

**MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO
THE ATOMIC BOMBS: A REASSESSMENT**

胎内被爆者の知能遅滞：再評価

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳
WILLIAM J. SCHULL, 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

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・量的特徴について定期的に改良を加えている。今後線量評価によって、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。

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

We wish to express our appreciation to Professor John Dobbing and to Dr. Gilbert W. Beebe, Mr. Seymour Jablon, Dr. Charles E. Land, and Dr. Robert W. Miller for their encouragement and constructive comments in the course of this reevaluation. We are especially grateful to Dr. Robin Mole whose keen insight prompted the direction this manuscript has taken. He saw the important connection; we have merely been fortunate enough to be in a position to pursue it.

本再評価を行うに当たり励ましと建設的意見を頂いた John Dobbing 教授、Gilbert W. Beebe 博士、Seymour Jablon 氏、Charles E. Land 博士並びに Robert W. Miller 博士に対し謝意を表す。特に、鋭い洞察力により本報への方向付けを下された Robin Mole 博士に対しても感謝の意を表す。Mole 博士が気付かれた重要な関連について追求したことをここに記す。

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 not 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もので、その経費は日米両政府の平等分担により、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運営されている。


**MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO
 THE ATOMIC BOMBS: A REASSESSMENT**

胎内被爆者の知能遅滞：再評価

MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳); WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.*

Department of Epidemiology and Statistics

疫学統計部

SUMMARY

The prevalence of mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki has been reevaluated in reference to gestational age using three different kerma estimates, namely, the T65DR, ORNL, and LLNL, and two different tissue dose factors, those advocated by Kerr and by the National Institute of Radiological Sciences. Gestational age is the most important factor in the determination of the nature of the insult to a developing organism from exposure to ionizing radiation. We have, therefore, examined the effects of radiation in reference to three gestational age groups: 10-17 weeks, 18 weeks and over, and all gestational ages combined.

Two principal findings emerge. First, although the developing forebrain is undoubtedly vulnerable throughout gestation, the highest risk of damage occurs at the time when the most rapid proliferation of neuronal elements occurs, namely, 10-17 weeks of gestation (as measured from the onset of the last menstrual period). Overall, the risk is four times greater in these weeks than in subsequent ones. Second, in this period of rapid growth in neuronal cell number, damage (expressed as subsequent mental retardation) appears linearly related to the dose the fetus receives. Indeed, the variation in frequency

要約

広島・長崎の胎内被爆者における知能遅滞の発現率と胎内週齢との関係を、三つの異なるカーマ推定線量値、すなわち、T65改訂推定線量、米国 Oak Ridge 研究所による推定線量及び米国 Lawrence Livermore 研究所による推定線量、並びに、二つの異なる組織線量係数、すなわち、Kerr の算出によるものと放射線医学総合研究所によるものを用いて再評価した。胎内週齢は、電離放射線被曝が成長過程の生体を与える障害の特徴を知る上で最も重要な因子である。したがって、放射線の影響を三つの胎内週齢群、すなわち、10-17週、18週以上及び全週齢合計について調べた。

二つの主要な所見が得られた。第一に、成長を続けている前脳は妊娠期間を通して極めて障害を受けやすいが、リスクが最も高いのは神経細胞の増殖が最も盛んな時期、すなわち、妊娠10-17週(最終月経の開始から計算して)である。全体的に見て、この期間のリスクはそれ以後の期間より4倍高い。第二に、神経細胞数が急速に増加するこの時期には、障害(後に知能遅滞として出現する)は、胎児が受けた線量に対して線形関係にある。実際的に、線量と

*Center for Demographic and Population Genetics, Graduate School of Biomedical Sciences, University of Texas Health Science Center

Texas 大学保健科学センター、生物医科学大学院、人口学及び集団遺伝学センター

of mental retardation with dose not explained by a linear model is consistently not significant. Radiation-related mental retardation in the later stages of gestation (after the 17th week) is not fully explicable by a linear model and the observed values suggest that at these ages, a threshold may exist.

INTRODUCTION

Studies of experimental animals^{1,2} as well as clinical investigations of postconception pelvic irradiation^{3,4} have demonstrated a damaging effect of such exposure upon the development of the fetus, and an increased prevalence of mental retardation has been seen in children who were exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki.⁵⁻¹² Wood et al,⁸ for example, have established that the prevalence of mental retardation in children exposed in utero within 1,500m from the hypocenter is fivefold higher than in the more distally exposed, and suggest that the highest risk is associated with exposure at gestational ages of 15 weeks or less. In 1973, Blot and Miller¹⁰ (also Miller and Blot⁹) attempted a reanalysis of mental retardation (and small head size) using the tentative 1965 dose estimates¹³ instead of distances. They examined the increasing prevalence using relative risks and confirmed the results of Wood et al.⁸

Recently several developments have occurred which impinge on the findings so briefly described above. First, the appropriateness of the T65 exposure estimates has been questioned.¹⁴⁻¹⁶ Newer assessments have led to a small change (37m) in the hypocenter in Nagasaki and more importantly, suggest that the gamma ray estimates used in the T65 calculations, in Hiroshima in particular, may be too low at some distances and the neutron too high at all distances. Moreover, the energy spectra, particularly for neutrons, may be different, notably "softer," that is, less energetic than earlier conjectured. Second, Hashizume et al¹⁷ have estimated the in utero fetal exposures to radiations from the A-bombs, and Kerr¹⁸ has given the estimates of absorbed dose to a first trimester fetus in terms of tissue kerma in air. While these latter estimates are predicated on radiant energies of the kind postulated in the T65 dosimetry, they provide, nonetheless, the first and to date only bases for assessing fetal absorbed doses. Finally, but no less importantly, if vulnerability of a developing

ともに知能遅滞の頻度は、線形モデルで説明できないものは一貫して有意ではなかった。妊娠後期(17週日以降)における放射線関連知能遅滞は、線形モデルでは完全に説明できず、この時期の観察値は、閾値が存在するかもしれないことを示唆する。

緒言

実験動物を用いた研究^{1,2}及び妊娠後の骨盤照射に関する臨床調査^{3,4}により、放射線被曝が胎児の発育に有害な影響を与えることは明白である。また、広島・長崎の胎内被曝者においても知能遅滞発現率の増加を認める。⁵⁻¹²例えば Woodら⁸は、爆心地から1,500m以内における胎内被曝者の知能遅滞発現率は、より遠距離で被曝した者の5倍であることを確認し、最も高いリスクは週齢15週以下での被曝と関連があることを示唆している。1973年、BlotとMiller¹⁰(及びMillerとBlot⁹)は、距離の代わりに1965年暫定線量推定値¹³を用いて知能遅滞(及び小頭症)の再解析を行った。彼らは相対的リスクを用いて発現率の増加を検討し、Woodら⁸の結果を確認した。

最近、上記に概説した知見に影響を及ぼす報告が幾つか発表されるに至った。第一に、T65被曝線量推定値の妥当性に疑問がもたれたこと。¹⁴⁻¹⁶新しい線量評価により、長崎の爆心地がわずかに(37m)修正されたこと。また、更に重要な点は、T65線量推定の計算に用いられたガンマ線の推定値が特に広島の場合、ある距離では低過ぎ、中性子線はすべての距離で高過ぎると示唆された点である。また、特に中性子線のエネルギースペクトルが以前推定されたものより著しく"軟らかい"、すなわち活性が低いと考えられる。第二に、橋詰ら¹⁷は、原爆放射線による胎児被曝線量を推定し、Kerr¹⁸は、受胎後3か月の胎児における吸収線量を空中の組織カーマ線量を基に推定した。これら後者の推定値はT65推定線量で推定した線量の放射エネルギーに基づいて推定されたものであるが、この推定値は胎児吸収線量を評価するための最初で今日まで唯一の基盤線量となっている。最後に、これも極めて重要なことであるが、成長過程にある臓器の放射線損傷度が成長速度と関係が

organ to radiation damage is related to rate of growth, Dobbing and Sands¹⁹ studies of the quantitative growth of the human brain provide a compelling basis for expecting those children exposed between 10 and 18 weeks of gestation, as measured from the last menstrual period, to be at the highest risk of mental retardation of all children exposed in utero.

The principal purpose of this study is to examine the effect of these developments on previous assessments of the relationship of the prevalence of mental retardation in children exposed in utero to their estimated exposures.

MATERIALS AND METHODS

Wood et al⁸ list 30 cases (22 in Hiroshima and 8 in Nagasaki) with mental retardation among 1,613 children (1,265 in Hiroshima and 348 in Nagasaki), nonexposed and exposed in utero to the A-bombs. Their study sample, one of the major samples of ABCC-RERF,²⁰ is comprised of three groups: 1) the proximally exposed (within 2,000m), 2) distally exposed (3,000-4,999m), and 3) nonexposed (10,000m or more). The members of the latter two comparison groups were matched by month of birth, sex, and city to members of group 1.^{20,21} In 1975, 5 cases among the 1,613 children examined by Wood et al were excluded from the in utero sample because they were found not to have been born between 6 August 1945 and 31 May 1946 in Hiroshima or between 9 August 1945 and 31 May 1946 in Nagasaki. Nine additional children, all in Hiroshima and none mentally retarded, have been excluded here because the information on the exposures of their mothers was incomplete. Thus, the present inquiry is based on 1,599 children (1,251 in Hiroshima and 348 in Nagasaki). All cases of mental retardation were discovered by age 17 and a child was deemed to be mentally retarded if he or she was "unable to perform simple calculations, to make simple conversation, to care for himself or herself, or if he or she was completely unmanageable or had been institutionalized."⁸ Most of these children were never enrolled in public schools but among those few who were, the highest IQ was 68.

Gestational Age

The report by Wood et al⁸ was not used to establish the gestational ages of the in utero

あるものであれば、ヒトの脳の定量的成長に関する Dobbing と Sands¹⁹ の研究は、最終月経時から計算して10~18週目に被曝した胎児が全胎内被曝者の中で知能遅滞のリスクが最も高いことを予測させる強力な論拠を与える。

本研究の主要な目的は、胎内被曝者における知能遅滞の発現率と推定被曝線量との関係について従来の評価に関して、上述の発育がどのような影響を与えるかを検討することにある。

材料及び方法

Wood ら⁸ は、胎内非被曝者及び胎内被曝者1,613名(広島1,265名、長崎348名)のうち30名(広島22名、長崎8名)に知能遅滞を認めたリストを示している。ABCC-放射研の主要調査集団²⁰の一つであるこの集団は、三つの群すなわち、1)近距離被曝群(2,000m以内)、2)遠距離被曝群(3,000~4,999m)及び3)非被曝群(10,000m以上)から構成されている。比較群2)及び3)の対象者は、1)群の対象者と、出生月、性別構成及び都市が一致させてある。^{20,21} 1975年に Wood らが調査した1,613名のうち、5名が胎内被曝者集団から除外されたが、この除外した理由は広島では1945年8月6日から1946年5月31日までの期間中、長崎では1945年8月9日から1946年5月31日までの期間中に出生していないと判明したためである。また、母親の被曝に関する資料が不完全なため、広島の非知能遅滞対象者が更に9例除外された。したがって、本調査は1,599名(広島1,251名、長崎348名)を対象とした。知能遅滞を有する全例は17歳までに発見されており、“簡単な計算や簡単な会話ができない者、身の回りのことが自分でできない者、または全く扱い難い者、ないしは施設に収容されていた者”⁸ を知能遅滞者と判断した。これらの子供の大部分は公立学校に入学しなかったが、少数の入学者のうち、最も高い知能指数は68であった。

胎内週齢

今回解析した胎内被曝者の胎内週齢を決定するために、知能遅滞を有する30例を除いて Wood ら⁸ の

population here analyzed except for the 30 subjects with mental retardation (Appendix 1). Gestational ages are based on a special item, "the estimated days of pregnancy at the time of the bomb (ATB)," in Section 5 of the ABCC Major Medical Examination Records (CD #319, revised 18 February 1960). In the record, the days of pregnancy ATB (gestational age) have been determined from the first day of the last menstrual period by the following procedure:

Gestational days (Y) = 280 - (Date of birth* - 6 or 9 August 1945)

Where the mean duration of pregnancy calculated in this manner is taken to be 280 days, and * denotes the date of birth obtained by an interview with the individual or the mother, not the birth report (koseki record). Gestational days were changed to gestational weeks ($G=Y/7$) and the latter was presumed to be zero if $G<0$. The birth dates obtained at interview and from the birth reports were the same for almost all children; however, some discrepancies exist. In such discrepancies, the birth date obtained at interview was used. Delay of the birth report, particularly for births occurring in December, was common in these years and it is largely for this reason the mother's statement has been used.

The gestational age is theoretically the period from the day of conception to the date of the bomb, but this cannot always be reliably established from the date of birth in the birth report, particularly when a pregnancy terminated prematurely. Where possible, therefore, the gestational age has been estimated by subtracting the number of days between the date of the bomb and the expected day of delivery. The gestational ages (in weeks) of the 30 subjects with mental retardation (Appendix 1), were examined for consistency in the age used here and the age given by Wood et al.⁸ Almost all of the ages were within one week of each other. However, again a few discrepancies exist, namely, six cases in Hiroshima (Master File numbers, [redacted], and [redacted]) and one in Nagasaki (MF [redacted]). The birth date of MF [redacted], for example, was 18 August 1945 in the medical chart. Gestational age was either 29 weeks (Wood et al.⁸) or 38 weeks (the present calculation). We have used the gestational age given in the ABCC Major Medical Examination Record in this instance. The 266 cases (254 in Hiroshima and 12 in

報告は用いなかった(付録1)。胎内週齢は、ABCC 主要臨床検査記録 (CD 番号 319; 1960年2月18日改訂) 第5章の特別項目, "原爆時(ATB)における推定妊娠日数"に基づいている。この記録では、原爆時妊娠日数(胎内週齢)は、次の方法を用いて最終月経の開始から計算した:

胎内日数(Y) = 280 - (生年月日* - 1945年8月6日又は9日)

ここで、この方法で計算された平均妊娠期間を280日とし、*は、出生届(戸籍)ではなく本人又は母親との面接によって得られた生年月日を示す。胎内日数は胎内週齢($G=Y/7$)に換算され、 $G<0$ であれば、 G を0とした。面接及び出生届から得られた生年月日はほとんどの場合同じであったが、一致しない例も幾つかあった。このような場合は、面接で得られた生年月日を用いた。出生届の遅延(特に12月出生児の場合)が当時はよく行われており、このため、母親の申告を採用した。

胎内週齢は、理論的には妊娠当日から原爆投下日までの期間であるが、これは、特に妊娠が早産に終わった場合、出生届の生年月日から正確に得られるとは限らない。したがって、これが可能な場合、胎内週齢は、原爆投下日と出産予定日の間の日数を引いて推定した。知能遅滞を有する30例の胎内週齢(週単位)は、週齢が一致しているかどうかを調べるために、本報で用いた週齢と Wood ら⁸の用いた週齢とを検討した(付録1)。ほぼ全例でその誤差は1週間以内であった。しかしながら、ここでも一致しない例が幾つか見られた。すなわち、広島で6例(MF 番号: [redacted])及び長崎で1例(MF 番号: [redacted])である。例えば、MF [redacted]の生年月日は、医学記録では1945年8月18日であった。胎内週齢は29週(Wood ら⁸)又は38週(今回の計算)となった。この場合、我々は ABCC 主要臨床検査記録で得られた胎内週齢を使用した。胎内週齢の判明していない266例(広島254例、

Nagasaki) without gestational ages were calculated with the formula given above.

Dosimetry

Three different assessments of dose will be examined. First, we present the tentative 1965 kerma estimates as revised (T65DR) three years ago to take into account a relocation of the epicenter in Nagasaki¹⁴ and corrected shielding data. Recall that under the T65 system, gamma ray and neutron exposures are assigned to each individual separately based upon the stated distance from the hypocenter and shielding. The fetal absorbed dose estimates in this instance were calculated with the correction factors of Hashizume et al¹⁷ and Kerr.¹⁸ The latter is called the Oak Ridge National Laboratory (ORNL) tissue dose estimate and is based on the correction factors, $D\gamma^* = 0.42D\gamma + 0.077D\nu$ and $D\nu^* = 0.14D\nu$, where $D\gamma$ is the gamma ray kerma dose and $D\nu$ the neutron kerma dose. The former is termed the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) tissue dose estimate and is based on average factors $D\gamma^* = 0.66D\gamma + 0.10D\nu$ for a range of values (0.62-0.70) $D\gamma$ and (0.095-0.11) $D\nu$, which cover differences in shielding, orientation of the survivor, and the like, and $D\nu^* = 0.14D\nu$ for an analogous range of values, (0.12-0.16) $D\nu$. Since correction factors of different origin are applied to the same values of kerma, the ORNL and NIRS tissue gamma ray doses can differ appreciably.

Second, an attempt has been made to appraise the impact of the proposed changes in gamma ray and neutron exposures on assertions based on the T65DR dosimetry. At present, it is not possible to estimate individual exposures under the newly proposed changes in dosimetry except for those individuals who were exposed in the open, because revised building and body shielding factors are not as yet available. It appears clear, nonetheless, that they will be different from those associated with the T65 dosimetry since, as pointed out, it is maintained that the neutron dose in Hiroshima was much lower than previously accepted and the energies involved much "softer." As a first approximation to new individual doses, the 1,599 in utero exposed individuals in this study are distributed into 100m intervals from ground zero based upon the stated distance from the hypocenter of their mothers. To each successive interval the

長崎12例)は、上記の計算式で求めた。

線量測定

三つの異なる線量評価方式を検討する。第一に、長崎の爆央の移動¹⁴及び訂正された遮蔽データを考慮するため、3年前に改訂されたT65カーマ推定線量値(T65DR)を検討する。T65線量推定方式は、被爆者が供述した爆心地からの距離及び遮蔽状況に基づいて、ガンマ線及び中性子線を個人別に計算した。この場合の胎児吸収線量推定値は、橋詰ら¹⁷及びKerr¹⁸の補正因子で計算された。後者は米国Oak Ridge研究所(ORNL)組織線量推定値と称され、補正因子 $D\gamma^* = 0.42D\gamma + 0.077D\nu$ と $D\nu^* = 0.14D\nu$ ただし、 $D\gamma$ はガンマ線のカーマ線量、 $D\nu$ は中性子線のカーマ線量に基づいたものである。前者は、放射線医学総合研究所(放医研)組織線量推定値と呼ばれ、遮蔽、被爆者の向いていた方向等により差異を示す区間の値(0.62~0.70) $D\gamma$ と(0.095~0.11) $D\nu$ に対する平均係数 $D\gamma^* = 0.66D\gamma + 0.10D\nu$ 及び類似した区間の値(0.12~0.16) $D\nu$ に対する平均係数 $D\nu^* = 0.14D\nu$ に基づいている。由来の異なる補正係数を同じカーマ線量値に適用しているので、ORNL組織ガンマ線量と放医研組織ガンマ線量にはかなり差異がある。

次に、T65改訂線量推定に基づくガンマ線及び中性子線被曝線量に対して今回示唆された変更による推定線量の影響を評価した。現在、建造物及び人体の遮蔽係数が改訂されていないので、屋外での被曝以外は、変更が示唆されている新しい線量方式で個人別被曝線量を推定することはできない。しかしながら、既に指摘したとおり、広島の中性子線量が従来の推定よりはるかに低く、また、それに含まれるエネルギーもかなり"軟らかい"と考えられていることから、新しい線量推定値がT65推定線量と異なるのは明白であるようである。新しい個人線量への最初の近似として、本調査対象の胎内被爆者1,599名を、母親の供述による爆心地からの距離に基づいてゼロ地点から100m間隔に分類した。ORNLと米国

new ORNL and Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) estimates of the gamma ray and neutron exposures in air at mid-interval have been assigned, that is, at 50, 150, 250m, etc., from ground zero. These estimates were derived from Figures 3-6 in Kerr¹⁵ in the case of the ORNL assessment, and Figures 8, 9, and 22 in Loewe and Mendelsohn¹⁶ for the LLNL studies. The "free-in-air" doses at a given distance derived from these figures have been attenuated according to the average factors associated with the T65 dosimetry (Tables 3 and 5-10 in Milton and Shohoji¹³). This is, of course, equivalent to assuming that factors for shielding by buildings are invariant under the reappraisals, an unlikely but presently necessary assumption as previously stated. Marcum,²² in an unpublished preliminary assessment, suggests that the biggest change in building shielding factors will be in gamma ray rather than neutron exposure. He calculates that the average gamma ray transmission factors will be 0.55 and 0.50, for Hiroshima and Nagasaki, respectively, rather than the 0.90 and 0.81 suggested by Milton and Shohoji.¹³ 'If he is correct, and the quality factor for neutrons is at least three, the total kerma used here would be appropriate; indeed, if this factor is more than three, the effective exposure would be underestimated. At present, of course, the quality factor can only be surmised for patently it remains unknown. The point of this digression, however, is to note the uncertainties that remain at the biological level, after the recent dose reassessments. These attenuated maternal exposures were further diminished on the basis of the body shielding factors of Hashizume et al¹⁷ and Kerr.¹⁸ Individuals have then been aggregated on the basis of their estimated combined gamma ray and neutron absorbed exposures; the same dose intervals are used in all three instances, that is, for the T65DR, ORNL, and LLNL estimates. Finally, to each dose category we have assigned the mean combined dose, rounded to the nearest rad since the various approximations used here warrant no finer representation. Figure 1 gives the distribution of mentally retarded individuals exposed in utero to the Hiroshima and Nagasaki A-bombs by gestational age at exposure in lunar months and fetal absorbed dose based on T65DR dosimetry and the body shielding factors of Kerr (ORNL).¹⁸

STATISTICAL MODELS

Customarily the effects of ionizing radiation are

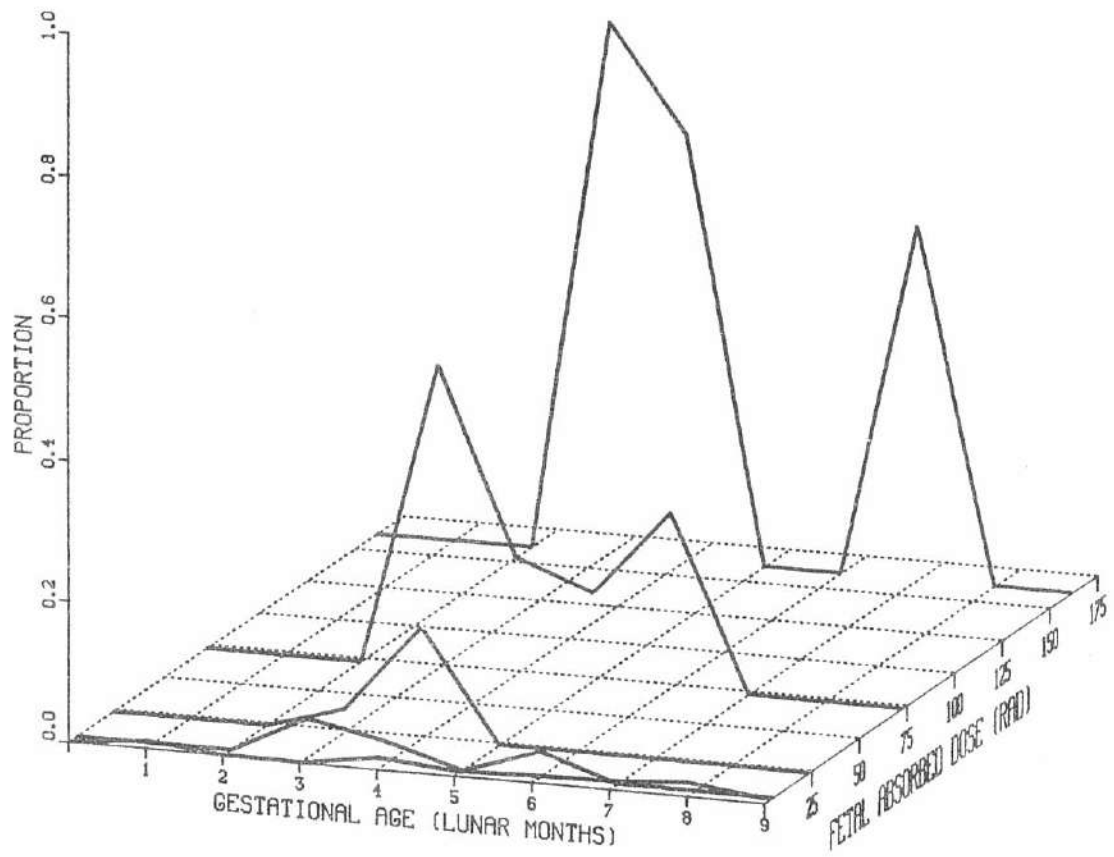
Lawrence Livermore 研究所 (LLNL) によるガンマ線及び中性子線の新しい空気線量推定値を各区分の中間点, すなわち, ゼロ地点から 50m, 150m, 250m 等の地点に対応させた。これらの推定値は, ORNL による評価の場合, Kerr¹⁵ の図 3~6 から, また, LLNL の場合, Loewe と Mendelsohn¹⁶ の図 8, 9 及び 22 から得られた。これらの図から得られた一定距離の空気線量は, T65 推定線量に関連した平均遮蔽係数 (Milton と正法地¹³ の表 3, 5~10) によって減衰させた。これは, もちろん, 建造物による遮蔽係数は再評価においても変化しないと仮定するもので, 前述したように, 不安材料もあるが現時点では必然的な仮説である。未発表の予備的評価の中で Marcum²² は, 建造物の遮蔽係数の変更は, 中性子線量よりもガンマ線量において最も大きくなるであろうと示唆している。Marcum の計算によれば, 平均ガンマ線透過係数は Milton と正法地¹³ の示唆した広島 0.90 及び長崎 0.81 よりむしろそれぞれ 0.55 と 0.50 になる。また Marcum の推定が正しく, 中性子線の線質係数が少なくとも 3 であれば, 本報で用いた合計カーマは適切である。実際, この係数が 3 以上であれば, 効果的被曝は過少評価される。現段階では当然, この線質係数は, 明らかに不明であるので推定せざるを得ない。本論から逸脱したが, これは, 最近の線量再評価の後, 生物学的レベルで残る不確実な点を記述するためである。これらの減衰された母親の被曝線量は, 橋詰ら¹⁷ と Kerr¹⁸ の人体への遮蔽係数に基づいて更に減衰された。また, ガンマ線と中性子線の合計推定吸収線量に基づいて各被曝者を分類した。三つの線量方式, すなわち T65 改訂推定線量, ORNL 推定線量及び LLNL 推定線量のすべてについて同じ線量区分を用いた。最後に, 本報で用いた種々の近似値を詳細に求める必要はないので, 平均合計線量を最も近い rad に丸めたものを各線量区分に当てはめた。図 1 は T65 改訂線量推定及び Kerr (ORNL)¹⁸ の身体遮蔽係数に基づいた胎児吸収線量及び被曝時胎児月齢別広島・長崎胎内被曝者における知能遅滞者分布を示している。

統計学的モデル

従来, 電離放射線の影響はその発生確率が線量の

Figure 1. The distribution of mentally retarded individuals exposed in utero by gestational age at exposure in lunar months and fetal absorbed dose based on the T65DR dosimetry and the body shielding factors of Kerr (ORNL)¹⁸

図1 胎内被爆者における知能遅滞者分布；被爆時胎児月齢別及び胎児吸収線量別、T65改訂線量推定及び Kerr (ORNL)¹⁸ の身体遮蔽係数に基づく



viewed as either "stochastic," if the probability of their occurrence is a direct function of dose, or "nonstochastic," if it is the severity of the effect which is exposure-dependent (almost always in this instance there is a threshold). Among individuals exposed to the Hiroshima and Nagasaki A-bombs, it has been uncertain whether mental retardation seen in some survivors exposed in utero should be viewed as a stochastic or a nonstochastic effect. Patently, the answer to this uncertainty lies in the sequence of biological events which culminate in the mental retardation which is observed, but this sequence remains conjectural. Given these biological uncertainties, and the dosimetric ones previously referred to, the analysis has been restricted to the simplest possible, looking for evidence of a statistically significant trend in the prevalence of mental retardation as defined here with total mean fetal absorbed dose (mean gamma ray + mean neutron). This is tantamount, of course, to assuming the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons to be one, an assumption to which some will object. It is felt, however, that the data are too sparse, and the neutron exposures possibly too low to allow meaningful separate estimates of the gamma ray and neutron effects to be derived from the observations themselves, that is, to yield estimates with reasonably small sampling errors.

Two methods of analysis are used, Cochran's trend test²³ (also Rothman and Boice²⁴), essentially a grouped, weighted linear regression, which, however, uses the marginal variance in the assessment of the significance of the trend, and a weighted linear regression analysis which evaluates error variation at each of the individual dose stages. It should be noted that these two methods of analysis give rise to the same regression coefficient, but evaluate the error of this coefficient differently. Cochran's test seems most appropriate when no significant trend is observed, but since a trend seems clear, the results of the weighted linear regression are presented and the differences in the analytic results are noted where such occur.

With a single exception (the set of data identified as LLNL-NIRS), the exposure categories 100-199 and 200+ have been combined in the analyses. The sample-size weighted mean dose has been assigned to the combined categories. Thus, the residual χ^2 s (see Table 4) routinely have three

直接関数であるとすれば、"確率的である"とみなされ、また、その影響の強さが被曝線量依存(この場合、高低は閾値が存在する)であれば、"非確率的である"とみなされる。広島・長崎原爆被爆者の場合、幾人かの胎内被爆者に見られる知能遅滞を確率的なものとするか非確率的なものとするかは明白でなかった。この不確実性に対する答えは、明らかに、知能遅滞発生に至るまでの一連の生物学的症状の中に見いだされるが、この順序はなお憶測の域をでない。このような生物学的不確定要素があり、また、前述したような線量推定上の問題もあるので、本解析は、可能な限り最も単純なものに限定し、合計平均胎児吸収線量(平均ガンマ線量+平均中性子線量)で定義される知能遅滞発現の有意な傾向を示す所見を統計学的に求めた。もちろん、これは中性子線の生物学的効果比(RBE)は1であると仮定するものであり、異論を唱える者もあるであろう。しかしながら、データが余りにも乏しく、また、中性子被曝線量が低過ぎるので、観察資料自体からガンマ線及び中性子線の意味のある別々の推定値、すなわち標本誤差のかなり小さい推定値は得難いと考える。

二つの解析方法、すなわち Cochran 傾向検定²³(及び Rothman と Boice 法²⁴)と加重線形回帰が用いられるが、これらは本質的に区分けによるものであるが、前者は傾向の有意性評価に周辺分散を用いており一方、後者は個人線量の各段階での誤差を評価する解析法を用いている。これら二つの解析方法からは同じ回帰係数を得るが、異なる回帰係数の誤差が得られることに注意すべきである。Cochran の検定は、有意な傾向を認めない場合に最も適切であると考えるが、この傾向が明白であるときには、加重線形回帰の結果を示し、解析結果に差異が生じたときは逐次記述した。

一つの例外(LLNL-放医研として分類されたデータ)を除いて、100-199 rad 及び200+ rad の両線量群を合計して解析した。対象集団の大きさによる加重平均線量をこの分類群に割り当てた。このように

degrees of freedom, and the exception just mentioned has four degrees of freedom. No adjustment has been made for the few zero cells. The sparsity of the Nagasaki data has led to contrasting the control group with all exposure groups combined; as an estimate of the exposure of the latter group the mean of the sample-weighted means of the separate exposure categories has been used.

RESULTS

The occurrence of mental retardation in children exposed in utero is given by gestational age in weeks for Hiroshima and the two cities combined with fetal absorbed doses, based on the T65DR dosimetry (Table 1), the ORNL assessment (Table 2), and the LLNL evaluation (Table 3). Within each of these three tables, the occurrences are displayed for the two different body attenuation estimates, those of Hashizume et al (NIRS) and Kerr (ORNL). The average exposure assigned to each interval for "both cities" is the mean of the individual city means for this interval weighted by their sample sizes.

As is evident from the distributions in these three tables, an increased risk of mental retardation is observed with an increase in dose for gestational ages 10-17 weeks and also, but to a lesser extent, in the gestational age group of 18 weeks or more. However, no mentally retarded subjects of less than 10 weeks gestational age were seen in the exposed groups, only in the control group. It should be noted that this may be fortuitous, because cases of mental retardation within this gestational age set are seen in the control group, and presumably the same factors which lead to the latter instances are operative on the exposed group as well. Most of the retarded subjects are in Hiroshima and were exposed at 10-17 weeks of intrauterine life; indeed, the relative risk for exposures at these weeks is four times that for exposure at 18 weeks or later.

Table 4 strives to summarize the various analyses. First, observe that for all three systems, there is a highly significant increase in the occurrence of mental retardation with dose in Hiroshima as well as in the pooled city data for all gestational ages, for 10-17 weeks, and for 18 weeks or more. Second, note that the ratio of the slope of occurrence on dose for 10-17 weeks and for 18 weeks or more varies about a fourfold

して残余 χ^2 (表4参照)は通常自由度3であるが、上述の例外は自由度4である。幾つかのゼロをもつ区分に対する補正は行わなかった。長崎のデータが希薄であることから、対照群と合計した各被爆群とを対比させた。後者の被曝線量推定値として、各線量区分のサンプル加重平均による平均値を用いた。

結果

広島及び両市合計による胎内被爆者の知能遅滞発現率を、T65改訂線量推定(表1)、ORNL線量再評価(表2)及びLLNL線量再評価(表3)に基づく胎児吸収線量を用いて、週単位で表した胎内週齢別に示した。これら3表のそれぞれに、異なる二つの身体減衰率、すなわち、橋詰ら(放医研)によるものとKerr (ORNL)によるものを用いてこれらの発現率を示した。"両市"の各線量区分に用いた平均被曝線量は、対象者数で重み付けした線量区分による市別平均値の平均である。

これら3表の分布から明白であるように、知能遅滞リスクの増加は線量の増加に伴い、胎内週齢10~17週群及び18週以上群(リスクは前者より低い)に認められる。しかしながら、胎内週齢10週以下の知能遅滞者は被爆群には認められず、対照群にのみ認められた。これは偶然なことかもしれない。なぜならば、この胎内週齢における知能遅滞例は対照群において見られ、多分にこの症例を誘発する同じ因子が被爆群にも作用すると考えられるためである。知能遅滞者の大部分は広島の対象者であり、胎児期の10~17週に被爆している。実際、この期間における被曝の相対的リスクは18週以上の被曝の場合の4倍である。

表4では種々の解析の総括を試みたものである。第一に、三つの線量方式すべてについて、広島及び両市合計の観察データから、全胎内週齢、10~17週群及び18週以上群に対して両市合計と同様に広島においても、線量の増加とともに知能遅滞の発生率の有意な増加が明らかに認められる。第二に、10~17週群及び18週以上群の発生率の線量に関する勾配の

TABLE 1a MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BY CITY AND FETAL ABSORBED DOSE, BASED ON THE T65 REVISED DOSIMETRY, FOR DIFFERENT GESTATIONAL AGES. FETAL ABSORBED DOSES ARE BASED ON THE BODY SHIELDING FACTORS OF KERR (ORNL).¹⁸

表1a 胎内被爆者の知能遅滞，異なる胎内週齡，都市，及びT65改訂線量推定による胎児吸収線量別。胎児吸収線量は，Kerr (ORNL)¹⁸の身体遮蔽係数に基づく。

Dose category	Absorbed fetal dose (rad)	All gestational ages			0-9 weeks			10-17 weeks			18 weeks or more		
		Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%
Cities combined													
Control	0	1085	9	0.8	210	1	0.5	257	2	0.8	618	6	1.0
1-9	4	292	4	1.4	55	0	0.0	69	3	4.3	168	1	0.6
10-49	23	169	4	2.4	26	0	0.0	50	4	8.0	93	0	0.0
50-99	72	34	6	17.6	2	0	0.0	13	4	30.8	19	2	10.5
100-199	131	15	5	36.8	2	0	0.0	6	5	66.7	7	0	12.5
200+	274	4	2		0	0		3	1		1	1	
Total	-	1599	30	1.9	295	1	0.3	398	19	4.8	906	10	1.1
Hiroshima													
Control	0	832	5	0.6	149	0	0.0	210	0	0.0	473	5	1.1
1-9	4	269	4	1.5	50	0	0.0	65	3	4.6	154	1	0.6
10-49	23	120	4	3.3	15	0	0.0	38	4	10.5	67	0	0.0
50-99	72	22	6	27.3	0	0	0.0	11	4	36.4	11	2	18.2
100-199	137	7	3	37.5	1	0	0.0	3	3	75.0	3	0	0.0
200+	438	1	0		0	0		1	0		0	0	
Total	-	1251	22	1.8	215	0	0.0	328	14	4.3	708	8	1.1
Nagasaki													
Control	0	253	4	1.6	61	1	1.6	47	2	4.3	145	1	0.7
1-9	7	23	0	0.0	5	0	0.0	4	0	0.0	14	0	0.0
10-49	22	49	0	0.0	11	0	0.0	12	0	0.0	26	0	0.0
50-99	71	12	0	0.0	2	0	0.0	2	0	0.0	8	0	0.0
100-199	126	8	2	36.4	1	0	0.0	3	2	60.0	4	0	20.0
200+	219	3	2		0	0		2	1		1	1	
Total	-	348	8	2.3	80	1	1.3	70	5	7.1	198	2	1.0

TABLE 1b MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BY CITY AND FETAL ABSORBED DOSE, BASED ON THE T65 REVISED DOSIMETRY, FOR DIFFERENT GESTATIONAL AGES. FETAL ABSORBED DOSES ARE BASED ON THE BODY SHIELDING FACTORS OF HASHIZUME et al (NIRS).¹⁷

表1b 胎内被爆者の知能遅滞, 異なる胎内週齡, 都市, 及び T65改訂線量推定による胎児吸収線量別.
胎児吸収線量は, 橋詰ら(放医研)¹⁷の身体遮蔽係数に基づく.

Dose category	Absorbed fetal dose (rad)	All gestational ages			0-9 weeks			10-17 weeks			18 weeks or more		
		Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%
Cities combined													
Control	0	1076	9	0.8	207	1	0.5	255	2	0.8	614	6	1.0
1-9	4	234	4	1.7	43	0	0.0	52	3	5.8	139	1	0.7
10-49	23	202	2	1.0	34	0	0.0	56	2	3.6	112	0	0.0
50-99	67	46	4	8.7	7	0	0.0	18	4	22.2	21	0	0.0
100-199	133	29	5	26.8	2	0	0.0	10	3	47.1	17	2	15.0
200+	293	12	6		2	0		7	5		3	1	
Total	-	1599	30	1.9	295	1	0.3	398	19	4.8	906	10	1.1
Hiroshima													
Control	0	827	5	0.6	146	0	0.0	209	0	0.0	472	5	1.1
1-9	5	226	4	1.8	43	0	0.0	51	3	5.9	132	1	0.8
10-49	23	142	2	1.4	20	0	0.0	43	2	4.7	79	0	0.0
50-99	67	35	4	11.4	5	0	0.0	14	4	28.6	16	0	0.0
100-199	134	17	5	33.3	0	0	0.0	8	3	45.5	9	2	22.2
200+	351	4	2		1	0		3	2		0	0	
Total	-	1251	22	1.8	215	0	0.0	328	14	4.3	708	8	1.1
Nagasaki													
Control	0	249	4	1.6	61	1	1.6	46	2	4.3	142	1	0.7
1-9	2	8	0	0.0	0	0	0.0	1	0	0.0	7	0	0.0
10-49	24	60	0	0.0	14	0	0.0	13	0	0.0	33	0	0.0
50-99	69	11	0	0.0	2	0	0.0	4	0	0.0	5	0	0.0
100-199	131	12	0	20.0	2	0	0.0	2	0	50.0	8	0	9.1
200+	264	8	4		1	0		4	3		3	1	
Total	-	348	8	2.3	80	1	1.3	70	5	7.1	198	2	1.0

TABLE 2a MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BY CITY AND FETAL ABSORBED DOSE, BASED ON THE ORNL REVISED DOSIMETRY, FOR DIFFERENT GESTATIONAL AGES. FETAL ABSORBED DOSES ARE BASED ON THE BODY SHIELDING FACTORS OF KERR (ORNL).¹⁸

表 2a 胎内被爆者の知能遅滞, 異なる胎内週齡, 都市, 及び ORNL 改訂線量推定による胎児吸収線量別.
胎児吸収線量は, Kerr (ORNL)¹⁸ の身体遮蔽係数に基づく.

Dose category	Absorbed fetal dose (rad)	All gestational ages			0-9 weeks			10-17 weeks			18 weeks or more		
		Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%
Cities combined													
Control	0	1073	9	0.8	206	1	0.5	255	2	0.8	612	6	1.0
1-9	5	249	3	1.2	55	0	0.0	58	2	3.4	136	1	0.7
10-49	22	230	7	3.0	29	0	0.0	67	6	9.0	134	1	0.7
50-99	72	25	3	12.0	3	0	0.0	8	3	37.5	14	0	0.0
100-199	126	18	8	36.4	1	0	0.0	8	6	60.0	9	2	20.0
200+	401	4	0		1	0		2	0		1	0	
Total	-	1599	30	1.9	295	1	0.3	398	19	4.8	906	10	1.1
Hiroshima													
Control	0	826	5	0.6	146	0	0.0	208	0	0.0	472	5	1.1
1-9	5	222	3	1.4	47	0	0.0	55	2	3.6	120	1	0.8
10-49	23	185	7	3.8	21	0	0.0	56	6	10.7	108	1	0.9
50-99	76	10	3	30.0	0	0	0.0	5	3	60.0	5	0	0.0
100-199	126	7	4	50.0	1	0	0.0	3	3	75.0	3	1	33.3
200+	472	1	0		0	0		1	0		0	0	
Total	-	1251	22	1.8	215	0	0.0	328	14	4.3	708	8	1.1
Nagasaki													
Control	0	247	4	1.6	60	1	1.7	47	2	4.3	140	1	0.7
1-9	4	27	0	0.0	8	0	0.0	3	0	0.0	16	0	0.0
10-49	21	45	0	0.0	8	0	0.0	11	0	0.0	26	0	0.0
50-99	69	15	0	0.0	3	0	0.0	3	0	0.0	9	0	0.0
100-199	125	11	4	28.6	1	0	0.0	5	3	50.0	6	1	14.3
200+	377	3	0		0	0		1	0		1	0	
Total	-	348	8	2.3	80	1	1.3	70	5	7.1	198	2	1.0

TABLE 2b MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BY CITY AND FETAL ABSORBED DOSE, BASED ON THE ORNL REVISED DOSIMETRY, FOR DIFFERENT GESTATIONAL AGES. FETAL ABSORBED DOSES ARE BASED ON THE BODY SHIELDING FACTORS OF HASHIZUME et al (NIRS).¹⁷

表2b 胎内被爆者の知能遅滞, 異なる胎内週齡, 都市, 及び ORNL 改訂線量推定による胎児吸収線量別, 胎児吸収線量は, 梅詰ら(放医研)¹⁷の身体遮蔽係数に基づく。

Dose category	Absorbed fetal dose (rad)	All gestational ages			0-9 weeks			10-17 weeks			18 weeks or more		
		Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%
Cities combined													
Control	0	1073	9	0.8	206	1	0.5	255	2	0.8	612	6	1.0
1-9	6	186	3	1.6	40	0	0.0	39	2	5.1	107	1	0.9
10-49	21	221	2	0.9	27	0	0.0	63	2	3.2	131	0	0.0
50-99	61	79	5	6.3	12	0	0.0	26	4	15.4	41	1	2.4
100-199	157	35	10	27.5	9	0	0.0	12	8	60.0	14	2	13.3
200+	557	5	1		1	0		3	1		1	0	
Total	-	1599	30	1.9	295	1	0.3	398	19	4.8	906	10	1.1
Hiroshima													
Control	0	826	5	0.6	146	0	0.0	208	0	0.0	472	5	1.1
1-9	6	170	3	1.8	35	0	0.0	38	2	5.3	97	1	1.0
10-49	21	173	2	1.2	24	0	0.0	50	2	4.0	99	0	0.0
50-99	59	64	5	7.8	9	0	0.0	23	4	17.4	32	1	3.1
100-199	143	16	6	38.9	1	0	0.0	7	5	66.7	8	1	12.5
200+	506	2	1		0	0		2	1		0	0	
Total	-	1251	22	1.8	215	0	0.0	328	14	4.3	708	8	1.1
Nagasaki													
Control	0	247	4	1.6	60	1	1.7	47	2	4.3	140	1	0.7
1-9	7	16	0	0.0	5	0	0.0	1	0	0.0	10	0	0.0
10-49	22	48	0	0.0	3	0	0.0	13	0	0.0	32	0	0.0
50-99	70	15	0	0.0	3	0	0.0	3	0	0.0	9	0	0.0
100-199	169	19	4	18.2	8	0	0.0	5	3	50.0	6	1	14.3
200+	591	3	0		1	0		1	0		1	0	
Total	-	348	8	2.3	80	1	1.3	70	5	7.1	198	2	1.0

TABLE 3a MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BY CITY AND FETAL ABSORBED DOSE, BASED ON THE LLNL REVISED DOSIMETRY, FOR DIFFERENT GESTATIONAL AGES.

FETAL ABSORBED DOSES ARE BASED ON THE BODY SHIELDING FACTORS OF KERR (ORNL).¹⁸

表 3 a 胎内被爆者の知能遅滞，異なる胎内週齢，都市，及び LLNL 改訂線量推定による胎児吸収線量別，胎児吸収線量は，Kerr (ORNL)¹⁸ の身体遮蔽係数に基づく。

Dose category	Absorbed fetal dose (rad)	All gestational ages			0-9 weeks			10-17 weeks			18 weeks or more		
		Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%
Cities combined													
Control	0	1073	9	0.8	206	1	0.5	255	2	0.8	612	6	1.0
1-9	4	197	3	1.5	43	0	0.0	41	2	4.9	113	1	0.9
10-49	23	262	5	1.9	38	0	0.0	80	5	6.3	144	0	0.0
50-99	75	45	5	11.1	6	0	0.0	12	4	33.3	27	1	3.7
100-199	141	17	7	36.4	1	0	0.0	7	5	60.0	9	2	20.0
200+	403	5	1		1	0		3	1		1	0	
Total	-	1599	30	1.9	295	1	0.3	398	19	4.8	906	10	1.1
Hiroshima													
Control	0	826	5	0.6	146	0	0.0	208	0	0.0	472	5	1.1
1-9	4	170	3	1.8	35	0	0.0	38	2	5.3	97	1	1.0
10-49	23	217	5	2.3	30	0	0.0	69	5	7.2	118	0	0.0
50-99	76	30	5	16.7	3	0	0.0	9	4	44.4	18	1	5.6
100-199	154	6	3	50.0	1	0	0.0	2	2	75.0	3	1	33.3
200+	450	2	1		0	0		2	1		0	0	
Total	-	1251	22	1.8	215	0	0.0	328	14	4.3	708	8	1.1
Nagasaki													
Control	0	247	4	1.6	60	1	1.7	47	2	4.3	140	1	0.7
1-9	4	27	0	0.0	8	0	0.0	3	0	0.0	16	0	0.0
10-49	22	45	0	0.0	8	0	0.0	11	0	0.0	26	0	0.0
50-99	73	15	0	0.0	3	0	0.0	3	0	0.0	9	0	0.0
100-199	134	11	4	28.6	0	0	0.0	5	3	50.0	6	1	14.3
200+	372	3	0		1	0		1	0		1	0	
Total	-	348	8	2.3	80	1	1.3	70	5	7.1	198	2	1.0

TABLE 3b MENTAL RETARDATION IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BY CITY AND FETAL ABSORBED DOSE, BASED ON THE LLNL REVISED DOSIMETRY, FOR DIFFERENT GESTATIONAL AGES. FETAL ABSORBED DOSES ARE BASED ON THE BODY SHIELDING FACTORS OF HASHIZUME et al (NIRS).¹⁷

表3b 胎内被爆者の知能遅滞，異なる胎内週齢，都市，及びLLNL改訂線量推定による胎児吸収線量別。胎児吸収線量は，橋詰ら（放医研）¹⁷の身体遮蔽係数に基づく。

Dose category	Absorbed fetal dose (rad)	All gestational ages			0-9 weeks			10-17 weeks			18 weeks or more		
		Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%	Subjects	Retarded	%
Cities combined													
Control	0	1073	9	0.8	206	1	0.5	255	2	0.8	612	6	1.0
1-9	5	130	0	0.0	29	0	0.0	25	0	0.0	76	0	0.0
10-49	21	277	5	1.8	44	0	0.0	76	4	5.3	157	1	0.6
50-99	71	59	3	5.1	10	0	0.0	22	3	13.6	27	0	0.0
100-199	123	38	5	13.2	4	0	0.0	10	4	40.0	24	1	4.2
200+	308	22	8	36.4	2	0	0.0	10	6	60.0	10	2	20.0
Total	-	1599	30	1.9	295	1	0.3	398	19	4.8	906	10	1.1
Hiroshima													
Control	0	826	5	0.6	146	0	0.0	208	0	0.0	472	5	1.1
1-9	4	114	0	0.0	24	0	0.0	24	0	0.0	66	0	0.0
10-49	20	229	5	2.2	35	0	0.0	64	4	6.3	130	1	0.8
50-99	71	44	3	6.8	6	0	0.0	19	3	15.8	19	0	0.0
100-199	120	30	5	16.7	3	0	0.0	9	4	44.4	18	1	5.6
200+	362	8	4	50.0	1	0	0.0	4	3	75.0	3	1	33.3
Total	-	1251	22	1.8	215	0	0.0	328	14	4.3	708	8	1.1
Nagasaki													
Control	0	247	4	1.6	60	1	1.7	47	2	4.3	140	1	0.7
1-9	6	16	0	0.0	5	0	0.0	1	0	0.0	10	0	0.0
10-49	22	48	0	0.0	9	0	0.0	12	0	0.0	27	0	0.0
50-99	73	15	0	0.0	4	0	0.0	3	0	0.0	8	0	0.0
100-199	134	8	0	0.0	1	0	0.0	1	0	0.0	6	0	0.0
200+	277	14	4	28.6	1	0	0.0	6	3	50.0	7	1	14.0
Total	-	348	8	2.3	80	1	1.3	70	5	7.1	198	2	1.0

TABLE 4 A COMPARISON OF THE RELATIONSHIP OF MENTAL RETARDATION TO FETAL EXPOSURE UNDER THREE DIFFERENT ASSESSMENTS OF THE "FREE-IN-AIR" EXPOSURES AND TWO DIFFERENT SETS OF BODY ATTENUATION FACTORS. SEE TEXT FOR FURTHER EXPLANATION

表4 三つの異なる"空気"被曝推定線量と二つの異なる身体減弱係数における胎児被曝線量と知能遅滞との関係の比較. 詳細に関しては本文参照.

Assessment	Atten. factor	Cities combined					Hiroshima only				
		b	s _b	χ^2_{Reg}	χ^2_{Res}	P _{Res}	b	s _b	χ^2_{Reg}	χ^2_{Res}	P _{Res}
All gestational ages											
T65	ORNL	0.212	0.030	49.94**	5.97	0.113	0.243	0.051	22.70**	3.47	0.325
	NIRS	0.135	0.020	45.56**	7.21	0.065	0.173	0.025	47.89**	5.81	0.121
ORNL	ORNL	0.187	0.020	87.42**	4.48	0.214	0.275	0.048	32.82**	19.95**	0.000
	NIRS	0.121	0.016	57.19**	7.63	0.055	0.179	0.034	27.72**	33.36**	0.000
LLNL	ORNL	0.160	0.023	48.39**	8.38*	0.039	0.198	0.031	40.80**	10.18*	0.017
	NIRS	0.107	0.010	114.49**	8.19	0.085	0.130	0.010	169.00**	6.14	0.105
10-17 weeks											
T65	ORNL	0.403	0.024	281.96**	1.25	0.741	0.448	0.033	184.30**	2.79	0.425
	NIRS	0.258	0.031	69.27**	4.84	0.184	0.276	0.047	34.48**	6.19	0.104
ORNL	ORNL	0.355	0.033	115.73**	0.85	0.837	0.503	0.079	40.54**	2.06	0.560
	NIRS	0.278	0.024	134.17**	3.75	0.290	0.345	0.034	102.96**	1.72	0.632
LLNL	ORNL	0.307	0.035	76.94**	2.40	0.494	0.369	0.065	32.23**	4.79	0.188
	NIRS	0.207	0.023	81.00**	1.61	0.807	0.235	0.032	53.93**	3.01	0.556
18 weeks or more											
T65	ORNL	0.077	0.032	5.79*	4.19	0.242	0.065	0.072	0.82	6.01	0.111
	NIRS	0.062	0.024	6.67*	5.61	0.132	0.084	0.039	4.64*	5.99	0.112
ORNL	ORNL	0.076	0.033	5.30*	4.49	0.213	0.100	0.059	2.87	4.50	0.212
	NIRS	0.050	0.016	9.77**	3.84	0.279	0.048	0.019	6.38*	2.59	0.459
LLNL	ORNL	0.070	0.026	7.25**	6.32	0.097	0.087	0.041	4.50*	6.49	0.090
	NIRS	0.046	0.014	10.79**	5.40	0.249	0.058	0.020	8.41**	5.03	0.284

χ^2_{Reg} has one degree of freedom; χ^2_{Res} has three degrees of freedom except cases labeled LLNL-NIRS where there are four. P_{Res} is the probability (two-tailed) of exceeding the χ^2_{Res} by chance under the null hypothesis. b is the increase in the frequency of mental retardation with dose expressed in gray (100 rad) and s_b is its standard error. *Significant at the 5% level. **Significant at the 1% level.

χ^2_{Reg} は自由度 1, χ^2_{Res} は自由度 3, ただし, LLNL-NIRS として示されたものは自由度 4. P_{Res} は, 帰無仮説のもとで χ^2_{Res} を越える確率 (両側). b は gray (100 rad) で表された線量の増加に伴う知能遅滞頻度の増加であり, s_b はその標準誤差. * 5%水準で有意. ** 1%水準で有意.

increase. Third, in the "both cities" data, without exception, the variation in occurrence with dose when exposure occurred in the 10th through the 17th week is largely accounted for by a linear model. Somewhat differently put, the residual X^2 is never significantly large and thus there is little or no suggestion of a nonlinear element (or possibly a threshold) in the dose-response function. The number of observations is, of course, small and thus the ability to discriminate between linear and nonlinear models is limited. However, at face value, a linear fit is more persuasive here than in the data for the 18th week or later. Perusal of these latter observations discloses a paucity of cases at fetal absorbed doses of less than 50 rad. The Hiroshima data alone show similar, but less consistent effects. Finally, it is noted that within a given dosimetry, but for all three systems, the choice of the organ dose factor used is relatively unimportant. Although the regression coefficients associated with the two different factors vary, as would be expected, in no instance would one be led to a different conclusion about the significance of the dose-response relationship through the use of one rather than the other factor.

Three observations conceivably could compromise these assertions. First, some of these individuals have health problems, presumably nonradiation related, which could account for their mental retardation; second, the 25 cases of mental retardation among the in utero exposed (not-in-city excluded) described here do not constitute all of the mentally retarded among the in utero exposed; and third, there is the difference which appears to obtain between Hiroshima and Nagasaki in the frequency of radiation-related mental retardation. Insofar as the first of these matters are concerned, three of these children are known to have, or have had Down's syndrome (MF [redacted] and [redacted]) and a fourth, Japanese encephalitis in infancy (MF [redacted]). It is conceivable that in these instances the mental retardation was merely a part of the former syndrome or secondary to the infection, but in either event not radiation related. Exclusion of these children does not, however, alter the findings appreciably; thus, for example, for the T65DR dosimetry and the ORNL body factor (Table 1a) we find:

比率は約4倍の増加の差がある。第三に、“両市”のデータにおいては、問題なく、10週から17週の間被爆した場合、線量に伴う発生率の差は線形モデルでおおむね説明できる。言い換えれば、残余 X^2 は有意に大きくなることはないので、線量反応関数において非線形因子(又は閾値)が示唆される可能性はほとんどあるいは全くない。もちろん、観察数は少なく、線形モデルと非線形モデルを判別することには限度がある。しかし、顔面通りに受け取れば、線形適合が、ここでは18週以上のデータに対してよりも説得力を示す。これらの観察を検討すると、胎児吸収線量が50 rad以下の対象者が少ないことが分かる。広島のみが類似してはいるが一貫性の乏しい効果を示している。最後に、ある一定の線量推定方式(上記の3方式)において、使用された臓器線量係数の選択は相対的に重要ではない。予想されるとおり、二つの異なる係数に関連した回帰係数は異なるが、いずれの場合も、一つの係数を用いてもう一つを用いなかったことによって、線量反応関係の有意性に異なる結論を導くことはないと考えられる。

次の三つの観察は恐らくこれらの主張を危うくする。第一に、対象者の中には放射線に関係しない健康上の問題を有する者がおり、これが知能遅滞の原因となっている可能性がある。第二に、ここに述べた胎内被爆者(市内不在者は含まず)中の知能遅滞者25例が胎内被爆者における知能遅滞者のすべてではない。第三に、広島・長崎で、放射線関連知能遅滞の発生頻度に差異が見られる。これらのうち最初の場合について言えば、3例(MF [redacted])がDown症候群に過去又は現在において罹患しており、また1例(MF [redacted])が幼児期に日本脳炎に罹患したことが確認されている。これらの例では、知能遅滞は単に前者の症候群の一部であるか感染症による続発にすぎず、いずれも放射線との関連はないと考えられる。しかし、これらの症例を除外しても所見を大きく変えることにはならない。したがって、例えば、T65改訂推定線量とORNL身体係数(表1a)から、次の表が得られる。

	b	s _b	χ^2_{Reg}	χ^2_{Res}	P _{Res}
Cities combined 両市合計			10-17 weeks 週		
Included 除外せず	0.403	0.024	291.46**	1.25	0.74
Excluded 除外	0.395	0.046	72.23**	3.62	0.31
			18+ weeks 週		
Included 除外せず	0.077	0.032	5.78*	4.19	0.24
Excluded 除外	0.079	0.032	5.95*	6.43	0.09
Hiroshima 広島			10-17 weeks 週		
Included 除外せず	0.448	0.033	180.44**	2.79	0.43
Excluded 除外	0.433	0.053	66.50**	3.82	0.28
			18+ weeks 週		
Included 除外せず	0.065	0.072	0.82	6.01	0.11
Excluded 除外	0.069	0.073	0.89	7.54	0.06

*Significant at 5% level

5%水準で有意

**Significant at 1% level

1%水準で有意

where b is the slope of the frequency on dose in gray; s_b is its standard error, and the χ^2_{Reg} and χ^2_{Res} are the significance of the slope and a test of linearity (P_{Res} is the probability associated with the latter).

ただし、b は gray で表した線量に対する頻度の勾配、s_b は標準誤差、 χ^2_{Reg} と χ^2_{Res} は勾配の有意性及び線形性の検定を示す (P_{Res} は後者に関連する確率)。

With respect to the second, it should be noted that the study of Wood et al.⁸ excluded those children whose mothers were within 2,000-2,999m from the hypocenter ATB. The rationale for this was severalfold.^{21,25} First, available evidence then and subsequently suggests that exposures in this interval were small and thus these cases would contribute little to an assessment of the effects of moderate to high exposures. It should be borne in mind that 20 years ago the burden of proof rested on the unequivocal establishment of an effect at moderate to high doses; interest had not yet focused on the risks associated with low levels of exposure. Second, the exclusion of this interval was intended to create a distinct distance (presumably dose) discontinuity between the so-called proximally and distally exposed. Nevertheless, some 601 children (428 in Hiroshima and 173 in Nagasaki) are known to have been exposed in utero at 2,000-2,999m.²¹ Of these, approximately 190 (145 in Hiroshima; 45 in Nagasaki) were under 18 weeks of gestation ATB. It is difficult, however, to determine the exact number of exposed and their gestational ages, for these children have not been scrutinized nor followed with the same care as the other

第二の点に関して、Woodら⁸の調査では、胎内被爆者の母親が原爆時に2,000~2,900mの地点にいた場合、この胎内被爆者は除外されている点に注意すべきである。この処理に対する理由は幾つかあるが、^{21,25} 第一に、この調査が行われた時点及びそれ以降に入手可能なデータの示唆するところによると、この区間における被曝線量は小さく、したがってこれらの症例が中線量から高線量被曝による影響の評価に寄与することはほとんどない。20年前には、中線量から高線量において明確に影響を立証することが必要であり、低レベル被曝に関連したリスクには注意が向けられていなかった点を銘記すべきである。第二に、この区間を除外したのは、いわゆる近距離被爆者と遠距離被爆者との間を明確な距離(及び恐らく線量)で中断するためであった。それでも、約601名(広島428名、長崎173名)が2,000~2,999mの距離で胎内被爆したことが知られている。²¹ これらのうち、約190名(広島145名、長崎45名)の原爆時胎内週齢は18週以下であった。しかし、これらの被爆者はその他の比較群(遠距離被爆者群及び市内不在者群)のように注意深く調べたり、追跡され

comparison groups (the distally exposed and not-in-city). Presumably the absorbed fetal dose of most, if not all of these, individuals would place them in the less than 1 rad group and hence in the control. The inclusion of the mentally retarded children among these 601 could, of course, diminish the sampling error associated with the observed control value. But since they have not been systematically studied, we cannot specify exactly how many are mentally retarded. However, in 1966, Kawamoto reported that of the 173 children exposed in utero between 2,000-2,999 m in Nagasaki, 5 were microcephalic of which 3 were mentally retarded. Hirai (Tabuchi et al²⁶) examined the head sizes of some 288 of the 428 individuals exposed in utero in Hiroshima in the interval 2,000-2,999 m. Tabuchi et al²⁶ found nine of these children to have head circumferences (in 1965) two or more standard deviations below the mean for their sex (none were below three standard deviations). Three of these children were ostensibly exposed in the interval 10 through 17 weeks and six in the weeks thereafter (Table 2²⁶). Unfortunately, they do not state how many were mentally retarded; however, Wood et al⁸ found only 8 of 71 in utero exposed selected for detailed study because of small head size to be mentally retarded. We also know that among the mentally retarded reported by Wood et al⁸ approximately 50% had head sizes less than the mean by two standard deviations. We may infer, then, that five cases or so of mental retardation are to be found among the children seen by Hirai in the 2,000-2,999 m zone. Somewhat differently put, there is no compelling evidence to suggest that the frequency of mental retardation in this group of children, that is, those exposed in the distances 2,000-2,999 m, is different from that found in the present control group.

Finally, there is the issue of intercity differences. Comparisons of the control groups in Nagasaki with those in Hiroshima fail to reveal statistically significant differences, although at face value, the frequency of mental retardation is severalfold higher in Nagasaki than in Hiroshima. Similarly, a simple comparison of the frequency of mental retardation in the control with that in the exposed in Nagasaki for all six dosimetry-absorbed dose factors fails to disclose a single significant difference. If, now the absolute risk of mental retardation per rad of absorbed dose seen in

なかったので、その正確な人数と胎内週齢を確定することは困難である。恐らく、これら被爆者のすべてではないにしても大部分の胎児吸収線量は 1 rad 以下であり、したがって彼らは対照群に含められるであろうと考えられる。この 601 例に知能遅滞者が含まれていたなら、当然、対照群の観察値に付随する標本誤差は減少する。しかし、この被爆者については系統的研究が行われなかったので、何名が知能遅滞者であるのかを正確に示すことはできない。しかしながら、1966年に河本は、長崎で 2,000~2,999 m の間で胎内被爆した 173 名のうち、5 名が小頭症を有しており、このうち 3 名は知能遅滞者であると報告した。また、平位(田淵ら²⁶)が、広島で 2,000~2,999 m の間で胎内被爆した 428 名のうち約 288 名の頭囲を調査した。1965年に田淵ら²⁶は、これらの被爆者のうち 9 名の頭囲がそれぞれの性別における平均より標準偏差 2 以上下回っていることを発見した(標準偏差 3 を下回るものはなかった)。このうち 3 名は明らかに 10~17 週の間被爆しており、6 名はそれ以降の週に被爆している(表 2²⁶)。残念ながら、そのうち何名が知能遅滞者であったかを報告していない。しかし、Wood ら⁸は、小頭症について詳細に調査するため選択された胎内被爆者 71 名のうち 8 名にのみ知能遅滞を認めた。また、Wood ら⁸によって報告された知能遅滞者のうち約 50% の頭囲が平均値より標準偏差 2 小さかった。したがって、平位が 2,000~2,999 m の距離区間で観察した胎内被爆者のうちで、5 例前後の知能遅滞者が認められると推定できる。やや表現を変えれば、この胎内被爆者群、すなわち、2,000~2,999 m における胎内被爆者群の知能遅滞発現頻度は、本報における対照群に見られる同様の頻度とは異なることを示唆する強力な証拠はない。

最後に、両市間の差の問題がある。長崎の対照群と広島との対照群との比較では統計学的に有意差は認められないが、しかし、実際には、知能遅滞の頻度は広島より長崎の方が数倍高い。同様に、六つの線量推定(吸収線量係数)について、長崎における対照者と被爆者の知能遅滞の頻度を単純に比較しても何らの有意差も認められない。ここで、広島での吸収線量 1 rad 当たりの知能遅滞の絶対的リスクを用いて

Hiroshima is used to predict the expected number of cases of mental retardation among the in utero exposed in Nagasaki (all gestational ages), four to nine cases would be expected given the average exposure of these survivors (recall this average varies with the free-in-air dose and body shielding factors used). Most of these numbers are higher than the number observed (four), but not significantly so. This has been previously noted and has been ascribed to the difference presumed to obtain between the cities in neutron exposure.^{9,10} But the newer estimates of dose make this explanation unpersuasive. However, a significant difference between the cities does exist in the proportion of survivors exposed in the most critical gestational period, that is, 10-17 weeks. Only 23 individuals of the 348 who constitute the in utero cohort in Nagasaki were exposed at these weeks in development, and 14 of these persons received an absorbed dose of less than 50rad.

DISCUSSION

Exposure of an embryo or fetus to relatively high doses of radiation can cause death, malformation, growth retardation, and functional impairment. Fetal tissues, in general, especially during the period of organogenesis, have been reported to be extremely sensitive to ionizing radiation. Wood et al^{7,8} have indicated that mental retardation is most closely related to maternal exposure within 1,500m of the hypocenter, and to gestational ages of less than 15 weeks. Blot and Miller¹⁰ have noted that in Hiroshima the risk of mental retardation is significantly increased among children whose mothers were exposed to doses of more than 50rad, as compared with a minimum dose of 200rad in Nagasaki (tissue kerma, not absorbed fetal, doses). They also reported, as noted by Wood et al,⁸ that the gestational ages of exposed children with mental retardation spanned 6-27 weeks, with the concentration especially heavy in the first half of this period. However, according to the present gestational ages, no case of mental retardation was seen in any child exposed in utero at a gestational age of less than 10 weeks as previously stated.

Most organogenesis in the human is over by 9 or 10 weeks of gestation, but development of the telencephalon (e.g., the cerebral hemispheres), proceeds rapidly during the 10-17 week period of gestation. Indeed, Dobbing and Sands¹⁹

長崎の胎内被爆者(全胎内週齡)における知能遅滞者の期待数を予測すると、これらの胎内被爆者の平均被曝線量(ただし、空気線量及び利用される人体遮蔽係数も変化する)が与えられれば、4から9例の知能遅滞が期待される。これらの数の多くは観察数(4)より大きいが、有意性はない。これに関しては過去に報告がなされており、両市の中性子線被曝線量の差によるものとされていた。^{9,10}しかし、新しい線量推定はこの説明を説得力に欠けるものにすると考えられる。しかしながら、最も重要な胎内期間である10~17週に被爆した者に比例して両市間に有意差が存在する。長崎の胎内被爆群を構成する348名中23名のみが発育段階中のこの期間に被爆しており、このうち14名が50 rad以下の吸収線量を受けている。

考 察

胎児が比較的高い放射線量に被曝すると、死亡、奇形、成長遅滞及び機能障害が発生する。総体的に、胎児の組織、特に臓器発生期のは電離放射線に対する感受性が非常に高いことが報告されている。Woodら^{7,8}は、知能遅滞が、爆心地から1,500m以内における母親の被曝及び胎内週齡15週以内での被曝と非常に深い関連性があると示唆している。BlotとMiller¹⁰は、広島における知能遅滞のリスクは、長崎の最低線量200radと比較して、50rad以上の線量に被曝した母親の子供に有意な増加が見られると報告した(これらの線量は胎児吸収線量ではなく、組織カーマ線量である)。Woodら⁸が指摘したように、彼らはまた、知能遅滞を有する胎内被爆者の胎内週齡は6~27週にわたり、特にこの期間の前半に集中していると報告した。しかし、今回の胎内週齡によれば、前述したように、10週以下の胎内週齡時の胎内被爆者に知能遅滞者は認められなかった。

ヒトの臓器発生は妊娠9ないし10週で終了するが、終脳(例えば、大脳半球)の成長は妊娠10~17週の期間に急速に進む。実際、DobbingとSands¹⁹は、

suggest that the adult neuronal cell number in man may largely be achieved by 18 weeks of gestation. This is not to imply that some cells do not divide later nor that many do not survive. They contend that the later-dividing neuroblasts do not seem to influence the two-phased nature of neuroblast multiplication they have described. The implications of their findings are far-reaching. Thus, if mental retardation entails the loss of some x or more of n functional neuronal cells of the adult, irradiation after the achievement of the adult number of cells must induce not less than x events (presumably cell deaths) if mental retardation is to occur. Whereas, if, say, one cell doubling occurred every 48 hours or so during the log phase of neuronal multiplication, the loss of one cell at the end of the 10th week of gestation would be tantamount to the loss of approximately 2^{24} cells at the beginning of the 18th week, or more precisely, some 50 days later. Patently, fewer cells are at risk at 10 weeks than at 18, but the consequence of the loss of a single cell doubles with each intervening cell division. It is interesting to note in this connection that four of the in utero exposed have come to autopsy; of these four, two (MF [redacted] and [redacted]) had been found to be mentally retarded and two (MF [redacted] and [redacted]) not. Brain weights in the former two instances were conspicuously low, namely, 840g (at age 16) and 1,000g (at age 20); whereas in the latter two, brain weights were 1,440g (at age 9) and 1,450g (at age 29). Notwithstanding these observations, is a linear dose-response relationship such as the data from 10-17 weeks suggest biologically plausible? An implicit premise in this relationship is that cells lost because of the loss of neuroblasts are not replaced by augmented division of the survivors. Experimental evidence shows the latter premise to be incorrect insofar as retinal neuroblasts are concerned, but need this be true for cerebral neuroblasts? An awesome implication of the linear model is a doubling dose for mental retardation of about 2 rad (fetal absorbed dose). But if replacement does occur, there exists the possibility of a true dose threshold for cerebral damage.

These findings also impinge on the somewhat controversial role of maternal malnutrition on subsequent mental performance of the fetus, and the possible interaction of such malnutrition with radiation damage. If mental retardation can stem either from a significant diminution in

ヒト成人の神経細胞数は妊娠18週までにおおむね規定数に達すると示唆している。このことは、この時期以降に分裂する細胞はなく、そのうちの多くは生き残らないということの意味するものではない。彼らは、後期分裂性神経芽細胞が、彼らが述べた二段階性の神経芽細胞増殖に影響することはないであろうと結論している。彼らの所見の意味は大きい。知能遅滞が成人の n 機能神経細胞のうち x 細胞以上の欠失を必要とすれば、知能遅滞が発生する場合、成人神経細胞数に達した後における放射線被曝は少なくとも x 事象(恐らく細胞死)を誘発する必要がある。ところが、例えば、神経増殖の対数期に細胞1個の倍加が約48時間ごとに起こるとすれば、妊娠10週目の終わりにおける1個の細胞の欠失によって、18週の開始、更に正確に言えば50日後において約 2^{24} 個の細胞が欠失することになる。18週目より10週目にリスクに曝される細胞の数は明らかに少ないが、単一細胞の欠失の影響は、その後の各細胞分裂ごとに倍加する。この関連で、胎内被爆者4名が剖検を受けていることは興味深い。この4名のうち、2名(MF [redacted] 及び [redacted]) は知能遅滞者であり、残りの2名(MF [redacted] 及び [redacted]) は知能遅滞者でないことが判明している。前者2例の脳の重さは極めて軽く、840g(16歳)と1,000g(20歳)であった。これに対し、後者2例の脳の重さは1,440g(9歳)と1,450g(29歳)であった。このような観察結果にもかかわらず、10~17週のデータ等に見られる線形性線量反応関係は生物学的に妥当であるだろうか。この関係における前提は、神経芽細胞の欠失のため失われた細胞は残存細胞の分裂の増加によって補完されないということである。実験結果は、この前提は網膜神経芽細胞に関する限り正しくないことを示しているが、大脳神経芽細胞の場合も同様であろうか。この線形モデルの意味する恐るべき点は、知能遅滞の倍加線量が約2 rad(胎児吸収線量)であるということである。しかし、補完が行われるとすれば、大脳障害に真の線量閾値が存在する可能性がある。

これらの所見は、多少議論の対象となっている母親の栄養失調が胎児のその後の精神活動に与える影響、並びに、このような栄養失調と放射線障害との相互作用にも影響を及ぼす。知能遅滞が前脳の神経細胞

the total number of neurons of the forebrain or a failure to develop the appropriately complex synaptic network, malnutrition or radiation, for that matter, could conceivably influence either neuronal multiplication or the establishment of the requisite synaptic network. An extensive experimental literature, largely on rodents, describes the effects of prenatal malnutrition on the number of cells in the placenta, of brain cells at birth and weaning as well as the brain response to postnatal malnutrition. Cell numbers are reduced and an increased response to postnatal malnutrition is seen. But the relevance of these observations to the human experience has been questioned. There are clear species differences in brain development.¹⁹ Unfortunately, the information on man is limited although there are data which show that maternal malnutrition affects placental growth by decreasing DNA content or cell number.

It is also known that marasmic infants, underweight at birth who die of malnutrition during the first year of life, have brains which are much smaller in wet and dry weight than normal (60%) and total RNA, total cholesterol, total phospholipid, and total DNA content proportionally reduced²⁷; DNA synthesis is slowed, cell division curtailed, and a reduced number of brain cells are seen.²⁷ Marasmic infants of normal birth weight tend not to show these effects. The Dutch famine study, too failed to show an effect of famine, in a previously well-nourished population, on mental retardation although social class distinctions were still clearly visible.^{28,29} These various observations have prompted Winick³⁰ to assert cautiously that "both animals and humans suggest that early malnutrition before or shortly after birth will curtail the rate of cell division, resulting in a brain with fewer cells. In addition, myelination, arborization of dendrites and secretion of certain neural hormones are reduced. The behavioral changes produced by early malnutrition are more difficult to assess. Pure malnutrition with adequate stimulation produces few, if any, long-term effects."

If the mental retardation we see here stems largely from effects on neuronal cell number, it seems unlikely that maternal malnutrition would restrict fetal growth as markedly in the early second trimester as at a later, less protected state of gestation. Moreover, if, as Dobbing and

総数の有意な減少又は複雑なシナプス網の形成不全のいずれかによって発生するならば、栄養失調あるいは放射線が、恐らく、神経細胞の増殖及び必要なシナプス網の設立のいずれにも影響すると考えられる。広範な実験に関する文献(主にげっ歯類動物に関するもの)では、胎児期の栄養失調が出生時及び離乳時における胎盤細胞数及び脳細胞数に与える影響、並びに、出生後の栄養失調に対する脳の反応について述べられている。細胞数は減少し、出生後の栄養失調に対する反応は増加している。しかし、これらの観察がヒトの場合にも当てはまるかどうかは疑問とされている。脳の成長は種族によって明らかに差がある。¹⁹ 残念ながら、ヒトに関する資料は限られている。しかし、母親の栄養失調がDNA構成物質あるいは細胞数の減少により胎盤の成長に影響を及ぼすことを示すデータがある。

また、出生時に標準体重以下で生後1年以内に栄養失調で死亡した消耗症の乳児は、湿潤状態及び乾燥状態の脳の重さが正常より軽く(60%)、また、総RNA量、総コレステロール量、総リン脂質量及び総DNA量が相応して減少している。²⁷ DNA合成は遅くなり、細胞分裂は減少し、脳細胞数の減少も認められる。²⁷ 出生時の体重が正常であった消耗症の乳児はこれらの影響を示さない傾向がある。オランダの飢饉に関する研究で、以前栄養状態の良かったこの国民において、社会階級における差異は依然明らかに認められたけれども、飢饉による知能遅滞には何ら影響は認められなかった。^{28,29} これら種々の観察に基づいて、Winick³⁰は慎重に次のように推測している。“動物においてもヒトにおいても出生前又は直後の早期栄養失調が細胞分裂率を低下させ、脳細胞の減少を誘発する。更に、髄鞘形成、樹状突起の分枝及び特定の神経ホルモンの分泌が減少する。早期栄養失調による行動の変化は更に評価が困難である。適当な刺激を伴う純粋な栄養失調は、たとえあるにしても、ほとんど長期的影響まで作用しない。”

ここで見られる知能遅滞が大部分神経細胞数による影響に由来するものであれば、母親の栄養失調が、第二3か月期初期と同じように保護状態の弱い妊娠後期に著しく胎児の成長を抑制するとは考えられない。更に、DobbingとSands¹⁹が観察したように、

Sands¹⁹ observe, malnutrition interferes largely with the growth and establishment of synaptic connections (and they contend this seems likely), the effects of malnutrition will be largely postnatal since this phase of brain growth is predominantly postnatal. Special ration provisions were made in Japan both in the war and postwar years for pregnant and recently parturient women. The fact of pregnancy could be registered at or subsequent to the 20th week of gestation and upon registration supplementary rations were made available. We cannot attest, of course, that every pregnant woman availed herself of this opportunity, but evidence based upon the registration of pregnancies in these cities in the years 1948-54 suggests that almost all did.³¹ Whether the supplementary rations were adequate to forestall fetal damage may be debatable, for the supplement was based upon prevailing concepts of health needs. But there is certainly no report of an increase in underweight, marasmic infants.³² Given that supplementary rations were not available until the 20th week or later, however, it might seem that the difference in occurrence of mental retardation before and after the 18th week bore some relationship to malnutrition. Mole³³ who has examined this issue at some length, concludes "The severe food deficiencies in Japan in 1945, before the bomb explosions and in the following months, suggest a cause for the apparently high frequency of severe mental retardation in the unexposed control population and may also have contributed to the radiation dose-dependent increase in those irradiated in utero." Admittedly these were exceptional times and exceptional circumstances and we support this conclusion generally but question, first, whether the food deficiencies were, in fact, so severe as his remarks might lead some to believe, and second, whether a nutritional dependence, if indeed one exists, affects the dose dependence other than additively. Given the present uncertainties, the prudent course in the estimation of the risk of mental retardation seems to be one which assumes the slope of the dose-response relationship is not materially altered by malnutrition.

The findings here described suggest several further lines of inquiry. First, it is clearly important to determine whether less profound impingements on forebrain development can be shown to occur within these same critical periods. Data on school performance and intelligence

栄養失調がシナプス接合の成長及び確立に大きく抑制するとすれば(あり得ることであると彼らは考えている), この段階における脳の成長は主に出生後に起こるので, 栄養失調の影響は大部分出生後に認められる。戦中及び戦後の日本では, 妊婦及び出産間近の妊婦に対して食糧の特別配給が行われた。妊娠の事実は妊娠後20週目, 又はそれ以降に届出をし, それにより配給の追加が行われた。もちろん, すべての妊婦がこの機会を利用したことを立証することはできないが, 1948~54年における両市の妊娠届出によると, ほとんど全員が利用していた。³¹ 特別配給が胎児の障害を防止するのに十分だったかどうかは議論の余地がある。というのは, この配給は, 当時の保健概念に基づいて行われたからである。しかし, 確かに体重不足で消耗症の乳児が増加したとの報告はない。³² しかしながら, 食糧の特配が20週日以降まで入手できないことを考えれば, 18週以前と以後における知能遅滞発生率の差は, 栄養失調と何らかの関係をもっていたと思われる。この問題に関してかなり詳細に調査した Mole³³ は, "1945年の日本において原爆投下以前及び以後数か月に見られた厳しい食糧難は, 非被爆対照群に高頻度で発生した知能遅滞の原因であり, また, 胎内被爆者における知能遅滞の放射線量に伴う増加にも寄与したと思われる" と結論している。確かに, 当時は例外的な時代及び状況下であり, 著者らもこの結論をおおむね支持するものの, 第一に, 食糧難が実際に Mole の指摘のように厳しいものであったのか, 第二に, 栄養依存性が, たとえ実際に存在するとしても, 相加的以外に線量依存性影響をもつかどうか疑問である。これらの不確定要素を考慮すると, 知能遅滞リスクの推定の最良の方法は, 線量反応関係の勾配が栄養失調によって実質的に変化することはないと仮定することだと思われる。

ここに述べた所見は更に幾つかの問題を示唆する。第一に, 前脳の成長に対してそれほど強くない影響が, これらと同じリスクの高い期間に発生するかどうかを確かめることは明らかに重要なことである。対象者のすべてではないがほとんどの者に関して,

testing are available on most, albeit not all of the cohort, and can serve as the basis for such an investigation. Second, the studies of Dobbing and Sands¹⁹ show that other central nervous system components such as the cerebellum have different critical periods. Development of the cerebellum, for example, is confined to the last 18 or so weeks of gestation (that is, after the 20th week), but continues actively through the first 12-15 months postpartum. This suggests, then, that radiation-related impairment of cerebellar development need not be confined to those exposed in utero, but might also be expected to appear among infants exposed in the first year approximately of life.

学業成績及び知能テストに関するデータが得られており、そのような調査に使用する基盤となる。第二に、Dobbing と Sands¹⁹ の研究は、小脳などその他の中枢神経系が異なる危険時期をもつことを示している。例えば、小脳の成長は妊娠の最後18週間ごろ(すなわち20週目以降)に限定されているが、分娩後最初の12~15か月を通して活発に成長を続ける。したがってこのことは、脳の成長に対する放射線関連障害は胎内被爆者にのみ限定するべきではなく、生後約1年以内に被爆した乳児にも現れる恐れがあることを示唆している。

REFERENCES

参考文献

1. HICKS SP, D'AMOTO CJ, LOWE MJ: The development of the mammalian nervous system. *J Comp Neurol* 113:435-69, 1959
2. RUGH R: The impact of ionizing radiation on the embryo and fetus. *AJR* 89:182-90, 1963
3. GOLDSTEIN L, MURPHY DP: Etiology of the ill-health in children born after maternal pelvic irradiation. Part 2. Defective children born after post-conception pelvic irradiation. *AJR* 22:322-31, 1929
4. MURPHY DP: Maternal pelvic irradiation. In *Congenital Malformations*, ed by Murphy DP. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1947
5. PLUMMER GW: Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics* 10:687-92, 1952 (ABCC TR 29-59)
6. 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)
7. WOOD JW, JOHNSON KG, OMORI Y: In utero exposure to the Hiroshima atomic bomb: An evaluation of head size and mental retardation - 20 years later. *Pediatrics* 39:385-92, 1967 (ABCC TR 9-65)
8. 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)
9. MILLER RW, BLOT WJ: Small head size after in utero exposure to atomic radiation. *Lancet* 2:784-7, 1972 (ABCC TR 35-72)
10. 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)
11. BLOT WJ: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. C. Growth and development following prenatal and children exposure to atomic radiation. *J Radiat Res (Tokyo)* 16(Suppl):82-8, 1975
12. MILLER RW, MULVIHILL JJ: Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 14:355-8, 1976
13. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68

14. KERR GD, SOLOMON DK: The epicenter of Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended values. ORNL-TM-5139, Oak Ridge National Laboratory, 1976
15. KERR GD: Review of the dosimetry for the atomic bomb survivors. Proceedings of the Fourth Symposium on Neutron Dosimetry, Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung, Munich-Neuherberg, 1-5 June 1981, Vol 1. Luxemburg, Office for Official Publications of the European Communities, 1981. pp 501-13
16. LOEWE WE, MENDELSON E: Neutron and gamma doses at Hiroshima and Nagasaki. Lawrence Livermore Laboratory Publ UCRL-86595, 1981
17. HASHIZUME T, MARUYAMA T, NISHIZAWA K, NISHIMURA A: Dose estimation of human fetus exposed in utero to radiations from atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. J Radiat Res (Tokyo) 14:346-62, 1973
18. KERR GD: Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. Health Phys 37:487-508, 1979
19. DOBBING J, SANDS J: Quantitative growth and development of human brain. Arch Dis Child 48:757-67, 1973
20. BEEBE GW, USAGAWA M: The Major ABCC Samples. ABCC TR 12-68
21. BURROW GN, HRUBEC Z, FINCH SC: Background and status of clinical study to determine effects of in utero exposure, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 17-61
22. MARCUM J: Personal communication
23. SNEDECOR GW, COCHRAN WG: Statistical Methods. Ames, Iowa, Iowa State University Press, 1967
24. ROTHMAN KF, BOICE JD Jr: Epidemiologic Analysis with a Programmable Calculator. NIH Publ 79-1649, Superintendent of Documents, Washington, DC, 1979
25. BURROW GN, HRUBEC Z, HAMILTON HB: Study of adolescents exposed in utero: Research plan. ABCC TR 16-60
26. TABUCHI A, HIRAI T, NAKAGAWA S, SHIMADA K, FUJITO J: Clinical findings on in utero exposed microcephalic children. ABCC TR 28-67
27. ROZOVSKI SJ, WINICK M: Nutrition and cellular growth. In *Nutrition: Pre- and Postnatal Development*, ed by Winick M. New York, Plenum Press, 1979. pp 61-102
28. WINICK M: Malnutrition and Brain Development. New York, Oxford University Press, 1976
29. STEIN Z, SUSSER M, SAENGER G, MAROLLA F: Famine and Human Development: The Dutch Hunger Winter, 1944-45. Oxford, Oxford University Press, 1974
30. WINICK M: Malnutrition and mental development. In *Nutrition: Pre- and Postnatal Development*, ed by Winick M. New York, Plenum Press, 1979. pp 41-59
31. NEEL JV, SCHULL WJ: The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington, D.C., NAS-NRC Publication 461, 1956
32. COMMITTEE FOR THE COMPILATION OF MATERIALS ON DAMAGE CAUSED BY THE ATOMIC BOMBS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI: Hiroshima and Nagasaki. The Physical, Medical and Social Effects of the Atomic Bombings. Tokyo, Iwanami Shoten Publishers, 1981
33. MOLE RH: Consequences of prenatal radiation exposure for postnatal development: A review. Int J Radiat Biol 42:1-12, 1982

APPENDIX 1 MENTALLY RETARDED SUBJECTS EXPOSED IN UTERO TO THE
 ATOMIC BOMB BY CITY

付録1 胎内で被爆した知能遅滞者, 都市別

MF No.	Sex	Date of birth from chart review	Gestational weeks*		Kerma dose (T65DR)			Tissue dose (ORNL)			Tissue dose (NIRS)		
			Present	Wood et al	D _T	D _γ	D _ν	D _T	D _γ	D _ν	D _T	D _γ	D _ν
Hiroshima													
	M	12 Dec 45	22	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F	11 Jan 46	17	17	5	4	1	2	2	0	3	3	0
	M	15 Jan 46	17	10	87	72	15	33	31	2	51	49	2
	F	5 Mar 46	10	9	176	112	64	61	52	9	89	80	9
	M	28 Feb 46	10	10	194	125	69	68	58	10	99	89	10
	F	5 Jan 46	18	18	Not-in-city								
	F	22 Sep 45	33	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F	15 Feb 46	13	12	523	400	123	194	177	17	293	276	17
	M	25 Feb 46	11	7	293	242	51	113	106	7	172	165	7
	M	12 Dec 45	21	21	257	192	65	95	86	9	142	133	9
	F	6 Feb 46	14	13	96	79	17	36	34	2	56	54	2
	F	27 Jan 46	15	15	236	149	87	81	69	12	119	107	12
	M	12 Feb 45	12	12	198	158	40	75	69	6	114	108	6
	M	18 Aug 45	38	29	Not-in-city								
	F	23 Jan 46	15	15	28	24	4	11	10	1	17	16	1
	M	1 Mar 46	10	12	17	12	5	6	5	1	9	8	1
	F	8 Dec 45	22	22	5	4	1	2	2	0	3	3	0
	M	29 Oct 45	28	12	Not-in-city								
	M	22 Nov 45	24	24	188	150	38	71	66	5	108	103	5
	F	4 Feb 46	14	6	382	308	74	145	135	10	221	211	10
	M	24 Feb 46	11	11	81	67	14	31	29	2	48	46	2
	M	11 Feb 46	13	13	5	4	1	2	2	0	3	3	0
Nagasaki													
	F	22 Apr 46	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F	25 Sep 45	33	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F	2 Nov 45	27	27	485	477	8	202	201	1	317	316	1
	M	27 Feb 46	11	11	312	308	4	131	130	1	205	204	1
	M	6 Feb 46	14	6	375	370	5	157	156	1	246	245	1
	M	15 Jan 46	17	17	550	542	8	229	228	1	360	359	1
	F	15 Jan 46	17	17	Not-in-city								
	M	26 Jan 46	15	15	Not-in-city								

$D_T = D_\gamma + D_\nu$, D_γ = gamma ray dose and D_ν = neutron dose. *Measured from the first day of the last menstrual period. †MF# [redacted] was listed as MF# [redacted] with a misprint in Wood et al.⁷ †† This classification of small head size was determined roughly by sex with a criterion with at least two standard deviations below mean between 16 and 19 years of age. x denotes a small head size, and o not so.

$D_T = D_\gamma + D_\nu$, D_γ = ガンマ線量, D_ν = 中性子線量. *最終月経期の初日から計算した. †MF番号 [redacted] は Wood ら⁷ では [redacted] と誤って記載された. ††この小頭症の分類は, 男女別におおよそ16歳から19歳の間で平均より少なくとも2標準偏差の小さいものを基準に決定した. xは小頭症を示し, oはそうでないことを示す.

MF No.	Sex	Age at the time of examination of head circumference (cm)											Small head size††	Significant clinical findings**		
		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19				
Hiroshima																
	M	49.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	o	1
	F	-	-	-	-	-	-	-	51.2	51.3	51.3	51.4	-	x		
	M	46.6	46.5	48.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	2	
	F	Chart record: 43.3 (Oct 50): Death 14 Jan 53											x			
	M	46.5	46.5	47.0	47.5	-	-	-	49.0	49.8	50.7	-	-	x	3	
	F	Chart record: 46.2 (Jan 52)											x			
	F	46.6	47.3	48.0	38.4	-	-	-	50.0	-	52.0	52.3	-	o	3	
	F	Chart record: 38.9 (Aug 49): 38.4 (Aug 50): 39.8 (Feb 51)											x			
	M	42.1	42.8	42.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	3	
	M	48.8	49.5	49.5	51.0	52.7	52.7	53.8	53.5	53.6	53.8	53.8	-	o		
	F	Chart record: 45.1 (Feb 50) and 47.4 (Aug 55)											x			
	F	45.5	46.3	47.0	47.0	-	-	51.0	49.6	49.6	49.6	49.6	-	x	4	
	M	-	47.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x		
	M	46.1	45.9	46.2	-	-	47.5	47.5	47.1	47.6	49.2	49.5	-	x	3	
	F	44.8	45.8	-	-	-	47.2	-	46.9	46.9	47.5	47.0	-	x		
	M	47.5	-	-	-	-	-	51.4	-	-	-	-	-	x	4	
	F	49.6	50.1	50.3	49.8	-	-	-	53.7	53.5	-	-	-	o		
	M	50.0	53.3	-	-	-	-	-	54.5	54.6	54.6	55.4	-	o		
	M	48.4	48.3	48.4	48.3	-	-	-	50.7	50.8	51.0	51.0	-	x	4	
	F	-	-	45.8	-	-	-	47.5	47.2	47.4	47.4	47.5	-	x		
	M	-	44.0	-	44.9	-	-	47.0	47.0	-	-	-	-	x	4	
	M	-	-	-	-	-	51.8	-	53.3	-	-	-	-	o		
Nagasaki																
	F	50.0	50.3	51.7	50.4	51.8	51.9	52.5	-	-	-	-	-	o	5	
	F	52.4	52.3	53.4	54.4	54.7	55.0	55.9	56.6	56.9	56.5	56.5	-	o		
	F	47.5	48.4	49.0	49.8	51.1	51.7	52.2	52.7	52.7	-	-	-	o	6	
	M	47.9	48.2	48.9	49.1	49.1	50.3	51.8	52.3	53.0	53.2	53.5	-	o		
	M	42.9	43.0	43.3	43.9	44.4	45.1	45.2	45.2	-	-	-	-	x	7	
	M	47.4	47.7	48.3	48.7	49.2	49.8	50.3	50.5	51.2	50.9	50.9	-	x		
	F	-	52.9	53.2	51.6	55.2	56.2	56.5	56.4	56.6	56.6	-	-	o	7	
	M	-	50.8	51.2	51.6	52.0	52.6	-	-	-	-	-	-	o		

**Significant clinical findings

- | | | |
|---------------------|------------------------------------|---------------------|
| 1 Retarded sibling | 4 Japanese B encephalitis at age 4 | 7 Neurofibromatosis |
| 2 Neonatal jaundice | 5 Possible birth trauma | |
| 3 Down's syndrome | 6 Congenital lues | |