

LEUKEMIA IN OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被爆者子孫における白血病

1946-63

HIROSHIMA - NAGASAKI

広島 - 長崎

TAKASHI HOSHINO, M.D. 星野 孝

HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫

STUART C. FINCH, M.D.

ZDENEK HRUBEC, Sc.D.



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。

LEUKEMIA IN OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被爆者子孫における白血病

1946-63

HIROSHIMA - NAGASAKI

広島 - 長崎

TAKASHI HOSHINO, M.D.¹ 星野 孝HIROO KATO, M.D.² 加藤寛夫STUART C. FINCH, M.D.¹ZDENEK HRUBEC, Sc.D.²

Approved 承認 26 January 1967

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

LEUKEMIA IN OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被害者の子孫に於ける白血病

1945-53

HIROSHIMA NAZAKI

正 一 孝 二

THE JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE

第 30 卷 第 1 号

1967

第 1 号

1967

THE JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE

第 30 卷 第 1 号

A paper based on this report has been 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

第 30 卷 第 1 号

Blood 30:719-30, 1967

第 30 卷 第 1 号

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	1
Methods	方 法	1
Results	結 果	3
Discussion	考 察	9
Summary	要 約	11
References	参考文献	11

TABLES 表

1. F_1 cases in entire leukemia registry 白血病患者登録中の F_1 例	2
2. Leukemia incidence in F_1 mortality sample F_1 死亡率標本における白血病患者発生率	3
3. Leukemia cases in F_1 sample registered at ABCC by city of birth ABCC で登録している F_1 標本における白血病患者例：出生都市別	4
4. Leukemia in F_1 sample registered at ABCC by year of birth ABCC で登録している F_1 標本における白血病患者例：出生年度別	6
5. Percent distribution of F_1 cases in leukemia registry 白血病患者登録における F_1 例の百分率分布	6
6. Mean age at onset of acute leukemia cases by year of birth 急性白血病患者の平均発病時年齢：出生年度別	7
7. Mean age at onset of acute leukemia cases by year of onset 急性白血病患者の平均発病時年齢：発病年度別	8
8. Percent distribution of F_1 cases in leukemia registry 白血病患者登録における F_1 例の百分率分布	8
9. Mean duration between A-bomb and onset of leukemia 原爆時から白血病患者発病時までの平均期間	8
10. Leukemia in children in utero ATB 胎内被爆児の白血病患者例	9

LEUKEMIA IN OFFSPRING OF ATOMIC BOMB SURVIVORS

原爆被爆者子孫における白血病

1946-63

HIROSHIMA-NAGASAKI

広島 - 長崎

INTRODUCTION

Persistent chromosomal aberrations have been reported in survivors of Hiroshima and Nagasaki who were under 30 years of age and within 1500m from the hypocenter at the time of the bombs (ATB).¹ Extensive surveillance of the progeny of exposed survivors has failed to demonstrate any increase in the risk of mortality or congenital malformation or any alteration of the sex ratio.² However, these measures of genetic change may lack power to discriminate the effects of radiation. Since leukemogenesis is not understood the occurrence of leukemia among the children of atomic bomb survivors holds considerable interest. Medical irradiation of either parent prior to mating has been found to increase the leukemia rate in their children.^{3,4} Increased genetic mutation as well as increased leukemia rates in the offspring of animals exposed to radiation, or treated with chemical substances inhibiting the synthesis of intracellular nucleic acid, have been demonstrated experimentally.^{5,6}

This report deals with leukemia in the children of the atomic bomb survivors born from 1946 through 1963 with particular reference to incidence, cytological type, age and year of onset.

METHODS

Ascertainment of Leukemia Patients Through the ABCC Leukemia Detection Program in Hiroshima and Nagasaki,⁷ approximately 1100 leukemia patients have been identified in persons living in or near Hiroshima City and Nagasaki City sometime during their illness. There are 128 persons in the Hiroshima registry and 87 in the Nagasaki registry who developed leukemia and who were born after May 1946, i.e., conceived after the atomic bombs. The diagnosis of leukemia was confirmed after review of all available clinical and pathological materials. For each case, a field investigation determined location ATB, location of family register, and residence of parents. Satisfactory information was obtained on the parents of

緒言

原爆時に30歳未満で、爆心地から1500m未満の距離にあった広島・長崎の被爆生存者には、持続性の染色体異常のあることが報告されている。¹ 一方、被爆生存者の子供に関する広範な調査では、死亡率や先天性奇型の増加、あるいは性比の変化は認められていない。² しかし、遺伝学的変化の尺度としては、これらは放射線の影響を識別する力がないかもしれない。白血病の誘発についてはまだ十分理解されておらず、原爆被爆生存者の子供における白血病発生については相当の興味をもたれている。受胎前に親の一方が医療用X線照射を受けると、その子供における白血病発生率が増加すると認められている。^{3,4} 放射線照射、あるいは細胞の核酸合成を阻害する化学物質の投与を受けた動物の子孫に遺伝的突然変異の増加ならびに白血病発生率の増加が起こることが実験で認められている。^{5,6}

この報告では、1946年から1963年までに生まれた原爆被爆者の子供における白血病を対象とし、特にその発生率、細胞型、発病時年齢および発病年度について述べる。

方法

白血病患者の確認 広島および長崎におけるABCCの白血病探知調査⁷によって、疾病の経過中に広島・長崎両市内およびその近郊に居住していた白血病患者が約1100例発見されている。登録されている白血病例の中には、1946年5月以後に生まれた者、すなわち原爆後に受胎した者に発生した白血病は、広島では128例、長崎では87例ある。白血病の診断は、入手できるすべての臨床資料および病理材料を検討して確認した。各例については、野外調査を行なって両親の原爆時の位置、戸籍および居住

119 patients in Hiroshima and 83 in Nagasaki. Table 1 shows the distribution of these cases by the exposure status of parents. It is believed that virtually all leukemia cases developing in the two cities and adjacent areas have been ascertained through the ABCC Leukemia Detection Program.⁷

地を決定した。広島119例、長崎83例の両親について満足すべき資料が得られた。これらの症例の両親の被爆状態別分布を表1に示した。広島・長崎の両市内およびその近郊に発生した白血病は、ABCC白血病探知調査によって、ほとんどすべて網羅されているものと信ずる。⁷

TABLE 1 F₁ CASES IN ENTIRE LEUKEMIA REGISTRY BY PARENTAL EXPOSURE, 1946-65

表1 白血病登録中のF₁例：両親の被爆状態別，1946-65年

Mother's exposure distance m 母親の被爆距離	Father's exposure distance m 父親の被爆距離			Total 合計
	<2000	2000-10000	Not-in-city 市内不在	
Hiroshima 広島				
<2000	1	0	6	7
2000-10000	0	5	20	25
Not-in-city 市内不在	1	7	79	87
Total 計	2	12	105	119
Nagasaki 長崎				
<2000	0	2	1	3
2000-10000	0	10	7	17
Not-in-city 市内不在	1	1	61	63
Total 計	1	13	69	83

Parental exposure unknown, cases excluded—Hiroshima 9, Nagasaki 4.
両親の被爆状態が不明である広島の9例と長崎の4例は除外した。

Sampling Considerations Information is not available on the number of children of exposed parents resident in either city. Enumeration of the base population is complicated further by the immigration of persons who were not in the cities ATB. As an alternative approach, the leukemia rates were estimated for two specifically defined fixed samples. One is the JNIIH-ABCC F₁ mortality sample and the other consists of all F₁ children registered at ABCC for whom parents' exposure status is known and from whom the F₁ mortality sample was selected.⁸

The F₁ mortality sample consists of approximately 53,000 children born in the two cities between 1 May 1946 and 31 December 1958. The sample is divided into three groups by exposure status of parents: one or both parents located within 2000 m from the hypocenter; one or both parents located between 2500-10,000 m; and neither parent in the city ATB. The groups are matched by year of birth and sex. Table 2 shows the distribution of this sample by the exposure status of parents and the corresponding distribution of leukemia patients. The mortality experience of the F₁ sample has been recently surveyed.⁸

標本の考察 広島・長崎両市に居住する被爆者の子供の総数については、資料が得られない。基盤となる母集団の計算は、原爆時に両市にいなかった者の転入があるためにさらに複雑である。これに代わる方法として、具体的な定義に従って設けられた2つの固定標本を用いて白血病発生率の推定を行なった。その1つは、予研-ABCC共同の原爆被爆者の子供(F₁)の死亡率調査標本であり、他の1つは、両親の被爆状態が判明して、F₁死亡率調査標本抽出の基礎にもなっているABCC登録のF₁全員である。⁸

F₁死亡率調査標本: このF₁死亡率調査標本は、1946年5月1日以降1958年12月31日までに両市で生まれた子供約53,000人で構成されている。この標本は、両親の被爆状態に基づいて3つの群に分類される：すなわち、1) 両親の双方または一方が2000m未満にいた者、2) 両親の双方または一方が2500から10,000mにいた者、3) 両親が原爆時に市内にいなかった者の3群であって、これら各群の出生年度と性別構成が一致するようにしてある。表2には、この標本の両親の被爆状態別分布と、それに対応する白血病例の分布を示した。このF₁標本における死亡について最近調査が行なわれている。⁸

TABLE 2 LEUKEMIA INCIDENCE IN F_1 MORTALITY SAMPLE BY PARENTAL EXPOSURE, 1946-61表2 F_1 死亡率標本における白血病発生率: 両親の被爆状態別, 1946-61年

	City 市別	Parental exposure distance m 両親の被爆距離				Total 合計
		<2000	2500-10000	Not-in-city 市内不在		
Subjects 対象例数	Hiroshima 広島	11427 2*	11566 6*	11539 2*		34532 10*
	Nagasaki 長崎	6294 1*	6304	6289 2*		18878 3*
Person-years at risk 観察人年	Hiroshima 広島	111754	112486	112605		336844
	Nagasaki 長崎	56314	56270	56329		168912
Leukemia cases /10 ⁶ /year 白血病例数 /10 ⁶ /年	Hiroshima 広島	17.9	53.8	17.8		29.6
	Nagasaki 長崎	17.7	-	35.5		17.8
	Total 計	17.8	35.6	23.7		25.7

*Leukemia cases 白血病例

During the course of previous genetic studies,^{2,8-10} ABCC has investigated the exposure status of parents of most children born in Hiroshima or Nagasaki City after 1 May 1946. Through 1963, the exposure status of the parents of 163,000 children, or approximately 64% of all children born in the two cities, was known. Children in the larger F_1 sample were divided into three groups:

Group 1—One or both parents within 2000 m from the hypocenter;

Group 2—One or both parents between 2000-10,000 m, neither within 2000 m;

Group 3—Neither parent in Hiroshima or Nagasaki ATB.

Although this sample of F_1 offspring is attractively large it provides an imperfect basis for determining leukemia rates since its surveillance has not been continuous and no allowances have been made for death and migration. Therefore, it was used only to supplement the F_1 mortality sample. The distribution of this larger F_1 sample by exposure status of parents is shown in Table 3 together with the parallel distribution of leukemia cases.

RESULTS

Table 1 shows the distribution of 202 children with leukemia in the ABCC registry who were born after 1 May 1946 and who developed leukemia prior to 1 September 1965. Leukemia was infrequent in children with one or both parents exposed within 2000 m from the hypocenter (Hiroshima 8, Nagasaki 4). There were 32 children with leukemia in Hiroshima and 18 in Nagasaki with one or

ABCC では、以前の遺伝学的調査^{2,8-10}において、1946年5月1日以後広島または長崎で生まれたほとんどの子供の親の被爆状態を調査した。1963年までに、両市で生まれた児童163,000人、すなわち全出生児の約64%についてその両親の被爆状態がわかっている。このより大規模な F_1 標本は3つの群に分けられる。

第1群—両親またはその一方が爆心地から2000 m未満で被爆している群;

第2群—両親またはその一方が2000-10,000 mで被爆していて、いずれも2000 m未満で被爆していない群;

第3群—両親とも原爆時に広島または長崎にいなかった群。

この F_1 標本はきわめて大規模ではあるが、その追跡調査が継続的に行なわれておらず、死亡および移動について考慮されていないので、白血病発生率計算の基盤としては不完全である。したがって、これは F_1 死亡率調査標本を補うためにのみ使用した。この大規模な F_1 標本における両親の被爆状態別分布と、それに対応する白血病例の分布を表3に示す。

結 果

表1はABCCに登録された白血病例中、1946年5月1日以降に生まれた者の中で、1965年9月1日までに発病した白血病患者202例の分布を示す。両親またはその一方の被爆距離が2000 m未満である子供の白血病は少ない(広島8例、長崎4例)。両親またはその一方の被爆距離が2000 m以上である小児の白血病は、広島では32例、

TABLE 3 LEUKEMIA CASES IN F₁ SAMPLE OF BIRTHS IN CITY REGISTERED AT ABCC BY PARENTAL EXPOSURE AND CITY OF BIRTH

表3 ABCCで登録している市内出生のF₁標本における白血病例：両親の被爆状態および出生都市別

Mother's exposure distance m 母親の被爆距離			Father's exposure distance m 父親の被爆距離			
			<2000	2000-10000	Not-in-city 市内不在	Total 合計
Hiroshima 広島						
<2000	Leukemia	白血病	0	0	2	2
	F ₁ children	F ₁ 総数	1765	1635	6401	9801
2000-10000	Leukemia	白血病	0	1	8	9
	F ₁ children	F ₁ 総数	1663	5912	13675	21250
Not-in-city 市内不在	Leukemia	白血病	1	5	11	17
	F ₁ children	F ₁ 総数	3024	6741	36866	46631
Total 計	Leukemia	白血病	1	6	21	28
	F ₁ children	F ₁ 総数	6452	14288	56942	77682
Nagasaki 長崎						
<2000	Leukemia	白血病	0	0	0	0
	F ₁ children	F ₁ 総数	516	992	3389	4897
2000-10000	Leukemia	白血病	0	6	1	7
	F ₁ children	F ₁ 総数	1544	11737	23696	36977
Not-in-city 市内不在	Leukemia	白血病	1	0	8	9
	F ₁ children	F ₁ 総数	1513	7449	35279	44241
Total 計	Leukemia	白血病	1	6	9	16
	F ₁ children	F ₁ 総数	3573	20178	62364	86115

both parents beyond 2000 m from the hypocenter ATB. Most cases occurred in children both of whose parents were in neither city ATB.

Incidence of Leukemia in the F₁ Mortality Sample

Table 2 shows the number of leukemia cases, number of subjects, person-years of risk, and incidence by exposure category. By December 1961, 10 leukemia cases had developed in the F₁ mortality sample in Hiroshima and 3 in Nagasaki. All were born between May 1946 and December 1958; the person-years of risk vary between 3 to 15 years and average 10 years. The leukemia rate for the entire F₁ mortality sample is 30 per million per year in Hiroshima and 18 in Nagasaki. No statistically significant differences are noted among the rates for the three exposure groups. The mean radiation dose estimates (T57D) for subjects exposed to the atomic bomb within 2000 m from the hypocenter for Hiroshima and Nagasaki are 191 and 220 rad, respectively, and the medians 65 and 96 rad.⁸ For parents located beyond 2500 m the dose is negligible, less than 5 rad.

長崎では18例あった。ほとんどの例は、両親が原爆時両市にいなかった小児に発生している。

F₁死亡率調査標本における白血病発生率 表2は白血病例数、対象者数、観察人年、および発生率を被爆群別に示す。F₁死亡率調査標本のうち、1961年12月までに発生した白血病例は、広島では10例、長崎では3例であった。これらの例はすべて1946年5月から1958年12月までに生まれている。その観察人年は3年から15年の範囲で、平均10年である。F₁死亡率調査標本全体の人口1,000,000人当たりの白血病年間発生率は、広島では30、長崎では18である。3つの被爆群における発生率の間には統計学的に有意の差は認められない。広島および長崎における被爆距離2000m未満の対象者の線量推定値(T57D)の平均はそれぞれ191 radおよび220 radであり、その中央値は65 radおよび96 radである。⁸ 両親が2500 m以遠の距離にいた場合の線量はきわめて少なく、5 rad以下である。

Incidence of Leukemia among All F_1 Children Registered at ABCC There were 28 children born in Hiroshima and 16 in Nagasaki who developed leukemia among the approximately 160,000 children registered by ABCC in both cities. The distribution of these patients by parental exposure is shown in Table 3.

Table 4 compares the actual number of F_1 patients with leukemia in each exposure group with the expected number calculated from the distribution of the total F_1 sample on the assumption that leukemia is not related to irradiation of parents. The comparisons are made separately and collectively for three birth intervals (1946-47, 1948-53 and 1954-64). No statistically significant difference is noted between the observed and expected number of children with leukemia in each exposure group for any or all the birth periods studied.

Age at Onset of Leukemia Characteristics of the 202 cases of childhood leukemia occurring in the F_1 portion of the entire Leukemia Registry were analysed by exposure status of the parents: Group 1, one or both parents exposed within 2000 m; Group 2, one or both parents located between 2000-10,000 m and neither within 2000 m; and Group 3, neither parent in the city ATB. The distribution of all 202 F_1 leukemia cases is shown in Table 5 by exposure group and age at onset. No statistically significant difference in age at onset characterized the various exposure groups. In all exposure groups the frequency is highest in the 0-4 and 5-9 age groups. These data fail to demonstrate any effect of radiation on age at onset, but of course the frequencies in Group 1 are quite small. Table 6 shows the relationship between year of birth and age at onset of leukemia for each exposure group for all F_1 leukemia patients. All cases of acute leukemia were divided into four groups by year of birth: 1946-50, 1951-55, 1956-60, and 1961 and later. In order to increase sample size the Hiroshima and Nagasaki cases were combined. The earlier the year of birth the higher was the average age at onset of leukemia. These data fail to demonstrate any significant variation in age at onset by parental exposure. Table 7 shows the relationship between year of onset and age at onset of childhood leukemia. The year of onset was divided into four periods: 1946-50, 1951-55, 1956-60, and 1961 and later. In all groups the average age at onset rose with the average age of the population. No significant differences were noted among the exposure groups. The study also failed to demonstrate any relationship between interval from atomic bomb exposure to birth and the age at onset of leukemia.

Type of Leukemia The percentage distribution of all F_1 cases in the Leukemia Registry by cell type and chronicity is shown in Table 8 for each exposure group. In Nagasaki

ABCC で登録されている F_1 全員の白血病発生率 ABCC で登録されている両市の出生児約 160,000 人の中から発生した白血病例は、広島では28例、長崎では16例あった。これらの例の親の被爆状態別分布は表3に示す。

表4は、各被爆群における小児白血病の実数と、白血病が両親の被爆と関係がないものと仮定して、 F_1 標本全員の分布から計算した期待数とを比較したものである。この比較は、出生年度を3つの時期に分けて(1946-47年, 1948-53年, 1954-64年), それぞれについて行なうとともに全期間についても行なった。どの出生期間または全期間について調べても、各被爆群中の小児白血病の観測数と期待数との間には、統計学的に有意の差は認められない。

白血病発病時年齢 登録された白血病全例のうち F_1 に発生した白血病 202 例の特徴について、次に示す両親の被爆状態別に解析を行なった: 1) 第1群一両親またはその一方が2000 m 未満で被爆している群; 2) 第2群一両親またはその一方が2000-10,000 m の距離にいて、どちらも2000 m 未満では被爆していない群; 3) 両親とも原爆時市内にいなかった群。 F_1 白血病 202 例の被爆群別および発病時年齢別分布を表5に示す。発病時年齢には、各被爆群を特色づける統計学的な有意差は認められなかった。どの被爆群でも、0-4歳および5-9歳年齢群の頻度が最高である。これらの資料では、発病時年齢に放射線の影響は認められないが、もちろん第1群における頻度は非常に小さい。表6は、 F_1 白血病全例における各被爆群の出生年度と白血病発病時年齢との関係を示す。急性白血病の全例を出生年度によって、1946-50年, 1951-55年, 1956-60年および1961年以後の4群に分けた。標本の規模を拡大するため、広島と長崎の例を合計した。出生年度が早ければ早いほど白血病発病時年齢は高かった。これらの資料では、発病時年齢に親の被爆状態による有意差はなんら認められていない。表7は、小児白血病の発病年度と発病時年齢との関係を示す。発病年度は、4期に分けた。すなわち、1946-50年, 1951-55年, 1956-60年および1961年以降である。どの群でも発病時の平均年齢は調査集団の平均年齢に伴って上昇した。被爆群間に有意の差は認められなかった。また、この調査では、被爆から出生までの期間と白血病発病時年齢との間になんらの関係も認められなかった。

白血病の病型 白血病調査に含まれている F_1 全例の細胞型別および慢性度別の百分率分布を被爆群別に表8に

TABLE 4 LEUKEMIA IN F₁ SAMPLE OF BIRTHS IN CITY REGISTERED AT ABCC BY YEAR OF BIRTH AND PARENTAL EXPOSURE GROUP

表4 ABCCで登録した市内出生のF₁標本における白血病例: 出生年度・両親の被爆群別

Birth year 出生年度	Statistic 統計	Hiroshima 広島				Nagasaki 長崎			
		Group* 被爆群 1	2	3	Total 計	Group 被爆群 1	2	3	Total 計
1946-47	Leukemia Observed 観察数	0	3	1	4	1	3	1	5
	白血病 Expected 期待数	1.0	1.9	1.1	4	0.5	3.2	1.3	5
	F ₁ children F ₁ 総数	2457	4612	2892	9961	1013	6369	2538	9920
1948-53	Leukemia Observed 観察数	2	5	7	14	0	2	6	8
	白血病 Expected 期待数	2.4	4.1	7.5	14	0.7	3.7	3.6	8
	F ₁ children F ₁ 総数	5792	10168	18435	34395	2992	16686	16019	35698
1954-64	Leukemia Observed 観察数	1	6	3	10	0	2	1	3
	白血病 Expected 期待数	1.8	3.5	4.7	10	0.3	1.5	1.2	3
	F ₁ children F ₁ 総数	6239	11548	15539	33326	3949	19827	16722	40498
Total 合計	Leukemia Observed 観察数	3	14	11	28	1	7	8	16
	白血病 Expected 期待数	5.2	9.5	13.3	28	1.5	8.0	6.5	16
	F ₁ children F ₁ 総数	14448	26328	36866	77682	7954	42882	35279	86115

Expected value calculated on F₁ population

期待値は F₁ 集団に基づいて計算した

*Group 1: Both or either parent exposed within 2000 m

第1群: 両親またはその一方が2000m未満で被爆している群

Group 2: Both or either parent exposed between 2000-10,000 m

第2群: 両親またはその一方が2000-10,000mで被爆している群

Group 3: Neither parent in city ATB

第3群: 両親とも原爆時市内にいなかった群

TABLE 5 PERCENT DISTRIBUTION OF F₁ CASES IN LEUKEMIA REGISTRY BY AGE AT ONSET

表5 白血病登録におけるF₁例の発病時年齢別百分率分布

Age at onset 発病時年齢	Group 被爆群 1		2		3		Total 合計	
	%	Leukemia 白血病例	%	Leukemia 白血病例	%	Leukemia 白血病例	%	Leukemia 白血病例
Hiroshima 広島								
0-4	25.0	2	43.8	14	34.2	27	38.3	43
5-9	37.5	3	34.4	11	35.4	28	35.1	42
10-14	37.5	3	15.6	5	19.0	15	18.0	23
15+	0	0	6.3	2	11.4	9	8.6	11
Total 計	100.0	8	100.0	32	100.0	79	100.0	119
Nagasaki 長崎								
0-4	75.0	3	61.1	11	31.7	19	40.2	33
5-9	0	0	22.2	4	36.6	22	31.7	26
10-14	0	0	11.2	2	30.0	18	24.4	20
15+	25.0	1	6.1	1	1.7	1	3.7	3
Total 計	100.0	4	100.0	18	100.0	60	100.0	82

TABLE 6 MEAN AGE AT ONSET OF ACUTE LEUKEMIA CASES IN LEUKEMIA REGISTRY
BY YEAR OF BIRTH (HIROSHIMA + NAGASAKI)

表6 白血病登録における急性白血病の平均発病時年齢：出生年度別（広島＋長崎）

Year of birth 出生年度	Group 被爆群 1		2		3	
	Mean age 平均年齢	Cases 例数	Mean age 平均年齢	Cases 例数	Mean age 平均年齢	Cases 例数
1946-50	14.5	2	8.0	20	9.9	63
1951-55	7.8	4	5.1	11	6.0	36
1956-60	3.6	5	3.1	15	3.7	24
1961-65	1.0	1	1.3	3	1.3	9

the frequency of acute lymphocytic leukemia is slightly but not significantly higher in Group 2 than in the other groups. Otherwise, the frequencies of the different types of leukemia in Groups 1 and 2 are generally similar to those in Group 3. This study provided no evidence that previous radiation to parents subsequently altered either the cell type or chronicity of the leukemia developing in the F_1 progeny.

Table 9 shows the average number of years elapsed between 1945 and the onset of leukemia in the F_1 children by parental exposure and type of leukemia. Thus far, almost 20 years after the atomic bombs, the average number of years elapsed before onset is more than 10 for each type of leukemia. The results fail to demonstrate that previous exposure of parents to significant amounts of ionizing radiation altered the type or time of onset of leukemia in their progeny.

Leukemia in Children Exposed in Utero Only two children who were in utero ATB in Hiroshima are known to have developed leukemia (Table 10). One mother was located about 10,000m from the hypocenter ATB at 6 months gestation. The other mother was located 1900m from the hypocenter and delivered a full-term baby 2 days later. No child exposed in utero in Nagasaki has been found with leukemia.

The in utero population is not sufficiently well known to encourage estimation of incidence on the basis of two cases. The observed number generally agrees with the expected spontaneous incidence for the 20-year period after exposure for the 3050 in utero exposed children in Hiroshima registered at ABCC. There is at least no marked increase in incidence in those who were irradiated in utero at close distances.

示す。長崎では、急性リンパ球性白血病の頻度は、第2群がその他の群よりやや高いが差は有意ではない。その他、第1群および第2群における各病型の白血病の頻度は、第3群のそれとほぼ同じである。この調査では、両親の被爆によって、 F_1 の白血病細胞型または慢性度のいずれにも変化が生じたという証拠は認められない。

表9は、1945年から F_1 白血病発病までの平均経過年数を、親の被爆状態別および白血病病型別に示す。原爆から約20年が過ぎた現在までのところ、各病型の白血病の発病までの平均経過年数はいずれも10年以上である。この結果では、子供の白血病の病型または発病時期が、その両親が以前に有意量の電離放射線に被曝しているために変わったという所見は認められない。

胎内被爆児における白血病 広島は胎内被爆児で白血病が発生したと認められているのはわずか2例である（表10）。1例の母親は原爆時に妊娠6か月で爆心地から約10,000mの場所にいた。ほかの1例の母親は、被爆距離1900mで、被爆2日後に満期出産した。長崎の胎内被爆児には白血病患者は認められていない。

胎内被爆人口は十分にわかっていないので、この2例に基づいて発生率の推定を行なうことは困難であるが、この観察例数は、ABCCで登録されている広島は胎内被爆児3050人における被爆後20年間の予想自然発生率とだいたい一致する。近距離の胎内被爆者の発生率には、少なくとも著しい増加はない。

TABLE 7 MEAN AGE AT ONSET OF ACUTE LEUKEMIA CASES IN LEUKEMIA REGISTRY
BY YEAR OF ONSET (HIROSHIMA + NAGASAKI)

表7 白血病患者登録における急性白血病の平均発病時年齢：発病年度別（広島＋長崎）

Year of onset 発病年度	Group 被爆群 1		2		3	
	Mean age 平均年齢	Cases 例数	Mean age 平均年齢	Cases 例数	Mean age 平均年齢	Cases 例数
1946-50	-	0	1.3	3	1.5	2
1951-55	3.0	1	3.3	9	3.5	16
1956-60	5.0	4	5.4	17	6.5	46
1961-65	8.0	7	7.0	20	8.6	68

TABLE 8 PERCENT DISTRIBUTION OF F₁ CASES IN LEUKEMIA REGISTRY BY TYPE OF LEUKEMIA

表8 白血病患者登録における F₁ 例の百分率分布：病型別

Type of leukemia 白血病患者	Group 被爆群 1		2		3		Total 合計	
	%	Leukemia 白血病患者	%	Leukemia 白血病患者	%	Leukemia 白血病患者	%	Leukemia 白血病患者
Hiroshima 広島								
Acute granulocytic 骨髄性.....	50.0	4	40.6	13	43.0	34	42.9	51
急性 Lymphocytic リンパ球性.....	25.0	2	34.4	11	25.3	20	27.7	33
Monocytic 単球性.....	0	0	6.3	2	1.3	1	2.5	3
Stem cell, uncertain, etc. 幹細胞, 病型不明など	25.0	2	15.6	5	25.3	20	22.7	27
Chronic granulocytic 慢性骨髄性.....	0	0	3.1	1	5.1	4	4.2	5
Total 計	100	8	100	32	100	79	100	119
Nagasaki 長崎								
Acute granulocytic 骨髄性.....	50.0	2	22.2	4	50.8	31	44.6	37
急性 Lymphocytic リンパ球性.....	50.0	2	55.6	10	32.8	20	38.6	32
Monocytic 単球性.....	0	0	11.1	2	3.3	2	4.8	4
Stem cell, uncertain, etc. 幹細胞, 病型不明など	0	0	11.1	2	8.2	5	8.4	7
Chronic granulocytic 慢性骨髄性.....	0	0	0	0	4.9	3	3.6	3
Total 計	100	4	100	18	100	61	100	83

TABLE 9 MEAN DURATION BETWEEN A-BOMB AND ONSET OF LEUKEMIA
(HIROSHIMA + NAGASAKI)

表9 原爆時から白血病患者発病までの平均期間（広島＋長崎）

Group 被爆群	Type of leukemia 白血病患者	Cases 例数	Mean duration 平均期間
1	Acute granulocytic 急性骨髄性.....	6	17.5 years 年
	Acute lymphocytic 急性リンパ球性.....	4	15.0
	Chronic granulocytic 慢性骨髄性.....	0	-
2	Acute granulocytic 急性骨髄性.....	17	13.0
	Acute lymphocytic 急性リンパ球性.....	21	14.8
	Chronic granulocytic 慢性骨髄性.....	1	17.0
3	Acute granulocytic 急性骨髄性.....	65	14.7
	Acute lymphocytic 急性リンパ球性.....	39	14.9
	Chronic granulocytic 慢性骨髄性.....	7	15.0

TABLE 10 LEUKEMIA IN CHILDREN IN UTERO ATB—HIROSHIMA

表10 胎内被爆児の白血病例 — 広島

Item 項目	Case 症例 1	Case 症例 2
Sex 性別.....	Male 男	Female 女
Distance m 被爆距離.....	9920	1900
Date of birth 生年月日.....	7 December 1945	8 August 1945
Month gestation ATB 原爆時妊娠月数.....	6	10
Year of onset 発病年度.....	1954	1963
Age at onset 発病時年齢.....	9	17
Type of leukemia 白血病型.....	Acute lymphocytic 急性リンパ球性	Acute granulocytic 急性骨髄性

DISCUSSION

The age-specific incidence of leukemia in Japan is highest at ages 0-4 years and shows a remarkable drop in those aged 5 and older; a second peak is present at ages 55-59 years.¹¹⁻¹³ However, the actual number of leukemia cases is largest at ages 0-4 years and decreases gradually with age, so that 27% and 46% of all leukemia cases develop before the ages of 10 and 20 years, respectively. It is estimated that approximately 80% of all leukemia cases develop before the ages of 10 and 20 years, respectively. It is estimated that approximately 80% of the F₁ generation of the atomic bomb survivors had been born by 1958⁸ and the average duration of risk for the sample is approximately 10 years. These figures suggest that at least 20% of the expected leukemia cases in this population have already developed and that a reasonable determination of the childhood leukemia rate may be made at this time.

Thus far the incidence of leukemia in the children of proximally exposed survivors does not differ significantly from that of children born to the distally exposed survivors or to parents not in the city ATB, and the rate in each group is approximately the same as that for all Japan. Since the experience is small, one must ask whether the failure to find significant differences is consistent with true differences of any substantial magnitude, or are the numbers large enough to lend force to the negative conclusions.

If we call the incidence in the exposed group P_1 and the incidence in the nonexposed group P_2 , with groups of the size of the present sample (17,800 each), the probability of obtaining a sample such that the hypothesis of no difference is rejected at the .05 level of significance is given by the power function of the Fisher-Yates test, evaluated at P_1 and P_2 , and with $N_1 = N_2 = 17,800$. For

考 察

日本における白血病の年齢別発生率は、0-4歳において最高であり、5歳以上になると著しく減少し、55-59歳で第2の山がある。¹¹⁻¹³ しかし、白血病の発生実数は、0-4歳において最大であり、年齢の増加につれてだいに減少し、全白血病例の27%は10歳までに発病し、46%は20歳までに発病する。原爆被爆者の子供の約80%は1958年までに生まれていると考えられ、⁸ 本調査標本の平均観察期間は約10年である。これらの数値から、この調査集団における白血病期待例の少なくとも20%はすでに発病しており、小児白血病発生率がある程度決定できるのではないかと考えられる。

これまでのところ、近距離被爆者の子供における白血病発生率と、遠距離被爆者または原爆時市内にいなかった両親の子供の発生率との間には有意な差がなく、各群ともその率は日本全国の率とほぼ同一である。調査例数が小さいので、有意差が認められないことは実際に相当大的な差が存在する場合と矛盾しないか、あるいはその否定的結論を支持するための例数が十分であるかどうか、を検討する必要がある。

被爆群における発生率を P_1 、非被爆群における発生率を P_2 とすれば、現在の標本の大きさの集団(各17,800人)では、差がないという仮説が .05 有意水準で棄却されるような標本が得られる確率は、 P_1 と P_2 ならびに $N_1 = N_2 = 17,800$ として評価される Fisher-Yates 検定の検定

$P_1 = 10.0 \times 10^{-4}$ and $P_2 = 2.24 \times 10^{-4}$, the power function has a value of .90. That is, if the incidence in the exposed group is truly 10.0×10^{-4} , and the incidence in the nonexposed group is truly 2.24×10^{-4} , we would have a probability of .90 of rejecting the no-difference hypothesis at level .05. It seems unlikely, therefore, that the risk of leukemia in the F_1 group whose parents were exposed within 2000 m ATB is as much as four times normal expectation.

Despite the observations¹³ that at least 46% of spontaneous leukemia has developed by the age of 20, and that the incidence of leukemia in prenatally irradiated children rises progressively with age in the first decade,^{4,14} only two cases of leukemia in persons exposed in utero have been observed in the population. Neither was exposed to significant amounts of radiation during the first and second trimesters of gestation, when diagnostic abdominal X-irradiation is thought to increase the likelihood of subsequent leukemia and cancer.⁴

The relationship between ionizing radiation and leukemia is well documented.^{15,16} However, the mechanism responsible for the induction of leukemia is not clear. The production of chromosomal aberrations and the activation of latent virus by irradiation exemplify possible mechanisms. The role of parental irradiation prior to conception is even more complex.¹⁶ Observations on leukemia in the offspring of animals exposed to ionizing radiation or various chemical substances^{5,6} suggest that genetic mutations may be responsible for the development of leukemia. Markedly high leukemia rates in irradiated F_1 mice derived from cross-breeding of A/JAX and AKR mice¹⁷ support the concept that radiation activates a latent virus vertically transmitted. Similar transmission of different strains of leukemia-inducing virus in animals is also known.^{18,19}

In man, Stewart first reported an increased risk for all childhood tumors in children born to mothers who received diagnostic abdominal X-ray irradiation before conception.¹⁴ Recently Graham et al³ reported that children whose mothers experienced preconception X-irradiation had a relative leukemia risk 1.6 times that of control children, and that preconception irradiation of fathers carried a risk of 1.3. An example of the possible transmission of human leukemia from a mother to her infant has been described.²⁰ These studies suggest the possibility that chromosomal damage induced by irradiation in germ cells or transmission of virus from parents to their offspring, may influence the subsequent development of leukemia in the F_1 generation. Experiments made by Ito²¹ and Setsuda et al^{5,6} suggested that susceptibility to leukemia was transmitted vertically in several generations. They observed not only bone marrow hypoplasia in the F_1 generation but also develop-

力関数で与えられる。 $P_1 = 10.0 \times 10^{-4}$ および $P_2 = 2.24 \times 10^{-4}$ の場合は、検定力関数の値は .90である。すなわち、被爆群における発生率が実際に 10.0×10^{-4} であり、非被爆群における発生率が実際に 2.24×10^{-4} であるならば、差がないとする仮説を .05 の水準で棄却する確率は .90 である。したがって、両親が2000 m未満で被爆している F_1 群における白血病の危険が、正常な期待値の4倍である可能性は少ないように思える。

自然発生の白血病の少なくとも46%は20歳までに発現すると報告されており、¹³ また胎内期に放射線照射を受けた子供における白血病の発生率は、10歳までは年齢とともに累進的に上昇を示す^{4,14} と認められているにもかかわらず、この調査集団中の胎内被爆者には白血病がわずか2例しか認められていない。その2例はいずれも診断用腹部X線照射によってその後の白血病や癌の発生危険が増大すると考えられている妊娠第1および第2の3か月期⁴ において有意の線量を受けた症例ではなかった。

電離放射線と白血病との関係については多くの報告がなされてきた。^{15,16} しかし、白血病誘発の原因となる機序は明らかでない。放射線被曝による染色体異常の発生および潜伏性ウイルスの活動促進は、機序と考えられているものの1つである。受胎以前の親の被曝の役割は、いっそう複雑である。¹⁶ 電離放射線照射または種々の化学物質の投与を受けた動物の子供に生じた白血病の観察では、^{5,6} 遺伝的突然変異が白血病発現の原因かもしれないことを示唆している。A/JAXおよびAKR系白ネズミの同種交配による F_1 白ネズミの放射線被曝後に白血病が著しく高率に発生¹⁷ することは、経代的に受け継がれた潜伏性ウイルスが放射線によって活動が促進されるという考えを支持するものである。また、動物においてこれと類似した経路で各種の白血病誘発性ウイルス株が伝達することが知られている。^{18,19}

人間の場合は、受胎前に診断用腹部X線照射を受けた母親から生まれた子供には、あらゆる小児腫瘍の危険が増大することを Stewart が初めて報告した。¹⁴ 最近、Graham ら³ は、受胎前にX線照射を受けている母親の児童の相対的白血病危険は対照の1.6倍で、父親が受胎前に被曝している場合は危険は1.3倍になると報告した。人間において白血病が母親からその子供に伝えられたと考えられる例の報告がある。²⁰ これらの調査によれば、被曝による生殖細胞染色体の損傷、または両親から子供へのウイルスの伝達は、その後の F_1 世代における白血病の発現に影響を与えるのではないと思われる。伊藤²¹ および説田ら^{5,6} の実験は、白血病に対する感受性が数代にわたって伝えられることを示唆している。かれらは、 F_1 世代に骨髄形成不全ばかりでなく、X線照射または

ment of granulocytic leukemia in the F_2 – F_5 generations which derived from the cross-breeding of rats given X-irradiation or aminopterin. In man, Garrica et al²² reported an excess of leukemia in the pedigree of a patient with hypoplasia of the bone marrow. Although no increased incidence, or unusual distribution as to type, age at onset, or year of onset, of leukemia has been demonstrated in the F_1 offspring of the parents with significant amounts of atomic bomb radiation, a longer period of observation will be required for the definitive evaluation of parental exposure to atomic bomb radiation as a cause of leukemia in later generations.

SUMMARY

In a survey having a 90% chance of detecting a quadrupling of risk, no significant increase in leukemia has been observed in the offspring of persons exposed to atomic bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki.

In the children with leukemia who were born to previously irradiated parents, there was no unusual finding in regard to the interval from parental exposure to onset, age at onset, or type of leukemia.

Failure to demonstrate a radiation effect does not mean that there is no such effect. It merely means that within the experience thus far open to observation no effect is to be seen. There now is sufficient experience to justify a long period of observation of the F_1 and subsequent generations for a possible increase of leukemia.

アミノプテリン投与を受けたラットの同種交配による F_2 – F_5 世代に骨髄性白血病も認めている。人間の場合は、骨髄形成不全患者の家系には白血病が多いと Garrica らが報告している。²² 有意の原爆放射線量を受けた両親の F_1 子孫には、白血病の発生率の増加や、白血病病型、発病時年齢または発病年度の分布に異常は認められていないが、子孫における白血病の原因としての親の原爆放射線被曝について正確な評価を行なうためには、より長期の観察が必要である。

要 約

発病の危険の4倍を探知する確率が90%である今回の調査では、広島・長崎における原爆被爆者の子孫には白血病の有意な増加は認められなかった。

以前に放射線照射を受けている両親に生まれた子供の白血病患者には、親の被曝から発病時までの期間、発病時年齢、または白血病型について異常所見は認められなかった。

放射線の影響が認められなかったということは、その影響がないということにはならない。それはただ、これまで観察できた範囲内では影響が認められなかったというにすぎない。現在までの経験から、白血病増加の可能性について F_1 およびその後の世代の長期観察を実施する必要がある。

References

参考文献

1. BLOOM AD, NERIISHI S, et al: Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:672, 1966
(広島および長崎の被爆者における細胞遺伝学的研究)
2. NEEL JV, SCHULL WJ: The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington DC, National Academy of Sciences-National Research Council, Publication No. 461, 1956
(広島および長崎で被爆した人の妊娠終結に及ぼす原爆の影響)
3. GRAHAM S, LEVIN ML, et al: Preconception, intrauterine and postnatal irradiation as related to leukemia. *Nat Cancer Inst Monograph* 19:347-71, 1966
(受胎前、胎内および生後放射線照射と白血病との関係)
4. STEWART S, WEBB J, HEWITT D: A survey of childhood malignancies. *Brit Med J* 1:1495-508, 1958
(小児の悪性腫瘍に関する研究)
5. SETSUDA T, IWAHASHI Y, et al: Myelogenous leukemia and anemia occurring in the descendants of albino rats administered with 4-amino-pteroglutamic acid or radiostrontium (90 Sr). *Acta Sch Med Univ KIOTO* 38:248-61, 1962
(4-アミノプテリグルタミン酸または放射性ストロンチウム(90 Sr)の投与を受けた白ネズミの子孫に発生した骨髄性白血病および貧血)

6. 岩橋嘉明, 説田 武: 先天性骨髓脆弱症並びに白血病に関する実験的研究. 日本血液学会雑誌 21: 20-36, 1958年
(IWAHASHI Y, SETSUDA T: Experimental studies on congenital bone marrow fragility and leukemia. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi-Acta Haemat Jap)
7. FINCH SC, HRUBEC Z, et al: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki. Research plan. ABCC TR 5-65
(広島・長崎における白血病および関連疾患の探知. 研究計画書)
8. KATO H, SCHULL WJ, NEEL JV: A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombing. Amer J Hum Genet 18:339-73, 1966
(原子爆弾被爆者の子供の死亡に関するコーホート型の研究)
9. SCHULL WJ, NEEL JV: Radiation and sex ratio in man. Science 128:343-8, 1958
(放射能と人間における性比)
10. SCHULL WJ, NEEL JV, HASHIZUME A: Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Amer J Hum Genet 18:328-38, 1966
(広島・長崎の原爆被爆生存者の子供の性比に関する若干の追加観察)
11. 脇坂行一, 内野治人, ほか: 1956-1961年の6年間にわけるわが国の白血病の統計調査. 日本臨床 23: 861-75, 1965年
(WAKISAKA G, UCHINO H, et al: Statistical studies on leukemia in Japan during the period of 6 years from 1956 to 1961. Nippon Rinsho-Jap J Clin)
12. WAKISAKA G, UCHINO H, et al: Statistical investigation of leukemia in Japan from 1956 to 1961. Path Microbiol 27:671-83, 1964
(1956-1961年の日本における白血病の統計学的調査)
13. 脇坂行一, 米田道正: 白血病統計. A. 臨床統計. 日本血液学全書, 日本血液学会編, 東京, 丸善, 1962年. 第5巻, pp 596-634
(WAKISAKA G, YONEDA M: Leukemia-clinical statistics. In Nippon Ketsuekigaku Zensho, Ed by Japan Society of Hematology, Tokyo, Maruzen, 1962. Vol 5, pp 596-634)
14. STEWART A: Aetiology of childhood malignancies. Brit Med J 1:452-60, 1961
(小児の悪性腫瘍の病因)
15. CRONKITE EP, MOLONEY WC, BOND VP: Radiation leukemogenesis. Amer J Med 28:673-82, 1960
(放射線白血病誘発)
16. WALD N, THOMA GE Jr: Hematologic manifestations of radiation exposure in man. In *Progress in Hematology*, 3rd Ed, Ed by LM TOCANTINS, New York, Grune and Stratton, 1962. pp 1-52
(人間における放射線被曝の血液学的発症)
17. NAKAKUKI K, NISHIZUKA Y: Induction of leukemia by X-ray irradiation, administration of estrogen and thymus transplantation in F_1 hybrid mice, A/JAX and AKR Cross. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi-Acta Haemat Jap 25:786-93, 1962
(A/JAX \times AKR F_1 雌マウスにおけるX線全身照射, Estrogen投与および細胞移植による白血病誘発実験)
18. GROSS L: Studies on the nature and biological properties of a transmissible agent causing leukemia following inoculation into newborn mice. Ann NY Acad Sci 68:501-21, 1957
(マウス新生児に接種した白血病誘発性移植物質の性質および生物学的特性に関する研究)
19. LAW LW, MOLONEY JB: Studies of congenital transmission of a leukemia virus in mice. Proc Soc Exp Biol Med 108:715-23, 1961
(マウスにおける白血病ウイルスの先天性伝達に関する研究)
20. CRAMBLETT HG, FRIEDMAN JL, NAJJAR S: Leukemia in an infant born of a mother with leukemia. New Eng J Med 259:727-9, 1958
(白血病の母親から生まれた乳児の白血病)
21. ITO T: Hematological and histological studies in the offsprings of Wistar strain albino rats treated with anticancer drugs or X-ray irradiation. Naika Hokan-Jap Arch Intern Med 12:105-12, 1965
(抗癌剤またはX線照射による治療を受けたWistar種シロネズミの子孫に関する血液学および組織学的研究)
22. GARRICA S, CROSBY WH: The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. Blood 14:1008-14, 1959
(骨髓形成不全患者の家族における白血病の発生)