

PRENATAL EXPOSURE TO IONIZING RADIATION AND
SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF SEIZURES

電離放射線胎内被曝と痙攣発作

KIMBERLY DUNN

HIROSHI YOSHIMARU, Ph.D. 吉丸博志

MASANORI OTAKE, Ph.D. 大竹正徳

JOHN F. ANNEGERS, Ph.D.

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

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。

PRENATAL EXPOSURE TO IONIZING RADIATION AND SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF SEIZURES

電離放射線胎内被曝と痙攣発作

KIMBERLY DUNN^{1*}; HIROSHI YOSHIMARU, Ph.D. (吉丸博志)^{2**};
 MASANORI OTAKE, Ph.D. (大竹正徳)²; JOHN F. ANNEGERS, Ph.D.[†];
 WILLIAM J. SCHULL, Ph.D.^{3*}

Departments of Epidemiology¹, Statistics² and Permanent Director³

疫学部¹, 統計部² 及び常務理事³

SUMMARY

The occurrence of seizures is a frequent sequela of impaired brain development, and therefore could be expected to affect more children with radiation-related brain damage than children who are not brain-damaged. The present report deals with the incidence and type of seizures among survivors prenatally exposed to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki, and their association with specific stages of prenatal development at the time of irradiation. Histories of seizures were obtained at biennial routine clinical examinations starting at the age of 2 years. These clinical records were used to classify seizures as febrile or unprovoked (without precipitating cause). Fetal dose was taken to equal dose in the maternal uterus, according to the DS86 dosimetry.

Seizures were not recorded among individuals exposed 0-7 weeks after fertilization at doses higher than 0.10 Gy. After irradiation at 8-15 weeks after fertilization, the incidence of seizures was highest among individuals with doses exceeding 0.10 Gy and was linearly related to the level of fetal exposure. This is true for unprovoked seizures as well as all seizures regardless of the presence of fever or precipitating causes. When the 22 cases of severe

要約

痙攣の発生は、脳発達障害の後遺症としてしばしば認められる。したがって、放射線による脳障害のある子供は、障害のない子供に比べて痙攣発作が多いと予想される。今回の報告では、広島・長崎の原爆胎内被曝者における痙攣の発生率、及びその種類と被曝時の胎内発達期との関係について述べる。痙攣発作に関する病歴は、2歳のときから2年に1回の割合で実施した定期検診の際に入手された。これらの臨床記録に基づいて、痙攣を発熱性のものと原因不明のもの（急発原因のないもの）に分類した。胎児線量は、DS86線量計算方式に基づいて計算した母親の子宮線量に等しいと仮定した。

受胎後0～7週齢の被曝者では、線量が0.10 Gy以上であっても痙攣発作の記録は認められなかった。受胎後8～15週齢の被曝者では、痙攣発作の発生率が最も高いと認められたのは、線量が0.10 Gy以上の被曝者であり、胎児線量と痙攣発生率の間に線形関係を認めた。このことは、原因不明の痙攣発作についても、また、発熱あるいは急発原因の存在とは無関係にすべての痙攣についても認められた。しかし、

*University of Texas Health Science Center, Houston Houston市Texas大学保健科学センター

**Department of Epidemiology, Kyorin University 杏林大学疫学教室

†Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Texas Health Science Center, Houston Houston市Texas大学保健科学センター公衆衛生学部疫学教室

mental retardation were excluded, the increase in seizures was only suggestively significant and then only for unprovoked seizures. After exposure at later stages of development, there was no increase in recorded seizures.

The risk ratios for unprovoked seizures, following exposure during the 8th through the 15th week after fertilization, are 4.4 (90% confidence interval: 0.5-40.9) after 0.10-0.49 Gy and 24.9 (4.1-191.6) after 0.50 Gy or more when the mentally retarded are included, and 4.4 (0.5-40.9) and 14.5 (0.4-199.6), respectively, when they are excluded.

INTRODUCTION

Seizures in childhood and adolescence are dramatic events rarely forgotten by the mother in virtually all cultures. Seizures at these ages may result from birth injuries or their residues, congenital malformations involving the central nervous system, inherited diseases, febrile episodes associated with extracranial infections, encephalitis or cerebrovascular disease.¹⁻¹⁵ However, evidence regarding a possible effect of ionizing radiation on the development of seizures is limited. One cohort study after radiotherapy¹⁶ and several case reports suggest an association with childhood exposure, and two case reports describe the development of seizures after prenatal exposure.¹⁷ There is a high risk of seizures in mentally retarded individuals,^{4,7,8} and both mental retardation and seizures have been associated with areas of ectopic gray matter, a developmental abnormality.¹⁸⁻²² But, to our knowledge there is no systematic study of the association of prenatal exposure to ionizing radiation and the subsequent development of seizures, nor has an association, if one exists, been quantified as to dose and gestational age effects.

Mental retardation has been significantly elevated in children exposed prenatally to A-bomb radiation at two specific stages of vulnerability, 8-15 weeks after fertilization and, to a lesser extent, 16-25 weeks.^{23,24} If a continuum of brain abnormalities stemming from developmental errors underlies the occurrence of seizures, and mental retardation, then it is reasonable to expect an increase in the incidence of children with seizures after exposure to ionizing radiation in utero during a developmentally vulnerable period. The purpose of this investigation is to measure the incidence of seizures among individuals exposed prenatally to the A-bombings

重度精神遅滞者22名を除けば、痙攣増加の有意性は示唆的であるにすぎず、しかも、それは原因不明の痙攣についてのみに認められた。それ以後の胎内発達期の被爆者には、痙攣の増加は記録から認めることができなかった。

受胎後8～15週齢の被爆者における原因不明の痙攣発作のリスク比は、重度精神遅滞者を含めた場合、被曝線量0.10～0.49 Gy 群において4.4 (90%信頼区間0.5～40.9)、被曝線量0.50 Gy 以上の群で24.9 (4.1～191.6)であり、除外した場合、それぞれ4.4 (0.5～40.9)及び14.5 (0.4～199.6)であった。

緒言

小児期及び思春期の痙攣発作は、いずれの国でも母親にとって忘れ難い衝撃的な出来事である。この年齢層における痙攣発作は、出生時障害又はその後遺症、中枢神経系の先天性奇形、遺伝性疾患、頭外感染に伴う発熱、脳炎又は脳血管疾患などによって起こり得る。¹⁻¹⁵しかし、痙攣の発生に対して電離放射線が影響を及ぼし得ることを示す所見は僅少である。放射線治療後のコホート研究、¹⁶及び幾つかの症例報告は、痙攣と小児期の被曝との関連性を示唆し、また、2件の症例報告は胎内被曝後の痙攣の発生について記述している。¹⁷精神遅滞者における痙攣発生のリスクは高く、^{4,7,8}精神遅滞と痙攣はともに発達異常である灰白質の異所的存在と関連があると認められている。¹⁸⁻²²しかし、我々の知る限りでは、電離放射線胎内被曝とその後の痙攣発生との関連性について組織的な研究が行われたことはなく、また、たとえ関係があるとしても、線量と胎内発達期別影響の関連性を定量的に検討したことはない。

原爆放射線胎内被爆者に重度精神遅滞の有意な増加を起こしやすい二つの時期があることが認められている。すなわち、受胎後8～15週齢、次いで16～25週齢である。^{23,24}発達過程での異常によって起こる一連の脳異常が、痙攣及び重度精神遅滞発生の原因であるとすれば、発達途上の危険期に、電離放射線胎内被曝した子供に痙攣発生の増加があると考えことは合理的である。本研究の目的は、広島・長崎の原爆胎内被爆者における痙攣の発生率を測定し、

of Hiroshima and Nagasaki, and to determine if there is an association between seizures and their exposure.

MATERIALS AND METHODS

Three samples of persons prenatally exposed to the A-bombings of Hiroshima and Nagasaki have been used by ABCC, and its successor, RERF, in their various studies of radiation-related brain damage.²⁵ The largest of these, termed the original PE86 sample, consists of 2,083 nonexposed and in utero exposed children, ascertained largely through birth certificates. Attention here focuses on this group of individuals for it is both the largest, and has, on average, the longest period of follow-up. These children were first examined starting in the year 1948 when they were 2 years of age with follow-up for many continuing until 1964. The purposes of these examinations were several-fold, namely, to determine whether there was an increased frequency of developmental abnormalities, to ascertain whether prenatal exposure retarded growth, and to assess the effects of exposure on other aspects of health. Every other year the children were brought to the clinic for an interval history of illness, a physical examination, blood and urine chemistries, anthropometric measurements, and X-ray studies, where clinically indicated. Intelligence and neuromuscular tests were obtained in 1955-56, and 1961-62, respectively. A standard questionnaire was used to obtain the interval medical history which included both directed and open-ended questions.

Seizures. Seizures are here defined to include all references in the clinical records to "seizure," "epilepsy," or "convulsion." However, to avoid confusion, a single term, "seizures," will be used throughout the text. All of the medical records of participants in this program of examinations who were coded for seizures during this period of study were reviewed to characterize the nature of the seizure (i.e., its severity, clinical symptomatology, the presence of fever, cause of the seizure, duration), presence of other neurological disease, developmental landmarks, school performance, and any other medical problem. The records were not sufficiently explicit nor were electroencephalogram (EEG) findings available to permit detailed clinical classification. However, sufficient description existed to allow a limited classification of seizures by etiology for epidemiologic purposes. Starting with all seizures, cases were classified as febrile, acute symptomatic, i.e., seizures due to acute central

痙攣と被爆との関連性の有無を究明することである。

調査集団及び方法

ABCC 及びその研究事業を引き継いだ放射線関連脳障害についての様々な研究を実施した。²⁵ これらの集団の中で最も大きなものは、最初の PE86 調査集団と呼ばれた集団であり、主に出生記録から確認された 2,083 名の胎内被爆者及び非被爆者から構成されている。本集団は最大のものであり、その平均追跡期間も最も長いので、本報ではこの集団を対象とする。本集団の対象者は当時 2 歳であった 1948 年に最初の検診が実施され、その大多数は 1964 年まで追跡調査を受けている。検診の目的は幾つかあり、発達異常頻度の増加があるかどうかを決定すること、胎内被爆による成長の遅滞があるかどうかを究明すること、並びに、被爆が健康に及ぼすその他の影響について評価することなどが挙げられる。この子供達は隔年ごとに送迎を行って、検診が実施され、前回検診時以降の病歴調査、身体検査、血液及び尿の生化学的検査、人体計測、並びに、(臨床的に必要性を認める場合に) X 線検査を行った。知能検査は 1955-56 年に、神経筋肉系機能検査は 1961-62 年に実施された。はい・いいえ式の質問と書き込み式の質問を含む所定の質問票を用いて中間期症歴について問診を行った。

痙攣。 本報では、痙攣は臨床記録で“痙攣,” “てんかん”又は“ひきつけ”と記入されているものをすべて含むものと定義する。しかし、混乱を避けるために、用語として本報全体を通して“痙攣”のみを用いる。この調査期間中に実施された検診プログラムで受診し、痙攣とコード化されている者全員の診療記録を検討し、痙攣の性質(すなわち、重篤度、臨床症状、発熱の有無、痙攣の原因、持続期間)、他の神経疾患の有無、発達上の指標、学業成績及びその他の医学的問題を調べた。これらの記録の具体性が不十分で、また、脳波(EEG)所見が入手されていなかったため、詳細な臨床分類はできなかった。しかし、これらの記録には、疫学的調査のために痙攣について病因別にある程度限られた分類を行うために十分な記述があった。先づ痙攣全例を“発熱性,” “急性症候性”(すなわち、頭部外傷などの急性中枢神経系傷害

nervous system insult such as head trauma, and unprovoked.

Cases of unprovoked seizure are here defined as those seizures without a record of a concomitant acute insult that is a known precipitating cause of a seizure, e.g., fever, trauma, postvaccination reaction, or anoxia during an acute, postnatal event. A seizure was so classified if the medical records revealed no clear statement of an accompanying infectious, traumatic or fever-producing agent. Strictly neonatal seizures (within the first month postpartum) were difficult to ascertain in this study which did not begin until a child was 2 years old, and since they appear to have a different etiology and were most likely underascertained, were routinely excluded from all analyses.

Fever is the most common precipitating cause of a seizure in infancy or childhood. In the event of multiple seizures, however, fever might accompany only one, and then not necessarily the first seizure, and scoring these cases is undoubtedly arbitrary. We adopted the following convention: if fever accompanied only one of several seizures, making it doubtful that fever was a generally precipitating cause in an individual, the case was scored as unprovoked.

Severe mental retardation. The current study sample of 2,083 children includes 24 individuals clinically diagnosed as mentally retarded, before the age of 17. The diagnosis was based on clinical findings and not on an IQ score.²⁶ A child was judged to be severely 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."²⁶

Dosimetry. Until recently, estimates of fetal absorbed doses have been based on a system of dosimetry known as the revised T65 doses.²⁷⁻²⁹ In March 1986, as a result of a comprehensive reevaluation of the circumstances attending the A-bombing of Hiroshima and Nagasaki and the nature and yields of the weapons that were used, a new method for the estimation of individual doses was introduced, termed the Dosimetry System 1986 (DS86).³⁰ The doses computed with this system are used in this analysis.

による発作)及び“原因不明”に分類した。

本報においては、原因不明の痙攣は、発熱、外傷、ワクチン接種後の反応、又は出生後の突発的な無酸素症など、痙攣の急発原因として知られている随伴急性傷害に関する記録がないものと定義する。付随する感染性、外傷性又は発熱性の要因について診療記録に明瞭な記述がなければ、原因不明の痙攣と分類した。本調査では、子供が2歳に達するまで検診は開始されなかったため、厳密な新生児期(分娩後1か月以内)の痙攣を確認することは困難であった。また、この時期の痙攣は別の病因に基づくと思われる、その確認率は低いことから、すべての解析から除外した。

発熱は、幼児期又は小児期における痙攣の最大の急発原因である。しかし、痙攣の頻回発作が生じた場合でも、発熱が1回の発作時にのみ認められることもあり、しかも最初の発作とは限らない。したがって、このような症例をいかに判断するかは明らかに恣意的になる。そこで、我々は次のような基準を設けた。すなわち、数回の痙攣発作のうち1回のみ発熱が認められ、発熱が全般的な急発原因であるとみなすことが困難と思われる場合は、“原因不明”と分類した。

重度精神遅滞。 本調査に属している者2,083名のうち、24名が17歳以前に重度精神遅滞と臨床的に診断されていた。この診断は知能検査成績に基づいたものではなく臨床所見に基づいたものである。²⁶ “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、又は全く扱い難い者、ないしは施設に収容されていた者”が重度精神遅滞者と推断されていた。²⁶

推定被曝線量。 最近までは、改訂T65線量として知られる線量計算方式²⁷⁻²⁹に基づく胎児吸収線量推定値が用いられていた。しかし、広島・長崎の原爆投下時の状況並びに使用された兵器の性状及び出力について総合的な再評価が行われ、その結果、1986年3月に、線量計算方式1986(DS86)と呼ばれる個人線量を推定する新方式が導入された。³⁰ この方式で計算された線量を本解析で用いた。

In the DS86 system, for survivors within 1,600 m in Hiroshima (2,000 m in Nagasaki) where the requisite shielding information exists, dose in a maternal uterus can be computed through a modeling of the particular physical circumstances involved in an individual's exposure.³⁰ At greater distances, where the doses are much smaller and detailed shielding information is commonly not available, uterine doses are estimated by regression methods that employ average transmission factors based upon those survivors whose doses can be directly computed. Uterine doses estimated by the DS86 system are available for 1,183 of the 2,083 members of the original sample, including 22 severely mentally retarded cases. The mother's computed uterus dose has been used, assuming the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons to be 1, because fetal absorbed doses under the DS86 dosimetry are not yet available, and may not be for some time.

As yet, the DS86 system of dosimetry cannot be applied to all survivors in the RERF's various study groups. Those excluded were commonly exposed in nonwooden structures or had insufficiently detailed shielding histories to model the circumstances of their exposures directly. The bulk (882) of the 900 individuals on whom DS86 doses do not exist had small T65DR doses, less than 0.1 Gy (709 less than 0.01 Gy). Their DS86 doses would be correspondingly small and excluding these subjects should not materially affect dose-response relationships. The observed frequency of all seizures among these 900 individuals was 1.9%, a somewhat lower frequency than seen in the DS86 sample. However, since only 18 of these individuals had T65DR doses of 0.10 Gy or more, the inclusion of these 900 individuals would have the effect of lowering the frequency of seizures in the lowest two dose groups, and thus increasing the apparent effect of irradiation.

Gestational age. The date of pregnancy at the time of the bomb (ATB) is based upon the inferred first day of the last menstrual period, and has been calculated as follows:

$$\text{Days of pregnancy ATB} = 280 - (\text{Date of birth} - 6 \text{ or } 9 \text{ August } 1945) , \\ \text{原爆時妊娠日数} \quad (\text{出生年月日} - 1945 \text{年 } 8 \text{月 } 6 \text{日又は } 9 \text{日})$$

where the mean duration of pregnancy is taken to be 280 days, and the date of birth was obtained by interview with the individual or his or her mother. To obtain the age after fertilization, 14 days have been subtracted from the "days of pregnancy

DS86 方式の必要とする遮蔽情報が揃っている広島の高野地から 1,600 m 以内 (長崎では 2,000 m 以内) の被爆者については、各個人の被爆時における物理的状況をモデル化することにより母親の子宮線量を計算できる。³⁰ これ以上の距離では、線量が低く、詳細な遮蔽情報が一般に不足しているので、線量の直接計算が可能な被爆者に基づいて導いた平均透過係数を用い、回帰法によって子宮線量を推定する。DS86 方式による推定子宮線量は、当初集団の 2,083 名中 1,183 名について求められており、この中には重度精神遅滞者 22 名が含まれている。DS86 方式では胎児吸収線量がまだ求められておらず、またしばらくは人手できないと考えられるため、中性子の生物学的効果比を 1 と仮定して計算した母親の推定子宮線量を用いた。

現在のところ、DS86 線量計算方式は放影研の種々の調査集団に属している全員には適用できない。一般に除外される者は、木造以外の建築物内での被爆者、又は、被爆状況を直接モデル化するために必要な遮蔽情報が不十分な被爆者である。DS86 線量が不明の 900 名のうちの大多数 (882 名) は、T65DR 線量は小さく、0.1 Gy 未満 (709 名が 0.01 Gy 未満) であった。これらの被爆者の DS86 線量は同様に小さいと考えられるので、その除外によって線量反応関係に実質的影響はないはずである。上記 900 名における全痙攣発作の観察頻度は 1.9% で、DS86 集団の場合より若干低かった。しかし、このうち T65DR 線量が 0.10 Gy 以上の者は 18 名のみであったので、これら 900 名を含めると、線量の少ない二つの群における痙攣の頻度は減少し、放射線の見かけ上の影響は増加するであろう。

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、以下のように計算した。

ここで、平均妊娠期間を 280 日とし、出生年月日は本人又は母親との面接によって得た。“原爆時の妊娠日数”から 14 日を引き受胎後日数を求めた。その

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.

The most important single factor in determining the nature and extent of the insult to the developing embryo or fetus resulting from exposure to ionizing radiation is the developmental age (here taken to be synonymous with gestational age). Developmental ages have been grouped to reflect known stages in normal embryo- and fetogenesis. Measured from the presumed moment of fertilization they are: 0-7, 8-15, 16-25, and 26 weeks or more, corresponding to the timing of the following biological events: In the first period, the precursors of the neurons and neuroglia, the two principal types of cells that give rise to the cerebrum, emerge and are mitotically active.³¹ In the second, the number of neurons rapidly increases by mitosis; they lose their capacity to divide, becoming perennial cells,³²⁻³⁵ and then migrate to their final locations in the primitive cerebrum. In the third, differentiation in situ accelerates, synaptogenesis that began about the eighth week increases, and the definitive cytoarchitecture of the cerebrum unfolds. The fourth period is one of continued architectural and cellular differentiation and synaptogenesis of the cerebrum; with at the same time, accelerated growth and development of the cerebellum (a fuller account will be found in the report of an ICRP Task Group³⁶).

Statistical considerations. Since the frequency of seizures among mentally retarded individuals is high (22.7%), all analyses were conducted including and excluding the mentally retarded cases. To provide simple, but convenient descriptors of risk and to test the significance of the overall association, the Mantel-Haenszel chi-square statistic has been used to estimate risk ratios (RR) in exposed and control subjects.^{37,38} Since there are many stratified 2x2 tables having cells with very few cases, Fisher's exact test has been applied to each table. The confidence interval of the RR has been determined by the test-based method of Miettinen³⁹ in the case of the Mantel-Haenszel summary estimates, and by the exact method of Thomas⁴⁰ for the crude estimate. The method described in Fleiss⁴¹ has been used to test for the homogeneity of the RR over multiple strata (e.g., city, sex, and gestational age). In these computations two dose categories are used, but the dose boundaries are moved to determine whether an association is contingent solely upon the grouping of the data.

日数を7で割り週齢を求め、商が負になる場合は週齢を0とした。

電離放射線被曝が発達過程の胎芽又は胎児に与える障害の性質あるいは程度を知る上で最も重要な単一因子は発達胎齢(ここでは胎内週齢と同義とみなす)である。正常な胚形成及び胎児形成における既知の各段階を反映するように発達胎齢を区分した。すなわち、推定受胎日から計算して、0~7週、8~15週、16~25週及び26週以上に区分した。これは以下の生物学的事象の時期に対応する。第1の時期では、大脳に発達する2種類の主要細胞であるニューロンと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。³¹ 第2期では、ニューロンの産出が活発に行われる。未熟なニューロンは脳芽壁の増殖層が最終の大脳表層へ移動し、細胞分裂の特性を失い、非分裂細胞になる。³²⁻³⁵ 第3の時期では、分化が促進され、第8週ごろに始まるシナプス形成が増加し、大脳の最終的な細胞構築が進む。第4の時期では、大脳の構築、細胞分化及びシナプス形成が継続すると同時に、小脳の成長・発達が促進される(詳細な説明についてはICRP Task Group 報告書³⁶を参照)。

統計学的考察。 重度精神遅滞者に痙攣の頻度は高い(22.7%)ので、すべての解析は重度精神遅滞例を含めた場合と除外した場合に分けて行った。簡単かつ簡便なリスク統計量を示し、全体的な関連の有意性を検定するために、Mantel-Haenszel カイ2乗統計量を用いて被曝者と対照者の間のリスク比(RR)を推定した。^{37,38} 層化2x2表の中には区分の例数が極めて少ないものが多いので、表についてはFisherの精密検定を行った。RRの信頼区間の決定は、Mantel-Haenszelの要約推定量についてはMiettinen³⁹の検定法を用い、粗推定量の場合はThomas⁴⁰の精密法を用いた。各層(例えば、都市、性及び胎内週齢)におけるRRの均一性は、Fleiss⁴¹が報告した方法を用いた。上記の計算において二つの線量区分を用いたが、関連性がデータの分類区分に依存するかどうかを調べるために線量の境界区分を移動した。

Four dose groupings have been used, namely, <0.01, 0.01-0.09, 0.10-0.49, and 0.50 Gy or more, when fitting standard regression models to the data: a linear (L), a linear-quadratic (L-Q), and a quadratic (Q) dependent on the DS86 uterine-absorbed doses. Since it has been suggested that the model proposed by Lea⁴² might be a more suitable descriptor of the dose-response relationship than a simple linear model,⁴³ a simple exponential model has also been fitted to these same data. To avoid confusion in subsequent paragraphs, the terms linear, linear-quadratic or quadratic alone will always refer to the binomial model; when the exponential has been fitted, the model will be described as exponential linear (expL), exponential linear-quadratic (expL-Q) or exponential quadratic (expQ). All these are models without thresholds.

We have also fitted to the dose-grouped data variations of the binomial and exponential models which assume the existence of a dose threshold, T, in the occurrence of the seizures. These models are of the following forms: In the binomial case,

$$P_i = a + b (D_i - T) \quad (A)$$

and in the exponential one,

$$P_i = 1 - \exp\{-[a + b (D_i - T)]\}, \quad (B)$$

where P_i denotes the expected frequency of seizures in the binomial likelihood and D_i the mean uterine-absorbed dose in the i^{th} dose category, $i = 1, \dots, 4$ for grouped data, and (A) and (B) hold only if $(D_i - T) > 0$. As in the simpler models without threshold, the parameters have been estimated using the method of maximum likelihood.

To assign a threshold the largest log likelihood value was selected from a number of log likelihood values obtained through using a succession of arbitrary fixed values of T, e.g., T = 0.0, 0.01, 0.02, etc. Gy. The 95% confidence limits were also determined from the same likelihood ratio χ^2 statistic,^{44,45} namely,

$$\chi_a^2 = -2 \log [L(X|T^*)/L(X|T)] \quad ,$$

where $T^* = L$ (a 95% lower bound) or U (a 95% upper bound) and T is the maximum likelihood estimate, i.e.,

$$-\log L(X|T^*) = -\log L(X|T) + \chi_a^2/2 \quad .$$

被曝線量を <0.01, 0.01-0.09, 0.10-0.49 及び 0.50 Gy 以上の4群に分けて, DS86 子宮吸収線量に依存する線形(L), 線形-2次(L-Q)及び2次(Q)の標準回帰モデルをデータに当てはめた. 単純な線形モデルよりも Lea⁴²が提案したモデルの方が線量反応関係を適切に表すことが示唆されているので,⁴³ 単純指数モデルもこの同一データに適用した. 以下の記述で混乱を避けるため次の説明を付け加える. 線形, 線形-2次, 又は2次という用語を単独に用いる場合は, 常に二項モデルを意味する. 指数モデルを当てはめる場合は, 指数線形(expL), 指数線形-2次(expL-Q)又は指数-2次(expQ)として表す. これはいずれも閾値のないモデルである.

また, 痙攣の発生に線量閾値Tの存在を仮定した二項モデル及び指数モデルを線量別に区分したデータに当てはめた. これらのモデルは下記のような形式のものである. すなわち, 二項モデルの場合は,

指数モデルの場合は,

ここで, P_i はデータを i 組 ($i=1, \dots, 4$) に区分したときの二項尤度法に基づく i 番目の線量区分における痙攣の期待頻度を示し, D_i は同じく i 番目の線量区分における平均子宮吸収線量を示す. (A) 及び (B) は $(D_i - T) > 0$ の場合にのみ成立する. 閾値をもたない単純モデルの場合と同様に, 最大尤度法を用いてパラメータを推定した.

閾値を割り当てるために, Tとして任意の固定した一連の値, 例えば T = 0.0, 0.01, 0.02 Gy, などを用いて多くの対数尤度値を求め, そのうち最大対数尤度値をもつ閾値を選んだ. 95%信頼限界も, その同じ尤度比 χ^2 統計量^{44,45}の次の式から求めた. すなわち,

ここで, $T^* = L$ (95%下限)又は U (95%上限)であり, Tは次式で表される最大尤度推定値である.

The significance of a dose-response relationship has been tested by examining the square of the ratio of the estimated slope to its standard error. An alternative test of significance is the log likelihood ratio; this too has been routinely computed, and the results are presented in appendix tables. Both procedures assume the test statistic to be asymptotically distributed as chi-square, but this may not obtain exactly when the sample sizes are small, as in the present instance. Since the log likelihood ratio invariably attributes greater significance to the estimated dose-response relationship, as will be seen from the appendix tables, we present in the text the results of the more conservative test, that is, the first of the ones described above. It should be noted that the choice of the test statistic does not alter the estimate of the slope of the dose-response relationship.

RESULTS

Frequency of several kinds of seizures. The frequency of occurrence of children with seizures after exposure in utero is given by gestational age (weeks) and by grouped uterine-absorbed doses in the study sample in Table 1. The average DS86 uterine-absorbed dose in the successive dose groups is 0, 0.05, 0.23, and 0.92 Gy when the severely mentally retarded cases are included, and 0, 0.05, 0.23, and 0.79 Gy without them. No cases of seizures were reported among individuals exposed 0-7 weeks after fertilization at doses higher than 0.10 Gy. The highest frequency of seizures is seen in the highest dose groups at 8-15 weeks after fertilization for all seizures, and for unprovoked seizures. There is no increase in febrile seizures. All this is true whether the severely mentally retarded are or are not included.

After the exclusion of the strictly neonatal seizures, which do not figure in this analysis, the earliest recorded age at onset of a seizure was 9 months postpartum, and the latest was 14 years of age. Distribution of the seizure cases by gestational age and dose group failed to reveal any clear differences among the various seizure types in age at onset (data not shown).

Risk ratio analysis. RRs (odds ratios) for the occurrence of seizures in the three different dose groups (0.01-0.09 Gy, 0.10-0.49 Gy, and 0.50+ Gy) exposed to the A-bombing as contrasted with the "control" (<0.01 Gy) group are shown in Table 2a including the severely mentally retarded cases, and

勾配の推定値とその標準誤差との比の2乗を調べることにより線量反応関係の有意性を検定した。有意性の別の検定法として対数尤度比があるが、これも通常的に計算し、その結果を付表に示した。いずれの方法においても、検定統計量はカイ2乗として漸近的に分布すると仮定するが、この統計量は今回の研究のように標本が小さい場合は完全には当てはまらない。付表からわかるように、対数尤度比を用いると、推定線量反応関係は有意性が必ず高くなるので、より控え目な検定、すなわち、上述したもののうち最初の検定法の結果を本文に示した。いずれの検定統計量を選択しても線量反応関係の勾配の推定値に変化はないことに注意する。

結果

数種類の痙攣の頻度。 この調査対象集団における胎内被爆後の痙攣発生頻度を胎内週齢及び子宮吸収線量区分別に表1に示した。それぞれの線量群におけるDS86平均子宮吸収線量は、重度精神遅滞者を含めた場合に0, 0.05, 0.23及び0.92 Gyであり、含めない場合に0, 0.05, 0.23及び0.79 Gyであった。受胎後0～7週で被爆し、線量が0.10 Gy以上の者には痙攣の報告例は認められなかった。受胎後8～15週齢で被爆した最高の線量群において、全痙攣及び原因不明の痙攣に対して、最も高い頻度が認められた。発熱性痙攣の増加は認められない。以上は、重度精神遅滞者を含めるか否かの別にかかわらず認められた。

今回の解析とは無関係であるが、厳密には新生児期の痙攣を除外すると、痙攣発生を記録した最低年齢は生後9か月であり、最高年齢は14歳であった。痙攣の胎内週齢別及び線量群別分布を見ると、各種痙攣の間に発症時年齢に明瞭な差異は認められなかった(データは示していない)。

リスク比の解析。 被爆者の三つの線量群(0.01-0.09 Gy, 0.10-0.49 Gy 及び0.50+ Gy)における痙攣発生率を“対照”(<0.01 Gy)群と比較したRR(オッズ比)は、重度精神遅滞者を含めた場合を表2aに、

TABLE 1 SEIZURES IN CHILDREN EXPOSED IN UTERO TO THE ATOMIC BOMBS BASED ON DS86
UTERINE-ABSORBED DOSE BY DIFFERENT GESTATIONAL AGES

表1 原爆胎内被爆者の痙攣, DS86 子宮吸収線量別, 胎内週齢別

Dose category (Gy)	Subjects	All seizures*		Febrile seizures		Unprovoked seizures	
		Cases	Percent	Cases	Percent	Cases	Percent
All weeks							
<0.01	767 (-7)	31 (-2)	4.0 (3.8)	17	2.2 (2.2)	14 (-2)	1.8 (1.6)
0.01-0.09	210 (-1)	10	4.8 (4.8)	9	4.3 (4.3)	0	0.0 (0.0)
0.10-0.49	151	5	3.3	1	0.7	5	3.3
0.50+	55 (-14)	6 (-3)	10.9 (7.3)	1	1.8 (2.4)	5 (-3)	9.1 (4.9)
Total	1183 (-22)	52 (-5)	4.4 (4.0)	28	2.4 (2.4)	24 (-5)	2.0 (1.6)
0-7 weeks							
<0.01	158 (-1)	7	4.4 (4.5)	5	3.2 (3.2)	2	1.3 (1.3)
0.01-0.09	33	3	9.1	3	9.1	0	0.0
0.10-0.49	21	0	0.0	0	0.0	0	0.0
0.50+	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	217 (-1)	10	4.6 (4.6)	8	3.7 (3.7)	2	0.9 (0.9)
8-15 weeks							
<0.01	176	5	2.8	3	1.7	2	1.1
0.01-0.09	46	1	2.2	1	2.2	0	0.0
0.10-0.49	42	2	4.8	1	2.4	2	4.8
0.50+	18 (-11)	4 (-3)	22.2 (14.3)	0	0.0 (0.0)	4 (-3)	22.2 (14.3)
Total	282 (-11)	12 (-3)	4.3 (3.3)	5	1.8 (1.8)	8 (-3)	2.8 (1.8)
16-25 weeks							
<0.01	224 (-2)	10 (-1)	4.5 (4.1)	5	2.2 (2.3)	5 (-1)	2.2 (1.8)
0.01-0.09	52 (-1)	3	5.8 (5.9)	3	5.8 (5.9)	0	0.0 (0.0)
0.10-0.49	40	2	5.0	0	0.0	2	5.0
0.50+	22 (-3)	1	4.5 (5.3)	0	0.0 (0.0)	1	4.5 (5.3)
Total	338 (-6)	16 (-1)	4.7 (4.5)	8	2.4 (2.4)	8 (-1)	2.4 (2.1)
26+ weeks							
<0.01	209 (-4)	9 (-1)	4.3 (3.9)	4	1.9 (2.0)	5 (-1)	2.4 (2.0)
0.01-0.09	79	3	3.8	2	2.5	0	0.0
0.10-0.49	48	1	2.1	0	0.0	1	2.1
0.50+	10	1	10.0	1	10.0	0	0.0
Total	346 (-4)	14 (-1)	4.0 (3.8)	7	2.0 (2.0)	6 (-1)	1.7 (1.5)

Numbers and percents in parentheses reveal the changes following the exclusion of severely mentally retarded subjects.

括弧内の数字及び%は重度精神遅滞者を除外した場合を示す。

* Note that the numbers of febrile and unprovoked seizures do not always sum to the total of all seizures. Afebrile seizures with precipitating causes, e.g., trauma, do not appear among either the febrile or unprovoked, and subjects with a febrile and subsequently an unprovoked seizure appear in both categories.

* 発熱性及び原因不明の痙攣の合計は痙攣全例数に一致するとは限らないことに注意。外傷などの急発原因がある無熱性痙攣は“発熱性”と“原因不明”のいずれにも含まれない。他方、発熱性で原因不明の痙攣は両方の区分に含まれる。

TABLE 2a RELATIVE RISK OF THE OCCURRENCE OF SEIZURES IN THE THREE DIFFERENT DOSE GROUPS EXPOSED TO THE ATOMIC BOMBING AGAINST THE "CONTROL" (<0.01 Gy) GROUP INCLUDING SEVERELY MENTALLY RETARDED CASES

表2a 異なる三つの原爆被爆線量群を“対照群”(<0.01 Gy)に対比した場合の痙攣発生の相対リスク、重度精神遅滞者を含む

Gestational age (week)	0.01-0.09 Gy		0.10-0.49 Gy		0.50+ Gy	
	Risk ¹ ratio	90% confidence interval of risk ratio ²	Risk ratio	90% confidence interval of risk ratio	Risk ratio	90% confidence interval of risk ratio
All seizures						
(crude)	1.18	0.58-2.28	0.81	0.30-1.90	2.91*	1.13-6.62
All (summary)	1.21	0.45-3.27	0.82	0.12-5.83	2.95*	1.23-7.10
0-7	2.16	0.46-8.21	0	0 -4.09	0	0 -20.6
8-15	0.76	0.03-5.46	1.71	0.23-8.55	9.77**	2.19-39.7
16-25	1.31	0.30-4.46	1.13	0.17-4.61	1.02	0.05-6.29
26+	0.88	0.20-3.03	0.47	0.02-2.88	2.47	0.10-17.0
Homogeneity	$\chi^2=1.05$	P=0.79	$\chi^2=1.17$	P=0.76	$\chi^2=3.57$	P=0.31
Febrile seizures						
(crude)	1.98Sug	0.89-4.21	0.31	0.02-1.69	0.87	0.04-4.79
All (summary)	2.09Sug	0.96-4.56	0.32	0.03-3.40	0.94	0.74-1.19
0-7	3.06	0.60-13.1	0	0 -6.32	0	0 -31.1
8-15	1.28	0.05-11.9	1.41	0.05-13.1	0	0 -17.2
16-25	2.68	0.54-11.3	0	0 -4.64	0	0 -8.59
26+	1.34	0.18-7.33	0	0 -7.51	7.63	0.27-75.2
Homogeneity	$\chi^2=0.80$	P=0.85	$\chi^2=0.39$	P=0.94	$\chi^2=1.51$	P=0.68
Unprovoked seizures						
(crude)	0	0 -0.86	1.84	0.63-4.76	5.38**	1.79-14.2
All (summary)	0	- -	1.81	0.55-6.00	5.20**	1.97-13.7
0-7	0	0 -16.8	0	0 -26.5	0	0 -119
8-15	0	0 -13.4	4.35	0.45-40.9	24.86**	4.09-192
16-25	0	0 -3.54	2.31	0.31-11.5	2.09	0.09-15.3
26+	0	0 -2.16	0.87	0.04-6.22	0	0 -18.6
Homogeneity	$\chi^2=0.52$	P=0.91	$\chi^2=1.22$	P=0.75	$\chi^2=3.95$	P=0.27

¹ Crude estimates for each gestational age-group and all gestational age (crude), and Mantel-Haenszel summary estimates with four stratified 2x2 tables for all gestational age (summary).

各胎内週齢群及び全胎内週齢群に対する粗推定率 (crude) 並びに全胎内週齢群に対する、四つの層化 2x2 表に対する Mantel-Haenszel 要約推定値 (summary).

Sug Significant at the 10% level, * at the 5% level, ** at the 1% level (Fisher's exact test for crude estimates, and Mantel-Haenszel test for summary estimates, one-tailed).

Sug 10%水準で有意, * 5%水準で有意, ** 1%水準で有意 (粗推定値については Fisher の精密検定, 要約推定値に対する Mantel-Haenszel 検定, 片側検定).

² Exact confidence interval for crude estimates, and test-based confidence interval for summary estimates.

粗推定値の精密な信頼区間, 及び要約推定値の検定に基づいた信頼区間.

TABLE 2b RELATIVE RISK OF THE OCCURRENCE OF SEIZURES IN THE THREE DIFFERENT DOSE GROUPS EXPOSED TO THE ATOMIC BOBMING AGAINST THE "CONTROL" (<0.01 Gy) GROUP EXCLUDING SEVERELY MENTALLY RETARDED CASES

表 2b “対象群”(<0.01 Gy) と三つの異なる被曝線量群との痙攣発生の相対リスク
重度精神遅滞者を除く

Gestational age (week)	0.01-0.09 Gy		0.10-0.49 Gy		0.50+ Gy	
	Risk ¹ ratio	90% confidence interval of risk ratio ²	Risk ratio	90% confidence interval of risk ratio	Risk ratio	90% confidence interval of risk ratio
All seizures						
(crude)	1.27	0.62-2.45	0.86	0.31-2.03	1.99	0.49-5.90
All (summary)	1.29	0.54-3.08	0.88	0.00-1570	1.97	0.39-9.90
0-7	2.14	0.45-8.16	0	0 -4.07	0	0 -20.5
8-15	0.76	0.03-5.46	1.71	0.23-8.55	5.70	0.21-48.0
16-25	1.48	0.33-5.15	1.25	0.19-5.21	1.32	0.06-8.37
26+	0.97	0.22-3.46	0.52	0.02-3.27	2.74	0.11-19.2
Homogeneity	$\chi^2=0.93$	P=0.82	$\chi^2=1.09$	P=0.78	$\chi^2=0.90$	P=0.83
Febrile seizures						
(crude)	1.97 ^{Sug}	0.88-4.19	0.31	0.01-1.68	1.16	0.05-6.46
All (summary)	2.08 ^{Sug}	0.95-4.55	0.32	0.03-3.33	1.19	0.57-2.47
0-7	3.04	0.60-13.0	0	0 -6.28	0	0 -3.09
8-15	1.28	0.05-11.9	1.41	0.05-13.1	0	0 -47.2
16-25	2.71	0.55-11.4	0	0 -4.59	0	0 -9.93
26+	1.31	0.17-7.18	0	0 -7.37	7.49	0.26-73.7
Homogeneity	$\chi^2=0.82$	P=0.85	$\chi^2=0.40$	P=0.94	$\chi^2=1.11$	P=0.77
Unprovoked seizures						
(crude)	0	0 -1.02	2.13	0.71-5.68	3.20	0.49-12.5
All (summary)	0	-	2.11	0.67-6.65	3.03	0.39-23.7
0-7	0	0 -16.7	0	0 -26.4	0	0 -118
8-15	0	0 -13.4	4.35	0.45-40.9	14.50	0.43-200
16-25	0	0 -4.88	2.87	0.37-15.9	3.03	0.12-24.6
26+	0	0 -2.89	1.07	0.04-8.42	0	0 -24.6
Homogeneity	$\chi^2=0.33$	P=0.95	$\chi^2=1.00$	P=0.80	$\chi^2=1.19$	P=0.76

See the footnote in Table 2a. 表 2a の脚注参照.

in Table 2b excluding them. With respect to febrile seizures, a suggestively significant RR is observed in the 0.01-0.09 Gy dose group for all gestational ages combined but not at higher doses, and so is not consistent with a dose-response relationship. On the other hand, RRs for unprovoked seizures are highly and significantly elevated at 0.50+ Gy and rather high, but not significantly so at 0.10-0.49 Gy for the 8-15 gestational week category (Table 2a). Similar results are observed for all seizures. However, the RR is not significantly raised at earlier or later gestational age categories. Exclusion of the severely mentally retarded cases from the 8-15 week category (Table 2b) reduces the RR in the highest dose group by about a half and none are significantly raised; however, they continue to show

除外した場合を表 2b に示した. 発熱性痙攣については, 全胎内週齢群を合計した場合に 0.01-0.09 Gy 線量群に有意な RR を示唆するが, これ以上の線量群には認められなかった. これは線量反応関係とは一致しない. 他方, 原因不明の痙攣については, 8-15 胎内週齢群の RR は 0.50+ Gy で高く有意に増加しており, 0.10-0.49 Gy ではかなり高いが有意ではない (表 2a). 全痙攣についても同様の結果が得られた. しかし, 8-15 週齢以前又は以後の胎内週齢では RR は有意に増加していない. 8-15 週齢群から重度精神遅滞者を除外すると (表 2b), 最高線量群の RR は約 1/2 に低下し, また, いずれの線量群にも RR の有意な増加は認められない. しかし,

an increasing trend with increase in dose for all seizures and unprovoked seizures. In the 8-15 week gestational age category, the RRs for unprovoked seizures are 4.4 (90% confidence interval: 0.5-40.9) in the 0.10-0.49 Gy and 24.9 (4.1-192) in the 0.50+ Gy group when the mentally retarded are included, and 4.4 (0.5-40.9) and 14.5 (0.4-200) when they are excluded.

Neither cities nor sexes seem to have a confounding effect on the occurrence of seizures. The RRs at 0.50+ Gy by sex for the 8-15 and all week gestational age categories are shown in Appendix Table 1, and by city in Appendix Table 2, respectively. There is no heterogeneity detected between males and females or between Hiroshima and Nagasaki, and the summary estimates of the Mantel-Haenszel RRs are very close to their counterparts in Tables 2a and 2b, where the RRs are estimated on the pooled data over both cities and both sexes.

Regression analysis. The regression coefficients based on an L dose-response relationship, using the grouped data in Table 1, are summarized by gestational age and the three previously described simple classes of seizures in Table 3. The maximum likelihood estimates (MLE) of these regression coefficients were obtained by a conventional Newton-Raphson iterative procedure.

When the 22 mentally retarded individuals are included within the study sample, a significantly increased risk of seizures with increasing dose is observed only between 8 and 15 weeks after fertilization. This obtains for all seizures and unprovoked seizures. Within this critical period, the occurrence of seizures is linearly related to the absorbed dose received by the uterus. When the cases of severe mental retardation are excluded from the analysis, a suggestively significant risk is detected only at 8-15 weeks after fertilization and then only in the group with unprovoked seizures. The results of the log likelihood ratio test are shown in Appendix Table 3 for comparison with the values in Table 3. Note the likelihood ratio test is still significant ($P=0.02$) after the exclusion of the mentally retarded.

The results obtained from fitting an expL model to the dose-grouped data (Table 4) are essentially the same as those shown in Table 3, but the absolute risk is slightly greater than that associated with the

全痙攣も原因不明の痙攣に対しても線量の増加と共に RR の増加傾向を示している。8～15週齢群における原因不明の痙攣の RR は、重度精神遅滞者を含めた場合に 0.10-0.49 Gy 群で 4.4 (90% 信頼区間 0.5-40.9) であり、0.50+ Gy 群では 24.9 (4.1-192) であって、除外した場合にそれぞれ 4.4 (0.5-40.9) 及び 14.5 (0.4-200) である。

都市と性のいずれも痙攣の発生に交絡影響を及ぼさないようである。8～15胎内週齢群及びすべての胎内週齢群を合計したときの 0.50+ Gy における男女別の RR を付表 1 に、都市別の RR を付表 2 に示した。男女間又は広島・長崎間に不均一性は認められず、Mantel-Haenszel による RR の要約推定値も、表 2a 及び 2b に示したように、両市及び男女のデータを合計して RR を推定した場合と酷似している。

回帰分析。 表 1 の区分データを用いて、線形線量反応関係に基づいて求めた回帰係数を、胎内週齢別及び前述した三つの単純な痙攣区分別に表 3 に示した。回帰係数の最大尤度推定値 (MLE) は通常の Newton-Raphson 反復法を用いて求めた。

重度精神遅滞者 22 名を調査対象集団に含めた場合、線量と共に痙攣リスクの有意な増加が認められたのは受胎後 8～15 週齢群のみである。この増加は、全痙攣についても原因不明の痙攣についても認められる。この危険期間における痙攣発生は子宮吸収線量と線形関係にある。重度精神遅滞者を除外した場合には、有意なリスクが示唆されるのは受胎後 8～15 週齢群においてのみ、しかも、原因不明の痙攣についてのみ認められる。対数尤度比検定の結果を付表 3 に示し、表 3 の値と対比させた。重度精神遅滞者を除外した後も尤度比検定は有意 ($P=0.02$) であることを指摘したい。

線量別データに expL モデルを当てはめた結果 (表 4) は表 3 に示したものと本質的には同じであるが、絶対リスクは線形 (L) モデルの場合よりもやや大きい。

TABLE 3 LINEAR RESPONSE RELATIONSHIP OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES

表3 痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量との線形反応関係

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases					Excluding severely mentally retarded cases				
	a	b	S _b	χ^2_{Res}	P _{Res}	a	b	S _b	χ^2_{Res}	P _{Res}
All seizures										
All	3.972	0.054	Sug 0.037	1.56	0.46	3.875	0.026	0.040	0.99	0.61
0-7	4.552	-0.046	0.343	2.53	0.28	4.616	-0.058	0.115	2.45	0.29
8-15	2.508	0.180*	0.087	0.59	0.74	2.614	0.114	0.109	0.22	0.90
16-25	4.730	0.001	0.052	0.17	0.92	4.392	0.016	0.067	0.32	0.85
26+	3.886	0.024	0.064	1.00	0.61	3.617	0.029	0.071	0.92	0.63
Homogeneity of b	$\chi^2_{df=3} = 3.28$ P=0.35					$\chi^2_{df=3} = 1.21$ P=0.75				
Febrile seizures										
All	2.464	-0.012	0.015	5.03	0.08	2.613	-0.013	0.021	4.97	0.08
0-7	4.059	-0.041	0.344	3.38	0.18	4.101	-0.050	0.298	3.33	0.19
8-15	1.804	-0.018	0.071	0.39	0.82	1.957	-0.018	0.081	0.31	0.86
16-25	2.792	-0.030	0.048	3.02	0.22	2.825	-0.036	0.107	3.07	0.22
26+	1.806	0.033	0.052	2.01	0.36	1.840	0.033	0.056	2.16	0.34
Homogeneity of b	$\chi^2_{df=3} = 0.85$ P=0.84					$\chi^2_{df=3} = 0.51$ P=0.92				
Unprovoked seizures										
All	1.454	0.074*	0.033	4.51	0.10	1.298	0.052	Sug 0.035	4.07	0.13
0-7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
8-15	0.889	0.201**	0.084	1.03	0.60	0.921	0.149	Sug 0.101	0.81	0.67
16-25	1.979	0.042	0.054	1.87	0.39	1.579	0.067	0.065	1.57	0.46
26+	1.885	-0.019	0.070	1.90	0.39	1.692	-0.018	0.065	1.66	0.44
Homogeneity of b	$\chi^2_{df=2} = 4.19$ P=0.12					$\chi^2_{df=2} = 2.11$ P=0.35				

A linear (L) model: $P_i = a + b D_i$ ($i=1, 2, 3, 4$) was used in all of the analyses above.

線形 (L) モデル $P_i = a + b D_i$ ($i=1, 2, 3, 4$) を上記の全解析に用いた。

a is the estimated number (intercept) of cases of seizures (per 100 individuals) in the 0 Gy group.

b is the increase in the frequency of seizures with dose (D) expressed in grays (100 rad) and S_b its standard error. The significance of b is tested using a χ^2_{Res} with one degree of freedom which is to compare b with its standard error. Sug Significant at the 10% level, * at the 5% level, ** at the 1% level (one-tailed).

a は 0 Gy 群における (100 名当たりの) 痙攣例の推定数 (切片) を表す。b は gray (100 rad) で表した線量 (D) に伴う痙攣の頻度の増加、S_b はその標準誤差を表す。b とその標準誤差を比較する自由度 1 の χ^2_{Res} を用いて b の有意性を調べた。Sug 10% 水準で有意、* 5% 水準で有意、** 1% 水準で有意 (片側検定)。

χ^2_{Res} is a Pearson's χ^2 with two degrees of freedom, and shows the difference between the observed frequencies and their expected values based on the estimated regression. P_{Res} is the probability (two-tailed) of exceeding the χ^2_{Res} by chance under the null hypothesis.

χ^2_{Res} は自由度 2 の Pearson の χ^2 であり、推定回帰に基づいて観察頻度と期待値の差を示す。P_{Res} は、帰無仮説で偶然 χ^2_{Res} を越える確率 (両側検定) である。

TABLE 4 EXPONENTIAL-LINEAR RESPONSE RELATIONSHIP OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES

表4 痙攣とグループDS86子宮吸収線量との指数線形反応関係

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases					Excluding severely mentally retarded cases						
	a	b	S _b	χ ² _{Res}	P _{Res}	a	b	S _b	χ ² _{Res}	P _{Res}		
All seizures												
All	4.054	0.057	0.040	1.59	0.45	3.952	0.028	0.042	0.99	0.61		
0-7	4.661	-0.048	0.190	2.53	0.28	4.728	-0.056	0.239	2.47	0.29		
8-15	2.537	0.195*	0.101	0.68	0.71	2.648	0.120	0.117	0.23	0.89		
16-25	4.846	0.000	0.054	0.17	0.92	4.490	0.017	0.071	0.32	0.85		
26+	3.965	0.025	0.067	1.00	0.61	3.686	0.030	0.074	0.92	0.63		
Homogeneity of b												
					χ ² _{df=3} = 3.14	P = 0.37					χ ² _{df=3} = 0.74	P = 0.85
Febrile seizures												
All	2.494	-0.013	0.016	5.03	0.08	2.643	-0.013	0.022	4.97	0.08		
0-7	4.129	-0.043	0.130	3.38	0.18	4.173	-0.049	0.268	3.35	0.19		
8-15	1.820	-0.019	0.067	0.39	0.82	2.070	-0.023	0.080	0.34	0.84		
16-25	2.826	-0.027	0.411	3.12	0.21	2.860	-0.031	0.431	3.16	0.21		
26+	1.824	0.033	0.054	2.03	0.36	1.858	0.033	0.058	2.18	0.34		
Homogeneity of b												
					χ ² _{df=3} = 0.54	P = 0.91					χ ² _{df=3} = 0.38	P = 0.94
Unprovoked seizures												
All	1.465	0.076*	0.035	4.53	0.10	1.306	0.054	0.037	4.06	0.13		
0-7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		
8-15	0.893	0.215*	0.096	1.13	0.57	0.925	0.155	0.108	0.83	0.66		
16-25	1.996	0.044	0.057	1.86	0.39	1.589	0.070	0.070	1.56	0.46		
26+	1.896	-0.020	0.057	1.91	0.38	1.700	-0.019	0.065	1.67	0.43		
Homogeneity of b												
					χ ² _{df=2} = 4.44	P = 0.11					χ ² _{df=2} = 2.13	P = 0.35

An exponential linear (expL) model: $P_i = 1 - \exp[-(a + b D_i)]$ ($i=1, 2, 3, 4$) was used in all of the analyses above.

指数線形 (expL) モデル $P_i = 1 - \exp[-(a + b D_i)]$ ($i=1, 2, 3, 4$) を上記の全解析に用いた。

See the descriptions and significance levels in Table 3.

表3における説明及び有意水準を参照。

linear model. The findings of the log likelihood ratio test will be found in Appendix Table 4.

The results of regression analyses based on fitting an L-Q model and a Q model, and fitting an expL-Q model and an expQ model to the data in Table 1 for the 8-15 weeks and all gestational age categories are given in Appendix Tables 5 and 6, respectively. There is no improvement in goodness of fit over the L model through using the L-Q or Q models, or over the expL model, through using an expL-Q or an expQ model.

To determine whether a threshold in the dose-response relationship might exist, an L and an expL model with a dose threshold have been fitted to the data on all seizures and unprovoked seizures in the 8-15 week period and all gestational age categories combined. Appendix Tables 7 and 8 show the results. None of the estimated dose thresholds, based on the largest log likelihood value, is significantly larger than zero. Thus there is no support in the observations for the existence of a dose threshold in the occurrence of seizures.

DISCUSSION

The age-specific incidence rates of unprovoked seizures in this cohort are similar to incidence rates in the United States and England.^{46,47} And, the incidence of febrile seizures are similar to those reported in the United States and Europe^{46,47} but low compared to rates reported from Japan,⁴⁸ suggesting that the ascertainment of febrile seizures in the study group was possibly less complete than that of afebrile seizures. However, Tsuboi's estimate of 6.7% is based on all episodes involving a fever of 38°C or higher. The prevalence of concomitant seizures and mental retardation in the study sample, 22.7%, is consistent with that reported in the literature.

These data have their limitations. There is the possibility of misclassification bias in three areas (presence of seizures, precipitating causes, and radiation dose). Retrospectively, we cannot know how thoroughly the examining physician inquired for the occurrence of seizures nor, if the latter were recorded, the occurrence of an acute precipitating event. Nor can it be known how often an accompanying known cause of seizures was not entered into the clinical record. Finally, some study subjects migrated during the study and were lost to follow-up, so that, the years at risk of a recorded seizure are

対数尤度比検定の結果を付表4に示した。

8～15胎内週齢群及びすべての胎内週齢を合計した群に関する表1のデータにL-Qモデル及びQモデルを当てはめた場合、及びexpL-Qモデル及びexpQモデルを当てはめた場合の回帰分析の結果を、それぞれ付表5並びに6に示した。L-Q及びQモデルを用いてもLモデルに比べて適合度がよくなることはなく、また、expL-Q及びexpQモデルの利用もexpLモデルに比べて適合度は改良されない。

線量反応関係に閾値が存在するか否かを調べるために、8～15週齢群及び合計した全胎内週齢群のデータに線量閾値を仮定したL及びexpLモデルを当てはめた。付表7及び8にその結果を示した。最大の対数尤度値に基づく閾値の推定線量値のいずれも0より有意に大きくはない。したがって、今回の結果において、痙攣の発生に閾値の線量値の存在を支持する所見はない。

考 察

この調査コホートにおける原因不明の痙攣の年齢別発生率は米国及び英国の発生率と類似している。^{46,47} また、発熱性痙攣の発生率は米国及び西欧諸国で報告されたものと類似しているが、^{46,47} 日本の他の報告よりも低い。⁴⁸ これは、今回の調査対象群における発熱性痙攣の確認が無熱性痙攣の場合よりも恐らく不完全であったことを示唆している。しかし、坪井が得た6.7%という推定値は38°C以上の発熱に伴った全例に基づくものである。今回の調査集団における随伴性痙攣及び重度精神遅滞の有病率22.7%は文献に報告されているものと一致している。

本報で示したデータに限界がある。すなわち、三分野(痙攣の有無、急発原因及び放射線量)に分類上の誤りによる偏りが存在する可能性がある。遡及的に言えば、診察担当医が痙攣の発生について詳細に尋ねたか、あるいは、痙攣が記録された場合も、その急発原因についてどの程度詳細に調べたかはわからない。また、痙攣の既知の付随原因が臨床記録に記入されなかった頻度を知ることもしできない。最後に、調査対象者の中には本調査期間中に転出したために経過観察からの脱落者もいるので、記録された痙攣についての観察年数は全対象者に対して

not the same for all individuals. Losses to follow-up could lead to an underestimation of the overall frequency of seizures but there is no evidence that such losses are related to dose.

Limited experience with nonhuman primates exposed to 2-4 Gy of ionizing radiation at periods of intrauterine development corresponding to the 8-15th week in the human or shortly thereafter reveals an altered brain structure and functional defects, e.g., diminished visual acuity. However, there has not been a report of radiation-related seizures in these animals although the doses were considerably higher than in our study. Thus, these findings do not help us to interpret ours.

Our findings can be briefly summarized as follows: No cases of seizures were recorded among individuals exposed 0-7 weeks after fertilization at doses higher than 0.10 Gy. The highest frequency of seizures is seen in the highest dose groups at 8-15 weeks after fertilization. When the mentally retarded survivors are included, there is a consistent dose-response relationship for unprovoked seizures in the period 8-15 weeks following fertilization. This is seen in all of the analyses presented here. There is no evidence of a significant dose-response relationship for unprovoked seizures in any other gestational age category. The frequency of febrile seizures, on the other hand, cannot be shown to be related to dose in any gestational age category. That the 8-15th week may be a vulnerable time for exposure of the human fetus to radiation with subsequent development of seizures is recorded in two case reports.¹⁷ The first involved a male exposed in the 2nd-4th month of gestation in the course of his mother's radiotherapy (dose unknown) for uterine myomatosis. He subsequently developed epilepsy at the age of 3.5 years. The second was a female, exposed during the 2nd-3rd month, again in the course of treatment of uterine myomatosis in the mother (dose unknown), who developed epilepsy at 2 years of age. But these cases too are difficult to place into perspective, for they provide no information on the frequency of such findings.

When the mentally retarded are excluded, the relationship becomes less clear, for most of the subjects exposed to high doses are removed, leaving little possibility of detecting a dose-response relationship. However, there is suggestive, but not statistically significant evidence from the stratified analysis that within the 8-15 week period the risk of unprovoked

seizures is higher than in the lower dose groups. This is not the same for all individuals. Losses to follow-up could lead to an underestimation of the overall frequency of seizures but there is no evidence that such losses are related to dose.

ヒト以外の霊長類に関する研究は少ないが、ヒトにおける胎内週齢8～15週あるいはその少し後に相当する子宮内発達期間において、2-4 Gyの電離放射線照射後に脳構造の変化並びに視力の低下などの機能障害が報告されている。しかし、用いられた線量は本調査の場合よりはるかに高いにもかかわらず、これらの動物において放射線関連の痙攣が認められたという報告はない。したがって、これらの所見は我々の所見の解釈には有益でない。

我々の得た所見は以下のように要約することができる。受胎後0-7週で被曝し、線量が0.01 Gy以上であっても痙攣は記録されていない。受胎後8-15週で被曝した最高線量群において痙攣の頻度が最も高いと認められた。重度精神遅滞者を含めた場合、受胎後8～15週齢の被曝者に対して原因不明の痙攣に一貫した線量反応関係が認められる。これは本報で示したすべての解析で認められる。他の胎内週齢群では原因不明の痙攣に有意な線量反応関係は観察されない。他方、発熱性痙攣の頻度については、いずれの胎内週齢群においても、線量との関係を示すことはできない。ヒト胎児の8～15胎内週齢が、その後の痙攣発生をもたらす危険期間であることを示す症例報告¹⁷が二つある。最初の例は、母親が子宮筋腫の放射線治療（線量不明）を受けたことにより受胎後2～4か月の時に被曝した男性である。この男性はその後3.5歳でてんかんを発症した。2番目の例は、やはり母親の子宮筋腫治療（線量不明）中に受胎後2～3か月で被曝し、2歳でてんかんを発症した女性である。しかし、この種の所見の頻度に関する情報が得られないので、この2例からは全体像を把握することはできない。

重度精神遅滞者を除外した場合、この関係は不明瞭になる。すなわち、高線量被曝者の大部分が除外され、線量反応関係を探知できる可能性が少なくなるからである。しかし、層化解析から、8～15週齢群においては、0.1 Gy以上での原因不明の痙攣のリスク

seizures after a dose of 0.1 Gy or greater is higher than after lesser doses. In addition, both the linear and the exponential-linear analyses suggest that a dose-response relationship exists in the period 8-15 weeks after fertilization. For febrile seizures, there is again no evidence of a relationship to dose nor gestational age at exposure.

Which of these analyses, that based on the inclusion or the exclusion of the mentally retarded, should be given the greater weight? The answer to this question hinges ultimately on the mechanisms underlying the occurrence of seizures and mental retardation following prenatal exposure to ionizing radiation, and these are presently unknown. If seizures can arise by two independent mechanisms, both possibly dose related, one of which causes seizures and the other causes mental retardation in some individuals who are then predisposed to develop seizures, the mentally retarded must necessarily be excluded if one is to explore the dose-response relationship associated with the first mechanism. If, however, mental retardation and seizures arise from a common brain defect, which manifests itself in some instances as mental retardation and in others as seizures, then the mentally retarded should not be excluded. At present the only evidence arguing for a common radiation-related developmental defect is the occurrence of ectopic gray areas in some instances of both disorders. But, even this evidence, is difficult to put into perspective, for while it is known that ectopic gray areas occur among some of the radiation-related instances of mental retardation, the observation of ectopia in individuals with seizures is based on other studies. As yet, there has been no investigation of the frequency of occurrence of ectopic gray areas among the prenatally exposed with seizures but no mental retardation. Magnetic resonance imaging could possibly provide a noninvasive means for such a study.

がそれ以下の線量の場合よりも高いことが、統計学的に有意にはないが示唆されている。更に、線形及び指数線形モデルによる解析から、受胎後8～15週胎群に線量反応関係を示唆する。発熱性痙攣の場合は、線量への関係も被曝時胎内週齢との関係も認められない。

重度精神遅滞者を含めた解析と除外した解析のいずれを重視すべきであろうか。この疑問に対する答えは、電離放射線被曝後の痙攣及び重度精神遅滞発生の基本的な機序によって最終的には決まるが、この機序については現在のところ不明である。痙攣が線量と関連した二つの独立した機序により生ずるものであって、そのうち一方により痙攣が発生し、他方により一部の人に重度精神遅滞が生じて痙攣が起こりやすくなるとすれば、前者の機序に関連した線量反応関係を究明する場合には、重度精神遅滞者を当然除外すべきである。しかし、重度精神遅滞及び痙攣が共通の脳欠損から発生し、それがあつた例では前者として、またある例では後者として発現するとすれば、重度精神遅滞者を除外すべきではない。放射線に関連した共通の発達障害がその根底にあることを支持する唯一の証拠は、現在のところ両方の症例の一部に灰白質の異所的存在が認められることである。しかし、この所見も正しく評価することは困難である。なぜなら、放射線に起因する重度精神遅滞者の一部に異所的な灰白質領域が起こることは知られているが、痙攣例における異所的存在の観察は他の研究に基づくからである。痙攣を発症するが重度精神遅滞者ではない胎内被曝者における異所的な灰白質領域の発生頻度に関する研究は、現在までのところ行われていない。これを調べるために、磁気共鳴画像法は非観血的方法として用いることができるかもしれない。

APPENDIX 1 RELATIVE RISK OF THE OCCURRENCE OF SEIZURES IN THE 0.50+ Gy DOSE GROUP AGAINST THE
"CONTROL" (<0.01 Gy) GROUP BY SEX

付録1 “対照群”(<0.01 Gy)と0.50+ Gy 群の痙攣発生との相対リスク, 男女別

Gestational age (week)	Male		Female		Homogeneity		Both sexes	
	Risk ¹ ratio	90% confidence interval of risk ratio ²	Risk ¹ ratio	90% confidence interval of risk ratio ²	χ^2 df=1	P	Risk ³ ratio	90% confidence interval of risk ratio ⁴
(A) Including severely mentally retarded cases								
All seizures								
All	2.26	0.54-7.16	3.91Sug	0.88-13.2	0.34	0.56	2.88*	1.21-6.81
8-15	7.26Sug	0.78-51.1	14.60*	1.24-149	0.23	0.64	9.73**	2.94-32.2
Febrile seizures								
All	1.17	0.05-6.96	0	0 -13.0	0.01	0.94	0.84	0.34-2.08
8-15	0	0 -32.9	0	0 -204	0.08	0.78	0	- -
Unprovoked seizures								
All	4.51	0.63-21.2	6.45*	1.37-23.9	0.11	0.75	5.50**	2.19-13.8
8-15	22.22*	1.50-649	29.60*	1.82-867	0.02	0.88	25.41**	7.19-89.8
(B) Excluding severely mentally retarded cases								
All seizures								
All	1.06	0.05-6.08	3.46	0.52-14.4	0.80	0.37	1.98	0.40-9.82
8-15	0	0 -51.3	18.25	0.42-306	0.69	0.41	5.65	0.04-757
Febrile seizures								
All	1.66	0.07-10.1	0	0 -16.4	0.00	0.99	1.15	0.67-1.98
8-15	0	0 -97.2	0	0 -475	0.04	0.84	0	- -
Unprovoked seizures								
All	0	0 -15.2	6.02Sug	0.83-27.8	0.61	0.43	3.25	0.44-23.9
8-15	0	0 -480	37.00Sug	0.64-1437	0.48	0.49	14.89	0.33-679

¹Crude estimate. Sug Significant at the 10% level, * at the 5% level, ** at the 1% level (Fisher's exact test, one-tailed).

粗推定値. Sug 10%水準で有意, * 5%水準で有意, ** 1%水準で有意 (Fisherの精密片側検定).

²Exact confidence interval. 精密な信頼区間.

³Mantel-Haenszel summary estimate for two stratified 2x2 tables. Sug Significant at the 10% level, * at the 5% level, ** at the 1% level (Mantel-Haenszel test, one-tailed).

二つの層化2x2表に対するMantel-Haenszel要約推定値. Sug 10%水準で有意, * 5%水準で有意, ** 1%水準で有意 (Mantel-Haenszel検定, 片側検定).

⁴Test-based confidence interval. 検定に基づく信頼区間.

APPENDIX 2 RELATIVE RISK OF THE OCCURRENCE OF SEIZURES IN THE 0.50+ Gy DOSE GROUP AGAINST THE "CONTROL" (<0.01 Gy) GROUP BY CITY

付録2 “対象群”(<0.01 Gy)と0.50+ Gy 群との痙攣発生の相対リスク, 都市別

Gestational age (week)	Hiroshima		Nagasaki		Homogeneity		Both cities	
	Risk ¹ ratio	90% confidence interval of risk ratio ²	Risk ¹ ratio	90% confidence interval of risk ratio ²	χ^2 df=1	P	Risk ³ ratio	90% confidence interval of risk ratio ⁴
(A) Including severely mentally retarded cases								
All seizures								
All	1.76	0.43-5.29	8.22*	1.51-36.3	2.33	0.13	2.90*	1.22-6.89
8-15	2.38	0.09-18.3	+	+ +	3.07	0.08	9.21**	2.59-32.8
Febrile seizures								
All	1.10	0.05-6.26	0	0 -23.0	0.06	0.81	0.87	0.46-1.64
8-15	0	0 -20.3	+	+ +	0.22	0.64	0	- -
Unprovoked seizures								
All	2.67	0.41-10.6	16.78**	2.57-101.1	2.41	0.12	5.37**	2.12-13.6
8-15	6.08	0.19-81.0	+	+ +	1.54	0.22	23.16**	5.68-94.5
(B) Excluding severely mentally retarded cases								
All seizures								
All	1.64	0.26-6.04	3.48	0.13-27.2	0.30	0.59	1.99	0.40-9.92
8-15	0	0 -29.1	+	+ +	1.76	0.18	5.71	0.04-79.6
Febrile seizures								
All	1.43	0.07-8.24	0	0 -35.1	0.09	0.76	1.16	0.64-2.12
8-15	0	0 -57.9	+	+ +	0.18	0.67	0	- -
Unprovoked seizures								
All	2.08	0.09-12.7	7.10	0.24-71.8	0.57	0.45	3.21	0.44-23.7
8-15	0	0 -111.5	+	+ +	0.94	0.33	14.28	0.21-95.5

See the footnote in Appendix 1. 付録1の脚注参照.

+ (no entry) means that no seizure cases occurred in the "control" group.

(無記入)は, “対象群”に痙攣症例が発生しなかったことを意味する.

APPENDIX 3 LIKELIHOOD RATIO TEST OF THE LINEAR RESPONSE RELATIONSHIP OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES

付録3 痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量との線形反応関係に関する尤度比検定

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases						Excluding severely mentally retarded cases					
	Const. model vs Full model		Linear model vs Full model		Linear model vs Const. model		Const. model vs Full model		Linear model vs Full model		Linear model vs Const. model	
	$\chi^2_{df=3}$	P ¹	$\chi^2_{df=2}$	P ¹	$\chi^2_{df=1}$	P ²	$\chi^2_{df=3}$	P	$\chi^2_{df=2}$	P	$\chi^2_{df=1}$	P
All seizures												
All	4.75	0.19	1.69	0.44	3.07	0.04	1.53	0.68	1.00	0.61	0.53	0.23
0-7	3.65	0.30	2.89	0.24	0.76	0.19	3.65	0.30	2.76	0.25	0.89	0.18
8-15	9.00	0.03	0.64	0.73	8.36	<0.01	2.06	0.56	0.24	0.87	1.82	0.09
16-25	0.16	0.98	0.16	0.92	0.00	0.50	0.36	0.95	0.29	0.87	0.07	0.40
26+	1.28	0.73	1.11	0.58	0.18	0.34	1.20	0.75	0.99	0.61	0.21	0.33
Febrile seizures												
All	5.51	0.13	5.07	0.08	0.43	0.26	5.44	0.14	5.26	0.07	0.18	0.33
0-7	4.03	0.26	3.46	0.18	0.57	0.23	4.02	0.26	3.38	0.18	0.64	0.21
8-15	0.77	0.86	0.36	0.84	0.41	0.26	0.37	0.95	0.32	0.85	0.04	0.41
16-25	4.86	0.18	3.44	0.18	1.42	0.12	4.78	0.19	3.40	0.18	1.38	0.12
26+	3.74	0.29	3.09	0.21	0.65	0.21	3.73	0.29	3.20	0.20	0.53	0.24
Unprovoked seizures												
All	17.34	<0.01	8.16	0.01	9.18	<0.01	10.70	0.01	7.18	0.03	3.52	0.03
0-7	-----	-----	-----	-----	-----	<0.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
8-15	15.73	<0.01	1.82	0.40	13.91	<0.01	6.13	0.11	1.52	0.47	4.60	0.02
16-25	3.78	0.29	2.89	0.23	0.89	0.18	4.11	0.25	2.45	0.29	1.66	0.10
26+	3.62	0.31	3.30	0.19	0.32	0.29	3.04	0.38	2.92	0.23	0.12	0.37

The constant model: $P_i = a$ ($i=1, 2, 3, 4$).

定常モデル

The linear model: $P_i = a + b D_i$.

線形モデル

The full model: $P_i = Y_i/N_i$ (where Y_i is the observed number of cases and N_i is the total number of subjects).

完全モデル: $P_i = Y_i/N_i$ (ただし, Y_i は観察例数を, N_i は総対象者数を示す).

¹Probability of χ^2 values (two-tailed).

χ^2 値の確率 (両側検定).

²Probability of χ^2 values (one-tailed).

χ^2 値の確率 (片側検定).

APPENDIX 4 LIKELIHOOD RATIO TEST OF THE EXPONENTIAL-LINEAR RESPONSE RELATIONSHIP OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES

付録4 痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量との指数線形反応関係に関する尤度比検定

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases						Excluding severely mentally retarded cases					
	Const. model vs Full model		expL model vs Full model		expL model vs Const. model.		Const. model vs Full model		expL model vs Full model		expL model vs Const. model	
	$\chi^2_{df=3}$	P	$\chi^2_{df=2}$	P	$\chi^2_{df=1}$	P	$\chi^2_{df=3}$	P	$\chi^2_{df=2}$	P	$\chi^2_{df=1}$	P
	All seizures											
All	4.75	0.19	1.71	0.43	3.04	0.04	1.53	0.68	1.00	0.61	0.53	0.24
0-7	3.65	0.30	2.88	0.24	0.77	0.19	3.65	0.30	2.82	0.24	0.83	0.18
8-15	9.00	0.03	0.73	0.69	8.27	<0.01	2.06	0.56	0.25	0.88	1.81	0.09
16-25	0.16	0.98	0.16	0.92	0.00	0.50	0.36	0.95	0.30	0.86	0.07	0.40
26+	1.28	0.73	1.11	0.58	0.17	0.34	1.20	0.75	1.00	0.61	0.21	0.33
	Febrile seizures											
All	5.51	0.13	5.08	0.08	0.43	0.26	5.44	0.14	5.26	0.07	0.18	0.33
0-7	4.03	0.26	3.44	0.18	0.59	0.22	4.02	0.26	3.41	0.18	0.61	0.22
8-15	0.77	0.86	0.34	0.84	0.43	0.26	0.37	0.95	0.33	0.85	0.04	0.42
16-25	4.86	0.18	3.62	0.16	1.23	0.13	4.78	0.19	3.64	0.16	1.14	0.14
26+	3.74	0.29	3.10	0.21	0.64	0.21	3.73	0.29	3.21	0.20	0.52	0.24
	Unprovoked seizures											
All	17.34	<0.01	8.19	0.02	9.15	<0.01	10.70	0.01	7.18	0.03	3.52	0.03
0-7	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
8-15	15.73	<0.01	1.94	0.38	13.80	<0.01	6.13	0.11	1.54	0.46	4.58	0.02
16-25	3.78	0.29	2.89	0.24	0.89	0.17	4.11	0.25	2.44	0.29	1.66	0.10
26+	3.62	0.31	3.29	0.19	0.34	0.28	3.04	0.38	2.91	0.23	0.13	0.36

The constant model: $P_i = 1 - \exp(-a)$. (i=1, 2, 3, 4)

定常モデル

The exponential-linear (expl) model: $P_i = 1 - \exp[-(a + b D_i)]$.

指数線形 (expl) モデル

The full model: $P_i = Y_i/N_i$ (where Y_i is the observed number of cases and N_i is the total number of subjects).

完全モデル: $P_i = Y_i/N_i$ (ただし, Y_i は観察例数, N_i は総対象者数を示す).

See the footnote of Appendix 3.

付録3の脚注参照.

APPENDIX 5 LINEAR-QUADRATIC AND QUADRATIC RESPONSE RELATIONSHIP OF SEIZURES TO GROUPED DS86
UTERINE-ABSORBED DOSES

付録5 痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量との線形-2次及び2次反応関係

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases							Excluding severely mentally retarded cases							
	a	b (Gy ⁻¹)	S _b (Gy ⁻¹)	c (Gy ⁻²)	S _c (Gy ⁻²)	X ² _{Res}	P _{Res}	a	b (Gy ⁻¹)	S _b (Gy ⁻¹)	c (Gy ⁻²)	S _c (Gy ⁻²)	X ² _{Res}	P _{Res}	
All seizures															
All	L-Q	4.219	-0.065	0.099	0.150	0.123	0.40	0.53	4.019	-0.044	0.106	0.107	0.156	0.59	0.44
	Q	4.043			0.077	Sug0.049	0.74	0.69	3.905			0.048	0.062	0.72	0.70
8-15	L-Q	2.705	0.034	0.196	0.197	0.257	0.10	0.75	2.700	0.049	0.213	0.130	0.391	0.11	0.74
	Q	2.788			0.237*	0.118	0.13	0.94	2.807			0.208	0.216	0.17	0.92
Febrile seizures															
All	L-Q	2.710	-0.103*	0.061	0.101	Sug0.069	4.28	0.04	2.739	-0.111*	0.066	0.133	Sug0.093	4.34	0.04
	Q	2.410			-0.009	0.020	5.17	0.07	2.432			-0.007	0.033	5.20	0.07
8-15	L-Q	1.752	0.059	0.169	-0.085	0.281	0.03	0.86	1.761	0.059	0.184	-0.102	0.411	0.03	0.86
	Q	1.847			-0.021	0.113	0.15	0.93	1.798			-0.028	0.113	0.18	0.91
Unprovoked seizures															
All	L-Q	1.496	0.034	0.071	0.058	0.098	4.38	0.04	1.295	0.056	0.075	-0.007	0.122	4.04	0.04
	Q	1.567			0.100*	0.049	4.85	0.09	1.404			0.079	0.065	5.20	0.07
8-15	L-Q	0.939	0.093	0.166	0.159	0.236	0.77	0.38	0.940	0.103	0.185	0.106	0.386	0.80	0.37
	Q	1.070			0.280**	0.120	1.41	0.49	1.043			0.313	Sug0.228	1.38	0.50

Model: (L-Q) $P_i = a + b D_i + c D_i^2$, (Q) $P_i = a + c D_i^2$.

モデル

X²_{Res} has two (Q) or one (L-Q) degrees of freedom.

X²_{Res} の自由度は2 (Q) 又は1 (L-Q).

See the descriptions and significance levels in Table 3.

表3の記述及び有意水準を参照。

APPENDIX 6 EXPONENTIAL-LINEAR-QUADRATIC AND EXPONENTIAL-QUADRATIC RESPONSE RELATIONSHIP OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES

付録6 痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量との指数線形-2次及び指数2次反応関係

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases							Excluding severely mentally retarded cases						
	a	b (Gy ⁻¹)	S _b (Gy ⁻¹)	c (Gy ⁻²)	S _c (Gy ⁻²)	X ² _{Res}	P _{Res}	a	b (Gy ⁻¹)	S _b (Gy ⁻¹)	c (Gy ⁻²)	S _c (Gy ⁻²)	X ² _{Res}	P _{Res}
All seizures														
All														
expL-Q	4.312	-0.069	0.103	0.161	0.131	0.40	0.53	4.102	-0.046	0.111	0.112	0.164	0.59	0.44
expQ	4.127			0.083	Sug0.054	0.75	0.69	3.983			0.051	0.066	0.73	0.69
8-15														
expL-Q	2.745	0.027	0.206	0.240	0.293	0.09	0.76	2.739	0.046	0.225	0.152	0.439	0.11	0.74
expQ	2.808			0.273*	0.151	0.11	0.95	2.835			0.231	0.253	0.16	0.92
Febrile seizures														
All														
expL-Q	2.749	-0.105*	0.062	0.103	Sug0.070	4.26	0.04	2.777	-0.114*	0.067	0.136	Sug0.094	4.33	0.04
expQ	2.440			-0.010	0.020	5.17	0.07	2.467			-0.007	0.033	5.20	0.07
8-15														
expL-Q	1.768	0.061	0.166	-0.087	0.187	0.03	0.86	1.777	0.064	0.175	-0.109	0.238	0.03	0.86
expQ	1.865			-0.020	0.252	0.18	0.91	1.813			-0.026	0.216	0.19	0.91
Unprovoked seizures														
All														
expL-Q	1.508	0.033	0.073	0.065	0.104	4.38	0.04	1.304	0.057	0.077	-0.005	0.127	4.05	0.04
expQ	1.574			0.107*	0.055	4.81	0.09	1.410			0.084	0.070	5.17	0.08
8-15														
expL-Q	0.944	0.084	0.173	0.207	0.275	0.76	0.38	0.945	0.097	0.196	0.141	0.450	0.80	0.37
expQ	1.044			0.328*	0.158	1.24	0.54	1.023			0.360	Sug0.280	1.25	0.54

Model: (expL-Q) $P_i = 1 - \exp[-(a + b D_i + c D_i^2)]$, (expQ) $P_i = 1 - \exp[-(a + c D_i^2)]$.

モデル

X²_{Res} has two (expQ) or one (expL-Q) degrees of freedom.

X²_{Res} の自由度は2 (expQ) 又は1 (expL-Q)。

See the descriptions and significance levels in Table 3.

表3の記述及び有意水準を参照。

APPENDIX 7 THRESHOLD AND MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATE OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES
 BASED ON A LINEAR RESPONSE MODEL

付録7 線形反応モデルに基づく、痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量の関係における閾値及び最大尤度推定値

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases						Excluding severely mentally retarded cases					
	a	b	S _b	χ^2_{Res}	P _{Res}	T	a	b	S _b	χ^2_{Res}	P _{Res}	T
All seizures												
All	4.078	0.100	Sug0.062	0.48	0.79	0.23	3.925	0.061	0.073	0.59	0.74	0.23
8-15	2.706	0.255*	0.125	0.06	0.97	0.15	2.704	0.171	0.164	0.06	0.97	0.11
Unprovoked seizures												
All	1.442	0.090*	0.040	3.88	0.14	0.04	1.280	0.069	Sug0.044	3.73	0.15	0.04
8-15	0.902	0.256**	0.105	0.53	0.77	0.08	0.907	0.192	Sug0.126	0.53	0.77	0.04

A linear (L) model: $P_i = a + b D_i - T$ ($i=1, 2, 3, 4$) was applied for grouped response data.

線形(L)モデル $P_i = a + b(D_i - T)$ ($i=1, 2, 3, 4$) を反応区分別データに適用した。

Threshold (T) is expressed in gray. No estimate of the threshold in the above analyses is significant from zero.

閾値(T)は gray で示した。上記解析のいずれの閾値の推定値も0と有意に異ならない。

See the descriptions and significance levels in Table 3.

表3の記述及び有意水準を参照。

APPENDIX 8 THRESHOLD AND MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATE OF SEIZURES TO GROUPED DS86 UTERINE-ABSORBED DOSES
 BASED ON AN EXPONENTIAL-LINEAR RESPONSE MODEL

付録8 指数線形反応モデルに基づく、痙攣とグループ DS86 子宮吸収線量の関係における閾値及び最大尤度推定値

Gestational age (week)	Including severely mentally retarded cases						Excluding severely mentally retarded cases					
	a	b	S _b	X ² _{Res}	P _{Res}	T	a	b	S _b	X ² _{Res}	P _{Res}	T
All seizures												
All	4.164	0.108	0.069	0.48	0.79	0.23	4.004	0.064	0.079	0.59	0.75	0.23
8-15	2.747	0.297*	0.161	0.06	0.97	0.16	2.744	0.191	0.192	0.06	0.97	0.12
Unprovoked seizures												
All	1.450	0.095*	0.043	3.88	0.14	0.04	1.286	0.072	0.046	3.71	0.16	0.04
8-15	0.903	0.291*	0.131	0.53	0.77	0.09	0.908	0.203	0.139	0.53	0.77	0.04

An exponential-linear (expL) model: $P_i = 1 - \exp \{-[a + b(D_i - T)]\}$ (i=1, 2, 3, 4) was applied for grouped response data.

指数線形 (expL) モデル $P_i = 1 - \exp \{-[a + b(D_i - T)]\}$ (i=1, 2, 3, 4) を反応区分別データに適用した。

Threshold (T) is expressed in gray. No estimate of the threshold in the above analyses is significant from zero.

閾値 (T) は gray で示した。上記解析のいずれの閾値の推定値も 0 と有意に異なるない。

See the descriptions and significance levels in Table 3.

表 3 の記述及び有意水準を参照。

REFERENCES

参考文献

1. PETERMAN MG: Febrile convulsions. *J Pediatr* 41:536-40, 1952
2. PATRICK HT, LEVY DM: Early convulsions in epileptics and in others. *JAMA* 82:375-81, 1924
3. LENNOX MA: Febrile convulsions in childhood: Their relationship to adult epilepsy. *J Pediatr* 35:427-35, 1949
4. ANNEGERS FA, HAUSER WA, ELVEBACK LR, KURLAND LT: The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 29:297-303, 1979
5. LIVINGSTONE S, BRIDGE EM, KADJI L: Febrile convulsions, clinical study with special reference to heredity and prognosis. *J Pediatr* 31:509-12, 1947
6. WALLACE SJ: Spontaneous fits after convulsions with fever. *Arch Dis Child* 52:192-6, 1977
7. NELSON KB, ELLENBERG JH: Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 61:720-7, 1978
8. NELSON KB, ELLENBERG JH: Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 295:1029-33, 1976
9. ANNEGERS JF, HAUSE WA, SHIRTS SB, KURLAND LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316:493-8, 1987
10. VAN DEN BERG BJ, YERUSHALMY J: Studies of convulsive disorders in young children. I. Incidence of febrile and non-febrile convulsions by age and other factors. *Pediatr Res* 3:298-304, 1969
11. FRANTZEN E, LENNOX-BUCHTAL M, NYGAARD A, STENE J: A genetic study of febrile convulsions. *Neurology* 20:909-17, 1970
12. ROCCA WA, SHARBROUGH FW, HAUSER WA, ANNEGERS JF, SCHOENBERG BS: Risk factors for complex partial seizures: A population-based case-control study. *Ann Neurol* 21:22-31, 1987
13. WALLACE SJ: Factors predisposing to a complicated initial febrile convulsion. *Arch Dis Child* 50:943-7, 1975
14. FALCONER MA: Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy. A review. *Epilepsia* 12:13-31, 1971
15. LILLIENFELD AM, PASAMANICK B: Association of maternal and fetal factors with the development of epilepsy. 1. Abnormalities in prenatal and paranatal periods. *JAMA* 155:719-24, 1954
16. RON E, MODAN B, FLORO S, HARKEDAR I, GUREWITZ R: Mental function following scalp irradiation during childhood. *Am J Epidemiol* 116:149-60, 1982
17. GUERKE W, GOETZE W: EEG changes, psychomotor epilepsy and intracranial calcification occurring as late results of radiation therapy. *Clin Elec* 2:146-53, 1971
18. DUNN V, MOCK T, BELL WE, SMITH W: Detection of heterotopic gray matter in children by magnetic resonance imaging. *Mag Res Imag* 4:33-9, 1986
19. MUELLER CF: Heterotopic Gray Matter. *Radiology* 94:357-8, 1970
20. BERGERON RT: Pneumographic demonstration of subependymal heterotopic cortical gray matter in children. *AJR* 101:168-77, 1967

21. MIKHAEL MA, MATTAR AG: Malformation of the cerebral cortex with heterotopia of the gray matter. *J Comput Assist Tomogr* 2:291-6, 1978
22. LAYTON DD: Heterotopic cerebral gray matter as an epileptogenic focus. *J Neuropath* 1:244-9, 1962
23. 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)
24. OTAKE M, YOSHIMARU H, SCHULL WJ: Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry system. RERF TR 16-87
25. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
26. WOOD JW, JOHNSON KG, OMORI Y, YAMAMOTO S, KEEHIN 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)
27. MILTON RC, SHOHJOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
28. KERR GD, SALOMON DK: The epicenter of Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended value. ORNL-TM-5139, Oak Ridge National Laboratory, 1976
29. KERR GD: Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys* 37:487-508, 1979
30. ROESCH WC(Ed): US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report. Volume 1. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 1987
31. MARTINEZ MARTINEZ PFA: Neuroanatomy. Development and Structure of the Central Nervous System. Philadelphia, WB Saunders Co., 1982
32. 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. pp 95-129
33. RAKIC P: Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. *Postgrad Med J* 54(Suppl) 1:25-40, 1978
34. DOBBING J, SANDS J: Quantitative growth and development of the human brain. *Arch Dis Child* 48:757-67, 1973
35. MOLE RH: Consequences of prenatal radiation exposure for postnatal development: A review. *Int J Radiat Biol* 42:1-12, 1982
36. ICRP: Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus. *Annals of the ICRP* 16(4):1-43, 1986 (see also ICRP Publication No.49)
37. MANTEL N, HAENSZEL W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22:719-48, 1959
38. MANTEL N: Chi-square tests with one degree of freedom: Extension of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc* 58:690-700, 1963
39. MIETTINEN OS: Estimability and estimation in case-reference studies. *Am J Epidemiol* 103:226-35, 1976
40. THOMAS DG: Exact confidence limits for the odds ratio in a 2x2 table. *Appl Stat* 20:105-10, 1971
41. FLEISS J: Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd edition. California, Wadsworth, 1981
42. LEA DE: Actions of Radiations on Living Cells. 2nd edition. New York, Cambridge University Press, 1955

43. MOLE RH: Irradiation of the embryo and fetus. *Br J Radiol* 60:17-31, 1987
44. OTAKE M: Statistical methods in various special studies at RERF bomb survivors: Data utilization and analysis. Ed by Prentice RL, Thompson DJ. SIAM, 1983. pp 112-26
45. OTAKE M, SCHULL WJ: Analysis and interpretation on deficits of the central nervous system observed in the in utero exposed survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Jpn J Applied Statist* 15:163-80, 1986
46. ROSS EM, PECKHAM CS, WEST PB, BUTLER NR: Epilepsy in childhood: Findings from the National Child Development Study. *Br Med J* 280:207-10, 1980
47. HAUSER WA, KURLAND LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16:1-6, 1975
48. TSUBOI T: Genetic aspects of febrile convulsions. *Hum Genet* 38:169-73, 1977