

LEUKEMIA INCIDENCE AMONG INDIVIDUALS EXPOSED IN UTERO,  
CHILDREN OF ATOMIC BOMB SURVIVORS, AND THEIR CONTROLS;  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1945-79

胎内被爆児，被爆者の子供及びその対照群における白血病発生  
広島・長崎，1945 - 79年

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助  
MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人  
MOTOKO MIKAMI, M.D. 三上素子



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

## ACKNOWLEDGMENT

### 謝 辞

The authors express their sincere appreciation to Dr. William J. Schull, former RERF Vice-chairman and Chief, Department of Epidemiology & Statistics, for his advice and review of the manuscript. They thank Nobuko Shimba for her assistance in the statistical analysis of the data. They are also grateful to the hematologists at ABCC-RERF, and to the medical schools and community hospitals in Hiroshima and Nagasaki for their cooperation in the RERF Leukemia Registry operation over the years.

草稿を校閲していただいた前放影研副理事長兼疫学統計部長 Dr. William J. Schull に謝意を表す。資料の統計的解析について御援助いただいた榛葉信子氏に感謝する。また長年にわたり、放影研白血病登録に協力していただいた ABCC-放影研の血液学研究者、並びに広島・長崎の大学医学部及び地域病院の関係者に謝意を表す。

This study was supported in part by a special cancer research grant from  
the Japanese Ministry of Education.

本研究の一部は日本国文部省がん特別研究 (I) の助成を受けた。

*In the continued interest of accurately defining the late effects of the atomic bombs, the qualitative and quantitative characteristics of the A-bomb radiation exposure doses are periodically refined. If warranted by future dose assessments, the data reported here will be reanalyzed and subsequently reported.*

原爆の後影響を引き続いて正確に究明する目的をもって、原爆放射線被曝線量の質的・量的特質について定期的に改良を加えている。今後の線量評価によってその必要性が起これば、本報の資料を再解析の上、改めて報告する。

## 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。



LEUKEMIA INCIDENCE AMONG INDIVIDUALS EXPOSED IN UTERO,  
CHILDREN OF ATOMIC BOMB SURVIVORS, AND THEIR CONTROLS;  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1945-79

胎内被爆児、被爆者の子供及びその対照群における白血病発生  
広島・長崎、1945 - 79年

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)<sup>1</sup>; MICHITO ICHIMARU, M.D. (市丸道人)\*;  
MOTOKO MIKAMI, M.D. (三上素子)<sup>2</sup>

*Departments of Epidemiology & Statistics<sup>1</sup> and Medicine<sup>2</sup>*

疫学統計部<sup>1</sup>及び臨床部<sup>2</sup>

### SUMMARY

The incidence of leukemia has been analyzed in relation to the fetal dose of individuals exposed in utero, and the parental gonadal dose of individuals born to atomic bomb survivors and controls in the two fixed RERF cohorts. Among 3,636 in utero exposed children and controls, 3 leukemia cases have been identified through 1979. No excess risk of leukemia for in utero exposed children is apparent. For children born to exposed parents and controls, 36 leukemia cases have been identified in the years 1946-79 among 50,689 study subjects where the parental gonadal dose is available. Again, no excess risk of leukemia exists.

### INTRODUCTION

No excess risk of leukemia has been reported among children exposed in utero to the A-bomb or children born to A-bomb survivors during May 1946-December 1958.<sup>1-3</sup> Recently, improved dosimetry has become available on the survivors using a new epicenter in Nagasaki<sup>4</sup> and formulas developed for absorbed tissue dose/kerma dose conversion factors for various organs including the testes and ovaries.<sup>5</sup> Thus, it is now possible

### 要約

放射研の二つの固定集団を用い、白血病の発生と、胎内被爆児の胎児被曝線量及び、原爆被爆者及びその対照者から生まれた子供の両親の生殖腺線量との関係を解析した。3,636名の胎内被爆児と対照群からは、1979年までに3例の白血病を確認したが、胎内被爆児の白血病の危険率の増加は認められなかった。被爆者とその対照者から生まれた子供で、両親の生殖腺線量が判明している50,689名の対象者から1946~79年の間に36例の白血病症例を確認した。この集団でも両親の被曝線量の増加に伴う白血病の危険率の増加は認められなかった。

### 緒言

胎内被爆児又は原爆被爆者から1946年5月~1958年12月の期間に生まれた子供からの白血病の危険率の増加は認められなかったことが報告されている。<sup>1-3</sup>最近、長崎の新しい爆央<sup>4</sup>を用い改良された線量測定値が得られ、また睾丸・卵巣を含む種々の臓器に対する組織吸収線量/カーマ線量変換係数の公式<sup>5</sup>を用い、組織線量が得られるようになった。したがって、

\*Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine, RERF Consultant  
長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設後障害治療部門及び放射研顧問

to calculate an absorbed fetus dose for individuals exposed in utero and the parental gonadal dose of children born since May 1946 in the RERF In Utero and F<sub>1</sub> Mortality cohorts.

The present study analyzes the leukemia incidence among individuals exposed in utero and the children of A-bomb survivors in relation to the absorbed fetus dose and the parental gonadal dose as revealed by the Leukemia Registry data<sup>6</sup> through December 1979.

## MATERIALS AND METHODS

The in utero exposed subjects were selected from the RERF In Utero Mortality<sup>7</sup> and the clinical follow-up samples.<sup>8</sup> The children born to exposed parents were selected from the RERF F<sub>1</sub> Mortality sample.<sup>9</sup>

### Dosimetry

Fetal doses were calculated using the formulas for the fetus dose/kerma dose conversion factors proposed by Kerr,<sup>5</sup> namely,  $(D\gamma^*/K\gamma^*)=0.42$ ,  $(Dn^*/Kn^*)=0.14$ , and  $(Dn, \gamma^*/Kn^*)=0.077$  where  $K\gamma^*$ =kerma gamma dose;  $Kn^*$ =kerma neutron dose;  $D\gamma^*$ =fetus gamma dose converted by kerma gamma dose;  $Dn^*$ =fetus neutron dose converted by kerma neutron dose; and  $Dn, \gamma^*$ =fetus gamma dose converted by kerma neutron dose.

Parental gonadal dose was calculated on the basis of Kerr's testes or ovaries dose/kerma dose conversion factors,<sup>5</sup> namely, the dose to the testes;  $(D\gamma^{**}/K\gamma^*)=0.65$ ,  $(Dn^{**}/Kn^*)=0.40$ , and  $(Dn, \gamma^{**}/Kn^*)=0.05$ ; the dose to the ovaries;  $(D\gamma^{***}/K\gamma^*)=0.40$ ,  $(Dn^{***}/Kn^*)=0.12$ , and  $(Dn, \gamma^{***}/Kn^*)=0.12$  where  $K\gamma^*$ =kerma gamma dose;  $Kn^*$ =kerma neutron dose;  $D\gamma^{**}$ =testes gamma dose converted by kerma gamma dose;  $D\gamma^{***}$ =ovaries gamma dose converted by kerma gamma dose;  $Dn^{**}$ =testes neutron dose converted by kerma neutron dose;  $Dn, \gamma^{**}$ =testes gamma dose converted by kerma neutron dose; and  $Dn, \gamma^{***}$ =ovaries gamma dose converted by kerma neutron dose. For convenience in analysis the doses have been classified as 50 rad or more, 1-49 rad, and 0 rad plus those not in city (NIC) at the time of the bomb (ATB).

### Ascertainment of Leukemia Cases

Ascertainment of leukemia cases is almost complete in these cohorts through periodic Koseki check for deceased cases. Confirmation

放影研の胎内被爆児集団及びF<sub>1</sub>死亡調査集団を用い、胎内被爆児の胎児吸収線量と1946年5月以降に生まれた子供の両親の生殖腺線量を算出することが可能となった。

本報告では、1979年12月までの白血病登録資料<sup>6</sup>を用いて、胎内被爆児と原爆被爆者の子供からの白血病の発生と、胎児吸収線量及び両親の生殖腺線量との関係を解析した。

### 材料及び方法

胎内被爆児は、放影研胎内被爆児死亡調査対象<sup>7</sup>及び臨床追跡調査対象の集団<sup>8</sup>から抽出した。原爆被爆者から生まれた子供は、放影研F<sub>1</sub>死亡調査対象の集団<sup>9</sup>から抽出した。

### 線量測定

胎児線量は、Kerr<sup>5</sup>の提案した胎児線量/カーマ線量変換係数の公式を用い計算した。すなわち、 $(D\gamma^*/K\gamma^*)=0.42$ ,  $(Dn^*/Kn^*)=0.14$ ,  $(Dn, \gamma^*/Kn^*)=0.077$ , ただし、 $K\gamma^*$ =カーマ・ガンマ線量;  $Kn^*$ =カーマ・中性子線量;  $D\gamma^*$ =カーマ・ガンマ線量から変換した胎児ガンマ線量;  $Dn^*$ =カーマ・中性子線量から変換した胎児中性子線量;  $Dn, \gamma^*$ =カーマ・中性子線量から変換した胎児ガンマ線量。

両親の生殖腺線量は、Kerrによる睪丸又は卵巣線量/カーマ線量変換係数の公式<sup>5</sup>に基づいて算出した。すなわち、睪丸に対する線量;  $(D\gamma^{**}/K\gamma^*)=0.65$ ,  $(Dn^{**}/Kn^*)=0.40$ ,  $(Dn, \gamma^{**}/Kn^*)=0.05$ ; 卵巣に対する線量;  $(D\gamma^{***}/K\gamma^*)=0.40$ ,  $(Dn^{***}/Kn^*)=0.12$ ,  $(Dn, \gamma^{***}/Kn^*)=0.12$ , ただし、 $K\gamma^*$ =カーマ・ガンマ線量;  $Kn^*$ =カーマ・中性子線量;  $D\gamma^{**}$ =カーマ・ガンマ線量から変換した睪丸ガンマ線量;  $D\gamma^{***}$ =カーマ・ガンマ線量から変換した卵巣ガンマ線量;  $Dn^{**}$ =カーマ・中性子線量から変換した睪丸中性子線量;  $Dn, \gamma^{**}$ =カーマ・中性子線量から変換した睪丸ガンマ線量;  $Dn, \gamma^{***}$ =カーマ・中性子線量から変換した卵巣ガンマ線量。解析の便宜のため、線量は50 rad以上、1~49 rad, 0 rad + 原爆時市内不在者群(NIC)に分類した。

### 白血病症例の確認

死亡者に対する定期的戸籍照合により、これらの固定集団から発生した白血病症例の確認はほぼ完全

TABLE 1 DISTRIBUTION OF IN UTERO EXPOSED CHILDREN AND CONTROLS BY CITY AND FETUS DOSE

表1 都市別、胎児線量別にみた胎内被曝児及びその対照者の分布

City	Fetus Total Dose in Rad				Total
	NIC*	0	1-49	50+	
Hiroshima	1816	573	510	49	2948
Nagasaki	490	52	110	36	688
Total	2306	625	620	85	3636

\*Not-in-city ATB 原爆時市内不在者群

Fetus total dose calculated by formula for the absorbed fetus dose/kerma dose conversion factors using T65D Revised kerma dosimetry.

T 65D 改訂カーマ線量を用いて、胎児吸収線量/カーマ線量変換係数の公式により計算した胎児総線量。

Fourteen subjects with unknown dose were excluded

線量不明の14例は除外した。

of the diagnosis of leukemia is based on the RERF Leukemia Registry; the procedures for the diagnostic review have been described elsewhere.<sup>10</sup> Leukosarcoma was excluded from leukemia in the present analysis.

#### Distribution of Subjects by Dose

Table 1 shows the distribution of the in utero exposed children and controls in the in utero cohorts by city and fetus dose. There are 3,636 subjects excluding 14 subjects with unknown dose.

Table 2 presents the distribution of the 50,689 subjects in the F<sub>1</sub> Mortality sample by city and parental gonadal total dose (simple sum of gamma and neutron doses). There were 2,036 subjects whose parental dose was unknown due either to complex shielding or inadequate information; they have been excluded.

## RESULTS

### Incidence of Leukemia among In Utero Exposed Children and Controls

Table 3 shows the crude annual incidence rate for leukemia among the in utero exposed children and controls, Hiroshima and Nagasaki, during 1945-79. Three leukemia cases have been identified in this sample in the 34-year follow-up period. No excess risk for exposed children appears to exist. Only one case developed acute lymphocytic leukemia among those individuals who received 1 rad or more. When an analysis was made of the discriminatory power<sup>11</sup> of the in utero exposed sample, it was estimated that

である。白血病の診断の確認は放影研白血病登録に基づいて行われる。診断検討のための方法は別に記述してある。<sup>10</sup> この解析では白血肉腫は白血病から除外した。

#### 線量別にみた対象者の分布

表1には、胎内被曝児及びその対照者の分布を市別、胎児線量別に示した。14例の線量不明者を除き対象者数は3,636名である。

表2には、F<sub>1</sub>死亡調査対象者50,689名を市別、両親の生殖腺総線量(ガンマ線量及び中性子線量の単純合計)別にみた分布を示した。複雑な遮蔽状態又は情報不十分のため両親の線量が不明な対象者2,036名は解析から除外した。

## 結 果

### 胎内被曝児と対照者からの白血病の発生

表3には、1945~79年の間に広島・長崎の胎内被曝児と対照者から発生した白血病の年間粗発生率を示した。34年の追跡調査期間中、この対象集団からは3例の白血病が確認された。被曝による危険率の増加はないようである。1 rad以上の線量に被曝した対象者からは1例の急性リンパ性白血病が発症した。胎内被曝集団についての判別力の解析<sup>11</sup>では、放射線の影響があることを証明するためには、この集団で1 rad以上に被曝した705名中7名に白血病が発生

TABLE 2 DISTRIBUTION OF SUBJECTS IN F<sub>1</sub> MORTALITY SAMPLE BY CITY AND PARENTAL GONADAL DOSE表2 都市別、両親の生殖腺線量別にみたF<sub>1</sub>死亡調査集団の分布

Maternal Dose in rad	Paternal Dose in Rad				
	50+	1-49	0	NIC	Total
Hiroshima					
50 +	73	52	112	619	856
1-49	171	1314	854	4237	6576
<1	250	811	2931	6660	10652
NIC	358	1212	2203	10985	14758
Total	852	3389	6100	22501	32842
Nagasaki					
50 +	104	77	183	1121	1485
1-49	230	389	425	1775	2819
<1	552	664	1333	2988	5537
NIC	553	577	749	6127	8006
Total	1439	1707	2690	12011	17849
Total					
50 +	177	129	295	1740	2341
1-49	401	1703	1279	6012	9395
<1	802	1475	4264	9648	16189
NIC	911	1789	2952	17112	22764
Total	2291	5096	8790	34512	50689

Parental gonadal dose calculated by formula for testes or ovaries/kerma conversion factor using T65D revised dosimetry. 2,036 subjects with parental dose unknown were excluded.

T65D改訂線量を用いて睾丸・卵巣/カーマ変換係数の公式により計算した両親の生殖腺線量、両親の線量が不明な2,036例は除外した。

TABLE 3 CRUDE ANNUAL INCIDENCE RATE OF LEUKEMIA AMONG IN UTERO EXPOSED CHILDREN AND CONTROLS, 1945-79

表3 胎内被爆児及び対照者から発生した白血病の年間粗発生率、1945~79年

	Fetus Total Dose in Rad				Total	
	NIC	0	1-49	50 +		
Subjects	2306	625	620	85	3636	
Person-years	72444	19403	19078	2255	113180	
Leukemia cases	1	1	1	0	3	
Rate (10 <sup>-5</sup> )	1.38	5.15	5.24	0.00	2.65	
90% conf. limit	Upper	6.55	24.46	24.87	—	6.85
	Lower	0.07	0.27	0.27	—	0.72

## Leukemia Cases

No.	MF No.	Sex	Fetus Dose in Rad			Type of Leukemia	Onset	Age at Onset	Date of Birth
			Gamma	Neutron	Total				
1	848523	M	2	0	2	Acute lymphocytic	March 1976	29	1 April 1946
2	246505	F	0	0	0	Acute granulocytic	July 1963	18	8 August 1945
3	442671	M		NIC		Acute, type undetermined	December 1954	9	7 December 1945

TABLE 4 CRUDE ANNUAL INCIDENCE OF LEUKEMIA IN F<sub>1</sub> MORTALITY SAMPLE, HIROSHIMA AND NAGASAKI BY PARENTAL GONADAL DOSE, 1946-79表4 両親の生殖腺線量別にみた広島・長崎のF<sub>1</sub>死亡調査対象者から発生した白血病の年間粗発生率, 1946~79年

Maternal Dose in Rad		Paternal Dose in Rad			Total
		50 +	1-49	Control*	
50 +	Subjects	177	129	2035	2341
	Person-years	4673	3394	52942	61009
	Case	0	1	1	2
	Rate (10 <sup>-5</sup> )	0.0	29.5	1.9	3.3
	90% conf. limits				
	Upper	—	139.8	9.0	10.3
	Lower	—	1.5	0.1	0.6
1-49	Subjects	401	1703	7291	9395
	Person-years	10678	46983	193926	251587
	Case	0	0	4	4
	Rate (10 <sup>-5</sup> )	0.0	0.0	2.1	1.6
	90% conf. limits				
	Upper	—	—	4.7	3.6
	Lower	—	—	0.7	0.5
Control*	Subjects	1713	3264	33976	38953
	Person-years	44361	85379	897043	1026783
	Case	2	2	26	30
	Rate (10 <sup>-5</sup> )	4.5	2.3	2.9	2.9
	90% conf. limits				
	Upper	14.2	7.4	4.0	4.0
	Lower	0.8	0.4	2.0	2.1
Total	Subjects	2291	5096	43302	50689
	Person-years	59712	135756	1143911	1339379
	Case	2	3	31	36
	Rate (10 <sup>-5</sup> )	3.3	2.2	2.7	2.7
	90% conf. limits				
	Upper	10.6	5.7	3.7	3.6
	Lower	0.6	0.6	2.0	2.0

\*0 rad + NIC 0 rad + 市内不在者群

7 cases of leukemia would have to occur among the 705 subjects in this sample who received 1 rad or more if a radiation effect is to be shown.

#### Incidence of Leukemia among Children Born to Exposed Parents and Controls

Table 4 gives the crude annual incidence rate for leukemia among the children born to exposed parents and controls, Hiroshima and Nagasaki, in the F<sub>1</sub> Mortality sample by parental gonadal dose. In this sample 36 leukemia cases have been identified during 1946-79. There is no significant excess risk among these children where either or both parents were exposed.

Table 5 sets forth the observed and expected number of leukemia cases by sex and three classes of parental gonadal dose. The statistical test used is an extension of the Mantel and Haenszel procedure<sup>12</sup> and no significant dif-

しななければならないと推定された。

#### 被爆した両親とその対照者から生まれた子供における白血病の発生

表4には、広島・長崎の被爆者である両親とその対照者から生まれ、F<sub>1</sub>死亡調査対象集団に含まれている子供から発生した白血病の年間粗発生率を両親の生殖腺線量別に示した。1946~79年の間にこの対象集団から36例の白血病が確認された。片親あるいは両親が被爆した子供に、白血病の有意な危険率の増加は認められなかった。

表5には、白血病症例の男女別観察数及び期待数を両親生殖腺線量の3区分別に示した。使用した統計的検定方法は拡大したMantel・Haenszel法<sup>12</sup>を用いた。父親の生殖腺線量及び母親の生殖腺線量に

TABLE 5 COMPARISON OF OBSERVED & EXPECTED LEUKEMIA CASES  
BY PARENTAL GONADAL DOSE, 1946-79表5 両親の生殖腺線量別にみた白血病症例の観察数及び期待数の  
比較, 1946~79年

	Paternal Gonadal Dose in Rad			Total
	50 +	1-49	Control	
Average gonadal dose	132.2	11.7	0.0	
Subjects	2291	5096	43302	50689
Observed	2	3	31	36
Expected*	1.6	3.6	30.7	36.0
Standardized relative risk**	1.3	1.2	1.0	-

Test of significance by extension of the Mantel & Haenszel procedure  $\chi^2 = .0018$ ,  
df=1,  $P > .10$  拡大Mantel・Haenszel法による有意差検定  $\chi^2 = .0018$ , df = 1,  $P > .10$

	Maternal Gonadal Dose in Rad			Total
	50 +	1-49	Control	
Average gonadal dose	105.3	11.8	0.0	
Subjects	2341	9395	38953	50689
Observed	2	4	30	36
Expected†	1.7	6.7	27.7	36.0
Standardized relative risk††	1.4	0.6	1.0	-

Test of significance by extension of the Mantel & Haenszel procedure  $\chi^2 = .38$ ,  
df=1,  $P > .10$  拡大Mantel・Haenszel法による有意差検定  $\chi^2 = .38$ , df = 1,  $P > .10$   
Control: 0 rad & NIC 対照者: 0 rad 及び市内不在者群

\*: Adjusted for sex & maternal gonadal dose 性及び母親の生殖腺線量を訂正した

\*\* : Standardized for sex & maternal gonadal dose 性及び母親の生殖腺線量を標準化した

†: Adjusted for sex & paternal gonadal dose 性及び父親の生殖腺線量を訂正した

††: Standardized for sex & paternal gonadal dose 性及び父親の生殖腺線量を標準化した

If the gonadal dose for either parent was calculated to be 300 rad or more, it was  
arbitrarily set at 300 rad to avoid distortions arising from erroneous estimates.

片方の親の生殖腺線量が300 rad以上と計算された場合、誤った推定値により起こる偏りを  
避けるため300 radに統一した。

ference in leukemia incidence is seen for either  
paternal or maternal gonadal dose.

Table 6 shows a comparison of the observed and  
expected number of cases adjusted for sex and  
city by the sum of the parental gonadal dose.  
The statistical test used is the Mantel and  
Haenszel procedure.<sup>13</sup> There is no significant  
difference in leukemia incidence between  
individuals whose parental dose was 1 rad or  
more and controls. When an analysis was made  
of the discriminatory power<sup>11</sup> of the F<sub>1</sub> Mortality  
sample, it was estimated that 23 cases of leukemia  
would have to occur among the 16,713 children  
born to exposed parents if a radiation effect is  
to be demonstrated.

よって、白血病患者には有意差が認められなかった。

表6には、性と都市を補正した症例の期待値と観察  
値の比較を両親の生殖腺線量の合計別に示した。  
使用した統計的検定法はMantel・Haenszel法<sup>13</sup>で  
ある。両親の線量が1 rad以上の対象者とその対照  
者の間の白血病患者には有意な差は認められなかつ  
た。F<sub>1</sub>死亡調査対象集団の判別力の解析<sup>11</sup>を行つた  
ところ、放射線の影響があるとすれば、被爆者の  
両親から生まれた子供16,713名中、23例の白血病患者  
が発生しなければならないと推定された。



TABLE 6 COMPARISON OF OBSERVED & EXPECTED LEUKEMIA CASES  
BY SUM OF PARENTAL GONADAL DOSE, 1946-79

表6 両親の生殖腺線量別にみた白血病の観察数及び期待数の比較, 1946-79年

Item	Sum of Parental Gonadal Dose in Rad		
	1+	Control	Total
Subjects	16713	33976	50689
Observed	10	26	36
Expected*	11.9	24.1	36.0
Standardized relative risk**	0.8	1.0	-

*Test of significance by Mantel & Haenszel procedure*

Mantel · Haenszel 法による有意差検定

$\chi^2=0.291, df=1, P>.10 NS$

Control: 0 rad & NIC; \*Adjusted for city & sex; \*\*Standardized for city & sex

対照者: 0 rad 及び市内不在者群. \*市及び性を訂正した. \*\*市及び性を標準化した.

TABLE 7 COMPARISON OF TYPE OF LEUKEMIA, YEAR & MONTH OF BIRTH,  
YEAR & MONTH OF ONSET, & AGE AT ONSET FOR 36 LEUKEMIA CASES  
BY SUM OF PARENTAL GONADAL DOSE

表7 両親の生殖腺線量別にみた白血病36例の白血病病型, 生年月, 発病年月,  
発病年齢の比較

Item	Sum of Parental Gonadal Dose in Rad		Test
	1 +	Control	
1. Type of Leukemia			
Acute lymphocytic	4 ( 40.0)	10 ( 38.4)	$\chi^2=1.32$ df=3 P > .10
Acute granulocytic	2 ( 20.0)	8 ( 30.8)	
Acute, other type	2 ( 20.0)	6 ( 23.1)	
Chronic granulocytic	2 ( 20.0)	2 ( 7.7)	
Total	10 (100.0)	26 (100.0)	
2. Year & month of birth (median)	Feb. 1952	Jan. 1951	U-test z=1.25 P=.21
3. Year & month of onset (median)	Dec. 1964	July 1962	U-test z=.88 P=.38
4. Age at onset (median)	12.5	10.0	U-test z=.32 P=.75

*Numbers in parentheses are percentages.* ( ) 内の数字はパーセント

Control: 0 rad & NIC 対照者: 0 rad 及び市内不在者群

Table 7 compares the distribution of leukemia by type, year and month of birth, year and month of onset, and age at onset by the sum of parental gonadal dose. Statistical significance was assessed by nonparametric procedures ( $\chi^2$  test and Mann-Whitney U test)<sup>14</sup> and no statistically significant differences were seen between those individuals whose parental dose was 1 rad or more and controls.

表7では, 白血病の病型別, 生年月別, 発病年月別, 発病時年齢別, にみた白血病症例の分布を両親の生殖腺線量の合計を用いて比較した. ノンパラメトリック法( $\chi^2$ テスト及びMann-Whitney Uテスト)<sup>14</sup>を用い統計的有意差を調べたが, 両親の線量が1 rad以上の対象者とその対照者の間には, 統計的有意差は認められなかった.

## DISCUSSION

Based on retrospective studies of children exposed in utero or the preconception exposure of their parents to diagnostic X-rays, a significant increased risk of leukemia in the in utero exposed and children conceived subsequent to exposure has been reported by Stewart et al,<sup>15,16</sup> MacMahon,<sup>17</sup> and Graham et al.<sup>18</sup> However, previous studies of A-bomb survivors<sup>1-3</sup> as well as the present one have shown no significant excess risk of leukemia among in utero exposed children nor children born to exposed parents. Therefore, Kneale and Stewart<sup>19</sup> suggest that children who develop cancers of the reticulo-endothelial system are liable to loss of immunological competence, and it is difficult, therefore, to identify a leukemogenic effect of radiation in age groups prone to high death rates from infection. Consequently, they claim that a population of in utero exposed children of A-bomb survivors is unsuitable for studying the association between radiation and human cancer including leukemia. Clearly, there are differences in radiation exposure between A-bomb survivors and mothers who received diagnostic X-ray. There is, however, no compelling prior reason why in utero exposed children should be insensitive to the effects of radiation, because radiation leukemogenesis is apparent for even the earliest ages ATB in A-bomb survivors.<sup>20</sup> Therefore it is difficult to accept a hypothesis of the selective nature proposed which ostensibly operates only on individuals exposed in utero. Alternative explanations for the negative findings in the groups under discussion are, 1) the sample size is too small to detect an excess risk of leukemia as shown by the discriminatory power of the sample and 2) there may be undetected leukemia cases, particularly in the earliest years, because the medical facilities and the diagnostic standards which then prevailed were poor in comparison with present ones. It would be predicted that the leukemogenic effect on the fetus would appear earlier than for childhood age ATB survivors based upon the pattern of development of radiation leukemogenesis in the survivors in relation to dose, age ATB, and latency.<sup>21</sup>

In the tristate survey, Graham et al<sup>18</sup> reported that the relative risk of leukemia was 1.6 among children whose mothers had experienced irradiation prior to their conception and the relative risk was 1.3 among children whose

## 考 察

胎内被爆児又は両親が妊娠前診断用X線に被曝した者の事後調査に基づき、胎内被爆児と被爆後受胎児において白血病危険率の増加が認められたことを Stewartら、<sup>15,16</sup> MacMahon,<sup>17</sup> 及び Grahamら<sup>18</sup> が報告している。しかし原爆被爆者についての本報と既報<sup>1-3</sup>において、胎内被爆児及び被爆者の子供に、白血病の危険率の有意な増加はみられなかった。したがって Kneale と Stewart<sup>19</sup> は、細網内皮組織系に癌が発生した子供は免疫能を失いやすく、感染による死亡率が高い年齢層では放射線の白血病感受性影響を識別することは困難であると言う。彼らはその結果、原爆被爆者から生まれた胎内被爆児の集団は、放射線と白血病を含む癌との関連を研究するには不適當であると言う。被爆者と診断用X線を受けた母親とでは明らかに放射線被曝条件に差異がある。

しかし、胎内被爆児が放射線の影響に対して感受性が低いという明白な理由はない。なぜならば、原爆時年齢が最も低い被爆者においてさえ放射線誘発性白血病が確認されている。<sup>20</sup> したがって、胎内で被曝したものにだけ明白に作用する選択的な性質があるとする仮定を受け入れることは困難である。この集団における陰性所見に対する別の説明として、1) 対象集団の大きさが小さいため識別力によって示されるような白血病の危険率の増加を探知することができない。2) 被爆後早い時期では探知されなかった白血病症例が存在した可能性があろう。このことは当時の医療施設と診断基準は、現在のものと比較してかなり劣っていたからである。被爆者の放射線誘発性白血病の発生のパターンを線量、原爆時年齢及び潜伏期間を基に考えると、胎児の白血病誘発効果は、原爆時に幼年期にあった被爆者よりも早期に現れたと予測される。<sup>21</sup>

Grahamら<sup>18</sup>の3州にわたる調査の報告によると、妊娠前に放射線照射を受けた母親の子供の白血病の相対的危険度は1.6であり、母親の妊娠前に放射線照射を受けた父親の子供の相対的危険度は1.3で

fathers had preconception irradiation. However, no clear dose-effect relationship emerged with respect to an increasing number of diagnostic X-rays. Gibson et al<sup>22</sup> reported that the leukemia risk in the tristate survey was greater among children exposed to combinations of four factors (preconception X-ray exposure, intra-uterine exposure, childhood viral infections, and previous maternal miscarriages and stillbirths) than among children exposed to only one factor. Bross and Natarazan<sup>23</sup> recently reported that their new statistical analysis also supported increased risk of leukemia in the tristate survey involving different combinations of radiation exposure to the father and mother prior to conception and to the mother during pregnancy. However, the present analysis again failed to demonstrate an effect of radiation on incidence of leukemia among children born to exposed parents. Given these apparent contradictions, it is desirable to continue the investigation of the children born to exposed parents throughout their lifetime to ascertain the effects of radiation with respect to leukemogenesis.

あった。しかしながら、診断用X線使用の増加に伴う明白な線量効果が認められなかった。Gibsonら<sup>22</sup>の報告によると、3州にわたる調査の白血病危険率は、4種の因子(妊娠前X線被曝、子宮内被曝、幼児期細菌感染及び過去における母親の流産・死産)の組み合わせの重なった子供の方が1種の因子に曝された子供より大きかったと言う。BrossとNatarazan<sup>23</sup>は最近、新しい統計的解析手法を用いて、妊娠前の母親と父親の放射線被曝と妊娠中の母親の放射線被曝の異なる組み合わせに関する3州における調査で白血病危険率の増加が再び確認されたことを報告した。しかし今回の解析でも、原爆被爆者である両親から生まれた子供からは白血病の発生に対する放射線の影響を証明することはできなかった。このような明白な矛盾があるので、白血病の発生に対する放射線の影響を確認するため、原爆被爆者から生まれた子供を、全生涯にわたって継続調査を行うことが望ましい。

## REFERENCES

### 参考文献

1. JABLON S, KATO H: Childhood cancer in relation to prenatal exposure to atomic bomb radiation. *Lancet* 2:1000-3, 1970 (ABCC TR 26-70)
2. HOSHINO T, KATO H, FINCH SC, HRUBEC Z: Leukemia in offspring of atomic bomb survivors. *Blood* 30:719-30, 1967 (ABCC TR 3-67)
3. 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
4. KERR GD, SOLOMON DL: The epicenter of the Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended values. Oak Ridge National Laboratory, 1976. ORNL-TM-5130
5. KERR GD: Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys* 37:487-508, 1979
6. FINCH SC, HRUBEC Z, NEFZGER MD, HOSHINO T, ITOGA Y: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima-Nagasaki. Research Plan. ABCC TR 5-65
7. UEDA S: Study of mortality in children exposed in utero. Research Plan. ABCC TR 21-60
8. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
9. KATO H, SCHULL WJ: Joint JNII-ABCC life-span study of children born to atomic bomb survivors. Research Plan. ABCC TR 4-60

10. BELSKY JL, ISHIMARU T, ICHIMARU M, STEER A, UCHINO H: Operations manual for the detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki. Supersedes M1-65, ABCC M1-72
11. EISENHART C, HASTARY MW, WALLS WA (Ed): Selected Techniques of Statistical Analysis for Scientific and Industrial Research and Production and Management Engineering. New York and London, McGraw-Hill Book Co., 1947. p 249-65
12. MANTEL N: Chi-square tests with one degree of freedom; Extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Ass* 58:690-700, 1963
13. MANTEL N, HAENSZEL W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22:719-48, 1959
14. SIEGEL S: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. New York, McGraw-Hill Book Co., and Tokyo Kogakusha Co., 1956
15. STEWART A, WEBB J, HEWITT D: A survey of childhood malignancies. *Br Med J* 1: 1495-508, 1958
16. STEWART A, KNEALE GW: Changes in the cancer risk associated with obstetric radiography. *Lancet* 1:104-7, 1968
17. MacMAHON B: Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 28:1178-91, 1962
18. GRAHAM S, LEVIN ML, LILIENFELD AM, SCHUMAN LM, GIBSON R, DOWD JE, HEMPELMANN L: Preconception, intrauterine, and postnatal irradiation as related to leukemia. *Natl Cancer Inst Monogr* 19:347-71, 1966
19. KNEALE GW, STEWART AM: Pre-cancers and liability to other diseases. *Br J Cancer* 37:448-57, 1978
20. ICHIMARU M, ISHIMARU T, BELSKY JL: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res* 19:262-82, 1978 (RERF TR 10-76)
21. ICHIMARU M, ISHIMARU T, MIKAMI M, YAMADA Y, OHKITA T: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors and controls in a fixed cohort, Hiroshima and Nagasaki, October 1950-December 1978. RERF TR 13-81
22. GIBSON RW, BROSS IDJ, GRAHAM S, LILIENFELD AM, SCHUMAN LM, LEVIN ML, DOWD JE: Leukemia in children exposed to multiple risk factors. *N Engl J Med* 279:906-9, 1968
23. BROSS IDJ, NATARAZAN N: Cumulative genetic damage in children exposed to preconception and intrauterine radiation. *Invest Radiol* 15:52-64, 1980