

**THE DELAYED EFFECTS OF RADIATION EXPOSURE AMONG  
ATOMIC BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1945-79**

**A BRIEF SUMMARY**

広島・長崎の原爆被爆者における  
放射線後障害，1945—79年  
総括

STUART C. FINCH, M.D.

IWAO M. MORIYAMA, Ph.D.



**RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所**

**A cooperative Japan - United States Research Organization  
日米共同研究機関**

## RERF TECHNICAL REPORT SERIES

### 放影研業績報告書集

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

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

---

*The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.*

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所

## THE DELAYED EFFECTS OF RADIATION EXPOSURE AMONG ATOMIC BOMB SURVIVORS, HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1945-79

### A BRIEF SUMMARY

広島・長崎の原爆被爆者における  
放射線後障害, 1945-79年  
総括

STUART C. FINCH, M.D.<sup>1</sup>; IWA O. MORIYAMA, Ph.D.<sup>2</sup>

*RERF Vice-Chairman & Chief of Research<sup>1</sup>, and Department of Epidemiology & Statistics<sup>2</sup>*

副理事長兼研究担当理事<sup>1</sup>及び疫学統計部<sup>2</sup>

#### SUMMARY

The most important radiation-induced late medical effect in the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki has been the increased occurrence of certain neoplasms, specifically, leukemia and cancers of the thyroid, lung, and breast. Other definite radiation-related effects include an increase in posterior lenticular opacities, chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes, and some abnormalities of growth and development following irradiation while in utero or during childhood.

Moderate to fairly strong associations between A-bomb exposure and the increased occurrence of stomach cancer, multiple myeloma, and several other types of cancer have been observed. Radiation relationships also are suggestive for alterations of certain aspects of immune mechanisms and the increased occurrence of myelofibrosis. No increase in genetic effects has been demonstrated in the children born of exposed parents, and studies to date have been negative for evidence of increased infertility, accelerated aging, or increased mortality from diseases other than cancer.

In general, the radiation dose-response relationships for most positive effects have been higher in Hiroshima than in Nagasaki, and the shape of the dose-response curves for certain effects is different in the two cities. These differences may be related to differences in the quality of the

#### 要約

広島及び長崎の原爆被爆者における最も重要な放射線誘発性医学的晩発性影響は、新生物、なかんずく白血病、甲状腺癌、肺癌、乳癌の発生増加である。そのほか放射線に関連する影響であることが明確なものととして、水晶体後部の混濁の増加、末梢血リンパ球の染色体異常、胎内期あるいは幼児期に被爆した者の成長発育異常がある。

原爆被爆と胃癌、多発性骨髄腫、その他若干の癌の発生増加との間には、中程度からかなり密接な関係が観察されている。また、特定の免疫機序の変化、骨髄線維症の発生増加に関しても、放射線との関連が示唆されている。被爆者を親にもつ子供の遺伝的影響の増加は見られない。また、現在までの調査研究では、不妊症の増加、加齢促進、あるいは癌以外の疾患による死亡率増加は観察されていない。

認められたほとんどの影響の放射線量反応関係は一般に長崎よりも広島の方が強く、特定の影響の線量反応曲線の形状は両市の間で差異がある。これらの差異は二つの原子爆弾から放出された放射線の質の

radiation from the two A-bombs. For several radiation-related effects the latent period following exposure is shorter and the incidence rate is higher in persons exposed when young as compared to exposure later in life.

## INTRODUCTION

The delayed medical effects of A-bomb exposure in the populations of Hiroshima and Nagasaki have been under intensive study for over 30 years at ABCC-RERF.<sup>1</sup> The results of this binational evaluation of the largest population of persons known ever to have been exposed to excessive amounts of ionizing radiation constitute the single most important body of information on late radiation effects for man. New information continues to accumulate. It is important to periodically summarize and report the latest results. Such information is of considerable value in the clinical follow-up of the A-bomb survivors in Japan and for development of a better understanding of the late consequences of exposure to excessive amounts of ionizing radiation.

## HISTORY

On 6 August 1945 a <sup>235</sup>uranium bomb was exploded over Hiroshima at about 510 m above ground. It had an explosive yield equivalent of about 12.5 kilotons of TNT.<sup>2</sup> The yield for the Nagasaki plutonium bomb was estimated to be almost twice that of the Hiroshima bomb. The radiation released from the Hiroshima bomb was mixed gamma-neutron in type. The neutron component of the radiation in Hiroshima constituted a significant portion of the total radiation released, especially in the high dose range. In contrast, the radiation in Nagasaki was predominantly gamma. Even for estimated air doses as high as several hundred rad, less than 2% of the total radiation in Nagasaki was neutron.

Immediately following the cessation of hostilities, a team of scientists from Japan and the United States, known as the Joint Commission, studied the acute effects of exposure to the A-bombs.<sup>3,4</sup> They estimated that approximately 64,000 civilians in Hiroshima were killed immediately, or died within about 2 months as a result of blast, burns, or radiation injuries. No data are available on losses among the military, but it is known that a large military population was

差異に関連があると考えられる。数種の放射線影響については、高齢で被爆した者と比較して、若年で被爆した者における被爆後の潜伏期間が短く、その発生率が高い。

## 緒言

広島、長崎の人口集団における原爆の医学的遅発性影響は、ABCCと、放影研により30年間にわたって強力に調査研究されてきた。<sup>1</sup> 多量の電離放射線に被曝したと思われるこの最大規模の人口集団について、日米両国が研究した成果は、放射線の後影響に関して比類のない重要な資料となっており、今も新しい資料が蓄積され続けている。最新の研究結果を定期的に要約し発表することは重要である。このような情報は、日本の原爆被爆者の臨床的追跡観察や、過度の電離放射線被曝の後影響の理解を深める上で大きな価値がある。

## 経緯

1945年8月6日、<sup>235</sup>uranium 爆弾が広島の上空約510mの空中で爆発した。この原爆はTNT火薬の約12.5キロトンに相当する爆発をもたらした。<sup>2</sup> 長崎のplutonium 爆弾のTNT相当量は広島約2倍であると推定された。広島の前爆から放出された放射線はガンマ線と中性子線の混合であった。広島における放射線は、特に高線量域においては中性子線が総線量に対して大きな割合を占めていたが、長崎では主としてガンマ線であった。数百radの推定空気線量域においても、長崎では中性子線は総線量の2%以下であった。

終戦後まもなく、合同調査団として知られる日米両国の科学者で編成された調査団は、原爆被爆による急性影響の調査研究を行った。<sup>3,4</sup> 合同調査団の推定によると、広島では一般市民約64,000人が、原爆投下後まもなく死亡するか、又は2か月以内に爆風、火傷、電離放射線による傷害のために死亡した。陸軍関係の死傷者についての資料はないが、広島市は輸送基地であったのみならず、第二総軍司令部の

stationed near the hypocenter because Hiroshima was the headquarters for the 2nd Grand Army as well as a staging area for overseas service. The corresponding mortality estimate for Nagasaki is about 39,000. Other mortality estimates are considerably higher for both cities.

The question is frequently asked why there were relatively fewer casualties in Nagasaki when the bomb detonated there was more powerful than the one in Hiroshima. The answer lies partly in the fact that the Nagasaki explosion occurred over a valley and the terrain protected about 25% of the population from radiant heat and ionizing radiation. Hiroshima is mostly flat delta land so that there was shelter for very few people. Also the portion of Hiroshima below the bomb was a congested commercial and residential district; while in Nagasaki the corresponding area was industrial and residential. In Hiroshima about 60% of the city population was within little more than 1,000 m from the hypocenter at the time of the bomb (ATB). In Nagasaki only about 30% of the population was so situated. In addition, in Hiroshima the explosion was followed by an intensive fire storm.

Despite the difference in absolute numbers, survival by distance from the hypocenter in the two cities was reported to have differed very little. About 25% of persons located at 1,000 m from the hypocenter survived in both Hiroshima and Nagasaki. Survival was about 50% at 1,300 m while at 2,000 m survival was increased to about 95% in both cities.<sup>3</sup>

Burn and blast effects were responsible for most of the deaths on the first day. The close interrelationship of these effects made it virtually impossible to determine the proportion of deaths due to each of them.<sup>4</sup> Most observers, however, agreed that heat was the major cause of death on the first day. On the other hand, the percentage of moderate and severe injuries in the surviving casualties on the first day in Hiroshima has been estimated at approximately one-third each for blast, heat, and ionizing radiation.<sup>4</sup>

The Joint Commission, upon termination of its activities in December 1945, recommended that a long-term study of the late radiation effects in both cities be conducted. This resulted in a Presidential Directive to the National Academy of Sciences-National Research Council (NAS-

所在地であったため、爆心地周辺には多くの将兵が駐屯していたことが知られている。一方、長崎の死亡推定数は約39,000人である。そのほかに行われた死亡推定によれば、両市ともにこの推定値よりかなり高い。

長崎の原爆は広島のものよりも強力なものであったにもかかわらず、なぜその被害が比較的小さかったのかという質問がよく聞かれる。長崎では谷間の上空で爆弾が炸裂し、その地形によって人口の約25%が放射熱及び電離放射線から遮蔽されたことがその理由の一つである。広島は大部分が平坦なデルタ地形であるため、人を遮蔽するものがほとんどなかった。また、広島の爆央下にあった地域は密集した商業地区及び住宅地区であったが、長崎では工業地区及び住宅地区であった。広島市の人口の約60%が原爆時に爆心地からほぼ1,000m以内にいたが、長崎では1,000m以内にいた者は人口の約30%にすぎなかった。更に、広島では爆撃の後、強いファイアストーム現象が発生した。

このように絶対数には差があるものの、両市における爆心地からの距離別生存率にはほとんど差がなかった。爆心地から1,000mにおける推定生存率は、広島・長崎とも約25%であった。1,300m地点での推定生存率は約50%であったが、2,000mでは両市とも約95%となっている。<sup>3</sup>

第1日目の死亡のほとんどが火傷及び爆風に起因していた。この両死因には密接な相互関係があったため、火傷、爆風に起因するそれぞれの死亡の割合を決めることは事実上不可能である。<sup>4</sup>しかし、ほとんどの観察者によれば、第1日目の主要死因は熱によるものであった。他方、広島の第1日目の生存負傷者における中等度及び重度の傷害は、爆風、熱及び電離放射線にそれぞれ約1/3ずつ起因していると推定された。<sup>4</sup>

合同調査団は、1945年12月に調査を完了した後、両市における放射線の後影響について永続的な研究を開始すべきだと勧告した。この勧告により、米国大統領は米国学士院-米国学術会議(NAS-NRC)に

NRC) to undertake long-range medical studies of the late effects of the bombs in both cities. Consequently, ABCC was established and commenced operations in 1947. The Japanese National Institute of Health (JNIH) formally joined the studies in 1948 following which it continued as a joint undertaking of NAS-NRC and JNIH with principal funding by the US Atomic Energy Commission. In April of 1975 ABCC was replaced by RERF, an independent research organization funded equally by Japan and the United States.

### POPULATION STUDIES

The early scientific efforts at ABCC consisted of a series of ad hoc studies to answer specific questions. A program for procurement of autopsies was started. Several clinical samples were established for the purpose of detecting possible somatic effects of radiation exposure. An intensive search for possible genetic effects was also conducted. Ophthalmologic observations were made, the leukemia situation was carefully explored, and the children who were in utero ATB were checked for evidence of physical disability. In the early days, different population samples for each study frequently were followed. The proliferation of study populations continued until 1955 when a Committee of NAS-NRC consultants, chaired by the late Dr. Thomas Francis, reviewed the ABCC research design and recommended the establishment of fixed and integrated population samples for long-term longitudinal studies (Unified Program).<sup>5</sup>

There were several important aspects of the Francis Committee proposal which have proven to be of great value in the detection of late radiation effects. A cohort of A-bomb survivors and nonexposed controls was established for long-term follow-up using a multidisciplinary approach. This provided an orderly means of investigating the delayed effects of a single radiation exposure. Because of variations in induction time, it was felt that the longitudinal observations would pick up most of the radiation-related events whereas it would be a matter of chance for a onetime cross-sectional observation to identify such events. Inasmuch as there are a relatively small and finite number of survivors, the study method of choice has been to maintain constant surveillance over a maximum feasible number of subjects.

対し、両市の原爆による後影響を長期にわたって医学的に調査研究するよう指令した。そこで ABCC が設立され、1947年に事業が開始された。1948年、日本の厚生省国立予防衛生研究所(予研)が正式にこの研究に参加し、米国学士院一学術会議と日本の予研との共同事業として運営され、その資金は主として米国原子力委員会が負担した。1975年4月、ABCCは日米対等の出資による法人、放影研に改組された。

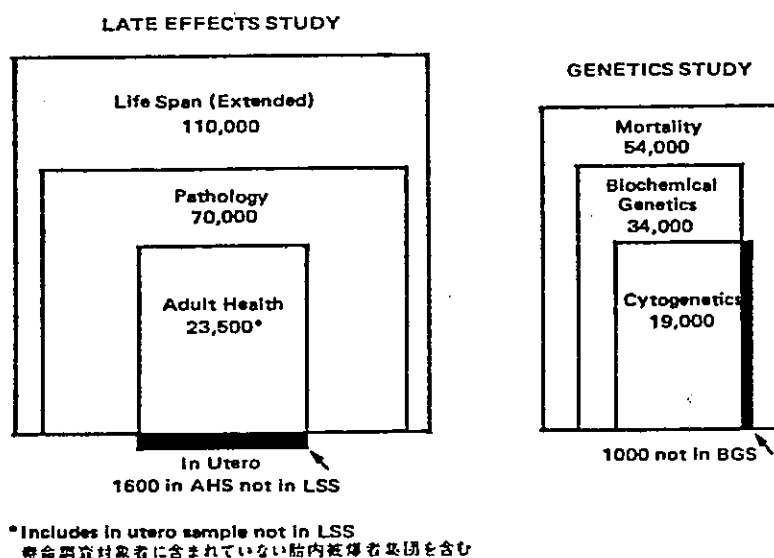
### 対象集団の調査

ABCC 設立当初の研究活動として、特定の疑問に答えるための一連の特別調査があった。剖検例を入手する計画が開始された。放射線被曝が身体に与えると考えられる影響を探究する目的で、幾つかの臨床調査対象集団が設定された。遺伝的影響についても徹底的な研究が行われた。眼科学的観察も行われた。白血病の実態が入念に調査された。また、原爆時母親の胎内にいた子供について奇形の有無も調べられた。初期には各調査は通例それぞれ独自の対象集団を設けていた。このような対象集団は1955年まで増加したが、故 Thomas Francis 博士が委員長を務める米国学士院一学術会議の顧問から成る委員会は、ABCCの研究計画を検討し、長期にわたる縦断的調査を行うために固定集団を設定するよう勧告した(統合研究計画)。<sup>5</sup>

Francis 委員会の勧告には幾つかの重要な点が含まれており、放射線後影響の探知に大きな価値をもった。各学問分野を網羅する方法を用いた長期追跡調査のために、原爆被爆者と非被爆者である対照者から成る対象者集団が設けられた。これによって、1回の放射線被曝による遅発性影響を調べる組織立った手段が整った。後影響が発現する時期が異なるので、縦断的観察をすれば放射線に関連するほとんどの異常が発見できるであろうが、一方、一時点に行う横断的調査ではそのような異常を発見するのは偶然にすぎないであろう。被爆者数は比較的少数に限定されているので、最も望ましい調査方法は、できるだけ多くの対象者を絶えず観察することである。

FIGURE 1. MAJOR RERF SAMPLES, CITIES COMBINED

図1 放射線主要調査対象群，広島・長崎合計



Implementation of the Francis Committee recommendations resulted in the consolidation of a number of study populations into a single population sample which became the focus for studies of life span, causes of death, and the occurrence of medical effects during life. In Utero Mortality and Clinical samples and an F<sub>1</sub> Mortality sample were also established. Each of these study populations included individuals with different degrees of radiation exposure as well as matched controls against which radiation effects could be measured. Minor modifications in the size and composition of the samples have occurred over the years, but they have essentially remained intact (Figure 1).

The Life Span Study (LSS), the largest of the study populations, included about 100,000 survivors and their controls who were alive at the time of the 1950 A-bomb Survivors Survey. Later, this sample was extended by the addition of about 10,000 other individuals. Deaths occurring in this cohort have been ascertained with considerable accuracy by periodic searches of the Family Register (koseki) which makes it possible to obtain information about deaths of survivors even though there is considerable population movement. Medical data concerning deaths are secured from death certificates.

Francis 委員会の勧告に基づき、既に設定されていた多くの調査対象集団を一つの対象集団にまとめ、この集団を対象に、寿命、死因、その他医学的影響に関する調査研究を行うことにした。死亡率調査と臨床検査を行うための胎内被爆者対象集団、及び死亡率調査を行うための被爆者の子供の対象集団も設定された。これらの調査対象集団はそれぞれ放射線の影響が対比できる対照群のみならず放射線被曝線量が異なる対象者をも含めて構成された。その後、対象集団の大きさと構成に部分的な変更が加えられたが、本質的には変わっていない(図1)。

寿命調査は、調査対象集団のうち規模が最も大きく、昭和25年度原爆被爆者調査時に生存していた約100,000人の被爆者と対照群を含んでいる。その後約10,000人が対象集団に追加された。対象集団中に起こる死亡は戸籍の定期的照合によってほとんど漏れなく確認される。戸籍の照合によって移住があろうとも被爆者の死亡に関する情報を得ることができる。死亡についての医学的データは死亡診断書から入手する。

The Pathology Study is the second major component of the Unified Program. The original objectives of this study were to perform as many postmortem examinations as possible on all persons in the LSS sample to determine specific causes of death and to search for other possible radiation-induced changes. The autopsy rates in the LSS sample during the early 1960s were in the range of about 45%, but in recent years have fallen to 20% or less. The completion of over 3,000 postmortem examinations in this population, however, has provided information of great value in the determination of the validity of death certificate diagnoses for many disorders. Also, it has been of value in obtaining histologic description of certain radiation-related tumors. Tumor and tissue registries in both cities now provide much of the information which is essential to the evaluation of the possible radiation induction of specific tumors.

The Adult Health Study (AHS) population is a subsample of the LSS population and comprises the third component of the Unified Program. Surviving members of the 20,000 persons in the original sample in the contact areas are invited to RERF for a biennial medical examination. The objectives of this study are to determine whether radiation exposure affects health, and conversely, whether there are any delayed effects manifested in the form of particular disease morbidity or physiological change. The AHS sample now includes all persons known to have had high radiation dose exposure, the In Utero Clinical sample, and appropriate nonexposed controls. The total sample size now is about 17,000 of whom about 14,000 are in the contact areas. It is remarkable that about 80% of those who are available for reexamination continue to return for regular visits.

All in utero exposed children identified in both cities were matched with controls and included in the In Utero Mortality sample. Also, a smaller clinical subsample was established to study the health status of individuals who were exposed while in utero. The clinical sample has been evaluated for such factors as physical fitness, growth and development, congenital malformations, and mental retardation.

An all important datum is the amount of radiation exposure.<sup>2,6-9</sup> The original inquiry determined the location of individuals and their distance from the hypocenter ATB. The fixed

病理調査は、統合研究計画の第2の主要な調査である。この調査の最初の目的は、死因を確認しその他放射線に誘発される病変を検索するために、寿命調査の対象者についてできるだけ数多くの剖検を実施することであった。1960年代初頭には寿命調査対象者の剖検率は約45%であったが、最近では20%以下に低下している。しかしながら、この集団において3,000以上の剖検が実施されたことにより、多くの疾病障害に関する死亡診断書の正確性を確認する上で大きな価値のある情報が提供された。また、特定の放射線関連腫瘍の組織学的記録を得る上でも価値があった。両市の腫瘍登録及び組織登録は、現在放射線の特定腫瘍誘発効果の評価に重要な多くの情報を提供している。

成人健康調査対象集団は、寿命調査対象集団の副次群から成っており、統合研究計画においては第3番目の調査である。設定当初20,000人であった連絡区域内の対象者で、生存している者に2年に1回放影研で検診を受けるよう案内している。この調査の目的は、放射線被曝が健康に影響を与えるかどうか、また、放射線の遅発性影響が特定疾患の罹病率及び生理学的変化として現れるかどうかを究明することである。成人健康調査対象者は現在、高線量放射線を受けたことが判明している者全員、胎内被爆者臨床調査対象者、及び適当な非被爆者である対照者から成っている。現在の総対象者数は17,000人で、そのうち14,000人が連絡地域内に居住している。再診できる対象者のうち80%が今なお定期的に検診を受けていることは注目すべきである。

母親の胎内で被爆した両市の子供全員とその対照群は、胎内被爆者死亡率調査の対象集団に含まれた。また、胎内被爆者の健康状態を調査するために臨床調査用の小副次群が設定された。この臨床調査対象集団を対象として、体力、成長及び発育、先天性奇形及び知能遅滞などの要因が調査されてきた。

最も重要な資料は放射線の線量である。<sup>2,6-9</sup> 最初の調査で、原爆投下時の各人の所在位地及び爆心地からの距離を調べた。次に、爆心地からの距離を基



cohorts for study then were selected on the basis of distance from the hypocenter. However, population studies are not like laboratory experiments where the conditions of the tests are, to a large extent, under the control of the investigator. In Hiroshima and Nagasaki, a large proportion of the proximally exposed individuals did not survive. Therefore, the available number of survivors who were heavily exposed is limited and fixed. Also, the disease incidence associated with radiation exposure is relatively low. Thus, many studies labor under the handicap of small frequencies.

The earliest studies at ABCC used distance from the hypocenter and the severity of certain acute radiation symptoms as measures of radiation exposure.<sup>8,9</sup> There were pitfalls in estimating radiation dose on the basis of distance, however, since some individuals were in the open while others were in buildings or houses or were shielded by other objects. In the mid 1950s, methods for estimating radiation dose received under different shielding configurations were developed by the Oak Ridge National Laboratories. The first set of individual radiation dose estimates was made in 1957.<sup>2</sup> Later, this was refined and the estimates now used are from the 1965 system of dose estimates.<sup>10</sup>

Gamma and neutron radiation dose estimates now have been completed for all but about 3% of the persons in the LSS sample. Radiation doses are expressed in rad as tissue kerma (kinetic energy released in materials) in air. It is believed that the radiation dose estimates for the persons in the RERF studies are accurate to within about  $\pm 10\%$ - $15\%$ . These estimates, however, represent great improvement over distance from the hypocenter as a measure of "air dose". Emphasis now is on the development of radiation dose estimates for certain organs based on the attenuation and interaction of gamma and neutron radiation at various levels of tissue penetration.

The unique population samples at ABCC-RERF have provided and continue to provide a framework for numerous studies on the delayed effects of A-bomb exposure in the survivor populations of Hiroshima and Nagasaki. However, the task of detecting the late effects of previous exposure to ionizing radiation is a difficult one for many reasons. Perhaps the

にして、調査のための固定集団を選択した。しかし人口集団調査は、検査の条件の大部分が研究者の意のままになる検査室での実験とは異なる。広島及び長崎の近距離被爆者の大部分は生存しなかったため、調査できる高線量被爆者の数は限られており固定されている。また、放射線被曝に関係する疾患の発生率も比較的低いので、多くの調査は頻度が低いという困難な条件の下で、難航しながら進められている。

ABCCの初期の調査では、爆心地からの距離と放射線による急性症状の程度を、放射線被曝の指標として扱った。<sup>8,9</sup>しかし、被爆距離を用いて放射線被曝線量を推定することには盲点があった。ある人は戸外にいたが、ある人はビルや家の中にいたり、その他の物によって遮蔽されていたからである。1950年代半ばOak Ridge研究所は、様々な状態で遮蔽された場合の放射線量を推定する方法を開発した。個々の人を対象とした最初の放射線量推定値が、1957年に算出された。<sup>2</sup>後にこれは改良され、現在使われている推定値は1965年の線量推定方式によって算出されたものである。<sup>10</sup>

現在、寿命調査対象者中の約3%を除いた全員についてのガンマ線及び中性子線量の推定が完了している。放射線量は空気中の組織 Kerma (物質に放出される運動エネルギー)としてradで表される。放影研調査対象における個人の推定放射線量は、約 $\pm 10\%$ - $15\%$ 以内の正確さであると思われる。しかしながら、これらの推定値は、「空気線量」の尺度として用いられた被爆距離をしのぐ大きな進歩であった。現在では、組織内の各段階に到達したガンマ線と中性子の減衰状態及び相互作用に基づき、臓器別の放射線量推定値を求めることに重点が置かれている。

ABCC-放影研独自の人口集団は、これまで広島、長崎の被爆者における原爆被曝による遅発性影響に関する幾多の調査の基盤を提供してきたし、また今後も提供し続けるものである。しかしながら、過去の電離放射線被曝による遅発性影響を探知する作業は、色々な理由から困難なものである。中でも、困難

most important of these is the absence of a disease which is uniquely a result of radiation exposure.

Also, in most cases ionizing radiation is just one of the competing factors in carcinogenesis. The problem of separating A-bomb exposure effects from those caused by other types of environmental exposure becomes quite formidable. Thus, in all ABCC-RERF studies the determination of a late radiation effect is made by comparing the experience of survivors exposed to varying degrees of ionizing radiation with the experience of an appropriate control group. The detection of significant regression coefficients for dose-response relationships is the single most useful technique for the establishment of a radiation-related effect.

In 1960 it was decided to investigate the mortality of the  $F_1$  generation for at least the childhood period.<sup>11</sup> This study was designed to determine if the mortality of children, one or both of whose parents were exposed to the ionizing radiation of the A-bombs, differs from that of children born of nonexposed parents. The basic sample of about 54,000 individuals was established on the basis of births which occurred during the period May 1946 to December 1958. Deaths in this cohort have been ascertained during subsequent years by search of the Koseki. More recently, portions of the  $F_1$  Mortality sample population have been the focus of continuing studies for the presence of chromosomal aberrations, protein variations, and disturbance in growth and development that might have been due to parental radiation exposure.<sup>12,13</sup>

Mortality studies of the  $F_1$  and in utero samples have been continuous, since they were established shortly after the bombs, but mortality ascertainment for the LSS sample commenced in 1950 and does not cover the population that died between the time of the bombs and selection of the sample, an interval of about 5 years. Most of the deaths during this period can be attributed to acute thermal, blast, and radiation effects. There is some evidence that the other deaths which occurred prior to sample selection were not excessive and have not been a serious source of bias.<sup>14,15</sup>

の最大の理由は、放射線被曝の結果発現する特異な疾患がないということであろう。

またほとんどの場合、電離放射線は発癌の競合因子の一つにすぎない。環境的因子による影響と原爆被曝による影響とを鑑別する作業は至難である。したがって、ABCC-放影研の全調査では、様々な程度の電離放射線を受けた被爆者の疾患を、適当な対照群のそれと比較することによって、放射線による後影響を究明している。線量反応関係の有意な回帰係数を求めることは、放射線に関連する影響を究明する上で唯一の最も有効な技法である。

1960年、被爆者の子供( $F_1$ )の死亡率を少なくとも小児期の間調査すべきであることが決定された。<sup>11</sup> この調査は、原爆の放射線に被曝した片親あるいは両親をもつ子供の死亡率と、対照群である非被爆者の子供の死亡率とに差があるかどうかを決定するために立案されたものである。1946年5月から1958年12月までの出生記録を基に基本調査集団を設け、54,000人の対象者を抽出した。このコホートに起こる死亡は毎年、戸籍照合により確認する。最近では、親が放射線に被曝したことに起因していると思われる染色体異常、蛋白質変異体、及び成長・発育の障害の発現に関する調査が継続して行われており、この $F_1$ 死亡率調査対象集団の一部がその中心となっている。<sup>12,13</sup>

$F_1$ 及び胎内被爆者の死亡率調査は、原爆投下後間もなく設定されて以来継続しているが、寿命調査対象者の死亡率の確認は1950年に始まっており、原爆時と対象者抽出時の間約5年間に死亡した者が含まれていない。この期間中に死亡した者の多くは熱線、爆風及び放射線による急性影響が原因と思われる。対象者抽出以前に起こったその他の死亡は多くなく、重大な偏りの原因にはなっていないことを示す証拠が幾つかある。<sup>14,15</sup>

TABLE 1 EFFECTS FOR WHICH A DEFINITE RELATIONSHIP HAS BEEN  
ESTABLISHED WITH A-BOMB EXPOSURE

表1 原爆被爆との間に明確な関係が認められている影響

- 
- Lenticular opacities  
水晶体混濁
  - Leukemia  
白血病
  - Small head size and mental retardation following in utero exposure  
胎内被曝による小頭及び知能遅滞
  - Tumors of the thyroid, breast, and lung  
甲状腺癌、乳癌、及び肺癌
  - Lymphocyte chromosomal aberrations  
リンパ球の染色体異常
  - Retardation of growth and development following exposure during early life  
小児期被曝による成長・発育の遅滞
- 

## RESULTS

A number of definite radiation-induced somatic effects have been observed in Hiroshima and Nagasaki survivors (Table 1). One of the earliest effects demonstrated at ABCC was the occurrence of lenticular opacities.<sup>16-19</sup> A small number of well developed cataracts has been observed, but for the most part, the lesions have consisted of a posterior lenticular sheen or of small sub-capsular plaques which do not interfere with vision. There is no evidence of progression of these lesions during the years following their initial detection. A follow-up study in the mid 1960s confirmed the persistence of the lesions and clearly demonstrated a radiation relationship for posterior lenticular subcapsular plaque formation. The dose-response relationship was greatest in those who were young at the time of the exposure.<sup>20</sup> No other ophthalmologic lesions have been found to be radiation related.<sup>21</sup>

Studies of growth and development in the two cities have demonstrated that both boys and girls who were exposed during infancy or childhood to more than 100 rad of ionizing radiation in Hiroshima are significantly shorter than are their nonexposed controls.<sup>22,23</sup> As might be expected, the effect of exposure on growth is generally greater the younger the individual at the time of exposure. At ages of 12 and over, the maximum height attained was little affected by radiation exposure because the children were well on their way to maximum growth. It should be emphasized, however, that a radiation dose gradient relationship for impairment of growth and development has not been established, and no effect of A-bomb exposure on the growth and development of children in Nagasaki has been noted. Although there seems to be a clear relationship in Hiroshima between A-bomb

## 結 果

放射線に誘発された明白な身体的影響が幾つか広島、長崎の被爆者に観察された(表1)。ABCCで最初に認められた原爆の影響の一つに水晶体混濁の発現があった。<sup>16-19</sup> 重度の白内障は少数であった。大部分は、水晶体後部混濁あるいは水晶体後囊下の小斑点の病変であったが、これらは視力の低下とは結び付かない。最初に発現が認められてから後に、これらの病変が悪化しているという証拠はない。1960年代半ばの追跡調査ではこの病変は持続しており、水晶体後囊下の斑点形成と放射線の線量とに反応関係があることが明示された。線量反応関係は被爆時に若年であった者が最も大きかった。<sup>20</sup> これ以外に、放射線と関係がある眼科学的病変は見付かっていない。<sup>21</sup>

両市の成長・発育に関する調査により、広島で幼児期若しくは小児期に100rad以上の電離放射線に被曝した男女は共に、対照群の非被爆者よりも身長が有意に低いことが明らかにされた。<sup>22,23</sup> 予想されたように、放射線が成長に及ぼす影響は一般に、被爆時の年齢が若いほど大きい。被爆時年齢が12歳以上の場合は、既に相当の成長を遂げていたため、放射線被曝によって成人期身長に影響が現れるということとはほとんどなかった。しかし、強調されるべき点は、成長・発育の遅滞と放射線量との線形関係は確立されておらず、長崎で被曝した子供のその後の成長・発育には原爆被爆が与えた影響は見いだされていないことである。広島では、小児期の原爆被爆と成長・

exposure in childhood and disturbance of growth and development, the role of such factors as nutritional deprivation and disruption of normal family life in the early years following the war have been difficult to assess.

Radiation exposure while in utero had profound effects on growth and development.<sup>23-31</sup> The most striking finding has been the increased occurrence of small head size in children exposed to significant amounts of radiation during the first 15 weeks of gestation.<sup>23-28</sup> A radiation gradient for this effect has been observed in Hiroshima, while in Nagasaki it has occurred only in the very high dose range. In these studies, small head size has been defined as more than 2 standard deviations below the mean of the controls. In all, about 60 children with small head size have been identified, of whom about 30 appear to be of lowered intelligence.<sup>29</sup> In Hiroshima, the risk of mental retardation was increased with exposure doses above 50 rad, but in Nagasaki mental retardation has been observed only in association with very high exposure doses.<sup>23,27</sup> Mental retardation has been observed with less relationship to the time of exposure during pregnancy than has the occurrence of small head size. These findings suggest that direct damage is likely to occur at any time during the brain developmental stage if the radiation dose delivered to the brain is large enough. A significant decrease in stature also has been demonstrated for the in utero exposed girls in Nagasaki and boys and girls in Hiroshima whose mothers were heavily exposed.<sup>31</sup>

ABCC studies have shown a significant increase in chromosomal aberrations in the peripheral blood lymphocytes of persons who were exposed to a high dose of radiation while in utero or any time after birth.<sup>32-37</sup> Chromosome studies in the late 1960s indicated that the frequency of cells with aberrations was greater in persons who were over 30 years of age ATB as compared to those persons who were less than 30 years old ATB.<sup>34-36</sup> Recent studies, however, have not confirmed the observations that the frequency of occurrence of lymphocyte chromosome aberrations is related to age ATB.<sup>37</sup> The frequency of aberrant cells and the frequency of chromosomal aberrations per cell increases with radiation dose in both cities, but at all dose levels the frequency of aberrant cells is higher in Hiroshima than in Nagasaki.<sup>33,36,37</sup> The shape of the dose-response curve in Hiroshima is linear,

発育の遅滞には明白な関係があると思われるが、戦後数年間の栄養失調や家庭崩壊などの要因がもたらした影響を分析することは困難である。

母親の胎内で放射線に被曝した者では、成長・発育に大きな影響があった。<sup>23-31</sup> 最も顕著な所見は、妊娠最初の15週間のうちに有意な放射線量に被曝した子供において、小頭症の発生率が増えていたことである。<sup>23-28</sup> 小頭症と放射線の線形関係は広島では認められたが、長崎では極めて高線量の被曝群にのみこの関係が認められた。これらの調査では、小頭症を対照群の平均頭囲値からの標準偏差値が2以上小さいものと定義した。全部で約60人の小頭の子供が確認され、うち約30例に知能の遅滞がみられた。<sup>29</sup> 広島では知能遅滞の危険度が50rad以上の被曝線量とともに増加したが、長崎の場合、知能遅滞はかなりの高線量被曝者のみにみられた。<sup>23,27</sup> 知能遅滞と被曝時妊娠期の関係は、小頭症と、被曝時妊娠期との関係よりも小さいことが観察された。これらの所見から言えることは、脳に受けた放射線量が高ければ、脳の直接的な障害は脳の発達段階のどんな時期においても発生しやすいということである。高線量に被曝した母親の胎内にあった長崎の女子、及び広島の男子と女子における身長が有意に低いことが分かった。<sup>31</sup>

ABCCの調査では母親の胎内で、あるいは出生後、高線量の放射線に被曝した者において、末梢血液リンパ球の染色体異常が有意に増加していることが明らかにされた。<sup>32-37</sup> 染色体に関する1960年代後半の研究では、原爆時30歳以下の者と比べると30歳以上で被曝した者の方が細胞異常の頻度が高いことが示された。<sup>34-36</sup> しかし、最近の調査において染色体異常が年齢と関連を有するという所見は確認されていない。<sup>37</sup> 細胞異常の頻度及び細胞当たりの染色体異常の頻度は、両市ともに放射線量に比例して高くなっているが、すべての放射線量の領域において、長崎よりも広島の方に細胞異常の頻度が高い。<sup>33,36,37</sup> 広島

but in Nagasaki it appears to be nonlinear.<sup>33,37</sup> The difference in the characteristic of the dose response between the cities has been attributed to the higher neutron exposure in Hiroshima as compared to Nagasaki.

Most of the chromosome aberrations are of the symmetric exchange type which have persisted in the peripheral blood lymphocytes of exposed persons for over 30 years. Reciprocal translocations have predominated at all dose levels. Asymmetric exchanges constitute about 20% of the aberrations in the lower dose range, but are relatively less common at the higher dose levels.<sup>33,37</sup> Clones of cells with identical chromosomal aberrations have frequently been observed in the lymphocytes of heavily exposed persons.<sup>35</sup>

Preliminary chromosome studies by means of banding techniques suggest that chromosome aberrations in the exposed survivors are even more frequent than those previously detected by means of conventional techniques.<sup>38</sup> This is mostly due to the increased detection of various types of chromosome exchanges. The clinical significance of the chromosomal changes remains uncertain and to date it has not been possible to link directly any of the radiation associated chromosomal lesions with the occurrence of any specific medical disorder. However, the frequency of the chromosome aberrations continues to bear some relationship to the amount of previous A-bomb radiation exposure, even at this late date.

An increase in leukemia incidence began in both cities about 3 years after exposure to the A-bombs and reached a peak around 1951-52.<sup>39-43</sup> Since then, the leukemia rates in the exposed persons have declined steadily. The rate in the Nagasaki exposed survivors has not exceeded that of the control population since the early 1970s.<sup>44</sup> In Hiroshima there is evidence of continuation of a slightly increased leukemia rate in the exposed.<sup>44</sup> All forms of leukemia with the exception of chronic lymphocytic leukemia appear to have increased in the exposed persons, but there are complex differences among the types of leukemia in relationship to age ATB, city of exposure, and duration of the latent period following exposure.

The leukemia incidence is high among the heavily exposed in every age group. The relative

の線量反応曲線は直線的であるのに対し、長崎のそれは非直線的であると思われる。<sup>33,37</sup> 両市の線量反応の特徴に違いが見られるのは、長崎よりも広島の方が中性子が多かったことによる。

染色体異常のほとんどが、対称交換型異常であり、30年以上にわたり被爆者の末梢血液リンパ球に存続している。すべての放射線量域において、染色体の相互転座が顕著である。染色体の非対称的交換は、低線量群では染色体異常の約20%を占めているが、高線量群では比較的少ない。<sup>33,37</sup> 同一の染色体異常をもつ細胞クローンが高線量被爆者のリンパ球にしばしば観察された。<sup>35</sup>

分染技法を用いて行った染色体の予備的調査によれば、従来の技法を用いて調べるよりも、被爆者の染色体異常を一層数多く発見し得ることが示唆された。<sup>38</sup> このことは主として染色体の種々の交換型をより多く発見することに起因している。染色体の変化についての臨床的な意義はまだ不明のままであり、現在までのところ、放射線と関係がある染色体異常と特定の医学的障害の発生とを直接関連づけることができない。しかし、染色体異常の頻度は、被爆後年月を経た現在でもなお原爆放射線被曝とある程度の関連をもっている。

白血病の発生率は、両市とも原爆に被爆して3年後から増加し始め1951-52年にかけてピークに達した。<sup>39-43</sup> それ以降、被爆者の白血病発生率は着実に低下した。長崎の被爆者の白血病発生率は、1970年代初頭以来対照者集団の発生率を超えていない。<sup>44</sup> 広島では被爆者の白血病発生率がわずかに高い値を保っている。<sup>44</sup> 慢性リンパ球性白血病を除いた各種の白血病が被爆者において増加したと思われるが、原爆時の年齢、被爆都市及び被爆後の潜伏期間に関連して、白血病の病型の間には複雑な差異が存在している。

高線量被爆者の白血病の発生率はどの年齢群において

risk for those exposed to doses of 100 rad or more, is, however, the highest for those who were under 10 or over 50 years of age ATB.<sup>43,44</sup> The ratio of 20:1 for these age groups may be compared to ratios of about 14:1 for the other age groups. Age ATB also had an effect on the type of leukemia which developed. For those who were 30 years or older ATB, the early excess was more pronounced for chronic than for acute leukemia. For those who were under 15 years ATB, most of the excess was of the acute lymphocytic type, but there also was a significant increase in chronic granulocytic leukemia in this group.

A clear relationship between the incidence of leukemia and radiation dose is present for both cities, but the effect is more pronounced in Hiroshima than in Nagasaki. The lowest doses with a demonstrable leukemogenic effect appear to be in the 20-40 rad range in Hiroshima.<sup>42</sup> The marked difference between the Hiroshima and Nagasaki experiences has been attributed to the relatively large neutron component of the ionizing radiation in Hiroshima.<sup>43</sup> The question of whether a linear relationship exists between radiation dose and leukemia incidence for radiation dose below 20 rad remains unresolved.

Age ATB was an important factor in determining the duration of the latent period between radiation exposure and the occurrence of acute leukemia.<sup>43</sup> Those individuals who were less than 15 years ATB has a relatively short latent period for acute leukemia, virtually all of which occurred in the 1950s. In contrast, those who were 45 years of age and over ATB had a considerably longer latent period for acute leukemia with continuation of the leukemogenic effect through the 1960s and into the early 1970s. For chronic granulocytic leukemia, the highest rates have been observed in the heavily exposed who were young at the time of exposure, but there is little evidence of an age differential in the latent period of the occurrence of chronic granulocytic leukemia. The peak incidence occurred in the earlier years following exposure regardless of age ATB.

Although the highest leukemia rates have occurred in individuals who were young at the time of exposure, there is no evidence of radiation-induced leukemogenic effect in persons who were in utero ATB.<sup>45</sup> Furthermore, no excess in leukemia incidence has been observed

も高いが、100rad以上の線量に被曝した者の相対危険度は、特に原爆時の年齢が10歳未満若しくは50歳以上の者に高かった。<sup>43,44</sup> この年齢群の比が20:1であるのに比べると、他の年齢群のそれは14:1である。原爆時年齢は発生した白血病の病型にも影響をもたらした。原爆時の年齢が30歳以上の者には、急性よりも慢性の白血病が初期に数多く目立っていた。一方、原爆時年齢が15歳以下の者においては、最も数が多かったのは急性リンパ球性白血病であった。しかしこの年齢群では慢性骨髄性白血病の数も有意に増加していた。

白血病の発生率と放射線量との間に明白な関係が両市に存在しているが、この放射線影響は長崎よりも広島の方が著しい。白血病の誘発に影響が認められる最低の放射線量は広島の場合20-40radの範囲と思われる。<sup>42</sup> 広島と長崎の著しい違いは、広島の電離放射線に比較的多量の中性子が含まれていたことに起因する。<sup>43</sup> 20rad以下の放射線量の範囲でも、放射線量と白血病発生率との直線的関係があるかどうかについては、まだ解明されていない。

急性白血病発生に先立つ潜伏期間の長さを左右するのに、原爆時年齢は重要な因子となった。<sup>43</sup> 原爆時年齢が15歳以下の者の急性白血病の潜伏期間は比較的短く、1950年代に事実上すべての白血病が発現した。これと対照をなして、原爆時年齢が45歳以上の者の急性白血病の潜伏期間はかなり長く、1960年代から1970年代初めまで白血病を誘発させる影響が続いた。慢性骨髄性白血病については、若年期で高線量に被曝した者に最高の発生率がみられたが、発生までの潜伏期間に年齢による差があるという証拠はほとんどない。被爆後早い時期に、原爆時の年齢に関係なく最高の発生率が生じた。

白血病は若年期に被曝した者に最も高い発生率を示したが、原爆当時母親の胎内にいた者においては放射線被曝に起因する白血病誘発の影響はみられない。<sup>45</sup> なお、被曝した両親から生まれた子供について

up to the present time among the children born of exposed parents.<sup>46,47</sup>

In striking contrast to radiation-induced leukemia with declining rates, the death rates from solid tumors of various sites in exposed individuals have increased considerably in recent years.<sup>44,48</sup> After a latent period of about 15 years, children exposed to radiation doses of 100 rad or more have developed an excessive number of solid tumors.<sup>49</sup> The number of actual cancer deaths in this group is small, however, and there have been few additions in recent years. It will be important to follow this group closely in future years in order to determine whether the experience for the radiation induction of solid tumors is similar to that for acute leukemia.

In the late 1950s and early 1960s, clinical studies at ABCC showed that thyroid tumors were occurring more frequently among survivors, especially women, who were exposed to high radiation doses than in those who had received little or no radiation.<sup>50,51</sup> During the period 1958-71 the relative risk for thyroid cancer for persons exposed to 100 rad or more was about 2.5 times that of the controls.<sup>52</sup> No relationship has been shown between either age ATB or dose and time of onset. Most of the radiation-related malignant tumors have been clinically evident papillary carcinomas which rarely have metastasized or caused disability.<sup>52,53</sup> A modest radiation exposure relationship also has been established for small occult papillary carcinomas of the thyroid.<sup>53</sup>

In 1968, the first report from ABCC appeared linking A-bomb exposure to cancer of the female breast.<sup>54</sup> A subsequent more intensive study showed that the effect started in the mid 1950s for women in the higher exposure groups.<sup>55</sup> The dose response relationships in both cities appear to be linear and are of similar magnitude. During the period 1950-74 the age adjusted relative risk for women exposed to 100 rad or more was about 3.3 in comparison to the controls.<sup>56</sup> The highest relative risk has occurred in women who were age 10-19 ATB and received at least 100 rad.<sup>56</sup> The incidence of breast cancer among women was increased in heavily exposed women in all other age groups with the exception of ages 0-10 and 40-50. It is not possible at this time to explain these differences in age susceptibility to radiation-induced breast cancer, but the information does suggest that

も、今までのところ白血病が高率で発生するという事実はみられない。<sup>46,47</sup>

放射線に誘発された白血病の発生率が低下している事実とは著しく違っており、被爆者の色々な部位の充実性腫瘍の死亡率が近年急激に高くなった。<sup>44,48</sup> 約15年の潜伏期の後に、100rad以上の放射線量を受けた子供に、充実性腫瘍の過剰発生が現れ始めた。<sup>49</sup> しかし、この群の実際の癌死亡例数は少なく、近年ほとんど増加していない。放射線の充実性腫瘍誘発効果が急性白血病同様にあるかどうかを決定するために、今後この群を詳細に追跡することが重要であろう。

1950年代後半から1960年代前半に、ABCCの臨床的研究により、ほとんどあるいは全く放射線を受けなかった者よりも、高線量に被曝した者、特に女性に甲状腺腫瘍が多発していることが分かった。<sup>50,51</sup> 100 rad以上の放射線を受けた女性の1958-71年間の甲状腺癌の相対危険度は対照群の女性の2.5倍に相当した。<sup>52</sup> 原爆時の年齢あるいは放射線量のどちらも、甲状腺癌の発病期とは無関係である。放射線に関連がある腫瘍の大部分は臨床的に確認できる乳頭状甲状腺癌であるが、これは転移性ではなく、障害を引き起こしていない。<sup>52,53</sup> 小さい潜在的乳頭状甲状腺癌と放射線被曝との関係もわずかに成立している。<sup>53</sup>

1968年 ABCC から原爆被爆と女性の乳癌とを関連づける最初の報告書が出された。<sup>54</sup> その後の一層徹底的な調査で、1950年代の半ばから高線量に被曝した女性にこの原爆放射線の影響が現れ始めたことが明らかになった。<sup>55</sup> 両市ともに乳癌の線量反応関係は直線的のようであり、その規模は類似している。1950-74年の間に、100rad以上の放射線量を受けた女性の年齢を訂正した相対危険度は、対照群と比較して約3.3であった。<sup>56</sup> 原爆時の年齢が10-19歳で、少なくとも100rad以上の放射線量を受けた女性の相対危険度が最も高かった。<sup>56</sup> 原爆時年齢が0-10歳及び40-50歳以外の全年齢群の高線量に被曝した女性の乳癌の発生率増加がみられた。現在のところ、放射線誘発性乳癌の年齢による発生率の差を説明することは不可能だが、この情報はホルモン因子が

hormonal factors may be important. No unusual or specific types of breast cancer have been associated with previous radiation exposure.<sup>56</sup>

A carcinogenic effect of ionizing radiation on the lung was shown in 1965 and again in 1968 for men who were 35-40 years of age or older ATB.<sup>57,58</sup> The effect began about 1955 and was very definite by 1960 in Hiroshima, but was much less striking in Nagasaki.<sup>59,60</sup> The most recent reports on lung cancer deaths indicate that the relative risk of lung cancer for those exposed to 100 rad or more is about 1.8 times expected,<sup>44,61</sup> and it appears to be independent of smoking.<sup>62</sup> Small cell anaplastic carcinomas are increased with radiation dose. Also, there was a slight increase in risk of epidermoid carcinoma and bronchogenic adenocarcinoma among exposed individuals, but these increases were not statistically significant.<sup>61</sup>

There are a number of borderline or suggestive radiation effects that currently are under intensive investigation (Table 2). An increased risk for malignant salivary gland tumors has been reported for persons exposed to 300 rad or more in Hiroshima only,<sup>63,64</sup> however, the high risk in this high exposure group is based on the confirmation of only three malignant salivary gland tumors.

TABLE 2 EFFECTS FOR WHICH THERE IS A BORDERLINE OR SUGGESTIVE RELATIONSHIP WITH A-BOMB EXPOSURE

表2 原爆被爆との間にボーダーライン又は示唆的関係が認められる影響

- Tumors of the stomach, esophagus, urinary tract organs, and salivary glands  
胃、食道、泌尿器、及び唾液腺の腫瘍
- Malignant lymphoma and multiple myeloma  
悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫
- Myelofibrosis  
骨髄線維症

A study in the early 1960s demonstrated the increased occurrence of non-Hodgkin's lymphoma in Hiroshima only in persons who probably had been exposed to high doses of A-bomb radiation.<sup>65</sup> This study also suggested the possibility that multiple myeloma is radiation related, but the results were not significant. Current mortality data continues to be suggestive of a radiation effect for lymphoma.<sup>44</sup> Preliminary data from a study currently in progress is consistent with a radiation effect for multiple myeloma in both Hiroshima and Nagasaki.<sup>66</sup>

重要であることを示唆する。放射線被曝と乳癌の特殊な若しくは特定の病型との間には関係がない。<sup>56</sup>

1965年に電離放射線と肺癌との関係が明らかにされ、1968年には原爆時年齢35—40歳以上の男性の肺癌に放射線影響が認められたと報告された。<sup>57,58</sup> 肺癌に対する影響は1955年ごろに現れ、広島では1960年に至り明白になったが、長崎ではそれほど目立たなかった。<sup>59,60</sup> 肺癌による死亡に関する最近の報告書が明らかにしたところによると、100rad以上の放射線量に被曝した者の肺癌の相対危険度は、期待値の1.8倍であり、<sup>44,61</sup> 喫煙とは無関係のように思われる。<sup>62</sup> 小細胞型悪性肺癌は放射線量と比例して増加した。また、被爆者の類表皮癌及び気管支原性腺癌の危険度もわずかながら増加していたが、この増加は統計的に有意なものではない。<sup>61</sup>

放射線との関係が境界域にあって示唆的なものが多数あり、現在徹底的に調査を行っている(表2)。唾液腺腫瘍の増加は、広島の300rad以上の線量に被曝した者にのみ観察されているが、<sup>63,64</sup> この高線量被曝群の高危険度はわずか3例の悪性唾液腺腫瘍の確診例に基づいたものである。

1960年代初期に行った調査では、広島における非Hodgkin氏型リンパ腫の発生増加は高線量の原爆放射線を受けたと考えられる者のみにみられた。<sup>65</sup> また、多発性骨髄腫が放射線と関連があることも示唆されたが、有意ではなかった。現在の死亡率資料によってもなおリンパ腫発生の放射線影響は示唆されている。<sup>44</sup> 現在行われている調査の予備的資料は、広島・長崎両市とも多発性骨髄腫が放射線影響として発生することを示している。<sup>66</sup>



The excess risk in the high dose group first became apparent about 20 years following exposure.

Mortality figures for stomach cancer demonstrate a moderately increased risk for persons exposed to 100 rad or more.<sup>44</sup> Most of the excess of stomach cancer for exposed persons has occurred in Hiroshima; an increased risk in Nagasaki is evident only at extremely high exposure levels.<sup>67</sup>

Mortality information for cancers of the esophagus and urinary tract is suggestive of a modest radiation effect for these tumors.<sup>44</sup> An incidence study of urinary bladder tumors for the period 1961-72 suggests that persons in both cities who were exposed to 100 rad or more at age 40 or older are at increased risk for the occurrence of certain bladder tumors.<sup>68</sup>

A current pathology study has demonstrated an increased risk of primary brain tumors with clinical symptoms for males exposed to 100 rad or more.<sup>69</sup>

To date, no radiation relationship has been found for cancers of the gallbladder, bile duct, bone, skin, or prostate.

There is little evidence that radiation exposure has been responsible for the induction of disease other than neoplasms. A current study of cardiovascular disease in the AHS population, however, has demonstrated a significant increase in the incidence of stroke and coronary heart disease in heavily exposed women in Hiroshima between the years 1958-74.<sup>70</sup> This has been most apparent in recent years and in those exposed at a younger age. Although the radiation associated excess could not be explained by an increase in major cardiovascular disease risk factors, it was concluded that the excess incidence of stroke and coronary heart disease observed in Hiroshima women was more likely related to an unrecognized cardiovascular disease risk factor than atomic radiation.

Most studies of a possible relationship between radiation exposure and the increased occurrence of infectious, inflammatory, or immunologic disorders have been negative.<sup>71</sup> Studies have been suggestive, however, of possible impairment of influenza antibody response in some in utero exposed persons<sup>72</sup> and an increased prevalence of hepatitis associated antigen in the serum of

高線量群における危険度の増加は被爆後約20年後に初めて明らかになった。

胃癌による死亡率は100rad以上の放射線を受けた者の危険度がかなり増加していることを示している。<sup>44</sup> 被爆者の胃癌の増加のほとんどは広島でみられ、長崎では危険度増加は極めて高線量域でのみ明らかである。<sup>67</sup>

食道癌及び泌尿器癌の死亡率情報によると、これらの癌に対する放射線影響が多少示唆される。<sup>44</sup> 1961年から1972年の間の膀胱腫瘍の発生率調査では、両市の40歳以上で100rad以上の放射線に被曝した者は、特定の膀胱癌の発生に対する危険度が増加していることが示唆された。<sup>68</sup>

現下の病理学的調査では、100rad以上の放射線を受けた男性に、臨床的症状を伴った原発性脳腫瘍の危険度の増加がみられた。<sup>69</sup>

現在までのところ放射線量と胆嚢癌、胆管の癌、骨癌、皮膚癌及び前立腺癌の間には関係が認められていない。

特定の新生物を除いては、放射線が疾患を誘発したという証拠はほとんどない。しかし、成人健康調査対象者の心臓血管疾患に関する現行の調査で、1958年から1974年の間に高線量放射線を受けた広島女性の卒中及び冠動脈性心疾患の発生率が有意に高いことが明らかになった。<sup>70</sup> これは近年、若年で被爆した者に最も明らかに現れた。放射線に関連のある発生率増加は、心臓血管疾患の主要危険因子の放射線に伴う増加では説明できなかったが、広島女性の観察された卒中及び冠動脈性心疾患の発生率の増加は、原爆放射線よりも、どちらかといえば、ある認められていない心臓血管疾患の危険因子に関連があるものと推定された。

放射線被曝と感染症、炎症及び免疫障害との関連についての調査では、ほとんど放射線の影響は観察されなかった。<sup>71</sup> しかし、一部の胎内被爆者におけるインフルエンザ抗体反応の異常、<sup>72</sup> 及び高線量被爆者の

TABLE 3 EFFECTS FOR WHICH NO RELATIONSHIP WITH  
A-BOMB EXPOSURE HAS BEEN SHOWN

表3 原爆被爆との間に関係が認められない影響

● Increased birth defects in the F <sub>1</sub>	被爆者の子供 (F <sub>1</sub> 世代) の先天性奇形の増加
● Increased F <sub>1</sub> mortality	被爆者の子供 (F <sub>1</sub> 世代) の死亡率増加
● Infertility	不妊
● Accelerated aging	加齢促進
● Altered immunologic function	免疫機能の異常
● Disease other than neoplasm	新生物以外の疾患

heavily exposed individuals in comparison to their controls.<sup>73</sup> Preliminary studies strongly suggest that the T to B lymphocyte ratio and the phytohemagglutinin responsiveness of the T lymphocytes of heavily exposed persons, especially those of older age, are moderately depressed.<sup>74</sup>

A Hiroshima study in the early 1960s was suggestive of a radiation effect for the occurrence of myelofibrosis, but the data were not conclusive.<sup>75</sup>

A number of important studies have been conducted at ABCC-RERF for which the results were negative for radiation effects (Table 3). Perhaps the most important are those relating to the genetic effects of A-bomb exposure.<sup>76-78</sup> No significant effects of parental exposure to the A-bombs were observed in 70,000 pregnancy terminations for the occurrence of stillbirths, birth defects, infant mortality, or alterations in birth weight.<sup>76</sup> The early studies of sex-ratio of the offspring suggested alterations which depended on the parental radiation exposure experience,<sup>77</sup> but this finding was not borne out in the complete study.<sup>78</sup> Subsequent studies have failed to demonstrate any relationship between parental exposure and mortality in the first generation offspring.<sup>79,80</sup>

Although there has been no evidence of increased leukemia incidence in the offspring of persons exposed to the A-bomb, it is appreciated, however, that these children are now coming into the age of higher cancer incidence so that continuous follow-up of this group will be important. The fact that no untoward medical effects have been detected in the F<sub>1</sub> generation does not prove that genetic effects do not exist. It may reflect only that an effect is too small to be detected by the study methods employed, or that the

血清中の抗原関連性肝炎の有病率が対照群と比較して高いこと<sup>73</sup>が調査から示唆されている。予備的調査では、高線量被爆者、特に高齢者においてTリンパ球、Bリンパ球との比及びTリンパ球の植物性血球凝集素 (PHA) に対する反応が多少低下していることが強く示唆されている。<sup>74</sup>

1960年代の初めに行った広島島の調査では、骨髓線維症の発生に対する放射線の効果が強く示唆されたものの、その資料は決定的なものではなかった。<sup>75</sup>

ABCC一放影研で、放射線との関係が認められなかった重要な調査結果も多数ある(表3)。恐らく、そのうちでも最も重要な調査は原爆被爆に起因する遺伝的な影響に関するものであろう。<sup>76-78</sup> 70,000の妊娠終結例について、死産、先天性奇形、乳児の死亡率、あるいは出生時体重を調べたが、親の原爆被爆による有意な影響は観察されなかった。<sup>76</sup> 子供の性比に関する初期の調査は、親の放射線被曝に起因する性比の変化を示唆したが、<sup>77</sup> この所見はその後の完全な調査では立証されなかった。<sup>78</sup> その後に実施した調査では、親の被爆とその子供の死亡率との間には何らの関係も立証できなかった。<sup>79,80</sup>

原爆被爆者の子供の白血病発生率が増加しているという証拠はないが、これらの子供は、現在癌増発年齢に達しつつあるので、この群の追跡調査を続けることが肝要である。被爆者の子供に好ましくない医学的影響が検出されていないという事実は、遺伝的影響が存在しないということにはならない。この事実は、単に、影響があまりに小さいので従来の調査方法では発見できないということ、すなわち方法が適当

methodology is not appropriate. An awareness of this was the reason for extension of the cytogenetics studies to the  $F_1$  individuals and development of the Biochemical Genetics Program to search for the possible increased occurrence of radiation-induced mutations at the molecular level in the children of A-bomb exposed parents.<sup>12,13,81</sup> The plan is to use electrophoretic and kinetic techniques over the next 5 to 6 years to search for 'new' mutations occurring in some 25 to 40 serum and red blood cell protein systems, and to compare the frequency of these presumed mutants in about 25,000 offspring of exposed and control parents. Most of these children also will have peripheral blood lymphocyte cytogenetic examinations for evidence of chromosomal aberrations.

No disease peculiar to radiation exposure has been detected. The exposed persons have not demonstrated evidence of impaired resistance to bacterial infection or alterations in their immune mechanisms. There is no definite evidence of nonspecific radiation effects such as acceleration of the aging process or life shortening which has been hypothesized by findings from animal experimentation.<sup>82</sup>

Other important negative findings in the study of survivors in Hiroshima and Nagasaki are lack of evidence of diminished fertility of either females or of males who were exposed to ionizing radiation while in utero or in the prepubertal period.<sup>83,84</sup> The marriage rate is lower for persons heavily exposed in utero than in the nonexposed or lightly exposed individuals. However, no consistent relationship has been observed between radiation exposure and childless marriages, number of births, or the interval between marriage and first birth.<sup>85</sup>

To sum up, perhaps the most important negative findings are those relating to genetic effects. The absence of evidence of deleterious effects in the  $F_1$  population to date is most reassuring in view of the alarming predictions that were made in the early years following the bombs. The final outcome, however, must await the results of  $F_1$  mortality studies, cytogenetic examinations, the current search for evidence of mutation at the biochemical level, and possibly more refined studies of the future.

The lack of a unique disease entity that can be attributed to or associated with the bomb is, of

でないということを反映しているのかもしれない。この点を認識したので、細胞遺伝学調査の対象を被爆者の子供にまで拡大し、分子レベルにおける放射線誘発突然変異の増発の有無を調べるため、原爆に被爆した両親に生まれた子供について遺伝生化学調査を開始した。<sup>12,13,81</sup> この研究計画は、これから5—6年間にわたり、電気泳動法や反応速度技法を用いて、約25—40の血清及び赤血球蛋白系に発生する“新しい”変異体を捜し、これら変異体の発生頻度を被爆者と対照者の子供約25,000人について比較するというものである。これらの子供の大部分は、染色体異常の有無を調べるため、末梢血液リンパ球の細胞遺伝学的検査も受けることになる。

放射線被曝に特有な疾患は認められていない。被爆者について細菌感染に対する抵抗力の低下とか免疫機序の異常という証拠は認められていない。動物実験で認められた加齢促進や寿命の短縮といった非特異的な放射線の影響を示唆する明確な証拠はない。<sup>82</sup>

広島・長崎の被爆者調査で判明したその他の重要な放射線影響の観察されない所見は、胎内又は青春前期に電離放射線に被曝した男女に妊産率が低下しているという証拠がないということである。<sup>83,84</sup> 胎内で強度に被曝した人たちの結婚率は非被爆者や軽度被曝者の結婚率よりも低い。しかしながら、放射線被曝と子供のない結婚、出産数、結婚から第一子誕生までの期間との間には一貫した関係は観察されていない。<sup>85</sup>

要約すれば、恐らく最も重要な放射線影響の観察されない所見は、遺伝的影響に関するものであろう。原爆後間もなく心配された予想を考えると、現在まで被爆者の子供に放射線の有害な影響が観察されていないことは非常に強い安心感を与えるものである。しかし、最終的な結果は、被爆者の子供の死亡率調査、細胞遺伝学調査、突然変異の有無を生化学的レベルで調べる現下の探究、及び今後実施されるより一層高度な研究の結果を待たなくてはならない。

原爆に起因又は関連した特異な疾患が発見されていないということが、多くの人にとって困惑の原因

TABLE 4 CANCER RISK ESTIMATES FOR A-BOMB SURVIVORS,  
AGES, SEXES, AND CITIES COMBINED

原爆被爆者の推定癌危険率，全年齢及び両性合計，広島及び長崎

Malignancy	Time Interval	Relative Risk*		Absolute Risk* Excess Deaths per million Person-year-rad	Reference
		Type of Data	100+ rad		
Leukemia	1950-74	Mortality	10.5 (8.3-13.3)	1.92 (1.76-2.07)	44
Breast (Female)	1950-74	Incidence	3.3 (2.6- 4.1)	0.36 (0.10-0.62)	44, 56
Thyroid	1950-71	Incidence	2.5 (1.6- 4.0)	-	52
Urinary Tract	1950-74	Mortality	2.2 (1.3- 3.1)	0.13 (0.02-0.25)	44
Lymphoma	1950-74	Mortality	1.8 (1.1- 2.7)	0.18 (0.06-0.29)	44
Lung	1950-74	Mortality	1.8 (1.4- 2.2)	0.35 (0.12-0.58)	44
Esophagus	1950-74	Mortality	1.6 (1.0- 2.2)	0.19 (0.04-0.33)	44
Stomach	1950-74	Mortality	1.2 (1.0- 1.3)	0.64 (0.17-1.12)	44

\*80% confidence intervals for relative risk and 90% for absolute risk.

\*信頼区間は相対危険度80%，絶対危険度90%。

course, a matter of confusion to many. It is understandable for a survivor or his family to associate any illness, or disability with exposure to A-bomb radiation. Because epidemiologic studies deal with the experience of groups of people, it is not possible to ascertain whether the complaints of an individual even in well substantiated dose responses involving, say, a neoplasm, originated specifically from exposure to A-bomb radiation.

The studies to date make clear the effect of ionizing radiation on the induction of cancer. The relative risk of those exposed to substantial doses of radiation is high (Table 4). On the other hand, the number of survivors so affected is still small in absolute terms. By the end of 1974, the excess deaths from leukemia numbered about 85 and about 100 from other forms of cancer in the RERF study population of about 110,000. For the approximately 285,000 registrants in the 1950 A-bomb Survey, it may be estimated that there were in the 24-year-period 1950-74 some 400-500 radiation-induced cancer deaths.<sup>44</sup> This may be compared with the estimated total of 70,000 naturally occurring deaths among the total survivors. Without, in any way, minimizing the importance of these radiation-induced cancer deaths, it is clear that they are not of sufficient magnitude to affect significantly the survival rate for the A-bomb exposed population. This observation should be reassuring to the survivors of this tragic event. Equally, if not more reassuring, is the absence to date of evidence of genetic damage.

となっている。被爆者やその家族がどんな疾患や障害でも原爆放射線被曝と関連づけることは理解できる。疫学的調査はヒト集団の経験を扱うものであるため、線量反応が十分に立証されている疾患、例えば新生物でさえも、個々の場合それが原爆放射線被曝に起因したものであるということは確認できない。

これまでの調査から癌誘発に及ぼす電離放射線の影響が明らかにされている。相当量の放射線に被曝した者の癌の相対危険度は高い(表4)。しかしながら、癌に罹患した被爆者の数は、絶対数から見るとまだ少ない。1974年末までの放影研の対象者約110,000名における白血病の過剰死亡数は約85であり、その他の癌による過剰死亡数は約100であった。1950年の原爆被爆者調査に登録された約285,000名のうち、1950-74年の24年間に放射線誘発性の癌によって死亡した者は約400-500名であったと推定される。<sup>44</sup>これに対し、被爆者のうち自然死因で死亡した者の総数は約70,000名であったと推定される。これら放射線誘発性の癌による死亡は重要な所見であるが、それを過少評価しないまでも、癌による死亡数が原爆被爆人口の生存率に有意な影響を与えるほどの規模のものでないことは明らかである。この観察所見は、あの悲劇的な出来事を体験した被爆者を安心させるものであるが、これに劣らず同様に安心感を与えるものは、現在までのところ遺伝的障害が引き起こされるという証拠が発見されていないことである。

An intensive surveillance program for the detection of other late radiation effects continues at RERF. The introduction of new immunologic, tissue culture, cytogenetic, radio-immunoassay, and cytofluorometric techniques for the detection of possible radiation-induced changes at cellular or subcellular levels has greatly broadened the scope of current investigations. Particular emphasis now is being placed on the detection of subtle alterations in immunologic function in relationship to aging and the occurrence of radiation-induced neoplasia. The interactions of competing risk factors for various types of cancer provide many new challenges in the field of epidemiology. The massive search for protein variants in the F<sub>1</sub> population by means of electrophoretic and kinetic techniques may provide the largest body of information known to man on the risk of radiation-induced genetic damage and the natural mutation rate in man. Restructured health examination programs will emphasize early cancer detection, cancer education, and programs in lifetime health monitoring.

The results of current studies at RERF continue to contribute to man's knowledge of the late biological effects of excessive radiation exposure. A number of difficult problems remain to be resolved. The RERF staff, its advisors, and many other persons responsible for support of the RERF program are aware of the importance of resolving these problems and will continue to work together in the achievement of this goal.

放影研ではこのほかに放射線の後影響を探究するため徹底的な調査を継続して行っている。免疫学、組織培養、細胞遺伝学、ラジオイムノアッセイ及び細胞蛍光計の技法を新規に導入したことにより、細胞レベルあるいは亜細胞レベルにおいて放射線が誘発した変化の有無を調べられるので、現下の調査の範囲は著しく拡大された。現在は、加齢及び放射線に誘発された新生物の発生と関連して、免疫機能の微細な変化を調べることに重点が置かれている。各種の癌に対する競合危険因子には相互作用があるので、疫学分野では新しい挑戦が数多くある。電気泳動法や反応速度による技法を用いて被爆者の子供における蛋白質変異体を大規模に精査することにより、放射線に誘発される遺伝的損傷の危険率及びヒトに起こる突然変異の自然発生率について、人間が知り得る最大の情報がもたらされるであろう。再編成された健康診断の計画では、癌の早期発見、癌教育、生涯を通じた健康管理が力説されよう。

放影研で現在行われている調査の結果は、過剰な放射線被曝による生物学的後影響に関する人類の知識に貢献している。解決すべき多くの困難な問題がある。放影研職員、顧問、その他放影研の研究事業を援助する責任を有する者は、これらの問題を解決することの重要性を認識しており、この目標の達成に向かって共に努力を続けるであろう。

## REFERENCES

1. FINCH SC, HAMILTON HB: Atomic bomb radiation studies in Japan. *Science* 192:845, 1976
2. AUXIER JA: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. I. Dosimetry. A. Physical dose estimates for A-bomb survivors - Studies at Oak Ridge, U.S.A. *J Radiat Res (Tokyo)* 16(Suppl):1-11, 1975
3. OUGHTERSON AW, WARREN S: Medical effects of the atomic bomb in Japan. *Natl Nuclear Energy Series, Div. VIII*. New York, McGraw-Hill, 1956
4. OHKITA T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. A. Acute effects. *J Radiat Res (Tokyo)* 16 (Suppl):49-66, 1975
5. FRANCIS T, JABLON S, MOORE FE: Report of Ad Hoc Committee for appraisal of ABCC Program, 1955. ABCC TR 33-59

6. HASHIZUME T, MARUYAMA T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. I. Dosimetry. B. Physical dose estimates for A-bomb survivors – Studies at Chiba, Japan. J Radiat Res (Tokyo) 16 (Suppl):12-23, 1975
7. TAKESHITA K: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. I. Dosimetry. C.I. Areal surveys. J Radiat Res (Tokyo) 16(Suppl):24-31, 1975
8. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. N Engl J Med 263:488-93, 1960 (ABCC TR 14-59)
9. AUXIER JA: Ichiban. Radiation dosimetry for the survivors of the bombings of Hiroshima and Nagasaki. ERDA Critical Review Series, 1977
10. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
11. KATO H, SCHULL WJ: Joint JNIIH-ABCC Life-Span Study of children born to atomic bomb survivors. Research Plan. ABCC TR 4-60
12. AWA AA, BLOOM AD, YOSHIDA MC, NERIISHI S, ARCHER PG: Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors. Nature 218:367-8, 1968 (ABCC TR 6-68)
13. BEEBE GW, HAMILTON HB: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. III. Future research and health surveillance. B. Future research. J Radiat Res (Tokyo) 16(Suppl): 149-64, 1975
14. TACHIKAWA K, KATO H: Mortality among atomic bomb survivors, October 1945-September 1964, based on 1946 Hiroshima City Casualty Survey. ABCC TR 6-69
15. TACHIKAWA K: Mortality follow-up of Shirabe 1945 Nagasaki questionnaire sample, 1945-66. ABCC TR 17-71
16. COGAN DG, MARTIN SF, KIMURA SJ, IKUI H: Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. Trans Am Ophthalmol Soc 48:62-87, 1950 (ABCC TR 28-59)
17. SINSKEY RM: The status of lenticular opacities caused by atomic radiation: Hiroshima and Nagasaki, Japan, 1951-1953. Am J Ophthalmol 39:285-93, 1955 (ABCC TR 22-59)
18. TOKUNAGA T: Atomic bomb radiation cataracts in Nagasaki. Acta Med Nagasakiensia 5:24-42, 1960
19. FILLMORE PG: The medical examination of Hiroshima patients with radiation cataracts. Science 116: 322-3, 1952 (ABCC TR 28-59)
20. MILLER RJ, FUJINO T, NEFZGER MD: Lens findings in atomic bomb survivors. A review of major ophthalmic surveys at the Atomic Bomb Casualty Commission (1949-1962). Arch Ophthalmol 78:697-704, 1967 (ABCC TR 26-66)
21. DODO T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. H. Cataracts. J Radiat Res (Tokyo) 16(Suppl):132-7, 1975
22. BELSKY JL, BLOT WJ: Adult stature in relation to childhood exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. Am J Public Health 65:489-94, 1975 (ABCC TR 35-71)
23. BLOT WJ: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. C. Growth and development following prenatal and childhood exposure to atomic radiation. J Radiat Res (Tokyo) 16(Suppl):82-8, 1975
24. PLUMMER GW: Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. Pediatrics 10:687-93, 1952 (ABCC TR 29-59)

25. MILLER RW: Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics* 18:1-18, 1956 (ABCC TR 32-59)
26. YAMAZAKI JN, WRIGHT SW, WRIGHT PM: Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. *Am J Dis Child* 87:448-63, 1954 (ABCC TR 24-59)
27. WOOD JW, JOHNSON KG, OMORI Y, KAWAMOTO S, KEEHN RJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57:1381-90, 1967 (ABCC TR 10-66)
28. MILLER RW, BLOT WJ: Small head size after in utero exposure to atomic radiation. *Lancet* 2:784-7, 1972 (ABCC TR 35-72)
29. BLOT WJ, MILLER RW: Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Radiology* 106:617-9, 1973 (ABCC TR 36-72)
30. BURROW GN, HAMILTON HB, HRUBEC Z: Study of adolescents exposed in utero to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. 2. Growth and development. *JAMA* 192:357-64, 1965 (ABCC TR 10-64)
31. WOOD JW, KEEHN RJ, KAWAMOTO S, JOHNSON KG: The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57:1374-80, 1967 (ABCC TR 11-66)
32. BLOOM AD, NERIISHI S, ARCHER PG: Cytogenetics of the in utero exposed subjects, Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:10-2, 1968 (ABCC TR 7-68)
33. AWA AA: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. G. Chromosome aberrations in somatic cells. *J Radiat Res (Tokyo)* 16(Suppl):122-31, 1975
34. BLOOM AD, NERIISHI S, KAMADA N, ISEKI T, KEEHN RJ: Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:672-4, 1966 (ABCC TR 20-66)
35. BLOOM AD, NERIISHI S, AWA AA, HONDA T, ARCHER PG: Chromosome aberrations in leukocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* 2:802-5, 1967 (ABCC TR 20-67)
36. AWA AA, NERIISHI S, HONDA T, YOSHIDA MC, SOFUNI T, MATSUI T: Chromosome-aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* 2:903-5, 1971 (ABCC TR 27-71)
37. AWA AA, SOFUNI T, HONDA T, ITOH M, NERIISHI S, OTAKE M: Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 19:126-40, 1978 (RERF TR 12-77)
38. SOFUNI T, SHIMBA H, OHTAKI K, AWA AA: A cytogenetic study of Hiroshima atomic bomb survivors. In *Mutagen-induced chromosome damage in man*, Ed by Evans HJ, Lloyd DC, Edinburgh, Edinburgh University Press 1978. pp 108-14 (RERF TR 13-77)
39. FOLLEY JH, BORGES W, YAMAWAKI T: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 13:311-21, 1952 (ABCC TR 30-59)
40. BRILL AB, TOMONAGA M, HEYSSEL RM: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation: A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki and comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 56:590-609, 1962 (ABCC TR 15-59)
41. BIZZOZERO OJ Jr, JOHNSON KG, CIOCCO A, HOSHINO T, ITOGA T, TOYODA S, KAWASAKI S: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. 1. Distribution, incidence, and appearance time. *N Engl J Med* 274:1059-102, 1966 (ABCC TR 17-65)

42. ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M, OKADA H, TOMIYASU T, TSUCHIMOTO T, YAMAMOTO T: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950-30 September 1966. *Radiat Res* 45:216-33, 1971 (ABCC TR 25-69)
43. ICHIMARU M, ISHIMARU T: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. D. Leukemia and related disorders. *J Radiat Res (Tokyo)* 16(Suppl): 89-96, 1975
44. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-1974. *Radiat Res* 75:138-201, 1978 (RERF TR 1-77)
45. JABLON S, KATO H: Childhood cancer in relation to prenatal exposure to A-bomb radiation. *Lancet* 2:1000-3, 1970 (ABCC TR 26-70)
46. HOSHINO T, KATO H, FINCH SC, HRUBEC Z: Leukemia in offspring of atomic bomb survivors. *Blood* 30:719-30, 1967 (ABCC TR 3-67)
47. OKADA H, TOMIYASU T, ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M: Risk of leukemia in offspring of atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki, May 1946-June 1969. ABCC TR 30-72
48. BEEBE GW, KATO H: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. E. Cancers other than leukemia. *J Radiat Res (Tokyo)* 16(Suppl):97-107, 1975
49. JABLON S, TACHIKAWA K, BELSKY JL, STEER A: Cancer in Japanese exposed as children to atomic bombs. *Lancet* 1:927-32, 1971 (ABCC TR 7-71)
50. HOLLINGSWORTH DR, HAMILTON HB, TAMAGAKI H, BEEBE GW: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963 (ABCC TR 4-62)
51. SOCOLOW EL, HASHIZUME A, NERIISHI S, NIITANI R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation: A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 268:406-10, 1963 (ABCC TR 13-62)
52. PARKER LN, BELSKY JL, YAMAMOTO T, KAWAMOTO S, KEEHN RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-1971. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
53. SAMPSON RJ, KEY CR, BUNCHER CR, IJIMA S: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. 1. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969 (ABCC TR 25-68)
54. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 279:667-671, 1968 (ABCC TR 13-67)
55. MCGREGOR DH, LAND CE, CHOI K, TOKUOKA S, LIU PI, WAKABAYASHI T, BEEBE GW: Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. *J Natl Cancer Inst* 59: 799-811, 1977 (ABCC TR 32-71)
56. TOKUNAGA M, NORMAN JE Jr, ASANO M, TOKUOKA S, EZAKI H, NISHIMORI I, TSUJI Y: Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1974. *J Natl Cancer Inst* 62:1347-59, 1979 (RERF TR 17-77)
57. CIOCCO A: JNIIH-ABCC Life Span Study and ABCC-JNIIH Adult Health Study. Mortality 1950-64 and disease and survivorship 1958-64 among sample members age 50 years or older, 1 October 1950. ABCC TR 18-65
58. WANEBO CK, JOHNSON KG, SATO K, THORSLUND TW: Lung cancer following atomic radiation. *Am Rev Resp Dis* 98:778-87, 1968 (ABCC TR 12-67)
59. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-1966. *Radiat Res* 48:613-49, 1971 (ABCC TR 11-70)



60. JABLON S, KATO H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-1970. *Radiat Res* 50:649-98, 1972 (ABCC TR 10-71)
61. CIHAK RW, ISHIMARU T, STEER A, YAMADA A: Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-1970: 1. Autopsy findings and relation to radiation. *Cancer* 33: 1580-8, 1974 (ABCC TR 32-72)
62. ISHIMARU T, CIHAK RW, LAND CE, STEER A, YAMADA A: Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-1970. 2. Smoking, occupation, and A-bomb exposure. *Cancer* 36:1723-8, 1975 (ABCC TR 33-72)
63. BELSKY JL, TACHIKAWA K, CIHAK RW, YAMAMOTO T: Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957 to 1970. *JAMA* 219:864-8, 1972 (ABCC TR 15-71)
64. BELSKY JL, TAKEICHI N, YAMAMOTO T, CIHAK RW, HIROSE F, EZAKI H, INOUE S, BLOT WJ: Salivary gland neoplasms following atomic radiation: Additional cases and reanalysis of combined data in a fixed population, 1957-1970. *Cancer* 35:555-9, 1975 (ABCC TR 23-72)
65. ANDERSON RE, ISHIDA K: Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 61:853-62, 1964 (ABCC TR 2-64)
66. ICHIMARU M, ISHIMARU T, MIKAMI M, MATSUNAGA M: Incidence of multiple myeloma among atomic bomb survivors by radiation dose, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1976. Abstract. *Acta Haematol Jpn* 41:369, 1978 (RERF TR 9-79)
67. NAKAMURA K: Letters to the Editor. Stomach cancer in atomic-bomb survivors. *Lancet* 2:866-7, 1977 (RERF TR 8-77)
68. SANEFUJI H, ISHIMARU T, HARA H, NIHIRA H, HIROMOTO M: Study of tumors of the urinary system, Hiroshima and Nagasaki. ABCC RP 3-74
69. SEYAMA S, ISHIMARU T, IJIMA S, MORI K: Primary intracranial tumors among atomic bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-75. RERF TR 15-79
70. ROBERTSON TL, SHIMIZU Y, KATO H, KODAMA K, FURONAKA H, FUKUNAGA Y, LIN CH, DANZIG MD, PASTORE JO: Incidence of stroke and coronary heart disease in atomic bomb survivors living in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1974. RERF TR 12-79
71. FINCH SC: A review of immunologic and infectious disease studies at ABCC-RERF. RERF TR 22-79
72. KANAMITSU M, MORITA K, FINCH SC, KATO H, ONISHI S: Serologic response of atomic bomb survivors following Asian influenza vaccination. *Jpn J Med Sci Biol* 19:73-84, 1966 (ABCC TR 4-66)
73. KATO H, MAYUMI T, NISHIOKA K, HAMILTON HB: Personal communication
74. YAMAKIDO M, AKIYAMA M, KATO H, AWA A, MASAKI K: Immunological status of atomic bomb survivors with special reference to T cells, B cells and PHA response. In *The 2nd Radiation Biology Center International Symposium, "Perspective in the Modification of the Rate of Aging,"* 30 August-1 September 1978, Kyoto Grand Hotel, p 24
75. ANDERSON RE, HOSHINO T, YAMAMOTO T: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 60:1-18, 1964 (ABCC TR 10-63)
76. NEEL JV, SCHULL WJ (Eds): *The Effect of the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki*. NAS-NRC Publication 461. Washington, D.C., Nat Acad Sci-Nat Res Council, 1956
77. SCHULL WJ, NEEL JV: Radiation and the sex ratio in man; sex ratio among children of atomic bombings suggests induced sex-linked lethal mutations. *Science* 128:343-8, 1958 (ABCC TR 21-59)

78. SCHULL WJ, NEEL JV, HASHIZUME A: Some further observation on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Hum Genet* 18:328-38, 1966 (ABCC TR 13-65)
79. KATO H, SCHULL WJ, NEEL JV: Survival in children of parents exposed to atomic bomb. A cohort-type study. *Am J Genet* 18:339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
80. NEEL JV, KATO H, SCHULL WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974 (ABCC TR 9-73)
81. NEEL JV, MOHRENWEISER H, SATOH C, HAMILTON HB: A consideration of two biochemical approaches to monitoring human populations for a change in germ cell mutation rates. RERF TR 4-77
82. FINCH SC, BEEBE GW: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. *F. Aging. J Radiat Res (Tokyo)* 16(Suppl): 108-21, 1975
83. BLOT WJ, SAWADA H: Fertility among female survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Hum Genet* 24:613-22, 1972 (ABCC TR 26-71)
84. BLOT WJ, MORIYAMA IM, MILLER RW: Reproductive potential of males exposed in utero or prepubertally to atomic radiation. ABCC TR 39-72
85. BLOT WJ, SHIMIZU Y, KATO H, MILLER RW: Frequency of marriage and live births among survivors prenatally exposed to the atomic bomb. *Am J Epidemiol* 102:128-36, 1975 (ABCC TR 2-75)