてもそれは小さいであろうと思われるので、これらの検定結果は最もよくて単に示唆的である。総線量が約90 radである1300 mの距離群は、期待された確率分布との間に最も大きい差を示した。実際に高線量に対して効果があるとすれば、1200 m群(総線量150 rad以上)の対象者数が少なすぎたため、この事実を証明できなかったことは残念なことである。

LIST OF CASES

ABCC DATA PROCESSING DIVISION TABULATION NUMBER 01657

A MASTER FILE NUMBER
 B QUADRANT (SECTOR)
 C DISTANCE IN 10M UNITS
 D DATE OF BIRTH

*OBSERVED ON COUNTER-CLOCKWISE EDGE OF SECTOR

HIROSHIMA MALE

A	B	C	D
11	159	2	12
3	111	10	06
10*	159	1	12
10	119	10	09
10*	156	1	20
2*	95	1	27
3	121	7	03
12	151	6	11
3	178	2	28
7	28	7	98
8	118	1	15
6	129	11	14
10*	131	3	31
3*	182	11	32
9*	110	8	08
1*	121	9	30
4	121	6	06
12*	134	1	29
10	144	7	36
4	158	2	15
1*	169	10	28
10	138	4	24
12*	144	9	06
4*	153	7	11
11	178	3	05
5*	175	11	99
12*	147	7	19
2	166	4	99
6	143	10	24
4	124	3	04
8*	129	6	18
7*	140	2	01
4	121	2	97

A	B	C	D
6*	118	7	97
6	118	12	96
7*	161	2	30
9*	158	1	31
3*	128	9	29
12*	140	12	96
10	105	5	12
3*	147	1	16
10	172	1	93
10*	164	2	38
10	159	9	26
3*	186	6	98
4*	132	12	96
9	154	1	06
9*	184	8	04
7*	178	6	93
3*	152	2	14
1*	147	12	44
4	133	1	95
7*	143	6	04
11*	132	5	03
6*	162	9	86
1*	168	6	27
5*	164	8	08
10*	145	1	04
9	135	3	04
12*	145	8	03
3*	114	1	33
8*	152	11	31
3*	138	7	16
3*	175	10	12
6*	196	4	33
5*	171	6	02

A	B	C	D
4*	170	2	03
5	116	3	93
1	124	12	06
6*	140	1	27
4*	114	1	06
12*	172	2	06
9*	154	2	22
2	188	10	31
4*	168	11	30
11*	154	4	07
1*	199	1	33
12	159	11	19
7*	120	1	18
7*	171	6	19
11*	157	6	12
4*	147	8	13
11*	143	4	20
3*	133	12	04
11	157	1	15
10*	130	4	19
3	87	1	17
1*	121	2	15
11*	160	10	13
1*	132	4	27
5	109	6	27
7*	132	3	30
4*	159	6	07
2	151	7	17
9	170	10	13
3*	185	8	99
1*	177	2	32
1*	175	7	39
1*	180	12	31

HIROSHIMA FEMALE

7*	188	7	23
2	178	9	23
1	143	4	25
7*	120	1	21
10	186	11	23
7	129	1	16
9*	131	8	36
6*	146	4	36
7*	104	4	32
11*	157	3	33
11	199	1	25
7	143	1	24

4	111	9	29
2*	167	4	01
11*	68	5	28
5*	107	9	95
8*	108	9	32
5*	175	1	32
5*	106	7	31
10*	157	9	97
5*	162	10	00
7*	174	1	00
6	178	6	07
11*	157	7	32

1	198	10	98
9*	199	10	03
2*	147	8	04
7*	146	12	08
4	134	7	96
9	160	12	13
3*	129	8	28
10*	140	6	12
9*	141	1	03
6*	121	1	33
5*	190	6	21
8	133	9	34

HIROSHIMA FEMALE

A	B	C	D
12*	160	10	28
5*	179	1	05
4*	162	9	26
7*	114	3	12
5	197	10	33
6*	179	5	34
7	176	1	29
11*	158	10	11
5*	155	9	02
12*	100	9	18
11	146	4	04
5*	174	8	31
1*	184	5	26
9*	135	4	26
8	139	7	31
7	168	10	26
9	161	10	14
10	177	8	94
7*	155	10	32
4*	185	6	04
1	165	4	19
4	98	7	23
7*	132	10	31
9	190	2	11
1*	115	4	32
11*	174	7	25
1*	170	11	09
5*	162	3	33
4*	162	1	32
9	163	12	37
11*	135	10	97
11*	157	5	09
7*	132	2	32
3*	169	11	20
4*	134	1	14
6*	135	3	97
7*	87	3	25
10*	156	4	25
10*	147	9	31
7	169	9	21

A	B	C	D
1*	143	1	28
4	159	4	07
1*	169	6	97
10*	188	3	07
7*	143	3	02
7	114	5	21
1*	157	7	13
4	184	6	20
11	157	12	32
11	169	11	05
12*	126	10	13
1*	161	1	33
5*	189	4	26
1*	158	11	32
2	169	1	00
7*	177	1	03
11*	157	9	12
9*	153	4	94
12*	162	3	01
1*	117	1	25
11	162	10	20
2	160	3	93
7*	191	3	08
10	162	11	88
9*	153	1	96
6	157	10	31
3*	158	12	97
2*	145	9	13
7*	153	5	17
5	145	11	19
5*	162	3	89
3*	162	11	09
12*	145	2	04
12*	157	8	31
1*	111	9	32
9	153	1	33
7*	199	3	11
4*	169	12	91
11	156	3	33
11	143	4	00

A	B	C	D
9	142	4	24
12*	124	3	30
10*	120	6	32
5*	56	10	29
6*	196	1	35
9	81	3	32
4*	161	11	32
3*	152	8	06
1*	142	3	98
5	196	6	33
2	170	5	30
7*	134	2	99
5	164	6	16
9*	164	6	20
7*	132	7	18
5*	139	1	28
11*	145	11	18
7*	128	2	19
3*	157	5	19
9*	151	1	25
10*	147	2	26
8*	189	4	16
7*	186	8	21
8*	106	9	32
10*	110	10	07
2	97	7	18
5	117	3	11
12	153	3	99
12*	101	7	24
12*	108	11	04
6*	144	2	06
3*	124	12	16
3	150	12	11
7*	92	7	13
11*	105	3	12
10*	105	3	12
6*	155	4	25
5*	157	11	04
1*	125	5	22
10*	157	8	22

NAGASAKI MALE

2*	144	10	02
12	163	7	15
6*	133	3	24
12*	142	4	02
8	157	1	17
12*	157	8	21

1	126	11	31
9*	98	12	94
10	169	4	32
5*	187	2	35
6*	134	8	00
5	147	5	33

12*	165	8	31
9	155	3	33
9	130	3	31
12*	164	12	27

NAGASAKI FEMALE

5	142	3	15
6	131	3	27
4	194	2	30
8*	125	4	20
9	146	5	24
2*	166	1	19
2*	195	4	17

10*	139	9	13
1*	130	7	04
1*	120	10	92
1*	189	1	95
7*	174	10	03
10*	185	6	00
3*	158	9	09

2	145	11	30
12	141	1	21
11	161	5	38
9*	156	5	21
3*	199	7	03
11	194	9	28

REFERENCES

参考文献

1. JACOBSON LO, MARKS EK, et al: The effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *J Lab Clin Med* 34:1538-43, 1949
(X線照射後の死亡率に及ぼす脾臓防護の影響)
2. JACOBSON LO, SIMMONS EL, et al: The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J Lab Clin Med* 35:746-70, 1950
(放射線障害およびその回復における脾臓の役割)
3. JACOBSON LO, SIMMONS EL, et al: Further studies on recovery from radiation injury. *J Lab Clin Med* 37:683-97, 1951
(放射線障害の回復についての追加研究)
4. KATZ S, ELLINGER F: Isolation of a radiation-mortality reducing factor from spleen. *Nature* 197:397-9, 1963
(放射線死亡減少要因からの脾臓要因の分離)
5. RUGH R, GRUPA E: Splenic radioprotective agent: Particulate or diffusible. *Radiat Res* 13:657-60, 1960
(脾臓の放射線防護剤: 微粒子あるいは拡散性物質)
6. STRIKE TA, ELLINGER F: Spleen factor effect on cellular recovery of irradiated bone marrow. *Acta Haemat* 29:96-101, 1963
(照射を受けた骨髄の細胞回復に及ぼす脾臓要因の影響)
7. JACOBSON LO: Evidence for a humoral factor (or factors) concerned in recovery from radiation injury: A review. *Cancer Res* 12:315-25, 1952
(放射線障害の回復における体液要因関与の証拠)
8. LILLEHEI RC, LONGERBEAM JK, et al: Studies on the treatment of acute radiation sickness in dogs with various preparations of spleen - a preliminary report. *Surgery* 48:716-23, 1960
(数種の脾臓剤を用いたイヌにおける急性放射線疾病の治療に関する研究 - 予報)
9. RAVENTOS A: Mortality due to X-ray in splenectomized mice. *Amer J Physiol* 177:261-3, 1964
(脾臓剔除マウスのX線による死亡率)
10. PIETRO de FRANCISCIS, SCANZIANI E: Total body X-irradiation and splenectomy in guinea pigs. *Radiology* 73:424-9, 1959
(モルモットにおける全身X線照射および脾臓剔除)
11. HOTCHKISS OJ, Jr., BLOCK MH: Effect of splenic irradiation on systemic hematopoiesis. *Arch Intern Med* 109:695-711, 1962
(体の造血機能に及ぼす脾臓照射の影響)
12. MAURICE PA, JEANRENAUD A: Bone marrow mitotic inhibition induced by local splenic X-irradiation. *Nature* 200:1221-2, 1963
(脾臓X線照射によって誘発された骨髄有糸分裂抑制)
13. MAURICE PA, JEANRENAUD A: Erythropoietic depression due to splenic irradiation: Experimental study of the distant radiological effect. *Brit J Haemat* 10:327-38, 1964
(脾臓照射による赤血球造血機能低下: 放射線の後影響についての実験的研究)
14. JONES TD, Health Physics Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee: Distribution of dose and dose equivalent in a cylindrical tissue phantom from fission sources of neutrons. Personal communication
(中性子核分裂源より放出された円筒組織ファントム内の線量および等価線量の分布 - 私信)
15. GLADSTONE S: The Effects of Nuclear Weapons. Revised ed. USAEC, 1964
(核兵器の影響)
16. HOLLINGSWORTH JW: Delayed radiation effects in survivors of the atomic bombings; a summary of the findings of the Atomic Bomb Casualty Commission, 1947-1959. *New Eng J Med* 263:481-93, 1960
(原子爆弾被爆生存者にみられる放射線照射の遅発性影響, 原爆傷害調査委員会の所見の要約)
17. ZELDIS LJ, JABLON S, ISHIDA M: Current status of ABCC-NIH studies of carcinogenesis in Hiroshima and Nagasaki. *Ann NY Acad Sci* 114:225-40, 1964
(広島および長崎におけるABCC - 予研造癌作用研究の現状)
18. 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)

19. MAKINODAN T, KASTENBAUM MA, PETERSON WJ: Radiosensitivity of spleen cells from normal and pre-immunized mice and its significance to intact animals. J Immun 88:31-7, 1962
(正常なマウスおよび前もって免疫化したマウスの脾臓細胞放射線感受性およびその無処置動物に対する意義)
20. MAKINODAN T, GENGOZIAN N, CONGDON CC: Agglutinin production in normal, sublethally irradiated, and lethally irradiated mice treated with mouse bone marrow. J Immun 77:250-6, 1956
(正常なマウスならびに、致死量以下および致死量以上の放射線照射を受け、マウス骨髄により治療したマウスの凝集素生産)
21. SMITH CH, ERLANDSON M, SCHULMAN I: Hazard of severe infections in splenectomized infants and children. Amer J Med 22:390-404, 1957
(脾臓剝出術を受けた乳・幼児における重篤な感染症の危険性)
22. LEROY GV: Hematology of atomic bomb casualties. Arch Intern Med 86:691-710, 1950
(原爆傷害者の血液)
23. LEONG GF, WISECUP WG, GRISHAM JW: Effects of divided doses of X-ray on mortality and hematology of small and large domestic animals. Ann NY Acad Sci 114:138-49, 1964
(大小の家畜の死亡および血液に及ぼすX線分割線量の影響)
24. STORER JB: Recovery from radiation injury in mammals. Ann NY Acad Sci 114:126-37, 1964
(哺乳動物における放射線障害の回復)
25. BOHR DF, RONDELL PA, et al: Nonspecific protective effect of small lead shields against irradiation death in the rat. Amer J Physiol 193:95-7, 1958
(ラットの放射線照射による死亡に対する小鉛遮蔽物の非特異性防護効果)
26. WELCH BL: The generalization of Student's problem when several different population variances are involved. Biometrika 39:28-35, 1947
(数個の人口変数の存在する場合における Student の問題の概括)