

EFFECT ON INTELLIGENCE OF PRENATAL EXPOSURE TO
IONIZING RADIATION

電離放射線胎内被曝の知能への影響

WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳



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

We are appreciative of the constructive, critical comments of numerous colleagues, especially of Drs. Gilbert W. Beebe, Seymour Jablon, Robert W. Miller, Robin Mole, Pasko Rakic, Peter Smouse, and Sir Edward E. Pochin.

数多くの同僚、特に Gilbert W. Beebe 博士, Seymour Jablon 博士, Robert W. Miller 博士, Robin Mole 博士, Pasko Rakic 博士, Peter Smouse 博士, 及び Sir Edward E. Pochin の方々の建設的な御批判に対して謝意を表す。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所報告書集

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.

放射線影響研究所報告書は、日米研究職員、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をもって運営されている。

EFFECT ON INTELLIGENCE OF PRENATAL EXPOSURE TO IONIZING RADIATION

電離放射線胎内被曝の知能への影響

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

Department of Statistics

統計部

SUMMARY

Analysis of intelligence test scores at 10-11 years of age of individuals exposed prenatally to the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki has revealed the following: 1) For those individuals exposed in the first eight weeks after fertilization or after the 25th week, there is no evidence of a radiation-related effect on intelligence; 2) The mean test scores but not the variances are significantly heterogeneous among exposure categories for individuals exposed at 8-15 weeks after fertilization, and to a lesser extent those exposed at 16-25 weeks; 3) The regression of intelligence score on estimated fetal tissue dose is linear or linear-quadratic for the 8-15 week group and possibly linear for the 16-25 week group; 4) The cumulative distributions of test scores suggest a progressive shift downwards in the scores with increasing exposure; and 5) Within the group most sensitive to the occurrence of clinically recognizable, severe mental retardation, individuals exposed 8 to 15 weeks after fertilization, the diminution in intelligence score under the linear-quadratic model is 21-27 points at 1 gray (Gy = 100 cGy = 100 rad). The effect is somewhat greater when the controls receiving less than 0.01 Gy are excluded, 33-41 points at 1 Gy; but the two estimates are not statistically significantly different.

INTRODUCTION

An extensive epidemiologic and experimental literature testifies to the deleterious effects on

要約

広島・長崎の原爆胎内被爆者の10-11歳時における知能テストスコアを分析し、下記の結果を得た。1) 受胎後8週未満又は26週以上の胎内被爆者については、放射線に関連した知能への悪影響を認める証拠はなかった。2) 受胎後8-15週の胎内被爆者の被曝線量群間に分散の異質性は認められなかったが、平均テストスコア間に有意な異質性を認めた。しかし、16-25週の胎内被爆者ではそれほど強い異質性はなかった。3) 知能スコアの胎児組織推定線量への回帰は、8-15週の胎内被爆群では線形あるいは線形-二次関数関係を示し、16-25週の胎内被爆群では線形関係を示した。4) 知能テストスコアの累積分布は、被曝線量の増加に伴ってスコアが低い方へ進行することを示唆する。5) 臨床的に認められた重度の知能遅滞に対して最も感受性の高い受胎後8-15週の被爆者の知能テストスコアにおいて、線形-二次関数モデルによる減少は1gray (Gy = 100cGy = 100rad) 当たり21-27点である。被曝線量が0.01Gy未満の対照者を除去すると、その影響は1Gy 当たり33-41点と、幾分か大きくなる。しかし、この二つの数値間には統計的に有意な差異はなかった。

緒言

電離放射線被曝が胎芽及び胎児の脳に有害な影響を

*RERF Consultant and the Epidemiology Research Center, School of Public Health, University of Texas Health Science Center

放射線顧問及びTexas 大学保健科学センター公衆衛生部疫学研究センター

the embryonic and fetal brain of exposure to ionizing radiation; much of the human evidence stems from studies of the in utero exposed survivors of the A-bombings of Hiroshima and Nagasaki.¹⁻⁹ It is also clear that radiotherapy in the treatment of brain tumors or acute leukemia can act on the infantile and juvenile central nervous system in the same way.¹⁰⁻¹³ Meadows et al,¹¹ for example, have stated: "Significant reductions were found in overall IQ score for the majority of [treated] children, younger patients being most affected." The exposures of the brain involved in these instances are higher than in the survivors of the A-bombings, for whom the highest tissue doses were an order of magnitude smaller than the tens of grays used in radiation therapy. Moreover, most, or even all of the treated individuals also received chemotherapy so that the apparent effect of ionizing radiation may be confounded with the effect of the chemotherapy. Individuals treated by X rays for tinea capitis, however, were not given adjuvant systemic therapy and received much lower brain doses, possibly an average of 1.3 Gy,¹⁴ a dose in the upper range of those received by survivors prenatally exposed in Hiroshima and Nagasaki. It was found that "the irradiated children had lower examination scores on scholastic aptitude, intelligence quotient (IQ) and psychologic tests, completed fewer school grades, and had an increased risk for mental hospital admissions for certain disease categories."¹⁵⁻¹⁸ No estimate was made of the diminution in intelligence test score per unit exposure.

A recent reevaluation of the prevalence of severe mental retardation among survivors exposed in utero to the A-bombings of Hiroshima and Nagasaki¹⁹ was prompted by the availability of data on the estimated absorbed dose in fetal tissue, given that the exposure in air is known,^{20,21} by important recent developments in the understanding of the sequence and timing of the prenatal events culminating in the human brain, and by revisions of the gestational ages attributed to some individuals at the time of exposure. This reevaluation established that the highest risk of clinically recognized, severe mental retardation occurred when exposure was at 8 to 15 weeks after fertilization, a time when the most rapid proliferation of neuronal elements is occurring and when all, or nearly all, of the migration of the immature neurons to the

及ぼすことは膨大な疫学的及び実験的文献によって実証されている。ヒトに関する所見の多くは、広島・長崎の原爆胎内被爆者に関する研究報告¹⁻⁹によるものである。また、脳腫瘍や急性白血病の治療に用いる放射線療法は、幼児期及び児童期の中枢神経系に明らかに有害な影響を与える。¹⁰⁻¹³ 例えば、Meadowsら¹¹は多くの(治療を受けた)子供の知能指数全般に有害な低下を認め、年少の患者ほど強い影響を受けると報告している。これらの症例の脳への被曝線量は原爆被爆者の場合よりも高い。被X線治療者の組織線量の最高値は数十Gy以下であるが、おそらく、そのほとんどすべての子供は化学治療も受けている。したがって、電離放射線被曝による見掛け上の影響は化学治療の影響と交絡する可能性がある。しかし、補助薬による全身治療は受けていないが、平均1.3Gy程度¹⁴のかかなり低い線量を脳に被曝した頭部白癬の被X線治療者は、広島・長崎の胎内被爆生存者では高線量域に属する。この治療で被曝した子供は、学業適性、知能指数(IQ)及び心理テストの検査スコア及び最終学歴のいずれも低く、特定の疾病カテゴリーによる精神病院入院リスクも高かったと述べている。¹⁵⁻¹⁸ 単位被曝線量当たりの知能テストスコアの低下については推定していなかった。

最近広島・長崎の胎内被爆者における重度知能遅滞の発現率について再評価した。¹⁹ この再評価した動機として、空気線量が既知である場合の胎児の組織吸収推定線量に関するデータの入手が可能であること、^{20,21} ヒトの脳の形成過程での事象の順序及び時期を理解する上で、最近重要な進展が見られたこと、更に、若干名における、被爆時での胎内週齢の改訂が挙げられる。この再評価の結果、受胎後8-15週に被曝した場合に、臨床的に認められる重度知能遅滞の発生リスクは最も高いことが認められた。受胎後8-15週は、ニューロンが最も急速に増殖する時期であり、また、すべての、あるいはほとんどすべての未成熟なニューロンが、脳室及び

cerebral cortex from the ventricular and sub-ventricular proliferative layers takes place.²²⁻²⁵ Also, within this critical period, damage expressed as the frequency of subsequent severe mental retardation appeared to be linearly related to the absorbed dose received by the fetus.

In this latter analysis, a severely mentally retarded individual was defined as one "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".^{7,8} This definition, although clearly sociologically relevant, is arbitrary and dichotomizes what can be presumed to be a continuous distribution of levels of intelligence based upon the capacity to perform a series of socially significant tasks. It is important, therefore, to determine whether less profound impairments of forebrain development may have occurred, whether these also exhibit critical periods of sensitivity, and, if so, whether such critical periods can be correlated with intrauterine events that may explain their occurrence. This report examines these latter issues through an analysis of routine intelligence testing of children exposed in utero, conducted during 1955-56 at the ABCC clinical facilities in Hiroshima and Nagasaki.

MATERIALS AND METHODS

Over the years, ABCC/RERF have established at least three overlapping samples of individuals exposed in utero to the A-bombs of Hiroshima and Nagasaki.²⁶ These have been commonly termed the original PE86 sample, the revised or clinical PE86 sample, and the in utero mortality cohort. Differences between these samples reflect the different purposes for which they were chosen, e.g., as the bases for clinical examinations, or mortality surveillance. The results of the analysis of the original PE86 sample on which the greatest amount of data on intelligence testing is available are presented. The sample includes virtually all individuals who received tissue absorbed doses of 0.50 Gy or more, and many more individuals in the dose range 0-99 cGy than were in the clinical sample previously analyzed for the frequency of severe mental retardation.

The Sample. The original PE86 is the culmination of a series of actions that occurred between 1950 and 1960. Since these decisions bear on its

脳室下の増殖層から大脳皮質へ移動する時期である。²²⁻²⁵ また、この重要な期間中は、後に重度知能遅滞の頻度として表される障害が、胎児吸収線量と線形関係にあると考えられる。

以後の解析における重度知能遅滞者の定義は、簡単な計算や会話ができない者、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、あるいは施設に収容されていた者である。^{7,8} この定義は社会的には明らかに適切であるが、恣意的であり、また、社会的に意義のある一連の仕事を行う能力に基づいて、実際は連続分布と考えられる知能水準を二分する。したがって、大脳発達に軽度の障害がみられるかどうか、また、これらの障害は感受性の危険期を示すかどうか、また、もしそうであれば、そのような危険期がそれらの障害の原因となる子宮内の事象と相関をもつかどうかを決定することは重要である。本報では、1955-56年に広島・長崎 ABCC の臨床施設で胎内被爆者に対して実施した通常の知能テストに関する解析に基づいて、これらの問題を検討する。

材料及び方法

ABCC/放影研は、永年にわたり、広島・長崎の胎内被爆者について少なくとも三つの重複する集団を設定した。²⁶ これらは、最初の PE86 集団、改訂又は臨床検査 PE86 集団及び胎内被爆者死亡調査集団と通常呼ばれている。各集団間の差異は、標本抽出の異なる目的、例えば、臨床検査を基盤とするか、あるいは死亡調査を基盤とするかを反映するものである。今回、知能テストに利用できる最大のデータ源である最初の PE86 集団について解析した結果を報告する。この最初の集団は、事実上、0.50 Gy 以上の組織吸収線量を有する者全員と、前回重度知能遅滞の解析に用いた臨床検査集団中の被爆者よりも多くの 0-99cGy 被爆者を含んでいる。

集団。最初の PE86 集団は、1950年から1960年にかけてとられた一連の措置の結果である。これらの

completeness and therefore, possible representativeness, we describe its origin in some detail. Originally, in Nagasaki, the prenatally exposed survivors were ascertained through the city-wide registration of pregnancies associated with the genetic studies.⁹ All women ($n=1,774$) within this file who were of childbearing age at the time of the bombing (ATB), defined as 17 to 51, and were recorded as exposed within 2,000 m of the hypocenter were contacted to determine whether they were pregnant at the time of exposure. Ninety-eight were. For comparative purposes, a second group of 1,774 women was randomly selected and contacted from among those women exposed between 4,000 and 5,000 m. From this group 113 had been pregnant ATB. This collection of cases and controls was known as the PE57 sample. In 1953, a systematic supplementation of these groups was begun by checking radiation questionnaires for all females exposed within 2,000 m and a portion of those exposed beyond. Around 1954, to make ascertainment more exhaustive, all birth records in the Nagasaki Prefectural Judicial Affairs Bureau were checked for those infants whose date of birth indicated possible exposure in utero, and the sample was redefined to include all individuals exposed prenatally within 5,000 m of the hypocenter. To this group, which was subdivided into a heavily exposed (under 2,500 m) and a lightly exposed (2,500-5,000 m), was added in 1955 a group of infants born to mothers who entered Nagasaki after 1 January 1946. These children were age- and sex-matched to the heavily exposed group. In all, at this time, the Nagasaki sample consisted of 874 children; intelligence test data are available on 747 of these.

In July 1959, this sample was revised; the objectives were several-fold, but primarily to achieve economies in the use of the limited clinical facilities that were available and to match better by age and sex the distally exposed (2,500-5,000 m) and nonexposed (10,000 m or beyond) to the proximally exposed (within 2,000 m). Thus, the overall size of the revised sample (306) was defined by the proximally exposed group; the latter numbered 102.²⁶ It is important to note that this group has changed little over time. In the 1954-55 examinations, it was 108 of whom 101 were examined (3 had moved; 3 refused; and 1 was unavailable); in 1955-56, it numbered 116

決定は、集団の完全性、ひいては、代表性と関連するので、同集団の起源をある程度詳しく紹介する。当初長崎では、遺伝研究に関連して全市を対象に実施していた妊娠登録から胎内被爆者を確認した。⁹ この資料のうち、原爆時に17歳から51歳と定義された出産可能年齢に達し、かつ爆心地から2,000m未満で被爆したと記録されたすべての女性($n=1,774$)に、原爆時に妊娠していたかどうかを調べるために連絡をとったところ、98人の女性が妊娠していた。これと比較する第二群として、4,000-5,000mでの被爆女性1,774人を無作為に抽出し、連絡をとった。この調査群では、113人の女性が原爆時に妊娠していた。この症例・対照集団を、PE57 集団と呼称した。1953年には、2,000m未満の全被爆女性及び2,000m以遠の被爆女性の一部を対象に、放射線質問票を検討して両群の系統的な補充を開始した。1954年ごろ、より十分な確認を行うために、長崎県法務局が管理する出生届けをすべて検討し、生年月日から胎内被爆児を調べた。その結果、爆心地から5,000m未満の胎内被爆者全員を含むように再定義され、高線量被爆群(2,500m未満)と低線量被爆群(2,500-5,000m)に再分類された。1955年に至り、1946年1月1日以降長崎に入市した母親に生まれた子供の一集団を追加した。これらの子供については、高線量被爆群に年齢と性を一致させた。合計すると、この時期の長崎集団は874人から成り、このうち、747人については知能テストのデータが得られている。

1959年7月に、この集団の改訂を行った。その目的は幾つかあるが、限られた臨床施設を効率的に利用するために、近距離被爆群(2,000m未満)の年齢と性に遠距離被爆群(2,500-5,000m)と非被爆群(10,000m以遠)をよりよく一致させることが主目的であった。したがって、改訂調査集団の全体的な規模(306人)は102人から成る近距離被爆群によって決定された。²⁶ この集団の注目すべき点は、経時的にほとんど変化していないことである。1954-55年調査では近距離被爆者は108人であった。このうち、101人が検診を受けた(転出3人、検診拒否3人、不明1人)。

(101 examined; 11 moved; 2 refused; 2 unavailable).

In Hiroshima, the sample developed somewhat differently. In 1950, an investigation, termed the PE52 Project, was initiated whose purpose was to study children exposed in utero. However, this investigation was limited to individuals who were born between 1 January and 1 May 1946, i.e., who were presumably exposed in the first half of their gestational development.⁶ There were 205 children identified; of these, 60 were exposed at distances within 2,000 m, 65 within 2,000-2,999 m, and 80 at 3,000 m or beyond. In 1953, an additional group of children born between 6 August and 31 December 1945 was added. Their exposures, however, had to be within 1,600 m ($n=44$), or between 3,000 and 4,000 m ($n=41$), or they were not exposed ($n=50$). This new project was known as the PE52-1. In 1955, a check of the Hiroshima Master File Cards identified 677 children exposed in utero, including those in the PE52 and PE52-1 samples, and in August of that year, a nonexposed control group, numbering 476 individuals, was constructed from the results of the Daytime Census of Hiroshima City in 1953. It is from these two groups ($n=1,153$) that the intelligence test scores were obtained. In 1956, after the intelligence testing had ceased, the birth registrations at the Hiroshima City Office were screened to identify further cases. These various steps culminated in a sample of 2,016 individuals, exposed and nonexposed. Finally, in 1959, as in Nagasaki, this sample was revised, and it is this revision that constitutes the clinical sample used in the analysis of the data on severe mental retardation.

The relationship of the present sample to the other two, namely, the clinical sample and the in utero mortality cohort, is indicated in Figure 1.

Gestational age. The days of pregnancy ATB have been determined from the inferred first day of the last menstrual period with the following function:

$$\text{Days of pregnancy (ATB)} = 280 - (\text{Date of birth}^* - 6 \text{ or } 9 \text{ August } 1945)$$

$$\text{妊娠日数 (原爆時)} = 280 - (\text{生年月日}^* - 1945 \text{年 } 8 \text{月 } 6 \text{日又は } 9 \text{日})$$

Where the mean duration of pregnancy is taken to be 280 days, and * denotes the date of birth obtained by interview with the individual or his

1955-56年には同被爆者は116人であった(被検診101人, 転出11人, 検診拒否2人, 不明2人)。

広島での集団設定の経緯は若干異なる。1950年に、胎内被爆者調査を目的としてPE52プロジェクトが開始された。しかしこの調査は、1946年1月1日から5月1日までの出生者、すなわち、胎児期の前半の被爆者に限定された。⁶ この調査で205人の子供が確認された。このうち60人は2,000m未満、65人は2,000-2,999mで、80人は3,000m以遠での被爆者である。1953年には、1945年8月6日から12月31日の間に生まれた子供を追加した。しかし、これらの胎内被爆者は1,600m未満($n=44$)、3,000-4,000m($n=41$)及び非被爆者($n=50$)であった。この新プロジェクトをPE52-1とした。1955年に広島の基本名簿カードを検討して、PE52集団及びPE52-1の者を含めて、677人の胎内被爆者を確認した。また、1953年に実施された広島市昼間人口調査の結果に基づき、同年8月に476人から成る非被爆対照群が設定された。これら2群($n=1,153$)から、知能テストスコアを入手した。この知能テストが終了した1956年には、更に、対象例を発見するため、広島市役所の出生登録のスクリーニングが行われた。これらの様々な段階を経て、被爆者及び非被爆者の2,016人から成る集団が設定された。最後に、1959年には長崎と同様にこの集団を改訂した。重度知能遅滞に関するデータ解析に用いられた臨床集団はこの改訂集団である。

今回用いた集団と他の二つの集団、すなわち、臨床集団と胎内被爆者死亡調査集団との関係を図1に示した。

胎内週齢。 原爆時の妊娠日数は、最終月経の推定開始日に基づき、次の方式を用いて計算した。すなわち、

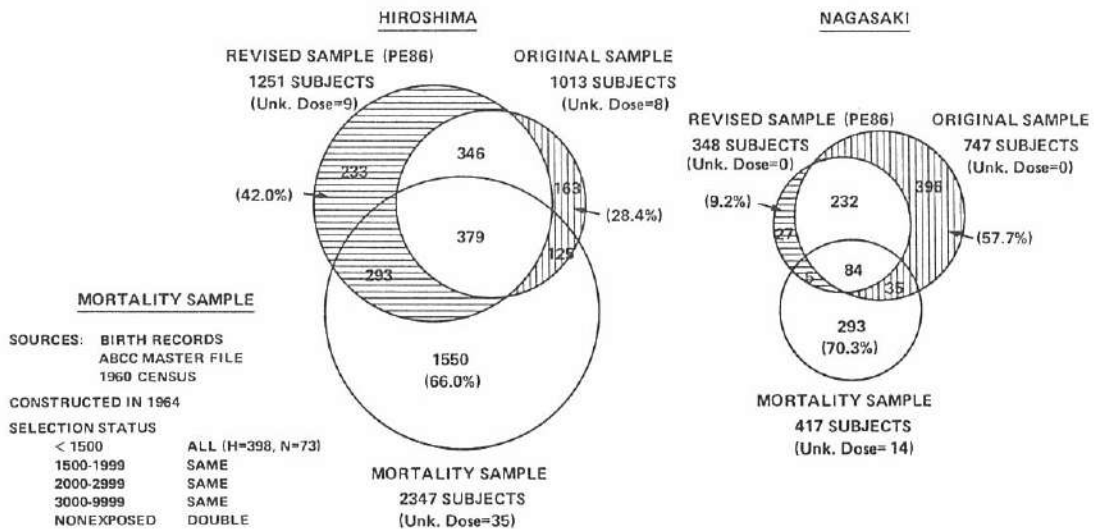
ここで、平均妊娠期間は280日とし、*は本人又は母親との面接で得られた生年月日を示す、受胎後の

or her mother. To obtain the age after fertilization, 14 days have been subtracted from the "days of pregnancy ATB". Age in days was changed to age in weeks by dividing by seven and the latter quotient was presumed to be zero if it was negative.

胎内日数は、「原爆時妊娠日数」から14日を引いて算出した。この胎内日数を7で割って胎内週齢を求め、後者の値が負になる場合はゼロと仮定した。

FIGURE 1 SAMPLE COMPOSITION OF THREE MAIN SOURCES OF THE IN UTERO EXPOSURE POPULATION

図1 胎内被爆集団の三つの主要な集団構成



THE ORIGINAL PE86 SAMPLE WAS CONSTRUCTED FROM THE BIRTH RECORDS IN 1953 IN HIROSHIMA AND 1955 IN NAGASAKI.

IN 1959 THE REVISED PE86 (CLINIC) SAMPLE WAS RECONSTRUCTED ON THE BASIS OF THE RESTRICTIONS:

- 1) TO HAVE THEIR RESIDENCE IN HIROSHIMA AND NAGASAKI AS OF 1 OCTOBER 1950,
- 2) TO INCLUDE ALL PROXIMAL EXPOSED CHILDREN (<2,000m), AND,
- 3) TO CHOOSE RANDOMLY THE SAME NUMBER AS THE PROXIMAL SUBJECTS MATCHED BY SEX AND TRIMESTER FROM TWO COMPARISON GROUPS, i.e., DISTAL GROUP (3,000-4,999m) AND NONEXPOSED GROUP.

最初のPE86集団は、出生届けに基づき、広島では1953年に、長崎では1955年に設定された。

1959年には、下記の条件に基づき、改訂PE86(臨床)集団が再設定された。

- 1) 1950年10月1日現在、広島及び長崎市の居住者、
- 2) すべての近距離被爆児(2,000 m未満)を含む、
- 3) 性及び3か月齢を近距離群に一致させて、同数を遠距離被爆群(3,000-4,999 m)及び非被爆群の二つの比較群から無作為に抽出。

Since different functions in the primate central nervous system are localized into different structures, and since the differentiation of these takes place at different stages of gestation and over different periods of time, gestational ages have been grouped so as to reflect these known phases in normal development. Four categories, measured from the presumed moment of fertilization,

霊長類の中樞神経系における種々の機能は異なる組織に局在しており、また、各組織の分化は受胎後の様々な段階及び時期に起こるので、正常な発達における既知の各段階を反映するように胎内週齢群に分類した。すなわち、推定受胎日から計算して、

have been used: 0-7, 8-15, 16-25, and 26 or more weeks. In the first period, the precursors of the neurons and neuroglia, the two principal types of cells that give rise to the central nervous system, have emerged and are mitotically active.²⁷ In the second, a rapid increase in the number of neurons occurs; they migrate to their ultimate developmental sites and lose their mitotic property, becoming perennial cells.^{24,25} In the third period, differentiation in situ accelerates, synaptogenesis that began about the eighth week increases, and the definitive cytoarchitecture of the brain unfolds. The fourth period is largely one of continued architectural and cellular differentiation and synaptogenesis. This classification has shortcomings, of course; it may confound at least two sources of error — that associated with the presumed moment of fertilization, and that which stems from differences between individuals in their relative stages of development at a fixed interval of time after fertilization. To these uncertainties may be ascribed much of the variation that is seen in response to a given dose.

Dosimetry. The estimated fetal absorbed doses based on the revised T65 kerma doses for exposures have been used.^{28,29} Although these are presently under review,^{30,31} they are the only estimates now available applicable to all survivors (shielded and unshielded) that provide estimates of absorbed dose in fetal tissue. This is likely to remain so for some time. Alternative estimates of exposure should not impinge upon the search for periods of maximum sensitivity, since timing of sensitivity is independent of dose.

Intelligence testing. In 1955-56, two intelligence tests were in vogue in Hiroshima and Nagasaki, namely, the Tanaka-B and the Koga test. The former is a Japanese standardized version of the Stanford-Binet,³²⁻³⁴ and the latter is a test developed by Professor Yukiyo Koga,^{34,35} a former member of the faculty of the School of Education of Hiroshima University. Our analysis is restricted to the Koga Test, the more commonly used with these survivors (see Table 1 for the sample sizes involved). Some of the in utero exposed were evaluated on more than one occasion, and so to enhance comparability further, the data are restricted to those tests performed in the months from July 1955 to May 1956, inclusive, when the tested individuals were 10-11 years old.

0-7週, 8-15週, 16-25週及び26週以上の四つの時期に分類した。第一期には、中枢神経系を構成する主要細胞であるニューロン及びニューログリアの前駆体が発生し、両者は活発に有糸分裂する。²⁷第二期には、ニューロン数が急増し、ニューロンは最終的な発育部位へと移動し、細胞分裂の特性を失って多年性細胞となる。^{24,25}第三期では、潜在的(in situ)な分化並びに8週目ごろに始まったシナプスの形成が促進され、脳の最終的な細胞構築が進む。第四期では、主として構築と細胞分化及びシナプス形成が継続する。明らかにこの分類には欠点がある。すなわち、少なくとも二つの誤差源つまり、推定受胎時期に関連する誤差と、受胎後の特定期間中の相対的発育段階における個人差に関連する誤差が交絡する可能性がある。特定線量に対応して観察される変異の多くは、これらの不確定要素に起因すると考えられる。

線量推定. 本報告では改訂 T65 カーマ被曝線量^{28,29}に基づく推定胎児吸収線量を用いた。現在、この被曝線量を検討しているが、^{30,31} 全被爆者(遮蔽、非遮蔽を含む)に利用でき、胎児組織の吸収線量推定値が得られる線量システムは、現在のところ T65 推定線量のみである。しばらくは、この状態が続くと思われる。感受性の決定時期は線量に依存しないので、T65 に代わる線量推定値が、最大感受性の期間の探索に支障を与えるものであつたならぬ。

知能テスト. 1955-56年には、田中-B テスト及び古賀テストという二つの知能テストが広島・長崎でよく用いられた。前者は Stanford-Binet³²⁻³⁴ の日本標準版であり、後者は、元広島大学教育学部の古賀行治教授^{34,35} が改良したテストである。本報での解析は、多くの対象者に実施した古賀テストに限定している(対象集団の大きさは表 1 を参照)。胎内被爆者の中には 1 回以上テストを受けた者もいるが、比較を容易にするために、被検者が 10-11 歳であつた 1955 年 7 月から 1956 年 5 月までに実施されたテストから得られたデータに限定した。

TABLE 1 THE NUMBER OF REJECTED OBSERVATIONS AND THE CAUSE OF THE REJECTION AMONG ALL OF THE IN UTERO EXPOSED

表1 全胎内被爆者から除かれた観察件数及びその理由

	Hiroshima	Nagasaki	Total
Total individuals in sample	1021	747	1768
Unknown exposure	8	0	8
Potentially available for analysis	1013	747	1760
No intelligence test data found	83	3	86
Used in the analysis	930	744	1674

RESULTS

Three questions have been addressed. First, do the means (or variances) of the distribution of intelligence test scores differ significantly and systematically between exposure categories? Second, do the test scores within a gestational age-group appear to conform to a single unimodal probability distribution or is there evidence that the small group of survivors with clinically recognized severe mental retardation form a category sui generis? Finally, do test scores within an age-group vary directly with individual radiation exposure, and if so, what is the form of the dose-response relationship?

Means and variances. Tables 2a and b present estimates of mean test scores (and standard deviations) for the four previously identified categories of embryonic or fetal age (0-7, 8-15, 16-25, and 26 weeks or more), and five categories of fetal absorbed dose (less than 0.01, 0.01-0.09, 0.10-0.49, 0.50-0.99 and 1 Gy or more). Table 2a includes data on those eight mentally retarded children (5 in Hiroshima; 3 in Nagasaki) who were given intelligence tests; Table 2b does not. These eight children, whose diagnoses of mental retardation were made clinically, without reference to the intelligence tests, had scores that ranged from 56 to 64; of the eight, six (3 in the 8-15 week group, and 3 in the 16-25 week one) had estimated exposures of 0.5 Gy or more. Clearly, their presence has an important effect on the mean score among the 38 individuals of all gestational ages with exposures of 0.5 Gy or more, and have been excluded from some of the analyses in an effort to ascertain whether a more general effect on intelligence exists.

結 果

三つの問題について検討した。第一に、知能テストスコア分布の平均(又は分散)は、被曝線量区分間で有意にかつ系統的に異なるのかどうか。第二に、特定の胎内週齢群内におけるテストスコアは簡単な単峰形確率分布を示すかどうか、又は、臨床的に認められた重度知能遅滞を有する被爆者の小集団は特殊なカテゴリーを形成するのかどうか。最後に、特定の年齢群におけるテストスコアは個人線量に応じて直接変動するのか、また、もしそうであれば、どのような線量反応関係の形状であるのかという点である。

平均及び分散。表2a及びbは、前回確認された四つの胎内週齢区分(0-7週, 8-15週, 16-25週及び26週以上)並びに五つの胎児吸収線量区分(0.01Gy未満, 0.01-0.09Gy, 0.10-0.49Gy, 0.50-0.99Gy及び1Gy以上)のそれぞれの平均テストスコア推定値(及び標準偏差)を示している。表2aは、知能テストを受けた知能遅滞者8人(広島5人, 長崎3人)のデータを含んでいるが、表2bは含んでいない。これら8人の子供に関する知能遅滞は臨床的に認めたものであり、知能テストの結果によるものではない。8人のスコア範囲は56から64であった。このうち、6人(8-15週群3人, 16-25週群3人)の推定被曝線量は0.5Gy以上である。すべての胎内週齢群中で、被曝線量が0.5Gy以上の38人における平均スコアに対して、これら8人の存在は明らかに重要な影響を及ぼすので、知能に対するより一般的な影響が存在するか否かを確認するために、解析の幾つかではこの8人を除外した。

TABLE 2a MEAN INTELLIGENCE SCORE (KOGA) BY FETAL OR EMBRYONIC AGE AT EXPOSURE AND TISSUE ABSORBED DOSE BASED UPON THE T65DR ESTIMATE OF TISSUE KERMA AND KERR'S ORGAN DOSE ESTIMATES.²¹ ALL INDIVIDUALS ON WHOM INTELLIGENCE TEST DATA ARE AVAILABLE ARE TABULATED, INCLUDING THOSE DIAGNOSED CLINICALLY AS MENTALLY RETARDED

表 2a 平均知能スコア (古賀), 原爆時胎内週齢並びに T65DR 組織カーマ推定値及び Kerr の臓器線量推定値²¹ に基づく組織吸収線量別, 臨床的に診断された知能遅滞者を含めた知能テストデータの利用可能なすべての対象者

Dose category in Gy		Age in weeks after fertilization				
		0-7	8-15	16-25	26-term	Total
<0.01	N	200	229	341	433	1203
	Mean	107.0	108.4	110.7	108.2	108.8
	SD	14.54	15.76	15.54	15.46	15.43
0.01-0.09	N	49	78	96	99	322
	Mean	102.1	111.8	106.5	103.7	106.3
	SD	15.41	17.35	16.57	16.40	16.82
0.10-0.49	N	16	32	28	35	111
	Mean	108.9	102.0	107.6	104.9	105.3
	SD	15.24	16.88	10.66	15.98	15.01
0.50-0.99	N	2	7	13	4	26
	Mean	98.5	83.1	97.0	114.5	96.1
	SD	19.09	25.53	25.78	10.50	24.60
1.00+	N	2	5	2	3	12
	Mean	95.0	82.6	71.5	108.0	89.2
	SD	42.43	16.52	16.26	8.89	21.92
All	N	269	351	480	574	1674
	Mean	106.1	107.7	109.2	107.3	107.7
	SD	15.03	17.19	16.21	15.67	16.08

Significance of the difference among dose means within an age-group

Weeks after fertilization	F (df ₁ , df ₂)	Sign
0-7	1.582 (4, 264)	NS
8-15	9.075 (4, 346)	.001
16-25	6.291 (4, 475)	.001
26-term	2.094 (4, 569)	.08
All	10.155 (4, 1669)	.001

TABLE 2b MEAN INTELLIGENCE SCORE (KOGA) BY FETAL OR EMBRYONIC AGE AT EXPOSURE AND TISSUE ABSORBED DOSE BASED UPON THE T65DR ESTIMATE OF TISSUE KERMA AND KERR'S ORGAN DOSE ESTIMATES. ALL INDIVIDUALS ON WHOM IQ DATA ARE AVAILABLE ARE INCLUDED EXCEPT THOSE DIAGNOSED CLINICALLY AS MENTALLY RETARDED

表 2b 平均知能スコア(古賀), 原爆時胎内週齢並びに T65DR 組織カーマ推定値及び Kerr の臓器線量推定値に基づく組織吸収線量別, 臨床的に診断された知能遅滞者を除いた IQ データの利用可能なすべての対象者

Dose category in Gy		Age in weeks after fertilization				
		0-7	8-15	16-25	26-term	Total
<0.01	N	200	228	341	432	1201
	Mean	107.0	108.6	110.7	108.3	108.8
	SD	14.54	15.40	15.54	15.30	15.30
0.01-0.09	N	49	78	96	99	322
	Mean	102.1	111.8	106.5	103.7	106.3
	SD	15.41	17.35	16.57	16.40	16.82
0.10-0.49	N	16	32	28	35	111
	Mean	108.9	102.0	107.6	104.9	105.3
	SD	15.24	16.88	10.66	15.98	15.01
0.50-0.99	N	2	5	11	4	22
	Mean	98.5	92.4	103.5	114.5	102.5
	SD	19.09	24.39	22.32	10.50	20.91
1.00+	N	2	4	1	3	10
	Mean	95.0	87.8	83.0	108.0	94.8
	SD	42.43	13.67	-	8.89	19.38
All	N	269	347	477	573	1666
	Mean	106.1	108.3	109.5	107.4	107.9
	SD	15.03	16.48	15.80	15.56	15.77

Significance of the difference among dose means within an age-group

Weeks after fertilization	F (df ₁ , df ₂)	Sign
0-7	1.582 (4, 264)	NS
8-15	4.999 (4, 342)	.001
16-25	2.930 (3, 473)	.03
26-term	2.221 (4, 568)	.06
All	5.099 (4, 1661)	.001

As is apparent from Table 2a, the mean IQ score varies systematically with fetal tissue dose within the age-groups 8-15 and 16-25 weeks. If these differences are pursued further at the sex and city levels (data not shown), the means for males (cities combined) are found to vary with dose only in the age-group 8-15 weeks (1% level); the means for females are different in the age-group 8-15 weeks (1%) and 16-25 weeks (1%). Within cities (sexes pooled), all IQ means except 0-7 weeks are significantly heterogeneous among dose categories in Hiroshima [8-15 (1%); 16-25 (1%); 26-term (5%)]; in Nagasaki, 0-7 weeks (5%), 8-15 (1%), and 16-25 (1%) are significant. These further subdivisions make the individual sample sizes smaller, and thus the possible distorting effect of the inclusion of the clinically mentally retarded greater. Table 2b exhibits the IQ means when the mentally retarded children are excluded, and again they vary significantly with dose for the age-groups 8-15 (0.1%) and 16-25 weeks (3%).

Rigorous interpretation of these results hinges on an examination of the issue of inhomogeneities in the data for three reasons. First, if there is a mixture of individuals within the different embryonic and fetal age-groups, some of whom were affected and some not, the results to be described have applicability only to the former. Second, the validity of the statistical procedures used hinges upon certain assumptions about the nature of the underlying distributions of the variables under scrutiny. These include normality and equality of variances. If a commingling of populations has occurred, neither of these assumptions is fulfilled and the tests are at best approximations; they may be actively misleading. Third, if one is to conclude that the effects are due to exposure to ionizing radiation, it must be shown that the dose groupings are not related to other factors affecting intelligence.

Examination of the homogeneity of the variances among age-groups for fixed exposure categories fails to reveal significant differences in any of the four dose categories with or without inclusion of the eight severely retarded individuals. When the variances were examined among exposure categories for fixed gestational age-groups, chi-squares (Bartlett's Test; 4 df) of 4.70, 4.33, 14.02, and 2.10 were obtained for the age-groups 0-7, 8-15, 16-25, and 26-term weeks, respectively (Figure 2). Of these, only

表2a から明らかなように、胎内週齢 8-15週群及び 16-25週群における平均 IQ スコアは、胎児組織線量とともに系統的に変化する。更に、この差異を性及び都市別に検討する(データは示していない)と、男性の平均(市合計)は、8-15週群(1%水準)においてのみ線量とともに変動し、女性の平均では、8-15週群(1%)及び16-25週群(1%)において差異が認められる。都市別(性合計)では、広島は線量区分間で、0-7週を除く平均 IQ のすべてに有意な異質性が認められ[8-15週(1%); 16-25週(1%); 26週一満期(5%)]、長崎では、0-7週(5%)、8-15週(1%)及び16-25週(1%)において有意差がみられた。このような細区分により、各区分内集団の規模は小さくなり、したがって、臨床的に確認された知能遅滞者を含めることから起こる重みの影響は増大する。知能遅滞者を除外した場合の平均 IQ を表2b に示したが、この平均値は、8-15週群(0.1%)及び16-25週群(3%)に対して線量とともに有意に変化する。

これらの結果を正確に解釈するためには、データに内在する三つの理由の異質性の問題を検討しなければならない。すなわち、第一に、異なる胎内週齢群に属する子供が混在し、ある者は知能に影響を受け、ある者はそうでないとするれば、本報で述べる結果は前者にしか適用できない。第二に、使用した統計的方法の妥当性は、検討中の変数の基礎分布の性質に関するある仮定、例えば、分散の正規性と等質性などに基いている。異質な対象者の混在がある場合は、これらの仮定のいずれも成立せず、また、テストは、最も良い状態でも近似にすぎず、実際には誤解を導きやすい。第三に、観察された影響が電離放射線によるものであると結論付ける場合に、線量区分は知能に影響を及ぼす他の因子と関連性がないことを示さねばならない。

被曝線量区分を固定し、年齢群間の分散の等質性を検討したが、8人の重度知能遅滞者を含めた場合も、除外した場合も、四つの線量区分のいずれにも有意差は認められなかった。逆に、胎内週齢を固定し、被曝カテゴリー間の分散を調べたところ、0-7週群、8-15週群、16-25週群、26週一満期群のそれぞれについて、4.70, 4.33, 14.02及び2.10のカイ2乗値(自由度4の Bartlett テスト)を得た(図2)。これ

one age-group 16-25 weeks is significant at the 1% level. When we combined both 10-49 and 50-99 rad dose groups for small cases, the Bartlett's test for age-group 16-25 weeks is not significant, $\chi^2 = 1.19$ (3 df). When the mentally retarded are excluded, this chi-square shows no difference. There is no compelling evidence that the variances are different either among doses for fixed gestational age, or among gestational ages for fixed doses.

Normality of the distributions of intelligence test scores. To address this issue, the skewness of the distributions of intelligence test scores within age- and age-exposure-groups was examined using Fisher's estimate³⁶ and the cumulative distributions were plotted to search for inflections that might suggest nonnormality. As to skewness, of the 20 measures of skew in the age-exposure cells in Table 2a, 10 are positive, 7 are negative and 3 are zero. They range from -0.68 to 0.45 and none deviate significantly from zero. These findings suggest that the data are drawn from a single unimodal probability distribution; alternatively, there is no evidence of a commingling of two or more distributions which could be interpreted as supporting the notion of groups of individuals with differing sensitivities to ionizing radiation.

Figure 2 presents graphically the age-by-dose group-specific frequency distributions of the intelligence test scores. The cumulative probability distributions associated with the test scores, with and without inclusion of the clinically diagnosed cases of mental retardation, differ little, if at all, from that expected of a homogeneous sample from a normal distribution (data not shown). The data suggest that any difference in means (or variances) is a general phenomenon, a shift in the distribution of scores with exposure, rather than the inclusion of a qualitatively different group of individuals, e.g., clinically unrecognized cases of mental retardation.

Regression analysis. A better analytic approach than analyses of variance, one that does not depend upon grouping of data, is to fit a regression of intelligence test scores on the individual estimates of exposure within an age-group. This has been done both with and without the inclusion of the mentally retarded (see Figure 3 for the mean scores and their 95% confidence

らの値のうち、16-25週群のみが1%水準で有意である。例数も少なく、10-49と50-99rad線量群を合計すると16-25週群のBartlettテストの自由3のカイ2乗値は1.19で有意でない。知能遅滞者を除外しても、カイ2乗値は有意でない。固定した胎内週齢群に対する線量群間、あるいは固定した線量群に対する胎内週齢群間のいずれにも分散の差異が認められることを強く示唆する証拠はない。

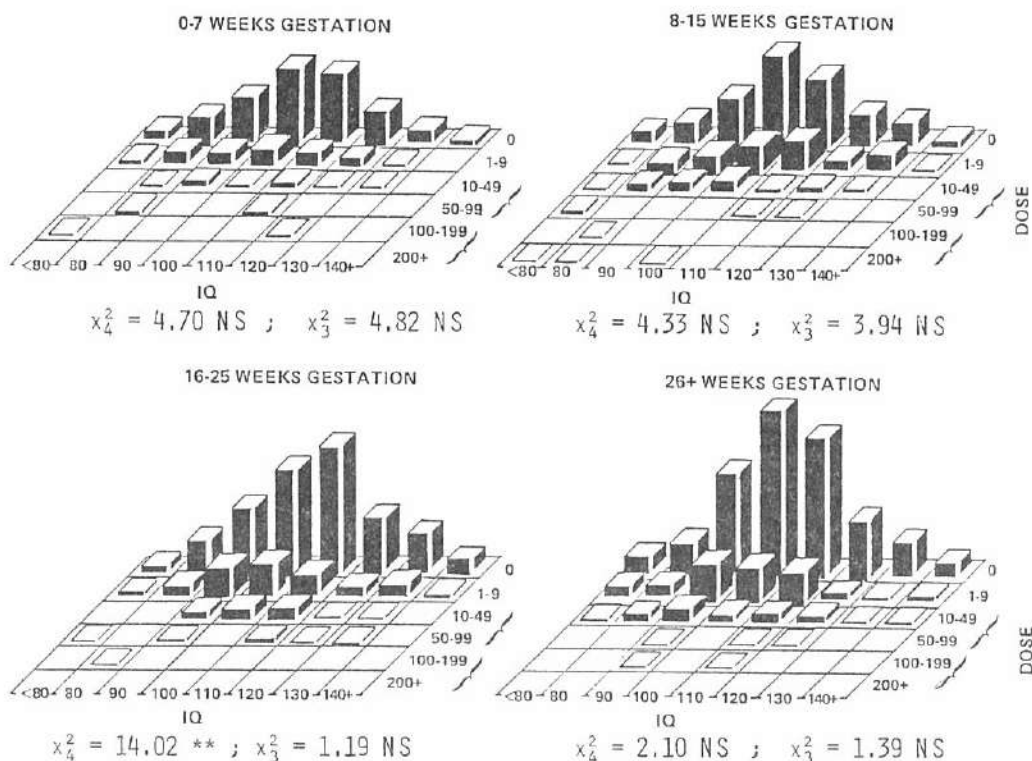
知能テストスコア分布の正規性。この問題を検討するために、週齢群内及び週齢-被曝線量群内の知能テストスコア分布の歪度をFisherの推定値³⁶を用いて調べ、更に、非正規性を示唆するひずみの探知については累積分布をプロットした。歪度についてみると、表2aの年齢-被曝線量区分での歪度の20統計値のうち、10が正、7が負、3がゼロである。その範囲は-0.68から0.45であり、ゼロから有意に離れているものはない。これらの所見は、データが簡単な単峰形確率分布から得られたものであることを示唆する。換言すると、電離放射線に対して異なる感受性をもつ対象者のグループが、二つ以上の分布が混合しているという推論を支持する所見は認められなかった。

図2は、知能テストスコアの週齢別及び線量群別度数分布を図示したものである。臨床的に診断された知能遅滞例を含めても含めなくても、テストスコアの累積確率分布は、正規分布からの等質標本（データは示していない）とは異質であるとしても、ほんのわずかな差異を示すにすぎない。このデータが示唆するところによれば、平均（又は分散）の差異は一般的な現象、すなわち、被曝線量とともにスコア分布が移動するためであり、質的に異なる集団、例えば、臨床的に確認されない知能遅滞例が含まれているためではないと考えられる。

回帰解析。分散解析より優れた解析法、すなわち、データ区分の仕方に依存しない方法は、ある週齢群内の個人推定線量に知能テストスコアへの回帰を当てはめる方法である。知能遅滞者を含めた場合と除外した場合のいずれにも、この方法を適用した（平均スコアとその95%信頼区間については図3を

FIGURE 2 DISTRIBUTION OF INTELLIGENCE TEST SCORES BY GESTATIONAL AGE ATB AND ESTIMATED FETAL ABSORBED DOSE

図2 知能テストスコアの分布，原爆時胎内週齢及び推定胎児吸収線量別



CHI-SQUARE VALUE DENOTES A TEST OF HOMOGENEITY OF VARIANCES.

カイ 2乗値は，分散の等質性の検定を表す。

SEE TABLE 2a FOR NUMBER OF INDIVIDUALS IN EACH DOSE CATEGORY.

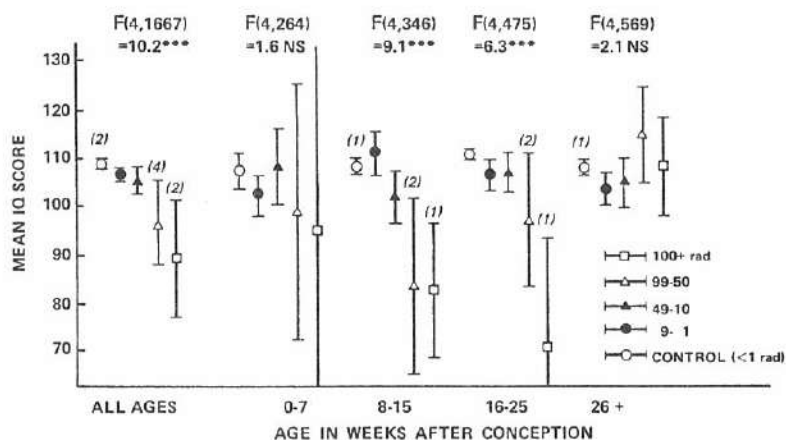
各線量カテゴリー内の人数については表 2aを参照。

intervals). Table 3a presents the regression coefficients obtained when a linear dose-response model is fitted. Significant linear coefficients occur for the 8-15, and 16-25 week age-groups. Significant heterogeneity does exist among the four age-group-specific regression coefficients. When the eight clinically diagnosed cases of mental retardation are removed, the regression coefficients associated with the 8-15 and the 16-25 week age-groups are again significant but less strikingly so. Those associated with the 8-15 week age-group change little, but those for the 16-25 weeks are a little smaller (about two-thirds to three-quarters their former values). The coefficients for the four age-groups are not significantly heterogeneous, but the loss in IQ appears substantial — at face value, 7 to 10 points per gray of absorbed energy for the 8-15 week group and 13 to 21 for the 16-25.

参照)，線形線量反応モデルを当てはめた場合の回帰係数を表3aに示した。有意な線形係数は8—15週齢群及び16—25週齢群に認められた。四つの週齢群別特定回帰係数間に有意な異質性が存在する。臨床的に診断された知能遅滞者8人を除外すると，8—15週齢群と16—25週齢群の回帰係数はやはり有意ではあるが，その程度は低い。8—15週齢群の回帰係数はほとんど変化しないが，16—25週齢群の係数は若干小さくなる（除外しない値の2/3から3/4程度）。四つの週齢群の回帰係数には，有意な異質性は認められないが，IQの低下は本質的であるように思われる。顔面どおりでは，8—15週齢群が吸収線量1Gy当たり7～10点の低下を示し，16—25週齢群が13～21点の低下を示した。

FIGURE 3 MEAN IQ SCORES AND 95% CONFIDENCE LIMITS BY GESTATIONAL AGE IN WEEKS AND TISSUE ABSORBED DOSE

図3 平均IQスコア及び95%信頼限界, 胎内週齢及び組織吸収線量別



THE NUMBERS IN PARENTHESES ARE SEVERELY MENTALLY RETARDED CASES, WHERE THE HIGHEST IQ SCORE AMONG THEM WAS 64.

括弧内の数は重度知能遅滞者数。重度知能遅滞者の最高IQ値は64であった。

WHEN THE SEVERELY MENTALLY RETARDED CASES WERE EXCLUDED, SIGNIFICANT DIFFERENCE WAS ALSO NOTED FOR 8-15 WEEKS ($P < .001$) AND 16-25 WEEKS ($P < .03$).

重度知能遅滞者を除外しても、8-15週齢群 ($P < .001$) 及び16-25週齢群 ($P < .03$) に有意差が認められた。

TABLE 3a THE REGRESSION COEFFICIENTS OBTAINED WHEN A LINEAR MODEL OF INTELLIGENCE TEST SCORE ON INDIVIDUAL TISSUE ABSORBED DOSE IS FITTED TO ALL OF THE DATA AVAILABLE. THE COEFFICIENTS ARE EXPRESSED AS CHANGE IN IQ POINTS PER 0.01 Gy OF EXPOSURE

表3a 個人組織吸収線量に対する知能テストスコアの線形モデルを利用可能なすべてのデータに当てはめて得られた回帰係数。各係数は0.01Gy当たりのIQポイントの変化を表す

Age-group in weeks	n	Regression coefficient	Estimated standard error of the coefficient	Significance χ^2	P
a. All cases included					
0-7	269	-0.0570	0.0613	0.86	NS
8-15	351	-0.1030	0.0281	13.44	.001
16-25	480	-0.2070	0.0424	23.83	.001
26-term	574	-0.0334	0.0548	0.37	NS
All	1674	-0.1100	0.0198	30.86	.001
Heterogeneity $\chi^2 = 13.19$ df = 3 P<0.004					
b. After exclusion of clinically diagnosed cases of retardation					
0-7	269	-0.0570	0.0613	0.86	NS
8-15	347	-0.0755	0.0281	7.22	.01
16-25	477	-0.1333	0.0529	6.35	.01
26-term	573	-0.0352	0.0544	0.42	NS
All	1666	-0.0746	0.0208	12.86	.001
Heterogeneity $\chi^2 = 3.63$ df = 3 NS					

To examine the internal consistency of the data, the control cases, those individuals who received less than 0.01 Gy or were neither in Hiroshima nor Nagasaki ATB, have been excluded and the analysis just described repeated. The results are found in Table 3b. There is again a significant effect of exposure during the 8-15 week interval, and the regression coefficients are little changed. However, the results are less clear cut with regard to the period 16-25 weeks; the regression coefficient is significant only if the mentally retarded are included.

データの内的一致性を調べるために、対照者、すなわち、被曝線量が0.01Gy未満の者、又は原爆時に広島・長崎にいなかった者を除外して、上述の解析を繰り返した。その結果を表3bに示す。ここでも、8-15週の期間内に被曝した場合に有意な被曝の影響が認められ、回帰係数はほとんど変わらない。しかし、16-25週の期間についての結果はそれほど明瞭でなく、知能遅滞者を含めた場合にのみ回帰係数は有意である。

TABLE 3b THE REGRESSION COEFFICIENTS OBTAINED WHEN A LINEAR MODEL OF INTELLIGENCE TEST SCORE ON INDIVIDUAL TISSUE ABSORBED DOSE IS FITTED TO ALL OF THE DATA EXCLUDING THE CONTROL CASES. THE COEFFICIENTS ARE EXPRESSED AS CHANGE IN IQ POINTS PER 0.01 Gy OF EXPOSURE

表3b 個人組織吸収線量に対する知能テストスコアの線形モデルを対照例を除くすべてのデータに当てはめて得られた回帰係数。各係数は0.01Gy当たりのIQポイントの変化を表す

Age-group in weeks	n	Regression coefficient	Estimated standard error of the coefficient	Significance χ^2	P
a. All cases except the controls included					
0-7	69	-0.0175	0.0727	0.06	NS
8-15	122	-0.1042	0.0332	9.85	.01
16-25	139	-0.1788	0.0495	13.05	.001
26-term	141	0.0369	0.0631	0.34	NS
All	471	-0.0910	0.0229	15.79	.001
Heterogeneity $\chi^2 = 15.27$ df = 3 P<0.002					
b. After exclusion of clinically diagnosed cases of retardation and the controls					
0-7	69	-0.0175	0.0727	0.06	NS
8-15	119	-0.0776	0.0326	5.67	.05
16-25	136	-0.0812	0.0618	1.73	NS
26-term	141	0.0369	0.0631	0.34	NS
All	465	-0.0529	0.0237	4.98	.05
Heterogeneity $\chi^2 = 5.38$ df = 3 NS					

Table 4a shows the results of fitting a linear-quadratic model to the data with the controls included, and Table 4b the results when the controls are excluded. The only regression coefficients significantly different from zero are for the age-group 8-15 weeks; this holds true whether the mentally retarded are or are not

対照者を含めたデータに線形-二次モデルを当てはめた結果は表4aに示し、対照者を除外した場合の結果は表4bに示した。ゼロから有意に異なる回帰係数を示したのは8-15週齢群のみである。これは、知能遅滞者を含めた場合にも含めない場合にも成立

TABLE 4a THE REGRESSION COEFFICIENTS OBTAINED WHEN A LINEAR-QUADRATIC MODEL OF INTELLIGENCE TEST SCORE ON INDIVIDUAL TISSUE ABSORBED DOSE IS FITTED TO ALL OF THE DATA AVAILABLE. THE COEFFICIENTS ARE EXPRESSED AS CHANGE IN IQ POINTS PER 0.01 Gy OF EXPOSURE

表 4a 個人組織吸収線量に対する知能テストスコアの線形-2次モデルを利用可能なすべてのデータに当てはめて得られた回帰係数。各係数は0.01Gy 当たりのIQポイントの変化を表す

Age-group in weeks	Linear coefficient	Standard error	P	Regression estimates		P
				Quadratic coefficient	Standard error	
a. All cases included						
0-7	-0.1007	0.1657	NS	0.00038	0.00134	NS
8-15	-0.3528	0.0628	.001	0.00081	0.00018	.001
16-25	-0.1372	0.0868	NS	-0.00061	0.00066	NS
26-term	-0.1501	0.1271	NS	0.00133	0.00130	NS
All	-0.2066	0.0344	.001	0.00044	0.00013	.001
Heterogeneity χ^2 : 7.40 df=3 P<0.060				36.51	df=3	P<0.001
b. After exclusion of clinically diagnosed cases of retardation						
0-7	-0.1007	0.1657	NS	0.00038	0.00134	NS
8-15	-0.2788	0.0681	.001	0.00063	0.00019	.001
16-25	-0.0654	0.1242	NS	-0.00087	0.00145	NS
26-term	-0.1555	0.1262	NS	0.00140	0.00140	NS
All	-0.1457	0.0361	.001	0.00031	0.00013	.05
Heterogeneity χ^2 : 4.52 df=3 NS				49.08	df=3	P<0.001

included, but the quadratic coefficients are positive, not negative. When tested separately, both the linear and the quadratic terms are statistically heterogeneous but the quadratic terms are the more so. After exclusion of the clinically diagnosed cases of mental retardation, no significant heterogeneity was observed for the linear term. When the controls are excluded, there is relatively little effect on the regression coefficients in the 8-15 week interval which remain statistically significant. Since the effect of irradiation in the 16-25 week period is not significant, there is no evidence within this group of a significant departure from linearity (Table 4b).

It is interesting to note that evidence of a radiation-related effect on severe mental retardation is confined to the same two age-groups, that is, 8-15 and 16-25 weeks of gestation; however, the effects are somewhat different. They are linear within the ages 8-15, rather than curvilinear, and nonlinear, rather than

するが、2次係数は正であり、負でない。線形係数と2次係数を別々に検討すると、両者共に有意な異質性を示すが、2次係数にこの傾向が強く認められる。臨床的に確認された知能遅滞者を除いた後には線形の有意な異質性は認められなかった。対照者を除外しても、8-15週齢群における回帰係数への影響は比較的少なく、統計的有意性は維持される。16-25週における放射線被曝の影響は有意ではないので、この週齢群には、線形性からの有意な離脱は認められない(表4b)。

重度知能遅滞に対する放射線関連影響が、同じ二つの胎内週齢群、すなわち、8-15週齢群と16-25週齢群に限られていることは興味深い所見である。しかしながら、この影響には幾分差異が認められる。すなわち、8-15週齢群では曲線よりはむしろ線形で

TABLE 4b THE REGRESSION COEFFICIENTS OBTAINED WHEN A LINEAR-QUADRATIC MODEL OF INTELLIGENCE TEST SCORE ON INDIVIDUAL TISSUE ABSORBED DOSE IS FITTED TO ALL OF THE DATA EXCLUDING THE CONTROL CASES. THE COEFFICIENTS ARE EXPRESSED AS CHANGE IN IQ POINTS PER 0.01 Gy OF EXPOSURE

表 4b 個人組織吸収線量に対する知能テストスコアの線形-2次モデルを対照例を除く

すべてのデータに当てはめて得られた回帰係数、各係数は

0.01Gy 当たりの IQ ポイントの変化を表す

Age-group in weeks	Linear coefficient	Standard error	P	Regression estimates		P
				Quadratic coefficient	Standard error	
a. All cases included						
0-7	0.0682	0.2185	NS	-0.00069	0.00165	NS
8-15	-0.4161	0.0756	.001	0.00095	0.00021	.001
16-25	-0.0342	0.1072	NS	-0.00114	0.00075	NS
26-term	0.0649	0.1624	NS	-0.00028	0.00152	NS
All	-0.1827	0.0420	.001	0.00038	0.00015	.05
Heterogeneity χ^2 : 27.32 df=3 P<0.001				47.29	df=3	P<0.001
b. After exclusion of clinically diagnosed cases of retardation and the controls						
0-7	0.0682	0.2185	NS	-0.00069	0.00165	NS
8-15	-0.3362	0.0826	.001	0.00076	0.00022	.001
16-25	0.1364	0.1548	NS	-0.00251	0.00164	NS
26-term	0.0649	0.1624	NS	-0.00028	0.00152	NS
All	-0.1077	0.0439	.05	0.00022	0.00015	NS
Heterogeneity χ^2 : 11.23 df=3 P<0.011				109.03	df=3	P<0.001

linear, in the weeks 16-25.¹⁹ Whether these seeming differences are important, particularly that which involves the 8-15 week group where the effect of ionizing radiation on the occurrence of severe mental retardation is most striking; and whether the curvilinear dose-response relationship seen in Tables 4a and b, could be artifactual and ascribable to extraneous sources of variability such as errors in the estimated doses themselves are considered.

At least three kinds of errors in individual dose estimates can be envisaged, namely those that stem from a) the air dose curves themselves, b) the attenuation factors for materials, positions, and the like, and c) the assertions of the survivors as to where they were ATB. Jablon,³⁷ after a careful examination of these various sources of inaccuracy, concluded that "the estimated dose is not a linear function of the true dose, low

あり、16-25週齢群では線形よりはむしろ曲線形である。¹⁹ 重度知能遅滞発現に対する電離放射線の影響が最も著しい8-15週齢群でのこれらの見掛け上の差異は時に重要であるかどうか、また、表4a及びbに認められる曲線型線量反応関係は人為的なもので、推定線量それ自体の誤差などの外的な変異源によるものかどうかを考察する。

個人線量推定値に関して少なくとも3種類の誤差、すなわち a) 空気線量曲線自体に由来する誤差、b) 質量、位置などの減弱因子に関連する誤差、並びに c) 原爆時の被曝位置に関する本人の申し立てによる誤差が考えられる。Jablon³⁷ は、これらの様々な不確定要素について綿密な検討を行い、「推定線量は真の線量の線形関数ではなく、低線量は

doses being slightly underestimated and large doses overestimated.” Gilbert,³⁸ and Gilbert and Ohara³⁹ have recently examined this issue anew. They too conclude that errors in the estimation of individual doses can lead to spurious curvilinear effects. Both studies suggest that the distribution of the errors in the individual dose estimates probably contributes a curvilinear component to the observed dose-response relationship. If the higher doses are overestimated, the quadratic term should be opposite in sign to the linear one, and this is invariably so. Moreover, if IQ declines with increasing dose as seems probable, the quadratic term should be positive. This is true for the one significant dose-response relationship that emerges, that is, the one at 8-15 weeks. If the curvilinearity is due to errors in the estimation of the individual doses, and this possibility cannot clearly be excluded, then the best estimate of the risk at low doses will be the linear one.

DISCUSSION

At least four sources of extraneous variation, possibly confounded here, could impinge on these findings. They include a) genetic variation, b) nutritional deprivation, c) bacterial and viral infections in the course of pregnancy, and d), since there is substantial evidence to suggest that the cerebrum and its adnexa are especially sensitive to oxygen deprivation, an embryonic or fetal hypoxemia secondary to radiation damage to the hematopoietic system of the mother and (or) her developing child. Assessment of the contribution each of these potential confounders could or did make in the present instance is formidable. There is little direct evidence, and individual speculations are undoubtedly colored by the speculator's preconceptions and interests.

Numerous genetic forms of mental retardation are known.⁴⁰ Most of these are recessively inherited. They are individually infrequent, but collectively they have a significant impact on the occurrence of this disorder. It is known too that the prevalence (and incidence) of rare, recessively inherited disorders is functionally related to the frequency of consanguineous marriages; at the time these survivors were conceived, such marriages were common in both Hiroshima and Nagasaki, but especially so in the latter.^{41,42} This could account for the observed difference in the frequency of severe mental

やや過小評価され、高線量は過大評価されている」と結論付けている。Gilbert³⁸並びにGilbert及びOhara³⁹は最近この問題を新たに検討した。両研究者もまた、個人線量推定の誤差が誤った曲線影響を導くと結論付けた。恐らく、いずれの研究も個人線量推定値の誤差分布が、観察された線量反応関係に曲線的要素を与えていることを示唆する。高線量が過大評価されているとすれば、2次係数の符号は線形係数の符号と逆でなければならないが、実際は、常にそのように変化しない。更に、预期されるように、線量の増加とともにIQが減少するとすれば、2次係数は正でなければならない。これは、唯一の有意な線量反応関係、すなわち、8-15週齢群における線量反応関係に当てはまる。この曲線性が個人線量推定の誤差によるものであれば、そしてその可能性を明確に除外することはできないが、低線量域での最適なリスク推定は線形関係であろう。

考 察

生体外変異源には少なくとも次の4種類が交絡している可能性がある。すなわち a) 遺伝的変異, b) 栄養障害, c) 妊娠中の細菌やウイルスによる感染, d) 大脳及びその付属器は特に酸素欠乏に対する感受性が強いことを示唆する確実な証拠があるため、母親及び(又は)発育中の子供の造血系への放射線障害の2次的影響として、胎芽及び胎児期の低酸素血症がある。これらの交絡因子の各々が、知能遅滞にどのような影響を及ぼすのかということの評価することは、極めて困難である。これに関する直接的証拠はほとんどなく、確かに、各推論は各自の先入観や興味によって偏向する。

知能遅滞には極めて多くの遺伝形質があることが知られている。⁴⁰ これらの大部分は劣性遺伝である。これらの遺伝形質は、個別的にみるとまれであるが、全体的には、知能遅滞の発生に重要な影響を及ぼす。また、まれな劣性遺伝性障害の発現率(及び発生率)は、血族結婚の頻度と関数関係にあることが知られている。被爆者が妊娠した当時、このような婚姻状態は広島・長崎両市、特に、長崎において高頻度に見られる。^{41,42} このことが、両市の0.01Gy未満群に

retardation in the less than 0.01 Gy group in the two cities. But whether it could account for the apparent decline in average intelligence test score with exposure is not clear. It would seem to depend upon a number of circumstances, but two in particular. First, whether individuals heterozygous for the genes that in double dose give rise to mental retardation are more vulnerable to environmental insults including ionizing radiation. Second, whether such persons are nonrandomly distributed with regard to distance from the hypocenter. The answer to the first of these questions is unknown. As to the second, it is known that the frequency of consanguineous marriages in Nagasaki is approximately inversely related to distance from the hypocenter, within those distances where exposures of 0.1 Gy or more occurred.⁴¹ Thus, the frequency of heterozygotes may be roughly proportional to distance, and dose could be confounded with genetic variation. What form this confounding might take is debatable, for the effects on the intelligence quotient of inbreeding are small, relative to the effects seen here.⁴² Schull and Neel found the child of first cousins to have an intelligence quotient which is some 5.0 points less, on the average, than the child of unrelated parents, when adjusted to the mean of the Koga intelligence test. To recapitulate briefly, genetic differences could account for some, possibly even most of the intercity difference, not only in the frequency of severe mental retardation but in the average intelligence test scores, but it seems unlikely that genetic differences contribute importantly to the shape of the dose-response curve in either city or in any of the age-groups.

The role of maternal malnutrition on the subsequent mental performance of the fetus is controversial, and epidemiologic or experimental evidence on the possible interaction of such malnutrition with radiation damage is virtually nonexistent. There are data showing that maternal malnutrition may affect a child's mental growth by decreasing DNA content or cell number. Marasmic infants, underweight at birth, who die of malnutrition during the first year of life, are known to have brains that are smaller in wet and dry weight than normal; their total RNA, total cholesterol, total phospholipids, and total DNA content are proportionally reduced; DNA synthesis is slowed, cell division is curtailed; and a reduced number of brain

oける重度知能遅滞頻度の差異をもたらしているのかもしれない。しかし、この事実が、被曝線量に伴う平均知能テストスコアの明確な減少をもたらしたかどうかは不明である。テストスコアの減少には幾つかの要因が関与していると考えられるが、特に、二つの重要な点がある。第一に、倍加線量で知能遅滞を起こす遺伝子に対してヘテロ接合体の人は、電離放射線を含む環境因子に影響されやすいかどうか。第二に、このような条件の被曝者が、爆心地からの距離に関連して非確率的に分布するかどうか。このうちの第一の疑問に対する答えは不明である。第二の疑問については、長崎での血縁結婚の頻度は、被曝線量が0.1 Gy以上の距離内では爆心地からの距離に対してほぼ逆関係にあることが知られている。⁴¹したがって、ヘテロ接合体の頻度は距離にほぼ比例し、線量は遺伝的変異と交絡するであろう。本研究で観察された影響と比較すると、近親結婚が知能指数に及ぼす影響は小さいので、この交絡がどのような形で関与するかは、論争の余地のある問題である。⁴² Schull 及び Neel は、いとこ同士の子供の知能指数が、古賀知能テストの平均を基準にして調整すると、血縁関係のない両親の子供より平均約5.0点低いことを認めた。要約すれば、重度知能遅滞のみならず、平均知能テストスコアにおける都市間の幾つかの差、恐らくその大部分については、遺伝的差異によって説明されるだろう。しかし、各都市あるいは各年齢群において、遺伝的差異が線量反応の形状に重要な影響を与えることはないように思われる。

母親の栄養失調が将来の胎児知能に果たす役割については議論の余地があり、栄養失調と放射線障害との相互作用を示唆する疫学的及び実験的証拠は全くない。母親の栄養失調が子供のDNA物質あるいは細胞数の減少を誘発することによって子供の知能の発達に影響を及ぼすことを示すデータがある。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いことが知られている。この乳児の総RNA量、総コレステロール量、総磷脂質量及び総DNA量は、出生時の体重不足に比例して減少している。DNA合成は遅くなり、細胞分裂は低下し、脳細胞数の減少も認められる。⁴³⁻⁴⁵ 出生時の体重が

cells are seen.⁴³⁻⁴⁵ Marasmic infants of normal birthweight tend not to show these effects.

If the mental impairment seen here stems largely from effects on neuronal number or migration, it seems unlikely that maternal malnutrition would restrict fetal growth as markedly in the second trimester as in the third, supposedly less protected trimester of gestation. Moreover, if malnutrition interferes primarily with the growth and establishment of synaptic connections, as Dobbing and Sands²³ observe, the effects of malnutrition will be largely postnatal, since this phase of brain growth is predominantly postnatal. Special ration provisions were made for pregnant and recently parturient women in Japan during the war and in the postwar years. The fact of pregnancy could be registered at or subsequent to the 20th week of gestation, and supplementary rations were made available upon registration. Every pregnant woman may not have availed herself of this opportunity, but evidence based upon the registration of pregnancies in these cities in the years 1948-54, when rationing still prevailed, suggests that almost all did.⁴⁶ Whether these supplementary rations were adequate to forestall fetal damage is debatable as supplementation was based upon prevailing concepts of health needs and Japan's economic condition. There is certainly no report of underweight, marasmic infants among the survivors.⁴⁷

Given that supplementary rations were not available until the 20th week or later, it might seem that the difference in occurrence of mental performance before and after this date bore some relationship to malnutrition. Mole,⁴⁸ who examined this issue at some length in connection with mental retardation, 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." These were exceptional times and exceptional circumstances, but whether a nutritional dependence, if one existed, affects the dose dependence nonadditively is moot. A no less plausible explanation of the high background rates in both cities was the high (relatively) frequency of consanguineous marriages.

正常であった消耗症の乳児には、これらの影響は認められない。

ここで観察される知能障害の大部分がニューロンの数又は移動の影響に由来するものであれば、母親の栄養失調が保護状態の弱い妊娠第三三ヶ月期と同じ程度に第二三ヶ月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 及び Sands²³ が観察したように、栄養失調がシナプス接合の成長及び構築を大きく抑制するとすれば、この段階の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であろう。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。妊娠後20週目、又はそれ以降には妊娠の届け出をし、それにより特別配給を受けることができた。妊婦のすべてがこの特典を利用したとは限らないが、配給が依然として行われていた1948-54年間の両市における妊娠届け出によれば、ほとんど全員が利用していたと思われる。⁴⁶ この特別配給が胎児の障害を防止するのに十分であったかどうかに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や日本の経済状態に基づいて実施されたものであるからである。確かに、被爆者の中に体重不足で消耗症の乳児が増加したとの報告はない。⁴⁷

食糧の特配が20週あるいはそれ以降まで入手できないことを考えれば、20週前後の知能遅滞発現率の差は栄養失調と何らかの関係をもっていたと考えられる。この問題を知能遅滞との関連でかなり詳細に調査した Mole⁴⁸ は、"1945年の日本における原爆投下前後の数ヶ月にみられる厳しい食糧難は、非被爆対照群において高頻度に発生した重度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寄与した可能性がある"と結論付けている。確かに、当時は例外的な時代であり、また、例外的な状況下であり、栄養依存性がたとえ実際に存在したとしても、それが非相加的に線量依存性影響をもつかどうかは疑問である。両市において自然発生率が高いことを適切に説明するものは、血族結婚の頻度が(相対的に)高い点である。

As earlier noted, there are other possible confounding factors, including bacterial and viral infections, and an embryonic or fetal hypoxemia secondary to radiation damage to the hematopoietic system of the mother and (or) her developing child. It seems reasonable to assume that mothers whose embryos or fetuses received absorbed doses of 0.5 Gy or more received 1 Gy or more themselves and probably experienced some degree of acute radiation illness. One of the consequences of such exposure is an hematopoietic depression that sets in within six weeks or so after exposure and that may persist for some time before a recovery occurs, providing the individual survives. Red blood cell counts may fall to 50% or 60% of the normal value, and hemoglobin values to 6-8 g. Whether this would give rise to an embryonic or fetal hypoxemia is uncertain. Two lines of evidence suggest that it may not. First, since the fall in red cells and hemoglobin is a gradual one, some form of cardiac or ventilatory compensation may have occurred. Moreover, women with sickle cell anemia who commonly have hemoglobin values in the range described above do not have an increased frequency of mentally retarded children, although their reproductive performance is impaired in other respects.⁴⁹ Second, studies of the families of women with high-affinity hemoglobins have failed to show a disturbed segregation ratio that might be interpreted as evidence that "being a carrier has survival value for the fetus of an affected mother."⁵⁰ This suggests that the reversal of the usual gradient in oxygen affinity between mother and conceptus is not lethal in late pregnancy when beta-chain synthesis begins (the affinity mutants mostly involve the beta-chain). Admittedly the data are too sparse to speak directly to the issue of a quantitative impairment of intelligence. It can also be argued that even if hypoxemia occurred, it would have been only at the higher maternal exposures, and should contribute to a nonlinear dose-response relationship. Studies of primates exposed in utero reveal that the *Macaca mulatta* fetus undergoes a hematopoietic depression at exposures of about 2 Gy^{51,52} (doses lower than 2 Gy were not systematically studied). It seems probable, therefore, that among the in utero exposed in Hiroshima and Nagasaki who received 0.5 Gy or more, some experienced a hematopoietic depression because of damage to their own bone marrow. Any hypoxemia that might result from direct damage to the fetus would

前述したように、細菌やウイルスによる感染、並びに、母親及び(あるいは)発育中の胎児の造血組織への放射線障害の2次的影響として胎芽及び胎児の低酸素血症など、他の交絡因子が考えられる。胎芽及び胎児吸収線量が0.5 Gy以上であれば、母親自身の被曝線量は1 Gy以上であり、恐らく、ある程度の急性放射線疾患を経験したと考えるのが妥当であろう。このような被曝の影響の一つに造血機能低下がある。これは、被曝後約6週未満に始まり、生き残った場合には、機能回復までしばらく継続する。赤血球数は正常値の50%か60%になり、ヘモグロビン値は6-8 gまで低下する。これにより胎芽及び胎児低酸素血症が起こるかどうかは不確定である。二つの所見がこの可能性のないことを示唆している。第一に、赤血球及びヘモグロビンは徐々に減少するので、心臓及び肺である補強を行ったかもしれない。更に、通常上述の範囲のヘモグロビン値を示す鎌状赤血球貧血の女性は、他の点ではその生殖能力は低下しているので、知能遅滞児を出産する頻度は高くない。⁴⁹ 第二に、高親和性ヘモグロビンを有する女性の家族について研究されたが、"保因者であることは、罹患している母親の胎児の生存を決定する"⁵⁰ ことを裏付ける分離率の異常は認められなかった。母親と胎児の間の酸素親和性における通常の勾配の逆転は、 β 鎖合成(親和性の突然変異のほとんどは β 鎖に関連している)が始まる妊娠後期には致命的ではないことを示唆している。明らかに、データは極めて不十分であるので、知能の量的な障害問題を直接論ずることはできない。また、低酸素血症が発生したとしても、母親の被曝線量が高い場合に限られていたであろうし、非線形線量反応関係に寄与するであろうとも考えられる。胎内被曝した霊長類に関する研究によれば、*Macaca* 類の混血胎児は、約2 Gyの線量に被曝すると造血機能低下を起こす^{51,52}(2 Gy未満の線量については系統的に研究されていない)。したがって、0.5 Gy以上被曝の広島・長崎胎内被曝者の中には、骨髓障害により造血機能低下を示した者がいると思われる。胎児が受けた直接的障害によって起こると考えられる低酸素血症は、母親に対する影響と極めて複雑に交絡して

appear inextricably confounded with a possible maternal effect. But this again should enhance the likelihood of a nonlinear effect.

Finally, there are the issues of sample bias and fortuity. Insofar as the former is concerned, it is reasonable to assume that those children who were not tested were, on average, more retarded than those who were; however, it is important to realize that the decision to send a child to the clinic to be examined involves sociological judgments also and the fear of stigmatization could impinge on the examination of a child who might be able to perform, albeit at a subnormal level. Overall, this would seem to suggest that social values could result in an underestimation of the biologic effects. Fortuity is another matter. Conventional statistical inference specifies the frequency of the so-called type I error, that is, the erroneous rejection of the hypothesis of no effect when, in fact, no effect occurred. This inferential basis fails, however, to incorporate prior knowledge, such as the embryological evidence (often unquantifiable but nonetheless real), that may suggest an effect. Only further evidence will resolve this issue.

Are the findings here described biologically reasonable? D'Amato and Hicks' studies⁵³ of fetally irradiated rats have revealed effects on the cerebral cortex at doses as low as 10R; there was a paucity of neurons, which they attributed to "an injury to the source of the neurons, the primitive proliferative-migratory cell system." Similarly, Wanner and Edwards⁵⁴ have shown that doses as low as 0.04 Gy produce an irreversible reduction in brain weight among prenatally exposed guinea pigs and that over doses of 0.04 to 1 Gy this effect is dose-dependent. Thus, small doses of ionizing radiation can affect brain development and presumably mentation. Extrapolations from experimental animals must be guarded, however, because there are species differences in brain development, attributable partly to the differing complexity of the ultimate adult organ, but especially to the different rates of brain growth and the different timing of birth in relation to brain developmental events. The answer to the question posed above must hinge finally upon an understanding of the molecular and cellular events that give rise to impaired intellectual performance, and the identification of causes

いるようであるが、これもまた、非線形影響の可能性を強調する。

最後に、標本の偏りと偶然性の問題がある。前者に関しては、テストを受けなかった子供は、受けた子供より平均して重度の知能遅滞を示したと考えるのが妥当であろう。しかし、子供にテストを受けさせるか否かの決定には社会的判断も関与しており、汚名を受けることに対する恐怖が、正常以下のレベルとはいえ、能力のある子供の検査成績に影響を及ぼす可能性がある。全体的にみて、これは、社会的価値が生物学的影響を過小評価し得ることを示唆していると思われる。また、偶然性は別の問題である。従来の統計的推論では、いわゆる第一種の過誤、すなわち実際に影響が生じていないのに、影響はないという仮説を誤って棄却する確率を定める。しかし、この推論の基礎には、影響の存在を示唆する胎内における事象（しばしば定量不可能であるが、実在する）のような過去の所見は含まれない。この問題は今後の研究によってのみ、解決されるであろう。

上述の所見は生物学的に妥当なものであろうか。D'Amato 及び Hicks⁵³ は胎児期に放射線照射を受けたラットについて研究し、10R という低線量で大脳皮質に影響が現れることを観察した。彼らはニューロン数の減少を認めたが、これを“ニューロン源、すなわち初期の増殖—移動細胞システムの障害”に起因するものと考えた。同様に、Wanner 及び Edwards⁵⁴ は、0.04 Gy の低線量に胎内被曝したモルモットに、脳の重さの不可逆的低下が起こること、並びに、0.04 Gy から 1 Gy までは、この影響が線量に依存することを観察した。したがって、低線量の電離放射線でも、脳の発達及び、恐らく、精神作用に影響を及ぼす。しかし、脳の発達には種による差異があるので、実験動物に基づく推論は慎重に行うべきである。この差異は、一つには最終的な成人臓器の複雑性に差異があることに起因するが、特に、脳の成長度は異なること並びに出生時期と脳の発達状況との関係も異なることによる。上述した問題に対する答えは、最終的には、知能の低下を引き起こす分子レベル及び細胞レベルでの事象を理解すること、並びに、本報では偶然にも交絡している可能性がある電離放射線

other than exposure to ionizing radiation that could be inadvertently confounded here. Although our knowledge of the cellular events has increased impressively of late and it is possible to identify stages in development which, on prior grounds, are likely to be most vulnerable, still too little is known to provide a compelling molecular and cellular model for radiation-related damage to the central nervous system. Individual conviction turns on the ability to rule out other possible causal mechanisms, but the correspondence in the findings for severe mental retardation and intelligence generally strengthens the belief that the results are real, and not ascribable to fortuity. Even this correspondence does not remove doubt as to the causal mechanism. Proof, if attainable, must come either from research on nonhuman primates, or through the accumulation of further evidence on sensitive periods and their relationship to exposure to ionizing radiation within this subset of survivors.

被曝以外の原因を確認することによって得られるであろう。細胞質の事象に関する知識は近年著しく増大しており、以前の論拠では最大の弱点である発達段階を確認することは可能であるが、中枢神経系に対する放射線関連障害についての強力な分子・細胞モデルを作成するには、依然として未知の部分が多い。個人的確信に基づけば、他の因果機序を除外することができるが、重度知能遅滞と知能に関する所見が一致することから、一般的に、この結果は真であり、偶然性に起因するものではないということを強く確信する。しかし、この一致性も、因果機序に関する疑問を払拭しない。確証が得られるとすれば、それは、ヒト以外の霊長類に関する研究、あるいは、感受性の高い時期に関する所見、並びに胎内被爆群におけるこの時期と電離放射線被曝との関係についての所見が更に蓄積された場合に実現するであろう。

REFERENCES

参考文献

1. BLOT WJ: Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. C. Growth and development following prenatal and childhood exposure to atomic radiation. *J Radiat Res (Tokyo)* 16 (Suppl):82-8, 1975
2. 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)
3. 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)
4. MILLER RW, BLOT WJ: Small head size after in utero exposure to atomic radiation. *Lancet* 2:784-7, 1972 (ABCC TR 35-72)
5. MILLER RW, MULVIHILL JJ: Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 14:355-8, 1976
6. PLUMMER GW: Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics* 10:687-93, 1952 (ABCC TR 29-59)
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 bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57:1381-90, 1967 (ABCC TR 10-66)

9. YAMAZAKI JN, WRIGHT SW, WRIGHT PM: Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. *Am J Dis Child* 87:448-55, 1954 (ABCC TR 24-59)
10. HOCHBERG FH, SLOTNICK B: Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors. *Neurology* 30:172-7, 1980
11. MEADOWS AT, GORDON J, MASSARI DJ, LITTMAN P, FERGUSON J, MOSS K: Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 2:1015-8, 1981
12. RAIMONDI AJ, TOMITA T: The advantages of total resection of medulloblastoma and disadvantages of full head post-operative radiation therapy. *Childs Brain* 5:550, 1979
13. SONI SS, MARTEN GW, PITNER SE, DUENAS DA, POWAZEK M: Effects of central-nervous-system irradiation on neuropsychologic functioning of children with acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 293:113-8, 1975
14. RON E, MODAN B, FLORO S, HARKEDAR I, GUREWITZ R: Mental function following scalp irradiation during childhood. *Am J Epidemiol* 116:149-60, 1982
15. ALBERT RE, OMRAN AR, BRAUER EW, et al: Follow-up study of patients treated by X-ray for tinea capitis. *Am J Public Health* 56:2114-20, 1966
16. OMRAN AR, SHORE RE, MARKOFF RA, et al: Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis: Psychiatric and psychometric evaluation. *Am J Public Health* 68:561-7, 1978
17. SHORE RE, ALBERT RE, PASTERNAK BS: Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. *Arch Environ Health* 31:21-8, 1976
18. LEE W, YOUMANS HD: Doses to the central nervous system of children resulting from X-ray therapy for tinea capitis. Rockville, Md, Bureau of Radiological Health BRH/DBE 70-4, 1970
19. OTAKE M, SCHULL WJ: In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. *Br J Radiol* 57:409-14, 1984 (RERF TR 1-83)
20. 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* 14:346-62, 1973
21. KERR GD: Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. *Health Physics* 37:487-508, 1979
22. DOBBING J: The later development of the brain and its vulnerability. In *Scientific Foundations of Pediatrics*. Ed by Davis JA, Dobbing J. London, William Heinemann Medical Books, 1974, pp565-77
23. DOBBING F, SANDS J: Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 48:757-67, 1973
24. RAKIC P: Cell migration and neuronal ectopias in the brain. In *Morphogenesis and Malformation of the Face and Brain*. Ed by Bergsma D. New York, Alan Liss Co, 1975. pp95-129
25. RAKIC P: Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. *Postgrad Med J* 54 (Suppl) 1:25-40, 1978
26. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
27. MARTINEZ MARTINEZ PFA: Neuroanatomy: Development and Structure of the Central Nervous System. Philadelphia, WB Saunders, 1982. pp45-6

28. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
29. KERR GD, SALOMON DK: The epicenter of Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended values. ORNL-TM-5139, Oak Ridge National Laboratory, 1976
30. KERR GD: Review of the dosimetry for the atomic bomb survivors. In Proceedings of the Fourth Symposium on Neutron Dosimetry, Gesellschaft für Strahlen-und Umweltforschung, Munich-Neuherberg, 1-5 June 1981, Vol. 1, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1981. pp501-13
31. LOEWE WE, MENDELSON E: Neutron and gamma doses at Hiroshima and Nagasaki. Lawrence Livermore Laboratory Publ UCRL-86595, 1981
32. TANAKA K: Intelligence examination method of the Tanaka B test. Tokyo, Sekaisha, 1947 (In Japanese)
33. TANAKA K: Tanaka-Binet Intelligence Test. 29th Edition. Tokyo, Bunka Kagaku-sha, 1975 (In Japanese)
34. TANEBASHI M: Intelligence and Intelligence Tests. In *Outline of Educational Psychology. 20th Edition*. Ed by Y. Koga. Tokyo, Kyodo Shuppansha, 1972. pp128-58 (In Japanese)
35. KOGA Y: Two intelligence test methods viewed in relation to evaluated intelligence. Collection of Reports in Commemoration of Dr. Matsumoto: Studies in Psychology and Arts, 1937. pp923-88 (In Japanese)
36. FISHER RA: Statistical Methods for Research Workers. 11th Edition. Edinburgh, Oliver and Boyd, 1950
37. JABLON S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
38. GILBERT ES: Some effects of random dose measurement errors on analyses of atomic bomb survivor data. Radiat Res 98:591-605, 1984 (RERF TR 12-82)
39. GILBERT ES, OHARA JL: An analysis of various aspects of atomic bomb dose estimation at RERF using data on acute radiation symptoms. Radiat Res 100:124-38, 1984 (RERF TR 9-83)
40. MCKUSICK VA: Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 6th Edition. Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1978
41. SCHULL WJ: A note on consanguineous marriages in the cities of Hiroshima and Nagasaki. Jpn J Human Genet 3:33-7, 1958
42. SCHULL WJ, NEEL JV: The Effect of Inbreeding on Japanese Children. New York, Harper and Row, 1965
43. WINICK M: Malnutrition and Brain Development. New York, Oxford University Press, 1976
44. WINICK M: Malnutrition and mental development. In *Nutrition: Pre- and Post-natal Development*. Ed by M. Winick. New York, Plenum Press, 1979. pp41-59
45. ROZOVSKI SJ, WINICK M: Nutrition and cellular growth. In *Nutrition: Pre- and Post-natal Development*. Ed by M. Winick. New York, Plenum Press, 1979. pp61-102
46. NEEL JV, SCHULL WJ: The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington, D.C., National Academy of Sciences Publ. No. 461, 1956
47. 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

48. MOLE RH: Consequences of pre-natal radiation exposure for post-natal development: A review. *Int J Radiat Biol* 42:1-12, 1982
49. PRITCHARD JA, SCOTT DE, WHALLEY PH, et al: The effects of maternal sickle cell hemoglobinopathies and sickle cell trait on reproductive performance. *Am J Obstet Gynecol* 117:662-70, 1973
50. CHARACHE S, JACOBSON R, BRIMHALL B, et al: Hb Potomac (101 Glu → Asp): Speculations on placental oxygen transport in carriers of high-affinity hemoglobins. *Blood* 51:331-8, 1978
51. OZZELLO L, RUGH R: Acute pathological alterations in x-irradiated primate fetuses. *Am J Roent Rad Ther Nucl Med* 93:209-21, 1965
52. RUGH R, DUHAMEL L, et al: Gross sequellae of fetal x-irradiation of the monkey (*Macaca mulatta*). Effect on body and organ weights at 23 months. *Atompraxix* 9:468-74, 1966
53. D'AMATO CJ, HICKS SP: Effects of low levels of ionizing radiation on the developing cerebral cortex of the rat. *Neurology* 15:1104-16, 1965
54. WANNER RA, EDWARDS MJ: Comparison of the effects of radiation and hyperthermia on prenatal retardation of brain growth of guinea-pigs. *Br J Radiol* 56:33-9, 1983