

AGING IN
HIROSHIMA AND NAGASAKI ATOMIC BOMB SURVIVORS
ACCUMULATION OF CARDIAC LIPOFUSCIN

広島・長崎の原爆被爆者の加齢
心臓におけるリポフスチン沈着

ROBERT E. ANDERSON, M.D.
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務
KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵
TODD W. THORSLUND, Sc.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所—原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

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。

AGING IN
HIROSHIMA AND NAGASAKI ATOMIC BOMB SURVIVORS
ACCUMULATION OF CARDIAC LIPOFUSCIN

広島・長崎の原爆被爆者の加齢
心臓におけるリポフスチン沈着

ROBERT E. ANDERSON, M.D.
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務
KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵
TODD W. THORSLUND, Sc.D.



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

CONTENTS

目次

Summary	要約	1
Introduction	緒言	1
Methods and Materials	方法および材料	2
Results	成績	3
Discussion	考察	4
References	参考文献	5

Table 1.	Percent lipofuscin by exposure status and age at death		
表	リポフスチン百分率：被爆状態および死亡時年齢別	3

Figure 1.	Percent lipofuscin by comparison groups and age at death		
図	リポフスチン百分率：比較群および死亡時年齢別	4

Approved 承認 26 March 1970

AGING IN HIROSHIMA AND NAGASAKI ATOMIC BOMB SURVIVORS

ACCUMULATION OF CARDIAC LIPOFUSCIN

広島・長崎の原爆被爆者の加齢
心臓におけるリポフスチン沈着

ROBERT E. ANDERSON, M.D.^{1†}; TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)^{1*};
KENZO ISHIDA, M.D. (石田健蔵)^{1**}; TODD W. THORSLUND, Sc.D.²

Departments of Pathology¹ and Statistics²

病理部¹ および統計部²

SUMMARY: This report concerns the amount of age-dependent lipofuscin in the myocardium of the left ventricle of a group of 54 persons exposed to the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs within 1400 m from the hypocenters matched by sex and decade of death with a similar number of individuals who were in neither city at the time of the bombs. The results fail to demonstrate an accelerated accumulation of pigment in the exposed group; although not of statistical significance, the majority of the exposed individuals appear to accumulate lipofuscin at a less rapid rate than the nonexposed group. The possible implications of these data are discussed.

要約 この報告では、広島・長崎において爆心地から1400m未満の距離で被爆した54例、ならびに原爆時にいずれの都市にもいなかった者の中から、性別および死亡時の10歳階級年齢が一致するように選ばれた同数例における左心室の心筋層にみられる年齢依存性のリポフスチン沈着量について述べた。この研究の結果では、被爆者に色素沈着が促進されているとは認められない。また、統計学的に有意ではないが、被爆者の大多数は非被爆者よりもリポフスチンの沈着が遅いようであった。この所見の意義について考察を加えた。

INTRODUCTION

Whole-body exposures of a variety of laboratory animals¹⁻⁵ and man⁶ to sufficient quantities of ionizing radiation results in an abbreviated life span. The well defined tumorigenic effect of such exposure does not completely explain the increased death rate which has been referred to as accelerated aging.³ It is not clear, however, if the

緒言

じゅうぶん量の電離放射線全身照射によって種々の実験動物¹⁻⁵ およびヒト⁶ に寿命短縮が起こることが認められている。このような放射線被曝の腫瘍発生効果については明確に証明されているが、これだけでは加齢の促進³ に関連するといわれている死亡率の増加を完全には説明できない。しかし、この死亡率の増加が「生理学的」

Hiroshima & Nagasaki** Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare*

厚生省国立予防衛生研究所広島支所*および長崎支所**

† *Chairman of Pathology, University of New Mexico; Visiting Research Associate, ABCC*

New Mexico 大学病理部長; ABCC 非常勤研究員

latter represents an acceleration of "physiologic" aging or decreased longevity on some other basis.

Alexander⁷ has emphasized that it is not reasonable to refer to any process which shortens life-expectancy as accelerated aging. Rather, "radiologic aging"⁸ should be associated with a premature onset and progression of all quantifiable events and disease processes associated with aging and the appearance of such events should be advanced in proportion to the shortening of the life span. Unfortunately, a paucity of information concerning the critical determinants of both the aging process and the delayed consequence of exposure to radiation make it impossible at present to develop the types of comparisons that would be the most meaningful in this regard. For the moment, we are reduced to applying quantifiable parameters of aging to exposed and nonexposed populations in an attempt to document displacement of such events.

The present report represents one of a series of studies concerned with this problem and attempts to apply a quantifiable parameter of aging to proximally exposed male survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs and to groups of nonexposed individuals who were in neither city at the time of the bombs (ATB).

Proximally exposed in the context of this discussion indicates that an individual was located within 1400 m from the hypocenter ATB; the majority of such individuals are thought to have absorbed a biologically significant amount of ionizing radiation.⁹

METHODS AND MATERIALS

Formalin fixed sections of left ventricle of heart obtained in random fashion at autopsy were examined histologically for lipofuscin pigment according to the method outlined by Strehler et al.¹⁰ Individuals with significant loss and/or replacement of myocardial mass were not included in the study. Examinations were performed without knowledge of the person's exposure status. The experimental groups were selected in random fashion from autopsies performed during 1960-66. Subgroups were formed according to age at death as shown in Table 1 with no more than 10 persons in an individual decade. Since the population under study at ABCC in Hiroshima and Nagasaki is fixed and therefore inevitably ages, no attempt was made to include individuals under 30 years of age at death. As might be expected in a study utilizing autopsy material, the younger age groups are less well represented than the comparable older groups. Thus, there are only a total of 16 persons in the 30-39 age groups and 12 in the 40-49 age groups as shown in Table 1.

加齢の促進のためであるか、あるいは、その他のなんらかの原因による寿命の短縮のためであるかは不明である。

Alexander⁷ は、余命の短縮を引き起こすすべての過程を加齢の促進と称することは妥当でないと強調している。むしろ、「放射線学的加齢」⁸ では、(1) 加齢に伴って生ずるすべての定量可能な事象および疾患過程の早期発生と進行とがあるはずであり、(2) これらの事象の発現は、寿命の短縮に比例して促進されるべきであるとしている。あいにく、加齢過程ならびに放射線被曝の遅発性影響の発現を決定する重要因子がじゅうぶんにわかっていないために、これらの点について最も意義を有するような比較を計画することは、現在では不可能である。さしあたり、この種の事象の発現時期における変化の有無を記録するために、定量化の可能な加齢というパラメーターを用いて被爆者および非被爆者を調査する以外に方法はない。

この報告書は、この問題に関する一連の調査の一つについて述べたものであり、広島および長崎における近距離被爆の男性ならびに原爆時にいずれの都市にもいなかった非被爆者で構成される比較群に対して、定量化の可能な加齢というパラメーターを応用することを試みた。

この報告書における近距離被爆者とは、原爆時に爆心地から1400m未満の地点にいた者である。これらの者の大部分は、生物学的に有意な量の電離放射線を吸収したと考えられている。⁹ この報告書にいう非被爆者とは、原爆時にいずれの都市にもいなかった者である。

方法および材料

剖検時に無作為的に入手した心臓の左心室から採られたホルマリン固定切片について Strehler ら¹⁰ の方法によって組織学的検査を行ない、リポフスチン色素沈着量を調べた。心筋層の著しい減少あるいは置換が認められる例は、本調査には含めなかった。各例の被爆状況がわからないようにして検査を行なった。各実験群は、1960年から1966年までに行なわれた剖検の中から無作為抽出した。表1に示すように、調査例を死亡時年齢別に分類したが、各10歳年齢区分群における例数は10例以下である。広島・長崎におけるABCC調査対象群は固定集団であるので、必然的に年齢もしだいに高くなっている。したがって、死亡時年齢が30歳未満の者の検査は試みなかった。剖検材料を利用する調査で予想されるとおり、若年齢群における例数は、高年齢群より少なかった。したがって、表1に示すとおり、30-39歳の年齢群には合計16例、40-49歳の年齢群には合計12例があるにすぎなかった。

TABLE 1 PERCENT LIPOFUSCIN BY EXPOSURE STATUS AND AGE AT DEATH

表1 リポフスチン百分率：被爆状態および死亡時年齢別

	Age at Death 死亡時年齢					
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Proximally exposed 近距離被爆者	(8)	(6)	(10)	(10)	(10)	(10)
Average 平均値	1.1	1.9	1.4	2.8	2.4	4.6
Adjusted average* 補正平均値	1.0	1.9	1.4	2.7	3.0	4.4
Median 中央値	1.0	2.0	1.0	3.0	3.0	5.0
Nonexposed 非被爆者	(8)	(6)	(10)	(10)	(10)	(10)
Average 平均値	1.1	2.8	2.5	3.0	3.1	3.2
Adjusted average* 補正平均値	1.1	2.8	2.3	2.9	3.0	3.5
Median 中央値	1.0	3.0	2.0	3.0	3.0	4.0

Results expressed as the percentage of pigment by unit volume of myocardium; figures in parentheses indicate number of cases in each group.

結果は心筋の単位体積当たりの色素の百分率として示した。かっこ内に各群の症例数を示す。

* Adjusted average calculated by excluding extremes. 極端な測定値を除いて計算した補正平均値。

RESULTS

The results are summarized in Table 1. As shown, there is a progressive increase in the amount of lipofuscin per unit volume of myocardium as a function of age at death in both the exposed and nonexposed populations with the exception of the 50-59 period where there is a slight decrease in both experimental categories in comparison with the previous decade. It is of interest that the amount of pigment in the exposed group exceeds that in the nonexposed group only in the 80-89 period; in all other decades, the figures for the nonexposed groups either equal or exceed the comparable data for the proximally exposed groups. These differences are, however, not statistically significant because of the considerable scatter of individual pigment values; as emphasized by others⁴ such scatter is an unfortunate characteristic of studies of this type.

A portion of the data of Table 1 is also shown in Figure 1. Also included are comparable data for an American autopsy sample as reported by Strehler.¹⁰ The rate of pigment accumulation in the latter sample is considerably less than in either Japanese group.

Recalculation of the data in terms of total lipofuscin (percent pigment multiplied by the weights of unfixed heart) yields results essentially the same as those shown in Figure 1.

成績

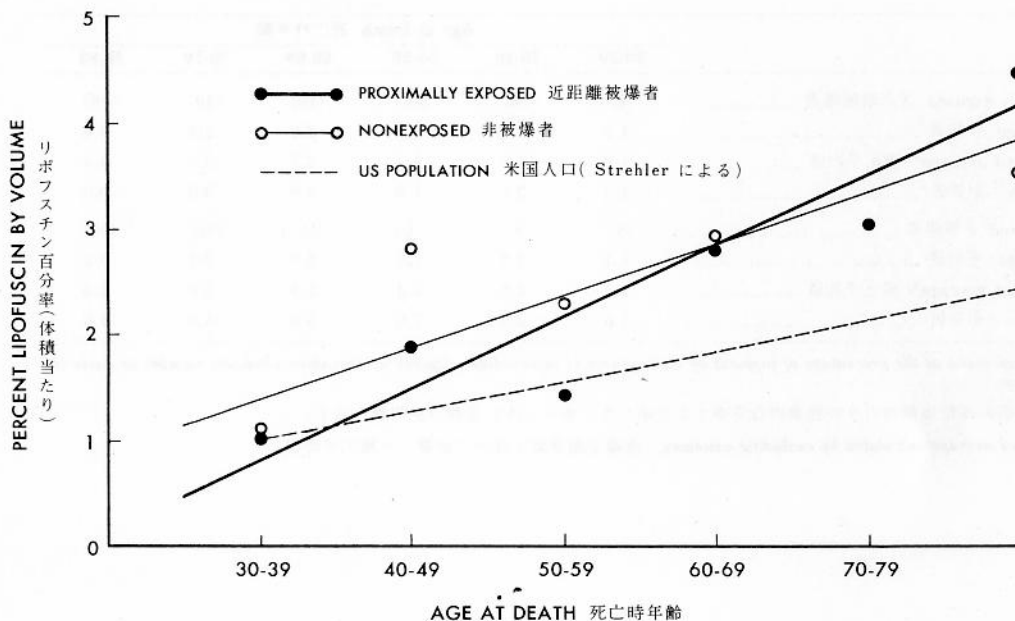
成績は表1に総括して示した。被爆者および非被爆者のいずれにおいても、心筋の単位体積当たりのリポフスチン沈着量は、死亡時年齢の関数として漸進的に増加することが認められる。ただし、50-59歳群は例外であり、その前の10歳年齢区分群と比較して、両群ともに軽度の減少を示す。被爆者における色素沈着量が非被爆者より多いと認められたのは、80-89歳群のみであることは興味深い。その他のすべての年齢群においては、非被爆者の数値は近距離被爆者と同じであるか、または、高いことが認められた。しかし、個々の色素値には、かなりのばらつきがあるため、この差は統計的に有意でない。他の研究者⁴も指摘しているように、このような測定値のばらつきは、残念ながらこの種の調査における一つの特徴である。

表1の資料の一部を図1に示した。Strehler¹⁰が報告した米国における剖検材料についての資料も示した。米国の材料における色素沈着率は、日本のいずれの群よりもかなり低い。

この成績を総リポフスチン量(色素百分率容量に非固定心臓の重量を乗じて得た量)に換算してみると、図1と本質的に同じ結果が得られる。

FIGURE 1 PERCENT LIPOFUSCIN BY COMPARISON GROUPS AND AGE AT DEATH

図1 リポフスチン百分率：比較群および死亡時年齢別



DISCUSSION

The present study fails to demonstrate an acceleration of the rate of accumulation of lipofuscin pigment in the myocardium of proximally exposed persons. Although not of statistical significance, in most age groups the average amount of age-dependent pigment is actually less in the exposed population than in the nonexposed group. This latter observation is of interest in connection with a similar observation by Troup et al¹¹ in irradiated hamsters.

The data reported herein support a previous report by Strehler et al¹² which also failed to document differences between exposed and nonexposed Japanese. The latter study has been criticized, however, because the group classified as exposed included no person closer than 1800 m from the hypocenter ATB; information accumulated since the time of this study suggests that the majority, and perhaps all, of individuals located at distances greater than 1800 m from the hypocenter received a biologically equivocal amount of radiation.¹³

The present study does not support the concept that radiation induces acceleration of the normal aging process in humans exposed to the atomic bombs; however, neither does the data necessarily negate this concept. At least one alternative merits consideration. It is easily conceiv-

考 察

今回の調査では、近距離で被爆した者の心筋にリポフスチン色素沈着率の促進は証明できなかった。統計学的に有意ではないが、大部分の年齢群では、年齢依存性の色素沈着量の平均値が非被爆者よりも被爆者において低いことが認められた。この観察結果は、放射線照射を受けたハムスターにも同様の所見が Troup ら¹¹ によって観察されていることを考えあわせると興味深い。

ここに報告した成績は、日本における被爆者と非被爆者との間に差を認めなかった Strehler ら¹² の以前の報告を支持するものである。しかし、その報告では、爆心地から1800m未満の被爆者が含まれていなかったことについて批判を受けている。その調査以後に集積されている成績によれば、爆心地から1800m以遠にいた者の大部分、あるいはその全部が生物学的に意義のある放射線量を受けたかどうかは疑わしいと思われる。¹³

今回の調査では、原爆被爆者において正常な加齢過程の促進が放射線によって誘発されるという概念を支持する所見は認められなかった。しかし、他方では、この成績はこの概念を必ずしも否定するものではない。このほかに考慮すべき点が少なくとも一つある。心臓におけるリポフスチン沈着は、加齢の本質的な一部ではなく、むしろ

able that accumulation of cardiac lipofuscin is a "by-product" of aging and not an integral part of the process in much the same way that in conventional animals progressive elevation of serum gamma globulin levels with age appears to be associated with an increased probability of exposure to a variety of microorganisms and other antigenic substances rather than an inherent portion of the aging process. Further clarification of this point, and therefore the relationship between radiation and aging, of necessity will need to be postponed pending new information in this area.

Of tagential interest is the relative paucity of lipofuscin in the myocardium of exposed and nonexposed persons in the 50-59 age group. Although the significance of this observation is not clear, it is of interest that in a number of studies this decade has been noted to escape from linearity with respect to several parameters, especially as related to the immunologic capacity of the host.¹⁴

る「副産物」であることが容易に考えられ、このことは動物において一般に年齢とともにみられる血清γグロブリン値の漸進的上昇が、加齢過程の固有な一部分であるというよりも、むしろ種々の微生物やその他の抗原物質にさらされる機会が多くなることと関係があるように思われるのと同じである。この点についての解明、そして、放射線と加齢との関係の決定には、必然的にこの分野における新しい知見をまたねばならない。

50—59歳年齢群における被爆者および非被爆者では、心筋におけるリポフスチンが相対的に欠乏していたことは別の意味からも興味がある。この観察結果の意義は不明であるが、その他の多くの調査においても、この年齢群ではいくつかのパラメーター、特に宿主の免疫能¹⁴に関する調査項目が直線的な関係を示さないということが認められていることは興味がある。

REFERENCES

参考文献

1. ALEXANDER P: Accelerated aging: A long-term effect of exposure to ionizing radiations. *Gerontologia* 1:174, 1957
(加齢の促進 — 電離放射線被曝による長期の影響)
2. LAMSON BG, BILLINGS MS, et al: Late effects of total-body roentgen irradiation. 3. Early appearance of neoplasms and life-shortening in female Wistar rats surviving 1000 r hypoxic total-body irradiation. *Arch Path* 66:311, 1958
(レントゲン全身照射による遅発性影響. 3. 酸素欠乏状態で1000 rの全身照射を受けた雌 Wistar ラットにおける新生物の早期出現および寿命短縮)
3. UPTON AC: Ionizing radiation and aging process. *J Geront* 12:306, 1957
(電離放射線と加齢過程)
4. UPTON AC, FURTH J, CHRISTENBERRY KW: Late effects of thermal neutron irradiation in mice. *Cancer Res* 14:682, 1954
(マウスにおける熱中性子照射の後影響)
5. ALEXANDER P, CONNELL DI: Shortening of the life span of mice by irradiation with X-rays and treatment with radiomimetic chemicals. *Radiat Res* 12:38-48, 1960
(X線照射および放射線に類似した効果をもつ化学薬品による治療によるマウスの寿命短縮)
6. WARREN S: Longevity and causes of death from irradiation in physicians. *JAMA* 162:464, 1956
(医師の寿命と放射線照射による死因)
7. ALEXANDER P, CONNELL DI: Differences between radiation-induced life span shortening in mice and normal aging as revealed by serial killing. In *Cellular Basis and Aetiology of Late Effects of Ionizing Radiation*, ed by Harris RJC. New York, Academic Press, 1963. p 277
(連続屠殺例の調査で認められたマウスにおける放射線誘発性寿命短縮と正常加齢との差)
8. CASARETT GW: Concept and criteria of radiologic aging. *Ibid.* p 189
(放射線学的加齢の概念と判定基準)
9. ANDERSON RE: Aging in Hiroshima atomic bomb survivors. *Arch Path* 79:1-6, 1965
(広島原爆被爆者における加齢現象)

10. STREHLER BL, MARK DD, et al: Rate and magnitude of age pigment accumulation in the human myocardium. J Geront 14:430-39, 1959
(年齢に従ってヒト心筋に生ずる色素沈着の割合と程度)
11. TROUP GM, WAGNER I, WALFORD RL: Liver pigment, liver histidase and renal lysozyme changes in relation to age in normal and irradiated Syrian hamsters. Radiat Res 29:489-97, 1966
(正常ならびに放射線照射を受けたシリアン・ハムスターにおける肝臓色素, 肝臓ヒスチジン酵素および腎臓リゾチーム変化と年齢との関係)
12. STREHLER BL, NISHIMURA ET, et al: The influence of a single exposure to radiation on accumulation of lipofuscin (age pigment) in cardiac tissue in the atomic bomb survivors. ABCC TR 35-59
(単一放射線照射の日本人心臓組織内リポフスチン(老化色素)蓄積に及ぼす影響)
13. BIZZOZERO OJ Jr, JOHNSON KG, CIOCCO A: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. 1. Distribution, incidence and appearance time. New Eng J Med 274:1095, 1966
(広島・長崎における放射線関連白血病, 1946-64年. 第1報. 分布, 発病率および発病時期)
14. WALFORD RL: The general immunology of aging. Advances Geront Res 2:159-204, 1967
(加齢の一般免疫)